

KEMOTERAPİ SONRASI DİFERANSİYASYON KAZANAN BİR ÇOCUKLUK ÇAĞI RABDOMYOSARKOM VAKASI

Dr. Sıtkı TUZLALI, Dr. Yersu KAPRAN, Dr. Rıdvan İLHAN, Dr. Misten DEMİRYONT, Dr. Altan İPLİKÇİ

ÖZET: Çocukluk döneminin en sık görülen yumuşak doku tümörü olan rabdomyosarkomların vaginal lokalizasyonuna seyrek olarak rastlanmaktadır. Bu yazıda, 3 yaşında ki bir kız çocuğunda saptanan vajinal bir rabdomyosarkom vakası sunulmaktadır. Tanı amacıyla yapılan biyopsiden sonra, cerrahi girişim öncesi kemoterapi uygulanan hastada, histerektomi ve kısmi vajen eksizyonu materyali incelendi. Hastaya ait her iki materyalin kıyaslanması sonucu, tümörün kemoterapi sonrasında belirgin diferansiyasyon kazandığı ve tüm alanlarda ilk biyopside görülen, dar sitoplazmalı, indifferansiye hücrelerin yerini geniş, asidofilik sitoplazmalı, iyi diferansiye rabdomyoblastik elemanların aldığı dikkati çekti.

ANAHTAR KELİMELE: Rabdomyosarkom, kemoterapi, diferansiyasyon, botrioid

ABSTRACT: CHEMOTHERAPY ASSOCIATED DIFFERENTIATION IN A CHILDHOOD RHABDOMYOSARCOMA: Rhabdomyosarcomas are the most common soft tissue neoplasms of childhood though, vaginal localization is rare. Here, we present a case of rhabdomyosarcoma localized to vagina, diagnosed in a 3-year-old girl. After the first biopsy, the patient received chemotherapy before hysterectomy and partial vaginal excision. When compared with the initial biopsy, hysterectomy material revealed prominent differentiation of the tumor cells. Rhabdomyoblastic cells with large, eosinophilic cytoplasm had replaced the undifferentiated cells of the first biopsy with scant cytoplasm.

KEY WORDS: Rhabdomyosarcoma, chemotherapy, differentiation, botryoid

GİRİŞ

Rabdomyosarkomların lokalizasyon, klinik bulgu ve histopatolojik görünümündeki çeşitliliğine karşın, yaş insidensleri hemen hemen sabittir. Onbeş yaş altındaki çocuklarda en çok görülen yumuşak doku sarkomudur (1). En sık görüldüğü üç lokalizasyon baş-b boyun bölgesi, genitoüriner sistem, retroperiton ve ekstremitelerdir (1). Genitoüriner sistem lokalizasyonu, vakaların %34'ünü oluşturmakta, vulva-vajen yerleşimi ise %0.9 oranında görülmektedir. Bu yerleşimde olan rabdomyosarkomlara botrioid tip de denir (1).

Son otuz yılda rabdomyosarkomların tedavisine giren ve prognozu olumlu yönde etkileyen kemoterapötiklerin klinik etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir (2,3,4,5,6). Ancak bu ajanların tümörde oluşturdıkları histopatolojik değişiklikler ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu yazıda, vajinal yerleşimli bir embriyonel rabdomyosarkomda kemoterapi öncesi ve sonrası saptanan histopatolojik değişiklikler sunulmaktadır.

VAKA SUNUMU

Üç yaşında, vajinal kanama şikayeti ile başka bir merkeze başvuran kız çocuğunun, vajeninde kitle saptanarak biyopsi alındığı bildirildi. Bu biyopsi materyaline ait konsültasyon amacı ile gönderilen bir adet hazır parafin bloğun kesitlerinin incelenmesinde, yüzeyle intakt çok katlı yassı epitel, epitel altında iri, yuvarlak ya da oval, nükleolusu seçilemeyen, düzensiz hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı belirgin bir organizasyon göstermeyen malign tümör hücreleri görüldü (Resim1-2). Hastaya preoperatif, tümör kitlesini küçültmek amacı ile 4 kür VAC polikemoterapisi uygulandı. Kemoterapiden sekiz hafta sonra, kısmi vajen rezeksiyonu ve total histerektomi yapıldı. 3.5x3x1 cm ölçülerindeki histerektomi materyalinde endoservikal kanala ilerlemiş ve parametriumu infiltre görünümde vajinal yerleşimli 1.9 cm çapında tümöral yapı görüldü. %10 formalin takibi ile hazırlanan H.E ile boyalı parafin blok kesitlerinin incelenmesinde endometriyum ve miyometriumda özellik saptanmadı. Tamamı takibe alınan vajende ve servikste pleomorfik, nükleolusları seçile-

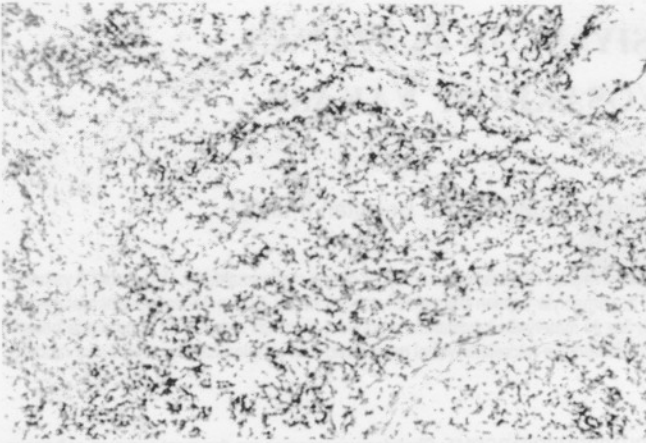
bilen, veziküler, genellikle ekzantrik yerleşimli nükleuslu, yer yer belirgin genişçe eozinofilik sitoplazmalı, bazı alanlarda faskiküler organizasyon, yer yer de (özellikle parametrial tutulum alanlarında) diffuz infiltrasyon gösteren malign tümör hücreleri görüldü (Resim 3). İlk biyopsi ile kıyaslandığında bu hücrelerin rabdomyoblastik diferansiyasyonu yansıttığı dikkati çekti (Resim 4). İlk biyopsideki benzer indifferansiye görünümli hücrelere bu kez çok seyrek olarak rastlanmakta idi.

Operasyon materyaline uygulanan Masson Trikrom ve PTAH boyalarında, tümör hücrelerinin sitoplazmalarında çizgilenme saptanmadı. Biotin-Streptavidin yöntemi, HRP enzimi ve AEC kromojeni kullanılarak, hem küçük biyopsi, hem de operasyon materyaline 60 dakika oda ısısında olmak üzere primer antikor olarak desmin (Dako, prediluted, N1526) ve myoglobin (Signet, prediluted, DC6421) uygulandı. Tümör hücre sitoplazmalarında her iki antikorla, kemoterapi sonrası yaygınlaşan ve kuvvetlenen pozitif immünreaktivite dikkati çekti.

Hastada 5 yıllık izlem sonucunda, nüks veya metastaz saptanmadı.

TARTIŞMA

Çocukluk çağı yumuşak doku tümörleri içinde en sık görülen rabdomyosarkomlar üzerine kemoterapinin olumlu etkileri bilinmektedir (2,3,4,5,6). Ancak, kemoterapiye bağlı morfolojik değişiklikler ile ilgili veriler iki çalışma ile sınırlıdır (7). Bu çalışmalardan birinde, çeşitli lokalizasyonlara ait onbeş rabdomyosarkom vakasında kemoterapiden sonra incelenen rezidüel, rekküran veya metastatik tümörün özellikleri kemoterapi öncesi ile kıyaslanmıştır (7). İyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflanan vakalardan, sadece iyi ve orta derecede diferansiye olanların, kemoterapi sonrasında diferansiye alanlarında belirgin artış görülmüştür. Ancak, az diferansiye olarak sınıflanan vakalarda bu tür bir diferansiyasyon saptanmamıştır. Buradan hareketle, sadece ilk aşamada belli bir oranda diferansiyasyon gösteren hücrelerin kemoterapi sonrasında, olabilecek maksimal düzeyde diferansiyasyon gösterdikleri iddia edilmiştir. Vakamız bu noktada farklılık göstermektedir. Tanı amacı ile alınan ilk biyopsi materyalinde tümör tamamen indifferansiye karakterde olup, kemoterapi sonrasında in-

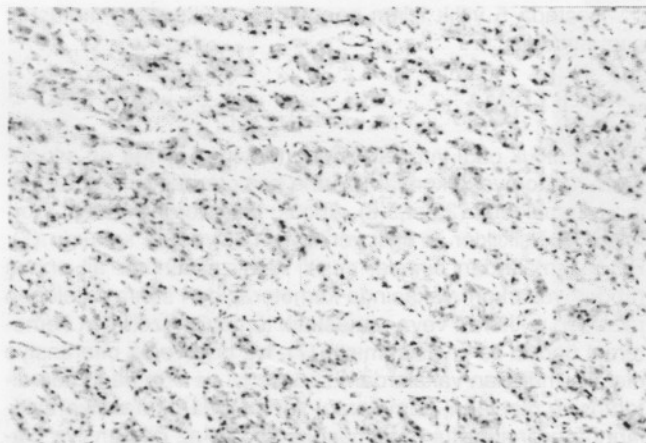


Resim 1-2: Yuvarlak-oval, hiperkromatik çekirdekli, dar sitoplazmalı, indifferansiye tümör hücreleri. Embriyonel rabdomyosarkom, kemoterapi öncesi (H.E x125, H.E x500).

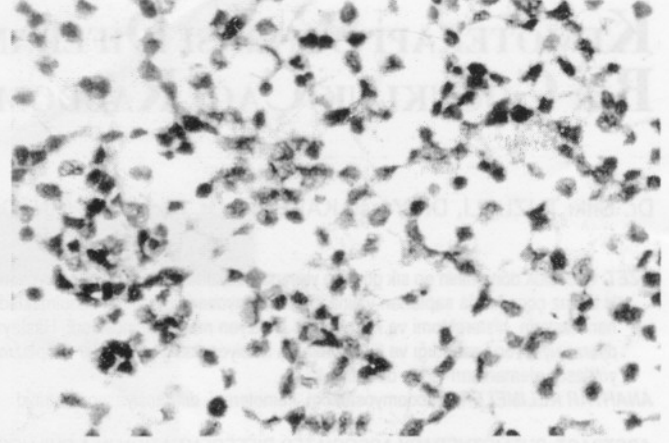
diferansiye hücelere tek tek ve çok seyrek rastlanmıştır. İlk biyopsi materyali tümörün tümünü yansıtmamakla birlikte, histerektomi materyalinde tümü takibe alınan tümörde de indifferansiye hücelere, çok seyrek ve tek tek rastlanması, uygulanan kemoterapi sonrasında tümörün indifferansiye alanlarının diferansiyasyon gösterdiğini düşündürmektedir.

Bir çalışmada ise, polikemoterapi sonrası gözlenen histopatolojik değişikliklere paralel olarak, immünohistokimyasal değişiklikler de araştırılmış ve histolojik diferansiyasyon ile tümör hücrelerinde desmin, düz kas aktini, myoglobin immünreaktivitesinin kuvvetlendiği belirlenmiştir. Ayrıca hücrelerin laminin ekspresyonu kazandığı vurgulanmıştır (8). Bizim vaka-mızda da polikemoterapi sonrasında diferansiyasyona paralel olarak, tümör hücrelerinde desmin ve myoglobin immünreaktivitesinde artış dikkati çekmiştir.

Tedavi sonrası diferansiyasyon kazanan rabdomyosarkomların prognozu ile ilgili henüz bir bilgi birikimi yoktur. Bu fenomenin, hastaların sağkalımlarına olan etkisi, bu tip vakaların toplanacağı geniş seriler ile aydınlanabilecektir.



Resim 3: Ekzantrik çekirdekli, geniş eozinofilik sitoplazmalı, fasiküler organizasyonlu tümör hücreleri Embriyonel rabdomyosarkom, kemoterapi sonrası (H.E x125)



KAYNAKLAR

1. Enzinger FM, Weiss SW: Rhabdomyosarcoma. In: Enzinger FM, Weiss SW. editors. Soft Tissue Tumors. 3rd ed. St. Louis, Missouri: C.V Mosby Company; 1995. p. 539-577.
2. Tefft M, Fernandes CH, Moon T.E: Rhabdomyosarcoma. Response with chemotherapy prior to radiation in patients with gross residual disease. Cancer 1977; 39: 665-668.
3. Meifeld JP, Maurer HM, Godwin D, et al. Prognostic variables in pediatric rhabdomyosarcoma before and after multimodal therapy. J Pediatr Surg 1979; 14: 699-673.
4. Hays DM, Shimada H, Raney RB, et al. Sarcomas of the vagina and uterus: The Intergroup Rhabdomyosarcoma study. J Pediatr Surg 1985; 20: 718-724.
5. Bell J, Avarete H, Davis J: Genital rhabdomyosarcoma. Current management and review of the literature. Obstet Gynecol Surg 1986; 41: 257-263.
6. Loughlin KR, Retik AB, Weinstein HJ, et al. Genitourinary rhabdomyosarcoma in children. Cancer 1989; 63: 1600-1606.
7. Molenaar WM, Oosterhuis JW, Kamps WA: Cytologic differentiation in childhood rhabdomyosarcomas following polychemotherapy. Hum Pathol 1984; 15: 973-979.
8. Meli S, Carli M, Ninfo V: Therapy associated differentiation in rhabdomyosarcomas. Mod Pathol 1994; 7: 69-75.

Resim 4: Rabdomyoblastik diferansiyasyon. Embriyonel rabdomyosarkom, kemoterapi sonrası (H.E x500).