

Uterin Leiomyosarkom: 22 Olguda Patolojik Değerlendirme

Uterine Leiomyosarcoma: Pathologic evaluation of 22 Cases

Ecmel Işık Kaygusuz *, Handan Çetiner *, Meryem Kürek Eken **

Cuma Yorgancı *, Suna Cesur *, Hülya Yavuz *, Nermin Koç *

* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

** Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Leiomyosarkom uterusun nadir görülen malign bir tümördür. Bu retrospektif çalışmada 8 yıllık periotabölümümüzde değerlendirilmiş leiomyosarkom tanısı almış olgular çalışılmıştır.

Materyal-Metod: Ocak 2005 ile Ekim 2013 tarihleri arasında leiomyosarkom tanısı ile opere edilen olguların tüm hastane kayıtları geriye yönelik olarak değerlendirildi. 22 hastaya ait tüm materyeller histolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaşları 41 ile 73 arasında değişen (ortalama 54) 22 kadın hasta değerlendirildi. Tümörlerin en geniş çapları 1,5 ile 16 cm arasında değişiyordu (ortalama 8,8).

Sonuç: Leiomyosarkomagresif bir neoplazmdır. Leiomyosarkomların tanısı kombine mikroskopik bulgulara dayanmaktadır. Bizim olgularımızın klinikopatolojik verileri literatür verilerine paralellik göstermekteydi.

Anahtar Kelimeler: leiomyosarkom, uterus, immunohistokimya, anaplazi, mitotik endeks.

ABSTRACT

Aim: Leiomyosarcoma is a rare malignant neoplasm of the uterus. The current retrospective study examined leiomyosarcoma who were evaluated at our institution over a 8 year period.

Material-Method: Clinical records of the cases operated with the diagnosis of leiomyosarcoma, between January 2005 and October 2013, reviewed retrospectively. All material belonging to 22 cases were evaluated histologically.

Results: There were 22 females, whose age range from 41 to 73 (median 54 years). The neoplasm measured from 1,5 to 16 cm greatest diameter (median 8,8 cm).

Conclusion: In conclusion, leiomyosarcoma is a aggressive neoplasm. The diagnosis of leiomyosarcomas depends on a combination of microscopic features. Our cases clinicopathological correlation values were parallel to the literature.

Key words: Leiomyosarcoma, uterus, immunohistochemistry, anaplasia, mitotic index

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Ecmel Işık Kaygusuz

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

Tel: (+90) 532 785 53 65

E-mail: ecmeli@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 06/11/2013

Makalenin Kabul Tarihi: 24/04/2014

GİRİŞ

Uterin düz kas tümörleri kadın genital sisteminin en sık görülen neoplazmlarıdır. Düz kas hücrelerinin neoplazm spektrumunda malign uçta yer alan Leiomyosarkomlar (LMS) uterin malignensilerin %1,3'ünü ve karsinosarkomlar hariç bırakıldığında tüm uterin sarkomların %50'den fazlasını oluşturmaktadırlar (1,2). LMS'ların LM'larda ayırıcı tanısı günümüzde hala konvansiyonel morfolojik kriterler kullanılarak yapılmaktadır. Yaklaşık olarak her 800 düz kas tümöründen biri LMS'dur ancak %1'inden daha azında klinik olarak LMS tanısı akla gelir (3). Klinik presentasyonları nonspesifiktir. Biz çalışmamızda hastanemizde tanı alan 25 adet LMS olgusunun klinik ve patolojik özelliklerini inceledik ve literatürdeki bilgilerle uyumluluğunu karşılaştırdık.

MATERYAL-METOD

Klinik ve patolojik kayıtlardan 2006-2012 yılları arasında LMS tanısı alan hastalar elde edildi. Olguların tümüne TAH+BSO ameliyatı yapılmıştı. Hastaların klinik bilgileri arşivden not edildi. Patoloji arşivindeki Hemotoksilen-Eozin boyalı preparatlar tekrar gözden geçirildi. Her olgu için tümör hücre nekrozu varlığı, sellülerite, atipi, mitotik indeks ve immunohistokimyasal bulguları tekrar değerlendirildi. İHK'sal Çalışma: Formalinle fikse edilerek parafine gömülen bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler Ki 67 için (Dako, dilüsyon 1:50), p53 için (Dako, dilüsyon 1:50) monoklonal antikolar kullanılarak standart İHK'sal boyama uygulandı. Yalnızca nükleer boyanmalar pozitif olarak kabul edildi.

Tablo 1: Klinik ve Makroskopik bulgular

| | Yaş | Klinik | Tümör Boyu(cm) | Makroskopi | Hemoraji ve Nekroz Varlığı | Evre |
|----|-----|--------------|----------------|---------------|----------------------------|------|
| 1 | 72 | AUK | 8 | Sarı-yumuşak | (-) | T1b |
| 2 | 41 | AUK | 13 | Sarı-yumuşak | Hemoraji | T2a |
| 3 | 50 | AUK | 4 | Sert | (-) | T1a |
| 4 | 59 | AUK | 8 | Beyaz-yumuşak | Nekroz | T1b |
| 5 | 50 | AUK | 6 | Beyaz-yumuşak | Hemoraji, nekroz | T1b |
| 6 | 43 | Pelvik kitle | 12 | Sert | (-) | T1b |
| 7 | 63 | Pelvik kitle | 5 | Sert | (-) | T1a |
| 8 | 73 | AUK | 8 | Sarı-yumuşak | Nekroz | T3a |
| 9 | 55 | Myom | 13 | Sarı-yumuşak | Hemoraji, nekroz | T3a |
| 10 | 57 | Pelvik kitle | 15 | Sarı-yumuşak | Hemoraji, nekroz | T2a |
| 11 | 42 | AUK | 4 | Beyaz-yumuşak | (-) | T1a |
| 12 | 55 | Myom | 4 | Beyaz-yumuşak | (-) | T1a |
| 13 | 49 | AUK | 12 | Sert | Nekroz | T2b |
| 14 | 52 | AUK | 9 | Sert | Nekroz | T1b |
| 15 | 71 | Pelvik kitle | 8 | Sarı-yumuşak | Nekroz | T1b |
| 16 | 43 | Pelvik kitle | 1,5 | Beyaz-yumuşak | (-) | T1a |
| 17 | 63 | AUK | 8 | Sarı-yumuşak | (-) | T1b |
| 18 | 41 | Pelvik kitle | 16 | Sarı-yumuşak | (-) | T1b |
| 19 | 48 | Myom | 10 | Beyaz-yumuşak | Nekroz | T1b |
| 20 | 53 | Myom | 5 | Sert | (-) | T1a |
| 21 | 60 | AUK | 10 | Sarı-yumuşak | (-) | T1b |
| 22 | 55 | AUK | 5 | Beyaz-yumuşak | (-) | T1a |

AUK : Anormal Uterin Kanama

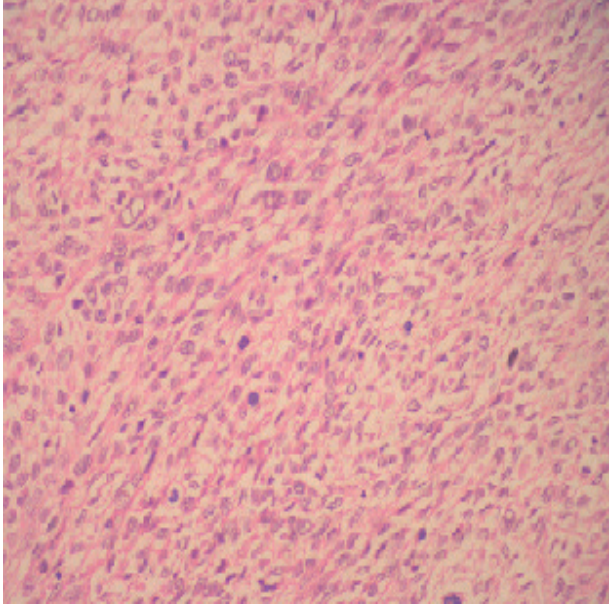
BULGULAR

Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

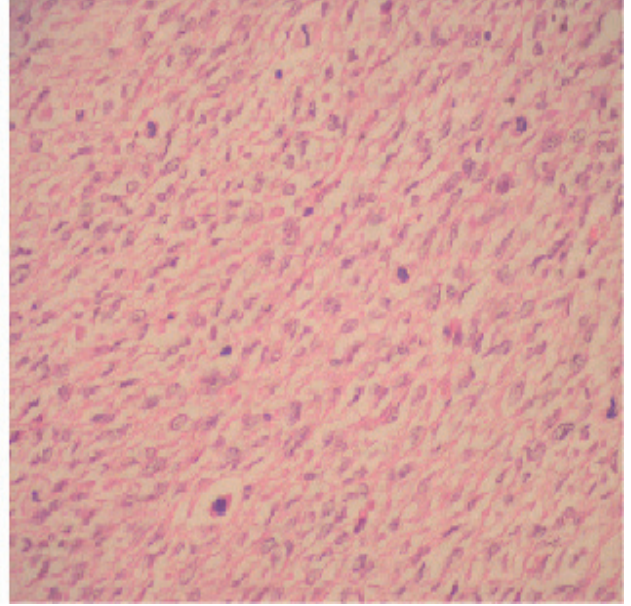
Klinik Bulgular: Olguların yaşları 41 ile 73 arasında değişmekte olup ve ortalama yaş 54’dür. Hastaların tümü perimenopozal dönemde idi. Klinik olarak en sık anormal vajinal kanama yakınmaları mevcuttu. Hastaların 5 tanesine myomektomi uygulanmış, diğerlerine ise abdominal histerektomi operasyonu yapılmıştı.

Patolojik Bulgular: Ortalama tümör çapı 8,8 idi. Makroskopik olarak kesi yüzleri gri-beyaz renkte olup 8’inde hemorajive 18’sinde nekroz izlendi.

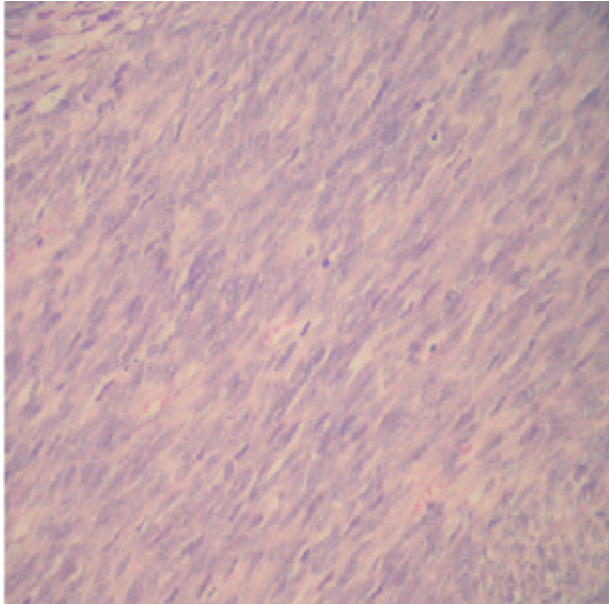
Mikroskopik olarak mitotik indeks 10 BBA’da 16 idi (Resim 1-2). 19’unda orta-şiddetli nükleer atipi (Resim 3-4) ve 15’inde tümör nekrozu (Resim 5-6) mevcuttu. Servikal tutulum 3 olguda izlendi. %40’ında vasküler invazyon saptanmıştır. Bir olgumuz Epiteloid, diğer bir olgumuz Miksoid LMS’un mikroskopik özelliğinde idi. Olgularımızdan 2’sinde overde, 2’inde parametriumda, 2’inde de omentumda tutulum mevcuttu. İHK çalışılan olgularda Düz kas aktini (DKA), vimentin, desmin (+) saptandı. 6 olgudakaldesmon (+) idi. İHK çalışılan 3 olguda p53 pozitif idi. Ki-67 proliferatif indeks ise 3 olguda %50, 3 olguda %40, bir olguda %35 ve bir olguda %25 saptandı.



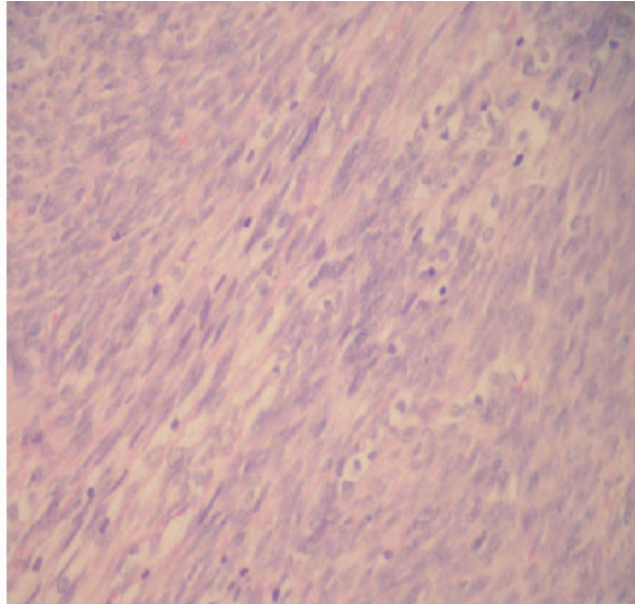
Resim 1



Resim 2

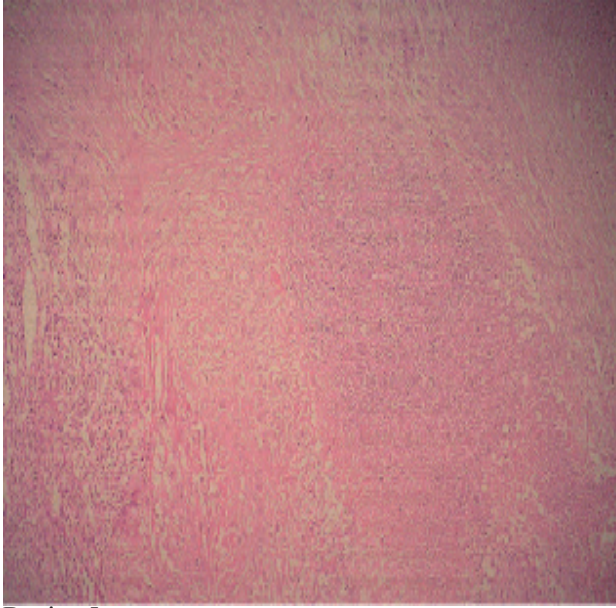


Resim 3

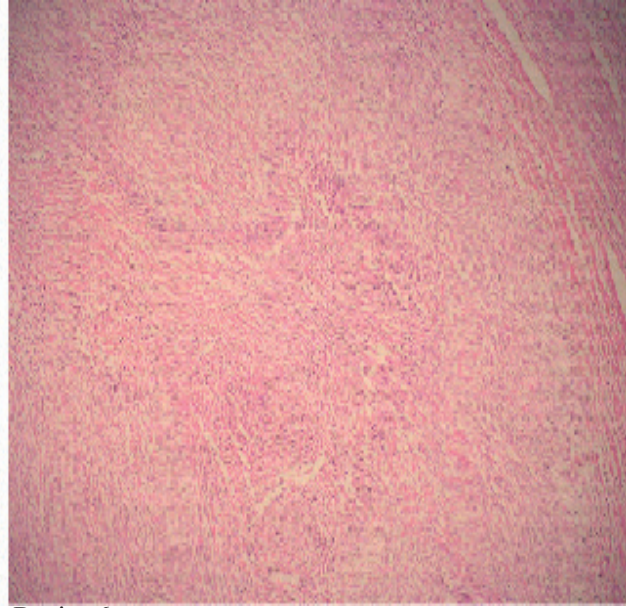


Resim 4

Resim 1-2-3-4: LMS’da sitolojik atipi, nükleer hiperkromazi ve çok sayıda mitotik figür.



Resim 5



Resim 6

Resim 5-6: LMS'da koagülatif tümör nekrozu.

TARTIŞMA

Uterin düz kas hücreli tümörler, konvansiyonel leiomyomlardan, oldukça agresif seyreden ve malign olan leiomyosarkomlara kadar çeşitlilik göstermektedir. LMS tanısı sitolojik tipi, 10 BBA'da 10'dan fazla mitoz ve koagülatif tümör nekrozu varlığı kriterlerinden en az ikisinin varlığında verilmektedir (4-6). LMS'ların ortalama görülme yaşı 50-55'dir (1) ve bu leiomyomlardan (LM) neredeyse bir dekad daha yaşlıdır. Bizim çalışmamızda ortalamayaş 54'dür ve bu literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir. LMS'ların klinik representasyonları nonspesifiktir. Ana semptom anormal vajinal kanama, alt abdominal ağrı veya pelvik kitledir. Tanı öncesi ortalama semptom süresi 5 ay olarak bildirilmektedir. Bizim olgularımızda en sık rastlanan semptom anormal vajinal kanama idi, daha sonra pelvik kitle yakınması mevcuttu. Çoğu LM-Sintramural yerleşimlidir ve %50-75'i soliter kitle şeklindedir. Leiomyomlu vakalarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek oranda serviks tutulumu izlenir. LMS'ların ortalama tümör boyutu 6-9 cm'dir (7) ve düzensiz sınırlı, yumuşak, kolay dağılılabılır niteliktedirler. Leiomyomlara göre daha hemorajik ve nekrotik olma özelliğindedirler. Bizim çalışmamızda 16 tanesi soliter kitle şeklinde idi. Serviks tutulum oranı %20 olarak saptandı. Olgularımızda saptadığımız ortalama tümör çapı 8,8 idi ve bu bulgular literatür ile uyumlu idi. LMS'ların mikroskopik olarak bol eozinofilik-

sitoplazmalı, iğsi hücrelerin fasiküllerinden ibarettir. Nukleusları fusiform, hiperkromatik, kaba kromatinli ve nukleolusları belirgindir. Kötu diferansiyene plazmalarda sellüler pleomorfizm çok şiddetli olabilmektedir. %50 LMS'da multinükleer tümör hücreleri bulunur. %10-22'sinde vasküler invazyon görülür. Tümör hücre nekrozu baskın olabilir ancak olmak zorunda değildir. Mitotik indeks tipik olarak 10 büyük büyütme alanında (BBA) 15'den fazladır.

LMS'un tanısında kullanılan ana histolojik kriterler, nukleer tipi, yüksek mitotik indeks ve koagülatif tümör hücre nekrozu- dur. Histolojik olarak miksoid, epitelooid tipleri tanımlanmıştır. Bizim olgularımızda izlediğimiz mikroskopik bulgular da literatür ile benzerlik göstermektedir. %40'ında vasküler invazyon saptanmıştır. Tümör nekrozu 22 olgunun 18 tanesinde (%81) mevcuttur. Ortalama mitotik indeks 10 BBA'da 16 olarak sayılmıştır ve bu literatür ile uyumludur. Bir olgumuz Epitelooid, diğer bir olgumuz Miksoid LMS'un mikroskopik bulgularını taşımaktadır. İmmunohistokimyasal (IHK) yöntemler genellikle tanı için gerekli değildirler. Gerktiğinde indifferansiyel stromal sarkom ve sarkomatooid karsinom gibi diğer uterin malignitelerden ayırımında kullanılırlar. Çeşitli antikolar tümörün düz kas hücre diferansiyasyonunu göstermede etkilidirler. Bunlar, düz kas aktini, desmin, caldesmon, calponin ve düz kas myosinidir. CD10 genellikle en-

Tablo 2: Leiomyosarkomların mikroskopik-histopatolojik özellikleri

| | Tümör Nekrozu | A tipi | Mitoz Sayısı | Vasküler Tutulum | İmmünohistokimyasal Bulgular |
|----|---------------|--------|--------------|------------------|-------------------------------------------------|
| 1 | (+) | (+) | 20 | | |
| 2 | (+) | | 15 | (+) | DKA,vimentin, kaldesmon, desmin (+), Ki-67 % 50 |
| 3 | (+) | (+) | 15 | (+) | DKA,vimentin, kaldesmon, desmin (+), |
| 4 | (+) | (+) | 21 | | Ki-67 % 40 |
| 5 | (+) | (+) | 20 | | Ki-67 % 25, P53 (+) |
| 6 | | (+) | 10 | | |
| 7 | (+) | (+) | 10 | | Ki-67 % 35, P53 (+) |
| 8 | (+) | (+) | 18 | (+) | |
| 9 | (+) | (+) | 15 | (+) | DKA,vimentin,kaldesmon,desmin (+), |
| 10 | (+) | (+) | 15 | (+) | Ki-67 % 40 |
| 11 | | (+) | 3 | | |
| 12 | (+) | (+) | 40 | (+) | DKA,vimentin, Kaldesmon, desmin (+) |
| 13 | (+) | (+) | 25 | (+) | |
| 14 | (+) | (+) | 20 | | DKA,kaldesmon, desmin (+), Ki-67 % 50 |
| 15 | (+) | (+) | 10 | (+) | DKA,kaldesmon, desmin (+), p53 (+) |
| 16 | | (+) | 2 | | DKA,vimentin, desmin CD 10 (-), Ki-67 % 50 |
| 17 | (+) | (+) | 10 | (+) | |
| 18 | (+) | (+) | 15 | | Ki-67 % 10 |
| 19 | (+) | | 32 | | DKA,vimentin, desmin (+), CD10 (-), Ki-67 % 40 |
| 20 | (+) | | 10 | | |
| 21 | (+) | | 12 | | |
| 22 | | (+) | 14 | | |

DKA : Düz Kas Aktini

dometriyalstromal sarkomdan ayırımında kullanılır. Ancak çalışmalara göre CD10 düz kas hücreli tümörlerde de zayıf ve fokal de olsa boyanmaktadır. LMS'larda ise bu oran daha yüksektir. p53 mutasyonu hücrelerin %50'nden fazlasında pozitiflik olarak gösterilebilir.

Çalışmamızda İHK sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermektedir. Bizim olgularımıza ait İHK bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir. Olgularımızdan 3'ünde tanı anında servikte, 2'sinde overde, 2'inde parametriumda, 2'inde de omentumda tutulum mevcuttu. LMS'lar oldukça agresif seyirli neoplazilerdir ve konvansiyonel işçi hücreli LMS'ların epitelooid ve miksoid LMS'lara göre daha iyi prognoza sahip

olduğu gösterilmiştir (8). Lusby ve ark.'nın çalışmalarına göre 5 yıllık sürvinin en çok bağımlı olduğu parametre ise intraperitoneal rekürrensistir (9). LMS'larda farklı prognostik parametreler rapor edilmiştir. En önemli prognostik faktör tanı sırasındaki tümörün yaygınlığıdır. Diğer önemli kötü prognostik faktörler ise yaş, tümör çapı ve mitotik sayının çokluğudur (10-14). LMS'lar zaman zaman tanı güçlüğü yaratabilmektedirler. Leiomyomların bazı varyantları (sellüler leiomyom, atipik leiomyom, mitotik aktif leiomyom) ile bazemaligniteyi taklit edebilir. Dikkatli fizik muayene, iyi bir klinikopatoloji korelasyon ve ayrıntılı histopatolojik inceleme bu agresif tümörlerin diğer düz kas tümörlerinden ayırıcı tanısında oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. In: Zaloudek C, Hendrickson MR (eds). Mesenchymal Tumors of the Uterus. 5th edition. New York: Springer-Verlag; 2002. 561-92.
2. Tavassoli FA, Devilee P, (eds). World Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003. 233-42.
3. Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL. Kistner's Gynecology Principles and Practice. In: Muto MG, Friedman AJ (eds). The Uterine Corpus. 6th edition. St. Louis, Missouri: Mosby; 1995. 159-61.
4. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasm. A clinicopathologic study of 213 cases. Am J Surg Pathol. 1994;18:535-538.
5. Van Dinh T, Woodruff JO: Leiomyosarcoma of the uterus. Am J Obstet Gynecol 1982, 144:817-823
6. Hendrickson MR, Kempson RL: Surgical Pathology of the Uterine Corpus, in Bennington JL (ed): Major problems in Pathology. Philadelphia, Saunders, 1980 Vol 12, 468-529.
7. Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G, et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. Gynecol Oncol. 1999;74:196-201.
8. Wang WL, Soslow R, Hensley M, Asad H et al. Histopathologic prognostic factors in stage 1 leiomyosarcoma of the uterus: a detailed analysis of 27 cases. Am J Surg Pathol. 2011, 35:522-529
9. Lusby K, Savannah KB, Demicco EG et al. Uterine Leiomyosarcoma Management, Outcome, and Associated Molecular Biomarkers: A Single Institution's Experience. Ann Surg Oncol (2013), 20:2364-2372
10. Barter JF, Smith EB, Szpak CA: Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic study of 21 cases. Gynecol Oncol 1985, 21:220-227
11. Schwartz Z, Dgani R, Lancet M.: Uterine sarcoma in Israel: a study of 104 cases. Gynecol Oncol 1985, 20:354-363
12. Evans HL, Chawla Sp, Simpson C: Smooth muscle neoplasm of the uterus other than ordinary leiomyoma: A study of 46 cases, with emphasis on diagnostic criteria and prognostic factors. Cancer 1988, 62:2239-2247.
13. Bazzocchi F, Brandi G, Pileri S: Clinical and prognostic features of leiomyosarcoma of the uterus. Tumori 1983, 69:75-77.
14. Rauh-Hain JA, Oduyebo T, Diver EJ. Uterine Leiomyosarcoma, an update series. Int J of Gynecol Can. 2013;23:1036-1043.