



MULTİFOKAL PELVİK MALİGNİTE : OLGU SERİSİ

MULTIFOCAL PELVIC MALIGNANCY : A REPORT OF CASE SERIES

Mustafa Coşan TEREK¹

Yılmaz DİKMEN¹

Osman ZEKİOĞLU²

A. Aydın ÖZSARAN¹

Levent AKMAN¹

Yıldız ERHAN²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Anahtar Sözcükler : multifokal pelvik malignite, endometrium kanseri , over kanseri

Key words : multifocal pelvic malignancy, endometrium adenocarcinoma, ovarian carcinoma

ÖZET

Over kanseri, kadınlarda en sık ölüme neden olan genital kanserdir. Endometrioid tip over kanserinde multifokal hastalık gelişme riski yüksektir. Mortalitedeki farklılıklar açısından, multifokal hastalığın tanısının konması önemlidir. Bu çalışmada, multifokal pelvik malignite (endometrium karsinomu ve over yüzey epitel karsinomu) tanısı konmuş toplam yedi olgu sunulmuştur.

SUMMARY

Ovarial carcinom has the highest mortality rate among genital cancers of the women. In endometrioid ovarian adenocarcinoma the risk of development of multifocal disease is high. Because of the differences of mortality, it is important to diagnose multifocal disease. We report a series of seven cases diagnosed with multifocal pelvic malignancy (endometrial adenocarcinoma and ovarian surface epithelial carcinoma).

GİRİŞ

Klinik olarak, tedavide en büyük sorunların yaşandığı jinekolojik malignite over karsinomlarıdır. Epitelyal over karsinomları, over malignitelerinin en büyük kısmını oluşturmaktadır. Olgular, çoğu zaman kliniğe geç evrede ve metastazların oluşturduğu yakınmalar ile başvurumaktadırlar. Over karsinomlarında, hastanın fiziksel ve ruhsal tüm enerjisini tüketecek zor tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Over karsinomlarında, her tür tedaviye rağmen mortalite oranları oldukça yüksek seyretmektedir. Over karsinomlarının %90'ı çöломik epitel ya da mezotelyumdan kaynaklanmaktadır. Bu hücreler primitif mezodermden gelişmekte ve metaplazi yetenekleri bulunmaktadır. Farklı histolojik karakterlerde ve farklı lokalizasyonlardaki malign lezyonları tanımlayan multipl primer tümörler tüm kanserli hastaların %2.1-8.2'sinde görülür (1).

Bu hücreler, genetik olarak onkogeneze yatkın olduklarında ya da onkojenik ajanlara maruz kaldıklarında neoplastik transformasyon ortaya çıkmaktadır.

Eş zamanlı olarak over ve endometrium karsinomu birlikteliği de otopsilerde %30-40, ameliyat materyallerinde ise %5-15 oranında gözlenmektedir.

Bu hastalarda, bu birlikteliğin bağımsız iki primer tümör veya birinden diğerine metastaz yapmış tek klonal malignite olduğu tanısı iyi konmalıdır. Çünkü eş zamanlı olarak hem endometrium hem de overde gözlenen multifokal hastalıkta prognoz metastatik lezyonlara göre daha iyidir. Multifokal hastalık riski özellikle endometrioid over tümörü saptanan olgularda yüksektir.

Yazışma adresi : Mustafa Coşan TEREK, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Bornova, İzmir 35100

Makale geliş tarihi : 19.01.2004 ; kabul tarihi : 02.02.2005

Tablo 1. Olguların yaş, doğum sayısı, düşük sayısı, menopoz süresi, yakınma ve CA-125 düzeyleri

	Yaş	Doğum sayısı	Düşük sayısı	Menopoz süresi	Yakınma	CA-125 düzeyi U/ml
1.	56	1	-	2 yıl	Vajinal kanama, karın ağrısı	696
2.	69	2	1	22 yıl	Vajinal kanama	13
3.	63	6	6	11yıl	Vajinal kanama	374
4.	62	2	1	11yıl	Karın ağrısı	-
5.	57	3	-	2 yıl	Karında şişlik	83
6.	41	2	-	-	Karın ağrısı	127
7.	49	4	-	-	Düzensiz uterin kanama	9

Tablo 2. Histolojik tipi, derecesi ve operasyon sonrası tedavi

Ovarian Malignite			Endometrial Malignite		Tedavi	
No	Histolojik tip	grade	Histolojik tip	grade	Kemoterapi (kür sayısı)	Radyoterapi
1.	Endometrioid tip + papiller seröz kistadenokarsinom	I	Endometrioid adenokarsinom	I	Siklofosamid (15) Paklitaksel (6) Sisplatin (6) Campto (3) Hykamtin (6)	Radyoterapi
2.	Endometrioid tip + papiller seröz kistadenokarsinom	I	Endometrioid adenokarsinom	I	Paklitaksel (6) Cisplatin (6)	Radyoterapi
3.	Bilateral seröz Kistadenokarsinom	I	İndiferansiye endometrioid adenokarsinom	III	Paklitaksel (12) Cisplatin (6)	Radyoterapi
4.	Bilateral endometrioid karsinom	II	Endometrioid tip + musinöz adenokarsinom	I	Farmorubisin (8) Cisplatin (8) 5 FU (5) Paklitaksel (6)	Radyoterapi
5.	Berrak hücreli karsinom		Endometrioid adenokarsinom	II	Paklitaksel (6) Cisplatin (6)	Radyoterapi
6.	Endometrioid tip + Musinöz karsinom	III	Endometrioid adenokarsinom	II	Paklitaksel (6) Cisplatin (6)	Radyoterapi
7.	Endometrioid tip + Musinöz karsinom	II	Endometrioid adenokarsinom	II	Paklitaksel (6) Cisplatin (6)	Radyoterapi

Tablo 3. Uzak metastaz ,ilk tedavi ve metastaz arası, metastaz sonrası tedavi ve sağkalım süresi.

Hasta No	Uzak metastaz	Tedavi sonrası metastaz zamanı	Metastaz sonrası tedavi	Sağkalım
1.	Inguinal lenf bezi, Umblikus cildi, Karaciğer,dalac,akciğer pankreas	8 yıl sonra 9 yıl sonra 12 yıl sonra	Siklofosamid(3),Cisplatin(3) Paklitaksel(8) Campto(3),Hykamtin(6), Tamoksifen	12 yıl
2.	Barsak serozası			3 yıl
3.	Karaciğer	9 ay	Campto, Tamoksifen	1 yıl
4.	Dalac	3 yıl	Tamoksifen	5 yıl
5.	-	-	-	3 yıl (iyi)
6.	-	-	-	8 ay (iyi)
7.	Paraaortik, parailiak lenf bezi, peritoneal kavite	19 ay	-	20 ay

OLGU SERİSİ

Toplam yedi olgu (yaş ortalaması 56.5), kliniğimize değişik şikayetlerle başvurdu. İki olguda postmenopozal uterin kanama, bir olguda perimenopozal uterin kanama, iki olguda karın ağrısı, bir olguda karın ağrısı ve postmenopozal uterin kanama ve bir olguda karında şişlik yakınmaları vardı. Olguların biri perimenopoz, biri üreme çağıında, diğerleri postmenopoz dönemindeydiler. Tüm olgular en az bir doğum yapmıştı (Tablo 1). Tümör markerlerinden CA 125 normal düzeyden, yüksek düzeylere kadar değişiklik göstermekteydi (Tablo 1).

Akciğer grafilerinde, metastaz lehine bulgu saptanmadı. Tüm olgulara eksploratris laparotomi uygulanmış olup iki olguda omentum tutulumu, bir olguda ise barsak serozasına tümör invazyonu tespit edilmişti.

Histopatolojik incelemede; olguların dördü mikst tip overyal yüzey epitel karsinomu (iki olguda endometrioid ve seröz papiller adenokarsinom, diğer iki olguda ise müsinöz ve endometrioid adenokarsinom), bir bilateral seröz papiller adenokarsinom, bir bilateral overyal endometrioid

adenokarsinom ve bir de berrak hücreli karsinom şeklindeydi. Olguların biri indiferan endometrium adenokarsinomu, biri mikst tip (endometrioid ve müsinöz) endometrium adenokarsinomu, diğer beş olgu ise endometriumun endometrioid adenokarsinomu olarak saptandı (Tablo2).

Overyal tümörü olan olgulardan; histolojik olarak üçü 1. derece, ikisi 2. derece ve bir tanesi de 3. derece idi (bir berrak hücreli karsinom). Endometrium karsinomu olan olgulardan üçü 1. derece, üçü 2. derece ve bir olgu da 3. derece olarak saptandı (Tablo 2).

Olguların tümüne, operasyon sonrası farklı kemoterapi ve radyoterapi protokolleri uygulandı. Olguların ikisi aynı histolojik tip ve derece overyal ve endometrium tümörü olan; bir olgu 56 yaşında, cerrahi tedavi sırasında uzak metastaz saptanmamış ve 12 kür siklofosamid uygulanmış. Sekiz senelik klinik takibinden sonra inguinal lenf bezi metastazı saptanmış, 3 kür siklofosamid ve paklitaksel

tedavisi almış. Bir yıl sonra umblikus cildi metastazı tespit edilmesi üzerine 3 kür Campto ve 6 kür hykamtin tedavisine rağmen 2 sene sonra karaciğerde, dalakta, akciğerde, ve pankreasta metastaz saptanması üzerine tamoksifen ve paliyatif tedavi uygulanmış ve 1 sene sonra kaybedilmiş. Diğer olgu ise 69 yaşında, cerrahi sırasında barsak serozasında tümöral invazyon saptanmış olup 6 kür paklitaksel ve cisplatin ile kemoterapi uygulanmış ve 3 sene sonra kaybedilmiş. Aynı histolojik tipte (overyal ve endometrium) tümörü olan diğer iki olgudan; biri 49 yaşında ,overyal ve endometrium tümör histolojik derecesi 2. Cerrahi sırasında omentum tutulumu saptanmış olup 6 kür paklitaksel ve cisplatin tedavisinden 19 ay sonra asit, paraaortik ve parailiak lenf metastazı tespit edilmiş ve 1 ay sonra kaybedilmiş. Diğer olgu 41 yaşında, overyal tümörü histolojik derecesi 3, endometrium tümör histolojik derecesi 2. Cerrahi sırasında uzak metastaz saptanmamış, 6 kür paklitaksel ve cisplatin tedavisi sonrasında 8 aydır takip edilmektedir (Tablo 3).

Olgulardan biri 63 yaşında, bilateral overyal seröz papiller adenokarsinomu, histolojik derecesi 1 ve indifferansiye endometriumun adenokarsinomu, histolojik derecesi 3. Cerrahi sırasında omentum tutulumu saptanmış olup 12 kür paklitaksel ve 6 kür cisplatin tedavisinden 9 ay sonra karaciğer metastazı saptanmış ve 3 ay sonra kaybedilmiş. Diğer bir olgu 62 yaşında, bilateral overyal endometrioid adenokarsinomu, histolojik derecesi 2 ve endometriumun mikst tip (endometrioid ve müsinöz) adenokarsinomu, histolojik derecesi 1. Cerrahi sırasında uzak metastaz saptanmamış olup 8 kür cisplatin ve farmorubisin, 5 kür 5-flourourasil ve 6 kür paklitaksel uygulanmış. Tedaviden 3 yıl sonra dalak metastazı saptanmış ve 2 yıl sonra kaybedilmiş. Son olgu ise 57 yaşında, berrak hücreli overyal karsinom ve endometrioid endometriumun adenokarsinomu histolojik derecesi 2. Cerrahi sırasında uzak metastaz saptanmamış olup 6 kür paklitaksel ve cisplatin tedavisi uygulandı, 3 senedir takip edilmektedir (Tablo 3).

Tüm olgulara uygun dozlarda eksternal ve gereğinde internal radyoterapi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Endometrioid over tümörleri, epitelyal over tümörlerinin % 6-8'ini oluşturur (2). Endometrioid malignite, endometriozisin tüm benign değişikliklerini gösterir. Endometriozisin, malignite oluşturma potansiyeli çok düşüktür. Ancak, benign ve malign epitelyumlar arasındaki geçiş gösterilebilir. Sınır tip endometrioid tümörler, endometrial poliplere ya da kompleks endometrial hiperplaziye benzerlik gösterebilir. Arada stroma içermeyen, arka arkaya yaslanmış glandüler yapıların varlığında tümör iyi diferansiye endometrioid karsinom olarak sınıflandırılır. Bir kısım sınır tümörlerde belirgin fibromatöz komponent izlenir ki bu durumda 'adenofibrom' terimi kullanılır. Endometrioid tümörlerde, uterusu bulunan epitelin tüm varyasyonlarını içeren adenomatöz patern izlenir. Benign görünen skuamoz metaplazi içeren adenokarsinomda prognoz çok iyidir. Miks adenoskuamoz karsinom olan olgularda ise prognoz çok kötüdür.

Endometrioid over tümörü saptanan olgularda, multifokal hastalık riski yüksektir. Bu olguların çoğunda benzer lezyona endometriumda da rastlanır. Multifokal hastalığın tanısının konması önemlidir. Çünkü uterusu overe metastatik lezyonlarda 5 yıllık sağkalım %30-40 iken, aynı anda hem uterus hem de overde ortaya çıkan multifokal hastalıkta 5 yıllık sağkalım %75-80'dir (3). Endometrial ve over tümörlerinin histolojileri farklı ise büyük olasılıkla iki farklı primer tümör mevcuttur. Over ve endometrium tümörlerinin histolojileri benziyorsa ancak endometrial tümör iyi diferansiye ve sadece yüzeysel invazyon gösteriyorsa ayrı bir primer tümör olarak değerlendirilmelidir.

Eş zamanlı görülen kanserlerden endometrioid adenokarsinom, en yaygın görülen eş zamanlı malignitedir ve iyi prognozudur. Tersine papiller karsinom, berrak hücreli karsinom, müsinöz karsinom gibi non-endometrioid kanserler ise kötü prognozudur.

Al-Moundhri ve ark.'ı(4) 34 yaşında bilateral iyi diferansiye endometrioid overyal karsinom ve orta diferansiye uterin adenokarsinom saptadıkları vakalarını yayınlamışlardır. Hastaya abdominal total histerektomi, bilateral salpingooforektomi, omentektomi ve appendektomi uygulanmışlar. Sonrasında 6 kür karboplatin, paklitaksel kemoterapisini takiben radyoterapi sonrasında hastanın remisyona girdiğini belirtmişlerdir.

Bizim olgu serimizde, non-endometrioid karsinomu olan üç ve beşinci olgularımızda sağkalım sırasıyla bir ve üç yıl idi.

Senkronize endometrial ve overyal tümörleri nadiren iki ayrı histolojik tipten oluşmaktadır. Krigman ve ark. (5) , tek sağ eksternal iliak lenf bezi metastazı gösteren senkronize endometrial mikst malign mezodermal tümör ve overyal seröz adenokarsinom olan olguda, immünohistokimyasal profiller kullanarak metastatik kaynağın mikst malign mezodermal tümör olduğunu göstermişlerdir.

Over, periton ve nadiren de endometriumda bulunan, birkaç odağa yayılmış karsinomun aynı kökenden olup olmadığını belirlemek zordur. Histopatolojik tanı monoklonal ve multisentrik orjinin ayırımında yeterli değildir. Kupryjanczyk ve ark (6) çalışmalarında minimal overyal tutulumlu peritoneal seröz karsinomalı iki olgu (olgulardan birisi endometrial seröz karsinomalı), evre III bilateral overyal karsinomalı dokuz olgu ve evre III bilateral karsinosarkomlu bir olgu klonalite açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya, kemoterapi sonrası nüks gösteren bir olgu da dahil edilmiştir. Bu olguların tek frozen tümör örneklerinin önceki analizinde, her olguda farklı p53 gen mutasyonları saptanmıştır. Minimal overyal tutulumlu peritoneal yayımlı her olgunun, tümör odaklarında benzer mutasyonlar saptanmıştır. Aynı mutasyonlar endometrial seröz karsinomalı bir olguda da gösterilmiştir. Bilateral overyal karsinomlu olguların tümünde, her iki over tümöründe görülen p53 gen mutasyonunun aynı olduğu gösterilmiştir. İki olguda, genetik predispozisyon gözlenmiştir. Bir olguda, nüks eden tümörde p53 genini kapsayan bir heterozigosite kaybı; ikinci olguda da, omentumdan kaynaklanan her iki overi tutan metastatik tümörde p53 mutasyonu görülmemiştir. Bu sonuçlar bize

primer olarak over, endometrium ya da peritondan kaynaklanan dissemine karsinomların, multisentrik orijinden ziyade monoklonal orijinli olduğunu düşündürmektedir. Bilateral tutulumlu evre III over karsinomları tipik olarak monoklonal orijindir. p53'ü kapsayan genetik olayların eklenmesi bu tümörlerin progresyonu sırasında gösterilebilir.

PTEN/MMAC1 mutasyonu ve kromozom 10q23 heterozigosite kaybı, senkronize endometrial ve overyal karsinomu olan olgularda yüksek oranda görülmüştür. Lin ve ark. (7) 21 endometrial karsinomlu olgudan 9'unda (%43), 10 senkronize endometrial ve overyal karsinomlu olgudan 5'inde (%50), ve 11 ilerlemiş endometrial karsinomlu olgudan 4'ünde (%36) PTEN/MMAC1 mutasyonu görülmüştür. PTEN mutasyonu gösteren beş senkronize endometrial ve overyal karsinomlu olgudan; iki olguda PTEN mutasyonu hem endometrial, hem de ovarial karsinomda aynı ve ilerlemiş olarak bulunmuştur; bu da overyal tümörün endometrial tümörden metastaz olduğunu göstermiştir.

Caduf ve ark. (8) toplam 86 uterin, 28 overyal endometrioid adenokarsinom; 8 uterin ve 26 overyal papiller seröz adenokarsinomlu olguyu değerlendirmişlerdir. Histolojik olarak; homolog olan overyal ve uterin karsinomlu olgularda moleküler değişiklikleri incelemişler; bunların kromozom 17q üzerindeki markerlerin allelik kaybı, ki-ras geninin 12. kodonundaki mutasyonlar ve p 53 ve c-erbB2 gen ürünlerinin immunohistokimyasal ekspresyonunun uterus ve overin endometrioid ve papiller seröz karsinomlarındaki prevalansını içermektedir. Papiller seröz adenokarsinom olguların; uterin karsinom (8 olgudan 6'sı

%75), overyal karsinom (26 olgudan 16'sı %62) p53 gen immunoreaktivitesi aynı prevalansta bulunmuş olup, uterin karsinom (7 olgudan 3'ü %43), overyal karsinom (25 olgudan 16'sı %64) kromozom 17q'da allelik kaybı aynı yüksek oranda görülmüş. Buna karşın p53 gen ekspresyonu overyal endometrioid karsinomlarda (28 olgudan 14'ü %50); uterin endometrioid karsinomlardan (86 olgudan 4'ü %5) daha fazla görülmüştü ($p<0.0001$). Kromozom 17q allelik kaybı, overyal (27 olgudan 19'u %70), uterin (27 olgudan 2'si %3) endometrioid karsinomdan anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştu ($p<0.0001$). C-erbB2 immunohistokimyasal ekspresyonu ve kodon 12'de ki-ras mutasyonu az olarak bulunmuştur. Histolojik olarak aynı olmasına rağmen, endometrioid overyal ve endometrial tümörleri farklı genetik olaydan başlamış olabilir. Uterin ve overyal papiller seröz karsinomların moleküler değişiklikler paylaşmış olması, klinik olarak agresif davranışlarını açıklayabilir.

Shenson ve ark'ın (9) çalışmasında genetik değişikliklerinde paylaşma olmaması ve senkronize endometrial ve overyal endometrioid tümörlerinde bağımsız kaynak geliştiği gösterilmiştir. Endometrioid overyal karsinomlardaki kromozom 17'de heterozigosite kaybı olması, durumunda tümörün daha agresif geçiş döneminde olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak endometrioid over tümörü saptanan olgularda, multifokal hastalık riski yüksektir. Mortalitedeki farklılıklar açısından, multifokal hastalığın tanısının konması önemlidir. Bu hastaların tedavisi sistemik ve lokal olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arıbaş O, Kanat F, Ceran S. Multipl primer tümörler (iki olgu sunumu). Genel Tıp Derg 2001;11(3): 123-127
2. Bell DA. Ovarian surface epithelial-stromal tumors. Hum Pathol 1991;22:750-762
3. Kurman RJ, Craig JM. Endometrioid and clear cell carcinomas of the ovary. Cancer 1972;29:1653-1664
4. Al-Moundhri M, Mathew M, Krolkowski A. Synchronous bilateral endometrioid ovarian cancer and uterine adenocarcinoma in a young woman. SQU journal for scientific research: Medical Sciences 2001;1:51-53.
5. Krigman HR, Coogan AC, Marks JR. Simultaneous endometrial malignant mixed mesodermal tumor and ovarian serous adenocarcinoma. Arch Pathol Lab Med 1995 119;1:99-103
6. Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R, et al. Ovarian, peritoneal, and endometrial serous carcinoma: clonal origin of multifocal disease. Mod Pathol 1996;9:166-173
7. Lin WM, Forgacs E, Warshal DP, et al. Loss of heterozygosity and mutational analysis of the PTEN/MMAC1 gene in synchronous endometrial and ovarian carcinomas. Clin Cancer Res.1998;ö11:2577-83
8. Caduf RF, Svoboda-Newman SM, Bartos RE, Ferguson AW, Frank TS. Comparative analysis of histolojik homologues of endometrial and ovarian carcinoma. AM J Surg Pathol 1998 22;3:319-26
9. Shenson DL, Gallion HH, Powell DE, Pieretti M. Loss of heterozygosity and genomic instability in synchronous endometrioid tumor of the ovary and endometrium. Cancer 1995 15;8:76,650-7