

BİR ENDOSERVİKAL İN SITU ADENOKARSİNOM VAKASI

Doç. Dr. Rıdvan İLHAN (*), Prof. Dr. Sinan BERKMAN (**), Araş. Gör. Dr. Mehmet SAR (*), Uzm. Dr. Bilge BAVBEK (*), Uzm. Dr. Öner DOĞAN (*), Yard. Doç. Dr. Sıtkı TUZLALI (*), Prof. Dr. Altan İPLİKÇİ (*)

ÖZET: Endoservikal in-situ adenokarsinom nadir görülen bir tümöral lezyondur. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda ilk kez bir vakada bu tanımlama kullanılmıştır. Vakanın morfolojik özellikleri, bu tanının önemi ve ilişkili olabileceği lezyonlar, kaynak bilgilerinden de yararlanılarak değerlendirilmiştir.

SUMMARY: In-situ endocervical adenocarcinoma is a rare tumoral lesion. The first case of our Department is presented. Morphological features of this case and associated lesions are discussed.

GİRİŞ

Endoservikal guddе ya da yüzey epitelindeki tümöral değışiklikleri kapsayan in-situ adenokarsinom tanımı ilk olarak 1940 yılında Freidell ve Mc Kay (1) tarafından kullanılmıştır. Ortalama olarak 35-39 yaşlarında görülürler. Sıklıkla serviksin invaziv skuamöz ya da glandüler maligniteleri ile birlikte bulunurlar. Eğer invaziv bir lezyona eşlik etmiyorlarsa kolayca gözden kaçabilirler (2). Bu lezyonlar nadir görülürler.

Brown ve Well'e (3) göre yaklaşık 100 CIN III vakasına karşılık 1 in situ adenokarsinom görülmektedir. Javorski (4) endoservikal in-situ adenokarsinomları histopatolojik görünümlerine göre 3'e ayrılmaktadır. Bunlar endoservikal, endometrioid ve intestinal tiplerdir. Bu tiplerden en sık endoservikal olan görülür ve saf ya da diğer iki tip ile karışık halde bulunabilir.

VAKA

Belirgin bir şikayeti olmayan 33 yaşında kadın hasta eşinde peniste papiller lezyonlar tesbit edilmesi sonucu

kontrol amacı ile gittiği hekim tarafından alınan servikal smearda koilositler tesbit edildi. Daha sonra alınan punch biyopsilerde endoservikal epitelde skuamöz metaplazi, bu metaplazik epitelde koilositik değışiklikler saptandı. Bu epitelin altında ve özellikle yüzeye yakın guddе epitel hücrelerinde çok sıralı dizilim (Resim 1), polarite kaybı (Resim 2), nükleer pleomorfizm ve yer yer mitotik şekiller (Resim 3) dikkati çekti. Bu değışiklikler bazı guddelerde epitelin tamamını ilgilendiriyordu (Resim 4).

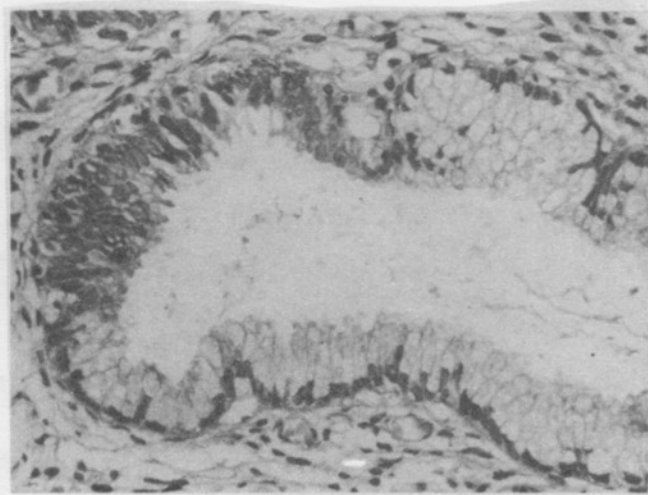
Periyodik asid-Schiff (PAS) boyama yöntemi ile bu tür epitel hücrelerinde çevre endoservikal guddе epitelinden farklı olarak mûsin yapımında kaybolma görüldü. Ayrıca vakada strept avidin biotin peroksidaz yöntemi ile immünhistokimyasal olarak sitokeratin ve CEA boyaları uygulandı. Neoplastik karakterdeki hücrelerde sitokeratin ile pozitif, CEA ile zayıf pozitif boyanma izlendi, diğer guddе epitel hücrelerinde boyanma görülmedi. Ayrıca Ag-NOR yöntemi ile normal endoservikal hücrelerde ortalama 2 olan Ag-NOR benekciklerinin, bu hücrelerde ortalama 15 dolaylarında olduğu görüldü. Benzer değışiklikler hastaya daha sonra uygulanan konizasyon materyalinde de görüldü ve bu mikroskopik bulgular ile vakada "endoservikal insitu adenokarsinom" tanısına varıldı.

Hasta iki yıldır servikal smear'lar ile kontrol edilmekte olup, bu smear'lerde hastalığına ait bir bulguya rastlanmamıştır.

* İst. Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

** İst. Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın

Hastalıkları-Doğum Anabilim Dalı

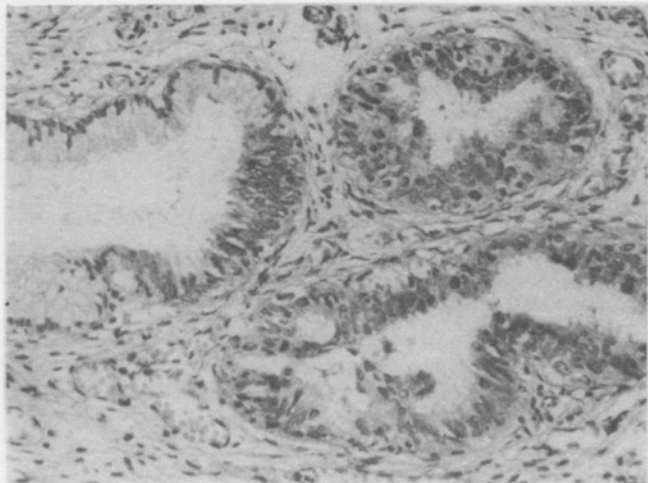


Resim 1: Bir endoservikal guddede bir tarafta epitel hücrelerinde çok sıralı dizilim ve polarite kaybı görülmekte (H+E x 500).

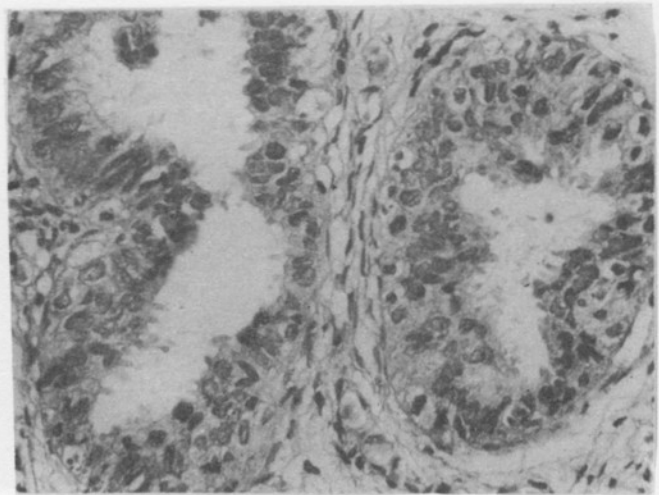
TARTIŞMA

Daha önce de belirttiğimiz gibi endoservikal in situ adenokarsinom tanımlaması ilk kez 1940 yılında Friedell ve Mc Kay (1) tarafından kullanılmıştır. Daha sonra ise 1970'li yıllarda endoservikal adenokarsinomun prekürsör lezyonları olarak in-situ adenokarsinomdan başka bir de atipik adenomatöz hiperplazi tanımlaması ortaya atılmıştır. Bu iki değişikliğin özellikle uzun süren progesteron kullanımı ile ilgili olmak üzere hormonal etkilere bağlı olduğu savunulmuştur (5,6,7,9). 1980 yılında ise Bonsfield (8) glandüler atipi adını verdiği bir lezyon tarif etmiştir.

Glandüler atipinin in situ adenokarsinoma göre belirgin olarak daha genç yaşlarda görülmesi nedeni ile de bu lezyonların in situ adenokarsinomun bir ön basamağı olduğu düşünülmüştür (2,9). Ayrıca glandüler atipi in situ adenokarsinoma göre daha sıklıkla görülen bir lezyondur. Brown ve Well'e (3) göre 100 CIN III vakasına karşın 1 in situ adenokarsinom görülmekte, ancak 7 CIN III vakasına karşın 1 glandüler atipiye rastlanmaktadır.



Resim 2: Endoservikal gudde epitel hücrelerinde çok sıralı dizilim ve polarite kaybı görülmekte (H+E x 310).

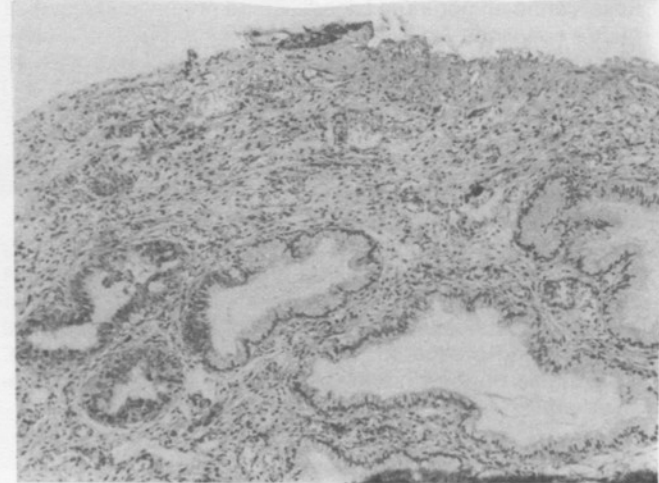


Resim 3: Endoservikal gudde epitel hücrelerinde çekirdek pleomorfizmi ve mitoz görülmekte (H+E x 500).

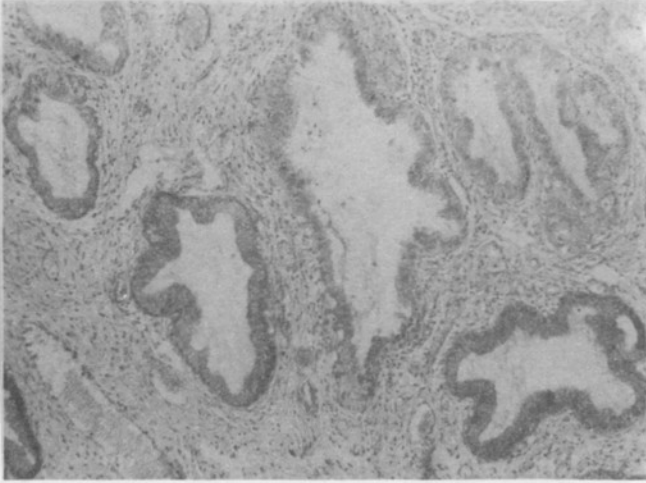
Endoservikal skuamöz metaplazik epitelde displazi ve koilositoz gösteren vakalarda glandüler epitel lezyonlarına daha sık rastlanması bu lezyonların gelişiminde HPV'nin rolünü desteklemektedir (10-11).

Ayrıca son yıllarda in situ adenokarsinom ile HPV ilişkisi daha detaylı olarak da CIN III ile birlikte olan in situ adenokarsinom vakalarının üçte ikisinde HPV DNA'sı gösterebilmiş ve bunların hepsinin HPV tip 18 olduğu görülmüştür. Buna karşılık kontrol grubunu oluşturan yalnızca CIN III olan vakaların çoğunluğunun HPV tip 16 içerdiği saptanmıştır (1989). Bazı araştırmacılar bu çalışmadan esinlenerek endoservikal glandüler lezyonların ve invaziv adenokarsinomların genezinde HPV'nin önemli rol oynadığını düşünmüşlerdir (10).

Mikroskopik olarak endoservikal in situ adenokarsinom vakalarında yüzey epitelinde skuamöz metaplazi, koilositoz ve yer yer in situ karsinom tipinde değişim odakları bulunabilir. Epitel altında ise lezyonun tanımlanmasında bazı karakteristik özellikler önemlidir. Bu özellikler yüzeysel yerleşimli gudderin tutulması, bu guddelerde dallanma ve papiller



Resim 4: Endoservikal gudde epitelindeki tümöral değişikliklerin bazı guddelerde fokal, bazılarında bütün gudde epitelini tuttuğu görülmekte (H+E x 125).



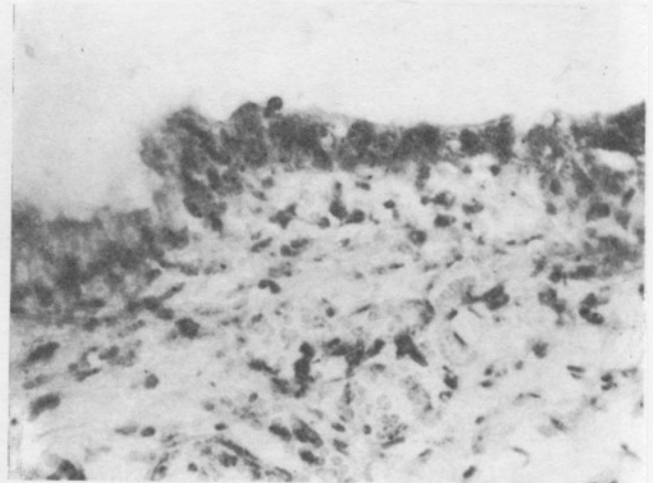
Resim 5: Endoservikal guddede epitelinde tümöral değişikliklerin olduğu kısımlarda mûsin yapımının azaldığı ya da tamamen kaybolmuş olduğu görülmekte (PAS x 125).

yapıların olmaması endoservikal tümöral guddelerde fokal yerleşim ve bunların çevresinde normal görünümlü endoservikal guddelerin bulunmasıdır. Ayrıca kısmen lezyon bulunan guddelerde normal endoservikal epitelden, in situ karsinom tipindeki değişiklikler içeren alanlara keskin bir sınır ile geçiş dikkati çeker. İn situ karsinom olan alanda hücrelerde çok sıralı dizilim, polarite kaybı, nüvelerde anizonekleoz, hiperkromazi ve sitoplazmada koyu eozinofilik kolumnar görünüm vardır. Mitotik indeks artmış olup yer yer mitotik şekiller bulunur. Tümöral guddelerde normal çatı ise korunmuştur (12,13,14, 15).

Bizim vakamızda gözlediğimiz tüm bu mikroskopik özelliklerin yanı sıra in situ adenokarsinom tipinde değişim gösteren alanlarda epitelde mûsin yapımında azalma ya da tamamen kaybolma söz konusudur (13,2). Vakamızda da PAS boyasında daha belirgin olmak üzere bu özellik mevcuttu (Resim 5).

Ayrıca vakamızda normal endoservikal guddede epitel hücrelerine oranla sayıca artmış ve disosiye şekil ve iyidiferansiye bir adenokarsinoma benzer biçimde Ag-NOR benekciklerine ait görünüm izlendi. Çevre normal endoservikal guddede epitelinde Ag-NOR benekcik sayısı ortalama 2 civarında iken in situ adenokarsinom alanlarında bu sayı 15 civarında idi (Resim 5). Biz kaynaklarda endoservikal in situ karsinomlarda Ag-NOR yöntemi ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık.

Normalde endoservikal yüzey ve guddede epitelinde sitokeratin ve CEA antijenleri bulunmaz (17). Bu antijenlerin vakamızda da olduğu gibi endoservikal in situ adenokarsinomlarda ve invaziv adenokarsinomlarda bulunması, ayrıca her iki lezyonda hücresel değişikliklerin benzer olması, Ag-NOR sayı ve dağılımının birbirine çok yakın olması nedeni ile in situ endoservikal adenokarsinomların invaziv endoservikal malignitelerin prekürsörü olduğunu desteklemektedir (16). Bu nedenle bu lezyonların daha dikkatli ve çok sayıda kesitler yapılarak araştırılması gerektiği kanısındayız.



Resim 6: Bir endoservikal guddede epitelinde tümöral değişikliğin olduğu kısımda AgNOR benekcik sayısındaki artış görülmekte (AgNOR x 500).

KAYNAKLAR

1. Friedell G.H., Mc Kay D.G.: Adenocarcinoma in situ of the endocervix Cancer, 1953: 6: 887-897.
2. Coleman D.V., Evans D.M.D.: Adenocarcinoma in situ and glandular atypia of the cervix, in: Coleman D.M.D., Evans editors. Biopsy Pathology and Cytology of the cervix, 1st ed. London: Chapman and Hall, 1988: 298-308
3. Brown L.S.R., Wells M.: Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion? J. Clin. Pathol: 1986, 39: 22-28.
4. Jaworsky R.C.; Endocervical glandular dysplasia, adenocarcinoma in situ and early invasive (microinvasive) adenocarcinoma of the uterine cervix Semin. Diagn. Pathol: 1990: 7: 190-24
5. Qizilbash A.H.: İn situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. Am. J. Clin. Pathol. 1975: 64: 155-170
6. Gallup D.G., Arbell M.R.: Invasive adenocarcinoma of the uterine cervix Obstet. Gynecol: 1977: 49: 596
7. Czernobilsky B., Kessler I., Lancet M.: Cervical adenocarcinoma in a woman on long term contraceptive. Obstet. Gynecol: 1974: 43: 517
8. Bousfield L., Pacey F., Young P., Krumins I., Osborn R.: Expanded cytological criteria for the diagnosis of the cervix and related lesions. Acta Cytol: 1980: 24: 283-296
9. Dallenbach G., Hellweg: Structural variations of cervical cancer and its precursors under the influence of exogenous hormones, in Dallenbach G. Hellweg, aditors. Cervical cancer I st ed. Berlin: Springer-Verlag, 1981: 143-170.
10. Tase T., Okagaki T., Clark B.A., et al: Human Papilloma Virus DNA in adenocarcinoma in situ, microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix, and coexisting cervical squamous intraepithelial neoplasia. Int. J. Gynecol. Pathol. 1989: 8: 8-17.
11. Arto L.M.D., Jorma P., et al: Human papilloma virus Type 16 and 18 in adenocarcinoma of the uterine cervix. AM. J. Clin. Pathol. 1991: 95: 647-652.
12. Boon M.E., Baak J.P.A., et al: Adenocarcinoma in situ of the cervix. Cancer, 1981: 48: 768-773.
13. Gloor E., Ruzicka J.: Morphology of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: Obstet. Gynecol. 1988: 72: 789.
14. Lawrence D.W.: Advances in the Pathology of the uterine cervix. Human Pathology: 1991: 22: 8: 792-805.
15. Allen J.P., Gallimore A.P.: Nucleolar organizer regions in benign and malignant glandular lesions of the cervix. J. of Pathol. 1992: 166: 153-156.
16. Wells M., Brown L.J.R.: Glandular lesions of the uterine cervix. Histopathology 1986: 10: 772-792.