



Overin Primer ve Metastatik Müsinöz Tümörlerine Algoritmik Yaklaşım

Algorithmic Approach to Primary and Metastatic Mucinous Ovarian Tumors

Emine KILIÇ BAĞIR¹, Arbil AÇIKALIN¹, Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ², A. Barış GÜZEL², M. Ali VARDAR², Derya GÜMÜRDÜLÜ¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Emine KILIÇ BAĞIR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta: eminebagir@yahoo.com

Geliş tarihi \ Received : 20.11.2018

Kabul tarihi \ Accepted : 08.01.2019

Elektronik yayın tarihi : 12.03.2019

Online published

Bu makaleye yapılacak atf:

Cite this article as:

Kılıç Bağır E, Açıkalın A, Küçüköz Güleç Ü, Güzel AB, Vardar MA, Gümürdülü D. Overin primer ve metastatik müsinöz tümörlerine algoritmik yaklaşım. Akd Tıp D 2019; 5(2):176-80.

Emine KILIÇ BAĞIR

ORCID ID: 0000-0002-1447-1060

Arbil AÇIKALIN

ORCID ID: 0000-0001-6118-9853

Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ

ORCID ID: 0000-0003-3094-1381

A. Barış GÜZEL

ORCID ID: 0000-0002-9498-7592

M. Ali VARDAR

ORCID ID: 0000-0003-0616-6733

Derya GÜMÜRDÜLÜ

ORCID ID: 0000-0002-7129-3424

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı overin primer ve metastatik müsinöz tümörlerinde ayırıcı tanıda histopatolojik özelliklere ek olarak immünohistokimyasal bulgular, tümör boyutu ve lateralitenin primer – metastaz ayırımındaki tanısal değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizde 2001-2012 yılları arasında tanı alan 222 müsinöz over tümörü olguları patoloji arşivinden retrospektif olarak tarandı. Olgular yaş, lateralizasyon, tümör boyutu ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 222 olgunun 195'i primer müsinöz over tümörü, 27'si metastatik müsinöz tümör tanısı almış idi. Primer olguların kendi içinde dağılımları sırası ile kistadenomlar 135/195, müsinöz karsinomlar 31/195 ve borderline tümörler 29/195 idi. Olguların yaş ortalaması 48,7 (14y-72y) idi. Lateraliteye bakıldığında borderline tümörlerin (29/29) ve müsinöz karsinomların (27/31) tek overde görülme oranları daha yüksek iken metastatik tümörlerde bu oran daha düşük idi (11/27). Tümör boyutları değerlendirildiğinde primer tümörlerde boyutun daha yüksek olduğu metastatik lezyonlarda tümör boyutunun daha düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç: Müsinöz tümörler, over tümörleri içerisinde metastaz ve primer ayırımının yapılması gereken önemli bir gruptur. Metastatik tümörlerin büyük bir kısmı primer over tümörünü taklit ederler ancak metastaz-primer ayırımında tümör boyutu ve lateralitenin önemli bir veri olduğunu bunun yanında immünohistokimyanın da tanısal doğruluğu artırmada yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Over, Müsinöz tümör, Borderline tümör, Metastatik

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the importance of immunohistochemical findings and tumor size and laterality in addition to the histopathological features in the diagnosis of primary and metastatic mucinous tumors of the ovary.

Material and Methods: Two hundred and twenty two mucinous ovarian tumors diagnosed between 2001 and 2012 were retrospectively reviewed in our hospital pathology archive. The cases were evaluated for age, lateralization, tumor size and immunohistochemistry.

Results: Of the 222 cases included in the study, 195 were diagnosed as primary mucinous tumor and 27 as metastatic mucinous tumor. The distribution of the primary cases was cystadenomas in 135/195, mucinous carcinomas in 31/195 and borderline tumors in 29/195 cases. The mean age of the patients was 48.7 years (range 14y-72y). When laterality was evaluated, borderline tumors (29/29) and mucinous carcinomas (27/31) had a higher incidence in a single ovary but this rate was lower in metastatic tumors (13/27). When tumor size was evaluated, it was found that tumor size was lower in metastatic lesions while the size of the primary tumors was larger.

Conclusion: Mucinous tumors are an important group where the differentiation of metastasis and primary lesion should be performed. Most of the metastatic tumors mimic the primary ovarian tumor, but we think that tumor size and laterality are important for the differentiation between metastasis and primary while immunohistochemistry may be useful in increasing the diagnostic accuracy.

Key Words: Ovary, Mucinous tumor, Borderline tumor, Metastatic

DOI: 10.17954/amj.2019.1741

GİRİŞ

Pankreas, apendiks, meme, kolon, mide ve jinekolojik organlar başta olmak üzere pek çok organın overe metastaz yaptığı bilinmektedir (1, 2). Çoğu zaman primer tümör önceden bilirse de bazen hasta ilk bulgu olarak pelvik kitle ile başvurabilmektedir. Bu lezyonları primer veya metastatik olarak doğru şekilde sınıflandırmak hastaların prognozları açısından farklılık gösterdiği için son derece önemlidir. Metastatik tümörler içinde müsinöz tümörler primer ve metastaz ayırımında en önemli tanısal problem yaşanan tümörlerdir (1-6).

Over kaynaklı müsinöz tümörler, epitelyal over tümörleri içinde seröz tümörlerden sonra ikinci en sık görülen gruptur. Overin müsinöz tümörleri; müsinöz kistadenom, borderline müsinöz tümör (atipik proliferatif) ve invaziv müsinöz karsinomu içeren bir spektrumu kapsarlar. Bu tümörlerin büyük bir kısmını benign tümörler oluşturmaktadır. Ancak overe metastaz yapan özellikle meme, apendiks, pankreas, kolon ve safra yolları kökenli tümörler, overin primer borderline müsinöz tümörünü ya da karsinomunu, histopatolojik ve klinik olarak taklit ederler (1-3).

Tablo I: Olguların demografik özellikleri.

Yaş ortalaması (yıl)	
Borderline müsinöz tümörler	45.7
Ovaryan müsinöz karsinomlar	50.2
Metastatik tümörler	60.25
Primer Tümörlerin sayısal dağılımı (n)	
Kistadenomlar	135
Borderline Müsinöz Tümörler	29
Ovaryan Müsinöz Karsinomlar	31
Metastatik Müsinöz Karsinomlar	27
Metastatik Tümörlerin sayısal dağılımı (n)	
Meme Karsinomu	2
Endometrial Mikst Karsinom (Müsinöz+Endometriod Adenokarsinom)	1
Apendiks	10
Kolon	9
Mide	2
Rektum	2
Primeri Bilinmeyen	1

Tablo II: Müsinöz tümörlerin lateralite ve boyuta göre dağılımları.

	Borderline tümör (n/%)	Primer müsinöz karsinom (n/%)	Metastatik tümör (n/%)
Bilateral	0	3 (%10)	16(%59)
Unilateral	29 (%100)	28 (%90)	11 (%41)
≥10cm	24 (%83)	30 (%97)	13 (%48)
<10cm	5 (%17)	1 (%3)	14 (%52)

Bu çalışma, primer veya metastatik müsinöz over lezyonlarında lateralite, tümör boyutu ve immünohistokimyanın tanısal doğrulukta önemini belirlemeyi amaçlamıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastanemizde 2001-2012 yılları arasında tanı alan 236 over müsinöz tümörü retrospektif olarak patoloji raporları taranarak incelendi. Olgulardan yaş, lateralizasyon, tümör boyutu ve immünohistokimyasal olarak CK7, CK20 bulgularına ulaşılabilen 222'si çalışmaya dahil edildi. Tümör boyutuna göre olgular daha önceki çalışmalarda da kullanılan 10 cm üstü ve altı şeklinde sınıflandırıldı.

İmmünohistokimyasal çalışmalar olgulara tanı esnasında yapılmış olup, formalin tespit parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında polylisinli lamlara alınan kesitlere Ventana marka BenchMark XT model otomatik immünohistokimya boyama cihazında CK7 (Cell Marque, OV-TL 12/30, Roclin, CA, USA) ve CK20 (BioSB, Ks20.8, Santa Barbara, CA, USA) uygulanmıştır. İmmünohistokimyasal değerlendirmede membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 222 olgudan 135'ini (%60,81) kistadenomlar, 29'unu (%13,06) borderline tümörler, 31'ini (%13,96) ovaryan müsinöz karsinomlar, 27'sini (%12,17) metastatik müsinöz karsinomlar oluşturmakta idi (Şekil 1A-C). Olguların yaş ortalaması borderline tümörlerde 45,7, ovaryan müsinöz karsinomlarda 50,2, metastatik tümörlerde 60,25'dir (Tablo I). Tümör boyutu primer müsinöz karsinomlarda ortalama 20,9 cm, borderline tümörlerde 18,3 cm, metastatik tümörlerde ise 8,45 cm idi. Tümör boyutu incelendiğinde primer olgularda 10 cm üstünde tümör oranı % 90 (54/60), metastatik tümörlerde bu oran % 48,1 (13/27) idi. Lateralite bakıldığında borderline tümörlerin tamamı tek taraflı iken bu oran müsinöz karsinomlarda %90,3 (28/31), metastatik tümörlerde %40,7 (11/27) idi. Lateralite ve tümör boyutuna göre dağılım Tablo II'de gösterilmiştir.

İmmünohistokimyasal olarak olgulara uygulanan CK7 ve CK20 ile değerlendirme yapıldığında; primer tümörlerin tamamında CK7 (+) / CK20 (-) idi. CK7 (+) / CK20 (-) olan olgulardan iki tanesi daha önce tanı almış meme karsinomu, bir tanesi de endometrial mikst karsinom

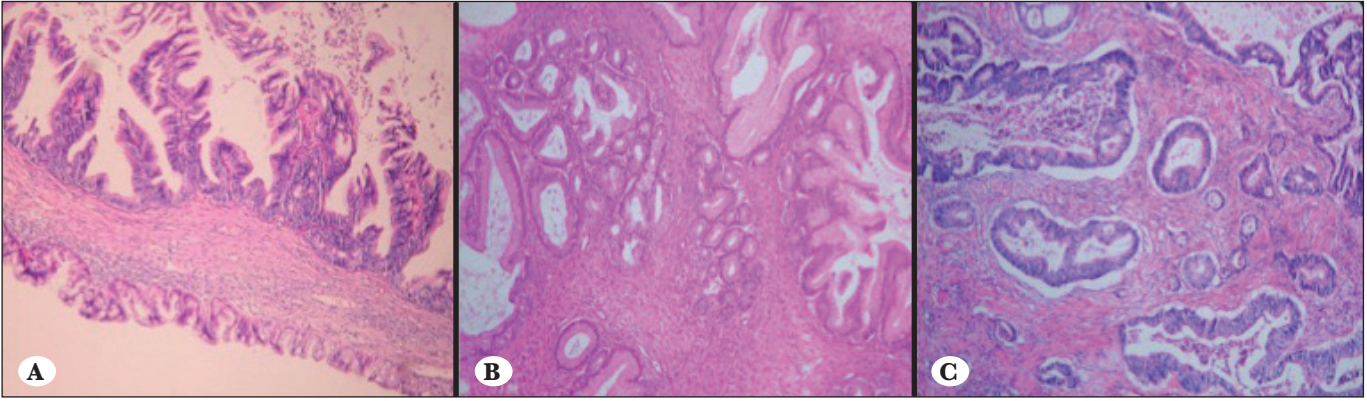
(müsinöz+endometriod adenokarsinom) olgusu idi. CK7 (-) / CK20(+) olan olgulardan 10'unda primer odak apendiks iken dokuzunda kolon, ikisinde mide, ikisinde rektum, bir olguda primer odak tespit edilememiştir. Ancak olguya uygulanan CK7 (-) / CK20 (+) sonuç vermesi nedeniyle primer odağın gastrointestinal sistem olduğu düşünülmüştür (Şekil 2A-F).

TARTIŞMA

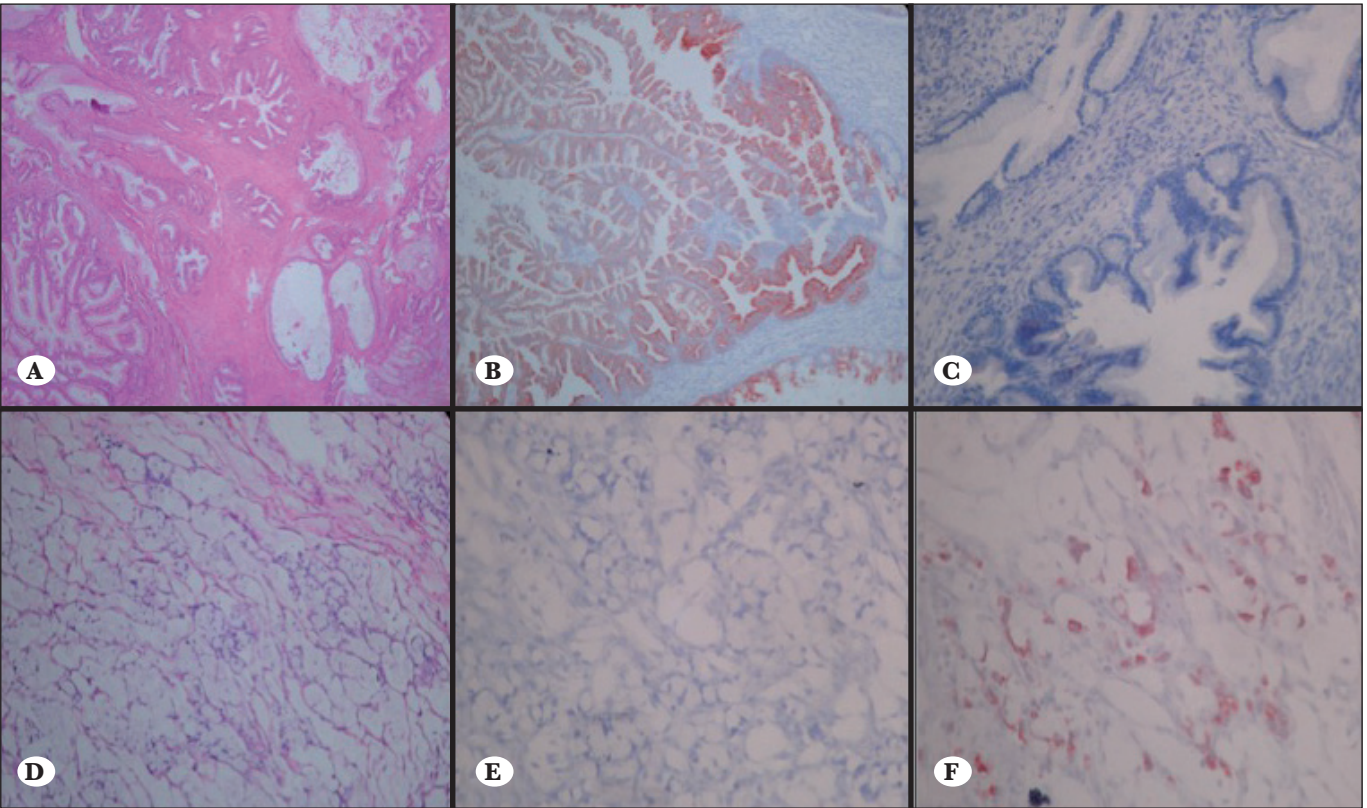
Overin metastatik tümörleri overyan malignensilerin %5-30'unu oluşturmaktadır (3). Metastatik müsinöz karsi-

nomlar özellikle kistik overyan kiteller yaparak, klinik ve histopatolojik olarak overin primer müsinöz karsinomları ile benzer bulgulara sahip olabilirler (1).

Primer ve metastaz ayırımı özellikle örnekleme sayısının kısıtlı olduğu intraoperatif konsültasyon sırasında zorluklara yol açmaktadır (2). Makroskopik bulgular ayırmada önemli ipuçları vermektedir. Primer müsinöz over tümörleri tek taraflı, multiloküle ve büyük kiteller olarak karşımıza çıkarken, metastatik tümörler daha küçük boyutta, bilateral, over yüzeyinde ve/veya yüzeyel korteks yerleşimli multinodüler büyüme paterni sergileme



Şekil 1: A) Müsinöz borderline tümör (H&E, x100), B) Primer müsinöz karsinom (H&E, x40), C) Müsinöz karsinom metastazı (H&E, x100).



Şekil 2: Primer müsinöz karsinom ve metastatik kolon karsinomuna ait immünohistokimyasal boyanma paternleri. Primer müsinöz karsinom olgusunda A) ışık mikroskopik (H&E, x100), B) CK7 pozitifliği (İHK, x100) ve C) CK20 negatifliği (İHK, x100), metastatik kolon karsinom olgusunda D) ışık mikroskopik (H&E, x40) E) CK7 negatifliği (İHK, x100), F) CK20 pozitifliği (İHK, x100).

özelliğine sahiptirler (1-4). Seidman ve ark. boyut ve lateralizasyonu kriter olarak yaptıkları çalışmada primer tümörlerin genellikle 10 cm'nin üzerinde ve tek taraflı olduğu, metastatik tümörlerin ise bilateral ve 10 cm'nin altında olduğunu belirtmekte ve bu kriterleri kullanarak olguların %90'ının ayırt edilebildiğini ileri sürmektedirler (7). Yeni yapılan bir çalışmada; tümör boyutunda 13 cm'in sınır alınması durumunda tanı oranının %94'lere çıkacağını bildirmektedir (3). Bizim çalışmamızda, primer tümörlerin %90'nının 10 cm'nin üstünde ve 57 olgu (%95) unilateraldi. Metastatik tümörlerin 16'si (%59,2) bilateral idi. Bilateral ve 10 cm'nin altında yalnızca dokuz metastaz vardı. Yirmi yedi metastatik tümörün 13'ünde tümör boyutu 10 cm'nin üzerinde idi. Bu bulgunun literatür ile uyumlu olmamasının nedeninin bizim ülkemizde rutin muayene ve kontrolün çok iyi uygulanmaması ve bu yüzden olguların daha ileri evrede saptanması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Tümör boyutu ve lateralite olguların büyük bir kısmında ayırıcı tanıya yardımcı olmakla birlikte, immünohistokimyasal veriler özellikle primer tümörü taklit eden metastatik lezyonların ayırımında önem kazanmaktadır. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda CK7, CK20, PAX8, PAX2, CEA, CDX2, GCDP, SATB2, ER, PR, p16 gibi pek çok belirteç kullanılmıştır (1, 2, 4-12). Ancak bu belirteçlerden CK7 ve CK20'nin temel olarak olguların çoğunda tanıya yardımcı olduğu bildirilmektedir. Kolorektal tümörlerde CK20 ve CDX2 olguların büyük bir kısmında pozitif iken %90'unda CK7 negatiftir (5). Çalışmamızda, özellikle primeri bilinmeyen olgularda CK7 ve CK20 kullanarak olguların tamamında primer odak saptanmıştır. Çalışmalar göstermektedir ki CK7 ve CK20'nin negatif ve/veya fokal pozitif olduğu olgularda özellikle PAX8 pozitifliği jinekolojik orijinli tümörler lehine iken, CDX2 pozitifliği kolorektal tümörler lehine yorumlanmaktadır. Ancak pankreatobilier kökenli tümörlerde CK7 pozitifliği, zayıf veya yamalı CK20 boyanması ve CDX2 negatifliği ile primer

tümörlerle yüksek oranda karışabilmektedir. Bu gibi olgularda PAX8 pozitifliği jinekolojik kökeni desteklese de, müsinöz lezyonlarda %50-60'lara varan oranlarda negatiflikler bildirilmektedir (9, 12). Apendiks orijinli düşük dereceli müsinöz tümörlerin metastazında SATB2'nin pozitif olduğunu ve apendiks kökenini desteklediği söylenmektedir. Ancak SATB2 primer overyan müsinöz tümörlerde nadirde olsa eksprese edilebilir (12, 13). İmmünohistokimyasal bulgular değerlendirilirken bu belirteçlerin %100 spesifik olmadığı ve olguların klinik-radyolojik bulgular ile birlikte değerlendirilerek ayırıcı tanıya gidilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

Müsinöz tümörlerde primer ve metastatik ayırımında yardımcı olabilecek diğer özelliklerden birisi histopatolojik olarak metastatik lezyonlarda izlenen stromal desmoplazi ile birlikte infiltratif ve nodüler büyüme paterni, lezyonun genellikle over yüzeyinde, yüzeysel kortekste veya hiler bölgede olması, yüksek derecede nükleer atipi içermesi ve sıklıkla tümör adalarının merkezinde bulunan kirli nekrozun varlığıdır (14). Bizim çalışmamızın kısıtlılığının bu lezyonlarda büyüme paterni ve diğer histopatolojik bulguları inceleyemememiz olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Over tümörleri içinde primer / metastaz ayırımı yapılması en zor histopatolojik grup olan müsinöz tümörlerin histopatolojik bulgular, tümör boyutu ve lateralite ile birlikte değerlendirildiğinde ayırıcı tanısının daha kolay yapılacağını düşünmekteyiz. Ayırım yapılamayan olgularda ilk planda CK7 ve CK20 uygulanarak boyanma paternine göre gerekirse diğer immünohistokimyasal belirteçlerin panele eklenmesini önermekteyiz. İmmünohistokimyasal paneldeki belirteç sayısını çok artırmadan tüm veriler bir araya getirilerek doğru tanı oranının yine de yüksek olacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Park CK, Kim HS. Clinicopathological characteristics of ovarian metastasis from colorectal and pancreatobiliary carcinomas mimicking primary ovarian mucinous tumor. *Anticancer Res* 2018; 38(9):5465-73.
2. Kubeček O, Laco J, Špaček J, Petera J, Kopecký J, Kubečková A, Filip S. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: A comprehensive review. *Clin Exp Metastasis* 2017; 34(5):295-307.
3. Hu J, Khalifa RD, Roma AA, Fadare O. The pathologic distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: A re-evaluation of algorithms based on gross features. *Ann Diagn Pathol* 2018; 37:1-6.
4. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: Current thoughts on diagnosis and management. *Curr Oncol Rep* 2014; 16(6):389.
5. Rouzbahman M, Chetty R. Mucinous tumours of appendix and ovary: An overview and evaluation of current practice. *J Clin Pathol* 2014; 67(3):193-7.
6. Heatley MK. Mucinous tumours of the ovary--primary and metastatic. *J Clin Pathol* 2012; 65(7):577-9.
7. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(7):985-93.

8. McCluggage WG. Immunohistochemistry in the distinction between primary and metastatic ovarian mucinous neoplasms. *J Clin Pathol* 2012; 65(7):596-600.
9. Ates Ozdemir D, Usubutun A. PAX2, PAX8 and CDX2 expression in metastatic mucinous, primary ovarian mucinous and seromucinous tumors and review of the literature. *Pathol Oncol Res* 2016; 22(3):593-9.
10. Legendijk JH, Mullink H, Van Diest PJ, Meijer GA, Meijer CJ. Tracing the origin of adenocarcinomas with unknown primary using immunohistochemistry: Differential diagnosis between colonic and ovarian carcinomas as primary sites. *Hum Pathol* 1998; 29(5):491-7.
11. Chu PG, Chung L, Weiss LM, Lau SK. Determining the site of origin of mucinous adenocarcinoma: An immunohistochemical study of 175 cases. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(12):1830-6.
12. Schmoeckel E, Kirchner T, Mayr D. SATB2 is a supportive marker for the differentiation of a primary mucinous tumor of the ovary and an ovarian metastasis of a low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN): A series of seven cases. *Pathol Res Pract* 2018; 214(3):426-30.
13. Strickland JK, Wasserman A, Giassi B, Djordjevic C, Parra-Herran, immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35(3):191-208.
14. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Geneva: IARC, 2014.