

Overin Malign Mikst Mezodermal Tümörü (Karsinosarkom) (Olgu Sunumu)

MALIGN MIXED MESODERMAL TUMOR OF OVARY (A CASE REPORT)

Ramazan DANSUK*, Bülent KARS**, Aylin Gül EGE***, Cem TURAN****, Orhan ÜNAL****

* Uz.Dr., Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi,
** Asis.Dr., Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi,
*** Uz.Dr., Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği,
**** Doç.Dr., Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Şef, İSTANBUL

Özet

Amaç: Overin malign mikst mezodermal tümörleri nadir görülür. Bu nedenle tedavileri konusunda fikir birliği yoktur. Olgumuz eşliğinde, malign mikst mezodermal tümörlerin tanı, patoloji, tedavi ve prognozunu tartıştık.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

Materyel ve Metod: 65 yaşında malign mikst mezodermal tümör olgusu.

Bulgular: Solda adneksial kitle ve asit saptandı. Tümör cerrahi olarak FIGO'ya göre stage III-C olarak kabul edildi.

Sonuç: Nadir rastlanan bu over malignansisi için olgu azlığı nedeniyle henüz standart bir tedavi oluşturulamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Malign mikst mezodermal tümör, Over, Tedavi

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:184-187

Summary

Objective: Malignant mixed mesodermal tumor of ovary is rare. There is no consensus on the therapeutic approach of these tumors. Because of this case, we discussed the diagnosis, the pathology, the therapy and prognosis of malignant mixed mesodermal tumor.

Institution: Kartal Education and Research Hospital, Department of Obstetrics & Gynecology, İstanbul.

Material and Methods: 65 years old, woman with malignant mixed mesodermal tumor.

Results: There was adnexial mass on left side. Ascites was present. The tumor's surgical stage was III-C for FIGO.

Conclusion: There is no standart therapeutic approach for malignant mixed mesodermal tumors.

Key Words: Malignant mixed mesodermal tumor, Over, Therapy

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:184-187

Malign Mikst Mezodermal tümörler daha sıklıkla uterus menşeylidirler. Overin malign mikst mezodermal tümörleri ise kadın genital sisteminde çok nadir görülürler ve tüm over tümörlerinin %1'inden azını oluştururlar (1). Bu tümörler malign sarkomatöz elementlerle, malign epitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Bu nedenle de Karsinosarkom olarak alınır. Tümörün yapısında epitelyal malign elemanlar ve overde bulunan (homolog) veya bulunmayan (heterolog) malign sarkomatöz elemanlar olabilmektedir. Daha önceleri sadece homolog Malign Mikst Mezodermal tümörlere karsinosarkom denmekle birlikte günümüzde hem homolog hem de heterolog tümörlerin tamamı karsinosarkom olarak tanımlanmıştır (2). Tümörün sarkomatöz ve karsinomatoz olabilen ortak bir ana hücreden geliştiği bildirilmiştir (3). İngilizce literatürde şu ana kadar yaklaşık 300 adet over kaynaklı ma-

lign mikst mezodermal tümör vakası bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %75'inde tanı esnasında ekstraovaryan yayılım tespit edilmiştir (4). Bu tümörlerin ilerlemesi hızlı olmakta ve her dört hastadan bir tanesi ancak 2 yıl yaşayabilmektedir (5). Ortalama yaşam süresi, 6-12 ay arasında değişmektedir (6). Primer tedavi her evre hastalık için total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomidir. İleri evrelerde postoperatif kemoterapi veriliyorsa da, olgu sayısı az olduğundan bu tip tedavide tedavi protokolu yönünden fikir birliği oluşmamıştır. Radyoterapinin kemoterapi ile birlikte kullanılabileceği bildirilmiştir (5) fakat günümüzde yeri sınırlıdır.

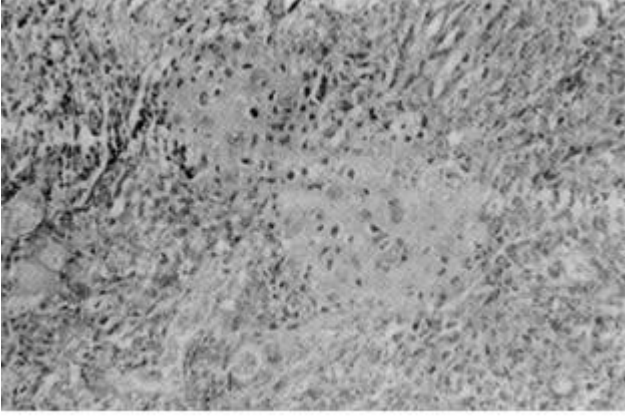
Kliniğimizde Aralık 1997 tarihinde tanı konup opere edilen primer over tümörlerinden ender görülen malign mikst mezodermal tümör olgusunu; yaş, parite, yerleşim yeri, metastaz, uygulanan tedavi ve prognoz yönünden değerlendirdik.

Olgu Sunusu

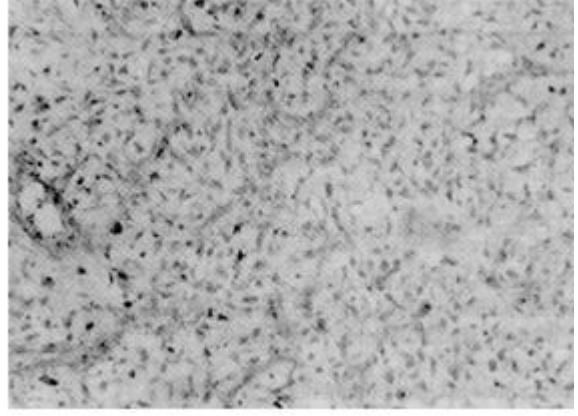
V.E., 65 yaşında, gravida:3, parite:3, yaşayan:3 olan hasta yaklaşık 25 yıldır menopozda idi. Karında şişkin-

Geliş Tarihi: 08.05.2000

Yazışma Adresi: Dr.Ramazan DANSUK
Şair Arşi Cad No: 5/B D:10
81080, Merdivenköy, İSTANBUL



Şekil 1. Bazıları multintükleer hücreler içeren kondroid mezenşimal tümöral elemanlar.

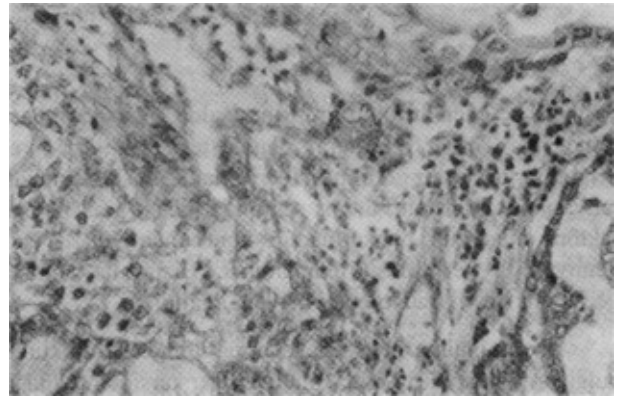


Şekil 2. Miksoid değişiklikler gösteren atipik mezenşimal elemanlar.

lik ve ağrı şikayeti ile başvuran hastaya 20.10.1997 tarihinde dışarda bir merkezde laparotomi uygulanmış, batında minimal asit, sol overden kaynaklanan 15 cm çaplı kistik ve so-lid komponentler içeren kitle tespit edilmiş, sağ over ise normal görünümde imiş. Kitle ile beraber sol salpingoofektomi yapılmış. Patoloji sonucu seröz papiller kistadenokarsinom olarak gelen hasta ileri tetkik ve yetersiz cerrahisi tamamlanmak üzere kliniğimize refere edilmiş. Hastanın hastanemizde yapılan preoperatif CA-125 düzeyi: 126.97 IU/ml (N:0-35 IU/ml); CA-19.9 değeri ise: 2.43 IU/ml (N:0-39 IU/ml) olarak tespit edildi. Hastaya total abdominal histerektomi, unilateral salpingoofektomi, omentektomi, (omentumda ilk operasyon sırasında rastlanmamış olan 10x15 cm boyutunda bağırsakla iltisaklı, damarlanması artmış konglomerat oluşturmuş kitle), kitle ekstirpasyonu ve pelvik, paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Batında yaklaşık 300 cc asit mayi tespit edildi. Asit sıvı sitolojisinde atipik epitelyal hücreler görüldü. Hasta FIGO evre III-C olarak değerlendirildi. Kitle patolojisi, heterolog malign mikst mezodermal tümör olarak geldi (Şekil 1-3). Spesimde servikste kronik servisit hali mevcut, endometrium atrofik, myometrium skleroze, uterin serozada tümör invazyonu mevcut idi. Lenf nodu incelemelerinde reaktif hiperplazi saptandı. Hastaya postoperatif 40. günde başlamak üzere Cisplatinum 75 mg/m² ve Taxol 135 mg/m², kemoterapi rejimi 3 hafta aralıklarla 6 kür uygulandı. Hastaya ikinci bakış laparatomisi yapılmadı. Hasta operasyonu takiben bir yıl içinde 14.10.1998 tarihinde ex oldu.

Tartışma

Ender olarak görülen bu tümör grubu malign over tümörlerin %1'inden azını oluşturur. Bu tümörler malign sarkomatöz elementlerle, malign epitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Tümörlerin homolog varyantlarına kadın genital traktusunda özellikle uterusda rastlanmakta, nadiren abdominal periton veya omentumda görülebilmektedir. Over sarkomları için resmi bir klasifikasyon sistemi yok-



Şekil 3. Bazıları trabeküler patern gösteren atipik glandüler epitelyal tümör infiltrasyonu. Küçük dense çekirdekler mitozdadır.

tur, bunun için uterus mezenkimal tümörlerinde Hendrickson ve Kempson tarafından 1980 yılında yapılan klasifikasyonun genişletilmiş modifikasyonu kullanılmaktadır (Tablo 1) (7,8). Malign mikst mezodermal tümörler, içindeki mezenkimal elemanlar Mülleryan traktus içerisindeki hücelere (endometriyal stroma, fibröz doku, yumuşak kas) başkalaşırsa homolog, öte yandan Mülleryan traktusa yabancı dokulara (kemik, kartilaj, yağ, iskelet kası) başkalaşırsa heterolog olarak sınıflandırılırlar. Şu ana kadar İngilizce literatürde yaklaşık 300 adet vaka bildirilmiştir. En uzun seriler; Hanjani 201 vaka (9), Azoury 43 vaka (10), Jinekolojik Onkoloji grubu 30 vaka, Dictor 22 vaka (11) ve Barakat 31 vaka (12) tarafından yayınlanmıştır. Yayınlanan bu serilerden yaklaşık üçte biri homolog grupta yer almaktadır.

Karsinosarkomlara genelde postmenopozal ve düşük pariteli bayanlarda rastlanmaktadır (8). Görülme yaşı insidansı ortalama 65 yaş olarak verilmekte ve olguların %10 kadarında bilateral görülmektedir (8). Bizim olgumuz da

Tablo 1. Overin Mülleryan Mezenkimal Tümörleri (7,8)

Benign tümörler ve tümör benzeri durumlar
*Leiomyomatozis peritonealis disseminate
*Leiomyom ve histolojik varyantları
Malign tümörler
*Saf sarkomlar
- Homolog
- Leiomyosarkom, düşük gradlı endometrioid stromal sarkom
- Heterolog (non-mülleryan)
- Rhabdomosarkom, Lenfangiosarkom, Hemanjiyoperisitom, Kondrosarkom, fibrosarkom, v.b.
*Mikst sarkomlar
*Malign mikst Mülleryan tümörler
- Düşük gradlı (adenosarkomlar), Homolog ve Heterolog
- Yüksek gradlı (karsinosarkomlar), Homolog ve Heterolog
*Sarkomlar (Klasifiye edilemeyenler)
*Malign lenfomalar

65 yaşında, üç çocuklu olup yirmi beş yıldır menapoz dönemindeydi. Tümör unilateral olarak tespit edildi. Over sarkomlarının nadir görülmesinden dolayı geçirilmiş pelvik radyasyon terapisinin, uterus sarkomlarındaki gibi bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı konusunda yeterli epidemiyolojik veri oluşturulamamıştır. Bizim hastamızda geçirilmiş pelvik radyoterapi mevcut değildi.

Overin malign mikst mezodermal tümörlerinin klinik bulguları, nonspesifik olup epitelyal over karsinomlarından pek farklı değildir. Şişkinlik, abdominal rahatsızlık hissi, belli belirsiz bir ağrı ve artan abdominal çevre en çok görülen şikayetlerdendir. Birçok hasta 4 ay ve daha kısa sürede semptomatik hale gelir. Diğer over malignansilerinde olduğu gibi, over sarkomları da intraoperatif bulgular ışığında, cerrahi olarak evrelendirilir. Evreleme için günümüzde kullanılan FIGO sistemi esas alınır. Hastaların yaklaşık %75'inde tanı esnasında ekstraovaryan yayılım tespit edilir. Bizim hastamızda da tümör omentuma metastaz yapmış, 10x15 cm boyutlarında bağırsakla iltisaklı bir kitle oluşturmuştu. Hastamız FIGO'ya göre evre III-C olarak evrelendirildi.

Epitelyal elemanlar Deligdsich ve arkadaşları (13) ile Peter Russel'e göre (8), daha çok seroz karsinomlardan, daha az olarak da endometrioid, müsinöz, berrak hücreli veya skuamöz elemanlardan oluşmaktadır. Fakat Morrow (14) ve ark. ile Dinh (15) ve ark.'nın yaptığı serilerde endometrioid differensiyasyonun daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Bizim hastamızdan alınan tümör dokusu kesitlerinde bazıları hiperkromatik berrak sitoplazmalı pleomorfik, bazıları musin materyali içeren atipik epitelyal elemanlar tespit ettik (Şekil 2). Hastanın yapılan ilk operasyonunda patolojik spesimende sarkomatöz elemanların tespit edilmemesi kitleden yetersiz kesit alınmasına bağlandı.

Sarkomatöz elemanlar çoğunlukla yüksek mitoz gösteren ve belirgin diferansiyasyonu olmayan küçük hiperkromatik yuvarlak hücrelerden oluşmaktadır. Bizim olgumuzda da görülen kondrosarkomatöz elemanlar - preparatlar hematoksilen ve eosin ile boyandığında- en çok görülen heterolog stromal elemanlardır (Şekil 1,3). Malign osteoid ve kas dokusuna daha az sıklıkla rastlanır (8). Myogloblin ve Desmin'i gösterebilen immunhistokimyasal tekniklerin Mukai ve ark.'ları tarafından (17) kullanılmaya başlanması ile rbdomyoblastların daha evvel rapor edilen olgulara göre daha fazla sıklıkla görüldüğü ortaya çıkmıştır.

Epitel zarı antijenini (Epithelial Membrane antigen=EMN) tespit etmek için Retikulin boyası ve immunhistokimyasal boyalar ve sitokeratin kullanılmış, böylece indifferansiye karsinomlar, sarkomatöz alanlardan rahatlıkla ayrılabilmeye başlanmıştır. Bizim hastamızda, stromada çaprazlaşan demetler oluşturan atipik mezenkimal elemanlar ve bazıları çok nükleuslu hücreler içeren kondroid adacıklar tespit edildi (Şekil 1).

Hastalarda tedavi yaklaşımı olarak cerrahi, ilk sırada yer alır. Over veya overler çıkartılmalı ve eğer metastatik hastalık tespit edilirse sitoredüktif cerrahi uygulanmalıdır. Yumurtalıkla sınırlı hastalıklarda total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi, omentektomi, appendektomi, retroperiton lenf nod örnekleme yapılmalı, peritondan multiple biopsi ve periton yıkama sıvısı alınmalıdır. Eğer ekstraovaryan yayılım tespit edilirse sitoredüktif cerrahi eklenmelidir (17). Biz de, başka bir klinikte opere edilen ve sadece oofektomi ile sınırlı yapılmış operasyonu olan hastamızın yetersiz cerrahisini tamamladık.

Yüksek gradlı over sarkomlu hastalar cerrahi evrelemesi ne olursa olsun postoperatif tedaviye ihtiyaç duyar. Fakat şu ana kadar standart tedavide karar kılınmamıştır. Ve şu anki rejimler non-over sarkom literatürlerinden modifiye edilerek oluşturulmuştur.

Postoperatif radyoterapinin terapötik etkinliği tartışmalıdır. Uterus sarkomlarındaki gibi pelvik radyasyonun, pelvik nüksleri engellemesi beklenebilir; fakat yaşam süresini uzatmayacağı düşünülmektedir. Ayrıca mikroskopik hastalığa etkiyen minimum efektif doz 5000 cGy'dir ki, bu doz ince bağırsak tolerans sınırından fazladır. Bütün çalışmalar daha etkin kemoterapötik ajanlar bulmak üzerine yoğunlaşmıştır. Multiajan kemoterapi ve abdomino-pelvik radyasyon terapisi Carlson (5) tarafından ilk kez kullanılmıştır. Fakat toksisite büyük problem yaratmıştır. Biz hastamıza radyoterapi planlamadık.

Jinekolojik sarkomlar için kullanılan kemoterapi rejimleri genel anlamda ikiye bölünebilir. Adriamycin baz alınarak yapılan rejimler "eski", Cisplatin ve İfosamid baz alınarak yapılan rejimler "yeni" olarak ad-

landırılmıştır. Carlson (5) 13 hastada Adriamycin, Vincristin ve Cylofosfamid kullanmış ve %33'lük bir cevap elde etmiştir. "Yeni" rejimin kullanılması ile metastatik over sarkomlarında daha yüksek cevap alınmıştır. Plaxe (18) 13 hastada Cisplatin ve Adriamycin kombinasyonu kullanarak %85 cevap, Barakat (12) ise yine aynı rejimi kullanarak %71 cevap elde etmiştir. Fakat buna rağmen toplam 5 yıllık sağ kalım verilerinde anlamlı bir artış görülmemektedir.

Yeni ajanların ve ilaç kombinasyonlarının sürekli araştırılmasıyla, yumuşak doku sarkomlarında ve over sarkomlarında hastaların yaşam sürelerinde artış olacağı ümit edilmektedir. Taxol'un ileri evre over kanserlerinde Cisplatin'in bazı terapilerin etkinliğini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (19,20). Aynı etkiyi overin malign mikst Mülleryan tümörlerinde görmeyi umduk. Biz hastamıza Cisplatin 75 mg/m² ve Taxol 135 mg/m² kemoterapi rejimini 3 haftada bir olmak üzere 6 kez uyguladık. Hastamıza ikinci bakış işlemi uygulamadık. Hastamız 14.10.1998'de kaybedildi.

Malign mikst mezodermal tümörler nadir görülen tümörlerdir ve agresif seyrederek. Tıptaki son ilerlemelere rağmen hastalardaki 5 yıllık sağ kalımda önemli oranda artışı olmamıştır. Tümörün nadir görülmesi yüzünden tedavi protokolünün belirlenmesi için geniş çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Azoury RS, Woodruff JD. Primary Ovarian Sarcomas, *Obstetrics & Gynecology* 1971; 37(6):920-41.
2. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al. Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1994: 1, 18.
3. Takeda A, Matsuyama M, Kuzaya K, Chihara T, Tsubouchi S, Takeuchi S. Mixed Mesodermal tumor of the ovary with Carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase production: Histochemical, autoradiographic and electromicroscopic studies of heterotransplanted tumors in athymic nude mice. *Cancer* 1984; 53:103-12.
4. Dictor M. Malignant Mixed Mesodermal tumors of the ovary. A report of 22 cases. *Obstet Gynecol* 1985; 65:720-4.
5. Carlson JA, Edwards C, Warton JT, Galloger HS, Dekles L, Rutledge F. Mixed Mesodermal Sarcoma of the ovary, treatment with combination radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1983; 52:1473-77.
6. Di Silvestro PA, Grajewski WH, Ludwig ME, Kourea H, Sung S, Granai CO. Malignant Mixed Mesodermal tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1995 Nov; 86(5):780-2.
7. Hendrickson MR, Kempson RL. Surgical pathology of the uterine corpus. Philadelphia: WB Saunders, 1980: 389-529.
8. Peter R. Obstetrical and Gynaecological Pathology. In: Fox H, ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 743-822.
9. Hanjani P, et al. Malignant Mixed Mesodermal tumors and carcinosarcomas of the ovary: Report of eight cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1983; 38: 537.
10. Azoury RS, Woodruff JD. Primary ovarian sarcomas: Report of 43 cases from Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1971; 37:920.
11. Dictor M. Malignant Mixed Mesodermal tumour of the Ovary. A report of 22 cases. *Obstet Gynecol* 1985; 65:720.
12. Barakat R, et al. Mixed Mesodermal tumour of the ovary: Analysis of Prognostic factors in 31 cases. *Obstet Gynecol* 1992; 80:660.
13. Deligdisch L, Plaxes Cohen CJ. Extruterine Pelvic Malignant Mixed Mesodermal tumours of the ovary: a study of 10 cases with immunohistochemistry. *International Journal of Gynecological Pathology* 1988; 7:361-72.
14. Marrow CP, d'Ablaing G, Brandy LW, Blessing JA, Hreshchynshyn NM. A clinical and pathological study of 30 cases of Malignant Mixed Mullerian epithelial and Mesenchymal Ovarian tumours: a Gynecological Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 1984; 18:278-92.
15. Dinh TV, Slavin LE, Bhagavan BS, Hannigan EV, Tiamson EV, Yandhell RB. Mixed Mesodermal tumours of the ovary; a clinicopathological study of 14 cases. *Obstetrics and Gynecology* 1988; 72:409-12.
16. Mukai K, Varela Duran J, Nochomovitz LE. The rhabdomyoblast in mixed mullerian tumours of the uterus and ovary an immunohistochemical study of Myoglobin in 25 cases. *American Journal of Obst. and Gynecol* 1980; 154:290-3.
17. Bruce P. Handbook of Gynecologic Oncology. In: Piver MS, ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996: 49-58.
18. Plaxe SC, et al. Clinical features of advanced ovarian. Mixed Mesodermal tumours and treatment with doxorubicin and cisplatin based chemotherapies. *Gynecol Oncol* 1990; 37:244.
19. Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. A phase 3 trial comparing cisplatin/cytosine and cisplatin/Taxol in advanced ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:255.
20. Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, et al. Phase 2 trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum based chemotherapy: a Gynecological Oncol Group Study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1748.