



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Over kanseri kliniğini taklit eden malign peritoneal mezotelyoma

Malignant peritoneal mesothelioma mimicking ovarian cancer

Fatih Aktoz¹, Elif Taşar Kapaklı², Günel Ziyadova¹, Oğuzhan Kuru¹, Alp Usubütün²,
Zafer Selçuk Tuncer¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ²Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2017;42(3):579-583

Abstract

A patient who had ovarian mass, ascites and elevated CA 125 levels was treated with presumptive diagnosis of ovarian cancer. After pathological examination, she was finally diagnosed as malign peritoneal mesothelioma. Although exposure to asbestos was considered, the diagnosis was not revealed before surgery. Despite similarity of clinical features, ovarian cancer and malign peritoneal mesothelioma have different treatment options and long-term outcomes. The aim of this case report is to describe the process of differential diagnosis between malign peritoneal mesothelioma and ovarian cancer.

Key words: Mesothelioma, ovarian cancer.

Öz

Başlıca bulguları over kaynaklı kitle, asit ve CA 125 yüksekliği olduğu için over kanseri ön tanısı ile cerrahiye alınan 78 yaşındaki olgunun kesin tanısı ancak patoloji raporunun malign mezotelyoma olarak raporlanması üzerine konulabilmiştir. Öyküsünden yıllar önce yaşadığı yer nedeniyle asbeste maruz kaldığı düşünülen hastada kesin tanı ameliyat öncesi konulamamıştır. Over kanseri ile klinik tablo açısından benzerlikler gösterse de tedavileri ve sonuçları açısından aralarında farklılık bulunan bu malign peritoneal mezotelyoma olgusu ayırıcı tanıya yardımcı olması açısından sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Mezotelyoma, over kanseri.

GİRİŞ

Malign mezotelyoma, genellikle plevradaki mezotel hücrelerinden gelişen ve sıklıkla fatal seyirli olan nadir bir kanserdir. Hastalık %15 kadar olguda karın içerisinde yer alan omentum, mezenter veya peritondan da kaynaklanabilir. Malign peritoneal mezotelyoma olarak adlandırılan bu nadir patolojinin kadınlarda görülme prevalansı 1-2/1.000.000 oranında bildirilmektedir¹. Asbestle temas, hastalığın oluşumunda temel risk faktörü olarak ön plana çıkmaktadır ve hastaların yaklaşık yarısında asbest maruziyeti mevcuttur². Daha çok abdominal kitle ve asite bağlı karında şişlik şikayeti ile başvuran hastalarda özgün bir klinik tablo gözlenmemektedir. Over kanserinde de benzer klinik bulguların varlığı ayırıcı tanıda güçlükler yol açmaktadır. Ancak tüm bu benzerliklerin aksine iki hastalığın yönetimi farklılık göstermektedir. Tedavide cerrahi sitedüksiyon sonrası kemoterapi ya da radyoterapi

gibi klasik yaklaşımlar bulunmaktadır. Ek olarak perioperatif intraperitoneal kemoterapi de malign peritoneal mezotelyomada yeni bir protokol olarak gündeme gelmiştir ve bu tedavinin beklenen yaşam süresini diğer yöntemlere nazaran anlamlı oranda artırdığı saptanmıştır³. Tedavi verilmeyen hastalarda ortalama sağkalım yaklaşık 6 ay olduğu düşünülürse, hastalığın uygun yönetilmesi için doğru tanının erken dönemde konulması büyük önem arz etmektedir⁴.

Bu çalışmada, over kanseri ön tanısı ile opere edilmiş ancak nihai patoloji raporu ile asıl tanısı konabilmiş olan bir malign peritoneal mezotelyoma olgusu, ayırıcı tanıya yardımcı olması amacıyla sunulmaktadır.

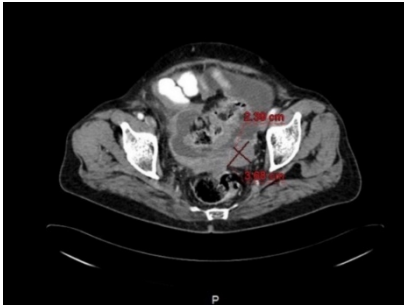
OLGU

78 yaşında, 4 çocuklu hasta 8 aydır devam eden şişkinlik, karın ağrısı ve belirgin kilo kaybı sebebiyle

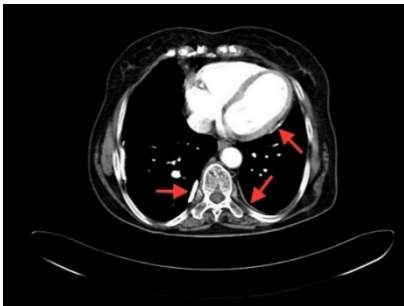
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatih Aktoz, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Ankara, Turkey. E-mail: fatihaktoz@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 09.11.2016 Kabul tarihi/Accepted: 23.12.2016

polikliniğimize başvurdu. Son 50 yıldır Ankara'da yaşadığı, doğduğu ve çocukluğunu geçirdiği Malatya Hekimhan'a ise yılda birkaç defa kısa süreli ziyaret için gittiği öğrenildi. Dahili hastalıkları olarak hipertansiyon, astım, peptik ülser ve hiperkolesterolemi olan hastanın daha önce geçirdiği pilor stenozu cerrahisi mevcuttu.

Muayenede karın asit nedeniyle distandü olarak bulundu. Transvajinal ultrasonografide sol adneksiyal 33x31mm solid ve hiperekojen alanlar içeren kompleks yapıda kitle izlendi. CA 125 değeri 84 U/ml olarak ölçüldü. CA 19.9, CA 15.3 ve CEA düzeyleri normal olarak değerlendirildi. Hastanın abdomen tomografisinde intraabdominal yaygın sıvı, peritonda yer yer kontrastlanma artışı, omental kek görünümü ve sol overde yüksek dereceli epitelyal tümörü düşündürülen 37x24 mm lezyon saptandı (Resim 1). Toraks tomografisi ise asbest maruziyeti ile uyumlu plevral plaklar, mediastinal, parakardiyak ve aksiller sayıca artmış 1 santimetreden küçük lenf nodları, her iki akciğerde stabil kalsifik nodüller, yer yer fibrotik bantlar ve küçük hava yolu hastalığı ile uyumlu düşük dansiteli alanlar olarak raporlandı (Resim 2). Kolonoskopi, özefagoskopi ve gastroskopisinde deforme bulbus, internal hemoroid ve anal polip dışında patoloji saptanmadı.



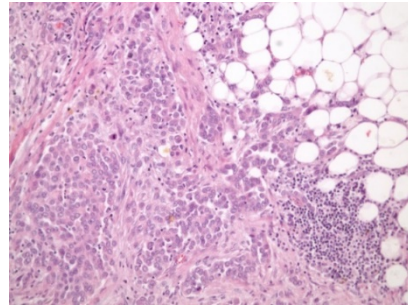
Resim 1. Abdominal tomografide ovaryan kitle



Resim 2. Toraks tomografisinde görülen asbest maruziyeti ile uyumlu plaklar

Hasta over tümörü ön tanısı ile ameliyata alındı. Operasyon esnasında 500 cc asit boşaldı. Sol overde 4 cm solid kitle görüldü. Pelvik peritonda, ince barsak ve kolon mezosunda implantlar görüldü. Omental kek hali izlendi. Omentum eksize edildi ve intraoperatif patoloji konsültasyonu istendi. Dondurulmuş kesit değerlendirmesi sonucu omentumdaki patolojinin malign tümör olduğu, yüksek ihtimalle over kaynaklı seröz papiller karsinom olabileceği ancak kesin tanı için nihai patoloji sonucunun beklenmesi gerektiği iletildi. Bunun üzerine sitoloji alındı, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu, omentektomi yapıldı ve çok sayıda olan tümöral implantlar eksize edilerek debulking işlemi tamamlandı. Postoperatif dönemde sorunu olmayan hasta, ameliyat sonrası 7.günde taburcu edildi.

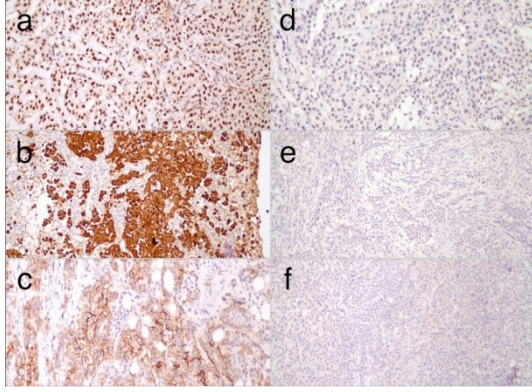
Hastanın patoloji materyalinin makroskopik değerlendirmesinde uterus 5x4x3 cm boyutlarda olup 39 gram ağırlıkta saptandı. Uterus dış yüzeyinde çok sayıda milimetrik tümöral implantlar izlendi. Sol over 4x3x2 cm boyutlarda olup dış yüzü kirli beyaz renkte kanamalı görünümündeydi. Kesit yüzü homojen kirli beyaz renkte ve solid görünmekteydi. Omentumun bir kısmı frozen incelemeye alınmıştı ve inceleme yapılan kısmı 7,5x6x3 cm boyutlarda, inceleme yapılmayan kısmı 13x12,5x2 cm boyutlardaydı. Omental kek görünümündeydi. Kesit yüzeyinde çok sayıda kirli beyaz-sarı renkte, solid nodüller mevcuttu.



Resim 3. Hematoksilen-eozin boyası ile boyanmış olan omentum x20.

Mikroskopik olarak over yüzeyine sınırlı, tuba uterine ve omentuma invazyon gösteren genellikle monoton görünüme sahip tümör izlendi. Tümör hücreleri kordonlar, trabeküller yer yer psödopapiller ve tabakalar halinde düzenlenme göstermekteydi. Bu hücreler açık kromatinli ve nükleolleri belirgin yuvarlak-oval iri nükleuslu (Resim 3). Sitoplazmaları orta genişlikte eozinofilik

görünümdeydi. Ayırıcı tanıda tubadan köken alan pelvik seröz karsinom ve malign mezotelyoma düşünüldü; bu amaçla yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda kalretinin, D2-40 ve WT-1 ile pozitif; Ber-Ep-4, ER, PR ve PAX-8 ile negatif sonuç alındı. P53 ile wild-type boyanma saptandı (Resim 4).



Resim 4. İmmünohistokimyasal boyama a)WT-1 pozitif x20 b)Kalretinin pozitif x10 c)D2-40 pozitif x10 d)PAX-8 negatif x20 e)ER negatif x10 f)Ber-Ep4 negatif x10.

Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular ile nihai patoloji sonucu “omentumdan köken aldığı düşünülen malign peritoneal mezotelyoma; sol over, tuba uterina, uterus serozası ve myometriuma tümör invazyonu; sol overde fibroma” olarak raporlandı. Hasta ileri tedavi için medikal onkoloji bölümüne sevk edildi. Sisplatin ve pemetrekset kemoterapisi planlandı.

TARTIŞMA

Büyük çoğunluğu plevral kökenli olsa da periton, perikard ve tunika vajinalisten de gelişebilen malign mezotelyoma; nadir görülen ancak oldukça kötü prognozu olan bir kanserdir. Gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü, olguların yaklaşık yarısında gözlenen asbest maruziyetidir. Asbest ile teması olan işçilerde yaşam boyu mezotelyoma gelişme riski %10'a ulaşmaktadır ve hastalık, 40 yıl gibi uzun zaman sonra bile ortaya çıkabilmektedir⁵. Ülkemizde de Diyarbakır, Eskişehir, Malatya ile Kapadokya bölgesindeki köylerden olan Tuzköy, Karain ve Sarlıdır günlük hayatta maruz kalınan yoğun asbest sebebiyle mezotelyoma açısından yüksek riskli bölgelerdir⁶⁻⁸. Sinsi bir gelişim süreci olması sebebiyle, özellikle risk altındaki kişilerin takibi konusunda dikkatli olunmasını gerekmektedir. Simian Virus-40 varlığı, radyasyon, erionit

maruziyeti, radyolojik bir kontrast madde olan thorotrast kullanımı ve genetik mutasyonlar diğer risk faktörleridir⁹⁻¹². Vakada tartışılan hastanın doğduğu yer olan Malatya ilinin Hekimhan ilçesi, asbestin ev yapımında yoğun kullanılmış olduğu bir yerleşim yeridir. Hastanın asbest ile yoğun temasının yaklaşık 50 yıl önce oluşu da dikkati çekmektedir.

Hastanın öyküsünde asbest maruziyetin gibi ipuçları yakalanması, tanıya giden yolda ilk ve en önemli aşamadır. Anamnez alınması esnasında hastanın mesleği ve yaşadığı yer mutlaka sorgulanmalıdır. Her ne kadar hastalığa özgü olmasalar da plevral kökenli mezotelyomada öksürük, dispne; peritoneal kökenli mezotelyomada ise abdominal distansiyon, karın ağrısı gibi belirtiler mevcut olabilir. Kilo kaybı sıkça görülür. Çoğu zaman semptomatik olan hastalık için belirtilerin başlaması ile tanı arasında geçen süre Kaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4.6 ± 3.3 ay olarak bulunmuştur¹³. Kebapçı ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada malign peritoneal mezotelyomalı 11 hastanın hepsinde radyolojik olarak asit saptanmıştır¹⁴. Aynı çalışmada hastaların neredeyse tamamında omental tutulum olduğu farkedilmiş ve hastalardaki serum Ca 125 değerinin normalden yüksek olduğu (ortalama 230 U/ml) belirtilmiştir. Nitekim, tartışılan olguda da semptomların süresi yaklaşık 8 aydır. Abdominal bulgular ve Ca 125 yüksekliği sebebiyle daha çok over kanseri öntanısı üzerinde durulmuştur. Nihai patoloji raporlanana kadar malign mezotelyoma tanısı net olarak konulamamıştır.

Hastalığın tanısında önemi büyük olan bir diğer araç da radyolojik görüntülemedir. Direkt grafı, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme başlıca kullanılan yöntemlerdir. Özellikle plevral hastalıkta asbest maruziyetine bağlı gelişen plakların varlığı görülebilir. Plevral effüzyon, asit, peritoneal kalınlaşmalar, omental kek, barsak mezolarında, mezenterde, diyaframda ve karaciğer yüzeyinde tutulum ise diğer radyolojik bulgulardır¹⁴⁻¹⁶. Son yıllarda kullanımı oldukça yaygınlaşan PET-BT ise malign ve benign mezotelyal hastalık ayırımında faydalı olabilir¹⁷. Sunulan olguda, abdominal görüntüleme bulguları over tümörü ihtimalinin ön planda tutulmasına yol açmıştır. Akciğer görüntülemesinde görülen asbest ile ilintili plaklar ise hastanın göğüs semptomlarının olmaması nedeniyle daha çok kronik değişiklikler olarak değerlendirilmiştir.

Malign mezotelyomanın kesin tanısında

immünohistokimyasal boyalara başvurulmaktadır. Kalretinin, mezotelin, WT1, D2-40, podoplanin, CK5/6 ve trombomodulin pozitifliği beklenen boyanma sonuçlarıdır¹⁸. Mezotelin pozitifliğinin malign mezotelyoma tanısında spesifitesi düşüktür ancak sensitivitesi oldukça yüksektir. Pozitif kalretinin ile negatif Ber-Ep-4 boyanmasının beraberliği malign mezotelyoma tanısında güçlü bir göstergedir. Benzer şekilde ER ve PR'nin negatifliği mezotelyoma tanısını ciddi anlamda desteklemektedir. ER pozitifliği nadiren malign mezotelyomalarda görülse de temelde seröz karsinomlarda görülen bir boyanma şekli olduğu unutulmamalıdır. WT-1, primer over tümörlerinin %90'ında pozitifdir ancak malign mezotelyomada da pozitif olabilmektedir. Bu sebeple eş zamanlı PAX-8 boyaması yapılması, overin epitelyal patolojileri ile mezotel kökenli malignitelerin ayırımında etkili olmaktadır¹⁹. Tartışılan vakada morfolojik olarak monoton hücrelerin varlığı ve hastalığın overin yüzeyine lokalize olup, over dokusuna invazyon göstermemesi malign mezotelyoma tanısını düşündürmüştür. Ardından immünohistokimyasal boyamalara başvurulmuştur. D2-40, kalretinin ve WT-1 boyamaları pozitif, Ber-Ep-4, ER, PR, PAX-8 boyamaları negatif olarak sonuçlanmış ve malign mezotelyoma tanısına ulaşılmıştır.

Hastalığın nadir görülüyor oluşu, tanı aşamasında olduğu kadar tedavi aşamasında da zorluklara neden olmaktadır. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi ayrı ayrı ya da beraber olarak uygulanabilmektedir. Tedavi yöntemlerinin birbirine üstünlüğünü gösteren randomize kontrollü çalışma sayısının oldukça az olması sebebiyle, hastalığın tedavisinde kabul edilmiş tek bir yöntem yoktur. Malign peritoneal mezotelyomada sitoreduksiyon ve perioperatif intraperitoneal kemoterapi tedavisi ile ilgili son yıllarda yapılan yayınlar umut vericidir^{3,20}. Daha eski yöntemler ile hastaların ortalama 1 yıllık sağkalım oranlarına sahip olduğu bilinmektedir¹⁶. Sebbag ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sitoreduksiyon ve perioperatif intraperitoneal kemoterapitedavisi uygulanmış ve 33 hastada ortalama sağkalım 31 ay olarak saptanmıştır²¹. Park ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise aynı tedavi sonrası 18 hastada ortalama sağkalım 26 ay olarak bulunmuştur²². Ancak bu tedavi yöntemi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar henüz az sayıdadır ve malign peritoneal mezotelyomada en uygun tedavinin belirlenmesi için yeni yayınlara ihtiyaç duyulmaktadır. Olgumuzda primer yaklaşım olarak cerrahi, hem tanı hem de tedavi yöntemi olarak

seçilmiştir. Fakat tanı, preoperatif ya da intraoperatif süreçte konulamamış ve ancak nihai patoloji sonucunun raporlanması ile kesinleştirilebilmiştir. Bu nedenle perioperatif intraperitoneal kemoterapi tedavisi bu aşamada uygulanamamıştır.

Malign mezotelyoma; nadir görülmesi, kötü prognoza sahip olması, tanısının zor konulması ve tedavisi konusunda görüş ayrılıkları olması sebebiyle yönetimin oldukça zor olduğu bir hastalıktır. Tanıdan tedaviye bütün süreçte klinik şüphe, hastanın asbest açısından riskli bölgelerden başvurduğunun farkedilmesi ve radyolojik görüntülemelerde asbeste ait ipuçlarının yakalanması en önemli hususlardır. Klinisyenin ön tanı ile çizeceği doğru yol haritası, hastalığın yönetiminin mihenk taşı olma özelliğini günümüzde hala korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol.* 2007;18:985-90.
2. Brida A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *Med Gen Med.* 2007;9:32.
3. Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander HR, Jr., Deraco M, Hesdorffer M. Management of malignant peritoneal mesothelioma using cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *J Oncol Pract.* 2016;12:928-35.
4. Grzankowski KS, Brightwell RM, Kasznica JM, Oduki KO. Malignant peritoneal mesothelioma without asbestos exposure: an ovarian cancer imitator. *Gynecol Oncol Rep.* 2015;11:10-2.
5. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer.* 1980;46:2736-40.
6. Carbone M, Emri S, Dogan AU, Steele I, Tuncer M, Pass HI et al. A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:147-54.
7. Goldberg M, Luce D. The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: what do we know? *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:489-503.
8. Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006;79:89-91.
9. Shivapurkar N, Wiethage T, Wistuba II, Milchgrub S, Muller KM, Gazdar AF. Presence of simian virus 40 sequences in malignant pleural, peritoneal and noninvasive mesotheliomas. *Int J Cancer.* 2000;85:743-5.
10. Andersson M, Wallin H, Jonsson M, Nielsen LL,

- Visfeldt J, Vyberg M et al. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to Thorotrast: incidence, histology and p53 status. *Int J Cancer*. 1995;63:330-6.
11. Shivapurkar N, Wiethage T, Wistuba, II, Milchgrub S, Muller KM, Gazdar AF. Presence of simian virus 40 sequences in malignant pleural, peritoneal and noninvasive mesotheliomas. *Int J Cancer*. 2000;85:743-5.
 12. Andersson M, Wallin H, Jonsson M, Nielsen LL, Visfeldt J, Vyberg M et al. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to Thorotrast: incidence, histology and p53 status. *Int J Cancer*. 1995;63:330-6.
 13. Baris I, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saracci R, Skidmore J et al. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer*. 1987;39:10-7.
 14. Alakus H, Yost SE, Woo B, French R, Lin GY, Jepsen K et al. BAP1 mutation is a frequent somatic event in peritoneal malignant mesothelioma. *J Transl Med*. 2015;13:122.
 15. Kaya H, Sezgi C, Tanrikulu AC, Taylan M, Abakay O, Sen HS et al. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasma*. 2014;61:433-8.
 16. Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, Acikalin M. CT findings and serum CA125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol*. 2003;13:2620-6.
 17. Ros PR, Yuschok TJ, Buck JL, Shekitka KM, Kaude JV. Peritoneal mesothelioma: radiologic appearances correlated with histology. *Acta Radiol*. 1991;32:355-8.
 18. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2005;103:839-49.
 19. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998;114:713-22.
 20. Taskin S, Gumus Y, Kiremitci S, Kahraman K, Sertcelik A, Ortac F. Malignant peritoneal mesothelioma presented as peritoneal adenocarcinoma or primary ovarian cancer: case series and review of the clinical and immunohistochemical features. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5:472-8.
 21. Zhao L, Guo M, Sneige N, Gong Y. Value of PAX8 and WT1 immunostaining in confirming the ovarian origin of metastatic carcinoma in serous effusion specimens. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:304-9.
 22. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:605-21.
 23. Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg*. 2000;87:1587-93.
 24. Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, Wu P, Royalty D, Kranda KC et al. Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). *Ann Surg Oncol*. 1999;6:582-90.