

Cerrahi sonrası hızlı tekrarlayan andiferansiye uterin sarkom Rapid recurrence of undifferentiated uterine sarcoma after surgery

Aşkar N¹ Bayrak Z¹ Demirtaş G S¹ Terek M C¹ Dikmen Y¹ Zekioğlu O²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Uterus sarkomları tüm jinekolojik malignitelerin %1'ini ve uterus malignitelerinin de %3-7'sini oluştururlar. Erken evrede tanı konulan hasta oranı yüksek olmasına rağmen sağkalım oranı düşük bir hastalıktır. Hastalar kliniğe genellikle anormal vajinal kanama, abdominal rahatsızlık ve pelvik kitle yakınması ile başvururlar. Uterus sarkomlar hızlı ilerleyen tümörlerdir; bölgesel yinleme ve uzak metastaz yapma eğilimleri fazladır. Hastalarda %34-64 arası nüks bildirilmiştir. Nükslerin büyük çoğunluğu ilk iki yıl içinde görülür. Burada sunduğumuz olgu 52 yaşında postmenopozal dönemde kadın kliniğimize kasık ağrısı yakınması ile başvurmuştur. Hastanın yapılan alt abdomen manyetik rezonans incelemesinde uterus fundustan kaynaklanan 15x11 cm kitle dejenerer myom nüvesi lehine değerlendirilmiş ve hastaya abdominal total histerektomi ve sol salpingoofektomi uygulanmıştır. Patoloji sonucu andiferansiye uterin sarkom olarak gelen olguda cerrahi sonrası 25. günde alt abdomino-pelvik bilgisayarlı tomografi ile cerrahi yapılan yere uyan bölgede 10x7 cm nüks semisolid kitle lezyonu izlenmiştir. Bu olgu sarkom tanı hastalarda kısa süre içinde nüks görülebileceğini göstermesi açısından örnek bir olgudur.

Anahtar Sözcükler: Sarkom, uterus, nüks.

Summary

Uterine sarcoma is a tumor accounting for only 1% of female genital tract malignancies and between 3% and 7% of uterine tumors. Although a high percentage of patients are diagnosed in the early stages, the survival rates are low. The patients usually present with abnormal vaginal bleeding, abdominal discomfort and pelvic masses.

Uterine sarcomas are rapidly progressive tumors. Regional recurrence and distant metastasis are high. About 34-64% patients were reported with relapses. The majority of relapses occur within the first two years. In this case a 52 year old postmenopausal woman was admitted to our hospital with complaint of abdominal pain. MRI (magnetic resonance imaging) of the lower abdomen showed the mass 15 x 11 cm in size arising from the fundus of uteri and was evaluated as a degenerate leiomyoma and a total abdominal hysterectomy and left salpingoophorectomy were performed. The pathology report showed that it was an undifferentiated uterine sarcoma. The low abdominopelvic CT (computed tomography) was performed on the 25th day after surgery and a 10 x 7 cm semisolid mass recurrence in the surgical region was observed.

This case study report is an example to show that patients diagnosed with uterine sarcoma have a high risk of recurrence.

Key Words: Sarcoma, uterus, recurrence.

Giriş

Uterin sarkomlar tüm jinekolojik malignitelerin %1'ini ve uterus malignitelerinin de %3-7'sini oluştururlar (1,2). En sık görülen üç histolojik tipi malign mikst müllerian tümör (MMMT), leiomyosarkom ve endometrial stromal sarkomdur. Diğer tipler %5 oranında görülür.

Hastalar kliniğe genellikle vajinal kanama yakınması ile başvururlar. Daha az sıklıkla abdominal kitle ve ağrı yakınması mevcuttur. Uterusa ait kanama şikayeti ile değerlendirilip endometrial küretaj yapılan olgularda sarkom tanısı her zaman cerrahi öncesi konulamaz (3). Tanı genellikle histerektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde koyulur. Tanıda en önemli ölçüt mitoz sayısıdır ve 10 büyük büyütme alanında 10 ya da daha fazla mitoz görülmesi tanı koydurur. Adneksiyal yayılım, lenf bezi metastazı, tümör büyüklüğü, peritoneal sitolojik bulgular ve myometrial invazyon derinliği hastalısız

Yazışma Adresi: Gülşah Selvi DEMİRTAŞ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Makalenin Geliş Tarihi: 03.08.2010 Kabul Tarihi:20.10.2010

sağkalım ile bağlantılıdır (4). Burada sunduğumuz olgu postmenapozal dönemde olup, pelvik kitle, myom ön tanısı ile yatırılıp opere edilen ve hızlı nüks saptanan sarkom olgusudur. Bu olgu sunumu sarkomların erken nüks edebileceğini göstermesi açısından önemli bir olgudur.

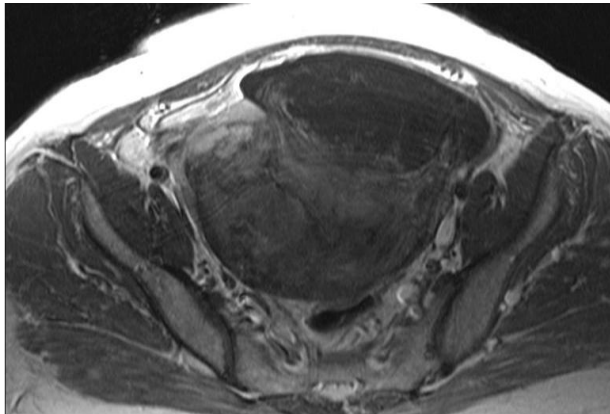
Uterus sarkomlu hastalarda %34-64 arası nüks bildirilmiştir (5). Nükslerin büyük çoğunluğu ilk iki yıl içinde görülür (6). Evre I olguların %50'sinde ve evre II-IV olguların %90'ında nüks görülmektedir. Pelvik nüksler %14-43, uzak metastazlar %25-52 olarak bildirilmiştir. En sık görülen akciğer ve abdominal (periton, seroza) metastazlardır ve ikisinin toplamı uzak metastazların %80'ini oluşturmaktadır.

Bu olgu sunumunda cerrahi sonrası 25.günde nüks ile gelen andiferansiye malign mezenkimal tümör sunulmuştur.

Olgu Sunumu

52 yaşında, kadın hasta kliniğimize kasık ağrısı şikayeti ile başvurdu. İki yıldır postmenopozal dönemde olan hastanın 2 normal spontan vajinal doğumu ve 1 spontan abortusu öyküsü vardı. Hastanın özgeçmişinde over kisti nedeniyle sağ salpingo-ooforektomi operasyonu mevcuttu. Laboratuvar değerleri; CA125: 54.42 U/ml; CEA 0.96 U/ml; CA 19-9: 15.45 U/ml; CA15-3: 17.41 U/ml; lökosit sayısı: 8860/mm³; hematokrit: %30.6; hemoglobin: 9.7 g/dL; trombosit sayısı: 222000/mm³, karaciğer fonksiyon testleri, üre ve kreatinin normal olarak bulundu.

Yapılan transvajinal ultrasonografisinde uterus fundustan köken alan 101 x 119 mm boyutlarında myom ile uyumlu oluşum izlendi. Alt abdominal manyetik rezonans incelemede uterus fundus kranial komşuluğunda 15x11 cm boyutlarında uterusu bası etkisi oluşturmuş subseröz dejenere myom ya da sol adneksiyal orijinli olabilecek semisolid kitle lezyonu saptanan olguda endometrial kavite ve uterus normal sınırlarda bulundu. Sol over normal saptandı (Şekil-1).



Şekil-1. Olgunun ilk cerrahi öncesi manyetik rezonans koronal (A) ve aksial görüntüleri (B).

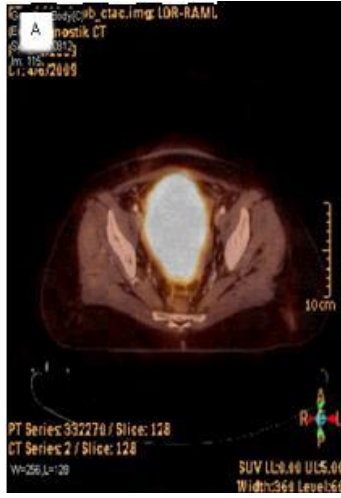
Hastaya abdominal total histerektomi ve sol salpigoooforektomi uygulandı. Batın gözleminde nekroze olmuş, dejenere myom görünümünde, uterus fundal yüzden köken alan, düzgün olmayan, dev boyutta yaklaşık 15 cm çapta kitle izlendi. Kitle, Douglas boşluğuna uzanım göstermekte, sigmoid kolon ve rektum ön yüzüne yapışıklıklar izlenmekte idi. Üst batın organlarının palpasyonu normaldi, omentum normal olarak izlendi. Cerrahi sırasında 2 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı.

Patoloji sonucu andiferansiye uterin sarkom olarak gelen hasta multidisipliner jinekolojik onkoloji konseyinde görüşüldü. Kemik sintigrafisi, abdominopelvik ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilerek hastanın tekrar değerlendirilmesi önerilen hastanın kontrol alt abdominal BT'de cerrahi yapılan bölgeye uyan yerde 10 x 7 cm semisolid kitle lezyonu izlendi. Hastaya metabolik görüntüleme yapıldı ve pelvis girimine yakın alanda 114 x 87 x 100 mm boyutlara ulaşan SUV değeri 7.5 olan hipermetabolik özellikte kitle lezyonu izlendi (Şekil-2).



Şekil-2. Nüks kitlenin PET-BT (A) ve BT (B) aksial kesit görüntüleri.

Uzak metastaz saptanmadı. Olgu kliniğimize operasyon için tekrar yatırıldı. Kitle laparotomi ile ekstirpe edildi. Patoloji sonucu nüks sarkom olarak bildirildi (Şekil-3). Hasta, postoperatif radyoterapi aldı. Üç aylık aralarla kontrol tetkikleri yapılmaktadır.



Şekil-3. Nüks kitlenin A: makroskopik görünümü, B: mikroskopik görünümü [Atipik mitoz, nükleol belirginliği gösteren tümör hücreleri (HE x 200). İmmunohistokimyasal olarak Demisin negatif, düz kas aktin negatif, Ki67 %10 pozitif]

Tartışma

Uterin sarkomlar tüm jinekolojik malignitelerin %1'ini ve uterus malignitelerinin de %3-7'sini oluştururlar (1-2). En sık rastlanan yakınma anormal vaginal kanamadır. Hastalar genellikle postmenopozal kanama yakınması ile başvurur (%50-75) ve bu bulgu hastaların yaklaşık 2/3'ünde erken tanı konmasını sağlar. Kanama dışında diğer sık rastlanan yakınmalar, karın ağrısı ve distansiyon (%20-30), menstrüel düzensizlik (%15), üriner yakınmalar (%10), barsak yakınmaları ve infertilitedir (7). Vellanki ve ark.nın bildirdikleri bir olgu sunumunda 40 yaşında alt abdomen ağrısı ile başvuran yirmi haftalık gebelik cesametinde uterusu sahip bir olgudan bahsedilmiştir (8). Olgumuzda ise ilk başvuru yakınması kasık ağrısı olmuştur. Leiomyom ön tanısı ile opere edilen olgularda uterin sarkom saptama insidansı %0.13 ile %0.7 arasında değişmektedir (7). Leiomyom ve uterin sarkom belirtilerinin genellikle benzer olduğu bu nedenle sarkomun cerrahi öncesi zor tanınabileceği unutulmamalıdır. Bizim olgumuzda kitlenin adneksial kökenli olup olmadığının araştırılması amacıyla preoperatif MR istenmiştir. İncelemede kitle subseröz dejenere myom olarak değerlendirilmiştir. Fraksiyone küretaj kaviteye girilememesi nedeniyle yapılamamıştır. Ultrasonografik görüntüleme ve endometrial örneklemenin tanıda sınırlı değeri olsa da hastaların ilk değerlendirilmesinde, kitlenin tespitinde, gerekse komşu organlarla ilişkisinin gösterilmesinde ve belli aralıklarla yapıldığında kitlenin büyüme hızının tespitinde ultrasonografi elimizdeki en faydalı tanı yöntemidir. Sarkomların Ober sınıflandırması Tablo-1'de belirtilmiştir.

Tablo-1: Sarkomların Ober sınıflandırması.

	HOMOLOG	HETEROLOG
SAF	Stromal sarkom	Rabdomyosarkom
	Leiomyosarkom	Kondrosarkom
	Angiosarkom	Osteosarkom
	Fibrosarkom	Liposarkom
MİKST	Karsinosarkom	Mikst Müllerian Tümör

Nükslerin %60'ı tedaviden sonra ilk yıl içinde, büyük çoğunluğu ise 2 yıl içinde görülür (6). Lokal ve uzak metastaz için risk faktörleri; evre, tümörün boyutu, mitotik aktivite ve tümörün histolojik derecesidir. 250 rekürren sarkom olgusunu içeren bir çalışmada %14 pelvik relaps, %33 uzak metastaz ve %53 hem pelvik relaps hem uzak metastaz saptanmıştır (9). Olgumuzda nüks postoperatif 25. günde yaklaşık 10 x 7 cm'lik kitle ile ortaya çıkmış olup uzak metastaz saptanmamıştır. İlk nükslerin %80'i uzak metastaz olup, en sık görülen uzak metastazlar akciğer (%28-32) ve abdominal (periton, seroza; %13-24) metastazlardır ve ikisinin toplamı uzak metastazların %80'ini oluşturmaktadır.

Kurjak ve ark.nın çalışmasında (10) Doppler sonografi ile sarkomlarda rezistans indeksi myomlara göre oldukça düşük bulunmuştur. Preoperatif endometriyal küretaj aracılığı ile uterus sarkomlarında tanı oranı ancak %4 olarak bildirilmektedir. Bizim olgumuzda da MR sonucu dejenere myom olarak gelmiştir. Primer uterus leiomyosarkomların dejenere benign leiomyomlardan kesin olarak ayırt ettirebilecek karakteristik görüntüleme özellikleri mevcut değildir. Sarkomlar, nekroz ve kistik değişimlere bağlı yumuşak, makroskopik olarak gri beyaz renkte, kapsüle olmayan ve içinde kanama odakları içeren kitlelerdir.

Sarkomların yeni FIGO evreleme sistemi şu şekildedir (11).

Leiomyosarkomlar

I Tümör uterusu sınırlı

IA <5 cm

IB >5 cm

II Tümör pelviste

IIA Adneksial tutulum

IIB Tümör ekstrauterin pelvik dokuda

III Tümör abdominal dokularda

IIIA tek tarafta

IIIB birden fazla tarafta

IIIC pelvik ve veya paraaortik lenf nodlarına yayılım

IV IVA Mesane ve veya rektum tutulumu

IVB Uzak metastaz

Endometrial stromal ve adenosarkom

I Tümör uterusu sınırlı

IA Tümör myometrial invazyon olmadan endometrium/
endoservikste

IB <1/2 myometrial invazyon

IC > 1/2 myometrial invazyon

II Tümör pelvise sınırlı

IIA Adneksial tutulum

IIB Tümör ekstrauterin dokuda

III Tümör abdominal organlara invaze.

IIIA tek tarafta

IIIB birden fazla tarafta

IIIC pelvik ve veya paraaortik lenf nodlarına yayılım

IV IVA Mesane ve veya rektum tutulumu

IVB Uzak metastaz

Karsinosarkom

Karsinosarkomlar endometrium sarkomları gibi evrelenmelidir.

Tedavide total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenf bezi diseksiyonu, omentektomi, sitoloji için örnek alma ve tüm intraabdominal organların eksplorasyonu yapılmalıdır (12). Olgumuza nüks nedeniyle tekrar laparotomi yapıldı ancak lenfadenektomi yapılamamıştır. Endometrial stromal tümörde östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olduğu için mutlaka bilateral salpingooferektomi yapılmalıdır. Bu tümörlerde reseptör oranına göre hormonoterapi planlanabilir (13). Cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu pelvik nüksü azaltmaktadır ama ileri evrelerde etkisizdir. Endometrial stromal tümörler ve MMT'ler daha radyosensitiflerdir. Kemoterapi ile gerek

tek ajan gerekse kombinasyon tedavileri ile tatmin edici cevaplar alınamamıştır. Hastamıza medikal onkoloji tarafından kemoterapi ve radyoterapi kombine tedavisi kararı alındı. Ancak 2kür sonrası hastanın kemoterapiyi tolere edememesi nedeniyle radyoterapiye devam edilmiştir. Tamoksifen endometrial dokuya agonist etki gösterir ve östrojen replasman tedavisi ya da tamoksifen kullanan hastalar uterin sarkom geliştirme açısından artmış riske sahiptir. Bu gözlem östrojenin endometrial stromal sarkom gelişimde etkili olabileceğini göstermektedir. Östrojen replasman tedavisinin ya da tamoksifen kullanımının kesilmesi antitümör aktivitesi göstermektedir (14). MMT'lerin davranışı ve sitotoksik ajanlara hassasiyeti karsinomlara benzer. Karboplatin, sisplatin ve paklitaksel antitümör aktivitesi gösterir ama sarkomlarda çok etkili değildir.

Evre I-II uterin karsinosarkom nedeniyle pelvik ve paraaortik lenf diseksiyonu yapılan 47 olgunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, örnekleme yapılan lenf nodu sayısı ile rekurrens ve sağkalım arasında korelasyon bulunmuştur (15). Bu yüzden karsinosarkomlu olgularda lenfadenektomi yapılması tedaviye katkı sağlar. Olgumuzda ise lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştır. Doksorubisin, ifosfomid ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörün kombine edildiği bir çalışmada 31 ileri evre hastalığa sahip olgularda %55 yanıt elde edilmiştir (16). Endokrin tedavi düşük dereceli endometrial stromal sarkomda lokal rekurrenslerin stabilizasyonunu ve regresyonunu sağlar (17).

Bizim olgumuzda ise abdominal total histerektomi bilateral salpingooferektomi sonrasında kemoterapi ile kombine radyoterapi almıştır. Hasta 3 aylık aralarla radyasyon onkolojisi tarafından takip edilmektedir. İzlem süresince nüks ve metastaz bulguları saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of Sarcomas of the uterus. J Natl Cancer Inst 1986;76(3):399-402.
2. Gezer A, Altınok T, Uludağ S. Endometrial stromal sarcoma: Case report and review of the current literature. Cerrahpaşa J Med 2002;33(3):189-92.
3. Olah KS, Dunn JA, Gee H. Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: The result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99(7):590-4.
4. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1993;71(4 Suppl):1702-9.
5. Vongtama V, Karlen JR, Piver SM, et al. Treatment, results and prognostic factors in stage I and II sarcomas of the corpus uteri. AJR Am J Roentgenol 1976;126(1):139-47.
6. Belgrad R, Elbadawi N, Rubin P. Uterine sarcoma. Radiology 1975;114(1):181-8.
7. Lurian JR, Piver MS. Uterine sarcomas: Clinical features and management. In: Coppleson M (ed): Gynecologic Oncology. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008;827-42.
8. Vellanki VS, Rao M, Sunkavalli C, Chinamotu NR, Kaja V. A rare case of uterine leiomyosarcoma: A case report. J Med Case Rep 2010;4:222.
9. Salazar OM, Dunne ME. The role of radiation therapy in the management of uterine sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980;6(7):899-902.

10. Kurjak A, Kupesic S, Shalan H, Jukic S, Kosuta D, Ilijas M. Uterin sarcoma: A report of 10 cases studied by transvajinal color and pulsed doppler sonography. *Gynecol Oncol* 1995;59(3):342-6.
11. FIGO Committee on Gynecologic Oncology FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104(3):179.
12. Amant F. The rationale for comprehensive surgical staging in endometrial carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):521-2.
13. Fiorica JV, Brunetto G, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):10-4.
14. Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Gynaecological sarcomas. 2007;19(5):492-6.
15. Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(1):215-9.
16. Leyvraz S, Bacchi M, Cerny T, Lissoni A, Sessa C, Bressoud A, Hermann R. Phase I multicenter study of combined high-dose ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced sarcomas. Swiss Group for Clinical Research (SAKK). *Ann Oncol* 1998;9(8):877-4.
17. Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dörken B, Reichardt P. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: Single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;101(3):464-9.