

Uterusun malign mikst müllerian tümörü: Olgu sunumu

Malignant mixed mullerian tumor of the uterus: A case report

Sibel BEKTAŞ¹, Burak BAHADIR¹, Figen BARUT¹, Havva GÖKÇE¹, Ülkü BAYAR²,
Banu DOĞAN GÜN¹, Şükrü Oğuz ÖZDAMAR¹

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı¹, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı²,
ZONGULDAK

ÖZET

Malign mikst müllerian tümör, epitelyal ve stromal elemanlara diferansiye olan müllerian mezodermden köken alan nadir bir neoplazidir. Bu olgu sunumunda uterusun malign mikst müllerian tümörünün klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ile tanısal güçlükleri tartışılmıştır. Pelvik ağrı ve postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran 53 yaşındaki kadın olguya uygulanan bilgisayarlı tomografide, 8x5 cm boyutlarında intrauterin kitle saptanmıştır. Küretaj materyalinin “yüksek dereceli stromal sarkom” tanısı alması üzerine, hastaya total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve omentektomi uygulanmıştır. Histopatolojik incelemede, “yüksek dereceli stromal sarkom” ile birlikte “skvamöz hücreli karsinom” varlığı izlenmiştir. Ek olarak, tümörün komşuluğunda adenomyozis alanları gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak malign stromal hücreler vimentin, düz kas aktini ve miyogloblin ile diffüz, CD10 ve S100 protein ile fokal reaksiyon göstermiştir. Malign epitelyal hücreler ise epitelyal membran antijeni, pankeratin (AE1/AE3) ve vimentin ile diffüz, HCG ile fokal immünreaksiyon vermiştir. Olgu, serviks ve tek taraflı ovarian invazyonu gösteren uterin malign mikst müllerian tümör (karsinosarkom) tanısı almıştır. Hastamız tanı aldıktan bir hafta sonra, böbrek yetmezliği nedeniyle eksitus olmuştur. Bu olgu, tümörün malign epitelyal bileşeninde fokal koryokarsinomatöz diferansiyasyon göstergesi sayılabilecek fokal HCG reaksiyonu izlenmesi açısından nadir bir olgudur. Adenomyozis ile malign mikst müllerian tümör arasındaki olası ilişki değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Malign mikst müllerian tümör, uterus, adenomyozis, HCG

ABSTRACT

Malignant mixed mullerian tumor is a rare neoplasm and derives from mullerian mesoderm that differentiates in epithelial and stromal elements. In this case report, pathological and immunohistochemical profile and diagnostic difficulties in malignant mixed mullerian tumor of the uterus were discussed. The case is a 53-year-old patient who complained of pelvic pain and postmenopausal genital bleeding. Computerized tomography was revealed an intrauterine mass measuring 8x5 cm. After the evaluation of the curettage material that was diagnosed as high grade stromal sarcoma; total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy were performed. Histopathologically, the tumor contained squamous cell carcinoma admixed with high grade stromal sarcoma. Additionally, areas of adenomyosis in the neighbouring of the tumor were noted. Immunohistochemically, malignant stromal cells exhibited diffuse vimentin, smooth muscle actin, myoglobin and focal CD10 and S100 protein positivity. Malignant epithelial cells revealed diffuse positive reaction for epithelial membrane antigen, pancytokeratin (AE1/AE3), vimentin and focal reaction for HCG. A diagnosis of uterin malignant mixed mullerian tumor (carcinosarcoma) with unilateral ovarian and cervix invasion was made. The patient died one week after the pathologic diagnosis because of renal failure. This case is an interesting example of the focal HCG positivity in the malignant epithelial component of the tumor that may represent focal choriocarcinomatous differentiation. Potential relationship between malignant mixed mullerian tumor and adenomyosis was evaluated.

Key words: Malignant mixed mullerian tumor, uterus, adenomyosis, HCG

Bu olgu, 17. Ulusal Patoloji Kongresi'nde (08-13 Eylül 2007, İstanbul) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Alındığı Tarih: 19.11.2007

Kabul Tarihi: 17.12.2007

Yazışma Adresi: Dr. Sibel Bektaş, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 67600 Kozlu, Zonguldak

GİRİŞ

Malign mikst müllerian (mezodermal) tümör (MMMT), diğer adıyla karsinosarkom, ma-

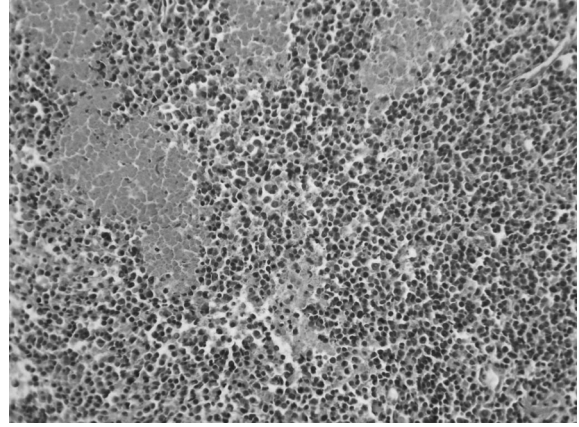
lign epitelyal ve mezenkimal bileşenler içeren, bifazik görünümde bir tümördür. Bu tümör, en sık uterus korpusunda gözlenmekte olup, malign uterus neoplazilerinin %5'inden azını oluşturur. Prognozu oldukça kötü olan bu tümörde, evre I ve II olgularda 5 yıllık yaşam oranı %40-60 arasındadır (1-5). Bu olgu sunumunda, oldukça nadir görülen uterusun MMMT'ünün klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri değerlendirilmiş; özellikle küretaj materyallerinde tanı güçlüklerine yol açtığı için, küretaj ve histerektomi materyalleri karşılaştırılarak sunulmuştur.

OLGU

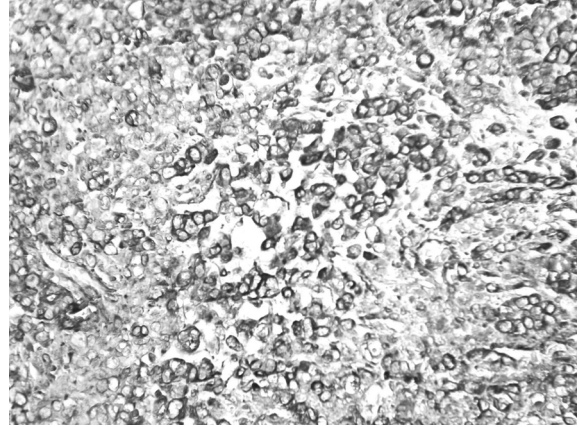
Gravida: 9, parite: 4, yaşayan: 4 ve beş yıllık menopoz hikayesi olan 53 yaşındaki kadın hasta, on gün önce başlayan postmenopozal kanama, pelvik ağrı ve idrar kaçırma şikayetleriyle kurumumuz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuştur. Yapılan fizik muayenesinde, uterusun 14 haftalık cesamette, serviksin multipar nitelikte, kanamalı ve hareketlerinin ağırlı olduğu tespit edilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde AFP, β -HCG, CA125 ve CEA normal sınırlar içinde bulunmuştur. Uygulanan pelvik ultrasonografide, uterus orta hattında yaklaşık 7x4 cm ölçülerinde hipodens kitle izlenmiştir. Abdominal tomografide, uterus parankimi içerisinde 8x5 cm ölçülerinde kitle saptanmış; yanısıra sağ böbrekte pelvikalisyel sistem ve üreter dilate olarak gözlenmiştir. Uygulanan İVP sonucunda, 2. derecede üreterohidronefroz saptanmış ve bu bulgu sağ üretere tümöral infiltrasyon lehine yorumlanmıştır.

Olgunun tanısal amaçlı uygulanan endometriyal küretaj materyalinde, yer yer nekrotik doku parçalarında hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, atipik, pleomorfik karakterde hücrelerin oluşturduğu malignite izlenmiştir (Resim 1). Tümör hücrelerinde 10 büyük büyütme alanında (BBA) >10 mitoz gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak bu hücrelerde vimentin ve

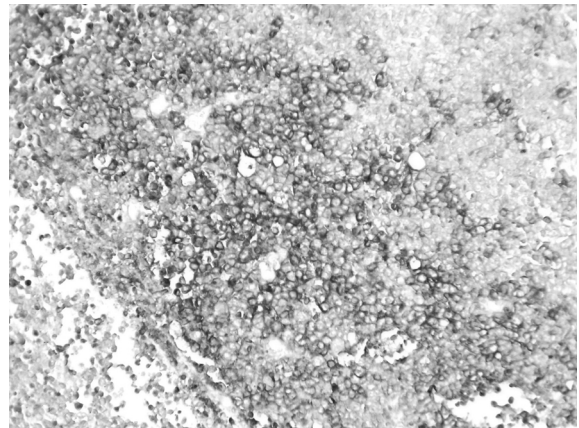
düz kas aktini (SMA) ile diffüz reaksiyon saptanmış, epitelyal membran antijeni (EMA), pan-



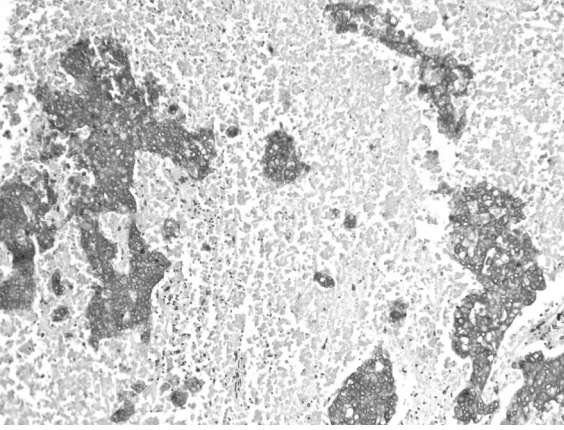
Resim 1. Küretaj materyalinde, nekroz içeren yüksek dereceli endometrial stromal sarkomun görünümü (HE x200).



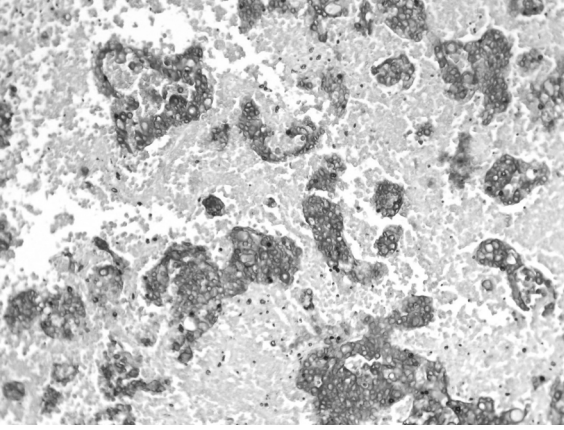
Resim 2. Tümör dokusunun sarkomatöz bileşeninde vimentin ile immün reaksiyon (B-SA, DAB x200).



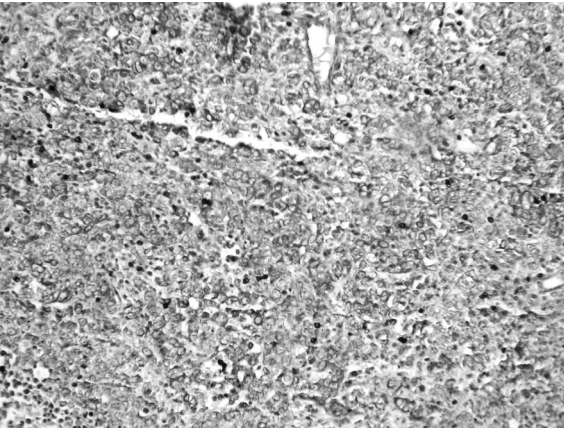
Resim 3. Tümör dokusunun sarkomatöz bileşeninde CD10 ile immün reaksiyon (B-SA, DAB x200).



Resim 4. Tümör dokusunun karsinomatöz bileşeninde EMA ile immün reaksiyon (B-SA, DAB x200).



Resim 5. Tümör dokusunun karsinomatöz bileşeninde pankeratin ile immünreaksiyon (B-SA, DAB x200).



Resim 6. Tümör dokusunun karsinomatöz bileşeninde HCG ile immün reaksiyon (B-SA, DAB x200).

keratin (AE1/AE3), desmin ve LCA ile reaksiyon gözlenmemiştir. Küretaj materyaline “yük-

sek dereceli stromal sarkom” tanısı verilmesi üzerine, hastaya total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve omentektomi uygulanmıştır. Makroskopik olarak, bütünlüğü bozulmuş halde gönderilen 14x9x8 cm boyutlarında, kolay parçalanabilen, çoğu alanda nekrotik görünümlü, sarı-krem renkli histerektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde, küretaj materyalinde saptanan bulgulara ek olarak tümör dokusunda skuamöz epitel benzeri malign epitelyal hücre grupları da gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak malign sarkomatöz hücrelerde vimentin, SMA ve myoglobin ile diffüz, CD10 ve S-100 protein ile fokal reaksiyon saptanmıştır (Resim 2-3). Malign epitelyal hücrelerde ise EMA, pankeratin (AE1/AE3) ve vimentin ile diffüz, HCG ile fokal immün reaksiyon izlenmiştir (Resim 4-6). Bu bulgular ile, olguya malign mikst müllerian tümör tanısı verilmiştir. Tümörün tüm kat miyometrial tutulum ve yaygın vasküler boşluk invazyonu gösterdiği, tek taraflı over, serviks ve omentuma infiltre olduğu saptanmıştır. Ayrıca, tümörün komşuluğunda adenomyozis alanları dikkati çekmiştir. Hastamız tanı aldıktan bir hafta sonra, böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Karsinomatöz ve sarkomatöz bileşenler içeren MMMT, malign uterus neoplazilerinin %5’inden azını oluşturur (1-3). Bifazik görünümünden dolayı, histogenezi tartışmalı olan MMMT’lerin monoklonal kökenli olduğu ileri sürülmekle birlikte; klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar bu tümörün karsinom varyantı olarak sınıflanması düşüncesini desteklemektedir (1,6-8). MMMT ve endometriyal karsinomun; doğum yapmamış olmak, östrojen hormon alımı, oral kontraseptif kullanımı ve obesiteyi içeren benzer risk faktörlerine sahip olduğu belirtilmektedir (1-3). Ayrıca meme kanseri için tamoksifen tedavisi gören kadınlarda da MMMT gelişimi bildirilmiştir (9). Bu tümörlerin büyük çoğunluğu ileri yaştaki

postmenopozal kadınlarda görülür, ancak doğurganlık dönemindeki genç kadınlarda da bildirilmiştir (5,10-12). En sık başvuru şikayeti vajinal kanamadır (1-5).

Olgumuz gravida: 9, parite: 4, yaşayan: 4 ve beş yıllık menopoz hikayesi olan 53 yaşında kadın hasta olup, postmenopozal kanama, pelvik ağrı ve idrar kaçırma şikayetleri ile başvurmuştur. Öyküsünde literatürde bildirilenlere benzer bir risk faktörü saptanmamıştır.

MMMT kadın üreme organlarının herhangi birinden gelişebileceği gibi, en sık uterin korpus'ta yerleşir. Nadiren, genital organların dışındaki alanlarda da görülebilir. Genellikle tüm uterin kaviteyi dolduran polipoid kitle şeklinde gelişir, miyometrial invazyon, kanama ve nekroz sık olarak izlenir (1-3,5,12). Histopatolojik olarak, en sık gözlenen epitelyal bileşen endometrioid karsinomdur ve skuamöz diferansiyasyon sık olarak eşlik eder. Epitelyal bileşen berak hücreli, seröz ve müsinoz tiplerde de olabileceği gibi, skuamöz hücreli ve indiferansiye patern de gösterebilir. Homolog veya heterolog MMTT ayırımında sarkomatöz bileşen esas alınır ve her iki tip de, yaklaşık olarak eşit oranda görülür. Homolog varyantta stromal hücreler yüksek dereceli endometriyal stromal sarkom, leiomyosarkom veya fibrosarkom görünümü içerirken, heterolog varyantta ise rabdomiyosarkom ve kondrosarkom en sık rastlanan mezenkimal elemanlardır (1-3,12). İmmünohistokimyasal olarak, epitelyal bileşen EMA, sitokeratin ve daha az oranda olmak üzere vimentin ile reaksiyon verir. Mezenkimal bileşende ise, vimentin, SMA, kas spesifik aktini, S-100 protein ve CD10 ile reaksiyon izlenebilirken, EMA ve sitokeratin ile de fokal reaksiyon saptanabilir. Desmin ile reaksiyon rabdomiyosarkom içeren heterolog stromal bileşende izlenir (1,13-16).

Olgumuzda, tümörü oluşturan yüksek dereceli stromal sarkom içeren homolog stromal bileşen ile arada skuamöz epitel benzeri malign görünümde epitelyal hücre grupları içeren bifazik görünüm izlenmiştir. Literatür ile uyumlu immünohistokimyasal reaksiyonların yanı sıra,

farklı olarak, tümörün epitelyal bileşeninde HCG reaksiyonu izlenmiş, bu bulgu fokal kor-yokarsinomatöz farklılaşma göstergesi olarak yorumlanmıştır. HCG trofoblastik bir belirleyicidir ve germ hücreli tümörler tarafından üretilir. Nadiren endometriyal karsinom ve diğer organ karsinomları tarafından da üretilebilir (1). Olgumuzda histopatolojik olarak germ hücreli tümör morfolojisi izlenmedi. Benzer biçimde epitelyal bileşeninde HCG reaksiyonu saptanan, az sayıda uterin MMTT olgusu da bildirilmiştir (16). Ancak literatürde, bu reaksiyonun prognostik öneminin olup olmadığına dair bir bilgiye rastlanılmamıştır.

Tümörün komşuluğunda adenomiyozis alanlarının gözlenmesi, bu tümörün gelişimi ile adenomiyozis arasında bir ilişki olasılığını akla getirmiştir. Endometriyozisten gelişen en sık tümör endometrioid karsinomdur, az sayıda genital ve genital organların dışındaki bölgelerde yerleşen endometriyozisten gelişen MMTT olgusu da bildirilmiştir (17-21). Ancak biz olgumuzda, adenomiyozis odağının bu tümöre değişim gösterdiğini kanıtlayan bulguya rastlamadık.

MMMT olgularının %50-70'ine, tanısal amaçlı küretaj yapıldığı belirtilmiştir. Küretaj materyallerinin az miktarda ve küçük dokulardan oluşması, kan elemanları ve nekrozdan zengin olması ve tümörün yalnızca sarkomatöz yada epitelyal bileşenini içerebilmesinden dolayı tanısal güçlükler yol açabilir (2,22-25). Bizim olgumuzda da, ilk olarak tanısal amaçlı küretaj yapılmış, ancak bu materyalin kan elemanları ve nekrozdan zengin olması ve yalnızca sarkomatöz bileşen içermesi nedenleri ile olguya yüksek grade'li endometriyal stromal sarkom tanısı verilmiştir. Küretaj materyallerinde endometriyal stromal sarkom tanısı alan olgularda, olası bir MMTT varlığının da göz önünde tutulması gereklidir. MMTT olgularının çoğu ileri evrelerde saptanır. Pelvik yayılım, vasküler ve lenfatik invazyon ile uzak metastazlar sık görülür. Evre ve myometriyal invazyon prognoz tahmininde en önemli faktörlerdir (2,3,5,12). Yaygın vasküler

boşluk invazyonu, tüm kat miyometrial tutulum, serviks, tek taraflı over ve omentum infiltrasyonu saptanan bu olguda da oldukça kötü bir klinik seyir gözlenmiştir.

Sonuç olarak, oldukça kötü prognoza sahip ve nadir görülen MMMT'lerde sık görülmeyen HCG immün reaksiyonu ile karşılaşıldığında, tümörde koryokarsinomatöz farklılaşmanın ayırıcı tanı açısından dikkate alınması gerekir. Ayrıca, küretaj materyalinin tümörün tüm bileşenlerini içermeme olasılığı nedeniyle, MMMT'de bu yöntemin tanısal etkinliğinin sınırlı olabileceğini de vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ: Endometrial carcinoma. In Kurman RJ (ed). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. New York, Springer-Verlag; 2002. pp. 501-559.
2. Ho SP, Ho TH. Malignant mixed mullerian tumours of the uterus. A ten-year experience. Singapore Med J 2002;43:452-456.
3. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2002;12:687-690.
4. Oguz S, Akturk O, Aydogdu T, Gunyeli I. Clinical experience with uterine sarcomas: study of 17 cases. GORM 2003;9:193-199.
5. Özuysal S, Tolunay Ş, Bilgin T, Akar E, Demir D, Aslanhan N. Uterusun malign mikst Mülleryan tümörleri: 14 olgunun retrospektif analizi. Türk Patoloji Dergisi 2003;19:53-56.
6. Emoto M, Iwasaki H, Kikuchi M, Ishiguro M, Kubota T, Izumi H, et al. Two cell lines established from mixed Mullerian tumors of the uterus. Morphologic, immunocytochemical, and cytogenetic analysis. Cancer 1992;69:1759-1768.
7. Jin Z, Ogata S, Tamura G, Katayama Y, Fukase M, Yajima M, et al. Carcinosarcomas (malignant Mullerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis. Int J Gynecol Pathol 2003;22:368-373.
8. Fujii H, Yoshida M, Gong ZX, Matsumoto T, Hamano Y, Fukunaga M, et al. Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity. Cancer Res 2001;60:114-120.
9. Moe MM, El-Sharkawi S. Is there any association between uterine malignant Mullerian mixed tumour, breast cancer and prolonged tamoxifen treatment? J Obstet Gynaecol 2003;23:301-303.
10. Rouas L, Regragui A, Oukabli M, Amrani M, Gamra L, Otmani A, et al. Uterin carcinosarcoma in a teenager: report of a case macroscopically mimicking rhabdomyosarcoma. Rev Med Liege 2005;60:911-914.
11. Chumas JC, Mann W, Tseng L. Malignant mixed Mullerian tumor of the endometrium in a young woman with polycystic ovaries. Cancer 1983;52:1478-1481.
12. King ME, Kramer EE. Malignant mixed Mullerian tumor of the uterus. A study of 21 cases. Cancer 1980;45:188-190.
13. Mikami Y, Hata S, Kiyokawa T, Manabe T. Expression of CD10 in malignant mixed Mullerian tumors and adenocarcinomas: an immunohistochemical study. Mod Pathol 2002;15:923-930.
14. George E, Manivel JC, Dehner LP, Wick MR. Malignant mixed Mullerian tumors: an immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation. Hum Pathol 1991;22:215-223.
15. de Brito PA, Silverberg SG, Orenstein JM. Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian (mesodermal) tumor) of the female genital tract: immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases. Hum Pathol 1993;24:132-142.
16. Ohmori T. Immunohistochemical study of a case of malignant Mullerian mixed tumor in comparison with the activity of normal uterine tissue. Histol Histopathol 1989;4:123-128.
17. Slavin RE, Krum R, Van Dinh T. Endometriosis-associated intestinal tumors: a clinical and pathological study of 6 cases with a review of the literature. Hum Pathol 2000;31:456-463.
18. Booth C, Zahn CM, McBroom J, Maxwell GL. Retroperitoneal Mullerian carcinosarcoma associated with endometriosis: a case report. Gynecologic Oncology 2004;93:546-549.
19. Marchevsky AM, Kaneko M. Bilateral ovarian endometriosis associated with carcinosarcoma of the right ovary and endometrioid carcinoma of the left ovary. Am J Clin Pathol 1978;70:709-712.
20. Noel JC, Anaf V, Fayt I, Wespes E. Ureteral Mullerian carcinosarcoma (mixed Mullerian tumor) associated with endometriosis occurring in a patient with a concentrated soy isoflavones supplementation. Arch Gynecol Obstet 2006;274:389-392.
21. Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. Int J Gynecol Pathol 2001;20:133-139.
22. Masterson JF, Krempner J. Mixed mesodermal tumors. Am J Obstet Gynaecol 1969;104:693-697.
23. Shaw RW. Mullerian mixed tumors of the uterin corpus: a clinical histopathological review of 28 patients. Br J Obstet Gynecol 1983;90:562-569.
24. Boram LH, Erlandson RA, Hajdu SI. Mesodermal mixed tumor of the uterus. A cytologic, histologic, and electron microscopic correlation. Cancer 1972; 30:1295-1306.
25. Kösem M, Karakök M, Akpolat N. Malign mikst Mülleryan tümör (Karsinosarkom). Genel Tıp Dergisi 1999;9:149-152.