

Vajinal ve Servikal Adenozis Zemininde Clear Cell Adenokarsinom Birlikteliği*

Dr. Tülay ÖZKILIÇ (1), Dr. Remzi ABALI (1), Dr. İlker ARIKAN (1), Doç.Dr. Serpil BOZKURT (2)
Dr. Gülben HUQ (3)

ÖZET

Vajinal ve servikal adenozis nadir görülmesine rağmen; daha çok in utero Diethylstilbestrol (DES) kullanımına maruz kalan genç kadınlarda görülür. Normal embriyolojik gelişme sonucu sadece servikal kanalda bulunan glandüler dokunun ekstoserviks ve vajene kadar uzanmasına adenozis adı verilir. Adenozis DES kullanımına maruz kalan kadınlarda görülen en sık anomaliden biridir. DES kullanımına maruz kalan kadınların %34'ünde görülür. (1,2) Adenozis alanlarında clear cell ve skuamöz hücreli karsinom sıklıkla bulunur. Bu yüzden adenozisli vakalarda kanser riski artar. (3) DES kullanımından önce oldukça nadir ve sadece yaşlılarda görülen vajenin ve serviksin clear cell adenokarsinomu; DES kullanımına maruz kalan kadınların binde birinde görülür. (4) Clear cell karsinom bu vakalarda daha çok genç yaşta görülmesine rağmen; görülme yaşının bir üst sınırı yoktur. DES' e maruz kalan kadınların tüm yaşamı boyunca clear cell karsinoma olma riski yüksektir. Yaş ilerledikçe bu risk azalır. Erken tanı konduğu zaman yaşam oranı %80'den fazladır. (5) Bu yazıda şüpheli DES kullanımı ile birlikte vajinal ve servikal adenozis zemininde gelişen vajinal clear cell adenokarsinom vakası tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Vajinal ve servikal clear cell adenokarsinom, Vajinal ve servikal adenozis, Diethylstilbestrol

SUMMARY

Clearcell adenocarcinoma with the presence of vaginal and cervical adenosis
Vaginal and cervical adenosis is rare finding and mostly seen in young women who are exposed to Diethylstilbestrol (DES) in utero. As a result of normal embryologic development extending of the glandular tissue which is only seen in cervical canal, to the endocervix and vagina is called adenosis. Adenosis is one of the most common anomalies which are seen in women exposed to DES in utero and seen in 34% of the women who are exposed to DES in utero. Clear cell and squamous cell carcinoma are frequently found in adenosis areas. For this reason, the risk of cancer increased in cases with adenosis. Before DES usage, Clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina was seen very rare and only in very old women. Clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina is seen more frequent and 0.01% of the women who are exposed to DES in utero. In these cases clear cell carcinoma is mostly seen in young ages but there is no upper limit age for clear cell carcinoma. The risk of clear adenocarcinoma is high in women who are exposed to DES in all lifetime. This risk decreases as the age increases. The survival rate is more than 80% if it is diagnosed early. In this article a case which is with vaginal clear cell adenocarcinoma under cervical and vaginal adenosis background that may be related to suspected DES exposure is presented and the relationship with DES is discussed.

Key Words: Vaginal and cervical clear cell adenocarcinoma, Vaginal and cervical adenosis, Diethylstilbestrol

GİRİŞ

Sadece servikal kanalda bulunan glandüler dokunun

dışarıya uzanarak, serviks ve vajen duvarına uzanmasına adenozis adı verilir. DES' e maruz kalan kadınlarda en sık görülen anomalilerden biridir. %90 zaman içinde skuamöz metaplazi ile düzelen benign bir durumdur. Glandüler dokular mukus ürettiği için sık sık vajinal enfeksiyon ile karışır. Adenozis olan alanlarda clear cell ve skuamöz cell karsinoma sık bulunur. Yani adenozis olan vakalarda kanser riski yüksektir. (6) Tanısı kolposkop kullanılarak, iodin boyası ile dokular boyandıktan sonra muayene ile konur. Vajinal ve servikal adenozis tanısı konan hastalar en az yılda bir kez muayene ile

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, 2. Kadın Hastalıkları Doğum Kliniği, Asistanı (1), Şefi (2), Patoloji Kliniği Uzmanı (3)
* 8. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi 01-05 Mayıs 2002 Antalya 'da sunulmuştur.

takip edilmelidir.

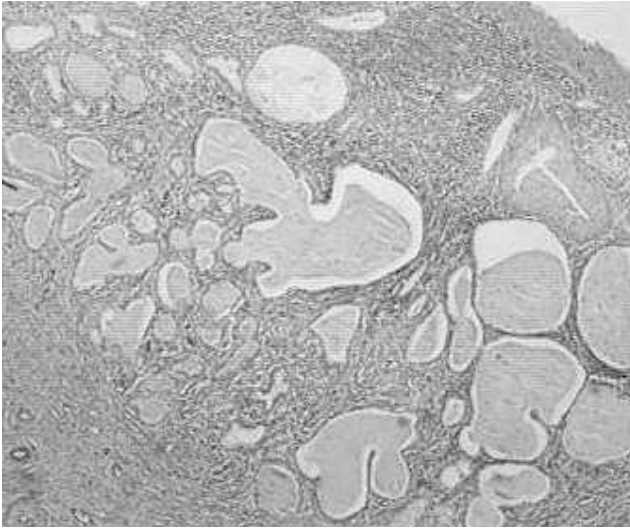
Vajen kanserleri içinde clear cell adenokarsinom çok nadir görülen bir histolojik tip olup, daha çok in utero DES' e maruz kalan kadınlarda görülür. (7)

DES' e maruz kalan kadınlarda ayrıca diğer genitouriner sistem bozuklukları da görülür. (8)

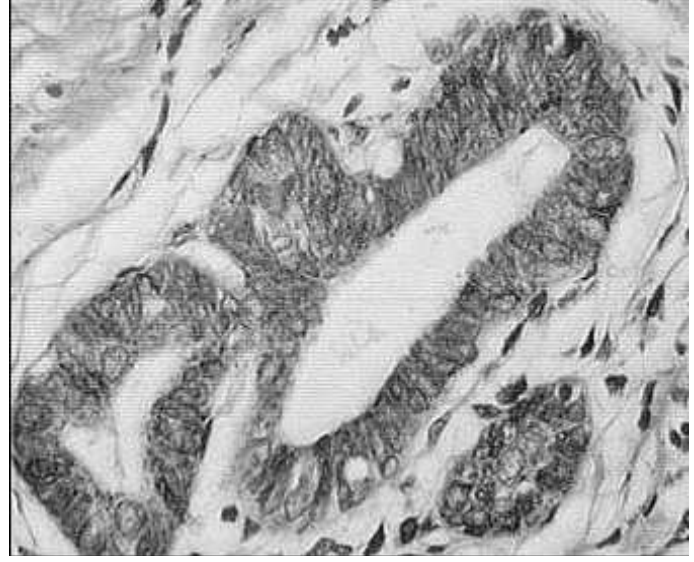
DES kullanımından önce; vajenin ve serviksin clear cell adenokarsinomu oldukça nadir olup; 60 yaş üstündeki kadınlarda görülmekte idi. DES kullanımından sonra daha çok genç yaşlarda ve daha sık olarak izlenmeye başlandı. Genellikle tercih edilen tedavi; parsiyel ya da total vajinektomi ile birlikte radikal histerektomi, pelvik lenfadenektomi ve split thickness deri grefti ile vajinoplasti olarak tedavidir. Bazı lokal vajen tümörlerinde lokal radyasyon tedavisi de yeterli olmaktadır. (9) Rekürrenslerin %90' ı ilk 7 yıl içinde olmaktadır. En sık akciğer ve supraklavikuler lenf nodlarına metastaz yapar.

OLGU SUNUMU

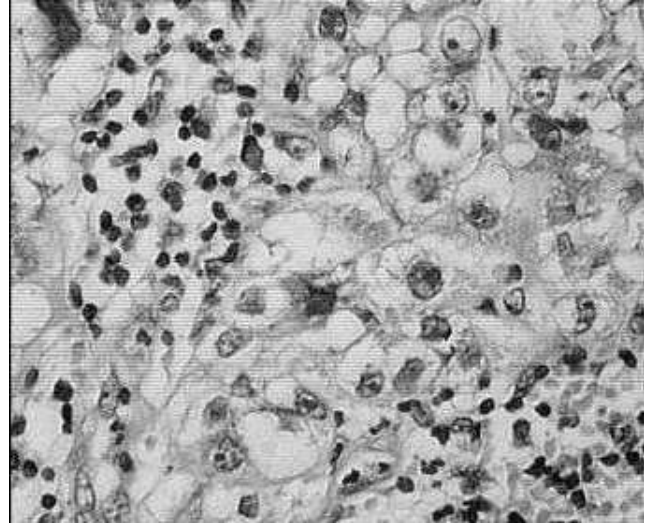
51 yaşındaki olgu kliniğimize 3 senedir düzensiz adet görme şikayeti ile başvurmuştu. Yapılan muayenesinde; tüm vajen mukozasında özellikle ön duvarda 1/2 lateral kısımdan başlayan ve üretra dış meatusuna kadar uzanan polipoid lezyonlar saptandı. (En büyüğü 0.5 cm. çapında ve çoğu toplu iğne başı büyüklüğünde idi.) Collum hipertrofik, erozyone, uterus normal cesamette ve antevort, adneksler serbest olarak bulundu. Memeler doğaldı. Axiller ve inguinal lenfadenopati yoktu. Polipoid lezyonlardan biyopsi alındı. Patolojik inceleme sonucu vajinal clear cell adenokarsinom + servikal adenozis gelmesi üzerine hastanın anamnezinde DES kullanımı araştırıldı. (Resim 1,2,3,4)



Resim 1: Vajinal adenozis: Çok katlı yassı epitel ile örtülü dokuda, subepitelyal alanda çok sayıda glandüler yapı izlenmektedir (H&Ex100).

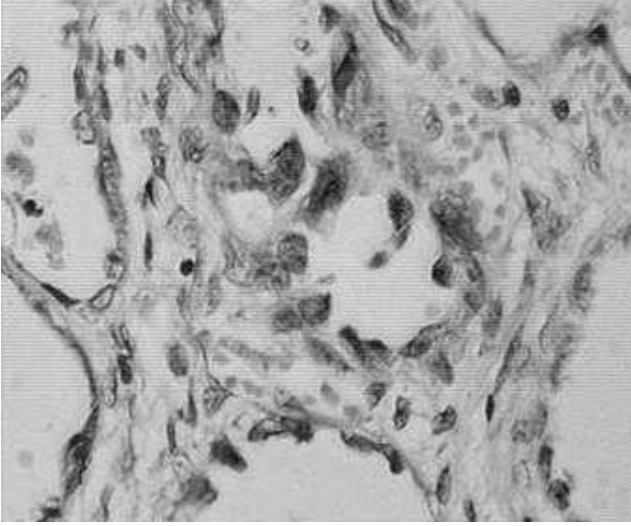


Resim 2: Vajinal adenozis: Büyük büyütmede subepitelyal glandüler yapıların Müllerian epitel ile döşeli oldukları dikkati çekmektedir (H&Ex400).



Resim 3: Berrak hücreli karsinom: Solid gruplar oluşturmuş, geniş berrak sitoplazmalı, çekirdekleri veziküler kromatinli, belirgin nükleol içeren tümör hücreleri izlenmektedir. Tümöral gruplar çevresinde lenfositten zengin mononükleer kronik iltihap hücreleri dikkati çekmektedir (H&Ex400).

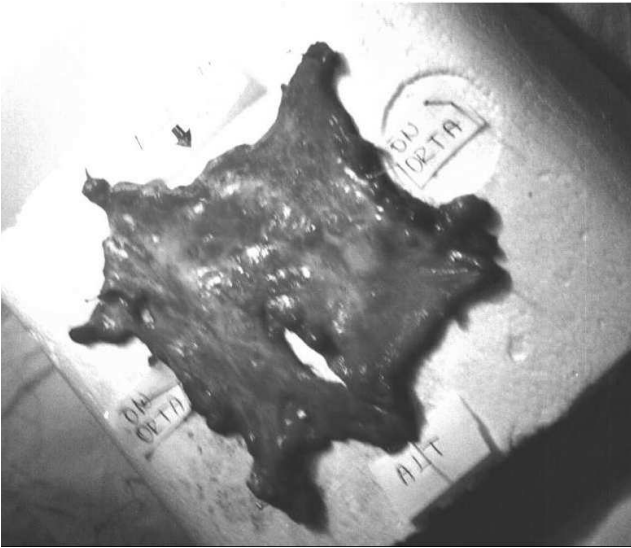
P: 4, A: 4, C:0, SAT: 3 ay önce olan hastanın genç kız iken ailesi ile birlikte Yugoslavya' dan göç ettiği öğrenildi. Annesi hastaya hamileliğinde ilaç kullanmadığını ifade etti. Hastanın soygeçmişinde bir özellik yoktu. Hastanın özgeçmişinde adet göremediği için ameliyat olma öyküsü mevcuttu. Herhangi bir sistematik hastalığı yoktu. Hasta opere edilmek üzere kliniğe yatırılarak tetkikleri tamamlandı. Batın tomografisinde bilateral distallerde pakiplorit, safra kesesinde küçük kalküller saptandı. Pelvik USG' de uterus normal cesamette (54x40 mm.) endometrial eko:4.1 mm., adneksiyal kitle saptanmadı.



Resim 4: Berrak hücreli karsinom: Tümör bazı alanlarda glandüler yapılar oluşturmakta olup, bu yapılardan bazıları "hobnail" hücrelerle döşelidir (H&Ex400).

Bilateral mammografide, bilateral yağlı komponentte artış ve fibrokistik değişiklikler sap-tandı. Sistoskopi ve IVP sonucu normal olarak geldi. Yapılan rektosigmoidoskopide rektumda polip, kronik anal fissür, eksternal hemoroidler saptandı. Polipektomi yapıldı. Patoloji sonucu adenomatöz polip, orta derecede displazi olarak geldi. Laboratuvar sonuçları: Hb: 10.3 Hct: 29.2 WBC: 6600 Plt: 194000 FSH: 67.3 mu/ml. E:<20 pg/ml Glukoz: 73 mg/dl Üre: 29 mg/dl kreatinin:0.9mg/dl AST:16 mg/dl ALT:16 mg/dl T.Bil:0.81 mg/dl D.bil:0.36mg/dl Kalsiyum: 9.2 Sodyum: 142 Potasyum: 4.1 olarak geldi.

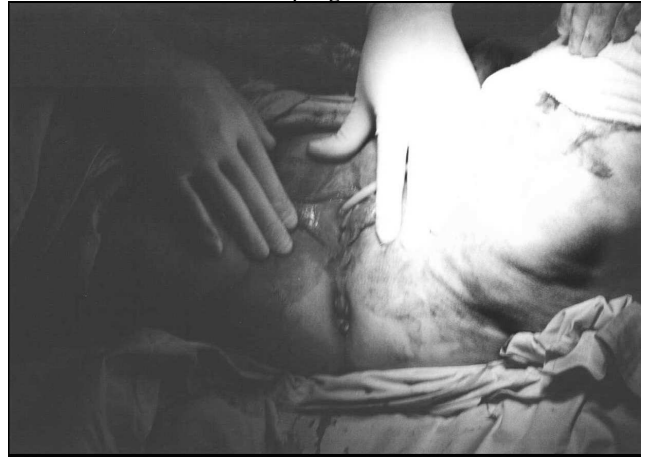
Hastaya TAH+BSO+Parsiyel omentektomi+Vajenektomi+bacak iç yüzünden deri grafi ile vajenoplasti yapıldı. (Resim 5,6,7,8,9)



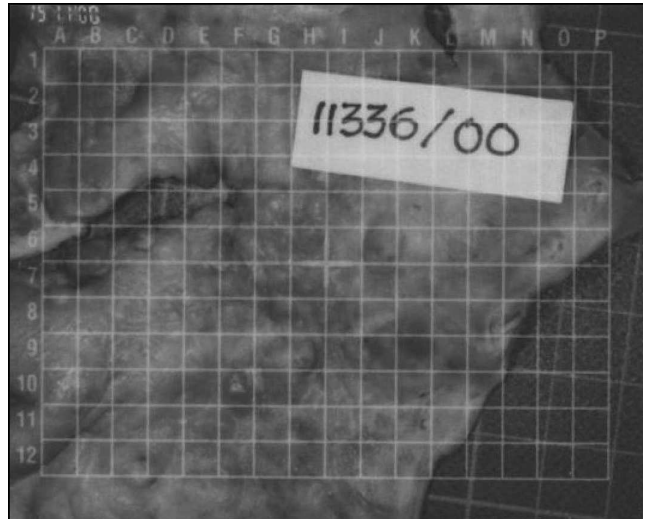
Resim 5: Total olarak vajenin çıkartılmış hali.



Resim 6: Serviksin makroskopik görünümü.



Resim 7: Cilt grefti yerleştirildikten sonra operasyonun tamalanmış hali.



Resim 8: Vajenin makroskopik görünümü (Histolojik olarak adenozis ve clear cell adenokarsinom varlığı gösterildi.)

Daha sonra SSK Okmeydanı hastanesi Onkoloji bölümüne radyoterapi tedavisi almak üzere sevk edildi. Radyoterapi ile vajende giderek stenoz başladı, stenoz ilerlediği için protezini kullanamayan hastada vajen ancak bir parmak girecek kadar dar kaldı.

TARTIŞMA

DES ilk defa 1938 yılında sentez edilen bir nonsteroid sentetik estrojendir.1938-1971 yılları arasında düşükleri önlemek amacıyla hatta her gebelikte profilaksi ve daha sağlıklı bebekler için vitamin olarak kullanılmıştır. İlk defa 1971 yılında Herbst ve arkadaşları in utero DES'e maruz kalan kadınlarda vajinal clear cell karsinomun arttığını ortaya koymuşlardır. (10) Bunun üzerine FDA, DES'in gebelerde kullanımını yasaklamıştır. Ancak o zamana kadar 10 milyon insan Amerika'da, daha milyonlarca insan da 35 ayrı ülkede DES kullanmıştır. DES bu süre içinde hap, krem, supozituar, enjeksiyon olarak pek çok ad altında kullanılmıştır. (11)

Bu vakada hasta bir Avrupa ülkesi olan Yugoslavya'dan göçetmiştir. Annenin ilaç anamnezi vermemesine rağmen bu pek güvenilir değildir. Çünkü anne 4 kez düşük yapmıştı. O dönemde Amerika'da ve Avrupa'da, bu arada Doğu Avrupa ülkelerinde de DES'in yaygın olarak kullanılmakta olduğu bilinmekteydi. Sadece düşükleri önlemek için değil, hatta daha sağlıklı ve kilolu bebekler için vitamin olarak bile kullanıldı. Ayrıca hastanın annesinin bir akrabasının ebe olduğunu öğrendik. Hastanın annesi 4 düşük yapması ve Avrupa ülkesinde DES'in yaygın kullanılması nedeniyle, DES kullanma olasılığı yüksektir. Ayrıca ailede ebe akrabanın bulunması da şüphelerimizi artırdı. Diğer kızkardeşlerinde de kullanılabileceğini düşünerek inceleme yaptık. Hastanın 4 tane kızkardeşi vardı. Kızkardeşlerden bir tanesi idrar tutamama şikayeti nedeniyle TAH+BSO geçirmişti. Ulaşabildiğimiz kızkardeşinden aldığımız PAP smear sonucu PAP2 (selim epitelyal değişiklikler) olarak geldi.

Hastanın anamnezindeki ; adet görememe nedeniyle ameliyat olması muhtemel bir genital anomaliyi düşündürmektedir. Bu da DES kullanımına maruz kalma ihtimalini artırmaktadır. Ancak hastanın yaşının ileri olması şüphelerimizi azalttı.

Hastanın rektoskopisinde alınan rektal polip patoloji sonucunun adenomatöz polip, orta derecede displazi gelmesi üzerine literatürü araştırdık. DES kullanımı ile gastro intestinal karsinomlar arasındaki ilişkiyi gösteren bir literatür bulamadık. Çoğu literatürde DES kullanımı ile pek çok kanser arasında ilişki olmadığı belirtiliyordu.(12)

1974 yılında National Cancer Institute çok merkezli, büyük organizasyon gerektiren bir proje kurdu. Bu pro-

jenin adı Diethylstilbestrol Adenozis (DESAD) project. Mayo Clinic, bu projeyi koordinasyon merkezi olarak 1974'den beri yönetmektedir. Bu proje merkezlerinde DES'e maruz kalan kadınlar düzenli olarak muayene edilip, gerekli tetkikleri yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. O'Brien PC, Noller KL, Robboy SJ, Barnes AB, Kaufman RH, Tilley B, Townsend DE: Vaginal epithelial changes in young women enrolled in the national cooperative Diethylstilbestrol Adenozis (DESAD) Project. *Obstet. Gynecol.* 1979; 53:300-308
2. Herbst AL, Poskanzer DC, Robboy SJ, Friedlander L, Scully RE: Prenatal exposure to Stilbestrol: a prospective comparison of exposed female offspring with unexposed controls. *N Engl J Med* 1975; 292:334-339
3. Staffl A, Mtingly R,: Vaginal adenosis: precancerous lesion? *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120:666-673
4. Poskanzer DC, Herbst AL: Epidemiology of vaginal adenosis and adenocarcinoma associated with exposure to stilbestrol in utero. *Cancer* 39(4 Supp); 1974; 1892-5
5. Herbst AL, Norusis MJ, Rosenow PJ, Welch W, Scully RE: An analysis of 346 cases clear cell adenocarcinoma of vagina and cervix with emphasis on recurrence and survival. *Gynecol Oncol* 1979;7:111-122
6. Kaufmann RH, Korhonen MO, Strama T, Adam E, Kaplan A: Development of clear cell adenocarcinoma in DES-exposed offspring under observation. *Obstet Gynecol* 1982; 59:68S-72S
7. Herbst AL, Cole P, Colton T, Robboy SJ, Scully RE: Age incidence and risk of diethylstilbestrol-related clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:43
8. Jeffries JA, Robboy SJ : Structural anomalies of cervix and vagina in women enrolled in the Diethylstilbestrol Adenozis (DESAD) Project *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:59-66
9. Wharton JT, Rutledge FN, Gallagher HS, Fletcher G: Treatment of clear cell adenocarcinoma in young females *Obstet Gynecol* 1975; 45:365-368
10. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1974; 284: 878-881
11. Prof Sally' DES Web, www.omniseek.com
12. Hatch EE, Palmer J, Titus-Ernstoff L, Noller K, Kaufman R, Mittendorf R, Robboy S: Cancer risk in women exposed to Diethylstilbestrol in utero *JAMA* 1998; 280:630-634