



OVERİN MALİGN MİKST MÜLLERİAN TÜMÖRLERİ: ÜÇ OLGU SUNUMU

OVARIAN MALIGN MIXED MÜLLERIAN TUMORS: REPORT OF THREE CASES

Deniz NART Osman ZEKİOĞLU Metin ÇİRİŞ Yıldız ERHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, Bornova, izmir

Anahtar Sözcükler: ovarian neoplazi, mikst tümör, immunhistokimya
Key Words: ovarian neoplasm, mixed tumor, immunohistochemistry

ÖZET

Overin malign mikst müllerian tümörleri (MMMT) nadir görülen, histolojik olarak malign epitelyal ve mezenkimal komponent içeren oldukça agresif neoplazmlardır. Bu tümörler tüm over malignitelerinin %1'inden azını oluşturur ve daha çok düşük pariteii ve postmenapozal kadınlarda görülür. Yapılan çalışmalar en önemli prognostik faktörün tanı konduğu sıradaki klinik evrenin olduğunu vurgulamaktadır. İleri evrelerde olan ilk iki olgumuz takiplerinin ilk bir yılı içinde kaybedilirken evre IA olan üçüncü olgumuz yedi yıldan beri yaşamını sürdürmektedir. Olgu sayımız çok az olmasına rağmen overin MMMT'lerinde evrenin en önemli prognostik faktör olduğu sonucuna vardık.

SUMMARY

Ovarian MMMT is a rare, highly aggressive neoplasm comprising histologically of both epithelial and mesenchymal components. This tumor constitutes less than 1% of all ovarian malignancies and tend to occur in low parity women of postmenapausal status. In recent studies, the most important prognostic factor that has been demonstrated is the clinical stage at the time of diagnosis. Although our two patients who were in advanced stages died in one year, the third patient was in stage IA and she is still alive and on follow-up for seven years. Although the number of the cases presented here is small, we demonstrated that the stage was a significant prognostic factor in ovarian MMMT.

GİRİŞ

Overin karsinosarkomları (malign mikst müllerian tümör) nadir görülen, malign epitelial ve mezenkimal komponent içeren oldukça agresif, bifazik neoplazmlardır. Bu tümörler, tüm over malignitelerinin %1'inden azını oluşturur ve daha çok nullipar, postmenapozal kadınlarda görülür (1,2). Nadir görülen bu adneks tümörleri çoğunlukla ileri evrede yakalanmaktadır ve prognozları oldukça kötüdür (2). Epitelyal komponent olarak en sık seröz ve endometrioid adenokarsinom görülür (3-5). Ancak indiferan karsinom, skuamöz hücreli karsinom veya berrak hücreli karsinom ve nadiren de müsinöz karsinom izlenebilir (5).

Yazışma adresi: Deniz Nart, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, Bornova, izmir

Makalenin geliş tarihi: 12. 10.2001 ; kabul tarihi: 18.01.2002

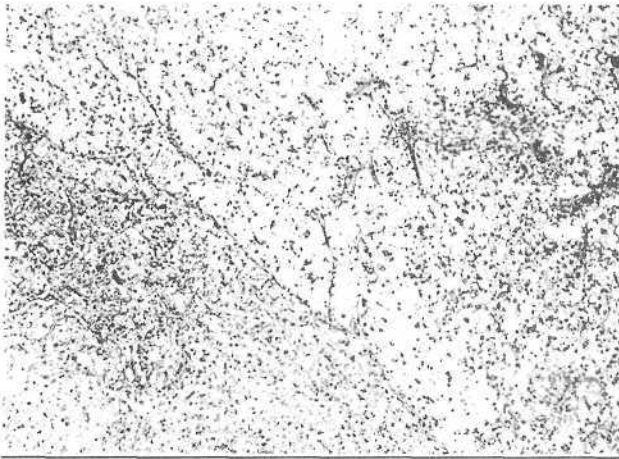
Tümörün homolog formunda, sarkomatöz komponent fibrosarkom, malign fibröz histiositom, miksoid değişiklikler gösteren sarkom veya yüksek dereceli endometrial stromal sarkom görünümündedir (5). Heterolog komponent sıklıkla malign görünümlü kıkırdak, iskelet kası veya herikisini içerir. Daha nadir olarak malign görünümlü osteoid, kemik veya yağ dokusu bulunabilir (5). Hastanın klinik gidişini etkileyen prognostik faktörler tartışmalı olup, yapılan çalışmalar, tanı konduğu sıradaki klinik evrenin en önemli prognostik faktör olduğunu vurgulamaktadır (6,7).

Bu çalışmada, overin malign mikst müllerian tümörü tanısı alan üç olgunun klinikopatolojik özellikleri ve prognozu literatür ışığında incelendi.

OLGU SUNUMU

OLGU I: 60 yaşındaki, batında şişlik ve ağrı yakınmaları ile başvuran olgu, radyolojik tetkikleri ve periton biyopsisinin patolojik incelemesi sonucu 'peritonitis karsinomatoza' tanısı aldı. Neoadjuvan kemoterapi programı tamamlandıktan sonra abdominal total histerektomi (ATH), bilateral salpingooferektomi (BSO) ve parsiyel omentektomi uygulandı. Makroskopik olarak, histerektomi materyalinde fundus yerleşimli iki adet vejetan lezyon izlendi. Sağ overin en büyük çapı 10 cm, sol overin en büyük çapı 8 cm idi.

Mikroskopik olarak overlerdeki kitlelerden alınan örneklerin diffüz sarkom ve karsinom alanları içerdiği gözlemlendi. Sarkomatöz komponent stromal sarkom niteliğinde idi. Epitelyal komponent geniş, poligonal, çoğu alanda berrak sitoplazmalı, yer yer hobnail hücrelerinden oluşan, nükleol belirginliği gösteren veziküle nükleuslu, çoğu alanda solid, kısmen papiller formasyonda berrak hücreli karsinom morfolojisinde idi (Resim 1). Endometriumda izlenen vejetan yapılar ise, 'Endometrial hiperplazi zemininde gelişmiş berrak hücreli karsinom ve sekretuar karsinom' olarak değerlendirildi. Endometrium ve overlerdeki bu tümörlerin birbirinden bağımsız, eş zamanlı tümörler olduğuna karar verildi. Omentumdaki tümörler, overdeki tümöre idantik olup hem karsinomatöz hem de sarkomatöz komponent içermekte idi. Jinekolojik onkoloji konseyinin kararı sonucu olguya postoperatif kemoterapi verildi, ancak postoperatif takibinin sekizinci ayında kaybedildi.

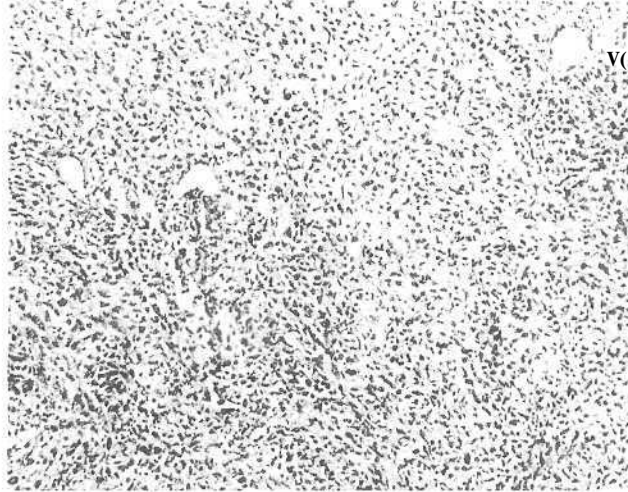


Resim 1. Olgu I'de berrak hücreli karsinom (Epitelyal komponent) (hematoksilen eozin x100).

OLGU II: 70 yaşında, postmenapozal hastaya pelvik ağrı nedeniyle uygulanan ultrasonografide sağ overden köken alan 15x10x10 cm boyutlarda solid, mobil kitle ve batında serbest sıvı görüldü. Overdeki kitlenin intraoperatif malign olarak değerlendirilmesi üzerine olguya ATH, BSO ve parsiyel omentektomi uygulandı. Makroskopik olarak sağ

over 10x9x9 cm boyutlarında, dış yüzü düzgün konturlu idi ve ince bir kapsül yapısına sahipti.

Mikroskopik olarak epitelyal komponenti pleomorfik, veziküle nüveli, nükleol belirginliği gösteren hücrelerden oluşan; çoğu alanda solid, birkaç alanda adenoid formasyon oluşturan az diferansiye adenokarsinom morfolojisinde idi. Mezenkimal komponent ise geniş alanlarda stromal sarkom histolojisinde olup heterolog komponent içermemekte idi (Resim 2).



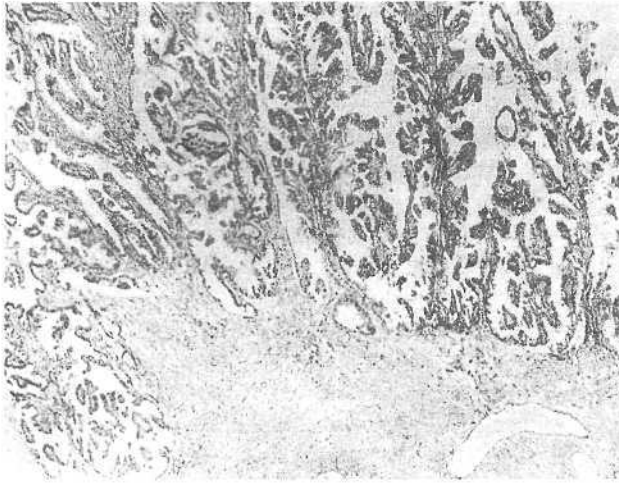
Resim 2. Olgu II'de stromal sarkom (Sarkomatöz komponent) (hematoksilen eozin x100).

Olgu, postoperatif dönemde konsey kararı ile kemoterapi programına alındı. Ancak postoperatif üçüncü ayda akciğer metastazı saptanan olgu altıncı ayda kaybedildi.

OLGU III: 62 yaşında kasık ağrısı şikayeti olan olguya uygulanan ultrasonografik incelemede, omentuma yapışık, 8x6 cm boyutlarda solid overe ait bir kitle tespit edildi.

Makroskopik olarak sağ over 11x11x6 cm boyutlarda lobüle, kapsüllü bir görünüme sahipti. Mikroskopik olarak, çoğu alanda solid, birkaç alanda papiller formasyon gösteren küboidal, kolumnar, yer yer hobnail hücreleri içeren iyi diferansiye seröz papiller karsinom histolojisinde epitelyal komponent izlendi (Resim 3). Ayrıca stromal sarkom morfolojisinde ve geniş alanlarda heterolog komponent olarak kondrosarkom içeren mezenkimal komponent görüldü (Resim 4). Batın sıvısı, sol over, endometrium ve omentumda tümör izlenmedi.

Olguya postoperatif kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Postoperatif yedinci yılında olgu hala yaşamını hastalısız olarak sürdürüyordu. Tüm olguların klinikopatolojik ve immunohistokimyasal özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.



Resim 3. Olgu III'de seröz papiller karsinom (Epitelyal komponent) (Hematoxilen eozin x100)



Resim 4. Olgu III'de kondrosarkom (Heterolog komponent) (Hematoxilen eozin x200)

Tablo 1. Olguların klinikopatolojik özellikleri

OLGU	YAŞ	TM ÇAPI (cm.)	KOMPONENT		DİĞER GEN. KARS.	MET	EVRE	İZLEM
			Epitelyal	Sarkomatöz				
I	60	10	Berrak hc. kars.	Homolog	Endomet (berrak+ sekret.)	-	IIIB	8 ay (ex)
II	70	10	Azdif adenokars	Homolog	-	Akc (3.ay)	IIC	6 ay (ex)
III	62	11	iyi dif seröz kars.	Heterolog (kondrosarkom)	-	-	IA	7yıl(h.y.)

(Akc: akciğer, Dif: diferansiye, Endomet: endometrium, hc:hücre, h.y: hastaliksız yaşam, Kars: karsinom, Met: metastaz, Sekret: sekretuar, Tm: tümör)

Tablo 2. Olguların immunhistokimyasal özellikleri

OLGU	SİTOKERATİN		EMA		VİMENTİN	
	Epitelyal	Sarkomatöz	Epitelyal	Sarkomatöz	Epitelyal	Sarkomatöz
I	+	-	+	-	-	+
II	+	-	+	-	-	+
III	+	-	+	-	-	+

TARTIŞMA

Kadın genital sistemin karsinosarkomları daha çok endometriumda rastlanan nadir bifazik neoplazmlardır. Bu tümörler, over, serviks, tuba ve vajende de görülebilir (3). Köken aldığı yer neresi olursa olsun agresif klinik gidiş gösterirler (1,2,8).

Karsinosarkomların histogenezi hakkındaki veriler hala tartışmalıdır. Bu tümörlerin iki farklı malign hücre popülasyonunun bir karışımı mı yoksa her iki hücre popülasyonu için ortak kök hücre orijini mi geçerli, hala çözülememiştir.

Bu tümörlerin histopatolojisi, klinik davranışın göstergesi olarak kabul edilmemekle birlikte (9); Silverberg ve arkadaşları (10) evre I ve II uterus karsinomlarını içeren geniş bir çalışmada, epitelyal komponentin derecesi ve tipinin histolojik derece, mitoz oranı ve stromal komponentteki heterolog elemanların tipi veya varlığına oranla, metastaz olasılığını göstermede daha önemli bir faktör olduğunu vurgulamaktadırlar (10). Ancak Ariyoshi ve arkadaşları (7) epitelyal komponentin histolojik tipinin herhangi bir prognostik belirleyici özelliği olmadığını ve Costa ve arka-

daşları (11) da tümör derecesi ve epitelyal komponentin histolojik tipi ile sağkalım arasında bir korelasyonun bulunmadığını belirtmektedirler.

Heterolog mezenkimal komponentin prognostik belirleyiciliği tartışmalıdır. Sood ve arkadaşları (4) yaptıkları çalışmada heterolog mezenkimal komponentin varlığının kötü prognozla ilişkisi olduğunu savunsa da, diğer araştırmacılar heterolog komponentin sağkalım üzerine hiçbir etkisinin bulunmadığını göstermişlerdir (6,12). Ariyoshi ve arkadaşları (7) heterolog sarkomatöz komponenti olan hastalarla olmayanların sağkalımları arasında istatistiksel bir farklılık göstermedikleri gibi, tümör boyutu, mitoz oranı ve damar invazyonu gibi diğer prognostik belirleyicilerin sağkalım üzerine bir etkisinin bulunmadığını da vurgulamaktadırlar.

Meiss ve Lawrence (13), 31 karsinosarkom vakasında yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada stromal hücrelerin hem sitokeratin hem vimentin koekspresyonunu göstermesi nedeniyle bu tümörlerin az diferansiye adenokarsinomlarla yakın ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. George ve arkadaşları (14) ise, 47 kadın genital sistem karsinosarkomunu içeren serilerinde hem stromal, hem epitelyal komponentin aynı antijenleri koekspresye ettiğini ve bu nedenle karsinosarkomların epitelyal ve mezenkimal komponentlerinin ortak kök hücre orijinli olduğunu vurgulamışlardır. De Brito ve arkadaşları da (15) benzer immunohistokimyasal ve ultrastrüktürel bulgular elde etmiş buna ilişkin bu tümörleri metaplazik karsinom olarak

değerlendirmişlerdir. Biz olgularımızda bulgular bölümünde de belirtildiği gibi, bu türden immunohistokimyasal sonuçlara rastlamadık.

Ovarian karsinosarkomlar için en önemli prognostik belirleyici tanı konduğu sıradaki klinik evredir (8,12,16). Chang ve arkadaşları (6), evre I ve II hastalığı olan olguların belirgin sağ kalım avantajı olduğunu vurgulamaktadır. Yapılan diğer çalışmalar da evre I veya II hastalığı olan olguların ileri evre hastalığı olanlara oranla daha iyi bir sağkalıma sahip olduğunu göstermektedir (4,7).

Çalışmamızdaki olguların tümünde epitelyal komponent yüksek malignite potansiyeline sahip adenokarsinom özelliği taşıyordu. Bir diğer deyişle olgu I'de epitelyal komponent berrak hücreli adenokarsinom, olgu II'de az diferansiye adenokarsinom ve olgu III'de seröz papiller adenokarsinom özelliğinde idi. Ayrıca olgu III, kondrosarkom niteliğinde heterolog bir sarkomatöz komponente sahipti. Tablo I'de de izlendiği gibi olgular sırası ile III, IIC ve IA evrelerinde idi. Sonuç olarak bu üç olguda histopatoloji ve evreler gözönüne alındığında prognozu belirlemede evrenin etkili olduğu ortaya çıkmaktadır. Çünkü ileri evrelerdeki ilk iki olgumuz izlemin ilk bir yılı içinde kaybedilirken, erken evrede yakalanan üçüncü olgunun yedi yıldan beri yaşamakta olduğu gözlenmiştir. Bu olgu, epitelyal komponent açısından bir seröz papiller karsinom görünümüne sahip olup kondrosarkom niteliğinde heterolog komponent içermektedir.

KAYNAKLAR

1. Dehner LP, Norris HJ, Taylor HB. Carcinosarcomas and mixed mesodermal tumors of the ovary. *Cancer* 1971 ;27: 207-216.
2. Morrow CP, d'Ablaing G, Brady LW, Blessing JA. A clinical and pathologic study of 30 cases of malignant mixed müllerian epithelial and mesenchymal ovarian tumors: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 278-292.
3. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4. edition, 1994; 749-750.
4. Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS, et al. Primary ovarian sarcoma: Analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer* 1998; 82: 1731-1737.
5. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube and Broad Ligament. *Atlas of Tumor Pathology AFIP* 1996: 128-131.
6. Chang J, Sharp JC, A'Hern RP et al. Carcinosarcoma of the ovary: incidence, prognosis, treatment and survival of patients. *Ann Oncol* 1995; 6:755-758.
7. Ariyoshi K, Kawachi S, Kaku T, et al. Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Histopathology* 2000; 37:427-436.
8. Dictor M. Malign mixed mesodermal tumor of the ovary. A report of 22 cases. *Obstet Gynecol* 1995; 65: 720-724.
9. Peters WA III, Kumar NB, Flemign WP, et al. Prognostic features of sarcomas and mixed tumors of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 550-556.
10. Silverberg SG, Majör FJ, Blessing JA, et al. Carcinosarcoma (Malign Mixed Mesodermal Tumor) of the uterus: A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 1-19.
11. Costa MJ, Khan R, Judd R. Carcinosarcoma (Malign Mixed Mesodermal Tumor) of the uterus and ovary. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:583-590.
12. Dinh TV, Slavin R, Bhavagan BS, et al. Mixed mesodermal tumors of the ovary: A clinicopathologic study of 14 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 72; 409-412.
13. Meis JM, Lawrence WD. The immunohistochemical profile of malignant mixed müllerian tumor: Overlap with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1990; 94; 1-7.

14. George E, Manivel JC, Dehner LP, et al. Malignant mixed müllerian tumors: An immunohistochemical study of 47 cases with histogenetic considerations and clinical correlation. Hum Pathol 1991;22; 215-223.
15. De Brito P, Silverberg S, Orenstein JM. Carcinosarcoma (Malign Mixed Müüerian (mesodermal) Tumor) of the Female Genital Tract: Immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases. Hum Pathol 1993; 24; 132-142.
16. Barwick KW, Li Volsi VA. Malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. A clinicopathologic assessment of 12 cases. Am J Surg Pathol 1980; 4; 37-42.