

2024

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Patoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Yıldız ERHAN

OVERİN MÜSİNÖZ TÜMÖRLERİ

Jinekopatoloji
Yandal Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yıldız ERHAN

Uz. Dr. Necmettin ÖZDEMİR
İzmir - 1991

İhtisasım boyunca yetişmemde büyük emekleri olan, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kıymetli Hocam Sayın Prof.Dr.Yıldız ERHAN ve tüm değerli Hocalarıma en derin saygı ve şükranlarımı, Anabilim Dalı'mızda yardımlarını esirgemeyen bütün hekim arkadaşlarıma ve diğer çalışanlara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uz.Dr. Necmettin ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	49
ÖZET	61
SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR	66

G İ R İ Ő

OVERİN MÜSİNÖZ TÜMÖRLERİ

Overin müsınöz tümörleri, seröz tümörlere oranla daha az sıklıkla karşımıza çıkan ve sadece %10 ile 20'si bilateral olan bir tümörler grubunu oluşturur. Yüzey epitelinden kaynaklanan seröz tümörlerin kökenine ilişkin hiçbir tartışma mevcut olmamakla birlikte müsınöz tümörlerin histogenezi halen tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir (27,56,58). Bazı müsınöz tümörlerde müsın dolu endoservikal tipte hücreler yanısıra, intestinal mukozaya ait kadeh (goblet) hücrelerine, arjentafln ve arjirofil endokrin hücrelerine ve paneth hücrelerine rastlanmıştır(19,22,28,40,41,59, 68,76). Ayrıca müsınöz tümörlerin %5 oranında kistik teratomlarla ve bazan da disgerminomlarla birlikte olması bazı otörlerce müsınöz tümörlerin yalnızca endodermal komponenti olan monodermal teratom derivasyonu olarak yorumlanmasına neden olmuştur (10,27, 57,58). Bu tümörlerde seratonin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), gastrin, somatostatin ve diğer peptid hormonları immun histoşimik yöntemlerle gösterilmiştir (1,47,71,74). Sıklıkla hormon salgılanmasının delilleri mevcut değildir ancak Zollinger-Ellison sendromu ile ilişkili olgular tanımlanmıştır (9). Bununla birlikte müsınöz kistadenomlar içersinde seröz, endometrioid ve Brenner tümörü gibi müllerian kökenli neoplazmların bulunması ve ovarium yüzey epitelinin zaman zaman müsınöz metaplazi göstermesi, ayrıca müllerian tüp epitelinin değişik yönlerdeki diferansiasyonlarının varlığı müsınöz tümörlerin müllerian kökenli olduğunu destekleyen histolojik gözlemlerdir (4,45,46,67). Müsınöz tümörler içersinde

zaman zaman değişik epitelyal hücre tiplerinin varolması müllerian epitelin bir uzantısı olan over yüzey epitelinin metaplastik kapasitesi ile açıklanabilir (22). Müsinöz tümörlerin diğer over tümörleri ile birliktelikleri bu sayılanlarla sınırlı değildir. Zaman zaman bu tümörlerin sertoli leydig hücreli tümörler ile beraberliği, karsinoid tümörlerle ilişkisi tanımlanmıştır (57,59,78). Bütün bu görüntüler müsinöz tümörlerin orijinine ilişkin tartışmaların devam etmesine yol açmıştır (27).

Müsinöz tümörler seröz tümörlerde olduğu gibi benign, hudut ve malign olmak üzere üç grup içersinde yer almaktadır. Hudut ve malign müsinöz tümörleri birbirinden ayırmak serözlere göre daha zordur. Genellikle seröz tümörlerde malignitenin kesin belirtisi olarak kabul ettiğimiz stromal invazyonu müsinöz tümörlerde çoğu kez göstermek mümkün değildir (31,69). Bu müsinöz tümörlerin çoğu kez büyük boyutlara ulaşan bir çapa sahip olmasından ve de histolojik özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bilindiği gibi müsinöz tümörlerde hücre tipi endoservikaldir ve bu endoservikal hücreler tıpkı servikstekine benzer davranışla benign müsinöz tümörlerde invaginasyonlar ve buna ilişkin müsinöz tümörün stromasında birtakım düzgün sınırlı adenoid yapılara yol açarlar. Bu yapısal özellik daima tanıda karışıklıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu özellikler müsinöz tip tümörlerin hudut ve malign olanlarına ilişkin çalışmaların yoğunlaşmasına ve farklı kriterler kullanılmasına yol açmıştır. Kesin kriterlerin oturmayışı bu neoplazmların görülme sıklığına ilişkin yüzdelerde farklılıklar ortaya koymuştur. Örneğin hudut müsinöz tümörlerin,

tüm müsinöz karsinomların %17-52'sini oluşturduğu belirtilmektedir (6,26,50,66). Hart ve arkadaşları (31) ise kullanmış oldukları kriterlere dayanarak müsinöz tümörlerin %14' n  hudut m sin zlerin oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada histogenezi, histoşimik özellikleri ve hatta benign hudut ve malign ayırımında kullanılan kriterleri tartışmalı olan müsinöz tümörler tüm özellikleri ile değerlendirilmeye çalışıldı ve bunun içinde Hart ve arkadaşları (31)'nin kullandığı kriterler gözönüne alınarak tümörler benign, hudut ve malign olarak değerlendirildi. Daha sonraki aşamada tümör hücrelerinin salgıladıkları müsin içeriklerinin histoşimik özellikleri yanısıra bu hücrelerin boyanma şekilleri araştırıldı. Ayrıca histolojik özelliklere yardımcı olabilecek özellikle hudut ve malign lezyonları birbirinden ayırmada kullanılabilecek ek tanı özellikleri üzerinde duruldu. Buna ilişkin olarak da pekçok tümörün benign, hudut ve malign modellerinde farklılıklar gösteren nukleoler organize edici bölgeler (NOR) sayıldı ve de karsinoembriyonik antijenin bu tümör tiplerindeki boyanma yüzdeleri ve özellikleri değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

Over yüzey epitel tümörleri yapısal ve histolojik atipiden yoksun benign tümörlerden, adenokarsinomlar gibi kolayca tanımlanabilen atipi derecesi yüksek malign tümörlere kadar uzanan geniş bir spektrum içersinde yer alır (11). Çoğu kez belirgin malignite özelliklerine sahip lezyonları tanımak mümkün olabilmekle birlikte, benign ve düşük dereceli malign lezyonlar arasında ayırımıa gitmek güç olabilmektedir. Hatta müsinöz tümörler gibi bazı over malign tümörlerinde, malignite yönünde kesin karar vermekte dahi zorlanılabılır.

Overin müsinöz tümörleri, seröz tümörlerden daha az sıklıkla görülür ve seröz tümörlerde olduğu gibi benign, hudut ve malign olmak üzere üç ana gruba ayrılır (5,10,27,58). Makroskopik olarak seröz tümörlerden daha fazla büyüme eğilimindedirler. Kısmen veya tamamen kistik olan bu tümörlerde sıklıkla multilokuler bir karakterle karşılaşılır. Kistik yapıların lümeninde mukoid, akışkan visköz bir içerik vardır. Ovarian kist müsini diğer vücut müsünlerine zıt olarak asetik asitle presipite olmaz (29). Endoservikal epitelde olduğu gibi müllerian derivasyonlu genital epitel müsün sekrete etse bile, overin kendisi (gelişen ve matür olan follikülün granüloza hücreleri dışında) normalde müsün sekrete etmez (29).

MÜSİNÖZ KİSTADENOM (BENİGN)

Tüm müsinöz tümörlerin %75-85'i benignidir (27). Müsinöz kistadenomlar, ovaryumdaki iyi huylu tümörlerin yaklaşık

%20-25'ini oluşturur (10,39,44). En sık olarak 3. ve 5. dekatlarda ortaya çıkmakla birlikte bazan daha genç kadınlarda da görülebilirler (10,27). Jensen ve arkadaşları (35)'nin serisinde müsinöz kistadenomlar, yaşları 20'nin altında olan hastalarda görülen iyi huylu epitelyal tümörlerin yaklaşık %47'sini oluşturmaktadır.

Makroskopik olarak bu tümörler kistik, çok gözlü (multiloküler) tümörlerdir. Çapları 1-50 cm. arasında değişme gösterir (10,27). Büyük bölümünün çapı 15-30 cm. kadardır (13). Genellikle kalın, düzgün ve opak kapsüllü bir dış yüzeye sahiptir. Kesit yüzündeki kistler koyu, yapışkan bir müsinöz materyal içerir. Ancak bazı kistlerin bir dereceye kadar daha seröz bir içeriğe sahip olduğu gözlenir. Tipik olgularda küçük ve çok sayıda kistler makroskopik görünüme hakimdir. Ancak bazan büyük gözlü multipl kist yapıları hatta tek büyük kist şeklinde bir görünüm dikkati çekebilir (27). Bu modelin daha az yaygın bir şekli olan müsinöz kistadenofibromlar, seröz karşıtlarından sadece kesit yüzünde müsinöz görüntünün olmasıyla ayrılırlar (37). Benign müsinöz tümörlerin yaklaşık %5-10'u bilateraldir (18).

Mikroskopik olarak benign müsinöz tümörler yüksek silendirik, bazale yerleşmiş nukleuslu, bol intrasellüler mukus içeren silsiz hücreler ile döşelidir (58,82). Kist yapılarını döşeyen epitel hem ışık hem elektron mikroskopik düzeyde yapılan incelemelerde endoservikal epitele benzer özellikler göstermiştir (22,41). Lümenin içeriği ve bütün sitoplazma mukus boyalarıyla pozitif boyanır. Papiller alanlar, basit uzantılar ve kript oluşumları

yanısına skuamöz metaplazi alanları zaman zaman dikkat çeken özelliklerdir (27). Kistler içersinde biriken sekresyonun basıncına bağlı kist lümenini döşeyen epitelde incelmeye ve hatta çevredeki stroma içine müsin sızması ve bunun sonucu olarak kist bütünlüğünün bozulması gözlenebilir. Bu gibi durumlarda bazan mukusa karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonu ve hatta fokal stromal yanıtlar dikkati çeker (44). Müsinöz tümörlerde bir stroma değişikliği olarak tanımlanan stromal luteinizasyon benign müsinöz tümörlerde yaygındır ve olguların yaklaşık %25'inde görülür (34). Bazı olgularda kist duvarında yer alan stroma içinde düz kas hücreleri gözlenmiştir (70). Müsinöz kistadenom olgularında nadiren stroma ön plana geçebilir ve bu takdirde bir kistadenofibromdan söz edilebilir.

Elektron mikroskopik çalışmalar bu tümörlerin yapısında iki tip müsinöz hücrenin bulunduğunu ortaya koymuştur (21,22,43). Örneğin Langley ve arkadaşları (43), 17 müsinöz kistadenom olgusunun 13'ünde endoservikal hücre tipinde bir epitelle, geriye kalan 4 olguda ise intestinal tipte epitelle karşılaşmışlardır. Genelde birçok benign müsinöz tümörde epitel endoserviks epiteline benzer. Silendirik hücreler apikal yüzlerinde düzensiz, kısa mikrovillus yapıları içerir. Supranükleer sitoplazmaların pek çoğu oval yada yuvarlak müsin damlacıkları ile doludur. Bazal yerleşimli nukleus üzerinde çok iyi gelişmiş Golgi cisimciği vardır. Mitokondriyumlar genellikle küçük ve çoğu kez bazal lokalizasyonludur. Değişen miktarlarda kaba endoplazmik retikulum vardır fakat düz endoplazmik retikulumlara rastlanmamıştır.

Lizozomlar ve glikojen görülmez. Bu hücreler arasında gastrointestinal tip, arjentaftin ve arjirofil hücreler gösterilmiştir (27). Fenoglio ve arkadaşları (22), saf endoservikal ve mikst intestinal-endoservikal tipte müsinöz kistadenomlar tanımlamışlardır.

Bu tümörlerde uygun tedavi şekli bilateral olma özelliği nedeniyle karşı taraf overin dikkatle incelenmesi şartı ile hastalıklı overin çıkarılmasıdır. Appendiks, mukosel ile ilişkisinden dolayı incelenmelidir (10,27).

MÜSİNÖZ KİSTADENOM (HUDUT)

Hudut müsinöz tümörlerle ilgili çalışmalarda, hudut seröz tümörlerdeki çalışmalarda kullanılan benzer histolojik kriterlerden yararlanılmıştır (6,26,31,66). Hudut müsinöz tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılan histolojik kriterlerdeki değişkenlik nedeniyle, bu tümörlerin görülme sıklığı yönünde bildirilerin farklı sonuçlar verdiği görülmektedir (44). İki yeni seride tüm müsinöz tümörlerin %14'ünün hudut müsinöz tümörler olduğu belirtilmektedir (31,60). Her ne kadar bu bildirilerin ilkinde sadece Evre I tümörler çalışılmış ise de, proliferatif ve hudut müsinöz tümörler en azından invaziv karşılıkları kadar yaygındır. Hart ve arkadaşları (31), ortalama yaşı 35 olarak bildirmektedir. Rutgers (63) ve Scully (64)'nin hudut müsinöz tümörlü vakalarında ortalama yaş sıra ile 34 ve 35'tir. Diğer bir çalışmada ise yaş ortalaması 41 olarak belirtilmektedir (11). Yayınlarda en genç vaka 9 ve en yaşlı vaka 70'tir (11,31). Bu tümörlerde ilginç olan bir nokta psödomiksoma peritonei ile

birlikte olan hudut olgularda yaş ortalamasının 66.5'e ulaşmasıdır. Hudut müsinöz tümörlerde bilateralite oranı genellikle %6-8'dir (27). Buna karşın bazı serilerde daha yüksek oranlarda bilateral olduğu vurgulanmaktadır. Örneğin Rutgers (63) ve Scully (64)'nin yapmış olduğu çalışmada olguların %40 ve %22'sinde bilateralite gözlenmiştir.

Makroskopik olarak bunları benign modellerden ayırmak kolay değildir. Çoğu kez düzgün bir dış yüzeye sahip olan kistik lezyonlar multiloküler nitelikleri ile dikkatimizi çeker. Genellikle kesit yüzlerinde benign modellere oranla bal peteği görünümünün daha belirgin çarpıcı bir özellik olduğu belirtilmektedir (15,27). Olguların ortalama %50'sinde papiller alanlara ve kapsül kalınlaşmalarına rastlanır (31). Nekroz ve hemoraji alışılmış bir özellik değildir. Yukarıda da belirtildiği gibi olguların bir bölümü bilateraldir ve bu bilateral olguların ortalama %57'sinde karşı overdeki tümör iyi huylu müsinöz bir kistadenomdur (10).

Hudut müsinöz tümörler temelde daha önce tanımlanan benign şekillere yakın bir benzerlik gösterir (44). Over yüzey epitellerinde genellikle seröz tümörlerde hudut özellikler çok açık ve net olarak tanımlanmış olmakla birlikte müsinöz tümörlerde bu konuda problemler çıkmaktadır (58). Sorunlardan en önemlisi benign ve hudut müsinöz tümörlerin kist lümenini döşeyen örtücü epitelin bir devamı olarak nitelendirilebilecek bez yapıları içermesidir. Zaman zaman stroma içerisinde mevcut bu bez yapılarıyla stromanın birbirini etkileyerek kompleks yapılar oluşturması ve bunların yanlış olarak stromal invazyon şeklinde

değerlendirilmesidir. Benign müsinöz tümörlerde glandları yada kist lümenini tek sıralı bir epitel döşerken, hudut olgularda epitel 2 yada 3 sıralıdır, ve benignlerden farklı olarak pleomorfizm yanısıra nukleuslarda hiperkromazi, belirgin nukleoluslar ve mitoz olarak tanımlayabileceğimiz sitolojik atipiye rastlanır (18). Proliferatif olayların artan şiddeti ile birlikte epitelin çok sıralı hale dönüşmesi ve bez yapılarının lümenine doğru gelişen papiller projeksiyonlar daha kompleks bir glandüler görünüm ortaya koyar. Bu değişiklikler alandan alana değişme gösterir ve müsinöz tümörlerin çok tipik bir özelliği olarak benignden huduta hatta maligne doğru geçişleri aynı olguda izleme olasıdır. Bu özelliği ve ayrıca tümörün çoğu kez büyük hacimlere ulaşmış olması nedeniyle kesin ve net sonuç verebilmek için olgularda çok fazla parça üzerinde çalışmak gerekmektedir. Bu olguların bir diğer özelliği de epitel hücrelerindeki proliferasyona paralel olarak mukus içeriğinde de bir azalma ortaya çıkar. Ancak hiçbir alanda kapsül yada stromal invazyon yoktur (67). Bütün bu sayılan özellikler nedeniyle bu tümörler "düşük dereceli non-invaziv karsinom", "stromal invazyonsuz kistadenom", "hudut maligniteli tümörler", "düşük potansiyelli malign karsinomlar", "ara tümör" ve "düşük malign potansiyelli tümörler" gibi değişik isimlerle adlandırılırlar (11).

Sonuç olarak son literatürün ışığında overin en sık rastlanan iki yüzey epitel tümörünün değerlendirilmesinde şu kriterlerin kullanıldığı belirtilebilir (11,31). Seröz tümörlerde iyi diferansiye bir karsinomu hudut seröz modellerden ayırd etmede tek ve

kesin histolojik kriter karsinomlarda tümör hücrelerinin ovaryal stromaya invazyon yapmasıdır. Buna karşın müsinöz tümörleri tanımlamada kullanılan en pratik histolojik kriter ise Bostwick ve arkadaşları (11)'nin çalışmalarına dayanandır (Tablo 1). Bir müsinöz tümörde kist lümeni yada bez yapılarını döşeyen epitel 2 veya 3 sıralı ise olgu hudut müsinöz tümör olarak değerlendirilmelidir. Dört yada daha fazla stratifikasyon gösteren müsinöz tümörler, stromal invazyonun yokluğunda bile karsinom olarak tanımlanmalıdır. Ancak bu pratik yaklaşımı getirirken bazı otörlerin Hart ve arkadaşlarının ortaya koyduğu kriterleri benimsemediği izlenir. Bu araştırmacılar müsinöz kistadenokarsinom tanısı için mutlaka stromal invazyonu görmeyi yeğlemektedirler (3,60,62).

Tablo 1: Hudut müsinöz tümörlerin, müsinöz kistadenom (Benign) ve müsinöz kistadenokarsinom (Malign)'la birlikte tanı kriterleri.

Benign Müsinöz Tümör (BMT)

(=Benign Müsinöz Kistadenom)

- Kompleks glandüler yapıların yokluğu
- Tipik olarak donuk, bazal lokalizasyonlu nukleus
- Nadir mitoz

* Hudut Müsinöz Tümör (HMT)

(=Borderline Müsinöz Kistadenom)

- Kompleks villoglandüler gelişim modeli
- Mitotik figürler ve/veya sitolojik atipi
- Hücre stratifikasyonu (fakat 4 hücreden az)

Malign Müsinöz Tümör (MMT)

(=Müsinöz Kistadenokarsinom)

- Ovaryal stromal invazyon
- Epitelial hücre stratifikasyonu
(4 yada daha çok hücre sıralı)
- Anormal mitoz ve/veya sitolojik atipi

* HMT tanısı için bu üç özellikten ikisi, (ovaryal stromal invazyonun yokluğunda ve/veya 4 veya daha fazla hücre stratifikasyonu yokluğunda) gereklidir.

Hart ve arkadaşları (31) destrüktif stromal invazyonun gösteremediği bazı proliferen müsinöz tümörlerde malign bir potansiyel varlığını saptadıklarını belirterek bu tür tümörlerde epitelin çok katlı olmasının önemli olduğunu vurgulamaktadırlar. Burada kastedilen 4 ve 4'ün üzerinde bir hücre stratifikasyonudur. Ayrıca bez yapılarının sırt sırta vererek geniş alanlar işgal etmesi, müsinöz karsinom gibi özel lezyonların sınıflandırılmasında ek bir kriter olarak değerlendirilmektedir.

Hudut müsinöz tümörlerin diğer özellikleri içerisinde yabancı cisim reaksiyonları başta gelir. Bunlar genellikle mukusa karşı oluşan bir yanıttır. Ayrıca osteoklast benzeri dev hücre modelleri bazı vakalarda bildirilmiştir (8,53). Ayrıca bu tümörlerde benign osteoklast benzeri dev hücrelerin mononükleer yangısal hücreler ve garip mononükleer dev hücrelerinden oluşan bir veya birden fazla hemorajik mural nodül içerdiği gözlenmiştir. Garip mononükleer dev hücrelerinin zaman zaman atipik mitozlar içerdiği ve müsin sekresyonuna ait elektron mikroskopik özellikler taşıdığı tanımlanmıştır (62). Bu lezyonlar her ne kadar garip sitolojik

özellikler sergileseler de müsinöz tümörün davranışını etkilemez görünmektedirler. Bu görünümün bir karsino-sarkomla karıştırılması gerekmektedir (27).

Ultrastrüktürel incelemelerde sık rastlanan hücre tiplerinden biri immatür kolonik hücrelerdir. Bunlar çok sayıda supranükleer mitokondriler, golgi yapıları ve granüler endoplazmik retikulum ile uzun mikrovilluslar içerirler (23). Mevcut olan diğer hücre tipleri endoservikal ve kolonik tip sekretuar hücreler, goblet hücreleri ve arjentaflin hücrelerdir (41). Santesson ve arkadaşları (66), borderline müsinöz tümörlerde 10 yıllık sağkalım oranını, gerçek karsinomlar için bildirilen %34 oranına zıt olarak, %68 olarak bildirmişlerdir. Hart ve arkadaşları (31), 97 evre I hudut müsinöz tümörlü hastada 5 yıllık sağkalım oranı %98, rekürrens oranını da %5 olarak bulmuştur. Diğer bir grup araştıracının yaptığı çalışmalarda ise 5 yıllık sağkalım oranı %95 olarak belirtilmektedir (2,3,11,14). Hudut müsinöz tümörlerin sağaltımına ilişkin görüşlerde tam bir fikir birliğine varılamamıştır (11). Hudut müsinöz tümörün intraoperatif patolojik tanısı yapılmalıdır ancak özellikle müsinöz lezyonlarda hudut tanısına gitmek her zaman değerli sonuçlar veremez. Çünkü kısa bir süre içerisinde sınırlı örneklerle çalışmak daima hataya yol açabilir. Evrelemeye tüm mezenterik ve peritoneal yüzeylerin palpasyonu ve inspeksiyon dahil edilmelidir (33). Ayrıca omentum üzerinde de çalışmak gerekir. Sonuçta, şüpheli alanlardan multipl peritoneal biyopsiler yapılmalı ve pelvis ile abdomenin preoperatif ve postoperatif yıkanma sularının sitolojik incelemesine gidilmelidir.(38).

Evre IA hudut müsinoz tümörlü kadınlarda ovarian fonksiyonun bitmesi istenmiyorsa ve de karşı over olaya katılmamış ise unilateral salpingooferektomi (USO) yeterli bir sağaltım gibi görülmektedir (10,18,27,58,60,61,70). İleri derecede proliferasyon, bilateral veya yaşlı hastalarda bilateral salpingooferektomi ile birlikte total abdominal histerektomi (BSO+TAH) önerilmektedir (11,18,31,44,58). Ekstraovarian yayımlı olgularda daha radikal bir cerrahi girişimden söz edilmekte ve postoperatif adjuvan terapi önerilmektedir (27). Pekçok araştırmacı adjuvan sağaltım olmadan çok mükemmel sonuçlar elde ettiklerini bildirmekte ve evre IA ve IB gibi lokalize hudut tümörleri için radyasyon tedavisi ve kemoterapinin gerekli olmadığını bildirmektedirler (11,31). Yüksek evreli hudut tümörlerinde adjuvan sağaltımın rolü hala belirsizdir (11).

MÜSİNÖZ KİSTADENOKARSİNOM (MALİGN MÜSİNÖZ TÜMÖRLER)

İnvaziv müsinoz tümörleri oldukça enderdir ve malign primer ovarian neoplazmların sadece %5 ile 10'unu oluşturur (27). Bazı yazarlara göre bu oran %3 ile 10 arasında değişme göstermektedir (5,18,66). Bu hastaların çoğu 30-50 yaşlar arasındadır. Hart ve arkadaşları (31)'nin serisinde ortalama yaş 35 olarak belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda hastaların çoğunun 4. - 7. dekadlar arasında olduğu gözlenmektedir (27). Bu grup tümörlerin yaklaşık %31'i bilateraldir ve büyük çoğunluğu (%95) bir veya iki overde sınırlıdır (2,13,18,80).

Gerçek müsinoz kistadenokarsinomlar çoğu kez kistik, multiloküler bir özelliğe sahip olup sıklıkla 15-30 cm. arası çap

gösterirler. Bazan tümörlerin 50 cm.'nin üzerinde bir çap gösterdiği saptanmıştır (3,5,10,27). Solid alanlar ve papiller çıkıntılar hudut müsinoz tümörlere oranla daha sık görülen makroskopik özelliklerdir. Ayrıca hemoraji ve nekroza sıkça rastlanır (10,44,58). Daha az sıklıkla tümörler tamamen soliddir. Kesit yüzleri yumuşak ve mukoiddir.

Hudut ve malign müsinoz tümörler arasında bir geçiş lezyonu olarak mikroinvazyondan söz edilebilir. Birçok müsinoz karsinom az yada çok hudut müsinoz tümörlerinin özelliğini taşır. İnvaziv bölümler kolonik orijinli, müsinoz sekret eden adenokarsinomlara çok benzer ve bunların yapısı üretilen müsinoz miktarına, stromanın nitelik ve niceliğine ve hücrel diferansiasyona göre değişme gösterir (7,27). Makroskopik solid ve fibrinoz komponentin egemen olduğu epitelial alanları iyi diferansiye bir adenokarsinom biçiminde olan modeller malign adenofibrom şeklinde sınıflandırılabilir. Bu tür lezyonlarda destrüktif stromal invazyonu belirleme oldukça güçtür. Bezin şeklindeki hafif düzensizlik ve düzensiz tomurcuklanmalar tek belirleyici olabilir. Ancak orta derecede diferansiye tümör modellerinde daha az zorlukla karşılaşılmaktadır (81).

Hudut müsinoz tümörler ile malign müsinoz tümörlerin ayırdedilmesinde Hart ve arkadaşları (31)'nın daha önce tablo 1'de gösterilen kriterleri büyük kolaylıkla sağlamıştır. Biraz evvel de belirtildiği gibi müsinoz tümörlerde stromal invazyonu saptamak her zaman olası değildir. Bezlerin düzensiz şekilleri ve düzensiz dizilimi, fokal kronik yangısal hücre infiltrasyonu

veya immatür tipte stromanın varlığı invazyonu düşündürmelidir (60). Bu bulgular yanısıra eğer tek tek hücrelerin kordonlar veya yuvalar şeklinde stroma içinde yer aldığı ve stroma ile iç içe olduğu durumlarda invazyonun oluştuğuna kuşku yoktur (3).

Hart ve arkadaşları (31) kesin stromal invazyonun yokluğunda, müsinöz tümörlerde bariz atipik epitelial hücre gelişimini malign olarak değerlendirmişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar stromasız solid epitelial kitlelerden ibaret olan papiller projeksiyonların adenokarsinom için diagnostik olduğunu belirtmektedirler. Yine aynı araştırmacılar atipik hücre stratifikasyonunu 4 ve 4'ün üzerinde olmasını malignite belirtisi olarak kabul etmektedirler.

Kötü diferansiye müsinöz karsinomlarda neoplastik hücrelerin küçük solid kümeler oluşturması veya yoğun reaktif ovarian bir stroma içersine gömülmüş tek tek hücrelerden ibaret infiltrasyon göstermesi karakteristiktir. İntrasellüler müsin içeren taşlı yüzük hücreleri sıklıkla gözlenir ve lezyon bazı bölgelerde adeta Krukenberg tümörüne benzeyebilir. Bu gibi durumlarda klinik ve patolojik işbirliğine gereksinim vardır. Özellikle Scully (69) müsinöz tümörlerin çoğunda benignden maligne doğru geçiş alanlarının bulunmasını Krukenberg'ten ayırıcı tanıda önemli bir kriter olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca bazı yazarlar Krukenberg'lerde stromal lenfatik embolüslerin varlığının önemli bir ek tanı kriteri olduğunu yine belirtmektedirler. Kuşkusuz bu gibi durumlarda overin primer Krukenberg tümörlerini de akla getirmek gerekmektedir (36).

Bir önceki paragrafta da vurgulandığı gibi primer müsinöz ovarian karsinom ile kolonik orijinli metastazlar arasında ayırıcı tanı zordur. Çünkü her iki tümör makroskopik olarak kısmen kistik, kısmen solid olabilir ve yine yukarıda belirtildiği gibi hücresel detayları birbirinin aynıdır. Burada klinik özelliklere çok dikkat edilmelidir. Çünkü gerçekten bazı vakalarda sadece histopatolojik özelliklerle ayırma gitmek imkansız olabilir. Yine biraz evvel de belirtildiği gibi primer müsinöz karsinomların, benign ve hudut komponentlere sahip olması ek bir histolojik özelliktir. Ayrıca daha az yardımcı olan bir diğer kriter kolonik metastazların, santral nekroz alanları çevresinde kribriform bir model oluşturma eğilimidir (44). Yine biraz evvel de belirtildiği gibi en güvenilir kriterlerden bir diğeri de metastatik modellerde tümör stromasında çok fazla miktarda lenfatik ve kan damarı embolüslerinin varlığıdır.

Bu tümörlerde yapılan elektron mikroskopik çalışmalar müsinöz kistadenokarsinom hücrelerinin müsin sekrete eden intestinal adenokarsinom hücrelerine benzer olduğunu göstermiştir (23,24).

Müsinöz kistadenokarsinom olgularında en iyi sağaltım yöntemi bilateral salpingooferektomi ve total abdominal histerektomi + omentektomidir. Radyoterapi ve kemoterapi eklenebilir (18). Müsinöz kistadenokarsinomlar, barsak, karın duvarı ve mesane gibi komşu dokuların serozal yüzlerine implante olmaya ve lokal invazyon yapmaya eğilimlidirler. Bazan tümörün karın içersine jelatinöz kitleler oluşturduğu gözlenir ve sonuçta intestinal obstrüksiyon ve daha sonra bir peritonit gelişebilir. Ovaryum

ve appendikse ait müsinöz kistadenokarsinomlar psödomiksoma peritonei'nin en sık nedenidir (25,49). Uzak metastazlar enderdir (58). Müsinöz karsinomların yayılım modeli serözlere oranla daha farklıdır. Müsinöz karsinomlarda geç ekstraperitoneal rekürrensler karakteristiktir. Buna karşın seröz karsinomlarda ölüm daha erken olma eğilimindedir ve bu sıklıkla intraperitoneal hastalığa bağlıdır (27).

Tüm evrelerde 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sıra ile %66 ve %59'dur. Cariker ve arkadaşları (13)'na göre 5 yıllık sağkalım oranı %63.9'dur. Santesson ve arkadaşları (66) bu rakamı %40 olarak saptamıştır. Son iki araştırma arasındaki bu fark ilk seride hudut tümörlerin karsinomlar arasında sayılmasıdır (10).

PSÖDOMİKSOMA PERİTONEİ

Over müsinöz tümörlerinin en ağır komplikasyonlarından biri olguların %2-5'inde gözlenen psödomiksoma peritonei'dir (18). Müsinöz tümörlerin kistik komponentleri içindeki müsinin, hücreli komponentli veya komponentsiz olarak peritoneal kavite içersine yayılması sonucu ortaya çıkar. Genellikle kistlerin makroskopik rüptürü sonucu olayın geliştiği kabul edilebilir (27,72). Psödomiksoma peritonei, hemen değişmez bir şekilde cerrahi girişime başlandığı an mevcuttur (51,80). Cerrahi girişim sırasında tümörü uzaklaştırırken kazaren oluşan rüptürleri takiben psödomiksomanın gelişmediği bildirilmektedir. Psödomiksoma peritonei olgularında genellikle tümör bilateraldir ve aynı zamanda müsin gölcükleri over stroması içersinde de gözlenir ve bu

bazı araştırıcılarca psödomiksoma ovarii olarak tanımlanır (27). Müsinin tek başına periton metastazını indüklediği bilinmese de, psödomiksoma peritonei jeneralize hastalığı işaret eder (65,77).

Psödomiksoma peritonei benign veya malign ama özellikle hudut müsinöz over tümörlerinin komplikasyonudur (27). Sağaltımı primer olarak cerrahidir ve lezyonların tekrarlaması nedeniyle girişim yinelenebilir. Radyoterapi ve/veya kemoterapi sonuçları çok daha az yüz güldürücüdür (10,27).



GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 1985-1990 yılları arasında gelen ve overde müsinöz tümör (benign, hudut, malign) tanısı alan 57 olgu yeniden gözden geçirildi. Hudut ve malign müsinöz tümörleri ayırt etmede kullanılan histolojik özelliklere yardımcı ek tanı yöntemlerini ortaya koymak amacı ile tümör hücrelerinin mukopolisakkarit içeriklerinin nitelik ve nicelikleri yanısıra, karsinoembriyonik antijenin dağılım şekli araştırıldı. Ayrıca nukleus aktivitelerini ortaya koyabilmek için nukleoler organize edici bölgeler değerlendirildi.

Çalışma grubundaki olguların yaş, menapoz ve doğurganlık durumları yanı sıra, tümörün hangi overde olduğu, makroskopik özellikleri, çapı bileteralite oranı, tümöre eşlik eden diğer neoplaziler ve ameliyat şekli detaylı bir biçimde araştırıldı.

Hudut müsinöz tümör tanısı alan 2 olgu ve malign müsinöz tümör tanısı alan 3 olguya ait yalnızca Hematoksilen Eozin (HE) boyalı konsültasyon preparatları olduğu için bu 5 olguda histoşimik ve immunohistoşimik çalışma yapılamadı. Diğer 52 olguya ait toplam 450 bloktan hazırlanmış HE kesitleri incelendi ve her olgudan bir veya iki blok seçilerek her birinden sekizer kesit yapıldı. Bunlara Hematoksilen Eozin ile, diastazlı ve diastazsız periodic acid schiff (PAS, dPAS), PAS+Alcian Blue (AB), Mucicarmine (MC), yüksek demir diamin (YDD), AgNOR gibi

histoşimik boyalar uygulandı ve Carcinoembryonic Antigen (CEA) için peroksidaz, antiperoksidaz yöntemi ile immunohistoşimik inceleme yapıldı ve sonuçları değerlendirildi.

Yüksek demir diamin uygulaması Spicer (73)'in metoduna göre yapıldı. Alcian Blue ile kombine edilmiş bu yöntem ile asidik mukopolisakkaritlerden sulfomusinler siyah, sialomusinler mavi renkte boyanmaktadır.

Nukleoler organize edici bölgelerin sayımı için Howat ve arkadaşları (32)'nin kullandığı küme sayma yöntemi değil, Croker ve arkadaşları (17)'nin kullandığı tanecik sayma yöntemi kullanıldı. Her bir olguda 100 nukleolus içindeki NOR bölgeleri sayıldı ve ortalama değerleri hesaplandı.

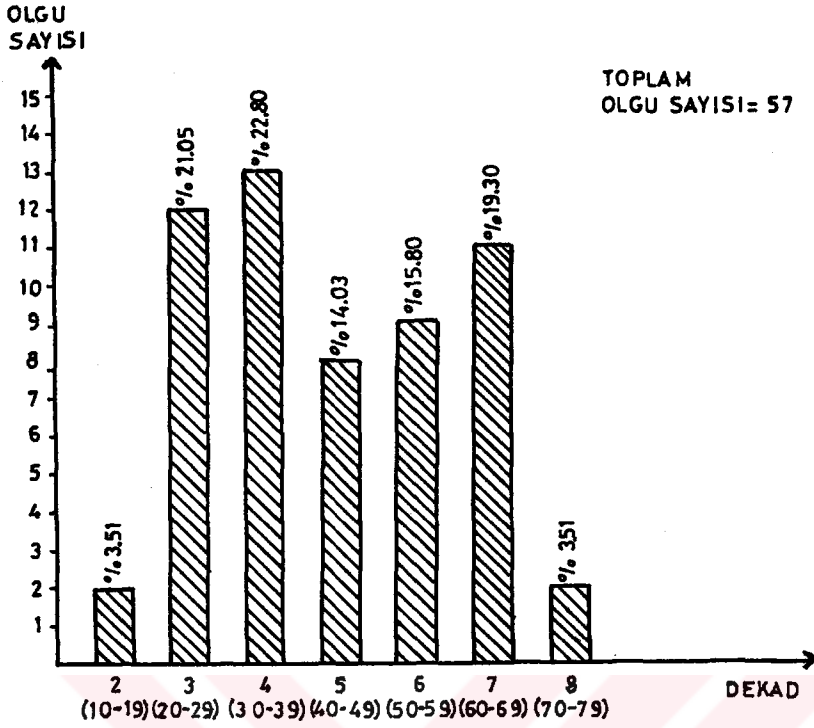
B U L G U L A R

Çalışmamızı oluşturan 57 olgunun 26'sı (%45.61) benign müsinöz tümör (BMT), 11'i (%19.30) hudut müsinöz tümör (HMT) ve 20'si (%35.09) malign müsinöz tümör (MMT) idi (Tablo 2). Bu olguların genel ve tümör tiplerine göre yaş özellikleri, menapoz durumları Tablo-2'de gösterildi. Olgularımızın en küçüğü 13, en büyüğü 72 yaşında idi. Genel yaş ortalaması 43.25 olan olgularımızın %40.35 (23 olgu)'i postmenapozda idi. BMT'li olgularda 33.77 olan yaş ortalaması, MMT'li olgularda 55.90 idi ve benignden maligne gidildikçe yaş ortalamasının yükseldiği dikkati çekti. BMT'li (benign müsinöz kistadenom) olguların %7.69'u, HMT'li (hudut müsinöz kistadenom) olguların %54.55'i ve MMT'li (müsinöz kistadenokarsinom) olguların %75'i postmenapozda idi.

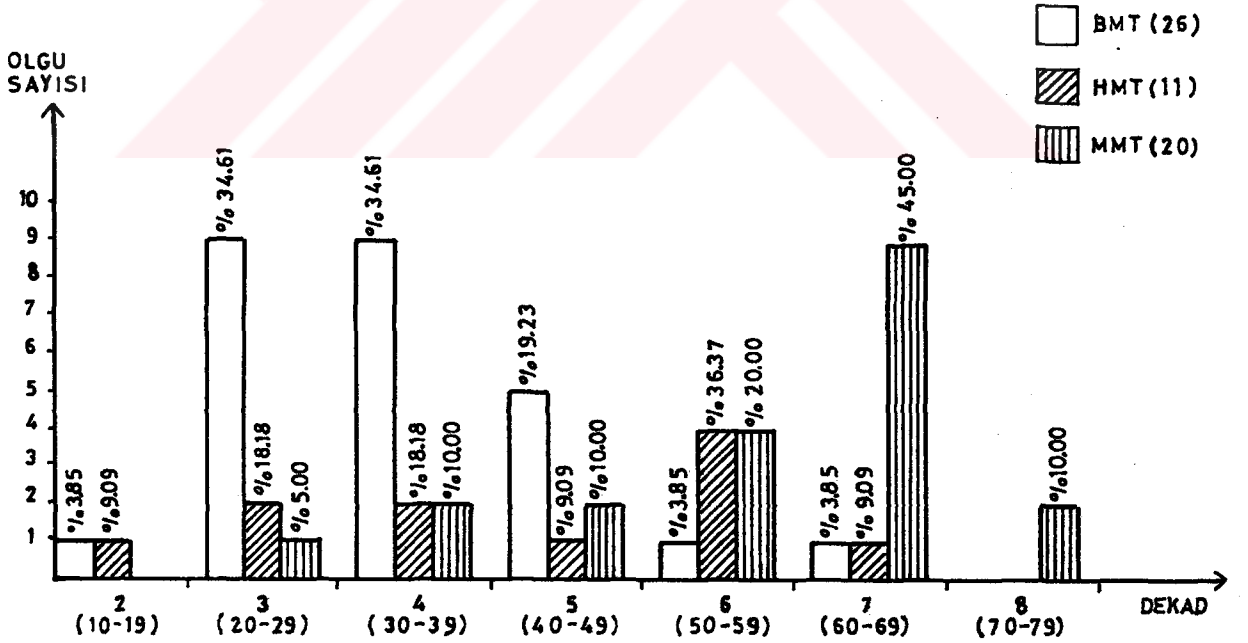
Tablo 2: Müsinöz tümörlerde yaş ve menapoz durumu.

	Olgu Sayısı	Yaş Dağılım %	Yaş Dağılım Özelliği			Postmenapoz	
			Range	Median	Y.Ortalaması	Olgu S.	%
Benign MT	26	45.61	13-60	30	33.77	3	7.69
Hudut MT	11	19.30	16-60	49	42.64	6	54.55
Malign MT	20	35.09	27-72	60	55.90	15	75.00
Genel MT	57	100.00	13-72	40.50	43.25	23	40.35

Çalışma grubumuzun dekatlara göre dağılımı Şekil 1-2, Tablo-3'de gösterildi. Müsinöz tümörlü olgular 3. ve 4. dekatta ilk piklerini (12 olgu %21.05, 13 olgu %22.80) ve 7. dekatta



Şekil 1: Genel müsinöz tümörlerin dekadlara göre görülme sıklığı.



Şekil 2: Müsinöz tümör tiplerinde dekadlara göre yaş dağılımı.

Tablo 3: Müsinöz tümörlerde dekadlara göre yaş dağılımı.

	Toplam	2. Dekad	3. Dekad	4. Dekad	5. Dekad	6. Dekad	7. Dekad	8. Dekad							
	Olgu	(10-19)	(20-29)	(30-39)	(40-49)	(50-59)	(60-69)	(70-79)	Sayı	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	
	Sayı	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	
BMT	26	1	3.85	9	34.61	9	34.61	5	19.23	1	3.85	1	3.85	-	-
HMT	11	1	9.09	2	18.18	2	18.18	1	9.09	4	36.37	1	9.09	-	-
MMT	20	-	-	1	5.00	2	10.00	2	10.00	4	20.00	9	45.00	2	10.00
GMT	57	2	3.51	12	21.05	13	22.81	8	14.03	9	15.79	11	19.30	2	3.51

ikinci piklerini (11 olgu, %19.30) yaptı. BMT'ler 3. ve 4. dekad (9 olgu, %34.61), HMT'ler 6. dekad (4 olgu, %36.37) ve MMT'ler 7. dekad (9 olgu %45.00)'ta en sık görüldü.

Müsinöz tümörlerin lokalizasyonu ve bilateralite oranları Tablo-4'de gösterildi. BMT'ler her iki evrede eşit miktarlarda görüldü ve iki olguda da bilateral tutuluş vardı. HMT'lerin %63.64 (7 olgu)'ü sol over lokalizasyonlu idi. MMT'lü grupta da sağ veya sol over tutuluşu gösteren 8'er olgu ile bilateral tutuluş gösteren 4 olgu izlendi. HMT'lerin sağ ve sol overden gelişme yüzdelerinde sol over lehine fazlalık (%63.64) olsa da genel müsinöz tümörlerde bu fark minimaldi ve genel müsinöz tümörlerin %10.53'ü bilateraldi.

Tablo-5'te overde görülen tümörlerin en küçük çap (EKÇ), en büyük çap (EBÇ), ortalama tümör çapı (OTÇ) ve kesit yüzü özellikleri incelendi. Genel müsinöz tümörlerde EKÇ=3 cm, EBÇ=30 cm, OTÇ=13.86 cm. idi. BMT'lerde EBÇ=21 cm, HMT'lerde ve MMT'lerde EBÇ=30 cm, OTÇ'ları da BMT'lerde 10.92 cm, HMT'lerde

17.18 cm. ve MMT'lerde 15.85 cm. bulundu. Hudut ve malign tümörlerin, BMT'lere göre daha büyük boyutlara ulaştığı izlendi. BMT'lerin %69.23'ü multilokuler %30.77'si unilokuler iken HMT'lerin tamamı, MMT'lerin %90'ı çok gözlü idi. MMT'lü bir olgu makroskopik tek gözlü idi fakat lümene doğru çok sayıda papiller projeksiyonları ve yer yer tümör nekrozu vardı, diğer bir olguda ise küçük kistik bir kavite yanında nekroz alanları da içeren büyük solid tümöral doku izlendi.

Tablo 4: Müsinöz tümörlerin lokalizasyonu ve bilateral görülme sıklığı.

	Toplam Olgu Sayısı	Sağ Over Olgu Sayısı	%	Sol Over Olgu Sayısı	%	Bilateral Olgu Sayısı	%
Benign MT	26	12	46.15	12	46.15	2	7.70
Hudut MT	11	4	36.36	7	63.64	-	-
Malign MT	20	8	40.00	8	40.00	4	20.00
Genel MT	57	24	42.10	27	47.37	6	10.53

Tablo 5: Müsinöz tümörlerin boyutları ve kesit yüzlerinin özellikleri.

	Olgu Sayısı	EKÇ - EBÇ	OTÇ	Multilokuler O.Sayısı	%	Unilokuler O.Sayısı	%
Benign MT	26	3 cm-21 cm	10.92 cm	18	69.23	8	30.77
Hudut MT	11	5 cm-30 cm	17.18 cm	11	100.00	-	-
Malign MT	20	6 cm-30 cm	15.85 cm	18	90.00	1	5.00
						1 olgu Solid	
Genel MT	57	3 cm-30 cm	13.86 cm	47	82.46	9	15.79

Olguların doğum sayıları ile ilgili bilgiler Tablo-6'da gösterildi. BMT'li olgulardan 16'sından bilgi alınabildi. Bunların %18.75'i hiç doğum yapmamıştı, kalanları enaz 1, ençok 5 doğum, ortalama 2.30 doğum yapmışlardı. HMT'li olgulardan bilgi edinilen 5 olgudan ikisi nullipar idi, diğerleri enaz 2, ençok 7 olmak üzere ortalama 3.33 doğum yapmış idi. MMT'li olguların 14'ünden bilgi alınabildi. Bunların %14.29'u nullipar idi, kalanlar enaz 3, ençok 10, ortalama 5.33 doğum yapmışlardı. Genel müsinöz tümörlü olguların ortalama doğum sayısı 3.71 olup, %20'si nullipar idi. HMT'li ve MMT'li olguların, BMT'li olgulara göre daha fazla doğum yaptıkları izlendi.

Tablo 6: Müsinöz tümörlü hastaların doğum sayıları.

	Bilgi Alınan Olgu Sayısı	Range	Ortalama Doğum S.	Nullipar Olgu S.	%
Benign MT	16	1-5	2.30	3	18.75
Hudut MT	5	2-7	3.33	2	40.00
Malign MT	14	3-10	5.33	2	14.29
Genel MT	35	1-10	3,71	7	20.00

Tablo-7'de müsinöz tümörlü olguların tedavi şekilleri bildirildi. Benign müsinöz tümörlerin %88.46'sında USO, %11.54'ünde BSO uygulanırken, HMT'lerin %90.91'inde USO, MMT'lerin %95 inde BSO+TAH uygulandı. Genel olarak olguların %57.89'unda USO, %7.02'sinde BSO ve %35.09'unda BSO+TAH uygulandı.

Tablo 7: Müsinöz tümörlü olgularda uygulanan jinekolojik operasyon şekilleri.

	Olgu Sayısı	USO		BSO		BSO+TAH	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Benign MT	26	23	88.46	3	11.54	-	-
Hudut MT	11	10	90.91	-	-	1	9.09
Malign MT	20	-	-	1	5.00	19	95.00
Genel MT	57	33	57.89	4	7.02	20	35.09

Bu olgularda müsinöz tümöre eşlik eden lezyonlar Tablo-8'de belirtildi. BMT'li bir olguda matür kistik teratom, bir olguda Brenner tümörü ve bir olguda da bilateral polikistik over mevcut idi. HMT'li bir olguda psödömiksom peritonei saptandı. MMT'li olgulardan ikisinde psödömiksom peritonei (bu olguların ikisinde de tümör bilateraldi) yine bilaretal tümörü olan bir olguda omentum metastazı, bir diğesinde kapsül invazyonu ve bir olguda da endometriumda küçük bir odak halinde müsinöz adenokarsinom metastazı izlendi.

Tablo 8: Müsinöz tümörlere eşlik eden lezyonlar.

B M T	M M T
1 olgu Matür kistik teratom	2 olgu Psödömiksom peritonei
1 olgu Bilateral polikistik over	1 olgu Omentum metastazı
1 olgu Brenner tümörü	1 olgu Kapsül invazyonu
H M T	1 olgu Endometriumda küçük bir odakta MMT metastazı
1 olgu Psödömiksom peritonei	

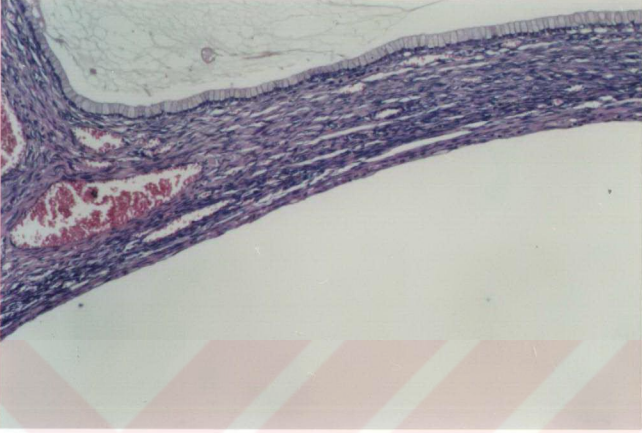
Titizlikle hazırlanan hematoksilen eozin kesitlerde tümörün epitelial ve stromal komponentleri dikkatli bir şekilde incelendi. Epitel stratifikasyonu, mitoz, nükleer atipi, kromatin özelliği, nukleolus belirginliği, intestinal tip ve servikal tip metaplaziler ile stromal invazyon, stroma özellikleri araştırıldı.

Tablo-9'da her üç tip müsinöz tümörün stratifikasyon özellikleri görülmektedir. Epitel stratifikasyonu BMT'lerin tümünde tek sıra, HMT'lerin %54.55'inde 2-3 sıra, %45.45'inde 3-2 sıra idi (Resim-1,2). Burada ilk belirtilen rakam tümörün büyük kısmında hakim olan stratifikasyon sayısını göstermektedir. MMT'lerin %55'inde 3-4, %35'inde 4-5 ve %10'unda 5-6 sıralı epitel görüldü (Resim-3,4).

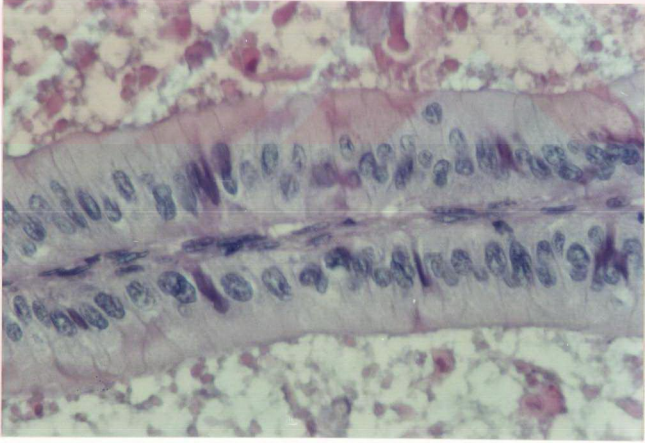
Tablo 9: Müsinöz tümörlerde stratifikasyon sayısı.

Olgu Sayısı	Epitel stratifikasyon sayısı												
	1		2-3		3-2		3-4		4-5		5-6		
	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	%	O.S.	%	
Benign MT	26	26	100.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hudut MT	11	-	-	6	54.55	5	45.45	-	-	-	-	-	-
Malign MT	20	-	-	-	-	-	-	11	55.00	7	35.00	2	10.00

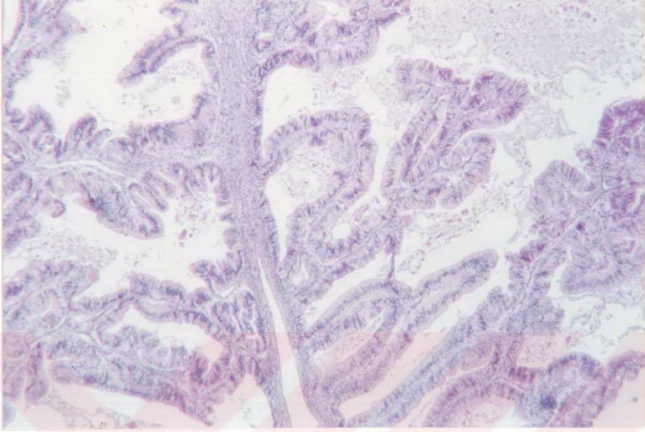
Tablo-10'da mitoz, nükleer atipi (hafif, orta, şiddetli), kromatin özellikleri (homojen, hiperkromatik, kaba granüler) ve nukleolus belirginliği incelendi (Resim-5,6). Mitoz için 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı ortalaması alındı. Nükleer atipi için, stromal hücrelerden hafif büyüklük ve şekil farkı gösterenler hafif, belirgin pleomorfizm gösterenler şiddetli,



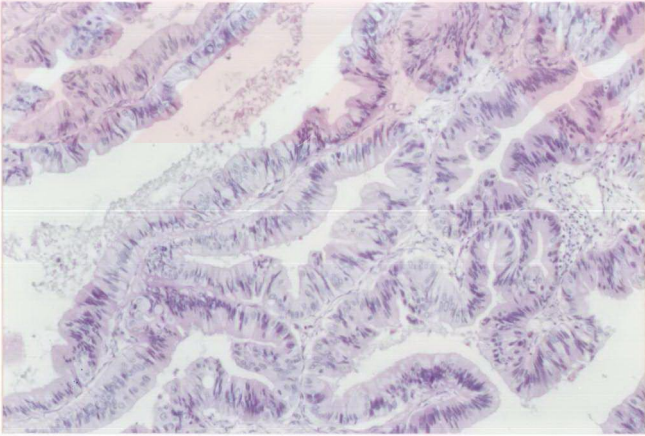
Resim 1: Benign müsinöz tümör. HEx110.



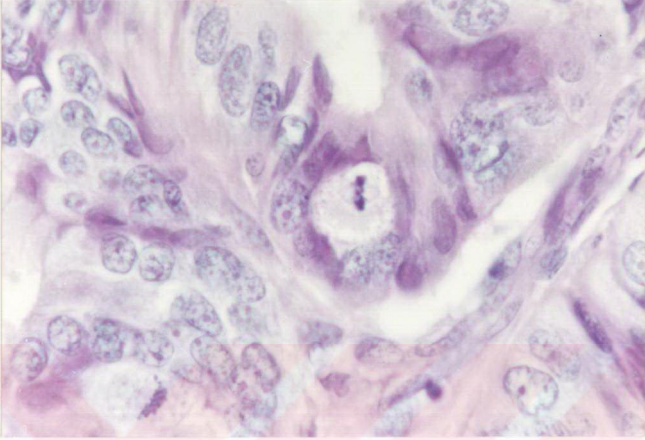
Resim 2: Hudut müsinöz tümör. HEx440.



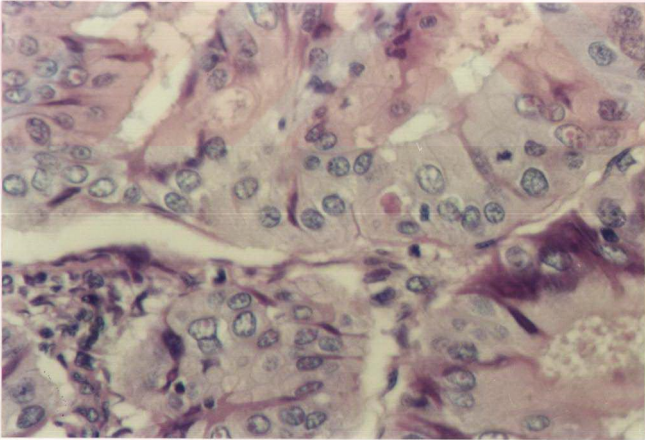
Resim 3: Malign müsinöz tümör.HEX44.



Resim 4:Malign müsinöz tümör .HEX220.



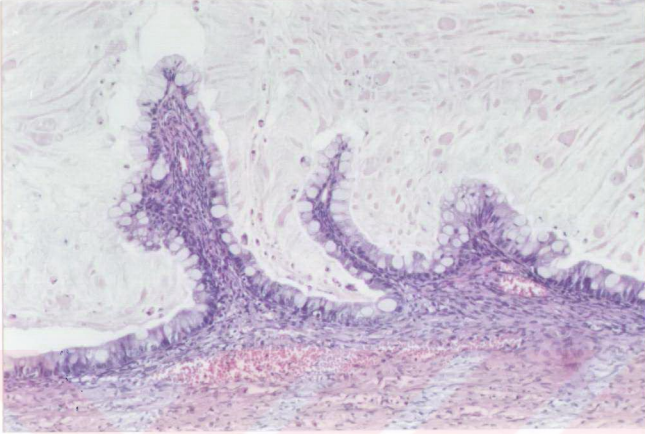
Resim 5: Malign müsinöz tümörde mitoz, nukleolus belirginliği.
HEx700.



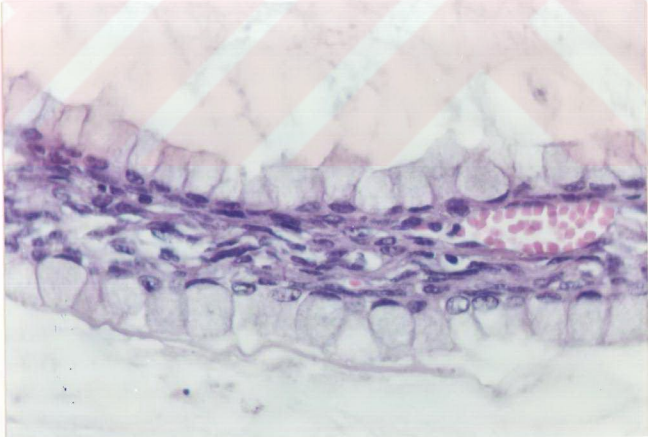
Resim 6: Malign müsinöz tümörde stratifikasyon, nukleer atipi,
mitoz, nukleolus belirginliği. HEx440.

arada kalanlarda orta derecede nukleer atipi olarak tanımlandı. Kromatin özelliği olarak, nukleusun donuk ve diffüz kromatin dağılımı göstermesini homojen, koyu ve diffüz kromatin dağılımı hiperkromatik, iri ve granüler kromatin dağılımı kaba granüler olarak değerlendirildi. BMT'de hiç mitoz görülmez iken, nukleer atipi ve nukleolus belirginliği de yoktu. Kromatin özelliği, olguların %73.08'inde homojen, %26.92'sinde hiperkromatik idi. HMT'lerde 10 BBA'nındaki mitoz ortalaması 3.32 idi, olguların %54.55'inde hafif derecede nukleer atipi ve homojen kromatin dağılımı, %9.09'unda kaba granüler kromatin dağılımı ile %27.27'sinde nukleolus belirginliği izlendi. HMT grubunda 10 BBA'ndaki mitoz ortalaması 9.35 idi, olguların %45'inde orta, %55'inde şiddetli nukleer atipi, %90'ında kaba granüler kromatin özelliği ve nukleolus belirginliği görüldü. Buradan da anlaşılacağı gibi, HMT'den MMT'ye doğru mitoz oranının, nukleer atipi derecesinin arttığı, kromatin özelliğinin kaba granüler olduğu ve nukleolusun daha belirgin olduğudur.

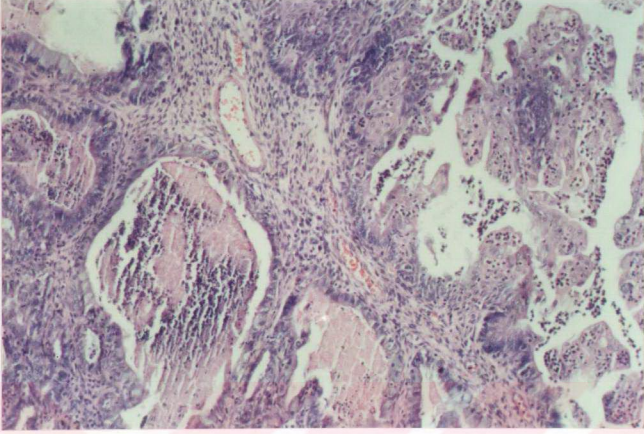
Müsinöz tümörlerdeki intestinal tip, servikal tip ve epidermoid metaplazi ile stromal invazyon özellikleri Tablo-11'de gösterildi (Resim-7,8,9). BMT'lerin %15.38'inde intestinal tip metaplazinin servikal tip metaplaziye göre %50 ve/veya fazla olduğu, HMT'lerde %45.45, MMT'lerde de %55 ve genel olarak %35.09 oranındaki intestinal tip metaplazi olduğu izlendi. Epidermoid metaplazi HMT'lerin %9.09'unda, MMT'lerin %10'unda görüldü. Stromal invazyon MMT'lerin tümünde mevcuttu (Resim-10). Müsinöz tümörlerde benign'den malign'e gidildikçe intestinal tip metaplazi görülme oranı artmaktadır.



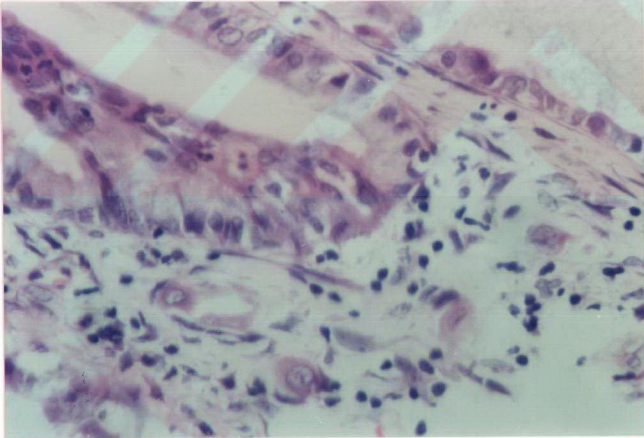
Resim 7: Müsinöz tümörde intestinal tip (goblet) hücre metaplazisi. HEx110.



Resim 8: Müsinöz tümörde goblet (kadeh) hücre metaplazisi. HEx440.



Resim 9: Müsinöz tümörde epidermoid metaplazi. HEx110.



Resim 10: Malign müsinöz tümörde tek hücre şeklinde stromal invazyon. HEx440.

Tablo 10: Müsinöz tümörlerde mitoz, nükleer atipi, kromatin özelliği ve nukleolus belirginliği.

Mitoz	Nükleer atipi			Kromatin özelliği			Nukleolus						
	Hafif	Orta	Şiddetli	Homojen	Hiper.	Kaba Gran.	Belirginliği						
Ortalaması	Olgu S. %	Olgu S. %	Olgu S. %	Olgu S. %	Olgu S. %	Olgu S. %	Olgu S. %	Olgu S. %					
Benign MT	-	-	-	19	73.08	7	26.92	-	-				
Hudut MT	6	54.55	5	45.45	-	6	54.45	4	36.36	1	9.09	3	27.27
Malign MT	-	-	9	45.00	11	55.00	-	2	10.00	18	90.00	18	90.00

Tablo 11: Müsinöz tümörlerde metaplazi tipleri ve stromal invazyon.

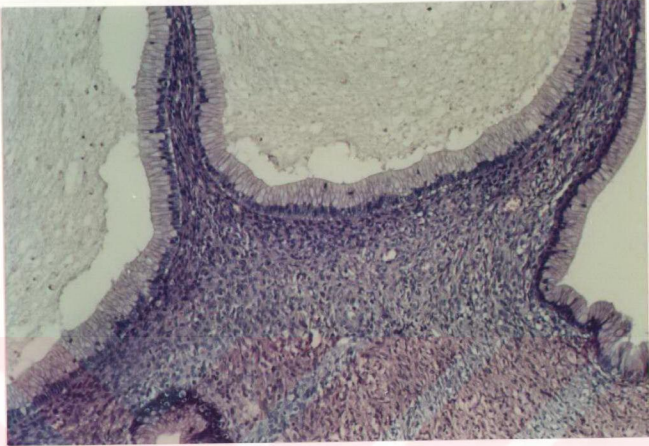
	Olgu Sayısı	İntestinal Tip Metaplazi \geq %50		Servikal Tip Metaplazi $>$ %50		Epidermoid Metaplazi		Stromal İnvazyon	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Benign MT	26	4	15.38	22	84.62	-	-	-	-
Hudut MT	11	5	45.45	6	55.56	1	9.09	-	-
Malign MT	20	11	55.00	9	45.00	2	10.00	20	100.00
Genel MT	57	20	35.09	37	64.91	3	5.26	20	35.09

Tablo-12'de müsinöz tümörlerin stroma özellikleri gösterildi. BMT'lerin %34.62'sinde, HMT'lerin %46.86'sında, MMT'lerin %50'sinde ve genel olarak müsinöz tümörlerin %42.11'inde stroma hipersellüler idi (Resim 11). Müsinöz tümörlerde stroma sellüleritesi benign'den malign'e gittikçe artmaktadır. BMT'lü olgulardan birinde stromada luteinizasyon izlendi (Resim-12).

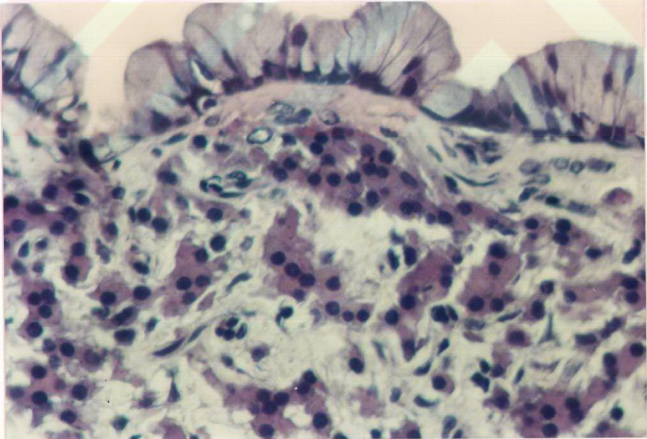
Tablo 12: Müsinöz tümörlerde stroma özellikleri.

	Olgu Sayısı	Hipersellüler Stroma		Ödenli Stroma		Normal Stroma		Stromada Luteinizasyon	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Benign MT	26	9	34.62	4	15.38	13	50.00	1	3.85
Hudut MT	11	5	46.86	3	27.27	3	27.27	-	-
Malign MT	20	10	50.00	7	35.00	3	15.00	-	-
Genel MT	57	24	42.11	14	24.56	19	33.33	1	1.75

Hudut ve malign müsinöz tümörlerde stratifikasyon, mitoz,



Resim 11: Müsinöz tümörde hipersellüler stroma. HEx110.



Resim 12: Benign müsinöz tümörde stromal luteinizasyon.
HEx440.

nükleer atipi ve nükleolus belirginliğinin servikal tip metaplazili olgularla, intestinal tip metaplazi gösteren olgulardaki görülme sıklığı karşılaştırıldı (Tablo-13). Servikal tip metaplazi gösteren hudut olguların tümünde stratifikasyon 2-3 iken, intestinal tip metaplazi gösterenlerin tümünde 3-2 idi. MMT olgularında intestinal tip metaplazi gösterenlerde stratifikasyonda minimal bir artma izlendi. HMT'lerde mitoz ortalaması intestinal tip metaplazili olgularda (4.20), servikal tip metaplazi gösterenler (2.33)'e göre %80 daha fazla idi. MMT'li olgularda da aynı şekilde intestinal tip metaplazili olgularda (12.09), servikal tip metaplazi (6.00) gösteren olgulara göre mitoz ortalaması iki kat fazla idi. Servikal tip metaplazi gösteren HMT'lerin tümünde hafif derecede nükleer atipi, intestinal tip metaplazi gösteren HMT'lerin tümünde orta derecede nükleer atipi izlendi. İntestinal tip metaplazili MMT'lerde (7 olgu, %35), servikal tip metaplazili MMT'lerden (4 olgu, %20) daha fazla, şiddetli nükleer atipi görüldü. Nükleolus belirginliği HMT'lerden yalnız intestinal tip metaplazi gösteren 3 olguda (%27.27) mevcut iken, MMT'li olguların tümünde izlendi.

Müsinöz tümörlerden, konsültasyon preparatı gelen 5 olgu hariç, 52 olguya ait parafin bloklardan yapılan kesitlerde çeşitli histoşimik çalışmalar yapıldı. İnteritoplazmik boyanmanın derecesine ve mukus alanlarının boyanma miktarına göre derecelendirme yapıldı. Büyük büyütmede fark edilen pozitif boyanma artı (+), küçük büyütmede gözlenen %50'den az boyanma

Tablo 13: Metaplazi tiplerine göre HMT ve MMT'lerde stratifikasyon, mitoz, nukleer atipi ve nukleolus belirginliğinin durumu.

		Servikal tip metaplazi		İntestinal tip metaplazi	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%
Epitel	2-3	6	54,55	-	-
	3-2	-	-	5	45,45
Stratifikasyonu	Hudut		-	-	-
	3-4	5	25,00	6	30,00
	4-5	3	15,00	4	20,00
	5-6	1	5,00	1	5,00
		Malign	-	-	-
Mitoz ortalaması		2,33		4,20	
Malign		6,00		12,09	
Nukleer Atipi	Hafif		6	54,55	-
	Orta		-	-	5
	Malign		5	25,00	4
	Şiddetli		4	20,00	7
Nukleolus		-	-	3	11,54
Belirginliği		9	45,00	11	55,00

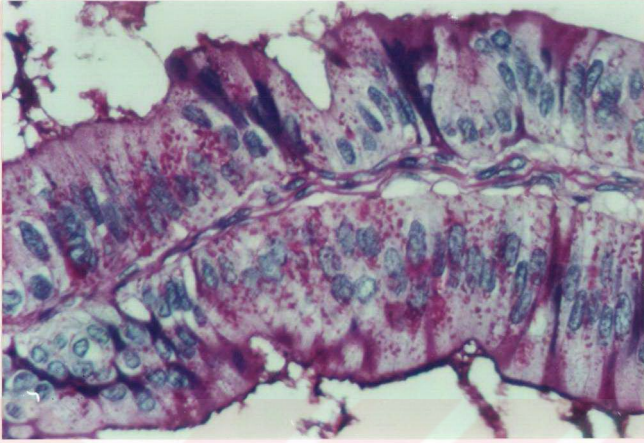
iki artı (++) ile %50 ve üzerindeki boyanma üç artı (+++), negatif boyanma (-) olarak değerlendirildi.

Tablo-14'de PAS histoşimik yöntemi ile tümör tiplerinin boyanma özellikleri gösterildi (Resim-13). BMT'lerin %46.15 ve MMT'lerin %58.82'si (+) boyanma gösterirken, HMT'lerin %77.78'i (+++) boyanma gösterdi. Genel olarak tümörlerin %40.39'u (+++), %13.46'sı (++) , %44.23'ü (+) ve %1.92'si (-) PAS boyanma özelliği gösterdi. Tüm olgularda PAS ile boyanma diastaza rezistans idi.

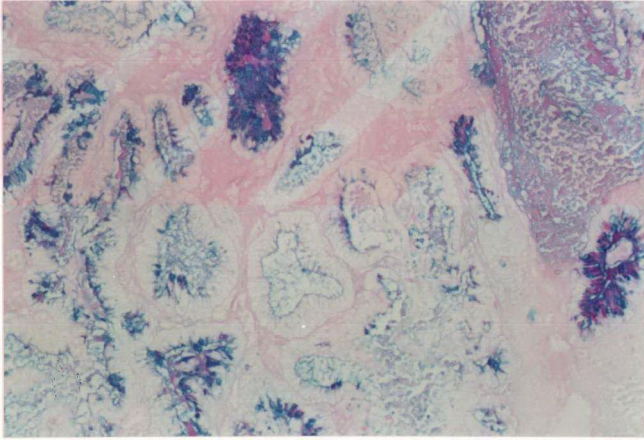
Tablo-14: Müsinöz tümörlerde PAS boyanma özelliği.

	Olgu Sayısı	+++		++		+		(-)	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Benign MT	26	8	30.77	5	19.23	12	46.15	1	1.85
Hudut MT	9	7	77.78	1	11.11	1	11.11	-	-
Malign MT	17	6	35.30	1	5.88	10	58.82	-	-
Genel MT	52	21	40.39	7	13.46	23	44.23	1	1.92

Alcian Blue boyanma özelliği Tablo-15'te gösterildi. BMT'lerin %42.31'inde, HMT'lerin %44.45'inde, MMT'lerin %58.82'sinde (++)'lık boyanma görüldü. Genelde müsinöz tümörlerin %7.69'unda (+++), %48.09'unda (++) , %32.69'unda (+)'lık AB ile boyanma izlendi.



Resim 13: Müsinöz tümörde intrasitoplazmik müsin damlacıkları.
PASx440.



Resim 14: Müsinöz tümörde hudut ve malign alanlarda mukus
boyanma özelliği. PAS+ABx110.

Tablo 15: Müsinöz tümörlerde AB boyanma özelliği.

	Olgu Sayısı	+++		++		+		(-)	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Bening MT	26	2	7.69	11	42.31	10	38.46	3	11.54
Hudut MT	9	-	-	4	44.45	3	33.33	2	22.22
Malign MT	17	2	11.77	10	58.82	4	23.53	1	5.88
Genel MT	52	4	7.69	25	48.09	17	32.69	6	11.53

Nötral ve asidik mukopolisakaritleri aynı anda değerlendirmek için uygulanan PAS+AB boyasında mikst boyanmanın derecesi Tablo-16'da gösterildi (Resim 14). BMT'lerin %38.46'sında, HMT'lerin %66.67'sinde ve MMT'lerin %52.94'ünde (+)'lık mikst boyanma görüldü. Genel müsinöz tümörlerin %48.09'u (+), %36.54'ü (++) , %11.53'ü (+++) mikst boyanma özelliği gösterdi.

Tablo 16: Müsinöz tümörlerde PAS+AB ile mikst boyanma.

	Olgu Sayısı	+++		++		+		(-)	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Benign MT	26	1	3.85	13	50.00	10	38.46	2	7.69
Hudut MT	9	1	11.11	2	22.22	6	66.67	-	-
Malign MT	17	4	23.53	4	23.53	9	52.94	-	-
Genel MT	52	6	11.53	19	36.54	25	48.09	2	3.84

Tablo-17'de Mucicarmine ile boyanma özellikleri incelendi (Resim-15). BMT'lerin %42.31'i, HMT'lerin %55.56'sı (++)'lık

boyanma gösterirken, MMT'lerin %70.59'u (+)'lik boyanma gösterdi. Genel olarak tümörlerin %13.46'sında (+++), %38.46'sında (++) , %42.31'inde (+)'lik boyanma izlendi.

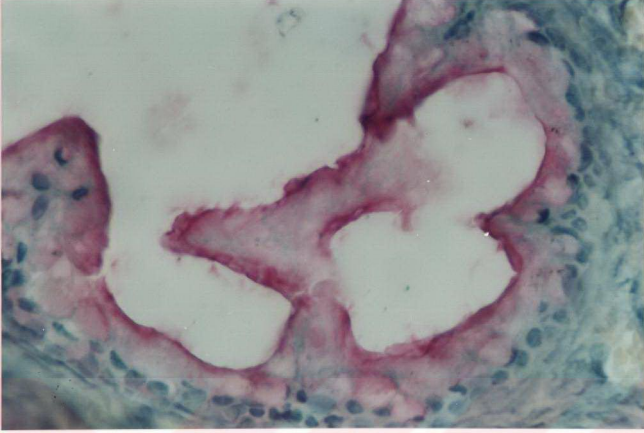
Tablo 17: Müsinöz tümörlerde MC boyanma özelliği.

	Olgu Sayısı	+++		++		+		(-)	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Benign MT	26	5	19.23	11	42.31	7	26.92	3	11.54
Hudut MT	9	1	11.11	5	55.56	3	33.33	-	-
Malign MT	17	1	5.88	4	23.53	12	70.59	-	-
Genel MT	52	7	13.46	20	38.46	22	42.31	3	5.77

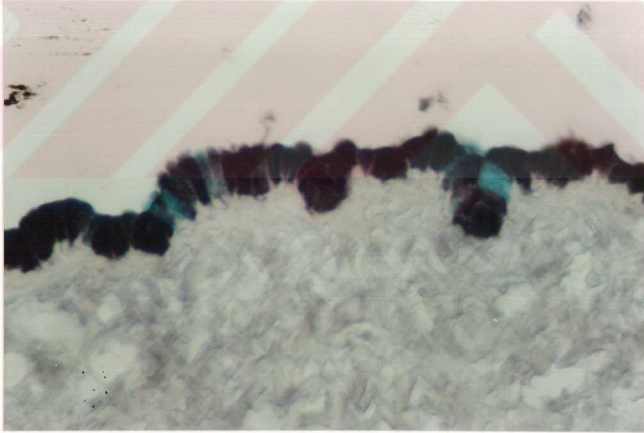
Yüksek demir diamin (YDD) ile sülfamüsinlerin boyanma özellikleri Tablo-18'de gösterildi. YDD asidik mukopolisakkaritleri; sülfatlanmış (sülfamüsin=siyah renk) ve sülfatlanmamış (sialomüsin=mavi renk) müsinlere ayırmaktadır. YDD ile sülfomüsinler siyah renk, sialomüsinler mavi renk boyandı (Resim-16,17,18). BMT'lerin %38.46'sında, HMT'lerin %44.45'inde, MMT'lerin %35.30'unda (+)'lik sulfamüsin boyanması izlendi.

Tablo 18: Müsinöz tümörlerin YDD boyanma özelliği (sülfomüsinler=siyah renk).

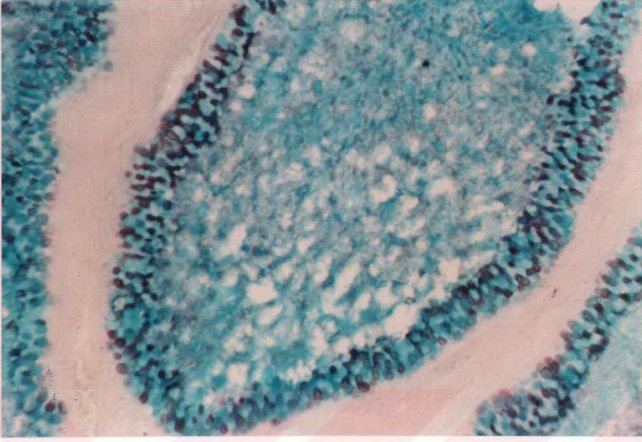
	Olgu Sayısı	+++		++		+		(-)	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%	Olgu S.	%
Benign MT	26	2	7.69	2	7.69	10	38.46	12	46.16
Hudut MT	9	3	33.33	1	11.11	4	45.45	1	11.11
Malign MT	17	4	23.53	5	29.41	6	35.30	2	11.76
Genel MT	52	9	17.31	8	15.38	20	38.46	15	28.85



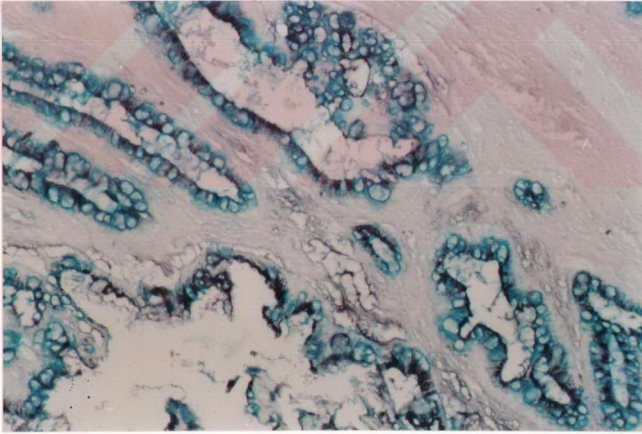
Resim 15: Müsinöz tümörlerde müsin sekresyonu.MCx440.



Resim 16: Benign müsinöz tümörde sülfomüsin (siyah) ve sialomüsin (mavi) içeriği.YDDx110.



Resim 17: Hudut müsinöz tümörde YDD boyanma özelliği.
YDDx440.



Resim 18: Malign müsinöz tümörde YDD boyanma özelliği.
YDDx110.

Genel olarak müsinöz tümörlerin %17.31'i (+++), %15.38'i (++) , %38.46'sının (+)'lik sulfomüsin içerdiği dikkati çekti.

Müsinöz tümörlerin genel olarak PAS, AB, PAS+AB, MC ve YDD ile boyanma özellikleri (+, ++, +++ boyanmaların totali) Tablo-19'da gösterildi. BMT'lerin %53.85'i YDD ile pozitif boyanırken diğer histoşimik boyalarla %80'nin üzerinde pozitif sonuç alındı. HMT ve MMT'lerde tüm yöntemlerle %85'in üzerinde pozitif boyanma saptandı. Tüm histoşimik yöntemlerle tümör tipleri arasında önemli bir boyanma farkı izlenmedi. Yalnız YDD ile siyah renkte boyanan sulfomüsinler BMT'lerin %53'ünde mevcut iken, HMT ve MMT'lerin %88'inde saptandı.

Tablo 19: Müsinöz tümörlerin genel olarak histoşimik boyanma özellikleri.

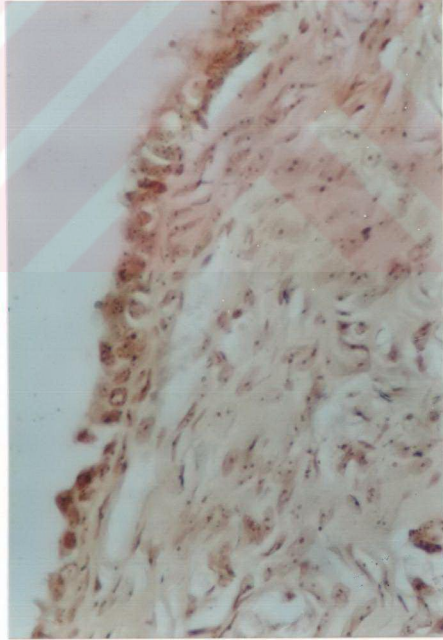
	Olgu Sayısı	PAS		AB		PAS+AB		MC		YDD	
		Olgu	S. %	Olgu	S. %	Olgu	S. %	Olgu	S. %	Olgu	S. %
Benign MT	26	25	96.15	23	88.46	24	92.31	23	86.46	14	53.85
Hudut MT	9	9	100.00	7	77.78	9	100.00	9	100.00	8	88.89
Malign MT	17	17	100.00	16	94.12	17	100.00	17	100.00	15	88.24
Genel MT	52	51	98.08	46	88.46	50	96.15	49	94.23	37	71.15

Müsinöz tümörlerde AgNOR yöntemi ile boyanan nukleoler organize edici bölgeler 100 büyük büyütme alanında sayıldı ve her bir olgunun ortalama AgNOR değeri Tablo-20'de verildi.

Tablo-21'de tümör tiplerine göre minimum, maximum ve ortalama AgNOR değerleri gösterildi (Resim-19). BMT'lerin

Tablo 20: Müsinöz tümörlerde her olgudaki nukleoler organize edici bölgelerin ortalama değerleri.

Benign M.T.		Hudut M.T.		Malign M.T.	
1. olgu	3.58	1. olgu	7.87	1. olgu	6.20
2. olgu	4.03	2. olgu	6.63	2. olgu	7.02
3. olgu	3.97	3. olgu	6.52	3. olgu	9.30
4. olgu	2.90	4. olgu	7.74	4. olgu	7.01
5. olgu	3.60	Ort.NOR:	7.19	5. olgu	8.28
6. olgu	6.35			6. olgu	6.97
7. olgu	3.68			7. olgu	6.60
8. olgu	3.42			8. olgu	6.70
9. olgu	4.78			Ort.NOR:	7.26
10. olgu	3.13				
11. olgu	4.01				
12. olgu	4.16				
13. olgu	6.45				
14. olgu	3.98				
15. olgu	4.35				
16. olgu	4.25				
17. olgu	6.65				
18. olgu	5.93				
Ort.NOR :	4.40				



Resim 19:

Müsinöz tümörlerde nukleoler organize edici bölgeler, AgNORx440.

18'inde, HMT'lerin 4'ünde, MMT'lerin 8'inde AgNOR sayıldı. Bu olgulardaki ortalama AgNOR değerleri BMT'lerde 4.40, HMT'lerde 7.19, MMT'lerde 7.29 bulundu. Bu sonuçlarla nukleoler organize edici bölgelerin BMT'lerde düşük, HMT ve MMT'lerde yüksek ve birbirine yakın olduğu bulundu.

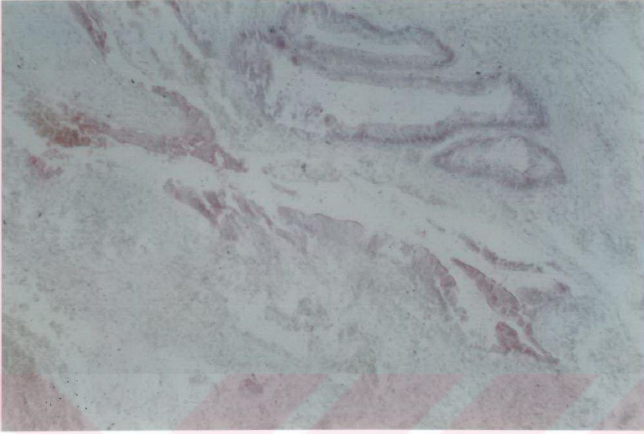
Tablo 21: Müsinöz tümörlerde AgNOR değerleri.

	Olgu S.	Minimum	Maximum	Ortalama
Benign MT	18	2.90	6.65	4.40
Hudut MT	4	6.52	7.87	7.19
Malign MT	8	6.20	9.30	7.26

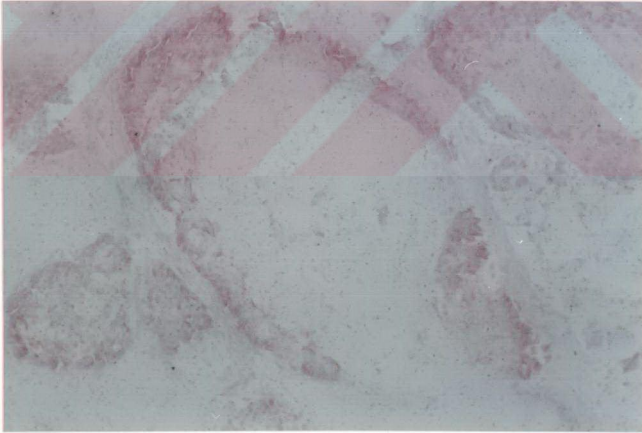
Tablo-22'de gösterildiği gibi CEA, BMT'lü 6 olguda, HMT'lü 5 olguda ve MMT'lü 7 olguda uygulandı (Resim-20,21). BMT'lerin hiçbirinde pozitiflik saptanmaz iken, HMT'lerin %40'ında, MMT'lerin %57.14'ünde pozitif boyanma gözlemlendi. Genel olarak CEA uygulanan 18 müsinöz tümürlü olgunun %33.33'ünde pozitif boyanma saptandı.

Tablo 22: Müsinöz tümörlerde CEA boyanma özelliği.

	Olgu Sayısı	CEA (-)		CEA (+)	
		Olgu S.	%	Olgu S.	%
Benign MT	6	6	100.00	-	-
Hudut MT	5	3	60.00	2	40.00
Malign MT	7	3	42.86	4	57.14
Genel MT	18	12	66.67	6	33.33



Resim 20: Hudut müsinöz tümörde karsinoembriyonik antiijen (CEA) ile pozitif boyanma.CEAx110.



Resim 21: Malign müsinöz tümörde CEA ile pozitif boyanma. CEAx440.

TARTIŞMA

Over yüzey epitelinden gelişen müsinöz tümörler overin seröz tümörlerine oranla daha az görülür ve seröz tümörlerde olduğu gibi benign, hudut ve malign olmak üzere üç grupta toplanır (5,10,27,58). Hudut ve malign müsinöz tümörleri birbirinden ayırmak, seröz karşıtlarına göre daha zordur. Malign olgularda kesin stromal invazyonu göstermek her zaman olası değildir (31).

Müsinöz tümörler değişik yönleri ile pekçok çalışmaya konu olmuştur. Özellikle hudut müsinöz tümörleri değerlendirmede çok fazla kriterler kullanılmış, bu nedenle bu grup tümörlerin görülme sıklığı ile ilgili değerlerde büyük farklılıklar ortaya çıkmıştır. Genellikle tüm müsinöz tümörlerin %17-52'sinin hudut olgular olduğu kabul edilmektedir (6,26,50,66).

Müsinöz tümörlerin kökeni halen tartışmalıdır (27). Bazı müsinöz tümörlerde endoservikal tipte hücreler yanısıra intestinal tipte goblet hücrelerine, arjentafin ve arjirofil endokrin hücrelere ve de paneth hücrelerine rastlanması, ayrıca müsinöz tümörlerin %5 kadarının kistik teratomlarla beraberliği, bazı otörlerce, müsinöz tümörlerin endodermal komponent yönünde gelişme gösteren monodermal teratomlar olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (10,27,57). Diğer taraftan müsinöz kistadenomlar içinde seröz ve endometrioid tümörlerin, Brenner tümörüne ait alanların varlığı bu grup tümörlerin müllerian kökenli olduğunu destekleyen bulgulardır (4,10,45,48,55,67,78).

Müllerian epitelin değişik hücre tiplerine diferansiye olma özelliği, bunun bir uzantısı olan ovaryum yüzey epitelinde zaman zaman müsinöz metaplazinin gelişmiş olmasının gözlenmesi müsinöz tümörlerin metaplastik orijinli olduğunu destekler (10,22,67). Bu arada endodermal sinus tümörü, sertoli-leydig hücreli tümör ve karsinoid tümör ile ilişkili ender müsinöz tümörler de bildirilmiştir (48,57,59,78). Bu çalışmada benign müsinöz tümörlü tek bir olguda matür kistik teratom, bir diğer olguda Brenner tümörü ile beraberlik gözlenmiştir. Toplam 57 müsinöz tümörün %45.61'i (26 olgu) BMT, %19.30'u (11 olgu) HMT ve %35.09'u (20 olgu) MMT grubunda yer almaktadır. Kaynaklarda müsinöz tümörlerin %75-85'inin benign, %10-15'inin hudut ve %5-10'unun malign olduğu bildirilmektedir (27). Çalışma grubunda yer alan hudut ve malign müsinöz tümör olgularının kaynaklarda belirtilenlerden daha yüksek oranda görülmesi konsültasyon vakalarının sayısındaki çoklukla açıklanabilir.

Benign müsinöz tümörlerin en sık 3. ve 5. dekadlarda, HMT'lerin 5. dekatta, MMT'lerin 4. ve 7. dekadlar arasında en sık görüldüğü belirtilmektedir (27,31). Çalışma grubumuzda genel olarak müsinöz tümörlerin en sık 3., 4. ve 7. dekadlarda görülmüş olduğu dikkati çeken bir özelliktir. Benign müsinöz tümörler en sık 3. ve 4. dekadlarda, HMT'ler 4. ve 6., malign müsinöz tümörler ise en sık 6. ve 7. dekadlarda izlenmiştir. Bu da bize benignden maligne doğru gidildikçe görülme yaşının arttığını göstermektedir. Bu özellikte kaynaklarla uyum içindedir.

Daha önce de belirtildiği gibi üzerinde en çok çalışılan

hudut müsinoz tümörlerdir. Bu grubun yaş ortalaması Hart ve arkadaşları (31)'nin çalışmalarında 35 olarak belirtilmiştir. Rutgers ve arkadaşları (63,64), iki ayrı seride yaş ortalaması 34 ve 35 olarak belirtir iken, Bostwick ve arkadaşları (11) 41 olarak belirtilmektedirler. Bu çalışmada HMT olgularında yaş ortalaması 40.64'tür. Birçok çalışmada HMT'lerin 9-70 yaş arasında görüldüğü vurgulanmaktadır (11,31). Biz çalışmamızda HMT'leri 16-60 yaşlar arasında izledik.

Müsinoz tümörler makroskopik olarak multiloküler ve genellikle büyük hacimli lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (10,27). Ancak bazı tümörlerin 1 cm. gibi küçük çaplarda izlendiği de belirtilen özellikler arasındadır (10,13,27). Malign müsinoz tümörlerde solid tümör alanlarına, hemoraji ve nekroza, hudut olgulardakine oranla daha sık rastlanmaktadır (10,44,58). Çalışma grubumuzda yer alan tümörlerin çapları 3-30 cm. arasında değişme göstermektedir. Benign müsinoz tümörlerde ortalama çap 11 cm., hudut müsinoz tümörlerde 17 cm., malign müsinoz tümörlerde 16 cm. olarak bulunmuştur. Benign müsinoz tümörlerin %69.23'ü çok gözlü iken HMT'lerin tamamı, malign müsinoz tümörlerin %90'ı multiloküler olarak izlenmiştir. Malign müsinoz tümürlü olgular içersinde sadece birinde tümör solid görünümüyle dikkati çekmiş ve nekroz odakları içermiştir. Bütün yukarıda tanımlanan bu özellikler kaynaklarla uyum içindedir.

Kaynaklara bakıldığında benign müsinoz tümörlerin %5-10'u, hudut tümörlerin %6.8'i ve malign müsinoz tümörlerin yaklaşık %30'u bilateral olarak gözlenmiştir (2,10,13,18,27,80). Çalışma-

mızda benign müsinöz tümörlerin %7.70'ini, malign tümörlerin %20'sini bilateral olarak saptadık. Hudut müsinöz tümörlü olgularımızın hiçbirinde bilateraliteye ait bir kayıt gözlenmemiştir. Özellikle hudut ve malign olgularda bilateralite oranının düşük olması kayıtların yeterli olmaması ile açıklanabilir.

Overin müsinöz tümörlerinin en ağır komplikasyonlarından biri olan psödomiksoma peritonei'nin kaynaklardaki görülme oranı %2-5'tir (18). Ayrıca psödomiksoma peritonei varlığında over tümörünün sıklıkla bilateral olduğu da belirtilmektedir (65,77). Psödomiksoma peritonei genellikle hudut ve malign müsinöz tümörlerin bir komplikasyonudur. Ancak, bazan benign müsinöz tümörlerde de bu komplikasyonlar gözlenmiştir. Bu çalışmada psödomiksoma peritonei benign müsinöz tümörlü olgunun hiçbirinde görünmez iken hudut müsinöz tümörlü olguların birinde ve malign müsinöz tümörlü olguların da ikisinde (%10) gözlenmiştir. Malign müsinöz tümörlü bu iki olguda da tümör bilateral olarak saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmada müsinöz tümörlerde %5.26 oranında psödomiksoma peritonei saptanmıştır ve bu sonuçlarda kaynaklara uymaktadır.

Bu çalışmada müsinöz tümörler histolojik olarak Hart ve arkadaşları (31)'nin tanımladığı kriterler kullanılarak benign, hudut ve malign olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Benign müsinöz tümörlü olguların tümü tek sıralı epitel, hudut müsinöz tümörlü olguların %54.55'i 2-3 sıralı, %45.45'i 3-2 sıralı epitel gösteriyordu. Buna karşın malign müsinöz tümörlü olguların

tümünde epitel stratifikasyonu 4 ve 4'ün üzerinde idi. Ayrıca malign müsinöz tümörlü olguların tümünde stromal invazyon gözlemlendi. Hart ve arkadaşları (31) tarafından 2 veya 3 sıralı nükleer stratifikasyon gösteren (4 tabakadan daha az) ve ovaryal stromal invazyon göstermeyen tümörler hudut; 4 ve daha fazla stratifikasyon gösteren müsinöz tümörler stromal invazyon yokluğunda dahi karsinom olarak tanımlanmaktadır. Diğer bazı otörler hudut müsinöz tümörleri malign müsinöz tümörlerden ayırmada nükleer stratifikasyonun kullanılma gerekliliğini şüphe ile karşılamaktadırlar (3,60,62). Nitekim son yıllarda Sumitran ve arkadaşları (75), overin hudut müsinöz tümörlerinde histolojik derecenin prognostik önemi üzerinde bir çalışma yapmışlar ve çalışmalarında Hart ve arkadaşları (31)'nin kriterlerin doğru olduğunu desteklemişlerdir. Sumitran ve arkadaşları (75) hudut müsinöz tümörleri hücre stratifikasyonu, nükleer özellikler ve mitoz sayısına bakarak 4 dereceye ayırmışlardır. Yine aynı araştırmacılara göre 4. derecedeki tümörlerde hücre stratifikasyonu 4 ve 4'ün üzerinde, mitoz sayısı da 10'dan fazla idi. Bu çalışmada evre I HMT'li 53 olgu incelenmiş, 4. dereceye dahil edilen 12 hastadan üçünde rekürrens ve tümörün yayıldığı gözlemlenmiştir. Bu da epitel stratifikasyonunun 4 ve 4'ün üzerinde olmasının malignite lehine bir bulgu olduğunu desteklemektedir. Bir diğer deyişle Hart ve arkadaşlarının kriterlerini haklı çıkarmaktadır. Nitekim biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada 4 ve 4'ün üzerinde epitel stratifikasyonu gösteren tümörlerin tümünde stromal invazyonu gösterdik. Kuşkusuz bu da her olgudan alınan çok sayıdaki parçadan hazırlanan parafin kesitlerinin rolüne bağlı idi.

Benign müsinöz tümörlerde pleomorfizm ve sitolojik atipi görülmezken, hudut müsinöz tümörlerde düzensiz, hiperkromatik nukleus, belirgin nukleolus ve sitolojik atipi saptanmaktadır (18). Bu çalışmada benign müsinöz tümörlerin hiçbirinde mitoz, nukleer atipi ve nukleolus belirginliğine rastlanmadı. Kromatin olguların %73.08'inde homojen bir dağılım gösteriyordu. Hudut müsinöz tümörlerde mitoz ortalaması 3.32 idi ve ayrıca olguların %54.55'inde hafif nukleer atipi ve homojen kromatin dağılımı, %27.27'sinde nukleolus belirginliği gözlemlendi. Malign müsinöz tümörlerde ise mitoz ortalaması 9.35 idi ve olguların %55'inde şiddetli nukleer atipi, %90'ında kromatin dağılımında kaba granüler görünüm ve nukleolus belirginliği mevcut (Tablo 10).

Kaynaklarda müsinöz tümörlerin histoşimik incelemelerinde çoğu olguda intestinal tip müsin gösterilmiştir (20,23). Fenoglio ve arkadaşları (22), pür endoservikal, intestinal-endoservikal tipte mikst müsinöz kistadenomlar tanımlamışlardır. Langley ve arkadaşları (43) yaptıkları çalışmada ise 17 müsinöz kistadenom olgusunun 13'ünde epitelin endoservikal tipte geriye kalan 4'ünde ise intestinal tipte olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada müsinöz tümörlerin %35'inde intestinal tip, %64.91'inde endoservikal tip hücreler baskın özelliklerdi. İntestinal tip metaplazi benign müsinöz tümörlerin %15.38'inde, hudut müsinöz tümörlerin %45.45'inde ve malign müsinöz tümörlerin %55'inde gözlenmiştir. Müsinöz tümörlerde intestinal tip metaplazi oranı arttıkça maligniteye dönüşme oranında daha yüksek olduğu saptanan bir diğer özellikti.

Benign ve hudut müsinoz tümörlerin stroma özelliği büyük farklılık göstermedi. Malign müsinoz tümörlerde epitelial komponent arttıkça araya sıkışan stroma adeta daha hipersellüler bir görünüm taşıyordu (18). Kaynaklar üzerinde durulan bir diğer nokta stromal luteinizasyonunun varlığı idi ve pekçok çalışmada benign müsinoz tümörlerde %25 oranında bir diğer deyişle oldukça yaygın stromal luteinizasyona rastlandığı belirtilmektedir (34,52). Bu çalışmada benign müsinoz tümörlerin %34.62'sinde, hudut müsinoz tümörlerin %46.86'sında ve malign müsinoz tümörlerin yarısında stroma sellülerdi. Benign müsinoz tümörlü olguların yalnızca birinde stroma luteinizasyon izlendi. Tablo 12'de de görüldüğü gibi stromanın sellüler özelliği benignden malign tümörlere gidildikte artıyordu. Bazı yayınlarda stroma içine sızan mukusa karşı gelişen yabancı cisim tipi dev hücreleri ve osteoklast tipi dev hücrelerini içeren sarkoma benzer mural nodüller tanımlanmıştır (10,27,53,54). Biz bu tür değişikliklere hiç rastlamadık.

Sonuç olarak servikal tip metaplazinin ve intestinal tip metaplazinin baskın olduğu hudut müsinoz tümörler ile malign müsinoz tümörlerde stratifikasyon, mitoz, nükleer atipi ve nukleolus belirginliği karşılaştırıldığında; intestinal tip metaplazinin baskın olduğu hudut ve malign müsinoz tümörlerde stratifikasyonun, mitoz sayısının daha fazla olduğu, nükleer atipi derecesinin arttığı ve nukleolusların daha yaygın bir biçimde olduğu saptandı. Böylece intestinal tip metaplazinin ön planda olduğu olgularda maligniteye dönüşme oranının daha fazla olacağı düşünöldü ve bir diğer deyişle intestinal

metaplazinin yoğun olduğu olgularda daha dikkatli olma gereği ortaya çıktı.

Yapılan histolojik çalışmalarla müsinöz tümörlerdeki intrasitoplazmik ve ekstrasitoplazmik mukus boyama özellikleri gösterilmiştir (29). Biz bu çalışmada PAS, Diastazlı PAS, PAS+AB, Mucicarmen, yüksek demir diamin boyaları uygulayarak müsinöz tümörlerdeki mukus içeriğinin nitelik ve niceliklerini değerlendirdik. Yüksek demir diamin asidik mukopolisakkaritlerden intestinal tip sulfomüsinleri siyah, sialomüsinleri mavi renkte boyamaktadır. Çalışmada benign müsinöz tümörlerin %53.85'inde, hudut müsinöz tümörlerin %88.89'unda ve malign müsinöz tümörlerin %88.24'ünde sulfomüsin gösterildi. Bu da bize bu tür tümörlerin oldukça fazla miktarda sulfomüsin içerdiğini ve ayrıca yüksek demir diaminin intestinal tip mukusu belirlemede değerli bir boya yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır.

Diagnostik histopatolojide son yıllardaki AgNOR'a olan ilgi nedeniyle Griffiths ve arkadaşları (30) seröz ve müsinöz over tümörlerinde ek tanı yöntemi olarak AgNOR'ı kullanmışlardır. Bu araştırmacılar Howat ve arkadaşları (32)'na benzer biçimde nukleolustaki tanecikleri değil, grupları sayma yoluna gitmişlerdir. Sonuçta benign müsinöz tümörlerin hudut ve malignlere oranla düşük NOR değerleri taşıdığını gözlemişlerdir. Buna karşın hudut müsinöz tümörler ile malign müsinöz tümörler arasında NOR yönünden büyük farklılıklara rastlamamışlardır. Yine aynı araştırmacılar benign seröz kistadenomlar ile hudut seröz tümörler arasında NOR açısından

anlamlı bir farka rastlamamışlardır. Ayrıca seröz kistadenokarsinomlar, hudut seröz tümörlere oranla oldukça yüksek AgNOR sayısına sahipti. Biz bu çalışmada benign müsinöz tümörlerde 4.40, hudut müsinöz tümörlerde 7.19 ve malign müsinöz tümörlerde 7.26 gibi büyük AgNOR değerleri saptadık. Söz konusu bu çalışmada Croker ve arkadaşları (17)'nin kullandığı gümüş boyama yöntemi kullanıldı ve 100 hücrenin nukleusundaki NOR tanecikleri sayıldı. Hudut müsinöz tümörler ile malign müsinöz tümörlerde AgNOR değerlerinin birbirine çok yakın olduğu gözlemlendi. AgNOR sayımının hudut müsinöz tümörler ile malign müsinöz tümörleri ayırmada ek tanı yöntemi olamayacağı sonucuna varıldı. Bu da kaynaklarla uygunluk gösteriyordu. AgNOR yönteminin tanı değeri formalinle fikse edilmiş dokularda tartışmalı olduğu bildirilmektedir (12,30).

Gerek seröz gerekse müsinöz tümörlerde karsinoembriyonik antijen içeriği semikantitatif olarak değişik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Karsinoembriyonik antijenin malign müsinöz tümörlerde çok yüksek (%100), benign müsinöz tümörlerde çok düşük veya negatif olduğu gözlenmiştir. Hudut müsinöz tümörlerde ise %50-80 oranında karsinoembriyonik antijen pozitifliği gözlenmiştir (3,16). Bu çalışmada benign müsinöz tümörlü 6 olgu, hudut müsinöz tümörlü 5 olgu ve malign müsinöz tümörlü 7 olguda karsinoembriyonik antijen immünohistoşimik yöntem ile gösterilmeye çalışıldı. Benign müsinöz tümörlü olguların hiçbirinde boyanmaya rastlanmadı. Buna karşın hudut müsinöz tümörlü olguların %40'ında, malign müsinöz tümörlü olguların

%57'sinde karsinoembriyonik antijen pozitif. Bu da hudut müsinöz tümörler ve malign müsinöz tümörlerde CEA'nın daha yüksek oranda pozitif olduğunu desteklemektedir.

Kaynaklara bakıldığında bazı çalışmaların bu grup tümörlerin DNA içeriğine yönelik olduğu gözlenir. Örneğin Weiss ve arkadaşları (79) overin müsinöz tümörlerinin DNA içeriği ile ilgili yaptıkları çalışmada; benign müsinöz tümörlerde diploidten tetraploidiye kadar değişen DNA dağılımına, hudut müsinöz tümörlerin %33'ünde aneuploid, %67'sinde diploid ve tetraploid değerlere, malign müsinöz tümörlerin tümünde aneuploid DNA içeriğine rastlanmıştır. Böylece flow-cytometry'nin tüm tümörlerde olduğu gibi müsinöz tümörlerin ayırımında faydalı bir ek tanı yöntemi olabileceği düşünülebilir.

Bilateral over tümörlerinin, unilateral over tümörlerinden daha malign olma eğilimli olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Örneğin Koonings ve arkadaşları (42) bilateral tümörlü kadınların, unilateral tümörlü kadınlara oranla 2.6 misli artan bir malignite riski taşıdığını bulmuşlardır. Bu çalışma grubunda benign müsinöz tümörlerde bilateralite oranı %7.70, malign müsinöz tümörlerde %20'dir. Ayrıca malign müsinöz tümörlü olguların yarısında psödomiksoma peritonei saptanmıştır. Bu da bize bilateral over tümörlerinde komplikasyon oranının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Tüm over tümörlerinde olduğu gibi müsinöz tümörlerde de preoperatif ve postoperatif batın yıkama sıvısının sitolojik

değerlendirilmesi yapılmalıdır. Kanbour ve arkadaşları (38)'nin rektospektif olarak yaptıkları çalışmada HMT'li olgularda batın yıkama sıvısında tümör hücresi gözlenmemiş iken hudut seröz tümörlerin ortalama yarısından fazlasında tümör hücreleri gözlenmiştir. Bu çalışmamızda, HMT'li 3 olgudan gönderilen batın yıkama sıvısında sitolojik inceleme yapıldı ve hiçbirinde tümör hücresi görülmedi.

Benign müsinöz tümörlerde uygun sağaltım şekli, bilateral olma özelliği nedeniyle, karşı tarafın overin dikkatle incelenmesi şartıyla hastalıklı overin çıkarılmasıdır. Bu çalışma grubunda BMT'li olguların %88.46'sında USO ve %11.54'ünde BSO uygulanmıştır. BSO uygulanana olguların ikisinde tümör bilateraldi. Diğer hasta ise postmenopozal dönemde bir kadındı.

Evre IA hudut müsinöz tümörlü kadınlarda over fonksiyonlarının bitmesi istenmiyorsa ve de karşı over olaya katılmamış ise USO yeterli bir sağaltım şeklidir (10,18,60,61,70). İleri derecede proliferasyon gösteren, bilateral tümörlü yaşlı hastalarda BSO+TAH önerilen tedavi şeklidir (11,18,31,44). Ekstraovarian yayılım gösteren olgularda daha radikal bir cerrahi girişimden söz edilmekte ve postoperatif adjuvan terapi eklenmektedir (27). Çoğu araştırmacı adjuvan sağaltım olmadan çok iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmekte ve Evre IA ve IB gibi lokalize HMT'ler için radyasyon tedavisi ve kemoterapinin gerekli olmadığını vurgulamaktadırlar (11,15,31). Çalışma grubunda HMT'lerin %90.91'inde (10 olgu) USO ve %9.09'unda BSO+TAH uygulandı ve sonuncu hasta postmenopozda idi.

Malign müsinöz tümörlerde en iyi sağaltım yöntemi BSO+TAH ve omentektomidir. Radyoterapi ve kemoterapi eklenebilir (18). Malign müsinöz tümörler psödomiksoma peritonei'nin en sık nedenidir ve geç ekstraperitoneal rekürrensler ile karakterlidir (25,49). Bu alışma grubunda MMT'lerin %95'ine BSO+TAH ve %5'ine BSO uygulanmıştır.



Ö Z E T

Overin müsinöz tümörleri serözlere oranla daha sıklıkla karşımıza çıkan ve yaklaşık %10-20'si bilateral olan tümörlerdir. Over yüzey epitel tümörleri içersinde sınıflandırılmakla birlikte histogenezi ile ilgili tartışmalar halen sürüp gitmektedir. Müsinöz tümörler seröz tümörlerde olduğu gibi benign, hudut ve malign olmak üzere üç grup içersinde toplanır. Özellikle hudut ve malign formları değerlendirmede kullanılan histolojik kriterlerde tam bir fikir birliğine varılabildiği söylenemez. Bu çalışmada Hart ve arkadaşları (31)'nin kriterleri kullanılarak benign, hudut ve malign olmak üzere değerlendirilen tümörler içersinde makroskopik, mikroskopik özellikler belirtilir iken özellikle hudut ve malignleri ayırmada kullanılması gereken kriterler bir kez daha gözden geçirilerek bunlar içersinde en güvenilir olanlar tespit edilmeye çalışıldı. Ayrıca çoğu kez büyük hacimlerle karşılaşılan tümörlerde tümörün yapısal özelliği nedeniyle ortaya çıkan tanı güçlüklerini yok etmek amacıyla ek tanı yöntemlerinden yararlanılma yoluna gidildi.

Çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 1985-1990 yılları arasında gelen benign, hudut ve malign müsinöz tümör tanısı alan 57 olgu yeniden gözden geçirildi. Bu olgularda makroskopik ve mikroskopik özellikler değerlendirilirken tümör hücrelerinin içerdiği mukopolisakkaritleri ortaya koymak için değişik histoşimik boyama yöntemlerinden yararlanıldı. Ayrıca proliferatif aktiviteyi ortaya koymak amacıyla tümör hücrelerindeki NOR bölgeleri sayıldı

ve ayrıca immunohistoşimik yöntemlerle CEA boyanma özellikleri araştırıldı.

Elliye di müsinöz tümörün %45.6'li (26 olgu) benign, %19.30'u (11 olgu) hudut ve %35.09'u (20 olgu) malign müsinöz tümörler grubunda yer aldı. Genel yaş ortalaması 43.25 idi ve en sık olarak 3., 4. ve 7. dekadlarda tümörlere rastlandı. Tümörlerin %10.53'ü bilateral di. Ortalama tümör çapı 13.86 cm. bulundu ve tümörlerin büyük bir bölümü multiloküler bir makroskopik özellikle karşımıza çıktı. Tümör hücrelerinin mukopolisakkarit içeriklerini ortaya koymak amacıyla uygulanan PAS, PAS+AB, MC boyamalarında gruplar arasında bir fark bulunmadı. Ancak YDD ile yapılan boyamada BMT'lerin %53'ü, buna karşın HMT ve MMT'lerin %88'i pozitif boyanma gösterdi. Nukleoler organize edici bölgelerin her hücredeki ortalama sayısı benignlerde 4.40, hudutlarda 7.19 ve malignlerde 7.26 olarak bulundu. Karsinoembriyonik antijen HMT'lerin %40'ında, MMT'lerin %57.14'ünde pozitif boyanma gösterirken BMT'lerin hiçbirinde boyanma saptanmadı.

Epitel stratifikasyonu BMT'lerde tek sıralı, HMT'lerde 2-3 sıralı idi ve MMT'lerde ise genellikle 4 ve 4'ün üzerinde bir stratifikasyon gösteriyordu. Benign müsinöz tümörlerde mitoz izlenmez iken mitoz sayısının ortalaması HMT'lerde 3.32, MMT'lerde 9.35 olarak bulundu. Nukleer atipi HMT'lerde hafif ve orta derecede iken MMT'lerde orta ve şiddetli idi. Nukleolus belirginliği HMT'lerde %27, MMT'lerde %90 olarak saptandı. Bir diğ er özellik ise intestinal tip epitelin bu tümörlerdeki varlığı

idi. Benign müsinöz tümörlerde %15.38, HMT'lerde %45.45, MMT'lerde %55 oranında bu tür bir epitele rastlandı.

Bu çalışmanın sonunda benign, hudut ve malign müsinöz tümörleri değerlendirmede Hart ve Norris'in kriterlerini kullanmanın oldukça güvenilir olduğu ortaya kondu. Çünkü biz bu kriterleri kullanarak yapmış olduğumuz incelemelerde 4 ve 4'ün üzerinde stratifikasyon gözlenen olguları malign olarak değerlendirdik ve binların tümünde dikkatli incelemelerle stromal invazyona rastladık. Ayrıca benign, hudut ve malign müsinöz tümörlerin birbirinden ayrılmasında YDD'in ek bir tanı yöntemi olabileceği gözlemlendi. Buna karşın AgNOR değerlerinin belirlenmesinin ancak benign ve diğer modelleri ayırmada ek tanı yöntemi olarak kullanılabileceği gösterildi. Çünkü hudut ve malign olgular arasında bu değerlerde çok büyük farklılıklar gözlenmedi. Dikkat çeken diğer özellik müsinöz tümörlerde yatsınamayacak oranda intestinal metaplazinin varlığı idi ve intestinal metaplazinin görülme oranı ile hudut ve malignlere değişme oranı arasında bir paralellik saptandı. Bu da müsinöz tümörlerde intestinal metaplazi varlığında daha dikkatli histolojik incelemeler yapılması gerektiğini ortaya koydu. Tümörlü olgular servikal tip metaplazi ile intestinal tip metaplazinin baskın olduğu HMT ve MMT'ler karşılaştırıldığında; intestinal tip metaplazi içeren HMT ve MMT'lerin daha fazla stratifikasyon, mitoz sayısı, nukleer atipi ve nukleolus belirginliği içerdiği gözlemlendi.

SONUÇLAR

Benign müsinöz tümörler; nukleer atipi, mitoz ve nukleolus belirginliği gibi özellikler taşımayan tek sıralı, silindirik, mukusla yüklü epitel hücreleri ile döşelidir.

Hudut müsinöz tümörler; 2 yada 3 sıra epitel stratifikasyonu gösteren 10 büyük büyütme alanında yaklaşık 3 mitoz içeren hafif derecede nukleer atipi ve bazan nukleolus belirginliği gösteren epitel özelliklerine sahip tümörlerdir.

Malign müsinöz tümörler; 4 ve 4'ün üzerinde hücre stratifikasyonuna sahip, 10 büyük büyütme alanında ortalama 9 mitoz içeren belirgin nukleer atipi ve buna ilişkin kaba granüler kromatin dağılımı gösteren nukleolus belirginliğine sahip epitel hücreleri ile döşeli tümörlerdir ve dikkatli incelemelerde tümörün çok büyük hacimlerde olmasına karşın stromal invazyon bulunabilir.

Müsinöz tümörlerde gözlenen bir diğer hücre tipi intestinal tip epitelin varlığıdır. Bir diğer deyişle intestinal metaplazidir ve intestinal metaplazinin görülme sıklığı huduttan maligne doğru gidildikçe artmaktadır.

Yüksek demir diamin ile siyah renkte boyanan sulfomüsinler HMT'lerden MMT'lere gidildikçe daha fazla saptanan bir mukopolisakkarit tipidir. Bu da bize YDD'in benignenden maligne doğru gidişi saptamada kullanılabilecek ek bir tanı yöntemi olabileceğini ortaya koymuştur.

Nukleoler organize edici bölgeler benignen maligne doğru gidildikçe artma göstermekle birlikte hudut ve malignleri ayırmada yardımcı bir tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmamıştır. Karsinoembriyonik antijen BMT'lerde çok düşük oranlarda buna karşın HMT'lerde %40 ve MMT'lerde %57.14 oranında pozitif boyanmıştır. Ancak hudut ve malignleri birbirinden ayırmada ek bir tanı yöntemi olarak kullanılmaz.

Overin müsinöz tümörlerinde doğru tanıya gidebilmede tümörün genellikle büyük hacimlerde olmasına bağlı, çok sayıda parça almak ve bunlarda dikkatli bir inceleme yapmak gerekmektedir.

K A Y N A K L A R

- 1-Aguirre P, Scully RE, Dayal Y, De Lellis RA: Mucinous tumors of the ovary with oryrophil cells. An immunohistochemical analysis. Am J Surg Pathol 8:345-356, 1984.
- 2-Allan MS, Hertig AT: Carcinoma of the ovary. Am J Obstet Gynecol 58:640-653, 1949.
- 3-Anderson MC, Beilby JOW, Fox H, Govan ADT (Chairman): Ovarian epithelial tumours of borderline malignancy: Pathological features and current status. The ovarian tumour panel of the royal college of obstetricians and gynaecologists. 27 Sussex Place, Regent's Park, London NW1 4 RG. Brit J Obstet Gynaecol 90:743-750, 1983.
- 4-Anderson MC, Path MRC: Endometrioid tumor of the ovary with mucinous and serous components. Am J Obstet Gynecol 113:686-690, 1972.
- 5-Anderson WAD: Pathology 6th edn. St Louis, CV Mosby, 1971, p 1547.
- 6-Aure JC, Hoeg K, Kalstad P: Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long term follow-up of 990 cases. Obstet Gynecol 37:1-9, 1971.
- 7-Bell DA, Scully RE: Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: A report of 21 cases. Human pathology 21:397-403, 1990.
- 8-Bettinger HF: A giant cell tumour of bone in a pseudomucinous cystadenoma of the ovary. Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Empire 60:230-232, 1953.

- 9-Bhagavan BS, Slavin RE, Goldberg J, Rao RN: Ectopic gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome. *Hum Pathol* 17:584-592, 1986.
- 10-Blaustein A: Pathology of the female genital tract. 2nd edition. New York, Springer-Verlag 1982, p 525-531.
- 11-Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL: Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. A clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer* 58:2052-2065, 1986.
- 12-Busch H, Daskal Y, Gyorkey F, Smetana K: Silver staining of nucleolar granules in tumor cells. *Cancer Research* 39:857-863, 1979.
- 13-Cariker M, Dockerty MB: Mucinous cystadenomas and mucinous cystadenocarcinomas of the ovary: A clinical pathologic study of 355 cases. *Cancer* 7:302-310, 1954.
- 14-Chaitin BA, Gershenson DM, Evans HL: Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 70 cases. *Cancer* 55:1958-1962, 1985.
- 15-Chambers JT, Merino MJ, Kohorn EI, Schwartz PE: Borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 159:1088-1094, 1988.
- 16-Charpin C, Bhan AK, Zurawski VR, Scully RE: Carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate determinant 19-9 (CA 19-9) localization in 121 primary and metastatic ovarian tumors. An immunohistochemical study with the use of monoclonal antibodies. *Int J Gynecol Pathol* 1:231-245, 1982.
- 17-Crocer J, Nar P: Nucleolar organizer regions in lymphomas. *Pathology* 151:111-118, 1987.

- 18-Czernobilsky B: Primary Epithelial Tumors of the ovary. In: Blaustein A (ed) Pathology of the female genital tract. 2nd edition, New York, Springer-Verlag 1982, p 511-560.
- 19-Czernobilsky B, Dgani R, Roth LM: Ovarian mucinous cystadenocarcinoma with mural nodule of carcinomatous derivation. A light and electron microscopic study. Cancer 51:141-148, 1983.
- 20-De Boer WGRM, Ma J, Nayman J: Intestine associated antigens in ovarian tumours: An immunohistological study. Pathology 13:547-555, 1981.
- 21-Fenoglio CM, Cottral GA, Ferenczy A, Richart RM: Mucinous tumors of the ovary. III: Histochemical studies. Gynecologic Oncology 4:151-157, 1976.
- 22-Fenoglio CM, Ferenczy A, Richart RM: Mucinous tumors of the ovary. Ultrastructural studies of mucinous cystadenomas with histogenetic considerations. Cancer 36:1709-1722, 1975.
- 23-Fenoglio CM, Ferenczy A, Richart RM: Mucinous tumors of the ovary. II: Ultrastructural features of mucinous cystadenocarcinomas. Am J Obstet Gynecol 125:990-999, 1976.
- 24-Ferenczy A, Richart RM: The female reproductive system. Dynamics of scan and transmission electron microscopy. New York, Wiley, 1974, p 291-309.
- 25-Fernandez RN, Daly JM: Pseudomyxoma peritonei. Arch Surg 115:409-414, 1980.
- 26-Fisher ER: Krieger JS, Skirpan PJ: Ovarian cystoma. Clinico-pathologic observations. Cancer 8:437-445, 1955.
- 27-Fox H: Obstetrical and Gynecological Pathology. 3rd edition. Vol I, Churchill Livingstone Edinburg London Melbourne and New York 1987, p 572-586.

- 28-Fox H, Kazzaz B, Langley FA: Argyrophil and argentaffin cells in the female genital tract and ovarian mucinous cysts. J Pathol Bacteriol 88:479-488, 1964.
- 29-Garcia-Bunuel R, Monis B: Histochemical observation on mucin in human ovarian neoplasms. Cancer 17:1108-1118, 1964.
- 30-Griffiths AP, Pickles A, Wells M: AgNORs in diagnosis of serous and mucinous ovarian tumours. J Clin Pathol 42:1311, 1989.
- 31-Hart WR, Norris HJ: Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behaviour. Cancer 31:1031-1045, 1973.
- 32-Howat AJ, Giri DD, Wright AL, Underwood JCE: Silver-stained nucleoli and nucleolar organizer region counts are of no prognostic value in thick cutaneous malignant melanoma. Pathology 156:227-232, 1988.
- 33-International Federation of Gynecology and Obstetrics: Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. Am J Obstet Gynecol 156:263-264, 1987.
- 34-Janovski NA: Paramanandhan TL: Ovarian tumors. Review of the literature and a case report. Cancer 22:1199-1207, 1973.
- 35-Jensen RD, Norris HJ: Epithelial tumors of the ovary. Occurrence in children and adolescents less than 20 years of age. Arch Pathol 94:29-34, 1972.
- 36-Joshi VV: Primary Krukenberg tumor of the ovary. Review of the literature and a case report. Cancer 22:1199-1207, 1968.
- 37-Kao GF, Norris HJ: Benign and low grade variants of mixed mesodermal tumor (adenosarcoma) of the ovary and adnexal region. Cancer 42:1314, 1978.

- 38-Kanbour A, Wagner J, Comisso J: Cytologic findings of borderline (low-grade) malignant tumors of the ovary. Acta cytologica 25:448, 1981.
- 39-Kent SW, McKay DG: Primary cancer of the ovary. An analysis of 349 cases. Am J Obstet Gynecol 80:430-438, 1960.
- 40-Klemi PJ: Pathology of mucinous ovarian cystadenomas. I: Argyrophil and argentaffin cells and epithelial mucosubstans. Acta pathologica et microbiologica scandinavia A 86:465-470, 1978.
- 41-Klemi PJ, Nevalainen TJ: Pathology of mucinous ovarian cystadenomas. II: Ultrastructural findings. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavia A 86:471-481, 1978.
- 42-Koonings PP, Grimes DA, Campbell K, Sommerville M: Bilateral ovarian neoplasms and the risk of malignancy. Am J Obstet Gynecol 162:167-169, 1990.
- 43-Langley FA, Cummins PA, Fox H: An ultrastructural study of mucin secreting epithelia in ovarian neoplasms. Acta Pathol Microbiol Scand (Suppl 80) 233:76-86, 1972.
- 44-Langley FA, Fox H: Ovarian tumours: Classification, histogenesis and aetiology. In: Fox H (ed) Obstetrical and gynecological pathology. 3 rd edition. Vol I Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne and New York 1987, p 542-555.
- 45-Lauchlan SC: Histogenesis and histogenetic relationship of Brenner tumors. Cancer 19:1628-1634, 1966.

- 46-LiVolsi VA, Merino MJ, Schwartz PE: Coexistent adenoservical adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma of ovary. A clinico-pathologic study of four cases. *Int J Gynecol Pathol* 1:397-401, 1983.
- 47-Louwerens JK, Schaberg A, Bosman FT: Neuroendocrine cells in cystic mucinous tumors of the ovary. *Histopathology* 7:389-398, 1983.
- 48-Mazur MT, Talbot WH, Talerman A: Endodermal sinus tumor and mucinous cystadenofibroma of the ovary. Occurrence in an 82-year-old woman. *Cancer* 62:2011-2015, 1988.
- 49-Michael H, Sulton G, Roth LM: Ovarian carcinoma with extracellular mucin production. Reassessment of "pseudomyxoma ovarii et peritonei" *Int J Gynecol Pathol* 6:298-312, 1987.
- 50-Nieminen U, Purola E: Stage and prognosis of ovarian cystadenocarcinomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 49:49-58, 1970.
- 51-Osborn LC: Pseudomyxoma peritonei. Report of seven cases. *Gynecologic Oncology* 1:195-202, 1973.
- 52-Pascal RR, Grecco LA: Mucinous cystadenoma of the ovary with stromal luteinization and hilar cell hiperplasia during pregnancy. *Human pathology* 19:179-180, 1988.
- 53-Prat J, Scully RE: Sarcomas in ovarian mucinous tumors. A report of two cases. *Cancer* 44:1327-1331, 1979.
- 54-Prat J, Scully RE: Ovarian mucinous tumors with sarcoma-like mural nodules. A report of seven cases. *Cancer* 44:1332-1344, 1979.
- 55-Prat J, Young RH, Scully RE: Ovarian mucinous tumors with foci of anaplastic carcinoma. *Cancer* 50:300-304, 1982.

- 56-Reagan JW: Histopathology of ovarian pseudomucinous cystadenoma. Am J Pathol 25:689-708, 1949.
- 57-Robboy SJ: Insular carcinoid of ovary associated with malignant mucinous tumors. Cancer 54:2273-2276, 1984.
- 58-Rosai J: Ackerman's surgical pathology. Vol II, 7th edition. Washington DC. Mosby Company 1989, p 1125-1127.
- 59-Roth LM, Cleary RE, Rosenfield RL: Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary; with an associated mucinous cystadenoma. An ultrastructural and endocrine study. Laboratory Investigation 31:648-657, 1974.
- 60-Russell P: The pathological assessment of ovarian neoplasms. I: Introduction to the common "epithelial" tumours and analysis of benign "epithelial" tumours. Pathology 11:5-26, 1979.
- 61-Russell P: Common epithelial tumours of the ovary. In: Fox H (ed) obstetrical and gynecological pathology. 3rd edition Vol I, Churchill Livingstone. Edinburgh London Melbourne and New York 1987, p 556-622.
- 62-Russell P, Wills EJ, Schweitzer P, Bannatyne PM: Mucinous ovarian tumors with giant cell mural nodules. Diagnostic Gynecology and Obstetrics 3:233-249, 1981.
- 63-Rutgers JL, Scully RE: Ovarian Müllerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. Cancer 61:340-348, 1988.
- 64-Rutgers JL, Scully RE: Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of müllerian type A clinicopathologic analysis. Cancer 61:546-554, 1988.

- 65-Sandenbergh HA, Woodduff JD: Histogenesis of pseudomyxoma peritonei. Review of nine cases. *Obstetrics and Gynecology* 49:330-345, 1977.
- 66-Santesson L, Kottmeier HL: General classification of ovarian tumors. In: Gentils F, Junqueira AC (eds) *Ovarian Cancer*. UICC Monograph Series, Vol II. New York, Springer-Verlag 1968, p 1-8.
- 67-Scully RE: Recent progress in ovarian cancer. *Human Pathol* 1:73-98, 1970.
- 68-Scully RE, Germ cell tumors of the ovary. In: Sturgis SH, Taymor ML (eds) *Progress in gynecology*, Vol V. New York, Grune and Stratton. 1970, p 343.
- 69-Scully RE: Ovarian tumors. *Am J Pathol* 87:686-720, 1977.
- 70-Scully RE: Tumors of the ovary and maldeveloped gonads (AFIP Fascicle 16, Second Series). Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1979, p 53-151.
- 71-Scully RE, Aguirre P, DeLellis RA: Argyrophilia, serotonin, and peptide hormones in the female genital tract and its tumors. *Int J Gynecol Pathol* 3:51-70, 1984.
- 72-Shanks HGI: Pseudomyxoma peritonei. *J Obstet Gynaec Brit Comm* 68:212-224, 1961.
- 73-Spicer SS: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. *J Histochemistry and Cytochemistry*. Vol:13, No:3 211-234, 1965.
- 74-Sporrong B, Alumets J, Clase L, Falkmer S, Hakanson R, Ljunberg O, Sundler F: Neurohormonal peptide immunoreactive cells in mucinous cystadenomas of the ovary. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 392:271-280, 1981.

- 75-Sumithran E, Susil BJ, Looi LM: The prognostic significance of grading in borderline mucinous tumors of the ovary. *Humanpathology* 19:15-18, 1988.
- 76-Szymanska K, Szamborski J, Miechowiecka N, Czerwinski W: Malignant transformation of mucinous ovarian cystadenomas of intestinal epithelial type. *Histopathology* 7:497-509, 1983.
- 77-Towers RP: A note on the origin of the pseudomucinous cystadenoma of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 63:253-254, 1956.
- 78-Waxman M, Damjanov I, Alpert L, Sardinsky T: Composite mucinous ovarian neoplasms associated with sertoli-leydig and carcinoid tumors. *Cancer* 47:2044-2052, 1981.
- 79-Weiss RR, Richart RM, Okagaki T, Cottral GA: DNA content of mucinous tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 103:409-424, 1969.
- 80-Woodruff JD, Bie LS, Sherman RJ: Mucinous tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 16:699-712, 1960.
- 81-Woodruff JD, Perry H, Genadry R, Parmley T: Mucinous cystadenocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 51:483-489, 1978.
- 82-Yocom LB, Budev H, Cosio JM: Microglandular hyperplasia in a mucinous ovarian cyst during pregnancy: A report of two cases. *Am J Clin Pathol* 81:806, 1984.