

Dört Eş Zamanlı Primer Tümör Olgusu: Meme, Endometriyum, Over ve Fallop Tüpü Kanseri

Four Synchronous Tumors in One Patient: Breast, Endometrium, Ovarian and Fallopian Tube Cancer: Case Report

Doç.Dr. A. Cem İYİBOZKURT,^a
Dr. Selen GÜRİSOY,^a
Uz.Dr. Aytül ÇORBACIOĞLU,^a
Uz.Dr. Evis Ropi ERTAŞ,^a
Doç.Dr. Samet TOPUZ,^a
Prof.Dr. Sinan BERKMAN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 11.12.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 25.08.2010

*Bu olgu sunumu, 11. Ulusal Jinekolojik
Onkoloji Kongresi (30 Nisan-4 Mayıs 2008,
Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Doç.Dr. A. Cem İYİBOZKURT
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
cemiyi@yahoo.com

ÖZET Kadın genital sisteminde eş zamanlı primer tümör birlikteliği çok nadir görülmekte, tüm genital neoplazmların sadece %1-6 kadarını oluşturmaktadır. Bu makalede, kliniğimizde teşhis ve tedavi edilen ve literatürde ilk kez birlikteliği gösterilen meme, over, tuba ve endometriyumda dört primer tümörü olan 52 yaşındaki bir olgu sunulmuştur. Menopozda vaginal kanama ile memede kitle nedeniyle başvuran ve tedavi edilen hastada, endometriyum kanseri evre 2B, over veya tuba kanseri evre 3C ve meme kanseri evre 2A (T1c N0 M0) olarak saptandı. Adjuvan tedavi olarak sistemik kemoterapi ve radyoterapi alan hastanın iki yıllık problemsiz izleminden sonra retroperitonda, karaciğerde ve batın içinde nüks saptanması üzerine, hastaya tekrar kemoterapi verilmesi planlandı. Literatürde jinekolojik eş zamanlı primer maliniterin prognozu daha iyi olarak bilinmesine rağmen, sunulan olguda tümörler ileri evrede olduğundan, nüksler daha çabuk gelişmiş görünmektedir. Bu nedenle, eş zamanlı tümörler arasında ileri evre tümör saptandığında, hastaların yakın izlemi önem taşıyor gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme tümörleri; endometriyal tümörler; fallop tüpü tümörleri; genital, kadın; tümörler, çoklu primer; over tümörleri

ABSTRACT Synchronous tumors in female genital tract are very rare and they account for 1-6% of all genital neoplasms. We present a 52-year old patient who was diagnosed and treated in our clinic and had synchronous breast, ovarian, endometrial and fallopian tube cancer. To our knowledge, this coincidence was reported for the first time in the literature. The patient was postmenopausal and presented with vaginal bleeding and a breast lump. She was subsequently diagnosed with endometrial cancer (stage 2B), ovarian or fallopian tube cancer (stage 3C) and breast cancer (stage 2A, T1c N0 M0). She received adjuvant chemotherapy and radiotherapy. On follow up after 2 years, she developed retroperitoneal, intraabdominal and hepatic metastatic lesions, therefore we planned to initiate systemic chemotherapy again. Synchronous gynecological malignancies were reported to have better prognosis in the literature, however as the tumors were at advanced stage in our patient, the recurrences developed earlier in the course. Therefore, close follow-up is recommended in patients with synchronous tumors in whom any of the tumors are at advanced stage.

Key Words: Breast neoplasms; endometrial neoplasms; fallopian tube neoplasms; genitalia, female; neoplasms, multiple primary; ovarian neoplasms

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(1):231-5

Kadın genital sisteminde, eş zamanlı çok sayıda primer tümörün birlikteliği, çok nadir olarak görülmekte, tüm genital neoplazmların sadece %1-6 kadarını oluşturmaktadır.¹ Jinekolojik maligniteler arasında, aynı anda saptanan tümörlerin en sık görülen tipi, endometriyum ve over kanseri birlikteliğidir.^{1,2}

Eş zamanlı tümörlerin etiyojisi ve patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, aynı embriyolojik orijinden köken alan dokuların bazı karsinogenlere maruz kalması söz konusu olabilir.^{1,2} Eş zamanlı tümörlerin tanı ve tedavisi, tek başına olan primer tümörlerin tedavisinden farklı değildir.²

Eş zamanlı jinekolojik primer tümörler ile ilgili en kapsamlı patolojik çalışmayı Scully ve arkadaşları yapmıştır.³ Eş zamanlı tümörlerde genellikle histolojik yapılar ve derece farklı olur, miyometriyal invazyon azdır veya yoktur, over tümörleri ise parankimden kaynaklanıp zemininde ovarian endometriyozis bulunur. Over tümörlerinde çift taraflılığın, endometriyum kanserlerinde de hiperplazinin saptanması önemlidir. Ayrıca bu tümörlerin moleküler ve karyotip anomalileri de farklıdır.

Bu makalede, kliniğimizde teşhis ve tedavi edilen, literatürde ilk kez birlikteliği gösterilen meme, over, tuba ve endometriyumda dört primer tümörü olan, bilgilendirilmiş onamı alınan 52 yaşındaki bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Sol memede şüpheli kitle lezyonu saptanan ve 2 yıldır menozda olan 52 yaşındaki hasta, lekelenme şeklinde vaginal kanama şikâyeti ile başvurdu. Hastanın tıbbi ve cerrahi özgeçmişinde özellik yoktu. Yapılan jinekolojik değerlendirmesinde yaklaşık 5 mm boyutunda servikal polip, 12 mm kalınlığında düzensiz endometriyum ve her iki overde 6 ile 7 cm boyutunda uterusla iltisaklı olduğu düşünülen multilobule kitleler saptandı. CA 125, CA 15,3, C19,9 normal sınırlardaydı. Abdominopelvik manyetik rezonans görüntüleme, endometrial kavite ekspansiyonlu ve endometriyal kalınlık 24 mm olarak izlendi; sağ adneksiyel alanda 6 cm, solda ise 5,5 cm çapa ulaşan lobule konturlu multikistik septalı, yer yer solid alanlar içeren kitlesel lezyonlar saptandı. Benign servikal polibin de çıkarıldığı küretaj materyalinin incelemesinde, orta derecede differansiye endometrioid tipte endometriyum kanseri saptandı. Operasyon alanında uterus normal boyut ve cesamette, bilateral tuba ve overler, uterusun arkasına ve pelvik yan duvarlara yapışık, yaklaşık 10 santi-

metrelik konglomerat kitleler hâlinde izlendi. Hastaya eş zamanlı olarak sol modifiye radikal mastektomi, sentinel ve sol aksiller lenf nodu disseksiyonu, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, appendektomi, total omentektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Histerektomiden sonra, piyesin içi açıldığında, endometriyal tümörün servikse de uzanmış olabileceği düşünüldü. Sol meme modifiye radikal mastektomi materyalinde, fibroadenom çevresinde invaziv lobuler karsinom saptandı. Bu hücrelerde östrojen reseptörü pozitif, progesteron reseptörü negatif, Cerb B2'de negatif olarak saptandı. Sentinel lenf nodu ve aksiller lenf nodları (5 adet) negatif bulundu. Her iki over kaynaklı kitlerde endometrioid tipte karsinom, endometriyumda derin miyometrial ve servikal invazyon yapan grad 2 endometrioid karsinom, sol tubada ise dördüncü primer olduğu düşünülen endometrioid tipte adenokarsinom saptandı. Apendiks ve omentumda tutulum saptanmayan hastanın batın yıkantı sıvısı pozitif bulundu; çıkarılan pelvik ve paraaortik toplam 36 adet lenf bezinin 4 tanesinde (2 pelvik, 2 paraaortik) endometrioid karsinom metastazı olduğu görüldü. Vaka jinekopatologlar tarafından endometriyum evre 2B, over veya tuba evre 3C ile meme kanseri evre 2A (T1c N0 M0) olarak kabul edildi. Postoperatif dönemde 6 kür sistemik kemoterapi (paklitaksel ve karboplatin) ve radyoterapi (göğüs ve karın bölgelerine ayrı ayrı olmak üzere toplam elli fraksiyon) uygulandı. Hastanın iki yıla kadar yapılan takiplerinde özellik saptanmadı; ancak ikinci yıl kontrolünde CA19,9 ve CA125 düzeylerinde yükselme olması üzerine, istenen pozitron emisyon tomografisinde sol iliyak zincirde lenfadenopati, ince bağırsak anslarında, mezenterik yağlı dokuda, karaciğer 5. segmentte ve vagina stumfunda nüks ile uyumlu tümöral lezyonlar saptandı. Hastaya bunun üzerine sistemik kemoterapi verilmesi planlandı.

TARTIŞMA

Literatürde, kadın genital sisteminden kaynaklanan eş zamanlı birden çok primer tümörün birlikteliği çok nadir görülmektedir; bunlar da olgu sunumu şeklindedir.^{1,2} Daha önce Ayhan ve ark. ta-

rafından 2008 yılında, kadın genital sisteminden kaynaklanan dört eş zamanlı primer tümör olgusu bildirilmiştir.¹ Bu olguda, overde sınırda müsinöz adenokarsinom, endometriyumda atipik hiperplazi zemininden gelişen endometrioid adenokarsinom, serviks kaynaklı endoservikal adenokarsinom ve tuba kaynaklı papiller adenokarsinom saptanmıştır.¹ Bizim olgumuzda ise memede invaziv lobüler karsinom, endometriyumda, her iki overde ve sol tubada primer tümör olduğu düşünülen endometrioid karsinom saptanmıştır.

Tümörleri tek tek ele aldığımızda, uterus istmus seviyesinde endometriyumda derin miyometriyal ve lenfovasküler invazyonlar gösteren, orta derecede diferansiye skuamöz alanlar içeren derece 2 endometrioid karsinom izlendi. Endometriyum kaynaklı bu tümörün ayrıca servikte derin stromal invazyonu mevcuttu. Endometriyum karsinomu perimetriyuma ulaşmadığından ve over kaynaklı endometrioid karsinom endometriyozis zemininden geliştiğinden, endometriyumun overe metastazı olasılığından uzaklaştırıldı (Resim 1).

Sağ overde 9 x 8 x 3 cm boyutunda bütünlüğü bozulmuş, yer yer kistik, çoğu solid yapıda olan, endometriyozis zemininden gelişen orta derecede diferansiye endometrioid karsinom, sol overde ise 8 x 6 x 3 cm boyutlarında düzensiz görünümlü yine endometriyozis zemininden gelişen orta derecede diferansiye endometrioid karsinom saptandı. Genelde epitelyal over tümörleri, başta transçöломik yol olmak üzere, lenfatik ve hematojen yollarla yayılım göstermektedir. Batın içine dökülen tümör hücreleri, endometriyumdan ziyade tüm peritoneal yüzeylerde implant oluşturarak üst batına metastaz yaptıklarından, over kaynaklı karsinomun endometriyuma metastazı düşünülmemiştir. Ayrıca, over kaynaklı endometrioid karsinomun endometriyozis zemininden gelişmiş olması, primer tümör olduğunu destekleyen bir bulgudur (Resim 2).

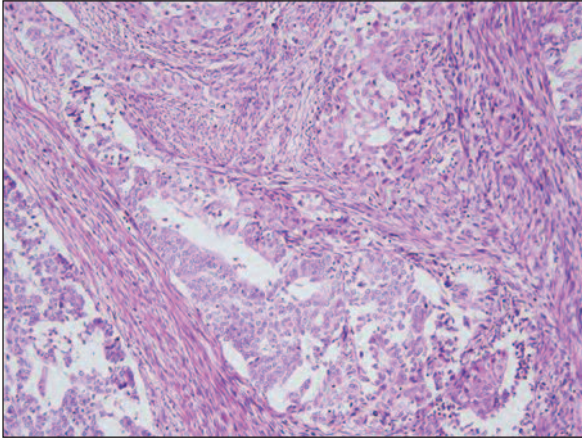
Görülen üçüncü primer tümör ise, sol tubada intramukozal olarak yerleşmiş bulunan orta derecede diferansiye endometrioid karsinomdur. Bu tümörün intamukozal yerleşim göstermesi ve tuba serozasından mukozaya doğru infiltrasyon göstermemesi over kaynaklı karsinomun tubaya me-

tastazı ihtimalini ortadan kaldırmıştır. Ayrıca, tubanın interstisiyel bölümünde endometriyum kaynaklı karsinomun geçiş göstermemesi, bu bölümdaki tuba mukozasının normal olması, endometriyum karsinomunun tubaya metastazını dışlamaktadır (Resim 3). Son yıllarda, bazı over kanserlerinin gerçek kaynağının tubanın fimbriyal ucunda gelişen kanserler olabileceği de iddia edilmektedir.⁴ Ancak olgumuzda, tubadaki karsinomun fimbriyal uçta yerleşmemiş olması, bu olasılığı dışlamaktadır. Ülkemizdeki literatür ile uyumlu olarak vakamızda da tuba karsinomu tanısı, preoperatif dönemde konulamamıştır.⁵

Vakamızda dördüncü primer kanser ise sol memede, 1,2 cm boyutunda, fibroadenom çevresinde gelişmiş invazif lobüler karsinom olarak saptandı. Östrojen reseptörü pozitif, progesteron reseptörü negatif, Cerb B2 negatif olarak saptandı. Sentinel lenf nodları ve toplam 5 adet aksiller lenf nodu negatifti. Evrelemesi yapıldığında T1c N0 M0, evre 2A ile uyumlu idi. Memede saptanan bu tümör, histolojik olarak diğer üç genital tümörden farklı histolojiye sahip olduğundan ve uzak ayrı bir organda geliştiğinden, dördüncü primer olarak değerlendirildi.

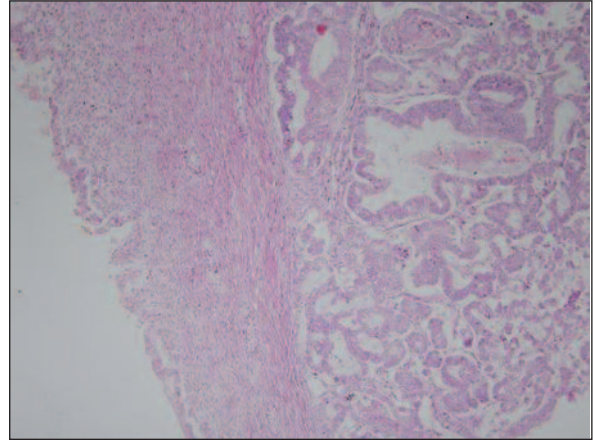
Bu bilgiler ışığında, makroskopik ve mikroskopik bulgular vakada meme, endometriyum, tuba ve overlerde dört primer tümörün varlığını düşündürmüştür. Saptanan tümörlerin primer sahalarında sınırlı kalması, tümörler arasında doğrudan uzanım olmaması, lenfovasküler tümör embolisi olmaması, metastaz olasılığından uzaklaştırmıştır. Endometriyum karsinomu derin servikal stromal invazyon gösterdiğinden, en düşük olasılıkla evre 2B derece 2 tümör olarak değerlendirildi. Batın yıkanması sıvısının pozitifliği muhtemelen over veya tuba kaynaklı tümöre bağlıdır. Bu durumda tuba kanseri IA-IIIC veya over kanseri IC-IIIC olabilecektir. Ancak sol tubadaki tümörün sadece intramukozal alanda sınırlı olması nedeniyle, batın sıvısı pozitifliği over tümörüne bağlanmıştır.

Ancak bu kadar ileri evre kanserler barındıran bir hastada hangi organların primer tümör kaynağı olduğunu saptamak ve evrelerini tam olarak belirlemek zor olmakla beraber, üniversitemiz bünyesindeki jinekopatologlar, bu vakada yukarıda



RESİM 1: Endometriyum kaynaklı karsinomun miyometriyal invazyonu (HE, x10).

(See for colored form <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Orta derecede diferansiye endometrioid karsinom gösteren over kisti; sol tarafta endometrioid kist, sağ tarafta ise kist zemininden gelişmiş endometrioid karsinom görülmekte (HE, x10).

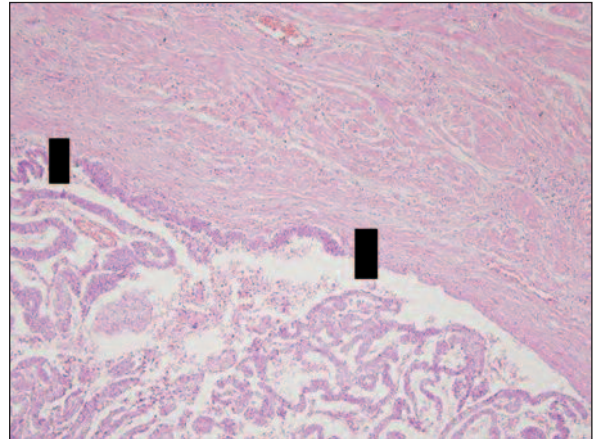
(See for colored form <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

saydığımız sebepler nedeniyle dört primer tümör olduğu sonucunda birleşmişlerdir. Yine de vakamızda over tümörlerinin bilateral olması, diğer tümörlerin derecelerinin birbirine benzemesi ve endometriyum kanserinin nispeten ileri evrede olması, bu sonuca uymayan kriterlerdendir.

Primer tümör ile metastatik lezyon ayırımında kullanılan parametreler arasında tümörün evresi, büyüklüğü, histolojisi, derecesi, lenfovasküler invazyonu, çevre dokuda eşlik eden preinvazif lezyonların varlığı sayılabilir. Günümüzde, tanı amaçlı immünohistokimyasal ve moleküler patoloji teknikleri (gen mutasyonu vb.) gibi yöntemler kullanılmaya başlansa da, bunlar her zaman ayırıcı tanıda yeterli olmamaktadır.¹ Bu nedenle tanıya genellikle klinik bilgilerden de yararlanılarak varılmaktadır. Vakamızda, bu belirteçler kullanılmamıştır.

Metastatik lezyonların aksine, jinekolojik eş zamanlı primer maliniteler, genellikle erken evrede yakalandıklarından, daha iyi bir prognoza sahiptir; eş zamanlı endometriyum ve over karsinomunda 10 yıllık sağkalım oranı %80 olarak bilinmektedir. Ancak bu vakanın yapılan takiplerinde sol iliyak zincirde lenfadenopati, ince bağırsak anslarında, mezenterik yağlı dokuda, karaciğer 5. segmentte ve vagina stumfunda nükslerinin olması, muhtemelen over tümörünün ileri evre olmasına bağlanmıştır.¹

Eş zamanlı tümörlerin etiyojisi ve patogenezi net bilinmemekle birlikte, aynı embriyolojik ori-



RESİM 3: Intramukozal yerleşim gösteren tuba kaynaklı endometrioid karsinom, tuba duvarında serozadan mukozaya doğru bir infiltrasyon yok, tuba duvarı intakt (HE, x10). İki siyah dikdörtgenin arası, intramukozal tubal karsinom alanının yerini ve genişliğini göstermektedir.

(See for colored form <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

jinden köken alan dokuların bazı karsinojenlere eş zamanlı maruz kalması söz konusudur. Eş zamanlı primer endometriyum ve over karsinomunun gelişiminde, östrojen reseptörleri rol oynamaktadır. Human papilloma virus (HPV) servikal ve vaginal karsinomlarla ilişkilidir.² Bu vakada, kadın genital sisteminden köken alan üç primer tümör tipinin endometrioid karsinom olması, ortak bir karsinogene maruz kalındığını veya genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir. Ancak vakamızda, sigara, HPV gibi ortak bir karsinojen ajan gösterilememiştir.

Sonuç olarak, literatüre bakıldığında, bu vaka dört primer tümörü meme, endometriyum, over ve tubada saptanan ilk vakadır. Primer cerrahideki ev-

resinin ileri olmasından dolayı takiplerinde nüksler ile karşılaşmıştır. Bu nedenle, ileri evredeki eş zamanlı tümörler yakın takip gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sağlam A, Bozdağ G, Kuzey GM, Kuçukali T, Ayhan A. Four synchronous female genital malignancies: the ovary, cervix, endometrium and fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277(6):557-62.
2. Tong SY, Lee YS, Park JS, Bae SN, Lee JM, Namkoong SE. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136(1):78-82.
3. Scully RE, Young RH, Clement HB. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube and Broad Ligament. *Atlas of Tumor Pathology*. 1st ed. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998. p.527.
4. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res* 2007;5(1):35-44.
5. Koçak M, Özdemir A, Kayıkçıoğlu F, Haberal A. [Primary fallopian tube cancer: 13 cases]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1998;8(1):42-6.