

Fonksiyonel Stromalı Ovaryum Tümörleri*

Ovarian Tumors with Functioning Stroma*

Sare Kabukçuoğlu¹
Serap Işıksoy¹

Ülkü Öner¹
Bahattin Erdoğan¹

Özgül Paşaoğlu¹
Sinan Özalp²

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

¹Patoloji Anabilim Dalı

²Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Özet: Ovaryumun benign tümörleri ile primer ve metastatik malign tümörlerinde stromanın değişen oranlarda işlevi bulunduğu bildirilmiştir. Tümöral doku ve ovaryum stroması östrojen, progesteron, androjen ya da bu hormonların kombinasyonunu sentezleyebilir. Steroid salgılayan hücrelerin bulunuşu ile endokrin işlev arasında ilişki olmayabilir. Bu çalışmada 1988-1997 yılları arasında Anabilim Dalımızda tanı alan 81'i epitelyal, 4'ü germ hücreli, 10 metastatik ve 1 adet ovaryumları invaze etmiş servikal adenokarsinomdan oluşan 96 olgunun, ovaryumlarında ve tümör dokularında hormon sekresyonu yapabilecek hücrelerin varlığı ile bunların endometriumdaki basit hiperplazi, sekretuar değişiklikler, endometrial atrofi, ektopik desidua gibi bulgularla ilişkisi araştırıldı. Otuzaltı olguda (%37.4) luteinize ve steroid sentezleyen hücrelere benzer hücrelerin varlığı izlendi.

Anahtar Sözcükler: Ovaryum tümörleri, fonksiyonel stroma, luteinize hücre

* XIV. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda (Prof. Dr. Behçet Tınaztepe Anısına, 27-30 Mayıs 1998, Belek, Antalya) poster olarak sunulmuştur.

Summary: Benign and malignant, primary or metastatic ovarian neoplasms may have functioning stroma in various percentages. Either ovarian stroma or tumoral tissue are capable of secreting steroid hormones including estrogens, progesterone, androgens or combination of these hormones. Correlation between endocrine manifestations and finding of functioning cells is imperfect. In this study, we reexamined 96 cases of malignant ovarian neoplasm, which were diagnosed in our Pathology Department between 1988-1997 years, included 81 malignant epithelial tumors, 4 malignant germ cell tumors, 10 metastatic tumors and one cervical adenocarcinoma infiltrating ovary. We researched correlation between finding of steroid hormone secreting cells in ovarian or tumoral tissue and their effects on endometrial pathology including simple hyperplasia, secretory changes, atrophy of endometrium and ectopic desidua. We found luteinizing cells and/or cells which were resembling steroid cells in 36 (37.4%) cases.

Key Words: Ovarian neoplasms, functioning stroma, luteinized cells.

* Presented in the XIVth National Pathology Symposium, May 27-30, 1998, Belek, Antalya.

Seks kord stromal hücreler dışında, morfolojik olarak steroid hormon sekresyonuna neden olan stromal luteinize hücreleri bulunan ve endokrin fonksiyona ait klinik, biyokimyasal ya da patolojik belirtiler içeren tümörler, fonksiyonel stromalı ovaryum tümörleri olarak adlandırılırlar. Bu tümörler benign ya da malign (primer ve metastatik) tümörler olabilir. Östrojen, progesteron, androjen ya da bu hormonlardan birkaçını sentezleyebilirler

(1). Epitelyal ve epitelyal olmayan tüm ovaryum tümörlerinde, çok değişen oranlarda fonksiyonel stroma varlığı bildirilmiştir. Steroid salgılayan bu hücrelerin varlığı ile endokrin işlevin bulunuşu arasında iyi bir ilişki olmayabilir. Endokrin fonksiyonu göstermek için immun dokukimyasal (İDK) çalışmalar gerekebilir. Endokrin fonksiyon tümör hücrelerinden gelişebildiği gibi, ovaryum dokusundaki periferik yerleşimli luteinize hücreler,

stromal Leydig hücreleri ve hilus hücrelerinden de kaynaklanabilir (1, 2).

Bu çalışmada, ovaryumun primer ya da metastatik malign tümörlerinde, hormonal ve antiöstrojenik sağaltımdan yarar görebilecek hasta grubunun belirlenmesine katkıda bulunmak amacıyla ovaryum patolojisinin endometrial histoloji ile ilişkisi ve ovaryumlarda stroma ya da tümör içinde yer alan steroid hormon sentezleyen hücrelere benzer hücrelerin varlığı retrospektif olarak araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

1988-1997 arasında Osmangazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 81 epitelyal, 4 germ hücreli tümör, 10 metastatik karsinom ve 1 adet ovaryumları infiltre etmiş servikal adenokarsinom olgusu retrospektif olarak incelendi. Epitelyal tümörlerin 3'ü sınır (borderlein) seröz tümör, 60'ı seröz karsinom, 7'si müsinöz karsinom, 5'i endometrioid karsinom, 3'ü saydam hücreli karsinom, 2'si transizyonel hücreli karsinom (birisi müsinöz kist adenomla birlikte malign Brenner tümör), 1'i undiferansiye karsinom tanısı almıştı. Seröz karsinomlu bir olgu ile sınır seröz tümör izlenen bir olgu gebelik sırasında tanı almıştı. Malign germ hücreli tümörlerden 2'si disgerminom, 2'si yolk salk tümördü. Metastatik tümörlerde primer odak, 1 olguda meme kanseri, 3 olguda apendiks, 6 olguda ise kolundu. Bir olguda ise servikal adenokarsinom ovaryumları invaze etmişti. Metastatik ovaryum tümörlerinden 10 olgunun 5'inde histolojik tür taşı yüzük hücreli karsinomdu (Tablo I).

Tablo I. Dizideki olguların histopatolojik türlere göre dağılımı.

| Ovaryum Tümörleri | Sayı (n) | % |
|-------------------------------|----------|--------|
| Epitelyal tümörler: | 81 | 85.26 |
| Sınır seröz tümör | 3 | 3.15 |
| Seröz karsinom | 60 | 63.15 |
| Müsinöz karsinom | 7 | 7.36 |
| Endometrioid karsinom | 5 | 5.26 |
| Saydam hücreli karsinom | 3 | 3.15 |
| Transizyonel hücreli karsinom | 2 | 2.1 |
| Undiferansiye karsinom | 1 | 1.05 |
| Germ hücreli tümör | 4 | 4.2 |
| Disgerminom | 2 | 2.1 |
| Yolk sak tümör | 2 | 2.1 |
| Metastatik tümör | 10 | 10.52 |
| Toplam | 180 | 100.00 |

Tüm olgularda ayrılaşma, evre, asıl tümör dışındaki ovaryum patolojileri, adenomyozis, leiomyom varlığı, endometriumda basit hiperplazi, sekretuar değişiklikler, endometrial atrofi sıklığı araştırıldı. Tümöre ait tüm kesitler incelenerek tümör içinde ve ovaryum stromasında yer alan luteinize hücreler, steroid hücreli tümörlerdekine benzer hücreler, ektojik desidua, granüloza hücreleri ve follikül kistlerinin varlığı saptandı.

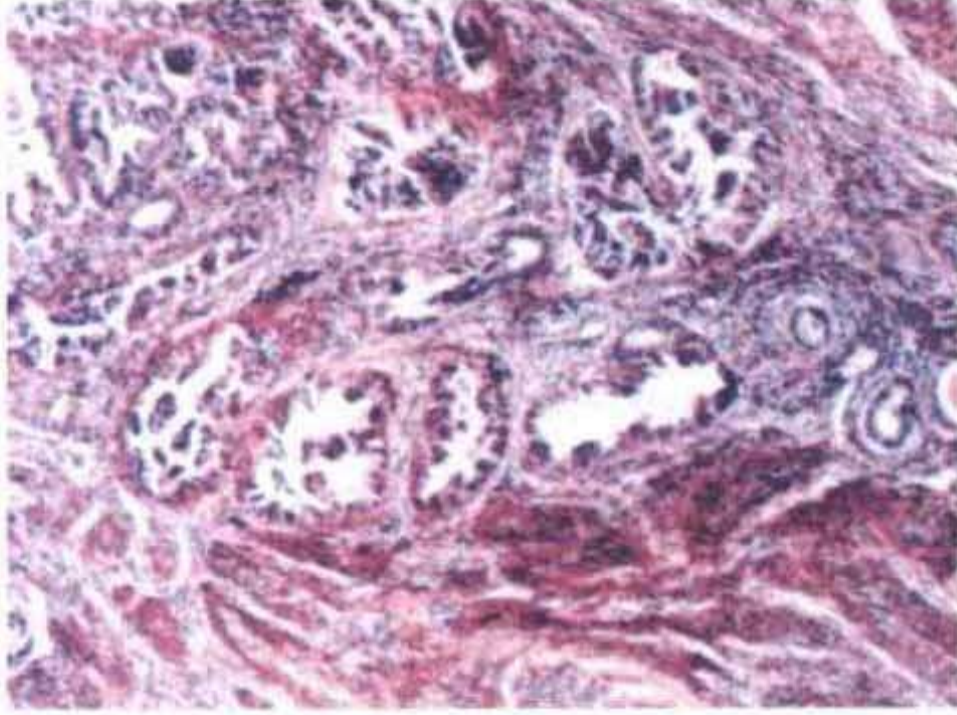
Bulgular

Epitelyal ve metastatik ovaryum tümörlü olguların yaşları 22 ile 72 arasında değişiyordu. Ortalama yaş 52,75'ti. Olgularımızın çoğunluğunu oluşturan seröz ovaryum karsinomlarında ise yaş ortalaması 55,4 idi.

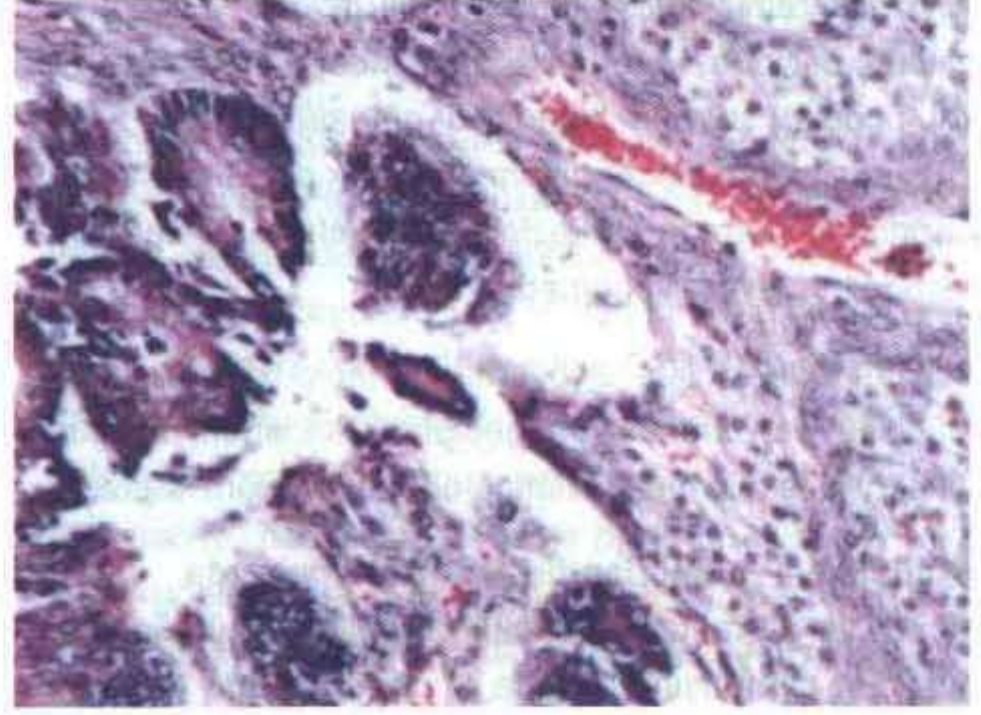
Ovaryum tümörü olan 96 olgunun 80'ninin histerektomi ya da endometrial küretaj materyali arşivimizde vardı. Endometrium olguların 16'sında atrofik, 18 inde inaktif kistik, 22 sinde proliferatif türde idi. 40 ve 48 yaşlarındaki seröz ovaryum karsinomlu 2 olguda sekretuar endometrium izlendi. 13 olguda irregüler proliferasyon, 1 olguda irregüler proliferasyondan basit hiperplaziye geçiş, 1 olguda basit hiperplazi, 2 olguda fokal adenomatöz hiperplazi, 1 olguda morular metaplazi içeren adenomatöz hiperplazi, 4 olguda endometriumda eş zamanlı tümör gelişimi görüldü (Resim 1).

Malign seröz tümörlü olguların 14 ünde ve malign endometrioid tümörlü bir olguda adenomyozis izlendi. Altı olguda uterus yerleşimli leiomyom vardı. 69 yaşında bir olguda ovaryumda malign endometrioid tümör komşuluğunda bir kaç küme biçiminde granüloza hücrelerinden oluşan ada izlendi. Bu olguda endometriumda basit hiperplazi, bazı adenomyozis odaklarında fonksiyon varlığı, bir adenomyozis odağında da atipi gözlemlendi (Resim 2, 3). Bu olguda tümörde p53 pozitif bulundu. Endometrioid karsinomlu 63 yaşındaki bir olguda da ovaryumdaki endometriozis odağında atipi saptandı. Yedi olguda adenomatöz endometrial polip vardı. Polip izlenen hastalardan birinde polipte hiperplazi, birinde de fokal karsinom gözlemlendi.

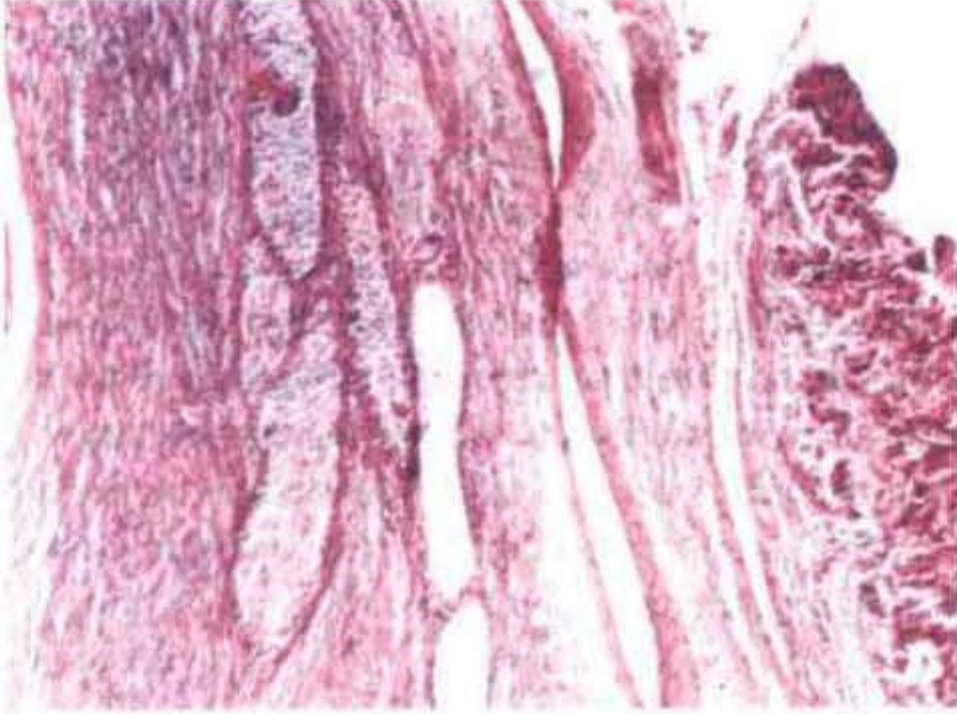
36 olguda luteinize ya da steroid sentezleyen hücrelere benzer hücreler vardı. Bu özellik 2 sınır seröz tümör, 22 seröz karsinom, 2 endometrioid karsinom, 1 saydam hücreli karsinom, 4 müsinöz karsinom, 5 metastatik tümör olgusunda izlendi (Resim 4, 6). Gebelik sırasında



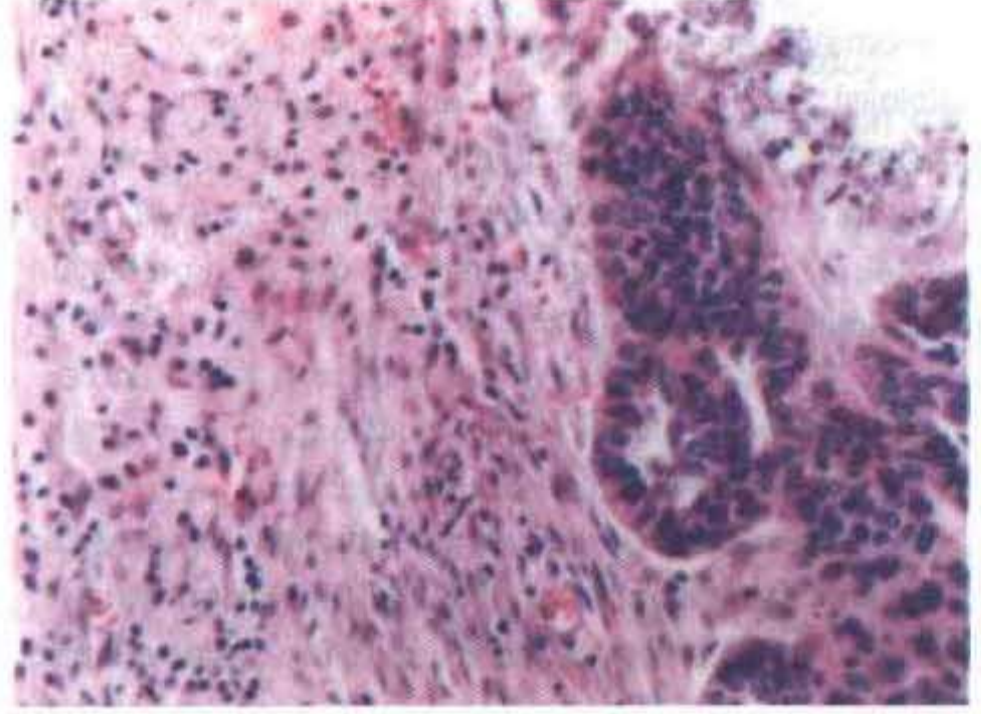
Resim 1. Malign seröz tümörlü olguda endometriumda proliferatif, hiperplastik değişiklikler ve karsinoma dönüşüm (H+E x 80).



Resim 4. Malign seröz tümörlü olguda tümör stromasında steroid hormon sentezleyen hücelere benzer görünümde hüceler (H+E x 200).



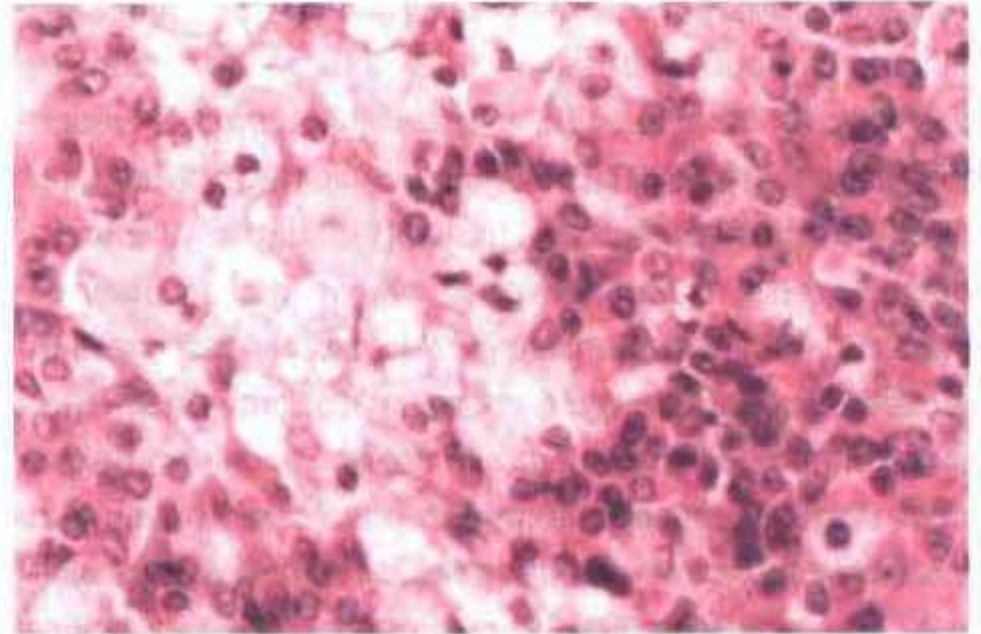
Resim 2. Malign endometrioid tümörlü olguda tümör alanı komşuluğundaki ovaryum stromasında adalar ve (kısmen görülebilen) kistik yapılar oluşturmuş granülosa hücreli tümör (H+E x 80).



Resim 5. Bir başka malign seröz tümörlü olguda tümör stromasında steroid hormon sentezleyen hücelere benzer görünümde hüceler (H+E x 200).



Resim 3. Aynı olguda fonksiyonel bir adenomyozis odağı (H+E x 200).



Resim 6. Malign endometrioid tümörlü bir diğer olguda tümör hüceleri arasında steroid hormon sentezleyen hücelere benzer görünümde hüceler (Mucicarmen x 400).

tanı alan sınır seröz tümörlü bir olguda omentumda ektopik desidua vardı. Seröz karsinomlu 2 olguda kortikal noduler stromal hiperplazi görüldü. Yaşları 16-21 arasında olan 2 disgerminom ve 2 yolk sak tümörlü olguda steroid hormon sentezleyen hücrelere benzer görünümde hücreye rastlanmadı.

Asıl tümörle birlikte 2 olguda dermoid kist, 2 olguda müsinöz kist adenom, 1 metastatik karsinomlu olguda da servikste minimal deviation adenokarsinom saptandı.

İstatistiksel değerlendirme: Çalışmamızda, malign primer ya da metastatik epitelyal ovaryum tümörlerinde ovaryum stromasında ya da tümöral dokuda yer almış hormon sentezleyebilecek görünümde hücreler % 37.4 (96/36) oranında saptandı. Tüm veriler Mann-Whitney-U testi kullanılarak analiz edildi. $P < 0.05$ değeri en küçük anlamlı değer olarak kabul edildi. Ayrışma, evre, adenomatöz endometrial polip, leiomyom, endometrium patolojisi, ile luteinize ya da Leydig hücrelerinin varlığı arasındaki ilişkiler araştırıldı. Evre ile ayrışma arasında önemli korelasyon bulundu ($p < 0.0001$, $r = 0.4437$). Diğer veriler arasında önemli korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Tartışma

Ovaryumların yüzey epitelden oluşan maligniteler ovaryum kanserlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Fathalla yıllar önce üst üste oluşan ovulasyonların ovaryum epiteline travmatik etkisiyle ovaryum kanseri geliştiğini ileri sürmüştür (3). Hayvanlarda steroid seks hormonlarının devamlı verilmesi ovaryum neoplazmi gelişmesine neden olur. Nulliparite ile ilişkisi, görülme sıklığının menopoza ile artması, oral kontraseptif kullanılması ve gebeliğin ovaryum kanseri riskini azaltması, ovaryum kanserinin endokrin ilişkili bir tümör olduğunu düşündürmektedir (1-3). Bugün bu hipotez ve bulgular yanı sıra tümör baskılayıcı genlerin bulunması ile ovaryum kanserlerinin moleküler temeli de açıklığa kavuşmaktadır (3). Ovaryumun yüzey epitelden gelişen kanserler genellikle işlev yapmazken, kimi postmenopozal dönemdeki hastalarda endokrin belirtilerin bulunması, klinik çalışmalarda üriner östrojenlerin arttığının gösterilmesi, vajinal yaymalarda östrojenik etkinin bulunması bu tümörlerde östrojen yapımının olduğunu düşündürmüştür (1,4). Aiman ve ark. çalışmalarında epitelyal

ovaryum kanseri olan postmenopozal kadınlarda, aynı dönemdeki sağlıklı kadınlara göre, ovaryan venöz kandaki östrojen ve androjen konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Ovaryan testosteron, androstenedion, 17-b-estradiol ve estron'unun sırasıyla %39, %69, %50, %75 oranında yüksek olduğunu göstermişlerdir (5). Kuhnel ve Aiman testosteronun mikrozomlarda östrojene aromatisasyonunun arttığını gözlemişlerdir (5,6). Thomson ve ark. ise ovaryum adenokanserlerinden hazırladıkları hücre kültürlerinde aromataz aktivitesini saptayarak, aktivitenin stroma dışındaki tümöral dokudan kaynaklandığını göstermişlerdir (7). Sonuçta steroid reseptörlerinin varlığının uterus ve meme kanserlerinde olduğu gibi prognozu etkileyebileceği düşünülmüştür. Slotman ve ark. ovaryum karsinomlarında steroid reseptörleri ve aromataz aktivitesinin bulunmasının hastanın yaşam süresi ile korelasyon gösterdiğini belirtmişler ve yüksek progesteron reseptör düzeyi olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun yaşadıklarını bildirmişlerdir (8). Kitawaki ve ark. yakın zamanda yaptıkları çalışmada İDK'sal yöntemlerle, aromataz aktivitesi ve progesteron reseptörlerinin benign tümörlerde, malign tümörlerden daha yüksek oranda bulunduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada postmenopozal malign tümörlerde progesteron reseptörü bulunması, benign tümörlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olup, aromataz aktivitesi ile progesteron reseptör düzeyi arasında yüksek oranda korelasyon bulunmuştur (9). Postmenopozal dönemde yüzey epitel tümörlerinde endometrial proliferasyon ve hiperplazi % 10-100 arasında bildirilmiştir. Proliferatif ya da hiperplastik değişiklik bulunan tümörlerin %68'inde idrarda östrojen yüksekliği saptanırken, %18 inde normal düzeyde bulunmuştur (1). Metastatik ve primer epitelyal ovaryum tümörlü olgularımızda endometriumun yüksek oranlarda proliferatif ve hiperplastik değişiklikler göstermesi, bu olgularda karşılanmamış bir östrojen stimulusunun varlığını düşündürmektedir. 61 yaşında seröz kanserli bir olguda ovaryumlarda çok sayıda follikül kisti ve geniş granuloza hücre tabakası içeren antral follikül benzeri yapının varlığı, 69 yaşında ovaryumlarda endometrioid karsinom bulunan bir diğer olguda da ovaryum stroması içerisinde granuloza hücrelerinden oluşan birkaç adanın bulunması ile adenomyozis odaklarında kanama ve diğer bir endometriozis odağında da hiperplazi ve atipik değişikliklerin

olması bu olgulardaki östrojenik aktiviteyi desteklemektir (Resim 2, 3).

Başta benign ve malign müsinöz tümörler ve endometrioid tümörler olmak üzere primer ya da metastatik ovaryum karsinomlarının bazılarının işlev yapan stromaya sahip oldukları bildirilmiştir (10-13). İşlev gören stroması bulunan ovaryum tümörleri 3 ana kümede toplanmıştır: 1) Sinsityotrofoblast içeren germ hücreli tümörler, 2) Gebelik sırasında gelişen tümörler, 3) İdyopatik olanlar. İlk 2 kümede izlenen luteinize hücreler büyük olasılıkla hCG stimülasyonu sonucunda gelişmektedir. İdyopatik kümedekiler olguların çoğunluğunu oluşturur. Bu olgularda ektojik hCG yapımı ya da neoplastik hücrelerin stromayı stimüle ettikleri düşünülmektedir (2). Çalışmamızda izlenen 4 germ hücreli tümörde hormon sentezleyen hücreye rastlanmadı. Gebelik sırasında tanı alan evre Ic seröz karsinomlu 24 yaşındaki olguda, aynı ovaryumda korpus luteum gravidarum izlendi. 30 yaşındaki bir diğer gebe olguda da evre III sınır seröz tümör vardı. Bu olguda omentumdaki tümörde desidualizasyon görüldü.

Kaynaklarda gebelik sırasında gelişen Krukenberg tümörleri, müsinöz kistler, Brenner tümörü, seröz kist adenom, endodermal sinus tümörü, dermoid kiste bağlı anne ve bebekte virilizasyon bulunan olgular yayınlanmıştır (1,2).

Seröz karsinomlarda ve saydam hücreli karsinomlarda işlevsel stromanın diğer tümörlere göre daha az görüldüğü bildirilmiştir (2). Bizim seröz karsinomlu olgularımızdan 22'sinde Leydig hücreleri ya da luteinize hücrelerin bulunduğu izlendi, iki olguda da kortikal noduler stromal hiperplazi vardı. Bu kümedeki olguların 12 sinde adenomyozis, 2 sinde adenomatöz polip, 1 olguda polipte fokal karsinom, 4 olguda endometriumda hiperplazik değişiklikler vardı. Saydam hücreli ovaryum kanseri bulunan bir olguda adenomatöz polipte kompleks hiperplazi izlendi. Bu olguda ovaryumda Leydig hücrelerine benzer hücrelerden oluşmuş alanlar görüldü. Bir diğer olguda da endometriumda karsinom izlendi. Bu bulgular, bu hastaların bir kısmındaki östrojenik aktivitenin menopoz öncesinde de olduğunu düşündürmekle birlikte, işlevsiz olarak bilinen ovaryum tümörlerinin endokrin belirti veren ya da vermeyecek düzeyde işlevleri olduğunu göstermektedir. Kaynaklar ile uyumlu

olarak, metastatik tümörlü olgularımızdan 5 inde, işlevsel stromanın bulunduğu görülmüştür.

Menopozda FSH düzeyleri yükselirken serum inhibin düzeyi düşer. Postmenopozal dönemde FSH düzeyleri yüksek olduğundan, serum inhibin konsantrasyonu ölçülemeyecek düzeydedir (13). Ovaryum karsinomlu olgularda ise aynı yaştaki hastalara oranla serum FSH düzeyinin önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun sentral dopaminerjik bir etki sonucunda oluşmadığı, hastalarda TSH ve prolaktin düzeyleri ölçülerek gösterilmiştir. Bu hastalarda operasyon sonrası FSH değerleri yükselirken LH düzeylerinin çok değişmediği, serum inhibin, östrojen, progesteron ve adrenal beze ait olmayan androjen değerlerinin düştüğü görülmüştür. İnhibin sentezi olan hastaların sentezlemeyenlere göre daha çok yaşam süresine sahip oldukları görülmüştür. Yine yakın zamanlarda alpha inhibinin fare ovaryumlarında bir tümör baskılayıcı gen olduğu gösterilmiştir. Bu veriler inhibin ve ilişkili proteinlerin ovaryum kanseri etyolojisinde önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir (14, 15).

Mahlck ve ark. ovaryum karsinomlu hastalarda progesteronun 5 yıllık yaşam süresini belirlemede CA 125 den daha çok prognostik değeri olduğunu göstermişlerdir. Progesteron düzeyi tümör kitlesi ile ilişkili olup, bu hastalarda yaşam süresi daha az ve nüks daha yüksek oranda görülmektedir (16). Endometriumda desidual reaksiyonun bulunması, Arias-Stella fenomeni progesteron aktivitesinin delili olarak kabul edilebilir. Çalışmamızda 40 ve 48 yaşındaki evre III seröz ovaryum kanseri bulunan 2 olguda endometrium sekretuar fazda idi. Bunlardan birisinde tümöral dokuda bir kısım hücrelerin suda yıkanmış gibi nüve özelliği gösterdiği görüldü. Olguda tiroglobulin ve CEA ile boyanmanın olmayışı ve tiroid aspirasyon biyopsisi ile papiller tiroid kanseri ile ayırıcı tanı yapıldı. Operasyon sonrası erken dönemde ölçülen T3, T4, TSH değerleri hipotiroidi ile uyumlu bulundu, tiroidte soğuk nodüller saptandı. Daha sonra tiroid hormon düzeyi kendiliğinden düzelen olgunun "ikinci bakış operasyonunda" tümör saptanması üzerine kemoterapiye dirençli olduğu düşünüldü ve tamoksifen, cisplatin protokolüne geçildi. Olgu kısa süre içinde uygulanan sağaltıma karşın nüksle geldi. Son zamanlarda tiroid hormon reseptör geni olan THRA1 geni ile, meme kanseri ile ilişkili BRCA1 geni, büyüme

hormonu lokusu, familial ve sporadik ovaryum kanserlerine ait tümör baskılayıcı genlerin 17 ci kromozomda yer aldığı gösterilmesi, olgumuzda p53 ile İDK'sal boyanma saptanmamasına karşın, ovaryum tümörlerindeki hormonal değişikliklerin mekanizmasının genetik yapı ile ilişkisini düşündürmektedir (3).

Ovaryum kanseri, meme ve endometrium kanserlerinde olduğu gibi endokrin ilişkili bir tümör olmasına karşın progesterinler ve GnRH analogları ile yapılan sağaltıma

yanıtı azdır (17, 18). Çalışmamızda da histopatolojik olarak bu endokrin ilişki tümörlerin %37.4'ünde gösterilmesine karşın tümörün evresi ve ayırtılması ile ilişkili bulunmamıştır. Histopatolojik çalışmalarla birlikte yapılacak, enzim çalışmaları, progesteron reseptör düzeyi ölçülmesi, tümör baskılayıcı gen ve prognoz arasındaki ilişkinin araştırılması ovaryum tümörlerinin endokrin yönünü daha iyi ortaya çıkarabilir. Bu çalışmalar, hormonal sağaltım uygulanması için hasta seçimine yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Scully RE. Ovarian Tumours with Functioning Stroma. In: Fox H, Wells M. eds. Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology. New York: Churchill Livingstone, 1995; 983-996.
2. Young RH, Scully RE. Sex Cord-Stromal, Steroid Cell and Other Ovarian Tumors with Endocrine, Paraendocrine and Paraneoplastic Manifestations. In: Kurman RJ. ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York: Springer-Verlag. 1994; 783-847.
3. Lowry S. Molecular basis for hormone-related cancer. The Lancet 1993; 341: 1630.
4. Kitayama S, Nakano R. Peripheral and ovarian venous concentrations of estradiol and progesterone in postmenopausal women with "non-endocrine" ovarian tumors. Acta Obstet Gynecol 1990; 69: 245-8.
5. Aiman J, Forney P, Parker RC. Secretion of androgens and estrogens by normal and neoplastic ovaries in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1986; 68: 1-5.
6. Kühnel R, Delemarre JFM, Rao BR, Stolk JG. Correlation of aromatase activity and steroid receptors in human ovarian carcinoma. Anticancer Res 1986; 6: 889-92.
7. Thompson MA, Adelson MD, Kaufman LM, Marshall LD, Coble DA. Aromatization of testosterone by epithelial tumor cells cultured from patients with ovarian carcinoma. Cancer Res 1988; 48: 6491-7.
8. Slotman BJ, Kühnel R, Rao R, Durkhuizen GH, Graaf J, Stolk JG. Importance of steroid receptors and aromatase activity in the prognosis of ovarian cancer: High tumor progesterone receptor levels correlate with longer survival. Gynecol Oncol 1989; 33: 76-81.
9. Kitawaki J, Noguchi T, Yamamoto T, Yokota K, Maeda K, Urabe M, Honjo H. Immunohistochemical localisation of aromatase and its correlation with progesterone receptors in ovarian epithelial tumors. Anticancer Res 1996; 16: 91-8.
10. Kurihara Y, Kasahara K, Sasano H, Tsutsumi Y. Ovarian endometrioid adenocarcinoma associated with steroidogenic foamy stromal cells. Pathol Int 1997; 47:883-8. (abstract)
11. Honore LH, Chari R, Mueller HD, Camming DC, Scott JZ. Postmenopausal hyperandrogenism of ovarian origin. Gynecol Obstet Invest 1992; 34: 52-56.
12. Caron P, Roche H, Gorguet B, Martel P, Bennet A, Carton M. Mammary ovarian metastases with stroma cell hyperplasia and postmenopausal virilisation. Cancer 1990; 66: 1221-4.
13. Burger HG, Findlay JK, Robertson DM. Inhibin/Activin/Folistatin. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwalks Z. eds. Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 801-26.
14. Blaakaer J, Djursing H, Hording U, Bennett P, Toftager-Larsen K, Bock JE, Lebech PE. The pituitary-gonadal axis in women with benign or malignant ovarian tumors. Acta Endocrinol 1992; 127: 127-30.
15. Blaakaer J, Bennett P, Micic S, Toftager-Larsen K, Hording U, Bock JE, Lebech PE. The post-operative gonadotropin level in post-menopausal women with epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;52:111-6.
16. Mahlk CG, Grankvist K, Kjellgren O, Backström T. Relationship between CA 125 and progesterone production in women with ovarian carcinoma. Cancer 1990; 65: 2058-63.
17. Hamerlynck JV, Maskens AP, Mangioni C, van der Burg ME, Wils JA, Vermorken JB, Rotmensz N. Phase II trial of medroxyprogesterone acetate in advanced ovarian cancer: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group Study. Gynecol Oncol 1985; 22: 31
18. Disaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. St. Louis: Mosby Year Book, 1993; 333-426.

Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Sare Kabukçuoğlu
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Eskişehir
Tel: 0232 - 239 29 79 / 45 38