

Borderline Müsinöz Over Tümörleri: 26 Olguda Retrospektif Değerlendirme

BORDERLINE MUCINOUS TUMORS OF THE OVARY: RETROSPECTIVE EVALUATION IN 26 CASES

Sevil SAYHAN¹, Nilgün DİCLE¹, Merih HANHAN²

¹SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı

²SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Onkoloji Servisi

ÖZET

Amaç: Overin borderline müsinöz tümörlerini invaziv müsinöz karsinomlardan ayırmak için kullanılan histolojik kriterler çok tartışmalıdır.

Bu çalışmada, laboratuvarımızda tanı konulan overin 26 borderline müsinöz tümörü Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılı kriterleri kullanılarak tekrar değerlendirilip intestinal ve endoservikal benzeri alt gruplara ayrılmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 1996 - Mart 2001 tarihleri arasında incelenen tüm müsinöz tümörler bilgisayar kayıtlarından saptandı. Borderline Müsinöz Over Tümörü tanısı konulan 26 olgunun hematoxilen- eozin boyalı preparatları yeniden incelendi.

Bulgular: Overin borderline müsinöz tümörleri, tüm müsinöz tümörlerin %16,8'ini oluşturmaktadır. 26 olgumuzun 23'ü (%88,4) intestinal tip, 3'ü (%11,6) endoservikal tip olarak belirlenmiştir. Intestinal tip tümörlerin 17'si (%73,9) epitelyal atipili, 4'ü (17,3) intra epitelyal karsinomlu, 2'si (%8,6) mikroiinvaziv özelliktedir.

Psödomiksoma peritonei, 3 intestinal tip borderline müsinöz tümürlü olguda izlenmiş, endoservikal benzeri tipe ise saptanmamıştır. Overde endometriozis endoservikal benzeri tip 1 olguda saptanmış, intestinal tipe ise izlenmemiştir. Olguların ortalama 34,5 ay takip edilebilen 21'si hastalık bulgusu olmaksızın hayattadırlar.

Sonuç: Bu çalışmada Borderline Müsinöz Tümörler güncel tanı kriterleri kullanılarak yeniden gözden geçirildi ve izleme bilgileri ile birlikte histolojik subtiplerin tedavisi yönlendirilmede önemi olmadığı saptandı.

Anahtar sözcükler: Borderline müsinöz kistadenom, müsinöz kistadenokarsinom, over

SUMMARY

Objective: Histologic criteria for the distinction of ovarian mucinous borderline tumors from invasive mucinous carcinomas are controversial.

In this study, 26 mucinous borderline tumors were reviewed and subclassified into intestinal and endocervical like subtype by using World Health Organisation-2000 criteria.

Material and method: All mucinous tumors examined in our pathology laboratory during the time period of 1996 until March 2001 were reviewed. The painted hematoxilineosin preparations of 26 cases having the diagnosis of Borderline Mucinous Tumors were reexamined.

Results: Borderline ovarian tumors constitutes 16.8% of all mucinous tumors. Twenty three of our 26 cases (88.4%) were intestinal type, 3 cases (11.6%) were endocervical like type. Of the intestinal type, 17 tumors (73.9%) were with epithelial atypia, 4 tumors (17.3%) were with intraepithelial carcinoma, 2 tumors (8.6 %) were microinvasive.

Sevil SAYHAN

SSK Ege Doğumevi ve

Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

Patoloji Laboratuvarı

Yenişehir/İZMİR

Tel: 0 (232) 4494949/164

GSM: 0 533 5195414

e-posta: sevilseyhan@yahoo.com

Pseudomyxoma peritonei was observed in three cases with intestinal type mucinous borderline tumors but this finding was not exhibited in endocervical like type tumors. Endometriosis in the ovary was observed in one case of endocervical like type, but was not seen in any case of intestinal type.

Twenty one out of 26 cases are alive with no evidence of disease at an average of 34,5 months of follow up.

Conclusion: In this study Borderline Mucinous Tumors were reviewed using updated diagnosis criteria and the unimportance of histologic subtypes together with the observation information, in directing the treatment was determined.

Key words: Borderline mucinous cystadenom, mucinous cystadenocarcinoma, ovary

Müsinöz tümörler tüm over tümörlerinin %12-15'ini oluşturmaktadır. Bu tümörlerin çoğunluğu benign (%75), %10'u borderline ve %15'i karsinomlardır (1).

Borderline müsinöz tümörleri (BMT), müsinöz karsinomlardan ayırd etme amacı ile farklı tanı kriterleri kullanılmaktadır. 1970'li yılların başında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Obstetri ve Jinekoloji Federasyonu (FIGO) bu tümörleri döşeyici epitelin atıpkı ve benign lezyonlara göre daha fazla stratifikasyon gösteren, ancak stromal invazyon göstermeyen lezyonları olarak tanımlamıştır (2-6).

Özellikle müsinöz tümörlerde stromal invazyonun değerlendirilmesi seröz tümörlerden daha zordur. Kistadenomlarda glandların stromada düzensiz dağılımı yanlışlıkla invazyon olarak değerlendirilebilir. Bu sorunu çözmek için Hart ve Norris döşeyici epitelin dört kat yada daha fazla stratifikasyon gösterdiği lezyonlara noninvaziv karsinom tanısı konulabileceğini ileri sürmüşlerdir. Daha sonra Hart belirgin invazyon olmadığında malign sitolojik özelliklerin yada kribriform patternin karsinom tanısını destekleyeceğini eklemiştir (7,8). WHO ve Hart-Norrisin tanı kriterlerinin kullanıldığı serilerin karşılaştırmalı analizi; non-invaziv karsinomlar, borderline grupta içerilse de, içerilirse de olguların yaşam sürelerinde önemli bir fark görülmediğini ortaya koymaktadır (7,9).

Son zamanlarda Scully ve ark WHO'nun tanı kriterlerinin kullanılmasının sürdürülmesini ve BMT'lerin epitelyal atıpkı ve intraepitelyal karsinomlu olarak ayrılmasını önermişlerdir (1,10,11).

GEREÇ VE YÖNTEM

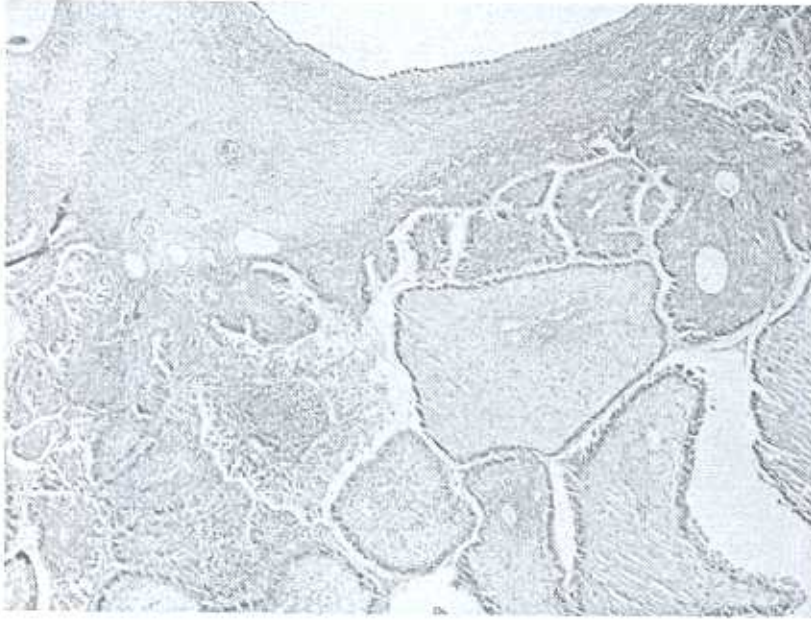
Ocak 1996-mart 2001 tarihleri arasında tanı konulan 26 olgunun hematoksilen-eozin boyalı preparatları

yeniden incelendi. Hastanemiz dışındaki merkezlerde tanı konup, konsültasyon için gelen olguların preparatları makroskopik değerlendirme imkanı sağlamadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

BMT'ler endoservikal benzeri ve intestinal tip olarak sınıflandırıldı (Resim 1-3). Her iki tümör grubu stromal invazyon açısından tekrar incelendi. Tüm grupta tümörün en büyük boyutunun her cm³ için 1 parça alındı. Mikroinvazyon için üst sınır $\leq 10\text{mm}^2$ olarak saptandı. Over stromasındaki müsin granülomları stromal invazyon olarak yorumlanmadı. Olguların hiçbirinde müral nodül görülmedi. Üç adet endoservikal tip olgudan 1'inde komşu alanda endometriozis mevcuttu.



Resim 1. Müsinöz borderline tümör. Kesit yüzünün multi-lobüler kistik görünümü



Resim 2. Endoservikal adenokarsinom tip BMT. Solda atipik ve çok stratlı epitelin görünümü (H-E)



Resim 3. İntestinal tip BMT. Solda epitelial atipili, sağda intraepitelial karsinomlu alanın bir arada görünümü (H-E)

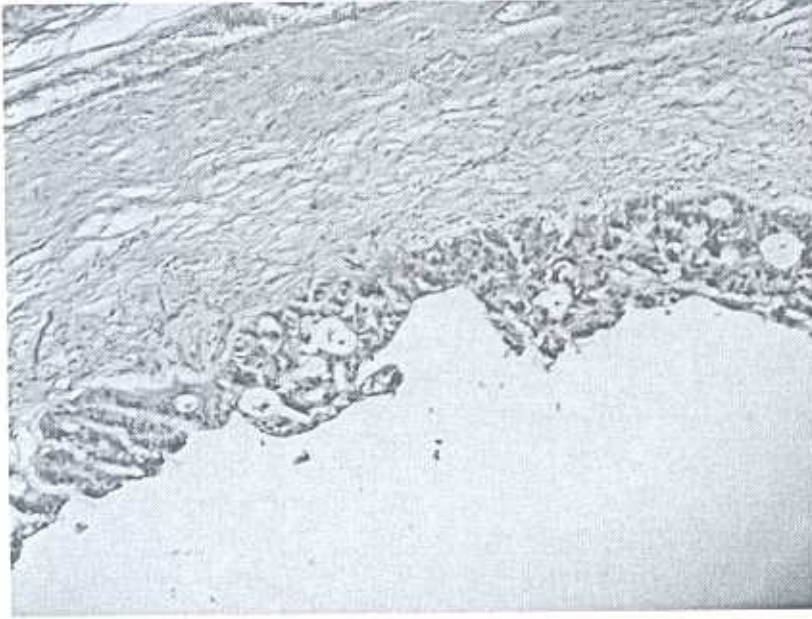
İntestinal tip tümörlerde epitelial atipi, üç kattan daha fazla stratifikasyon, kribrifor mite, stroma olmaksızın papiller yapı oluşumu araştırıldı (Resim 4,5).

Appendektomi materyallerinin incelenmesinde herhangi bir patoloji bulunmayan psödomyxoma peri-

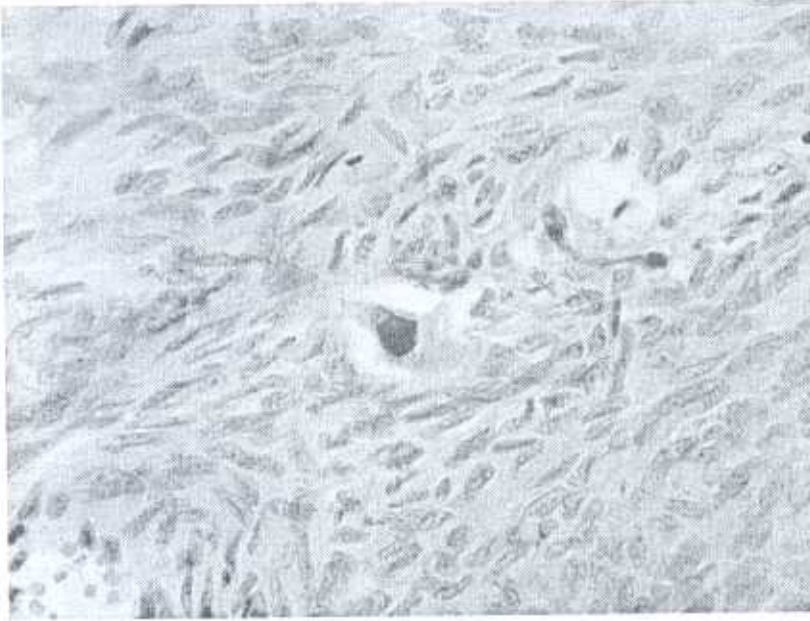
toneili (PP) 3 olgu çalışmaya dahil edildi. Psödomyxoma peritonei peritonda fokal olarak proliferasyon ve minimal sitolojik atipi gösteren mûsinöz epitel ile birlikte mûsin birikimi görüldüğünde tanımlandı. Epitelde az sayıda mitoz izlendi. Hastalardan 13'üne total

abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi, reproduktif dönemdeki 13'üne ise unilateral salpingooforektomi uygulandı. İntraoperatif kuşkula-

nilan 13 olguda, bu rezeksiyona ek olarak karşı overe biyopsi, omentektomi ve 14 olguda appendektomi yapıldı.



Resim 4. İntestinal tip BMT. Kübriform yapıdaki intraepitelyal karsinomlu alanın görünümü (H-E)



Resim 5. İntestinal tip BMT'de mikro invazyon (H-E)

Patolojik evreleme FIGO sistemine göre yapıldı. Postoperatif adjuvan kemoterapi psödomyxoma peritoneelli 2 hastaya 6 kür Taxol-Karboplatin şeklinde uygulandı.

Tüm histolojik subtiplere ait izleme bilgileri onkoloji servisi izlem kayıtlarından elde edildi. Bulguların değerlendirilmesinde tüm analizlerimiz SPSS 11.00 for Windows ile yapıldı. $p < 0,05$ istatüsel olarak anlamlı kabul edildi. Yaş ve tümör çapının gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Değişkenlerimize ait değerler ortalama \pm SS olarak verildi.

BULGULAR

Olguların yaşı ve tümör çapı açısından intestinal-endoservikal benzeri; intestinal tip intraepitelial karsinomlu-epitelial atipili, mikroinvazyonlu-mikroinvazyonsuz gruplar arasında istatüsel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Tablo).

Intestinal epitelial atipili ve mikroinvazyonsuz 3 hasta FIGO sistemine göre evre II olarak değerlendirildi. Diğer tüm hastalar evre I olarak saptandı. İzlenen

21 hasta ortalama 34,5 ay (10-70 ay) izlem sonucunda hastaliksız olarak yaşamaktaydı. Mikroinvazyonlu 1, mikroinvazyonsuz 4, toplam 5 intestinal tip borderline tümörlü hastaya ulaşılamadığı için izlenemedi (Tablo).

TARTIŞMA

BMT'leri müsinöz karsinomlardan ayırmada kullanılan başlıca kriter destrüktif stromal invazyondur (2,9). Gösterilebilen stromal invazyon olmadığında, Hart ve Norris dōşeyici atipik epitelin dört kat ya da daha fazla stratifikasyon göstermesi ile müsinöz tümörün non-invazif ya da intraepitelial karsinomlu olarak isimlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu grubun müsinöz karsinom içertsinde değerlendirilmesi prognoz açısından tartışmalara neden olmuş, Scully'nin önerisiyle daha sonra BMT'lere dahil edilmiştir (10,11).

Rodríguez ve Prat'ın çalışmalarında II intraepitelial karsinomlu BMT'ye sahip hastanın I. evrede ve nüks göstermediği görülmektedir (1).

Kaynaklarda nüks; 226 evre I intraepitelial karsinomlu BMT'de 12(%5,3), evre II ve III 250 tümörde 10(%4) olarak bildirilmektedir (1).

Tablo. Müsinöz borderline tümörlerde klinik-patolojik özellikler

n	Intestinal	Endoservikal	Mikro- invazyonsuz	Mikro- invazyonlu	Epitelial Atipili	Intraepitelial Karsinomlu
Olgu	23	3	21	2	19	4
Yaş (yıl)	43,00 \pm 15,29	40,67 \pm 18,90	42,29 \pm 14,98	48,00 \pm 25,46	43,63 \pm 15,48	40,67 \pm 16,18
Tümör Çapı (cm)	17,17 \pm 6,00	16,33 \pm 5,13	17,08 \pm 5,71	17,00 \pm 9,89	17,11 \pm 6,48	17,50 \pm 3,51
Evre						
FIGO I	20	3	18	2	16	4
FIGO II	3	-	3	-	3	-
FIGO III	-	-	-	-	-	-
FIGO IV	-	-	-	-	-	-
Olen Hasta	0	0	0	0	0	0
Hastalıklı yaşayan hasta	0	0	0	0	0	0
Hastaliksız yaşayan hasta	17	3	17	1	15	3
İzlenemeyen Hasta	5	0	4	1	4	1

Bu çalışmada borderline grupta incelenen intraepitelial karsinomlu 4 olgu evre I hastalığa sahip olup, izlenen 3 olgu nüks göstermeksizin yaşamaktaydı. Lee ve Scully tam evrelenmeyen 2 intraepitelial karsinomlu BMT'li hastanın fatal nüks gösterdiğini bildirmişler ve çoğu nüks eden evre I ve ileri evre tümörün stromal invazyonu ekarte etmek için yeterli örneklenmediğini ileri sürmüşlerdir (12).

Guerrieri ve ark. da metastaz yapan ya da nüks eden tüm intraepitelial karsinomlu tümörlerin yeterli örneklenemeyerek muhtemelen invaziv karsinomun gözden kaçtığı görüşünü paylaşmışlardır (13).

Mikroinvazyonun prognoza etkisini söyleyebilmek için şimdiye kadar bildirilen oldukça az olgu mevcuttur. Mikroinvazyon, BMT'li 44 olgulu geniş bir seride 4 tümörde saptanmış ve ortalama 4,2 yıllık izlemede hastaların hiçbirinde nüks görülmediği bildirilmiştir (9).

Çalışmamızda; 26 olgudan 2'sinde mikroinvazyon saptandı. İzlenen 1 olguda 58 ay sonunda nüks yoktu.

Hoerl ve Hart intraepitelial karsinomlu ve karsinomsuz 14 mikroinvaziv BMT'li hastanın hiçbirinde 5,5 yıllık izlemede nüks saptamadığını bildirmiştir. Öte yandan Riopel ve ark 10 mikroinvaziv BMT'li hastanın 8'sinde ölüm bildirmişler ve 10mm'yi aşmayan infiltratif mikroinvazyonun iyi sonuçlandığını ileri sürmüşlerdir (14).

Olgularımızda PP 23 intestinal tip BMT'nin 3'ünde izlendi. Bu olgularda omentektomi yanısıra appendektomi de yapılmıştı. Çok sayıda kesitlerde appendiklerde bir patoloji saptanmadı. Kaynaklarda PP'li over tümörü olgularının %60'ında appendikste benzer lezyon görülmüş olup, kalan %40'ında normaldir (9,15).

Bell ve ark. PP'nin intestinal tip BMT'lerde en önemli prognostik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Onların bulgularında yalnızca overe sınırlı tümörlerde %100'e yakın yaşam süresinin mevcut olduğu, PP'li olgularda ise bu oranın %40-50'ye düştüğü görülmektedir (6).

Endoservikal benzeri tip 3 olgumuz overe sınırlı

olup, peritoneal implantlar izlenmedi. Kaynaklarda %20 olguda peritoneal ya da lenf nodu implantlarına rastlandığı, ancak bunun prognostik bir öneminin olmadığını belirtilmektedir (9,16,17).

Evre I BMT'li postmenopozal dönemdeki hastalar total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-öfektomi (TAH+BSO), reproduktif dönemdeki hastalar unilateral salpingoöfektomi (USO) ile tedavi edilmektedir (7).

Ameliyat sırasında karşı over, omentum ve appendiksle birlikte tüm gastrointestinal sistem metastaz açısından araştırılmalıdır. Frozen ile çalışırken patoloğ, cerrah doğru evreleme yapabilmesi için parafin incelemede tanının değişebileceği konusunda uyarılmalıdır (9,18).

Bir kısmı frozen ile çalışılan olgularımızdan postmenopozal dönemdeki hastalar TAH+BSO, reproduktif dönemdeki hastalar USO ile tedavi edildi. Eksplozasyonda cerrah kuşkulandığında omentektomi ve appendektomi buna eklendi. Evre II tümörlü 2 olguya ameliyat sonrası 6 kür kemoterapi (Taxol-Karboplatin) uygulandı.

İzlenen 20 olgunun tümü ortalama 34,5 ay (10-70 ay) izleme süresince nüks belirtisi göstermeksizin yaşamaktaydı.

Kaynaklarda evre I tüm BMT'lerde yaşam oranı %100 olarak gösterilmektedir (1,17). Öte yandan bu oran açık invazyonlu müsinöz karsinomlu evre I hasta grubunda %90 olarak belirtilmektedir (2).

Bu çalışmada BMT'lerde güncel histopatolojik kriterlerin göz önünde bulundurularak doğru tanı konmasının tedaviyi yönlendirme açısından önemi vurgulandı.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez I, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:139-152.
2. Riopel MA, Ronett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (bor-

- derline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 617-635.
3. Nomura K, Aizawa S. Noninvasive, microinvasive and invasive mucinous carcinomas of the ovary: a clinico-pathologic analysis of 40 cases. *Cancer* 2000;89:1541-1546.
 4. Scidman JD, Ronett BM, Kurman RJ. Evolution of the concept and terminology of borderline ovarian tumors. *Current Diagnostic Pathology* 2000; 6: 31-37.
 5. Eltabbakh GH, Natarajan N, Piver MS, et al. Epidemiologic differences between women with borderline ovarian tumors and women with epithelial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74:103-107.
 6. Bell DA. Nomenclature of borderline epithelial tumors of the ovary. *Current Controversy* 1997; 2: 144-153.
 7. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 1973;31: 1031-1045.
 8. Scidman JD, Russel P, Kurman JR. Surface epithelial tumors of the ovary in Kurman JR (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genitale Tract*, Chapt 18, pp: 791-904, Springer publications, NewYork, Berlin, London, 5th Ed. 2002.
 9. Prat J. Ovarian tumors of borderline malignancy (tumors of low malignant potential): a critical appraisal. *Advances in Anatomic Pathology* 1999; 6: 247-274.
 10. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: *Atlas of Tumor Pathology*, 3rd series, fascicle 23. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1998.
 11. Scully RE. World Health Organisation. International histological classification of tumors. In: *Histological Typing of Ovarian Tumours*. Heidelberg: Springer, 1999.
 12. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1447-1464.
 13. Guernieri C, Hogberg T, Wingren S, Fristedt S, Simonsen E, Boeryd B. Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary: a clinicopathologic and DNA ploidy study of 92 cases. *Cancer* 1994; 74: 2329-2340.
 14. Hoelz H, Hart W. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas. A clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1449-1462.
 15. Longacre TA, Hendrickson MR. Distinguishing primary ovarian surface epithelial neoplasms from epithelial metastases to the ovary. *Pathology Case Reviews* 1997; 2: 178-186.
 16. Rutgers JL. Endocervical like mucinous borderline tumor. *Pathology Case Reviews* 1997; 2: 165-169.
 17. Silva EG, Kurman RJ, Russel P, et al. Symposium: Ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 281-302.
 18. Houck K, Nikrui N, Duska L, et al. Borderline tumors of the ovary: Correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000, 95: 839-843.