

UTERUSUN MALIGN MİKST MÜLLERYAN TÜMÖRLERİ: 14 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Sema ÖZUYSAL*, Dr. Şahsine TOLUNAY*, Dr. Tufan BİLGİN**, Dr. Eylem AKAR*, Dr. Demet DEMİR*,
Dr. Naciye ASLANHAN*

ÖZET: Bu çalışmanın amacı uterusun malign mikst Mülleryan tümörlerinde histopatolojik ve klinik özellikleri gözden geçirmektir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında 1997-2002 yılları arasında malign mikst Mülleryan tümör tanısı almış 14 olgu saptandı. Olguların ortalama yaşı 67 (50-83) olup bir olgu dışında tümü postmenopozal dönemdeydi. En sık başvuru semptomu anormal uterin kanama idi. Makroskopik olarak, tüm olgularda tümörler polipoid şekilli olup ortalama çap 6.8 cm (4-12 cm) idi. Altı olgu homolog, sekiz olgu heterolog mikst Mülleryan tümör tanısı almıştı. Yedi olguda derin miyometriyal invazyon, beş olguda lenfovasküler invazyon saptandı. Bir olguda pelvik ve paraaortik lenf nodülü metastazı mevcuttu. Cerrahi tedaviden itibaren hastalar ortalama 31 ay (2-60 ay) takip edildi. Sekiz olgu hayatta iken dört olgu kaybedildi. İki olguda takip bilgilerine ulaşılamadı. Uterusun malign mikst Mülleryan tümörleri kendine özgü epidemiyolojik, klinik ve patolojik özelliklere sahiptir. Klinik semptomları nonspesifik ve prognozları kötüdür.

ANAHTAR KELİMELEER: Malign mikst, Mülleryan tümör, uterus, sarkoma.

SUMMARY: MALIGNANT MIXED MULLERIAN TUMORS OF THE UTERUS: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 14 CASES. The aim of this study is to review the histopathological and clinical features in malignant mixed Mullerian tumors of the uterus. There were 14 patients who have been diagnosed as malignant mixed Mullerian tumor from 1997 to 2002 at Uludag University Pathology Department. The mean age was 67 (50-83) and all cases were postmenopausal except one. Abnormal uterine bleeding was the most frequent presenting symptom. Macroscopically, the tumors were polypoid shaped in all cases and the mean diameter was 6.8 cm (4-12 cm). Six cases were diagnosed as homologous and eight cases were diagnosed as heterologous mixed Mullerian tumor. Deep myometrial invasion was observed in seven cases and lymphovascular invasion was observed in five cases. One patient had pelvic and paraaortic lymph node metastasis. After the initial surgery, the patients were followed-up for mean 31 months (2-60 months). Four patients died, while the remaining eight patients were disease free. Two patients were lost to follow-up. Malignant mixed Mullerian tumors have distinctive epidemiologic, clinical, and pathologic features. Their clinical symptoms are nonspecific and the prognosis is poor.

KEY WORDS: Malignant mixed, Mullerian tumor, uterus, sarcoma.

GİRİŞ

Uterusun epitelyal ve mezenşimal elemanları bir arada içeren tümörleri genel olarak mikst Mülleryan tümör olarak isimlendirilir. Bu olguların büyük bir çoğunluğunda her iki eleman da malign karakterde iken (malign mikst Mülleryan tümör ya da MMMT), benign epitel ve malign stroma içeren (adenosarkoma) ya da benign epitel ve benign stroma içeren (adenofibroma) varyantları da vardır. MMMT en sık gözlenen uterus sarkomu olmasına rağmen tüm uterus maligniteleri içerisinde görülme oranı %1.5'tir (1).

İmmunohistokimyasal çalışmalarda MMMT'lerde hem epitelyal hem de stromal elemanların epitel ve bağ doku

markırları ile çapraz reaksiyon vermesi nedeniyle bu tümörlerin metaplastik karsinomalar olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (2). Ancak histolojik görünümündeki farklılıklar ve endometrial adenokarsinoma varyantlarına göre farklı klinik seyre sahip olmaları nedeniyle, bağımsız ve spesifik bir grup olarak değerlendirilmektedirler (3). Agressif metastatik potansiyelleri, yüksek nüks oranları vardır ve toplam sürvileri düşüktür (4).

Tümörün uterusu sınırlı olduğu olgularda dahi cerrahi ve adjuvan radyoterapiye rağmen hastalığı kontrol etme şansı en fazla %50'dir (5).

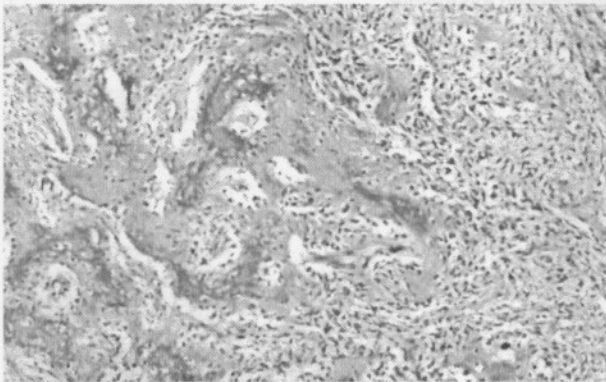
Bu çalışmada son altı yıllık arşivimizde uterusu MMMT tanısı almış olan olguların klinik ve histopatolojik özellikleri ile tedavi ve takip bilgileri gözden geçirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinin 1.1.1997-31.12. 2002 tarihleri arasındaki arşivi taranarak MMMT tanısı almış olgular belirlendi. Olguların yaş, evre, tedavi şekilleri ve sağ kalımlarına ait bilgiler klinik dosyalarından, maksimum tümör çapı ve makroskopik büyüme paternlerine ait bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Tümörlerin hematoksilen eozin ile boyalı preparatları yeniden gözden geçirildi.

KLİNİK BULGULAR

MMMT tanısı almış toplam 14 olgu saptandı. Olguların yaşları 50-83 arasında değişmekte idi (ortalama 66.9). Bir olgu perimenopozal, diğer tüm olgular postmenopozal dönemdeydi. Dokuz olguda başvuru şikayeti anormal vajinal kanama, iki olguda karın şişliği bir olguda vajinal akıntı ve karın ağrısı idi. Bir olguda ise herhangi bir semptomu olmak-



Resim 1: Kemik doku farklılaşması gösteren olgulardan birinin mikroskopik görünümü (HE x200).

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

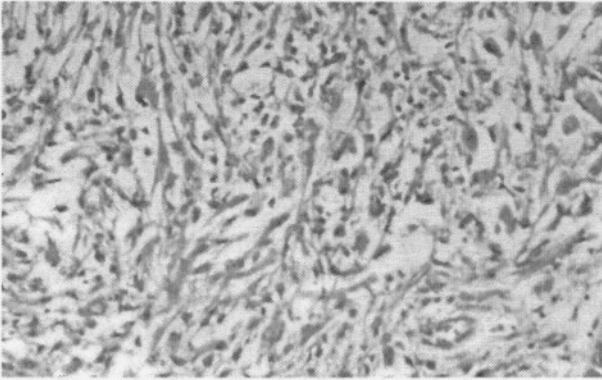
TABLO 1: OLGULARIMIZIN KLİNİK VE TAKİP BİLGİLERİ

OLGU	YAŞ	EVRE	TEDAVİ	TAKİP SÜRESİ (ay)	PROGNOZ
1	69	IIB	C	15	EKSİTUS
2	74	IA	C	31	SAĞ
3	75	IB	C	2	SAĞ
4	68	IIB	C,KT	19	SAĞ
5	60	IA	C	2	EKSİTUS*
6	70	IVA	C,KT	24	EKSİTUS
7	66	IIIA	C,RT	3.5	SAĞ
8	60	IIIC	C,RT	-	-
9	70	IC	C,RT	27	SAĞ
10	65	IVB	C,KT	8	SAĞ
11	61	IC	C	6	SAĞ
12	50	IC	C,RT,KT	60	SAĞ
13	83	IIB	C,RT	11	EKSİTUS
14	65	-	KÜRETAJ	-	-

C= Cerrahi KT= Kemoterapi RT= Radyoterapi,
* Olgu tümör dışı sebeplerden dolayı ex olmuştur.

yassı epitel hücreli karsinom nedeniyle uygulanan pelvik radyoterapi öyküsü mevcuttu.

Olgularımızdan biri küretaj incelemesi ile bölümümüzde tanı almış ve bu hastaya ait klinik, takip ve tedavi bilgilerine ulaşılamamıştır. Diğer 12 olgunun tümüne total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi, sekizine ayrıca pelvik ve paraaortik lenf nodülü disseksiyonu uygulanmıştır. Evre I olgu sayısı 6, evre II olgu sayısı 3, evre III olgu sayısı 2, evre IV olgu sayısı 2'dir. Dört olguda cerrahi tedaviye ek olarak radyoterapi, üç olguda kemoterapi, bir olguda radyoterapi+kemoterapi uygulanmıştır. Takip ve sağkalımları ile ilgili bilgi edinilen hasta sayısı 12 olup, hastaların ortalama takip süreleri 17.3 aydır (2-60 ay). Birisi tümör dışı sebeplere bağlı olmak üzere, olguların dördü kaybedilmiştir. Olguların klinik ve takip bilgilerinin özeti Tablo 1'de gösterilmiştir.



Resim 2: Rabdomiyoblastik farklılaşma gösteren olgulardan birinin mikroskopik görünümü (HE x400).

sızın yapılan rutin kontroller sırasında endometrial kalınlık saptanarak küretaj yapılmış ve MMMT tanısı verilmiştir. Bir olguda MMMT tanısı verilmeden 12 yıl önce servikste

PATOLOJİK BULGULAR

Olguların tümünde tümörler makroskopik olarak polipoid gelişim göstermiş olup, beş olguda uterus kavitesini tamamen doldurmuş, bir olguda ise servikal ostian dışarı taşmıştır. Tümörlerin maksimum çapları 4-12 cm arasında değişmektedir (ortalama 6.8 cm). Tümörlerin kesit yüzeyleri gri, pembe, beyaz renklerde, solid görünümde, bazıları yer yer nekroze alanlar içermektedir.

Olguların altısı (%42.8) homolog, sekizi (%57.2) heterolog MMMT tanısı almıştır. Epitelial komponentleri incelendiğinde sekiz olguda endometrioid farklılaşma saptanmış, üç olguda buna eşlik eden skuamöz, iki olguda müsinöz, bir olguda seröz farklılaşma gözlenmiştir. Endometrioid farklılaşma gösteren olgularda epitelial komponent FIGO sistemine göre gradelenmiş, bu olguların ikisi grade 1, biri grade 2, dördü grade 3 olarak değerlendirilmiştir. İki olguda pür seröz, bir olguda pür berrak hücre, iki olguda mikst seröz ve berrak hücre farklılaşması saptanmış ve bu olgular grade 3 olarak değerlendirilmiştir.

TABLO 2: OLGULARIMIZIN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

OLGU	MAKS TUMÖR ÇAPI	BÜYÜME PATERNİ	TANI	EPİTELYAL KOMPOZİT	SARKOMATÖZ KOMPOZİT	MYOMETRİAL İNVAZYON	LVİ	LN METASTAZI
1	5	Polipoid	Homolog	S,B	İndiferansiye	Yok	Yok	Yok
2	4	Polipoid	Heterolog	S	Çizgili kas	Yok	Yok	Yok
3	12	Polipoid	Heterolog	S	Çizgili kas, kıkırdak	Yüzeyel	Var	Yok
4	4.5	Polipoid	Heterolog	E,S	Çizgili kas, kıkırdak	Yüzeyel	Yok	Yok
5	7.5	Polipoid	Homolog	M,E,SK	Düz kas	Yok	Yok	Yok
6	4	Polipoid	Homolog	S,B	Andiferansiye	Yüzeyel	Var	LN çıkarılmadı
7	8	Polipoid	Heterolog	E	Çizgili kas	Derin	Yok	LN çıkarılmadı
8	6.5	Polipoid	Homolog	S	Endometrial stroma	Derin	Var	Var
9	5.5	Polipoid	Homolog	E,M	Endometrial stroma	Derin	Yok	Yok
10	4	Polipoid	Heterolog	E	Kıkırdak	Derin	Var	LN çıkarılmadı
11	6.5	Polipoid	Heterolog	B	Kemik	Derin	Var	Yok
12	Hazır blok	—	Heterolog	E,SQ	Kemik	Derin	Yok	Hazır blok
13	6	Polipoid	Heterolog	E,SQ	Kemik	Derin	Yok	LN çıkarılmadı
14	Küretaj	—	Homolog	E	Endometrial stroma	—	—	Küretaj

LVİ: Lenfovasküler invazyon, LN: Lenf nodülü, S: Seröz, B:Berrak, E: Endometrioid, SK: Skuamöz, M: Müsinöz.

Sarkomatöz komponentte homolog olguların üçünde endometrial stromal sarkom (ESS), bir olguda leiomyosarkom (LMS) ve iki olguda da indifferansiyel sarkom gözlenmiş; heterolog olguların dördünde çizgili kas, üçünde kıkırdak, üçünde kemik doku farklılaşması saptanmıştır.

Histerektomi materyalleri incelenen 13 olgudan yedisinde derin miyometriyal invazyon, üçünde yüzeysel miyometriyal invazyon mevcut olup üç olguda miyometriyal invazyon gözlenmemiştir. Beş olguda lenfovasküler tutulum mevcuttur. Lenf nodülü disseksiyonu yapılan sekiz olgudan birinde bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodülü metastazı saptanmıştır. Olguların patolojik bulgularının özeti Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Uterusun MMMT'leri oldukça agresif tümörlerdir ve genellikle uterus sarkomları başlığı altında değerlendirilirler. Ancak son zamanlarda bu tümörlerin büyük bir çoğunluğunun monoklonal orijinli olduğu ve gerçek "kollizyon tümörleri" olmadıkları gösterilmiştir (6,7). Sarkomatöz elemanlar karsinomdan ya da farklı diferansiasyonlar gösterebilen bir stem hücreden kaynaklanmaktadır.

MMMT'lerin en sık gözlemlendiği dönem post-menopozal dönemdir. Klinik semptomlar nonspesifiktir ve hastaların çoğu anormal uterin kanama şikayeti ile başvurmaktadır. Tümörler büyük bir çoğunlukla polipoid büyüme paternine sahiptir. Kanama ve nekroz sık görülür (1). Olguların %8-30'unda çeşitli sebeplerden dolayı uygulanmış pelvik radyasyon öyküsü vardır. Radyasyon uygulaması ile tümörün saptanması arasında geçen medyan latent periyod 16 yıl olarak bildirilmiştir ve bu hastaların yaşları biraz daha genç olma eğilimindedir (8,9). Bizim olgularımızdan birinde de 12 yıl önce serviks kanseri nedeniyle pelvik radyoterapi öyküsü mevcuttur.

MMMT'lerde epitelyal ve sarkomatöz alanlar içiçedir ve genellikle sarkomatöz stroma daha baskındır. Hem epitelyal hem de sarkomatöz elemanlar, değişik farklılaşma alanları içerebilir. Temel olarak endometrioid tipte bir adenokarsinom özelliğinde olan epitelyal komponent, seröz, berrak hücreli, skuamöz ve müsinöz farklılaşma gösterebilir ya da indifferansiyel özellikte olabilir. Sarkomatöz komponentte endometrial stroma, düz kas ve bağ doku farklılaşmasının yanı sıra çizgili kas, yağ, kemik, kıkırdak, nöroendokrin farklılaşma gibi heterolog alanlar saptanabilir (1). Rabdomiyosarkom en sık gözlenen heterolog elemandır (10).

Olguların yaklaşık 1/4'ünde, tümör endometriyumda sınırlıdır. Daha nadiren polipte sınırlı tümörler de olabilir (11). Bu olgularda prognoz daha iyi olmakla birlikte, genel olarak MMMT'ler agresif karakterdedir. Hatta polipte sınırlı tümörler bile metastaz yapabilir ve hastanın ölümüne sebep olabilir (10). Klinik olarak evre I tümörlerin yaklaşık yarısı, tanı anında uterus dışına yayılmıştır. Mikroskopik olarak kan ve lenf damarlarında invazyon sık görülür (12).

MMMT'lerde çeşitli patolojik faktörlerin prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Cerrahi-patolojik evre en önemli prognostik faktördür (13-15). Erken evrelerde 5 yıllık sürvi %40-50 iken, ileri evrelerde tedaviye rağmen bu oran %25-30'dur (1). Uterusta sınırlı olan tümörlerde tümör çapı, derin miyometriyal invazyon, serviks yayılımı ve lenfovasküler invazyonun, metastaz riskinde artış ve kötü prognozla iliş-

kili olduğunu bildiren çeşitli araştırmalar vardır (10,15, 16). Otuz yedi MMMT olgusunda yapılan bir retrospektif analizde, yalnızca evre, bağımsız bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir (17). Yaş, miyometriyal invazyon derinliği, rezidüel tümör varlığı ise, tek değişkenli analizlerde önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Klinik evre I-III arasındaki 300 olgulu bir başka çalışmada, post-menopozal status, uterus uzunluğunun 10 cm'den büyük olması, serviks tutulumu ve peritoneal tutulum, bağımsız prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (18).

Karsinom alanlarında grade'in yüksek olması ya da seröz ve berrak hücreli gibi spesifik karsinom tiplerinin gözlenmesinin, metastaz riskinde artışa yol açtığı söylenmekte ise de, bazı çalışmalara göre bu faktörler sürviyi etkilememektedir (10,13,14,15).

Mezenşimal komponentin karakteri, heterolog elemanların varlığı ya da yokluğu, sarkomatöz komponentin grade'i ve sarkomatöz komponentteki mitoz sayısı da tümörün klinik ve biyolojik davranışını etkileyen faktörler değildir (10,13,14,16,19,20,21).

Olgularımızın biri dışında tamamı postmenopozal dönemde olup, yarısından fazlasında heterolog farklılaşma, 1/4 ünden fazlasında tanı anında uterus dışına yayılım, %50'sinde derin miyometriyal invazyon mevcuttur. Lenf nodülü metastazı bir olguda saptanmıştır. Ancak bu oranın düşüklüğü, olgularımızın önemli bir bölümünde lenf nodülü disseksiyonunun yapılmamış olmasına bağlı olabilir. Tümör nedeniyle eksitus olan olgularımızın ikisinde serviks, birinde periton tutulumu mevcuttur. Olgu sayımız, klinikopatolojik parametrelerle prognoz ilişkisini belirleme konusunda anlamlı bir istatistiksel değerlendirme yapabilmek için yetersizdir. Bu tümörlerin nadirliği nedeniyle, tek bir merkezde önemli miktarda MMMT olgusunun birikmesi güç olmaktadır ve genellikle prognostik özellikler ve tedaviye cevap ile ilişkili çalışmalar, bu tümörlerin aynı jenerik grup içerisinde bulundukları leiomyosarkomlar ve endometrial stromal sarkomları da içerecek şekilde planlanmaktadır. Kendine özgü epidemiyolojik, klinik ve patolojik özellikler taşımaları nedeniyle, bu tümörleri ayrı bir grup olarak değerlendiren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Zaloudek C, Norris HJ. Pathology of the female genital tract. In: Kurman RJ (ed). 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994: 514-518.
2. de Brito PA, Silverberg SG, Orenstein JM. Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian (mesodermal) tumor) of the female genital tract: immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases. Hum Pathol 1993; 24: 132-42.
3. Manolitsas TP, Wain GV, Williams KE, Freidlander M, Hacker NF. Multimodality therapy for patients with clinical Stage I and II malignant mixed müllerian tumors of the uterus. Cancer 2001; 91: 1437-43.
4. Hacker NF. Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF (eds). Practical gynecologic oncology, 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1994: 314-9.
5. Spanos WJ Jr, Wharton JT, Gomez L, Fletcher GH, Oswald MJ. Malignant mixed müllerian tumors of the uterus. Cancer 1984; 53: 311-6.
6. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? J Clin Pathol 2002; 55: 321-5.
7. Guarino M, Giordano F, Pallotti F, Polizzotti G, Tricomi P, Cristofori E. Malignant mixed müllerian tumor of the uterus. Features favoring its origin from a common cell clone and an epithelial-to-mesenchymal transformation mechanism of histogenesis. Tumori 1998; 84: 391-7.
8. Covens AL, Nisker JA, Chapman WB, Allen HH. Uterine sarcoma: an analysis of 74 cases. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 370-374.
9. Varela-Duran J, Nochomovitz LE, Prem KA, Dehner LP. Postirradiation mixed müllerian tumors of the uterus: a comparative clinicopathologic study. Cancer 1980; 45: 1625-1631.
10. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Aksin FB, Liao SY, Mil-

11. Barwick KW, Livolsi VA. Heterologous mixed müllerian tumor confined to an endometrial polyp. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 512-514.
12. Clement PB, Scully RE. In: Coppleson M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattersall MHN (eds) *Gynecologic Oncology*, 2nd ed. Vol 2. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992: 814-818.
13. Gagne E, Tetu B, Blondeau L, Raymond PE, Blais R. Morphologic prognostic factors of malignant mixed müllerian tumor of the uterus: a clinicopathologic study of 58 cases. *Mod Pathol* 1989; 2: 433-8.
14. Nielsen SN, Podratz KC, Scheithauer BW, O'Brien PC. Clinicopathologic analysis of uterine malignant mixed müllerian tumors. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 372-8.
15. Schweizer W, Demopoulos R, Beller U, Dubin N. Prognostic factors for malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 129-36.
16. Macasaet MA, Waxman M, Fruchter RG, Boyce J, Hong P, Nicastri AD, Remy JC. Prognostic factors in malignant mesodermal (müllerian) mixed tumors of the uterus. *Gynecol Oncol* 1985; 20: 32-42.
17. Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, Beale P, Russell P, Dalrymple C. Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Müllerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 348-53.
18. Callister M, Jhingran A, Ramondetta L, Burke T, Eifel P. Malignant mixed müllerian tumors of the uterus: Analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiation Oncology* 2001; 51: 3 (suppl:1).
19. Spanos WJ Jr, Wharton JT, Gomez L, Fletcher GH, Oswald MJ. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 1984; 53: 311-6.
20. Wheelock JB, Krebs HB, Schneider V, Goplerud DR. Uterine sarcoma: analysis of prognostic variables in 71 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1016-22.
21. Larson B, Silfversward C, Nilsson B, Pettersson F. Mixed müllerian tumours of the uterus-prognostic factors: a clinical and histopathologic study of 147 cases. *Radiother Oncol* 1990; 17: 123-32.