



Overin Malign Mikst Müllerian Tümörü: Klinikopatolojik Özellikler, Tedavi Ve Prognoz

Yusuf Yıldırım*, Deniz Balsak*, Murat İnal*, Şivekar Tınar*

*Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Departmanı, İzmir

Nadir görülen bir tümör olan Overyan Malign Mikst Müllerian Tümör (OMMMT)'ün klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Departmanı'nda 1998-2006 yılları arasında, OMMMT tanısı alan toplam 5 olgu retrospektif olarak analiz edildi. Demografik ve hastalıkla ilişkili faktörler, tedavi yöntemleri ve prognoz değerlendirildi.

Ortalama yaş 54.5 ± 8.2 idi. En sık prezentasyon şekli pelvik kitle ve assit idi. Tanı anında 3 olgu ileri evre hastalığa (2 FIGO IIIc, 1 FIGO IV) sahipti. Tüm olgulara sitoredüktif cerrahi (3 optimal, 2 suboptimal) ve platinum bazlı sitotoksik kemoterapi uygulandı. Evre IV hastalığa sahip 1 olgu'da primer cerrahiden 3 ay sonra rekürrens gelişti. Bu olguya ikinci sıra (second-line) kemoterapi (carboplatin + ifosfamide + mesna + etoposide) uygulandı. Ortalama izlem süresi 18.6 ± 3.5 aydı. Çalışmanın sonunda sadece 1 (%20) hasta hayatta ve progresyonsuzdu.

OMMMT'nin klinik prezentasyon ve tedavi metodları epitelyal overyan kanserlerinkine benzemesine rağmen, prognoz genellikle daha kötüdür. Şurası kesindir ki, prognozu iyileştirmek için yeni sistemik tedavi modalitelerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Overin malign mikst müllerian tümör'ü, Tedavi, Prognoz

Malignant Mixed Müllerian Tumor of the Ovary: Clinicopathologic Characteristics, Treatment and Outcome

We aimed to evaluate clinicopathologic characteristics of Malignant Mixed Müllerian Tumor of the ovary (OMMMT) that is a rare malignancy.

A total of 5 cases diagnosed with OMMMT at Aegean Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital, Department of Gynecologic Oncology, between 1998 and 2006, were retrospectively analyzed. Demographic and disease-related characteristics, treatment modalities and outcome were evaluated.

The median age was 54.5 ± 8.2 . A pelvic mass and ascites were the most common presentations. Three patients were diagnosed with advanced diseases (two FIGO stage IIIc and one stage IV). All patients underwent cytoreductive surgery (3 optimal, 2 suboptimal) and platinum based cytotoxic chemotherapy. One patient with stage IV disease developed recurrence 3 months after surgery. Second line chemotherapy (carboplatin + ifosfamide + mesna + etoposide) was administered in this patient. The mean follow-up was 18.6 ± 3.5 months. At the end of the study, only one patient was alive and progression-free.

Although clinical presentation and treatment methods of ovarian MMT are similar to those of epithelial ovarian cancer, the prognosis is generally poorer. Clearly, new systemic treatment modalities are needed to improve prognosis.

Key Words: Malignant mixed mullerian tumor of the ovary, Treatment, Prognosis

Overin Malign Mikst Müllerian Tümör (OMMMT)'ü epitelyal ve sarkomatöz elementlerin her ikisini de içeren ve over malignitelerinin yaklaşık olarak %1'ini oluşturan tümörlerdir.¹⁻³ Klinik semptom ve bulgular (abdominal distansiyon, palpabl kitle, assit, kilo kaybı v.b.) genel olarak epitelyal over kanserlerinkine benzemesine rağmen,

OMMMT kendine özgü bazı kliniko-patolojik özelliklere sahip gibi gözükmektedir.

Bu çalışma kliniğimizde tedavi ve takipleri gerçekleştirilen toplam 5 OMMMT olgusunun klinikopatolojik özellikler, tedavi yöntemleri ve prognostik sonuçlarının retrospektif analizini sunmaktadır.

OLGULAR

Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Departmanı'nda Kasım 1998-Ocak 2006 yılları arasında, overyan kanser tanısı takip edilen toplam 679 olgunun içinden OMMMT tanısı alan 5 (%1.7) olgunun dosyası retrospektif olarak incelendi.

Demografik özellikler, prezentasyon şekli, serum kanser antijen 125 (CA 125) düzeyleri, evre, cerrahi girişimler, kemoterapi rejimleri ve progresyonsuz (progresyon-free) ve tüm (overall) yaşam süreleri ile ilgili klinik veriler dosyalardan toplandı. Evreleme için Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO)'nun cerrahi evreleme sistemi esas alındı.

BULGULAR

Ortalama yaş 54.5 ± 8.2 (32-73) olup üç olgu postmenopozaldı. Üç olgu abdominal distansiyon ve assitle başvururken, diğer 2 olgu kilo kaybı ve pelvik rahatsızlık hissi ile başvurdu. Beş olgunun 3'ünde (%60) tanı anında yüksek serum CA 125 düzeyi saptandı. Ortalama serum CA 125 düzeyi 665.8 IU/mL idi. Bir olgu FIGO evre IA, bir olgu IIA ve iki olgu IIIC'de tanı alırken ve bir olgu metastatik hastalık ile başvurdu. FIGO evre IV olgu multipl üst abdominal solid organ metastazı, massif assit ve plevral effüzyon ve yüksek serum CA 125 düzeyine (2715 IU/mL) sahipti.

Tüm olgulara total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi (TAH+BSO), omentektomi, appendektomi ve pelvik-paraartik lenfadenektomi (PPLA)'den oluşan komplet cerrahi evreleme ve buna ek olarak primer sitoredüktif cerrahi uygulandı. Üç

olguda (1 evre IC, 1 IIA ve 1 IIIC) makroskopik rezidüel tümör dokusu kalmaksızın optimal sitoredüksiyon başarılırken, kalan iki olguda başlangıç cerrahisi suboptimaldı.

Tüm olgular post-operatif dönemde yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra adjuvant platinum bazlı kemoterapi aldı. Üç olgu ifosfamide (1.2 mg/m^2) ve cisplatin (75 mg/m^2) alırken; iki olgu paclitaxel (175 mg/m^2) ve carboplatin (5 AUC) kombinasyon kemoterapisi aldı. Ifosfamid-cisplatin kombinasyonu alan evre IV olgu kemoterapiyi 3.siklustan sonra tolere edemezken, diğer olgularda kemoterapi rejimleri 6 siklusa tamamlanabildi. Evre IIIC'li olgu, OMMMT'ye ek olarak FIGO evre II kötü diferansiye endometrial adenokarsinoma tanısı da aldığı için, başlangıç cerrahisi ve adjuvant kemoterapiye ek olarak pelvik radyoterapi (RT) de aldı. Yüksek serum CA 125 değeri saptanan 3 olguda da kan düzeyleri cerrahi+kemoterapi sonunda normale döndü. Tedaviye yanıtı iyi olan fakat 3.kürden sonra birinci-sıra (first-line) kemoterapiyi tolere edemeyen evre IV olgu başlangıç cerrahiden 4 ay sonra belirgin progresyon geliştirmesi üzerine ikinci-sıra (second-line) kemoterapi (carboplatin 300 mg/m^2 + ifosfamide 1.2 mg/m^2 + mesna 1.2 mg/m^2 + etoposide 100 mg/m^2) 'ye başlandı, fakat yanıt alınmadı.

Ortalama izlem süresi 18.6 ± 3.5 aydı ve iki hasta OMMMT nedeniyle kaybedildi. Çalışma periyodunun sonunda hayatta kalan üç hastanın biri progresyonsuzken, iki hasta belirgin progresyona (1 Akciğer+Karaciğer metastazı, 1 Akciğer+Kemik metastazı) sahipti. Tablo 1 OMMMT olgularının klinikopatolojik özellikleri, aldıkları tedavi yöntemleri ve klinik sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 1. OMMMT'li 5 olgunun klinikopatolojik özellikleri, tedavi yöntemleri ve sonuçları

No	FIGO - Evre	WHO Perfor. düzeyi	Grade	CA-125 düzeyi	Optimal Cerrahi	FLC	SLC	RT	Progresyon	Yaşam süresi (ay)
1	IA	4	2	12	+	Platinum bazlı*	-	-	-	29 (PF)
2	IIA	3	1	518	+	Platinum bazlı*	-	-	+	17 (P)
3	IIIC	2	3	15	-	Platinum bazlı*	+	-	+	19 (P)
4	IIIC	3	3	69	+	Platinum bazlı**	-	+	+	22 (öldü)
5	IV	2	3	2715	-	Platinum bazlı**	+	-	+	6 (öldü)

*: ifosfamide (1.2 mg/m^2) ve cisplatin (75 mg/m^2): 3 haftada bir

** : paclitaxel (175 mg/m^2) and carboplatin (5 AUC): 3 haftada bir

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

RT: Radyoterapi

FLC: 'First-line' (birinci-sıra) adjuvant kemoterapi

SLC: 'Second-line' (ikinci-sıra) kemoterapi

P: Progresyon var

PF: Progresyonsuz

Overin Malign Mikst Müllerian Tümörü: Klinikopatolojik Özellikler, Tedavi Ve Prognoz

Tablo 2. Literatürde bildirilen bazı serilerde OMMMT'un değişik kemoterapi rejimlerine yanıt oranları

Yazar	Kemoterapi rejimi	Hasta sayısı	Komplet Yanıt N (%)	Parsiyel Yanıt N (%)
Anderson ve ark. ⁸	Platinum bazlı	6	4 (67)	2 (33)
Moore ve ark. ⁹	CYVADIC veya Platinum bazlı	15	6 (40)	3 (20)
Morrow ve ark. ¹⁰	VAC	13	3 (23)	1 (7.7)
Patsner ve ark. ¹¹	MAID	2	-	1 (50)
Priver ve ark. ¹²	CYVAIDIC	11	1 (9)	2 (18)
Sood ve ark. ¹³	Platinum bazlı	10	3 (30)	5 (50)
Rutledge ve ark. ¹⁴	Platinum bazlı	27	17 (63)	10 (37)
Gari ve ark. ¹⁵	Platinum bazlı	9	1 (11)	8 (89)
Yıldırım ve ark. (sunulan çalışma)	Platinum bazlı	5	3 (60)	2 (40)

VAC: vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide; CYVADIC: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dacarbazine; MAID: mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine.

TARTIŞMA

Serimizdeki OMMMT hastalarının başlangıç klinik bulgu ve semptomları genel olarak literatürde bildirilen serilerdekilerle uyumludur.²⁻⁶ Bu tip bir prezentasyon ile OMMMT'yi diğer overyan kanserlerden ayırmak mümkün değildir.

Çok nadir görülmesi nedeniyle OMMMT'nin optimal tedavisinin nasıl olması gerektiği konusunda konsensüs ve yeterli klinik tecrübe yoktur. Diğer malign over tümörlerinde olduğu gibi sitoredüktif cerrahi sıkça uygulanmaktadır. Daha önce yayınlanan bir çok seri optimal sitoredüksiyonun açık faydasını ortaya koymuştur.^{1, 3} Brown ve arkadaşları evre III olgular için, optimal sitoredüksiyon yapılanlarda ortalama 14.8 ay, yetersiz tümör rezeksiyonu yapılanlarda ise ortalama 3.1 aylık yaşam süresi rapor etmişlerdir.³ Muntz ve arkadaşları II-IV olgularda optimal cerrahi ile %52'lik iki yıllık yaşam oranı ve 24 aylık ortalama yaşam süresi; buna karşın suboptimal cerrahi ile %14'lük iki yıllık yaşam ve 10 aylık ortalama yaşam süresi bildirmişlerdir.¹ Diğer taraftan Duska ve arkadaşları ise, optimal cerrahinin hastalısız yaşam süresini artırdığı fakat tüm yaşam süresi üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını iddia etmektedir.⁷ Ayrıca OMMMT hastaları diğer tip overyan kanser hastalarına göre genellikle daha kötü fiziksel performansa sahip olduklarından hastaların önemli bir bölümü agresif cerrahi adayı olmayabilir. Serimizde 3 olguya kötü performans durumlarına rağmen optimal cerrahi uygulanabildi. Fakat buna rağmen optimal cerrahi uygulanan 3 olgunun sadece biri çalışma sonunda canlı ve progresyonsuzdu. Sadece evre IIIC olan 2 olguyu ele aldığımızda ise optimal cerrahi uygulanan hasta 22. ayda kaybedilirken, suboptimal cerrahi uygulanan hasta

çalışma sonunda 19. ayını doldurmuştu ve belirgin hastalık progresyonuna sahipti. OMMMT'de sitoredüktif cerrahinin yaşam süresine olan katkısını ortaya koyabilmek için geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

OMMMT'de sistemik kemoterapi genellikle önerilmekle birlikte ilk-sıra kemoterapiye yanıt epitelyal overyan kanserlerde olduğundan daha düşük gibi gözükmemektedir ve kemoterapi sonuçlarını değerlendirmek daha zordur. Cisplatin, adriamycin ve dacarbazine gibi ajanları içeren değişik tip kombine kemoterapi rejimlerinin %0 ile %67 arasında değişen komplet yanıt oranları ile kullanıldığı rapor edilmiştir.⁸⁻¹⁵ (Tablo 2). Brown ve arkadaşları platinum bazlı kombine kemoterapi ile radyolojik ölçülebilir hastalıkta %25 ve serum CA-125 düzeyi ile takip edilen hastalıkta ise %41 oranında yanıt bildirdiler.³ Son zamanlarda, Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG), ilk-sıra kemoterapide tek ajan cisplatin (50 mg/m², 3 haftada bir) ile tedavi ettikleri 44 olguluk serilerinde objektif yanıt oranını %20 ve ortalama yaşam süresini ise 11.7 ay olarak bildirmişlerdir.¹⁶ Serimizde tüm olgular cerrahi sonrası platin bazlı sistemik kombinasyon kemoterapisi aldılar ve radyolojik yöntemler ve tümör markeri ölçümlerine göre komplet yanıt oranı %60'dı. Ne yazık ki komplet yanıt elde edilen 3 olgunun 2'sinde daha sonra progresif hastalık gelişti.

OMMMT rekürrenslerinde tedavi palyatif olup ikinci-sıra kemoterapiye yanıt iyi değildir. Kemoterapiye yanıtızsızlık sekonder sitoredüktif cerrahiye de güçleştirmektedir.¹⁷ RT'nin rolü ise belli değildir. Serimizde 2 olguda (bir olguda progresif hastalık, bir olguda ise rekürren hastalık nedeniyle) uygulanan ikinci-sıra kemoterapiyle belirgin yanıt elde edilemedi. Hiçbir olguda sekonder sitoredüksiyon denenmedi.

OMMMT'de en önemli prognostik faktör başlangıç cerrahiden sonra geride kalan reziduel tümör dokusu miktarıdır. Epitelyal over kanserlerinde olduğu gibi

optimal sitoredüksiyon bir çok yazar tarafından iyi prognostik faktör olarak vurgulanmaktadır.^{1,3,7} Bundan başka, diğer kanserlerde olduğu gibi OMMMT'de de evre ve histolojik grade'in de prognoz üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Ortalama yaşam süresi epitelyal komponentin histolojik grade'i G1/G2 olanlarda, G3 olanlara göre belirgin azaldığı bildirilmektedir.^{2, 3, 5, 9, 10, 13, 14} Hastalığın evresinin (FIGO stage) prognoz üzerine olan etkisini en iyi Brown ve arkadaşlarının çalışması yansıtmaktadır. Bu çalışmada 5 yıllık yaşam oranı evre I hastalığa sahip olanlarda %83, diğer evrelerde ise %0 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada evre II epitelyal overyan kanserler için %32, aynı evre OMMMT için ise %0'lık 5-yıllık yaşam oranı bildirilmiştir.³ Evre III-IV OMMMT ve aynı evre epitelyal overyan kanserlerinin ortalama yaşam süresi açısından karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise; OMMMT için 13, epitelyal over kanseri için ise 25 aylık (yaklaşık olarak 2 kat daha uzun) ortalama yaşam süresi bildirilmiştir.² Tümör süpresör gen ve selüler proliferasyon markerları açısından bakıldığında ise sadece p53 aşırı-ekspresyonu ile uzun süreli yaşam arasında zayıf bir korelasyon ($p=0.0643$) bildirilmiştir.¹⁸ Çalışmamızda hasta sayısının azlığı ve izlem sürelerinin kısalığı nedeniyle yaşam süresine etki eden kesin faktörlerin ileri analizi yapılamadı. Bununla birlikte Tablo 1'den de anlaşılacağı gibi evre IIIC-IV hastalık, suboptimal sitoredüksiyon ve G3 histoloji progresyon ve kısalmış yaşam süresi ile ilişkili gibi gözükmektedir.

Sonuç olarak OMMMT'nin klinik prezentasyon ve tedavi metodları epitelyal overyan kanserlerinkine benzemesine rağmen, prognoz genellikle daha kötüdür. Erken tanı, optimal cerrahi ve platin bazlı kemoterapi ile bir çok olguda remisyon elde edilmekle birlikte, erken yada geç rekürrens ve progresyon oldukça sıktır. Açık olarak, prognozu iyileştirmek için yeni sistemik tedavi modalitelerine ihtiyaç vardır. Ayrıca OMMMT'de prognostik faktörlerin analiz edildiği daha geniş çaplı düzenli çalışmalar (regüler

articles)'a ihtiyaç vardır. Böylece nadir görülen bu malignitelerde yeterli bilgi birikimi ve tecrübe elde edilebilir.

KAYNAKLAR

- Muntz HG, Jones MA, Goff BA, Fuller AF Jr, Nikrui N, Rice LW, et al. Malignant mixed müllerian tumor of the ovary. Experience with cytoreduction and combination chemotherapy. *Cancer* 1995; 76: 1209-13
- Barnholtz-Sloan J, Morris R, Malone J, Munkarah AR. Survival of women diagnosed with mixed malignant müllerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 506-12
- Brown E, Stewart M, Rye T, Al-Nafussi A, Williams AR, Bradburn M, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004; 100: 2148-54
- Rebischung C, Pautier P, Morice P, Lhomme C, Duvillard P. α -Fetoprotein production by a malignant mixed müllerian tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 203-5
- Barakat RR, Rubin SC, Wong G, Saigo PE, Markman M, Hoskins WJ. Mixed mesodermal tumors of the ovary: Analysis of prognostic factors in 31 cases. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 660-4
- Plaxe SC, Dottino PR, Goodman HM, Deligdisch L, Idelson M, Cohen CJ. Clinical features of advanced ovarian mixed mesodermal tumors and treatment with doxorubicin- and cisplatin-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 244-9
- Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, Oliva E, Penson R, Fuller AF. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed müllerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 459-63
- Andersen WA, Young DE, Peters WA, Smith EB, Bagley CM, Taylor PT. Platinum-based combination chemotherapy for malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 319-22
- Moore M, Fine S, Sturgeon J. Malignant mixed mesodermal (MMM) tumors of the ovary: The Princess Margaret Hospital (PMH) experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5: 114
- Morrow CP, d'Ablaing G, Brady LW, Blessing JA, Hreshchysyn MM. 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: 278-92
- Patsner B, Greenberg S. Mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine chemotherapy for ovarian mixed müllerian sarcoma: report of four cases. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 386-8
- Piver MS, DeEulis TG, Lele SB, Barlow JJ. Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and dimethyl-triazeno imidazole carboxamide (CVVADIC) for sarcomas of the female genital tract. *Gynecol Oncol* 1982; 14: 319-23
- Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS, Buller RE, Anderson B, Wilkinson EJ, et al. Primary ovarian sarcoma: analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer* 1998; 82: 1731-7
- Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, Huh WK, Powell MA, Lewin SN, et al. Carcinosarcoma of the ovary—a case series. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 128-32
- Gari A, Souhami L, Arseneau J, Stanimir G. Primary malignant mesodermal ovarian sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 106-9
- Tate Thigpen J, Blessing JA, DeGeest K, Look KY, Homesley HD; Gynecologic Oncology Group. Cisplatin as initial chemotherapy in ovarian carcinosarcoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 336-9
- Chang J, Sharpe JC, A'Hern RP, Fisher C, Blake P, Shepherd J, et al. Carcinosarcoma of the ovary: incidence, prognosis, treatment and survival of patients. *Ann Oncol* 1995; 6: 755-8
- Zorzou MP, Markaki S, Rodolakis A, Kastritis E, Bozas G, Dimopoulos MA, et al. Clinicopathological features of ovarian carcinosarcomas: A single institution experience. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 136-42

Yazışma Adresi:

Dr. Yusuf YILDIRIM
Çalkuşu Mah, 3208 sok, Aksa Apt, No 2, Kat 6, D:6
35380 Bozyaka, İzmir