

Sekonder over tümörleri: 44 olguluk serinin değerlendirilmesi

Secondary ovarian tumors: Evaluation of 44 cases

Sevgiye KAÇAR ÖZKARA, Deniz FİLİNTE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

ÖZET

Sekonder over tümörleri, tüm over tümörlerinin %3-8'ini, malign over tümörlerinin %10-30'unu oluşturur. Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 10 yıllık sürede tanı alan sekonder over tümörü olgularının histopatolojik özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır. 1997-2006 yıllarında değerlendirilen sekonder over tümörü tanı olguların makroskopik, mikroskopik, immünohistokimyasal ve sitopatolojik özellikleri retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Primer odakların belirlenmesine yönelik ek histokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalar yapıldı. Toplanan veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bu süreçte toplam 44 sekonder over tümörü tanı almıştır. Olguların yaş ortalaması 52.9'dur. Tümörlerin ortalama çapı 103.7 mm'dir. Primer kaynağın, olguların %50'sinde (22/44) gastrointestinal sistem olduğu saptanmıştır. Bunların 10'u (%22.7) mide kaynaklı taşlı yüzük hücreli karsinom metastazları (Krukenberg tümörü), 9 olgu kolo-rektal (%20.5), 3 olgu (%6.8) ise apendiks adenokarsinomlarının yayılımıdır. Olgularımızın %27.3'ü ise kadın genital sistem kaynaklıdır. Korpus uteri ile senkronize olarak overde endometrioid karsinom görülen olguların sayısı 6'dır (%13.6). Beş olguda ise (%11.4) korpus uterinin seröz karsinomlarının over tutulumları izlenmiştir. Dört olguda (%9.1) meme karsinomunun overe metastazı, birer olguda (%2.3) sürrenal kortikal ve tuba karsinomlarının over tutulumu izlenirken; 5 olguda (%11.4) primer odak periton yüzeyidir. Olgularımızın %65.9'unda (29/44) tümör bilateral yerleşim gösterirken, tümörlerin bilateral yerleşim oranı ile primer kaynak arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.015$).

Sonuç olarak sekonder over tümörlerinde doğru tanıya, klinik ve ameliyat bulgularının, makroskopik, mikroskopik ve immünohistokimyasal verilerin birlikte değerlendirilmesi ile ulaşılabilir.

Anahtar sözcükler: Over, tümör, kanser, sekonder, metastaz

ABSTRACT

Secondary ovarian tumors compose 3-8% of all, and 10-30% of malignant ovarian tumors. Histopathological features of SOT diagnosed in our department in 10-year period are discussed. Macroscopical, microscopical, immunohistochemical and cytopathological features of secondary ovarian tumors diagnosed between 1997-2006 were re-evaluated. Additional histochemical and immunohistochemical studies were applied to find the primaries. Data was statistically evaluated. Totally, 44 secondary ovarian tumors had been diagnosed within this period. The mean age of the patients was 52.9 years; the mean tumor diameter was 103.7 mm.

The primary was gastrointestinal system in 50% of the cases. Ten of them (22.7%) were metastases of signet ring cell carcinoma of stomach (Krukenberg tumor) while 9 cases (20.5%) were from colorectal and three (6.8%) were from appendiceal adenocarcinomas. 27.3% of our cases were originated from genital tract. Synchronous endometrioid adenocarcinomas of corpus uteri and ovary were seen in six cases (13.6%). Ovarian involvement of serous carcinomas of corpus uteri was seen in five (11.4%) cases. Ovarian metastases of breast carcinoma in four cases (9.1%) were seen while the ovarian involvement of adrenal cortical and tubal carcinomas was observed in one case, each. The primary was peritoneal surface in five (11.4%) of the cases. Tumors were bilateral in 65.9% of the cases, and there was statistically significant correlation between the bilaterality rate of the tumors and the primary ($p=0.015$).

The more precise diagnosis of secondary ovarian tumors could be reached by evaluation of clinical, surgical, macroscopical, microscopical, cytopathological and immunohistochemical findings together.

Key words: Ovary, tumor, cancer, secondary, metastasis

GİRİŞ

Overin sekonder tümörleri, over dışındaki

Bu çalışma, 17. Ulusal Patoloji Kongresi'nde (8-13 Eylül 2007, İstanbul) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Sevgiye Kaçar Özkara, Mustafa Paşa Mahallesi Bağdat Caddesi 712. Sokak No:25/6, 41400-Gebze-Kocaeli

primer kaynaklardan overe metastaz yapmış malign tümörleri içerirler. Komşu organ ya da dokulardan kaynaklanarak, overi direkt yayılım yoluyla tutmuş tümörler de bu gruba dahil edilmektedir. Uterus korpusunun benzer histolojik tipteki kanserleriyle ilişkili over karsinomlarının çoğu ise bağımsız primer tümörler olarak kabul

edilmektedir (1). Sekonder over tümörleri, tüm over tümörlerinin %3-8'ini, malign over tümörlerinin %10-30'unu oluşturur (2,3). Kanserden ölen kadınların %30'unda overde metastaz bulunduğu belirlenmiştir (1,2). Sekonder over tümörlerinin primer kaynakları sıklık sırasıyla meme, mide, kolon, rektum, endometriyum, serviks, vagina, vulva, tuba, apendiks, pankreas, safra kesesi ve safra yolları karsinomlarıdır (1,2).

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 10 yıllık sürede tanı alan sekonder over tümörü olgularının histopatolojik özelliklerinin ortaya konması ve güncel bilgilerle tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1997-2006 yıllarını kapsayan 10 yıllık sürede tanı alan sekonder over tümörü olguları, bilgisayar kayıtları taranarak, retrospektif olarak değerlendirildi.

Olgulara ait klinik bilgiler, biyopsi gönderme formlarından, makroskopik ve mikroskopik patoloji bilgileri, biyopsi raporlarından alındı. Eksik kalan klinik bilgiler, olguların dosyaları taranarak tamamlanmaya çalışıldı. Patoloji raporlarındaki eksik verileri tamamlamak için, tümörler, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2003 ölçütlerine ve önerilerine göre tekrar gözden geçirildi; mikroskopik olarak tekrar değerlendirildi. Olgu başına ortalama 26.1, en az 7 ve en çok 58 (SD: 11.1) tane Hematoksilen - eozin boyalı preparat incelendi.

Bazı olgulara ek histokimyasal ve immünohistokimyasal çalışma yapıldı. Bu tetkikler, olgunun kendi özellikleri, hastanın klinik bulguları ve primer kaynak ile ilişkili olarak, primeri belirleyebilmek ya da primeri daha önceden bilinen ya da daha sonra saptanmış olgularda, tanıyı desteklemek ve doğrulamak amacıyla, literatür bilgileri çerçevesinde, az sayıda olguda, olgunun özelliğine göre seçilmiş ve yapılmıştır. Olguların arşivimizdeki tüm biyopsi ve sitoloji

kayıtları tekrar taranarak, takiplerinde primer odakların belirlenmesine yönelik ek bilgiler elde edildi.

Jinekolojik sistemin over dışındaki alanlarından gelişmiş olguların ne zaman eş zamanlı primer, ne zaman birinin diğerinin yayılımı olarak ele alınması konusunda Dünya Sağlık Örgütü'nce tanımlanan kriterlere uyulmuştur.

Bilateral olgularda, daha büyük olan tümör tarafı, boyut olarak ortalama hesabına alınmıştır. Tümöral kitlenin cerrahi girişim sırasında parçalanarak gönderildiği olgularda, tümüyle çıkarılmadığı olgularda ve hazır blok şeklinde konsültasyona gelen olgularda ise yaklaşık ya da asgari boyut hesaplanmaya çalışılmıştır. İstatistiksel değerlendirme, SPSS programı, ki-kare ve "student"-t testleri kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ olduğunda, değişkenler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1997-2006 yıllarını kapsayan 10 yıllık sürede tanı alan toplam 435 over tümörü içerisinde, 44 olgunun (%10.1) sekonder over tümörü olduğu saptanmıştır. Olgularımızın değerlendirilen patolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olguların yaşları 26 ile 76 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 52.9 (SD=14.2, SE=2.1)'dur. Farklı primer tümör gruplarının hasta yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, mide kaynaklı Krukenberg tümörü tanı olgularımızda, hastaların yaş ortalamasının, diğer gruplardan oldukça düşük olduğu (ortalama 43.3) saptanmıştır.

Tümörlerin boyutu 1-250 mm. arasında değişmekte olup, ortalama tümör çapı 103.7 mm'dir (SD=68.8, SE=10.6).

Olgularımızın %65.9'unda (29/44) tümör bilateral yerleşim gösterirken, %18.2'si (8/44) sağ over, %6.8'i (3/44) ise sol over yerleşimlidir. Dört olguda (%9.1) tümörün yerleştiği taraf kayıt edilmemiştir.

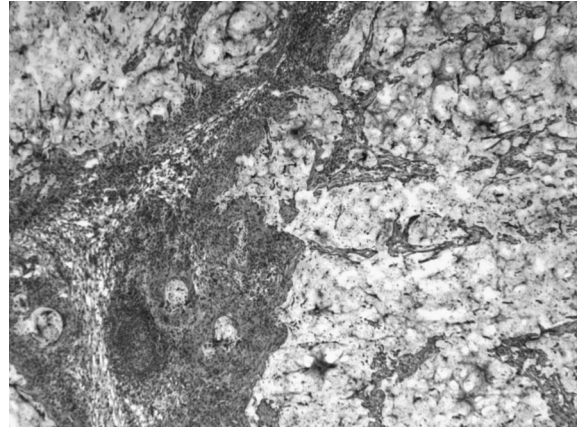
Tablo 1. Anabilim Dahımızda değerlendirilen sekonder over tümörlerinin özellikleri.

Sekonder over tümörlerinin özellikleri		
Yaş dağılımı		
Minimum yaş	26	
Maksimum yaş	76	
Ortalama yaş	52.9	
Tümör çapı (mm)		
Minimum	1	
Maksimum	250	
Ortalama	103.7	
Tümör yerleşim yeri		
Sağ over	8	(%18.2)
Sol over	3	(%6.8)
Bilateral	29	(%65.9)
Bilinmeyen	4	(%9.1)
Primer kaynak		
Gastrointestinal sistem	22	(%50.0)
Krukenberg tümörü	10	(%22.7)
Kolorektal tümör	9	(%20.5)
Apendiks	3	(%6.8)
Korpus uteri	11	(%25.0)
Periton	5	(%11.4)
Meme	4	(%9.1)
Tuba	1	(%2.3)
Sürrenal korteks	1	(%2.3)
TOPLAM	44	(100.0)

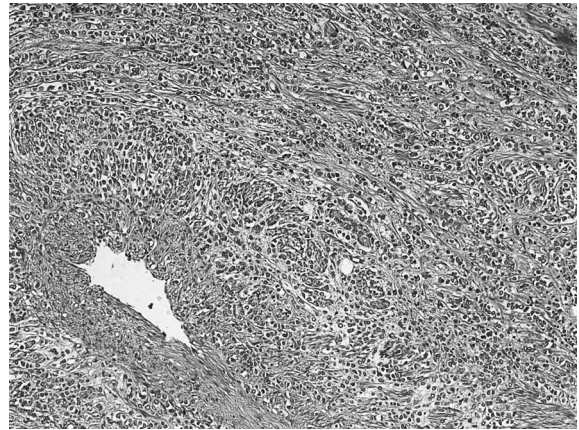


Resim 1. Taşlı yüzük hücreli mide karsinomunun overe metastazında, tümör hücrelerinde PAS ile pozitif boyanan intrasellüler münin varlığı (PAS x100).

Olgularımızın makroskopi kayıtları değerlendirildiğinde, tümörlerin 22 (%50.0) olguda hem solid, hem de kistik alanlara sahip oldukları belirlenmiştir. Sadece solid alanlara sahip olduğu kaydedilmiş 17 olguda (%38.6) nodüleritenin özellikle vurgulandığı dikkati çekmiştir. Beş olgumuzda (%11.4), makroskopi kayıtlarındaki tanımlayıcı bilgiler yetersizdi. Mikroskopik ola-



Resim 2. İyi diferansiye müninöz apendiks karsinomunun overe metastazında, geniş, ekstrasellüler münin gölcükleri içerisinde, seyrek, hafif derecede atipi gösteren tümör hücreleri (HE x100).



Resim 3. Lobüler meme karsinomunun overe metastazında, tümör hücrelerinin klasik "indian file" dizilimi (HE x100).

rak müninöz histomorfolojinin görüldüğü gastrointestinal sistem (GİS) kaynaklı tümörlerin makroskopi kayıtlarında da kesit yüzeylerinin jelatinsi görünümü tanımlanmıştır.

Primer kaynağın, olguların %50'sinde (22/44) GİS olduğu saptanmıştır. Bunların 10'u (%22.7) mide kaynaklı, taşlı yüzük hücreli karsinom metastazları (Krukenberg tümörü) (Resim 1), 9 olgu kolo-rektal (%20.5), 3 olgu (%6.8) ise apendiks adenokarsinomlarının yayılımıdır (Resim 2). Olgularımızın % 27.3'ü ise kadın genital sistem kaynaklıdır. Korpus uteri ile senkronize olarak overde endometrioid karsinom görülen olguların sayısı 6'dır (%13.6). Beş olguda ise (%11.4) korpus uterinin seröz karsi-

nomlarının over tutulumları izlenmiştir. Dört olguda (%9.1) meme karsinomunun overe metastazı (Resim 3), birer olguda (%2.3) sürrenal kortikal ve tuba karsinomlarının over tutulumu izlenirken, 5 olguda (%11.4) primer odak periton yüzeyidir.

Meme karsinomlarının %100'ü (4/4), peritoneal karsinomların %80'i (4/5), Krukenberg tümörlerinin %70'i (7/10), apendiks müsinöz karsinomlarının %66.7'si (2/3) ve kolorektal karsinom metastazlarının %55.6'sı (5/9) bilateral over tutulumu göstermektedir. Korpus uterinin endometrioid adenokarsinomlarında %66.7 (4/6), seröz adenokarsinomlarında %60 (3/5) bilateral over tutulumu görülmüştür. Tümörlerin bilateral yerleşim oranı ile primer kaynak arasında istatistiksek olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.015$).

Olguların % 56.8'inin (25/44), Anabilim Dalımızda batın sıvıları da sitopatolojik olarak incelenmiş ve bunların içerisinde 15 olgunun (% 34.1) batın sıvısında da malign hücre bulunduğu rapor edilmiştir. Tümörlerin primer kaynakları ile, batın sıvılarının sitopatolojik değerlendirme sonuçları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p= 0.442$).

TARTIŞMA

Overin sekonder tümörleri genellikle epitelial tiptedir (4). Overe metastaz olgularının %32-38'inin meme, %28-35'inin kolorektal kanserlerin metastazı olduğu, %16 kadar olgunun ise genital sistem kaynaklı (endometriyum, serviks uteri, vagina, vulva) tümörlerin yayılımı olduğu belirlenmiştir (1,5). Çalışmamızı oluşturan olguların %50'si GİS kökenli tümörlerin yayılımıdır. Meme kaynaklı tümörler daha az oranda (%9.1) saptanırken; kadın genital sisteminin primer olduğu 12 olgu (%27.3) bulunmaktadır. Bu oranın yüksekliği, olasılıkla endometrioid adenokarsinomların korpus uteri ve overlerde senkronize görüldüğü olgu sayımızın yüksek ($n=6$) oluşu ile ilişkilidir. Bu olgularda, primer tayini konusunda, tüm çabalara rağmen

yanılma olasılığının bulunduğu, literatürde de vurgulanmaktadır (1).

Overe metastaz, lenfatik, hematojen, direkt yayılım ve transperitoneal yollarla olur. En sık yayılım yolu, lenfatik ve hematojen yoldur (1). Tuba uterina, korpus uteri ve kolorektal karsinomlar direkt yayılım ile overe metastaz yaparlar (1,2). Uterus korpusunun kanserleri, transtubal yolla, overlerde yüzeysel ekimler de (implant) yapabilirler (1). Abdominal organlardan (apendiks) transperitoneal yol ile overlerin tutulumu bir başka yayılım yoludur (1). Embolik yayılım gösteren olgularda, over hilusu, mezovaryum ve mezosalpenkste belirgin intravasküler tümör trombüsleri gözlenir (1). Çalışmamızda yer alan, direkt yayılım yolu ile over tutulumu yapan tuba uterina, korpus uteri ve kolorektal karsinom olgularının tümünde, primer tümör ve sekonder over tutulumları, operasyonlar sırasında senkronize olarak görülmüş ve birlikte değerlendirilmiştir.

Sekonder over tümörlerinin %70'inde overlerde bilateral tutulum görülür. Makroskopik olarak overin yüzeyinde ve parankim içerisinde çok sayıda solid kitleler izlenir. Over boyutu ortalama 10 cm kadardır (1,2). Bilateral yerleşim, overin yüzeyinde küçük, multinodüler tümörlerin izlenmesi, lenfovasküler invazyon, dezmozplastik reaksiyonun varlığı, olağan dışı ve yaygın ekstraovaryan yayılım bulunması, beklenmedik/alışılmadık klinik öykü ve ameliyat sırasındaki bulgular, metastatik over tümörü tanısı için anahtar bulgulardır (1,2). Desmoplazi ile birlikte düzensiz infiltratif büyüme paterni, tek hücre invazyonu, taşlı yüzük hücreleri, benign görünümlü müsinöz alanlarla birlikte, yüksek mitotik aktivite ve nükleer hiperkromazi gösteren odakların varlığı ve yüzeyde müsin varlığı metastatik tutulumu destekleyen diğer bulgulardır (1). Çalışmamızda bilateralite %65.9 (29/44) oranında gözlenmiştir. Ortalama tümör çapı ise 103.7 mm. bulunmuştur. Tümör çapı konusunda standart deviasyonun yüksek olduğu ($SD=68.8$) dikkati çekmektedir. Ayrıca, tümör çapının, bazı olgularda net olarak belirlenmesinde, gereç-

yöntemde açıklanan nedenlerle zorluk yaşanmıştır. Olgularımızda, GİS kaynaklı tümörlerde, hem makroskopik hem de mikroskopik olarak, müsin varlığı belirgindir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda ise, karakteristik dezmoplastik stroma tüm olgularda izlenmiştir.

Meme kanserli olguların otopsi serilerinde, %10 olguda overlerin metastatik tutulumu ile karşılaşılmıştır (2). Hem duktal, hem de lobüler meme karsinomlarının overe metastazları görülebilir. Ancak meme karsinomlarının histopatolojik tiplerinden, taşlı yüzük hücreli tipi de dahil olmak üzere, lobüler karsinom, duktal karsinoma kıyasla daha sıklıkla overlere metastaz yapar (1). Olgularımız içerisinde bulunan dört meme karsinomu metastazından sadece birisi invaziv lobüler, diğer üçü ise invaziv duktal tipidir. Meme karsinomu metastazlı olgularımızın tümünde, over tutulumları, hastaların meme karsinomu öyküleri bilinerek değerlendirilmiştir. Overe lobüler meme karsinomu metastazlarında, taşlı yüzük hücrelerinin bulunması, metastatik mide karsinomu ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturur. Lobüler karsinomun, lenfoma, granülositik sarkom ve granüloza hücreli tümör ile ayırıcı tanısı da yapılmalıdır (1,2). Overin taşlı yüzük hücreli stromal tümörü ve goblet hücreli karsinoid ile metastatik taşlı yüzük hücreli karsinom ayırıcı tanısında müsin boyaları değerlidir. Mide ve memenin metastatik taşlı yüzük hücreli karsinomları ve goblet hücreli karsinoid tümör müsin pozitifdir. Overin stromal taşlı yüzük hücreli tümörü müsin içermez (1,2). Overe meme karsinomlarının metastazlarında dikkat çekici bulgulardan birisi, olguların %46'sında overlerin makroskopik olarak normal görüldüğü ve %31'inde metastatik alanın 1 mm'den daha küçük olduğudur (5). Serimizdeki meme kaynaklı tümörlerin dördü de makroskopik olarak görülebilir boyutlardadır.

Krukenberg tümörü, tipik olarak gastrointestinal sistemden kaynaklanan, overin metastatik müsinöz/taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu ifade eder. Krukenberg tümörlerinin çok büyük bir bölümü gastrik karsinoma sekonder

gelişmekle birlikte, barsak, apendiks, mide, meme ve diğer bölgelerden de köken alabilir (1). Krukenberg tipindeki metastazlarda, köken meme kaynaklı olduğunda, olguların %70 kadarı invaziv lobüler karsinomdur (6). Krukenberg tümörü olgularının %35'inde, primer tümör, overin sekonder tutulumundan önce tanı alır (1). Krukenberg tümörü tanısında, müsikarmen, PAS ve diastazlı PAS pozitifliği değerli histokimyasal bulgulardır (1,2). Bu gruptaki olgularımızın tümünde, rutin değerlendirme sırasında PAS uygulanmış ve intrasellüler müsin gösterilmiştir. Overe taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinom metastazının (Krukenberg tümörü) ayırıcı tanısında overin primer ve sekonder berrak hücreli adenokarsinomu ve müsinöz goblet hücreli karsinoid yer alır. Berrak hücreli karsinomlarda, tubulokistik patern, kabara çivisi benzeri hücreler, stromal hyalinizasyon ve eozinofilik sekresyon varlığı ayırıcı tanıda değerli bulgulardır (1,2). Böbrek hücreli karsinomun overe metastazı da, berrak hücreli over karsinomu ile ayırıcı tanı güçlüğü yaratabilir (1,2).

Overin metastatik kolon tümörlerinde sıklıkla, primer ve sekonder tutulumlar senkronize olarak gözlenir (1). Olguların %75 kadarı rektal ve sigmoid karsinomların yayılımlarıdır (1). Kolon adenokarsinomlarının overe metastazı, overin primer endometrioid ve müsinöz karsinomları ile ayırıcı tanı sorunu oluşturur (1,2). Luminal nekrotik debris, glandlarda fokal segmental nekroz ve goblet hücrelerinin varlığına karşılık; skuamöz diferansiyasyon, adenofibromatöz komponent ve endometriyozis gibi müllerian komponentlerin bulunmayışı kolon adenokarsinomu metastazı (sekonder tutulum) lehinedir. Aynı zamanda, kolon adenokarsinomlarında, endometrioid adenokarsinoma kıyasla daha yüksek nükleer atipi bulunur (1,2). Kolon adenokarsinomu metastazı olan olgularımızın tümünde, primer ve sekonder tümörler senkronize olarak değerlendirilmiştir. Retrospektif mikroskopik değerlendirmelerde, tanımlanan ayırıcı tanı kriterlerinden, glandlarda fokal segmental nekroz özellikle dikkatimizi çekmiştir.

Over karsinomları ve GİS karsinomları, ayırıcı tanı güçlüğü oluşturacak derecede morfolojik benzerlikte olabilmelerine karşın; tedavi protokolleri, yayılım özellikleri, kemoterapi yanıtları ve prognostik özellikleri açısından belirgin farklılıklar göstermeleri nedeniyle, ayrımları büyük önem taşır (3).

Apendiks, pankreas, safra kesesi ve safra yollarının müsinöz karsinomlarının overe metastazı; overin primer müsinöz “borderline” tümörleri ve karsinomları ile ayırıcı tanı güçlüğü yaratır (1,2). Apendiks adenokarsinomlarının overlere metastazlarında dört histomorfolojik patern gözlenebilir: 1) Taşlı yüzük hücreli tipi, (glandüler ya da goblet hücresi diferansiyasyonu ile birlikte ya da değil), 2) Taşlı yüzük hücresi ve intestinal tip karışık, 3) İntestinal tip, 4) Tipik kolorektal tip. En sıklıkla (%70) 1. patern izlenmektedir (7). Apendiks adenokarsinomlarının bir başka belirgin özelliği de olguların çoğunda iyi diferansiye olmalarıdır (8).

Overin müsinöz tümörleri ile ilişkili müsinöz apendiks tümörlerinde, olguların %95.5’inde, apendiks ve over tümörleri senkronize olarak karşımıza çıkmaktadır (9). Olgularımız içerisinde yer alan 3 apendiks kaynaklı müsinöz adenokarsinomun 2’sinde primer ve sekonder tümörler aynı anda saptanırken, 1 olguda önce sekonder over tutulumu tanı almıştır. Bizim olgularımızda da tümörlerin iyi diferansiye olduğu görülmüştür.

Üriner sistemin değişici epitel hücreli karsinomu metastazı ile overin primer değişici epitel hücreli karsinomunun ayırıcı tanısı da, özellikle Brenner komponenti içermediğinde sorun yaratabilir (2,4). Öte yandan, böbrek hücreli karsinomun berrak hücreli tipinin overe metastazı ile overin primer berrak hücreli karsinomunun ayırıcı tanısında CD 10 değerlidir (1). Serimizde, üriner sistemin primer kaynak olarak saptandığı sekonder over tümörü olgusu bulunmamaktadır.

Overin primer malign melanomları ile sekonder malign melanomlarının ayırıcı tanısına, overin steroid ve luteinize hücreli tümörleri ile

overin primer ve sekonder küçük hücreli tümörleri girer. Tümörün tek taraflı yerleşimi ve dermoid kistle birlikteliği, primer malign melanom lehinedir (1,2). Serimizde malign melanom olgusu bulunmamaktadır.

Bazı çalışmalarda lösemi/lenfoma infiltrasyonu gösteren primer ve sekonder olgular rapor edilmektedir (10,11).

Overin primer tümörleri ile non-genital sekonder tümörlerinin ayırıcı tanısında immünohistokimyanın değişen derecelerde değeri vardır. Bu amaçla pek çok immünohistokimyasal belirleyici çalışılmıştır. Bunların içerisinde, bu gün için değerli olduğu gösterilenler sitokeratin (SK) 7, 20, 34, E12, WT1 gen ürünü, CA 125, östrojen ve progesteron reseptörü, CEA, GCDP-15, MUC 2, MUC 5AC, Ber-EP4’dür (4).

SK 7 ve 20 primer over karsinomu ile mide ve kolon karsinomlarının sekonder over tutulumlarının ayırımında değerlidir. Primer over karsinomları genellikle SK 7 (+) / SK 20 (-) immünoprofil gösterirken, kolon karsinomlarının over metastazları SK 7 (-) / SK 20 (+) immünoprofile sahiptir. Mide karsinomlarının over metastazları ise hem SK 7 (+) hem de SK 20 (+) olabilir. Meme karsinomunun overe metastazlarının ayırıcı tanısında SK 7 (+) ve GCDP-15 (+) pozitifliği değerlidir (2,4). CA 125 pozitifliği primer over karsinomu lehine iken, CEA pozitifliği kolon karsinomu metastazını destekler. Diğer taraftan, overin primer müsinöz karsinomları, SK 7 (+) / SK 20 (+) ve CEA (+) immünoprofil gösterebilirler (3,4). Primer müsinöz over karsinomları ile kolorektal karsinomların overe metastazlarını birbirinden ayırmak için MUC 2 ve MUC 5AC’den de yararlanılabilir. MUC 2 pozitifliği kolon adenokarsinomlarında beklenirken; MUC 5AC, kolon adenokarsinomlarında negatif, overin primer adenokarsinomlarında pozitifdir (2). Overin seröz adenokarsinomları ile mezotelyomanın ayırıcı tanısında Ber-EP4 yardımcı olabilir. Bu belirteç, overin primer seröz karsinomlarında pozitif iken, mezotelyomada negatiftir. Akciğer kökenli adeno-

karsinomların overe metastazlarında TTF-1 pozitifliği anlamlı iken; küçük hücreli karsinomların (primer/sekonder) ayrımında yardımcı değildir (4).

Ancak, immünohistokimyasal çalışma sonuçlarının büyük bir dikkatle ele alınması önerilmektedir (12). Hiçbir belirtecin %100 spesifik olmadığı unutulmamalıdır (1,3). Olgularımızda da, her olgunun rutin histopatolojik değerlendirmesi sırasında, klinik, makroskopik ve mikroskopik bulgular birlikte sentezlenmiş ve ayrıntı tanıya gidilmiştir. Yapılan histokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalar, olgunun kendi özellikleri, hastanın prezentasyonu ve düşünülen primer kaynak ile ilişkili olarak, primeri belirleyebilmek ya da primeri daha önceden bilinen ya da daha sonra saptanmış olgularda, tanıyı desteklemek ve doğrulamak amacıyla, literatür bilgileri çerçevesinde, az sayıda olguda, her olgunun özelliğine göre seçilmiş ve yapılmıştır. Olgu grupları yeterli sayıda olmadığı için, panel şeklinde, özellikli ve grupları tanımlayıcı ayrı bir histokimyasal ve/veya immünohistokimyasal çalışma yapılmamıştır.

Literatürdeki seriler incelendiğinde, sekonder over tümörlerinin, primer kaynaklara göre farklı bilateralite oranlarına sahip olduğu görülmektedir. Krukenberg tümörlerinde, %93 civarında olgu çift taraflı yerleşim göstermektedir (13,14). İntestinal adenokarsinom metastazlarında %43 (15); apendiks adenokarsinomlarının metastazlarında %80 (7,8); sarkom metastazlarında %52.4 (9) bilateral tutulum oranları bildirilmiştir. Tek taraflı tutulum gösteren sekonder over tümörlü hastaların, bilateral tutulumu bulunan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha iyi 5 yıllık sağ kalım sonuçları vardır (16). Çalışmamızda yer alan olgular içerisinde, meme karsinomlarının %100'ü (4/4), peritoneal karsinomların %80'i (4/5), Krukenberg tümörlerinin %70'i (7/10), apendiks müsinöz karsinomlarının %66.7'si (2/3) ve kolorektal karsinom metastazlarının %55.6'sı (5/9) bilateral over tutulumu göstermektedir. Korpus uterinin endometrioid adenokarsinomlarında

%66.7 (4/6), seröz adenokarsinomlarında %60.0 (3/5) bilateral over tutulumu görülmüştür. Tümörlerin bilateral yerleşim oranı ile primer kaynak arasında istatistiksek olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.015$).

Yine, sekonder over tümörlerinde, primer kaynaklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı 5 yıllık sağ kalım oranları bildirilmiştir (16). Metastatik kolon kanserlerinin, meme, mide, safra kesesi ya da pankreas kanserlerine kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi 5 yıllık sağ kalım oranları (%23) olduğu saptanmıştır (16). Bu nedenle, daha iyi prognoz göstermesi beklenen kolon karsinomu metastazlarında, daha agresif bir cerrahi çaba gösterilmesi önerilmektedir (16). Olgularımızın, yorum yapılabilecek yeterlilikte sağ kalım kayıtlarına ulaşamamıştır.

Sonuç olarak sekonder over tümörlerinde de, primer over tümörlerinde olduğu gibi, hastaların tanı, tedavi ve prognozlarını belirlemede histopatolojik incelemenin önemli katkısı vardır. Sekonder over tümörlerinde, primer odağın belirlenmesinde daha doğru tanıya, klinik ve ameliyat bulgularının, makroskopik, mikroskopik ve immünohistokimyasal verilerin birlikte değerlendirilmesi ile ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA, Deville P. (Eds), World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IARC (International Agency for Research on Cancer) Press, Lyon, 2003; pp. 111-196.
2. Küçükali T, Özdamar ŞO. Over ve Fallopian Tüp Patolojisi. Bölüm 21/D. Mocan-Kuzey G. (Ed.) Temel Patoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 2007; s. 682-683.
3. Yavuz E, Çakır Ç, Akbaş N, Tuzlalı S, Taş F, İlhan R, İplikçi A. Overin primer ve metastatik karsinomlarının ayrıntı tanısında immünohistokimyanın değeri. Türk Patoloji Dergisi 2002;18:15-19.
4. Soslow RA, Isacson C, Zaloudek C. Immunohistology of the Female Genital Tract. Ovary: Metastatic tumors. Chapter 16. P:681-683. Dabbs DJ. (Ed.) In Diagnostic Immunohistochemistry, second edition, Churchill-Livingstone & Elsevier, China, 2006.
5. Gagnon Y, Tetu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinicopathologic study of 59 cases. Cancer 1989;64:892-898.
6. Le Bouedec G, de Latour M, Levrel O, Dauplat J. Kru-

- kenberg tumors of breast origin. 10 cases. *Presse Med* 1997;26:454-457.
7. Ronnett BM, Kurman RJ, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Young RH. The morphologic spectrum of ovarian metastases of appendiceal adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of tumors often misinterpreted as primary ovarian tumors or metastatic tumors from other gastrointestinal sites. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1144-1155.
 8. Young RH. From krukemberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary: part I. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the Krukemberg tumor. *Adv Anat Pathol* 2006;13:205-227.
 9. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991;15:415-429.
 10. Golladay ES, Mollitt DL. Ovarian masses in the child and adolescent. *South Med J* 1983;76:954-961.
 11. Junaid TA. Ovarian neoplasms in children and adolescents in Ibadan, Nigeria. *Cancer* 1981;47:610-614.
 12. Young RH. From Krukemberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol* 2007;14:149-177.
 13. Mrad K, Morice P, Fabre A, Pautier P, Lhomme C, Du-villard P, Sabourin JC. Krukemberg tumor: a clinicopathological study of 15 cases. *Ann Pathol* 2000;20:202-206.
 14. Savey L, Lasser P, Castaigne D, Michel G, Bognel C, Colau JC. Krukemberg tumors. Analysis of a series of 28 cases. *J Chir (Paris)* 1996;133:427-431.
 15. Lash RH, Hart WR. Intestinal adenocarcinomas metastatic to the ovaries. A clinicopathologic evaluation of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:114-121.
 16. Petru E, Pickel H, Heydarfadaï M, Lahousen M, Haas J, Schaidler H, Tamussino K. Nongenital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* 1992;44:83-86.