









ORIGINAL ARTICLE / ORJİNAL MAKALE

Selüler leiomyomun klinikopatolojik analizi; tek merkezli retrospektif inceleme

Clinicopathologic analysis of cellular leiomyoma; a single-center retrospective review

 Saliha Sağnıç¹,  Selin Güney²,  Ceyda Karadağ¹,  Şaheste Özen Güneş²,
 Selen Doğan¹,  Hasan Aykut Tuncer¹,  Nasuh Utku Doğan²,  Tayyup Şimşek¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

² Akdeniz Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı selüler leiomyomlu hastaların klinik ve histopatolojik özelliklerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2006-2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde myomektomi veya histerektomi yapılan hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Histopatolojik inceleme sonrasında selüler leiomyom tanısı alan 91 hasta çalışmaya dahil edildi ve klinikopatolojik özellikleri değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşı 44,2 idi, ortalama paritesi 2 idi. Hastaların çoğunluğu (%79,1) premenopozal dönemdeydi. Doksan bir hastadan 57'sine histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılırken, 34 hastaya myomektomi yapıldı. Ortalama selüler leiomyom sayısı 1,3 ve ortalama selüler leiomyom çapı 64,4 mm olarak saptandı. Ultrasonografik incelemede selüler leiomyomlar en çok uterusun intramural kısmında görüldü. En sık görülen klinik prezentasyon ise menstrüel düzensizlikti. Ortalama takip süresi 60 aydı ve bu sürede hiçbir hastada nüks yada malign transformasyon görülmüdü.

Sonuç: Selüler leiomyom, leiomyom varyantlarının bir alt grubunu temsil eder ve hiperselülarite sergileyen tipik leiomyom olarak tanımlanır. Selüler leiomyomu olan hastaların uzun dönem yakından klinik izlemi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Histerektomi, Malignite, Myomektomi, Selüler leiomyom, Prognoz

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate clinical and hystopathological characteristics of patients with cellular leiomyoma.

Material and Method: We analysed retrospectively the patients who underwent myomectomy or hysterectomy in Gynecology and Obstetrics Clinic, Akdeniz University between 2006 and 2014. Ninety-one patients diagnosed with cellular leiomyoma by histopathological examination were included in the study and their clinicopathological features were reviewed. Results: The mean age of the patients was 44.2 and the mean parity was 2. Majority of the patients (79.1%) were in the premenopausal period. Hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed in 57 of 91 patients, and 34 patients underwent myomectomy. The mean number of cellular leiomyoma was 1.3 and the mean diameter of cellular leiomyoma was 64.4 mm. Cellular leiomyomas were mostly detected in the intramural part of the uterus on ultrasonographic examination. The most common clinical presentation was menstrual abnormality. The mean follow-up period was 60 months, and no patient had recurrence or malignant transformation during this period.

Conclusion: Cellular leiomyoma represents a subset of leiomyoma variants and is defined as typical leiomyoma exhibiting hypercellularity, patients with cellular leiomyoma is required a long-term close clinical follow-up.

Keywords: Hysterectomy, Malignancy, Myomectomy, Cellular leiomyoma, Prognosis

MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş 08.04.2023

Kabul 13.08.2023

Sorumlu Yazar: Saliha Sağnıç, Akdeniz Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye. E-mail: drsalihhasagnic@hotmail.com

Nasıl Atf Yapılmalı: Sağnıç S, Güney S, Karadağ C, Güneş ŞÖ, Doğan S, Tuncer HA, Doğan NU, Şimşek T. Selüler leiomyomun klinikopatolojik analizi; tek merkezli retrospektif inceleme. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2024;24(1):1-6.

Dergi Websitesi: <https://dergipark.org.tr/pub/trsgo> **Yayıncı:** Cetus Publishing

GİRİŞ

Uterin leiomyomlar üreme çağındaki kadınların yaklaşık %20-30'unda ve premenopozal kadınların %70'inde görülür ve en sık jinekolojik neoplazmlardır (1-3). Klinik olarak anormal uterin kanama, pelvik ağrı ve baskı hissi, infertilite ve anemi gibi durumlarla prezente olabilirler ve sonuçta sosyal ve ekonomik açıdan hastaları etkilemektedirler (2). Leiomyomlar benign düz kas tümörleridir. %65 kadarı, çeşitli derecelerde dejenerasyona veya hücresele histolojik alt tiplere sahiptir. Bu varyasyonlara bağlı olarak çeşitli klinik semptomlara ve atipik görüntüleme bulgularına yol açabilirler (4).

Bu varyasyonlardan biri olan selüler leiomyomlar, çevredeki miyometriyumdan "önemli ölçüde" daha hücresele olan ve genellikle çekirdeklerin kalabalıklaştığı ve üst üste bindiği leiomyomlar olarak tanımlanır. Selüler leiomyomlar, leiomyomların birçok histolojik varyasyonlarının arasında en yaygın görülenidir (%5) (3). Yüksek düzeyde selüler leiomyomlar, endometrial stromal tümörleri anımsatan daha da yüksek hücre yoğunluğuna sahip olan leiomyomlardır (5).

Selüler leiomyomların semptom ve belirtileri kendine özgü değildir. Selüler leiomyomların insidansı düşük olmakla beraber günümüzde yüksek rekürrens oranı tanımlanmaktadır (4). Histopatolojik incelemelerdeki bulgular; az miktarda stroma ile birlikte hücresele yoğunluk, çok az veya hiç atipi, koagülatif nekrozun olmaması ve mitotik sayının $< 5/10$ HPF (40x büyütmede mikroskop görüş alanı) olması şeklindedir. İmmünohistokimyasal analiz (desmin, CD-10, H-caldesmon için) selüler leiomyomları stromal tümörlerinden ve leiomyosarkomlarından ayırmak için kullanılır. Günümüzde, koagülatif nekroz ve hücre polimorfizmi bulundurmayan; < 10 mitoz/10 HPF'li tümörlerin iyi prognozlu olduğuna inanılırken; hücre polimorfizmi olmayan > 10 mitoz/10 HPF'li tümörlerin malign olduğuna inanılmaktadır. Selüler leiomyomlarda mitotik indeksi ≥ 5 olan ve eşlik eden atipi varlığında

malign transformasyondan şüphelenilir (3). Histerektomi ve ardından klinik gözetim bir standart tedavi haline gelmelidir. Fertilitasını korumak isteyen üreme çağındaki kadınlar için konservatif tedaviden sonra sıkı klinik kontrol önerilir (3).

WHO 2020 sınıflandırmasında selüler leiomyom için; "belirsiz malign potansiyele sahip düz kas tümörleri, leiomyom veya alt tipleri için kriterleri aşan morfolojik özellikler gösterir, ancak leiomyosarkom tanısı için yetersizdir ve sadece az sayıda vakada malign bir şekilde bulunur" ibaresi mevcuttur (6).

Biz çalışmamızda 2006-2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Bölümünde tedavisi ve takibi yapılan selüler leiomyom tanılı 91 hastanın retrospektif analizinden elde ettiğimiz verileri paylaşmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

2006-2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğinde myomektomi veya histerektomi yapılan hastaların medikal dosyaları retrospektif olarak analiz edildi. Histopatolojik inceleme sonrasında selüler leiomyom tanısı alan 91 hasta çalışmaya dahil edildi ve klinikopatolojik özellikleri değerlendirildi. Hastalara teşhis, patoloji bölümü akademik kadrosunun, toplanan biyopsi örneklerini incelemesi ve rapor etmesiyle konuldu. Datalar, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan toplandı. Elektronik dosya bilgilerine tam olarak ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Elektronik veri sisteminden yaş, klinik prezentasyonları, obstetrik veriler, menapozal durum, semptomlar, cerrahi yöntem, selüler leiomyom sayısı, çapı ve lokalizasyonu, eşlik eden diğer patolojik tanılar ve takip süreleri araştırıldı.

Tanımlayıcı istatistikler için ortalama (mean), standart sapma, ortanca (median), minimum-maksimum değerler ve frekanslar kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) olarak ifade

edildi. Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23" program kullanıldı.

BULGULAR

Biz bu çalışmada selüler leiomyom tanısı alan 91 hastanın klinik ve histopatolojik özelliklerini araştırdık. Hastaların ortalama tanı yaşı 44,2 (23-78) idi. Ortalama gravida ve paritesi sırasıyla üç ve iki olarak saptandı. 19 (%20,9) hasta postmenapozal, 72 (%79,1) hasta premenapozal dönemdeydi. Kliniğe en çok başvuru şikayetleri sırasıyla; menstrüel düzensizlikler (%45,1), ağrı (%27,5) ve baskı hissiydi (%6,6). Bazı hastalarda ise (%19,8) tanı insidental olarak konuldu, yani hastalar asemptomatikti. 91 hastadan 57'sine histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılırken, 34 hastaya myomektomi yapıldı. Ortalama selüler leiomyom sayısı 1,3 ve ortalama selüler leiomyom çapı 64,4 mm olarak saptandı. Ultrasonografik incelemede selüler leiomyomlar en çok uterusun intramural (%83,5) kısmında görüldü. Diğer lokalizasyonlar ise; subseroza (%9,9) ve submukoza (%5,5) idi. Sadece bir hastada selüler leiomyom intraligamenter yerleşimli bir myomda saptandı. Hastaların yarısında (%50,6) selüler leiomyoma eşlik eden başka bir myom saptanmadı, fakat %10,1 hastada en az bir tane eşlik eden leiomyom vardı. Hastaların patoloji spesmenlerinin incelenmesiyle selüler leiomyoma, %13,2 (n=12) hastada adenomyosiz ve %5,5 (n=5) hastada endometriozisin eşlik ettiği görüldü ve hastaların yarısından çoğunda (%51,6) herhangi bir dejeneratif değişiklik saptandı. Nekroz sadece 3 hastada tespit edilirken, nükleer atipi 13 hastada (%14,3) mevcuttu. Mitotik indeks ≤ 6 idi. Hastaların ortalama takip süresi 60 aydı (0-175 ay). Takip süresinde hiçbir hastada nüks, metastaz ya da malign transformasyon saptanmadı. Yedi hasta benign nedenlerden dolayı yeniden opere edildi.

TARTIŞMA

Selüler leiomyomlar, leiomyom varyantlarından en sık görülen alt tipidir (%5) (7). Uterin fibroidlerin tanısı klinik olarak genellikle kolay konulur, fakat myomun morfolojik varyantları bulunduğundan, patolojik tanı o kadar kolay olmayabilir. Selüler leiomyomlar hipersellülarite, malign transformasyon ve metastaz potansiyeline sahiptirler (8). Ayrıca uterusu leiomyom ve leiomyosarkom ile birlikte aynı anda bulunabilirler (9). Selüler leiomyomların borderline over tümörlerine benzer bir şekilde yarı malign fenotipe sahip olduğu görülmektedir. Bu tip varyantların leiomyom ve leiomyosarkom arasında bir geçiş oluşturan ara düz kas tümörü olduğu ileri sürülmüştür (7). Bu nedenle jinekologlar ve patologlar, sıradan uterus leiomyom, selüler leiomyom ve leiomyosarkomun klinik prezentasyonu, patolojik özellikleri ve biyolojik davranışları arasındaki farklılıkları tam olarak anlamalıdır. Biz de bu çalışmada selüler leiomyomlu hastaların klinik ve histopatolojik özelliklerini ortaya koymaya çalıştık.

Selüler leiomyomların en sık görülen semptomları menstrüel düzensizlikler, pelvik kitle, karın ağrısı ve pelvik basınç hissidir. Postmenapozal hastalar selüler leiomyomlu hastaların az bir kısmını oluşturur. Sıklıkla premenapozal hastalarda görülmekle beraber bizim çalışmamızda ortalama yaş literatüre kıyasla biraz daha azdı (3). Bu tümörler değişen derecelerde hücre atipisine sahiptir, nekroz hiç görülmez ve mitoz sayısı $< 5/10$ HPF'dir. Mitotik indeks > 5 ve eşlik eden atipi varlığında maligniteden şüphelenilir (3). Bizim çalışmamızda mitotik figürlerin sayısı 0 ile $6/10$ HPF arasında değişmiştir.

Çalışma sonuçlarımız daha önceki çalışmalarla tutarlıdır. Tanı hemen hemen bütün hastalarda myomektomi ya da histerektomi spesmenlerinin incelenmesiyle konulmuştur.

Selüler leiomyomlar histolojik olarak malign neoplazmlara benzer ve yanlış teşhis edilebilirler. Selüler leiomyomların, malign neoplazmlardan (endometriyal stromal tümörler) ayrımında immünohistokimyasal ve moleküler-sitogenetik testler yardımcı olabilir. Selüler leiomyomalar, düz kas aktin, h-caldesmon ve desmin gibi kasılma proteinlerini eksprese ederken, klasik düşük dereceli endometriyal stromal tümörler IFITM1'i eksprese eder ve daha yoğun bir şekilde CD-10'u eksprese eder. Sitogenetik değerlendirme, genellikle floresan in situ hibridizasyon yoluyla sınıflandırmayı kolaylaştırabilir. Klasik düşük dereceli

endometriyal stromal tümörler tekrarlayan kromozomal translokasyonlara sahip olabilir, bu translokasyonlardan en yaygın olanı t (7;17) (p15;q21), JAZF1 ve SUZ12'nin (eski adıyla JAZ1) yeniden düzenlenmesini içerir. Düşük dereceli endometriyal stromal tümörlerde daha sık görülen bir başka yeniden düzenleme PHF1'DİR. Çoğu tümörde, bir JAZ1, SUZ12 veya PHF1 yeniden düzenlenmesinin tanımlanması, düşük dereceli bir endometriyal stromal tümörün tanısında kullanılır (10-12).

Ayrıca selüler leiomyomlar malignitelere benzer şekilde klinik gidişat sergileyebilir. Literatürde nadir de olsa malign transformasyon (risk %0,1- %0,8) ve metastaz yapan vakalar bildirilmiştir (13, 14). Selüler Leiomyomlar WHO tarafından benign leiomyomlar sınıflamasına dahil edilmiştir (Tablo 1) (6).

Tablo 1. WHO 2020- Uterin Düz Kas Tümörlerinin Sınıflaması

Uterin Leiomyomlar (Benign Lezyonlar)	STUMP (Belirsiz Malign Potansiyel)	LMS (Malign Lezyonlar)	Intravenöz Leiomyomatozis	Metastaz Yapan Leiomyom
LBN	İğsi STUMP	İğsi leiomyosarkom	Yok	Yok
Olağan Tip Leiomyom	Miksoid STUMP	Miksoid leiomyosarkom		
Selüler Leiomyom	Epiteloid STUMP	Epiteloid leiomyosarkom		
FH-LM				
Mitotik olarak aktif leiomyom				
Hidropik leiomyom				
Apoplektik leiomyom				
Lipoleiomyom				
Diğer nadir varyantlar				

Not: LBN, leiomyoma with bizarre nuclei (tuhaf çekirdekli leiomyom); FH-LM (, fumarate hydratase-deficient leiomyoma (fumarat hidratat eksikliği olan leiomyom); STUMP, smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (malign potansiyeli belirsiz düz kas tümörü); LMS, leiomyosarkom

Benign uterin leiomyomlarla ilgili yapılan diğer çalışmalara bakacak olursak; Barnas ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan metaanalizinde benign metastatik leiomyomlar (BML) incelenmiş ve BML'nin uterin leiomyomun monoklonal, hematojen yayılmasının bir

sonucu olduğu öne sürülmüştür. Morfoloji, moleküler ve immünohistokimyasal özelliklerinin ise metastatik potansiyeline rağmen iyi huylu neoplazm özelliklerine sahip olduğu belirtilmiştir (15). Wei'nin 2022 yılında yayınladığı çalışmada ise tuhaf çekirdekli

leiomyom (LBN)'un DNA'larının unstabil olduğu ve leiomyosarkomlar ile birçok moleküler ve biyobelirteç değişikliği paylaştığı belirtilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda nüks, metastaz ya da malign transformasyon gelişen herhangi bir hasta saptamadık. Bu durum ameliyattan sonra bazı hastaların takiplerine gelmemesinden ya da takiplerini başka bir merkezde yaptırılmalarından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü hastalarımızın bazıları uzun süreli takip olmalarına rağmen bir aydan az takip süresi olan hastalarımız da vardı.

Selüler leiomyom ile birlikte adenomyozis ve endometriozisin bir arada bulunmasına dair literatürde çok fazla data yoktur (17). Çalışmalarda selüler leiomyomlu hastaların %8,1-36,5'inde endometriozisin eşlik ettiği gösterilmiştir (3,18). Bizim çalışmamızda endometriozis o kadar sık bulunmadı.

Selüler leiomyomların nadir görülmesinden dolayı tam olarak kabul görmüş herhangi bir tedavi şekli yoktur, fakat tipik leiomyomlar gibi tedavi edilmesi önerilmektedir. Genellikle histerektomi esas tedavi şekli olarak sunulmaktadır. Fertilitasını korumak isteyen kadınlarda myomektomi de bir tedavi seçeneğidir (7), fakat hastalar riskler konusunda ayrıntılı olarak aydınlatılmalı ve uygun hasta seçimi yapılmalıdır.

Selüler leiomyom iyi gidişatlı uzun vadeli prognoza sahiptir. Daha önce bildirilen nüks ve malign transformasyon vakaları mevcut olduğundan, selüler leiomyom tanısı olan kadınların yakın klinik takibi gerekmektedir. Bu hastalar histerektomi ile tedavi edilmiş olsalar bile uzak metastaz riski devam ettiğinden uzun dönem takip edilmelidirler.

BİLGİLENDİRME

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyanında bulunmamıştır.

Finansal Destek

Yazarlar herhangi bir finansal destek beyanında bulunmamıştır.

Etik Onay

2012-KAEK-20-22.02.2023 Numarası ve Tarihi ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli etik onay alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir: SS,SG,CK Tasarım: SS, SG, CK, ŞÖG Gözetim: SS, SG, CK, ŞÖG, Araç gereç: SS, SG, HAT, SD, Veri toplama ve işleme: SS, SG, ŞÖG, Analiz ve yorumlama: SS, SG, CK, SD, HAT, Literatür tarama: SS, SG, TŞ, NUD, Yazma:SS, SG, ŞÖG, Eleştirel inceleme: SS, SG, TŞ, HAT, NUD, SD

KAYNAKLAR

1. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. Obstet Gynecol, 2021. 137(6): 100-115.
2. Naz S,Rehman A, Riyaz A, Jehangir F, Naeem S, Iqbal T. Leiomyoma: Its Variants And Secondary Changes A Five-Year Study. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2019; 31(2): 192-195.
3. Sikora-Szczeńniak, D.L. Prevalence of cellular leiomyoma and partially cellular leiomyoma in postoperative samples - analysis of 384 cases. Ginekol Pol, 2016; 87(9): 609-616.
4. Wang C, Zheng X, Zhou Z, Shi Y, Wu Q, Lin K. Differentiating cellular leiomyoma from uterine sarcoma and atypical leiomyoma using multi-parametric MRI. Front Oncol, 2022; 12: 1005191.
5. Ip, P.P., K.Y. Tse, K.F. Tam. Uterine smooth muscle tumors other than the ordinary leiomyomas and leiomyosarcomas: a review of selected variants with emphasis on recent advances and unusual morphology that may cause concern for malignancy.

- Adv Anat Pathol, 2010;17(2): 91-112.
6. World Health Organization. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. 2020 (Accessed 2022 July 5); Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-the-who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-4-female-genital-tumours>.
 7. Guan, R., W. Zheng, M. Xu. A retrospective analysis of the clinicopathologic characteristics of uterine cellular leiomyomas in China. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012; 118(1): 52-55.
 8. Kang M, Kang SK, Yu JH. et al., Benign metastasizing leiomyoma: metastasis to rib and vertebra. *Ann Thorac Surg*, 2011;91(3): 924-926.
 9. Mulayim, N, F. Gucer. Borderline smooth muscle tumors of the uterus. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2006; 33(1):171-181.
 10. Gebre-Medhin S, Nord KH, Möller E et al. Recurrent rearrangement of the PHF1 gene in ossifying fibromyxoid tumors. *Am J Pathol*, 2012; 181(3): 1069-1677.
 11. Schoolmeester JK, Sukov WR, Maleszewski JJ, Bedroske PP, Folpe AL, Hodge JC. JAZF1 rearrangement in a mesenchymal tumor of nonendometrial stromal origin: report of an unusual ossifying sarcoma of the heart demonstrating JAZF1/PHF1 fusion. *Am J Surg Pathol*, 2013; 37(6): 938-942.
 12. Dunder P, Gregová M, Hojný J et al. Uterine cellular leiomyomas are characterized by common HMGA2 aberrations, followed by chromosome 1p deletion and MED12 mutation: morphological, molecular, and immunohistochemical study of 52 cases. *Virchows Arch*, 2022; 480(2): 281-291.
 13. Sharma P, Chaturvedi KU, Gupta R, Nigam S. Leiomyomatosis peritonealis disseminata with malignant change in a post-menopausal woman. *Gynecol Oncol*, 2004; 95(3):742-745.
 14. Rothmund R, Kurth RR, Lukasinski NM et al. Clinical and pathological characteristics, pathological reevaluation and recurrence patterns of cellular leiomyomas: a retrospective study in 76 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013;171(2): 358-361.
 15. Barnaś E, Książek MÖ, Raś R, Skręć A, Skręć-Magierło J, Dmoch-Gajzlerska E. Benign metastasizing leiomyoma: A review of current literature in respect to the time and type of previous gynecological surgery. *PLoS One*, 2017;12(4): 0175875.
 16. Wei, J.J. Leiomyoma with nuclear atypia: Rare diseases that present a common diagnostic problem. *Semin Diagn Pathol*, 2022; 39(3): 187-200.
 17. Nava, H.J., Highly Cellular Leiomyoma Mixed With a Focus of Adenomyosis. *Cureus*, 2022; 14(8):28129.
 18. Taran FA, Weaver AL, Gostout BS, Stewart EA. Understanding cellular leiomyomas: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 203(2):109.e1-6.