

# Overin Yüzey Epitel Tümörlerinde Malign Transformasyon : Bir İmmünohistokimyasal ve Histokimyasal Çalışma

Dr. Dilaver Demirel<sup>1</sup>, Dr. Ömer Günhan<sup>2</sup>, Dr. Hakan Çermik<sup>1</sup>, Dr. Rıfki Finci<sup>2</sup>

## ÖZET

Bu çalışmada epitelyal over tümörlerinde malign transformasyonun immünohistokimyasal kanıtları araştırıldı. Çalışmaya 4 normal over, 17 benign, 4 düşük malignite potansiyelli (DMP) ve 58 malign over tümörü dahil edildi. İmmünohistokimyasal çalışmalar human milk fat globule (HMFG) antikorları; HMFGIIC12 ve SMIVC7, ve karsinoembryonik antijen (CEA) için yapıldı. Histokimyasal boyamalar ise Mayer mucicarmine ve alcian blue PH 2.5 için uygulandı.

SMIVC7 pozitifliği non-müsinöz benign tümörlerde %10, non-müsinöz malign tümörlerde ise (DMP tümörler dahil) % 91 idi. (P<0.0001). CEA reaktivitesi non-müsinöz benign tümörlerin %10'unda, non-müsinöz malign tümörlerin ise %29'unda gözlemlendi. CEA boyanma yoğunluğu müsinöz karsinomalarda müsinöz kistadenomalardan daha yüksekti. Buna karşılık müsin içeriği müsinöz kistadenomalara oranla müsinöz karsinomalarda azalma gösterdi.

Sonuçlar SMIVC7'nin non-müsinöz epitelyal over tümörleri için bir malign transformasyon marker'ı olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir. Ayrıca CEA de tüm epitelyal over tümörleri için olası bir malign transformasyon marker'ı gibi görünmektedir. Son olarak bu çalışma müsinöz tümörlerde müsin içeriğinin miktarı ile malign transformasyon arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler :** Over neoplasmları, immünohistokimya, müsin histokimyası, monoklonal antikorlar.

## GİRİŞ

Over kanserleri kadınlarda tüm kanserlerin % 6'sını oluşturmaktadır<sup>(1)</sup>. Bu tümörler saptandığında genellikle ileri evrelerde olduğundan cerrahi olarak tam tedavi şansı düşük ve prognozları kötüdür. Over kanserli hastaların yaşam süresini uzatmak ve tedavideki başarıyı artırabilmek için temel gereklilik bu tümörlerin erken evrede tanınmasını sağlayabilmektir. Bazı çalışmalarda over kanserli olgularda kanda dolaşan ve kanser

## SUMMARY

In this study, immunohistochemical and histochemical proofs of malignant transformation in epithelial ovarian tumors were investigated. Four normal ovary, 17 benign, four low malignant potential (LMP) and 58 malignant ovarian tumors were included in the study. Immunohistochemical studies were performed for human milk fat globule (HMFG) antibodies; HMFGIIC12 and SMIVC7, and for carcinoembryonic antigen (CEA). Histochemical stainings were done for Mayer's mucicarmine and alcian blue PH 2.5.

SMIVC7 positivity was 10% in non-mucinous benign tumors and 91% in non-mucinous malignant tumors (including LMP tumors), (P<0.0001). CEA reactivity was observed in 10% of non-mucinous benign tumors and 29 % of non-mucinous malignant tumors. Staining intensity for CEA was higher in mucinous carcinomas than that of mucinous cystadenomas. In contrary, mucin content decreased in mucinous carcinomas compared to mucinous cystadenomas.

Results strongly suggest that SMIVC7 may be a marker for malignant transformation for non-mucinous epithelial ovarian tumors. Also, CEA seems to be a possible malignant transformation marker for all epithelial ovarian tumors. Lastly, this study pointed out that, there may be a correlation between the amount of mucin content and malignant transformation in mucinous tumors.

**Key words :** Ovarian neoplasms, immunohistochemistry, mucin histochemistry, monoclonal antibodies.

hücreleri tarafından sekrete edilen bazı HMFG antijenlerinin varlığı bildirilmiştir<sup>(2,3)</sup>. Ashorn HMFG antikorlarından SM IF3'ün, malign epitelyal hücrelerin sekretuar ürünlerine affinite göstermesi nedeniyle, kanda dolaşan HMFG antijenlerinin kantitatif immünoassey'i için uygun bir marker olduğunu bildirmiştir<sup>(2)</sup>. CEA in plasma seviyesinin yükselmiş olması da

<sup>1</sup> GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servisi, İstanbul

<sup>2</sup> GATA Patoloji ABD, Ankara

bazı tümörlerin varlığını veya nüksünü gösteren bir bulgudur<sup>(4,5)</sup>. Bu marker'ların malign transformasyon ile ilişkisini gözleyebilmek için en objektif yöntem immünohistokimyasal çalışmalardır. HMFG antikorlarının ve CEA in malign tümörlerde normal dokulardan ve benign tümörlerden daha yüksek miktarlarda bulunduğuna ilişkin immünohistokimyasal çalışmalar mevcuttur<sup>(2,4,6)</sup>. Ayrıca overin müsinöz tümörlerinde malign diferansiyasyona paralel olarak müsin içeriğinin azaldığı da bildirilmiştir<sup>(7)</sup>. Bu çalışmada, normal overde ve benign ve malign over tümörlerinde HMFG antikorları; HMFGIIC12, SMIVC7, CEA ve asidik sülfatlı müsinlerin immünohistokimyasal ve histokimyasal boyanma paterni belirlenmiştir. Sonuçlar malign transformasyon açısından irdelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalına 1980-1990 yılları arasında gelen epitelyal over tümörlerinden 17 benign, 4 DMP ve 58 malign olgu dahil edilmiştir. Bu tümörlerin formalinde fikse edilip parafinde bloklanan örneklerinden 4 mikron kalınlığında kesitler alınmış ve immünohistokimyasal ve histokimyasal boyamalar yapılmıştır.

Immünohistokimyasal çalışma için seçilmiş olan marker'lerden ikisi monoklonal HMFG antikorları, HMFGIIC12 ve SMIVC7, Finlandiya Tampere Üniversitesinden Profesör Per Ashorn tarafından sağlanmıştır<sup>(2,8,9)</sup>. HMFGIIC12 PAP yöntemiyle, üniversal mousa PAP kiti kullanılarak (DAKO; Santa Barbara, CA, USA), SMIVC7 ise ABC yöntemiyle, üniversal

Morfolojik Tanı	Olgu Sayısı	HMFGIIC12	SMIVC7	CEA	MVLCORMINE	Alcian Bule pH2
Seröz kistadenoma ve kistadenofibroma	6	++++ Im (6)	+++ Im (1) - (5)	- (6)	+++ Im (2) ++ Im (3) - (1)	+++ Im (1) + Im (1) - (4)
DMPST	2	++++ Im (2)	+++ Im (1) ++ Im (1)	- (2)	++++ Im (1) +++ Im (1)	++++ Im (1) ++ Im (1)
Seröz karsinoma	32	++++Im(26) +++ Im (4) ++ Im (2)	++++slm(6) +++ slm (8) ++ slm (7) + slm(10) - (1)	++++ s(2) +++ s (1) ++ s (1) + s (4) - (24)	++++ slm (2) +++ slm (7) ++ slm (6) + slm (10) - (7)	+++ slm (6) ++ slm (7) + slm (7) - (12)
Müsinöz kistadenoma	7	++++ Im (1) ++ Im (2) + Im (1) - (3)	++++ Im (1) +++ Im (1) + Im (1) - (4)	+++ Im (1) + Im (3) - (3)	++++ s (7)	++++ s (7)
DMPMT	1	- (1)	+++ slm (1)	+ s (1)	++++ s (1)	++++ s (1)
Müsinöz karsinoma	5	++++ Im (1) +++ Im (2) + Im (1) - (1)	+ Im (1) - (4)	++++ s (5)	++++ s (2) +++ s (2) ++ s (7)	++++s (3) ++ s (2)
Endometroid kistadenofibroma	1	++++ Im (1)	- (1)	- (1)	+Im (1)	- (1)
DMPET	1	++++ Im (1)	++ Im (1)	- (1)	+++ Im (1)	- (1)
Endometroid karsinoma	1	++++ Im (1)	++++ Im (1)	++ s(1)	++ Im (1)	++ Im (1)
Berrak hücreli karsinoma	3	++++ Im (3)	++++ slm (3)	- (3)	++ s (1) + s (1) - (1)	++ slm (2) + slm (1)
Benign Brenner tümörü	3	+++ s (1) ++ s (2)	- (3)	+++ s (1) - (2)	++ s (2) - (1)	- (3)
Malign Brenner tümörü	4	++++ s (4)	++ s (1) + s (2) - (1)	+ s (3) - (1)	+ s (2) - (2)	+ s (2) - (2)
İndiferansiye karsinoma	8	++++ Im(4) +++ Im(1) + Im(2) - (1)	++++slm(3) +++ slm (1) + slm (1) - slm (3)	++ s (1) - (7)	++++ slm (1) +++ slm (2) + slm (2) - (3)	+++ slm (2) ++ slm (1) + slm (1) - (4)
Sınıflanamayan karsinoma	3	++++ Im(2) +++ slm (1)	++++slm(2) ++ slm (1)	++ s (1) - (2)	++ Im (1) - (2)	++ Im (1) - (2)
Malign Mikst Müllerien tümörler	2	++++ Im (2)	++++ Im (1) + Im (1)	+++ s (2)	++ s (1) - (1)	+ s (1) - (1)

slm : Sitoplazmik ve luminal membranöz boyanma  
( ) : Olgu sayısını bildirmektedir.  
Im : Luminal membranöz boyanma  
DMPST : Düşük malignite potansiyelli seröz tümör  
DMPMT : Düşük malignite potansiyelli müsinöz tümör  
DMPET : Düşük malignite potansiyelli endometroid tümör

Tablo 1 : Yüze epitelyal over tümörlerinde HMFG antikorları, CEA, mucicarmine ve alcian blue pH2.5 reaktivitesi

mouse ABC kiti kullanılarak (Immunon, Detroit USA), çalışılmıştır. Çalışmamızda HMFGIIC12 1/20 oranında, SMIVC7 ise 1/7 oranında dilue edilerek optimum boyanma konsantrasyonu sağlanmıştır. Bu çalışmada kullanılan diğer immün marker, monoklonal CEA (DAKO, prediluted, Santa Barbara, CA, USA) PAP, rabbit yöntemiyle çalışılmıştır. Her üç marker için de kromojen olarak AEC (3 amino-9 ethyl carbazole) kullanılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan histokimyasal boyalar; Mayer mucicarmini (kuvvetli asidik münler için) ve alcian blue PH 2.5 (zayıf asidik sülfatlı münler için) Ana Bilim Dalımızda rutin olarak kullanılmaktadır.

Çalışmaya katılan tümörlerin histolojik tipleri, ve boyanma paternleri Tablo I de sunulmuştur. Çalışmada boyanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildikten sonra Zeiss II fotomikroskop ile fotoğraflanmıştır. İstatistiksel değerlendirme Fisher exact teste göre yapılmıştır.

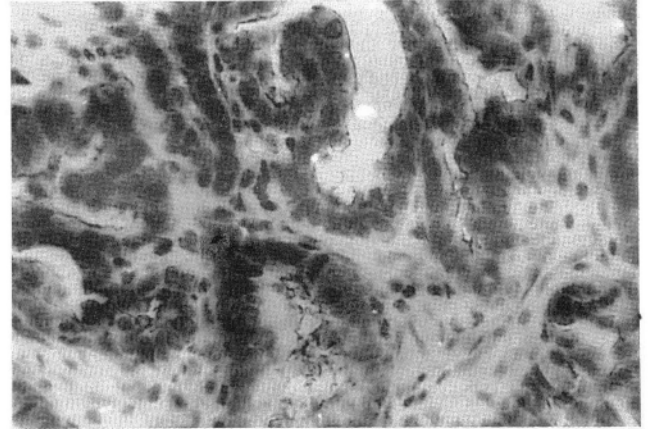
### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 4 adet normal overe ait doku kesitlerinde kullanılan immünohistokimyasal marker'ların ve histokimyasal boyaların tamamı için negatif reaksiyon saptanmıştır.

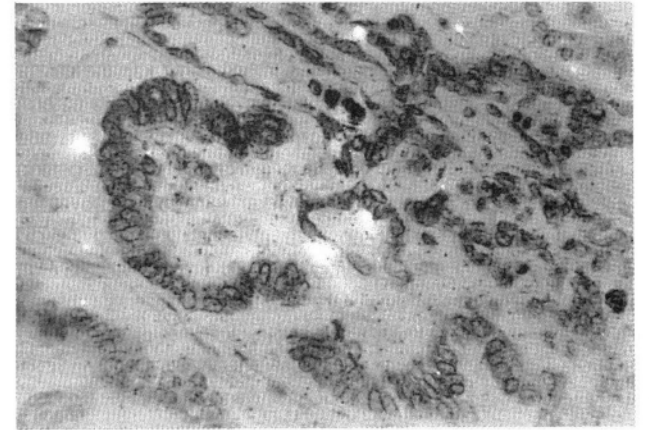
HMFGIIC12 boyanma şiddeti bazı seröz karsinomalarda hafif derecede azalma eğilimi göstermesine karşın benign veya malign seröz tümörler arasında belirgin bir fark göstermemiştir. SMIVC7'nin ise benign tümörlerde 6 olgunun 1'inde (%17) pozitif reaksiyon verdiği, düşük malignite potansiyelli seröz tümör (DMPST) ve malign tümürlü 34 olgunun ise 33'ünde (%97) pozitivite gösterdiği dikkati çekmiştir. ( $P < 0.0001$ ), (Resim 1). CEA; benign ve DMP tümörlerin tamamında negatif boyanmış olup 32 seröz karsinomanın 8'inde (% 25) değişik derecelerde pozitif boyanma göstermiştir. (Resim 2). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $P > 0.05$ ).

Benign ve malign müsinöz tümörler arasında HMFGIIC12 reaktivitesi açısından farklılık saptanmamıştır. SMIVC7 ise 7 müsinöz kistadenomanın 3'ünde (%49), 5 müsinöz karsinomanın ise sadece birinde (%20) pozitivite göstermiştir. CEA için benign müsinöz tümörlerin %57'sinde düşük şiddette ve sadece luminal yüzeyde boyanma görülürken bu marker için müsinöz karsinomaların tamamında kuvvetli sitoplazmik reaksiyon saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P > 0.05$ ).

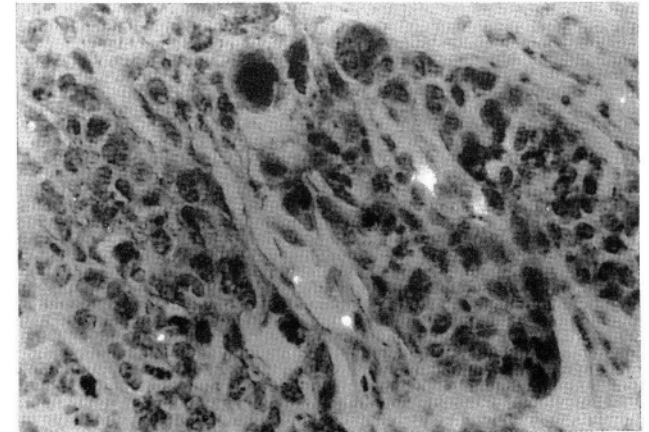
Endometrioid tümörler az sayıda olup istatistiksel değerlendirme için yeterli değildir. Yine de bir endometrioid kistadenofibroma SMIVC7 için negatif reaksiyon verirken, düşük malignite potansiyelli endometrioid tümör (DMPET) ve endometrioid karsinomada artan oranda pozitivite saptanması dikkat çekicidir. CEA için ise kistadenofibromanın ve DMPET'ün negatif reaksiyon vermesine karşılık endometrioid karsinomada



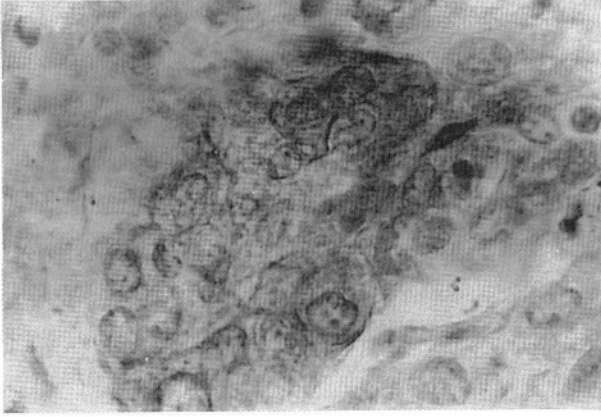
Resim 1 : Seröz karsinomada SMIVC7 için kuvvetli pozitif luminal membranöz boyanma (X 200)



Resim 2 : Seröz karsinomada CEA için kuvvetli sitoplazmik pozitiflik (X 200)



Resim 3 : Malign Brenner tümöründe SMIVC7 için sitoplazmik boyanma (X 200)



**Resim 4 :** Malign Brenner tümöründe CEA için sitoplazmik reaksiyon (X 500)

reaktivite saptanmıştır.

Berrak hücreli karsinomlar bu serideki seröz karsinomlara benzer histokimyasal ve immünohistokimyasal boyanma paterni göstermektedir. Benign ve malign Brenner tümörleri arasında SMIVC7 pozitifitesi açısından farklılık gözlenmiştir. 3 benign Brenner tümörünün tamamı bu marker için negatif boyanma gösterirken 4 malign Brenner tümöründen üçünün (%75) SMIVC7 reaktif olduğu izlenmektedir (Resim 3). Ancak olgu sayısının azlığı nedeniyle fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p>0.05$ ). CEA reaktivitesi de benign Brenner tümörlerinin 1/3 (%33)'ünde, malign Brenner tümörlerinin ise 3/4 (%75)'ünde saptanmıştır ( $P>0.05$ ) (Resim 4).

İndiferansiye karsinomalar ve sınıflanamayan karsinomalarda saptanan SMIVC7 ve CEA cevabı seröz kistadenomalarinkinden daha yüksek olup, seröz karsinomalarinki ile paralellik göstermektedir. Bu tümörlerdeki HMFGIIC12 ve müsin boyanması da seröz karsinomalarda görülenlere benzemektedir. Malign mikst müllerian tümörlü iki olguda histokimyasal ve immünohistokimyasal boyanma sadece epitelyal komponentte görülmüştür.

Kuvvetli veya zayıf asidik müsinler için non-müsinöz karsinomlardaki boyanma şiddeti ile adenomalardaki boyanma şiddeti arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Müsinöz tümörlerin tamamı kuvvetli veya zayıf asidik müsinler için pozitif boyanma göstermektedir. Ancak karsinomalarda boyanmanın şiddetinin azaldığı dikkati çekmektedir (Tablo 1).

Epitelyal over tümörleri tipine bakılmaksızın benign, ve malign (DMP 4 olgu dahil) olarak ikiye ayrıldığında HMFGIIC12, CEA, mucicarimene ve Alcian blue PH 2.5 boyanmasının bu iki grup tümör arasında önemli bir fark göstermediği ancak SMIVC7'nin benign tümörlerle malign tümörler arasında belirgin bir boyanma farkı gösterdiği dikkati çekmiştir (%23 benign, %85 malign), (Tablo 2). Malign müsinöz tümörlerde SMIVC7 reaktivitesinin düşük olarak saptanması nedeniyle toplam seriden müsinöz tümörler çıkarıldığında, SMIVC7

pozitifliğinin varlığı non-müsinöz benign tümörlerin %10'unda, non-müsinöz malign tümörlerin (DMP tümörler hariç) ise %91'inde görülmüştür ( $P<0.0001$ ), (Tablo 3).

CEA pozitifliği, toplam seride, benign tümörlerde malign tümörlerdekenden daha yüksek oranda görülmüştür. Bu bulgu serimize dahil edilen 17 benign tümörün yedisinin (%41) müsinöz tipte olmasına karşın malign veya DMP 62 tümörün sadece 6'sının (%10) müsinöz tipte olmasından kaynaklanmaktadır. Non-müsinöz tümörler ayrıca değerlendirildiğinde CEA reaktivitesi benign olguların %10'unda malign olguların (DMP tümörler hariç) ise %29'unda

Epitelyal Tümörler	Olgu Sayısı	HMFGIIC12	SM IV C7	CEA	Mucicar mine	Alcian Blue pH 2.5
Benign	17	++++(8) +++ (1) ++(4) + (1) - (3)	++++(1) +++ (2) ++(1) - (13)	+++ (2) + (3) - (12)	++++(2) +++ (3) ++(5) + (1) - (2)	++++(7) +++ (1) + (1) - (8)
Malign	62	++++(46) +++ (8) ++(2) + (3) - (3)	++++(16) +++ (11) ++(11) + (15) - (9)	++++(7) +++ (3) ++(4) + (8) - (40)	++++(7) +++ (13) ++(11) + (15) - (16)	++++(5) +++ (8) ++(15) + (12) - (22)

\* Düşük malignite potansiyelli 4 olgu dahil

**Tablo 2 :** Benign ve Malign\* Epitelyal over tümörlerinde immunohistokimyasal ve histokimyasal reaktivite

	Olgu Sayısı	SM IV C7	CEA
Benign	10	+++ (1) - (9)	+++ (1) - (9)
Malign	56	++++(16) +++ (10) ++(11) + (14) - (5)	++++(2) +++ (3) ++(4) + (7) - (40)

**Tablo 3 :** Benign ve Malign non müsinöz epitelyal over tümörlerinde SM IV C7 ve CEA reaktivitesi

saptanmıştır. (Tablo 3). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Overin epitelyal tümörleri yüzey epitelden veya inklüzyon kistlerinden gelişebilir. Neoplastik transformasyon sırasında over yüzeyini veya kistleri döşeyen epitel proliferer olur ve farklı tip epitelyal tümörleri oluşturmak üzere birçok müllerin patern'e

diferansiye olur<sup>10</sup>. Malign transformasyona birtakım genetik ve antijenik değişiklikler de eşlik eder. Antijenik yapılardaki bu değişiklikler; sentezleyici enzimlerin aktivitesinin azalmasına bağlı prekürsör zincir birikimine, karbohidrat zincirlerinin artmış veya anormal glikozilasyonu nedeniyle yeni oligosakkaritlerin birikimine veya genellikle diğer yapılar tarafından maskelenen zincirlerin ortaya çıkmasına bağlı olabilir<sup>11</sup>. Sonuç olarak kanser olgularında malignite ile ilişkili birtakım yüzey marker'ları ortaya çıkar. Bu marker'lar non-neoplastik hücrelerde yoktur veya az miktarlarda bulunur<sup>5,12-17</sup>.

HMFG antikoru; hücre membranındaki glikoprotein veya glikolipidlerin oligosakkarid yapılarıyla reaksiyona giren yüzey marker'larıdır<sup>18</sup>. Ashorn HMFG antijenlerine karşı çok sayıda fare monoklonal antikor geliştirilmiştir<sup>2,8,9</sup>. Ashorn bu antikordan özellikle SMIF3 ve SMIVC7'nin over karsinomalarının doku kesitlerini kuvvetli olarak boyadıklarını, ancak bu tümörlerin benign karşılıklarını zayıf boyadıklarını bildirmiştir<sup>2</sup>. Hilken ve arkadaşları<sup>3</sup> da over ve meme kanserli hastalarda radioimmünoassey yöntemiyle yüksek serum HMFG antijen düzeyleri saptamışlardır. Buna karşılık HMFG antikolarıyla yapılan bir çok araştırmada bu marker'ların ayırıcı tanı açısından rolü araştırılmış olup malign transformasyonla ilişkisinden söz edilmemiştir<sup>18-21</sup>. Bizim çalışmamızda SMIVC7 monoklonal antikor için seröz kistadenomalar %17 oranında pozitifite gösterirken düşük malignite potansiyelli seröz tümör (DMPST)'lü ve seröz karsinomali 34 olgunun 33'ünde (%97) pozitifite saptanmıştır. (P<0.00001). Bu bulgu SMIVC7 reaktivitesinin seröz tümörlerde malignite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. SMIVC7 için müsinöz tümörlerde böyle bir ilişki saptanmamıştır. Ancak endometrioid tümörler ve Brenner tümörlerinin benign olanlarında bu marker için negatif reaksiyon saptanırken malign olanlarının pozitif boyanma gösterdiği dikkati çekmektedir. Berrak hücreli karsinomalar, indifferansiye karsinomalar ve sınıflanamayan karsinomalarda da SMIVC7 boyanmasının sık ve kuvvetli olduğu görülmektedir. SMIVC7 pozitifliği non-müsinöz epitelyal over tümörlerinin benign olanlarında %10, malign olanlarında % 91 oranında saptanmıştır (P<0.0001). Bu çalışmadaki bulgular SMIVC7 reaktivitesinin non-müsinöz epitelyal over tümörlerinde malign transformasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

CEA ; heterolog yapıda bir glikoprotein olup normalde fetal epitelyal hücrelerin, özellikle müsin sekrete eden gland hücrelerinin glikokalikslerinde bulunur. CEA in organ veya tümör spesifik olduğu gösterilememiş olmasına karşın plazma seviyesinin yükselmiş olması bazı tümörler için rekürrens veya metastazın varlığını düşündürmektedir<sup>4</sup>. CEA in neoplastik dokularda normal veya benign dokulara oranla daha fazla sıklıkta ve miktarda bulunduğu bildirilmektedir<sup>5,6</sup>. Manivel ve

arkadaşlarının bir çalışmasında second look laparotomi yapılan olgularda CEA pozitifliğinin malign over tümörlerini reaktif mezotelyal proliferasyonlardan ve benign glandüler inklüzyonlardan ayırmakta kullanılabildiği bildirilmiştir<sup>6</sup>. CEA reaktivitesi seröz over karsinomalarının %16-30'unda görülmüştür<sup>7,22,23</sup>. Bizim çalışmamızda CEA için seröz benign ve DMP tümörlerin tamamında negatif reaksiyon elde edilirken seröz karsinomaların %25'inde pozitif reaksiyon saptanmıştır. CEA reaktivitesi endometrioid karsinomalar ve Brenner tümörlerinde de sık rastlanan bir bulgudur<sup>22,24,25</sup>. Tablo 1 de görüldüğü gibi, istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile, endometrioid tümörler ve Brenner tümörlerinin, benign olanlarının aksine, malign olanlarında CEA pozitifliği yüksektir. Non-müsinöz over tümörleri, tipine bakılmaksızın benign ve malign olarak ikiye ayrıldığında CEA pozitifliği benign tümörlerin %10'unda, malign tümörlerin ise %29'unda saptanmıştır. Bu bulgular CEA reaktivitesinin non-müsinöz epitelyal over tümörlerinde malign transformasyon ile ilişkili bir bulgu olabileceği olasılığını düşündürmektedir.

Tohya ve arkadaşlarının çalışmasında müsinöz over tümörlerinin diferansiye derecesinin azalmasıyla ters orantılı olarak bu tümörlerde CEA reaktivitesinin kuvvetlendiği vurgulanmaktadır<sup>5</sup>. Khalifa ve Sesterhenn müsinöz tümörlerde CEA içeriğindeki artma ile tümörün malign potansiyelindeki artış arasında bir paralellik saptamışlardır<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda CEA immünpozitifliği müsinöz kistadenomaların %57'sinde, düşük derecelerde ve sadece luminal yüzeylerde izlenmiş olup, müsinöz karsinomaların tamamında bu marker için kuvvetli sitoplazmik boyanma elde edilmiştir. Bu bulgular CEA reaktivitesinin varlığının ve şiddetinin müsinöz tümörlerde malign transformasyon ile ilişkili olabileceğine işaret etmekle birlikte bu olasılık istatistiksel olarak kanıtlanmış değildir (P>0.05).

Khalifa ve Sesterhenn kuvvetli asidik sulfatlı müsinlerin miktarının müsinöz karsinomalarda müsinöz kistadenomalara oranla hafif bir azalma gösterdiğinden bahsetmişlerdir<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda over tümörlerinde hem kuvvetli, hem de zayıf asidik müsin içeriği araştırılmıştır. Her iki müsin grubu için de non-müsinöz karsinomalardaki boyanma şiddeti ile adenomalardaki arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Ancak müsinöz karsinomalarda müsinler için boyanma şiddetinin müsinöz adenomalardakine oranla azaldığı izlenmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışma HMFG antikolarından SMIVC7'nin non-müsinöz epitelyal over tümörleri için bir malign transformasyon marker'ı olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir. CEA de tüm epitelyal over tümörleri için olası bir malign transformasyon marker'ı gibi görünmektedir. Ayrıca bulgularımız müsinöz tümörlerde müsin içeriğinin miktarı ile malign transformasyon arasında bir ilişkinin olabileceğine işaret etmektedir. Bu alanda gelecekte yapılacak

## KAYNAKLAR

1. Cotran RS., Kumar V., Robbins SL. Pathologic Basis of Disease, 5th ed., Philadelphia, Saunders, 1994, 1064.
2. Ashor P. Generation of a set of monoclonal antibodies against membrane proteins in human milk reacting with secretory tumour-associated antigens in ovarian carcinoma. *J Tumour Marker Oncol* 1987; 2: 15-22.
3. Hilkens J., Kroezen V., Bonfrer G., Brunning P., Hilgers J., van Eijkeren M. Protides of the biological fluids. Proceedings of the 32 th colloquium, H. Peeters (ed.), Pergamon Press, Basel, 1984, 651.
4. Nadji M., Morales AR. Immunoperoxidase techniques. A practical approach to tumor diagnosis. American Society of Clinical Pathologists Press, Chicago, 1986, 78-80.
5. Tohya T., Iwamasa T., Maeyama M. Biochemical and immunohistochemical studies on carcinoembryonic antigen of ovarian mucinous and serous tumors. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 291-303.
6. Manivel JC., Wick MR., Coffin CM., Dehner LP. Immunohistochemistry in the differential diagnosis in the second-look operation for ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8: 103-113.
7. Khalifa MA., Sesterhenn IA. Tumor markers of epithelial ovarian neoplasms. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 217-30.
8. Ashorn P., Krohn K. Characterization and partial purification of human milk fat globule membrane antigens by polyacrylamide gel electrophoresis and immunoblotting using monoclonal antibodies *Int J Cancer* 1985; 35: 179-84.
9. Ashorn P., Helle M, Helin H., Ashorn R., Krohn K. Use of immunohistochemical staining panel for characterisation of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol* 1988; 41: 12-6.
10. Hernandez E., Atkinson BF., Clinical Gynecologic Pathology, 1st ed., Philadelphia, Saunders, 1996, 424-426.
11. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed., St. Louis, Mosby, 1996, 37.
12. Ghazizadeh M., Oguro T., Sasaki Y., Aihara K., Araki T., Springer GF. Immunohistochemical and ultrastructural localization of T antigen in ovarian . *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 315-21.
13. Tsuji Y., Suzuki T., Nishiura H., Takemura T., Isojima S. Identification of two different surface epitopes of human ovarian epithelial carcinomas by monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1985; 45: 2358,62.
14. Mettler L., Radzun HJ., Salmassi A., Köchling W., Parwaresch MR. Six new monoclonal antibodies to serous, mucinous and poorly differentiated ovarian adenocarcinomas. *Cancer* 1990; 65: 1525-32.
15. Hirahara F., Miyagi Y., Miyagi E., Yasumitsu H., Koshikawa N., Nagashima Y., Kitamura H., Minaguchi H., Umeda M., Miyazaki K. Trypsinogen expression in human ovarian carcinomas. *Int J Cancer* 1995; 63: 176-81.
16. Zukerberg LR., Yang WI., Gadd M., Thor AD., Koerner FC., Schmidt EV., Arhold A. Cyclin D1 (PRAD1) protein expression in breast cancer approximately one-third of infiltrating mammary carcinomas show overexpression of the cyclin D1 oncogene. *Mod Pathol* 1995; 8: 560-7.
17. Harlozinska A., Bar JK., Sedlacek P., Gerber J. Expression of p53 protein and Ki-67 reactivity in ovarian neoplasms. Correlation with histopathology. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 334-40.
18. Helle M., Krohn K. Immunohistochemical reactivity of monoclonal antibodies to human milk fat globule with breast carcinoma and with other normal and neoplastic tissues. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand, Sect. A.* 1986; 94: 43-51.
19. Hilkens J., Buijs F., Hilgers J., Hageman PH., Calafat J., Sonnenberg A., van der Valk M. Monoclonal antibodies against human milk fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors. *Int J Cancer* 1984; 34: 197-206.
20. Taylor-Papadimitriou J., Peterson JA., Arklie J., Burchell J., Ceriani RL., Bodmer WF. Monoclonal antibodies to epithelium specific components of the human milk fat globule membrane: production and reaction with cells in culture. *Int J Cancer* 1981; 28: 17-21.
21. Wells CA., Heryet A., Brochier J., Gatter KC., Mason DY. The immunohistochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1984; 50: 193-7.
22. Casper S., van Nagell JR., Powell DF., Dubulier LD., Donaldson ES., Hanson MB., Pavlik EJ. Immunohistochemical localization of tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 154-8.
23. Wick MR., Mills SE., Dehner LP., Bollinger DJ., Fechner RE. Serous papillary carcinomas arising from the peritoneum and ovaries. A clinicopathologic and immunohistochemical comparison. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8: 179-88.
24. Seldenrijk CA., Willig AP., Baak JPA., Kühnel R., Rao BR., Burger CW., van der Harten JJ., Dijkhuizen GH., Meijer CJLM. Malignant Brenner tumor. A histologic morphometrical, immunohistochemical and ultrastructural study. *Cancer* 1986; 58: 754-60.
25. Shevchuk MM., Fenglio CM., Richart RM. Histogenesis of Brenner tumors., II: Histochemistry and CEA. *Cancer* 1980;