

# Metastatik Over Tümörleri

## METASTATIC OVARIAN TUMORS

Ülkü BAYAR\*, Erdal KAYA\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Prof.Dr., Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ZONGULDAK

### Özet

Metastatik over tümörleri over neoplazmaları arasında önemli bir yer tutarlar. Primer ve metastatik tümörlerin ayırıcı tanısı zor olabilir. Metastatik over neoplazileri bütün over tümörlerinin %3-8'ini, tüm malign over tümörlerinin %10-30'unu oluştururlar. Overe genital ya da extragenital organlardan metastaz olabilir; endometrium, fallop tüpü, meme, barsaklar, hematopoetik sistem kaynaklı tümörler overe en sık metastaz yapan tümörlerdir. Bu derlemede kısaca metastatik over tümörlerinin kliniğinden, ayırıcı tanısından ve tedavisinden bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Metastatik over tümörleri,  
Ayırıcı tanı, Tedavi

T Klin Jinekoloj Obst 2004, 14:52-63

### Summary

Metastatic ovarian tumors are an important group of ovarian neoplasms. Differential diagnosis of primary and metastatic tumors may be very difficult. Metastatic ovarian tumors constitute 3 to 8 % of all and 10 to 30 % of malignant ovarian tumors. Tumors may metastasize to the ovary from genital or extragenital organs; neoplasms arising in the endometrium, fallopian tube, breast, intestines, stomach, and hematopoietic tumors are the most commonly encountered tumors. In this article; clinical features, differential diagnosis and treatment of the metastatic ovarian tumors have been reviewed briefly.

**Key Words:** Metastatic ovarian tumors,  
Differential diagnosis, Treatment

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:52-63

Over kanseri mortalitesi en yüksek olan jinekolojik kanser olması nedeniyle jinekolojik onkolojide çok önemli bir yer tutar. Over kanseri kadınlarda izlenen kanserlerin %4'ünü, jinekolojik kanserlerin ise %25'ini oluşturur (1). Over neoplazmaları arasında metastatik tümörler önemli bir yer tutarlar, çünkü klinik ve patolojik olarak bunların primer over tümöründen ayırımını yapmak zordur. Metastatik over neoplazileri bütün over tümörlerinin %3-8'ini, tüm malign over tümörlerinin %10-30'unu oluştururlar (2). Overe genital organlardan ya da extragenital organlardan metastaz olabilir. Endometrium, fallop tüpü, meme, barsak, mide, hematopoetik tümörler overe en sık metastaz yapan tümörlerdir.

Overe metastaz yapan tümörü tanımada bir çok faktör rol oynar: Metastatik tümörlerin sıklığından ve primer tümörden ayırımının zorluğundan haberdar olmak, ayrıntılı hikaye, cerrahin klinikte ve operasyon anında tümör yayılımını değerlen-

dirilmesi, patoloj tarafından rezeksiyon materyalinin gros ve mikroskopik olarak dikkatli değerlendirilmesi, konvansiyonel özel boyaların, immunohistokimyasal tekniklerin uygulanması, bunlardan en önemlileridir. Metastatik over tümörlerinin sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Örneğin Japonya'da metastatik over tümörleri %40'a kadar yükselmektedir, çünkü burada gastrik karsinoma çok sıktır. Uganda'da ise sıklık %3'e kadar düşebilmektedir (3).

Metastatik over tümörlerinin görülme yaşı daha çok primer tümöre bağlıdır. Meme, kolon, mide gibi overe çok sık metastaz yapan tümörlerin görülme yaşı metastaz olmayanlara göre daha düşüktür ki bu durum genç yaşlarda overin kanlanmasıyla fazla olmasıyla ilgilidir.

### Yayılma Yolları

Overe metastaz yapan tümörlerin yayılım yolları şu şekildedir: Direkt yayılım, özellikle fallop

tüp kanseri, uterus kanseri, mezotelyoma, kolon kanseri ve retroperitoneal sarkomlar için önemli yayılım yollarından biridir. Fallop tüpünün içinden overin yüzeyine yayılım uterin korpusun karsinomaları için önemli bir yayılım yoludur. Kan damarları ile yayılım özellikle uzak organ metastazlarında önemlidir. Genç hastalarda daha çok görülür. Lenfatiklerle yayılım uzak organ metastazlarında görülür. Lenfatiklerin retrograde akımı overin drene olduğu lenf nodlarının primer tümör tarafından aşırı tutulduğu kanserlerde görülebilir, oldukça nadirdir. Transçölemik disseminasyon ile direk over yüzeyine yayılım intraabdominal kanserlerde sık görülebilmektedir.

### Ayarıcı Tanı

Metastatik over tümörleri primer tümörle bağlantılı olarak birçok değişik gros ve mikroskopik görüntüye sahip olmalarına rağmen bazı ortak özellikleri vardır (4). Bilateral tümör varlığında seröz ve indifferensiye tümörlerle birlikte metastatik tümör olasılığı da düşünülmelidir. Parankim dokusunda kanser olmamasına rağmen over yüzeyinde nodül olması metastatik tümör için uyarıcı olmalıdır, ancak bu durum seröz ve indifferensiye karsinomalarda da görülebilir. Over yüzeyinde çok sayıda nodül varlığı, primer tümörde kistik yapılanma olmasa bile overde ince duvarlı, büyük kist varlığı da metastatik tümörler için uyarıcı olmalıdır. Mikroskopik olarak bu yüzeyel implantlar tipik olarak fokal, komşu korteksin yüzeyine uzanan, hyalinize ve desmoplastik fibröz dokuya gömülmüş olarak görülürler. Lenfatik veya kan damarlarının invazyonu metastaz lehinedir. Mikroskopik incelemede folikül kistlerine benzer kistlerin varlığı gastrik ve intestinal karsinomalarda, karsinoidlerde, birçok organdan gelen küçük hücreli kanserlerde, serviks kanserinde, malign melanomada görülebilir. Östrojen reseptörü (ER) profili: Metastatik over kanserinde ER - $\beta$  seviyelerinde aşırı düşüş vardır. Primer epitelyal over kanserinde ER- $\beta$  seviyesi normal over dokusuyla benzerlik gösterir. Normal over dokusunda ER-  $\alpha$  ER- $\beta$ ' dan daha azdır (5).

Bütün incelemelere rağmen klinisyen ve pato-

log primer ya da metastatik ayırımını yapamayabilir.

## Genital Sistem Tümörleri

### Fallop Tüp Kanseri

Fallop tüplerinin primer tümörleri çok seyrek, jinekolojik kanserlerin yaklaşık %0,3'ünü teşkil eder (6). Primer tubal karsinoma %13 oranında overe metastaz yapar (3). Genellikle direkt yayılımla, bazen de daha önce geçirilmiş tuboovarian enfeksiyona bağlı oluşmuş adezyonlar sebebiyle karşı overe de metastaz yapabilir. Eğer tübün ve overin tutulumu yaygın ve tümörün orijini anlaşılamiyorsa tuboovaryen karsinoma terimi kullanılabilir. Fallop tüp kanseri her yaşta olabilir ancak daha çok postmenopozal dönemde rastlanır. Oldukça seyrek olması ve spesifik bulgusu olmaması sebebiyle tanı koymak oldukça zordur. Postmenopozal kanama, karın ve kasık ağrısı, tuba mukozasından kaynaklanan bol sulu akıntı ensik rastlanan bulgulardır. Preoperative CA 125 seviyeleri yüksek olabilir.

Primer fallop tüpü kanserlerinin çoğu overin adenokanserlerine benzer yapıdadır. Tübül kanserlerin çoğunun overin seröz, endometrioid veya indifferensiye kanserlerine benzemesi nedeniyle primer tümörün ayırımı zor olmaktadır. Olguların %5-20'si bilateraldir. Tümör başlıca overe, uterusu, intraabdominal organlara, endometriuma ve servikse yayılım yapar. Tümörün her iki dokuyu da tuttuğu durumlarda primer tümörün hangisi olduğunu tesbit etmek güç olabilir. Tüp mukozasının tutulması daha çok primer bir tümörü, belirgin olarak tüp serozasının tutulduğu mukozanın invaze olmadığı durumlar ise primer over kanserini düşündürmelidir. Her iki kanserin kliniği, yayılım yolları, histolojik yapıları birbirine çok benzediği için sıklıkla karışmaktadırlar.

### Tedavi

Erken evrelerde (Evre 1 ve 2) Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi (TAH+BSO) ile pelvik ve paraaortik lenf adenektomiyi içeren tam bir cerrahi evreleme yapılmalıdır. İleri evre tümörlerde ise TAH + BSO +lenfadenektomiyi takiben kemoterapi yapılması uygundur.

### Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanserdir. Daha çok postmenopozal dönemde görülür. Endometrium kanserinin overe metastazı sık görülmektedir. Otopsilere göre insidans belirleyen yayınlarda %34-40 civarında, histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi materyallerinin incelenmesine göre yapılan yayınlara göre ise %5-15 oranında endometrium kanseri overe metastaz yapmaktadır (7). Ayrıca overin endometrioid kanseri görülen vakaların üçte birinde beraberinde endometrium kanseri de görülmektedir. Tedavinin belirlenmesi açısından kesin tanının muhakkak konulması gerekmektedir, bu amaçla birçok DNA ploidi çalışması yapılmıştır.  $\beta$ -catenin expression ve PTEN/MMACI mutasyonları incelenmiş bunların aktivitelerinin metastatik veya aynı zamanda görülen over ve endometriyum tümörlerinde primer over tümörüne göre arttığı gösterilmiştir (8). Endometrium kanseri yaygın olarak myometriuma yayılmışsa, lenfatik ve vasküler invazyon varsa, şayet tümör fallop tüpünün lümeninde varsa, ya da tümör overin yüzeyinde görülmüşse bu muhtemelen overin metastatik tümürüdür. Diğer taraftan lenfatik veya vasküler tutulum yoksa, tümör küçük ve endometriumda lokalize ise veya tümör overin santralinde lokalize ise daha çok primer tümörden söz edilebilir. Hastaların ilk geliş şikayeti anormal vajinal kanamadır. Transvajinal ultrasonda endometrial kalınlıkta artma vardır; kavitede sıvı ve düzensizlik görülür. İleri evre ve metastatik over kanserinde CA125 seviyesi yüksektir. CA125 seviyesi yüksek olan hastalarda prognoz daha kötüdür.

Overe metastaz kötü prognozu gösterir ve rekürrens daha sıktır. Son çalışmalarda endometrium kanserinin metastatik lezyonlarının ER açısından bazı farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Endometriumda ER- $\alpha$  ER- $\beta$ 'dan fazladır. Bu hastaların ER incelenmesinde ER- $\beta$ 'nin metastatik lezyonlarda arttığı, ER- $\alpha$  ER- $\beta$  oranının değiştiği gösterilmiştir. Bu oranın değiştiği hastaların prognozu kötüdür (9). ER'nin immunohistokimyasal yöntemle boyanması ile primer veya metastatik ayırımı yapılabilir. Klinik olarak Evre 1 olan hastaların yaklaşık %10'unda gizli adneksiyel metastaz

görülmektedir. Histolojik grade metastaz oranını çok etkilememektedir.

### Tedavi

Evre I de tedavi ekstrasfasiyal tip histerektomidir. Evre II de tedavide cerrahi ve radyoterapi (RT) uygulanır. Evre III de tedavi pelvis içindeki yayılım dikkate alınarak yapılmalıdır; yayılım fazla ise RT, azsa cerrahi ve RT yapılmalıdır. 10 Evre IV tedavisi radyoterapidir.

Şayet tümör dokusu sadece endometrium ve overde lokalize ise sağkalım iyidir, bu hastalarda 5 yıllık takipde rekürrens oranları %15 civarındadır (10).

### Serviks Kanseri

Serviks kanseri Papanicolaou'nun servikal sitoloji testinden sonra insidans olarak azalmıştır. Daha önceden jinekolojik kanserlerde en sık görülen kanserken günümüzde 2. hatta 3. sıraya düşmüştür. Serviks kanserinin bütün tiplerinin overe metastazı nadirdir. Serviks kanserlerinin %70-80'ini skuamoz tip kanserler oluşturmalarına rağmen overe metastaz yapan kanserler daha çok serviksin adenokanserleridir. Ayrıca klinikte nadir görülen diğer kanser tiplerinin overe metastazı az değildir. Servikal kanserlerin overe metastazı üzerine yapılan önemli çalışmalardan biri de Tabata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadır (11). Otopsilere incelenmesiyle yapılan çalışmada skuamoz karsinomlarda over yayılımı %17, adenokarsinomlarda ise %28.6 olarak bulunmuştur. Serilerinde yaşayan 318 evre IA hastalarının hiçbirinde over metastazı bulunmamıştır. Evre IB,II,III olan 278 skuamoz tip kanserli hastanın hiçbirinde over metastazı yokken 48 adenokarsinomlu hastanın %12.5'de over metastazı gözlemişlerdir. Serviksin adenokarsinomlarından musinöz tip adenokarsinom overe en sık metastaz yapan servikal kanserdir. Klinikte overin primer musinöz adenokarsinomundan ayırımı güç olabilir. Servikal adenokanserlerin prognozu skuamoz kanserlere göre daha kötüdür.

Musinöz tümörlerin ayırıcı tanısında Young ve Scully'nin (12) tanımladığı tablodan faydalanabiliriz (Tablo 1).

**Tablo 1.** Primer ya da serviksten metastaz yapmış müsinöz tümörlerin ayırıcı tanısı

Bulgular	Primer	Metastatik
Tümörler arasındaki interval	Uzun	Kısa
Cerrahinden sonraki hastalısız dönem	Uzun	Kısa
Over tümörünün lateralliği	Unilateral	Bilateral
Over tümörü üzerindeki implantlar	Az	Çok
Tümörün histolojisi	Ayrı	Aynı
Servikal tümörün aşırı yayılımı	Daha az	Sık
Servikal tümörün invazyonu	Yüzeysel	Derin
Her bir tümörün vasküler invazyonu	Nadir	Sık
Müsinöz metaplazi *	Nadir	Az sıklıkta

\*Tübal veya endometriyal dokuda

### Tedavi

Evre 1 ve 2a'da radikal histerektomi pelvik lenfadenektomi standart tedavi şeklindedir.

Özellikle genç hastalarda ooferektomi yapılmadan over transpozisyonu tekniği uygulanabilir (13). Ancak daha sonra bu overlere de metastaz olabilir (14). Erken evre skuamöz serviks kanserinde over metastazı %1'den azdır. Radyoterapi serviks kanserinde en sık uygulanan tedavi şeklidir. Evre 1b ve 2a olgularında primer tedavi radyoterapi ya da cerrahi olabilir.

Evre 1b2 ve daha ileri evrelerde 1999 da Amerika Jinekolojik Onkoloji Cemiyetinin önerisi eş zamanlı radyo-kemoterapi uygulamasıdır. Eş zamanlı radyo-kemoterapi uygulamasında pelvik radyoterapi ve eş zamanlı cisplatin uygulanmaktadır (15).

### Diğer Uterus Tümörleri

Uterus sarkomları, kadın genital sisteminin nadir görülen tümörlerindedir ve prognozu çok kötüdür. Tüm malign uterus kanserlerinin %3-5'ini oluştururlar (16).

En sık karsinosarkomlar görülmektedir. Çok erken lenfatik metastaz yapmaları sebebiyle prognozları kötüdür, intraabdominal metastaz özellikle de adneks tüp tutulumu sıklığı; akciğer metastazı yaygındır.

Endometrial stromal sarkomlar leiomyosarkomlara göre daha sık overe metastaz yaparlar (16). Bu metastatik over sarkomları genellikle

bilateral olurlar, çok büyük boyutta kitle oluştururlar ve solid yapıdadırlar (8). Primer over tümörleri ise bilateral solid veya kistik olabilirler, asit vardır, periton ve komşu organ yayılımı sıklığıdır (17). Metastatik sarkomların mikroskopik incelemesinde dile benzer şekilde büyüdükleri ve çok ayırt edilemeyen infiltrasyon paterni gösterdikleri izlenir. Ayrıca hyalin plakları içeren büyük fibromatöz tümörler overin tekoma gibi tümörleri ile karışabilir ve böylece tanıda ve tedavide yanılgılara sebep olabilirler. Endometrial tümörler sex kord stromal tümörlerle de sıklıkla karışabilirler; vasküler paternleri benzerlik göstermektedirler. Ancak endometrial tümörlerde granuloza hücrelerin olmaması tanıda yardımcı olmaktadır. Metastatik endometriyal stromal sarkomlar primer endometrioid stromal sarkomlarla da karışabilirler. Karsinosarkomların overe metastazı sıklığıdır ancak tanıda probleme neden olmazlar. Müllerian adenokarsinomların overe metastazları çok nadirdir.

### Tedavi

Tedavide birinci yaklaşım cerrahidir, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi yapılır. Uterus sarkomlarının en önemli özelliği erken evrelerde bile rekürrens oranını yüksek olmasıdır. Radyoterapi cerrahiden sonra tedaviye yardımcı olarak ya da çok yaygın inopere Miks Mezodermal Sarkom (MMS)'larda primer tedavi olarak uygulanabilir. Hastalığın prognozu çok kötü olup özellikle nüks halinde iki yıllık sağkalım %0'dır (16).

### Ekstra Genital Sistem Tümörleri

#### Meme Kanseri

Meme kanseri tek başına kadın kanserlerin yaklaşık %32'sini oluşturur ve kanserle ilgili ölümlerin %19'una sebep olur. Bir kadının hayatı boyunca meme kanserine yakalanma ihtimali 1/8'dir. Otopsi incelemelerine göre meme kanseri hastalarında overe yayılım %10 civarındadır. Metastazların %80'i iki taraflıdır. Meme kanserli hastalarda östrojen stimülasyonunu azaltmak için yapılan ooferektomilerin incelenmesinde vakaların yaklaşık yarısında overe metastazlar görülmüştür, ancak bunlar sadece mikroskopik metastazlardır. Meme

kanserinin overe metastazı yaklaşık %25-38 oranındadır (18). Gagnon ve Tetu'nun yaptığı büyük bir seride metastatik over tümörlerinin yaklaşık %40'nı meme tümörleri oluşturmaktadır ki bu oran gastrik tümörlerden biraz fazladır (19). Meme kanserinin overe metastazının fark edilmesinden sonraki ortalama sağkalım yaklaşık 16 ay olarak bulunmuştur. Meme kanseri overe metastaz yaptığında primer over tümörünün yaptığı semptomları göstermez. Diğer metastatik over tümörlerinin aksine primer meme tümörünün tanısı konulmadan ilk olarak over metastazı bulguları ile kendini göstermesi çok nadiren olmaktadır. Genellikle meme kanseri overe metastaz yaptığında batında yaygın metastazlar vardır. Taşlı yüzük hücreli tip de dahil olmak üzere lobüler karsinomlar duktal tiplere göre overe daha sık metastaz yapmaktadırlar; lobüler karsinomlar %36 oranında, duktal karsinomlar ise %2,6 oranında overe metastaz yaparlar(20). BRCA 1 geninde mutasyon olan hastalarda over metastazına eğilim olduğu bulunmuştur, bu hastalarda aksiller lenf nodu metastazı olmadan uzak metastaz olmaktadır ve bu nedenle prognoz daha kötüdür (21). BRCA2 mutasyonu bulunan hastaların prognozunun sporadik hastalarla aynı olduğu söylenmektedir (22).

### **Makroskopik Görüntü**

Over sıklıkla düzensiz, nodüler bir yüzeye sahiptir ve nodüller sert, beyaz ve değişik boyutta olabilirler. Organ tamamen metastatik tümörle kaplandığında ise düzgün ve çok sert bir kitle halini alır, çok nadiren kistik yapıdadır. Tümör dokusu çok nadiren 5 cm'in üzerindedir.

### **Mikroskopik Bulgular**

Mikroskopik görüntü primer meme kanserinden farklılıklar gösterir. Erken metastazlarda over korteksinde küçük kordlar ve hücre kümeleri bulunabilir, premenopozal kadınlarda graafian folikülün teka internasında damarlanması artmış alanlarında küçük birikimler olarak görülebilir. Daha büyük metastaz varlığında duktal karsinomda tübüler gland odakları, lobüler karsinomlarda ise Indian –file paterni görülebilir.

### **Ayırıcı Tanı**

Daha önce primer tümör alınmışsa ya da primer tümör sessiz ve fark edilmemişse meme kanserinin ayırıcı tanısı zor olabilir. Nadiren glandüler paterni baskın olan tümörler endometrioid tümörle karışabilir ya da karsinoid tümörleri taklit edebilirler. İndian-file paternli lobüler karsinomlar lenfoma karışabilirler. Metastatik tümörler ayrıca granuloza hücreli tümörlerle de karışabilirler. Tanıda akılda tutulması gereken nokta meme kanserinin overe sık metastaz yapması buna karşılık over tümörlerinin nadiren memeye metastaz yapmalarıdır. Over tümörünün gross cystic disease fluid protein-15(GCDFP-15) ile immunohistokimyasal boyama yapılması tanıda faydalı olmaktadır.GCDFP-15(BRST-2) memenin normal, kanser ve metaplastik apokrin epitellerinden izole edilen bir glikoproteindir, primer over kanserleri bu antikor ile boyanmazlar (23,24).

### **Tedavi**

Meme kanserinin metastaz yapmadığı olgularda ameliyat önemli bir tedavi yöntemi olmaktadır. Ameliyatın amacı tedavinin yanısıra nüksleri önlemektir. Bir meme kanserinin tedavi amaçlı opere edilebilmesi için Evre 1 ve 2'de olması gerekmektedir. Evre 3 meme kanserlerinde sistemik tedavi uygulanır. Evre 4 kanserlerinde cerrahinin yeri yoktur.

Evre IV hastaları için polikemoterapi protokolleri sağ kalımı arttırmaktadır. Metastatik kanserlerde paklitaksel, docetaksel, vinorelbin ve yeni antifolatlar gibi yeni ajanlar denenmektedir. Yeni hormonal tedavilerde aromataz inhibitörleri, GnRH agonistleri, antiöstrojenler ve yeni antiöstrojenler kullanılabilirler. Biyolojik tedavilerden, targeting growth faktörler ve growth faktör reseptörler mesele HER-2/neu ve epidermal growth faktör reseptörleri (EGFR) kullanılabilir.

### **Gastrik Tümörler**

Gastrik karsinomalar biyolojik olarak agresiv tümörlerdir. İnsidansı 100.000'de 8'dir. Risk faktörleri Heliko-Pylori enfeksiyonu, sigara, gastrik ülserler, daha önce gastrektomi geçirmek, radyasyon, aflatoksin alımı, aile hikayesi, pernisiöz ane-

mi, kan grubunun A olması, Ebstein-Barr virüs enfeksiyonları olarak sayılabilir. Histolojik olarak papiller, tübüler, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli olarak ayrılabilirler. Gastrik kanserler erken evrede metastaz yapmaya eğilimlidirler. Overe metastaz yapmış gastrik tümörlerin çoğunu Krukenberg tümörleri oluştururlar. Krukenberg tümörleri müsin dolu taşlı yüzük hücreli tümörler olarak bilinirler, tipik olarak overin stroması içinde bulunurlar. Krukenberg tümörlerin kaynağı çoğunlukla gastrik kökenlidir. Diğer Krukenberg tümörleri kalın barsak ,apendiks, meme ve nadir olarak da safra kesesi, bilier trakt, pankreas, serviks ve mesane tümörleridir. İntestinal tip gastrik tümörler overe %17 civarında metastaz yaparken, yüzük hücreli tümörler %41 civarında overe metastaz yaparlar. Japonya gibi yüksek oranda gastrik kanser ve overin primer tümörünün nadir görüldüğü ülkelerde metastatik Krukenberg tümörleri over tümörlerini önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Krukenberg tümörleri primer over tümörlerine göre daha erken yaşta görülürler, ortalama görülme yaşı 45'tir. Krukenberg tümörlü hastaların yaklaşık %90'ı overin tutulumu ile ilgili semptomlarla kliniğe başvururlar.

Overin Krukenberg tümörünün prognozu çok kötüdür, ortalama sağkalım tanıdan sonra 7 aydır (25). Çok nadiren 6 yıla kadar tümörsüz olarak kalabilen hastalar bildirilmiştir (26). Kanser rezeksiyonu yapılan hastalarda eş zamanlı ooferektomi yapılması metastazların ve yeni bir cerrahini yapılmasının önlenmesi açısından önerilmektedir.

### **Makroskopik Bulgular**

Krukenberg tümörleri tipik olarak yuvarlak veya reniform, katı, beyaz, büyük yapıdadırlar. Yüzeyi sarı veya beyazdır, çok nadiren kırmızı, kahverengi, mor olabilirler. Nadiren büyük, inceduvarlı, içi sıvı dolu kistlerden oluşabilirler. Hastaları %80'inde iki over de etkilenir.

### **Mikroskopik Bulgular**

Krukenberg tümörlerin mikroskopik görüntüsünde müsin dolu, taşlı yüzük hücreler vardır, overin stromasında hücre kümeleri halinde bulunurlar. Bazen küçük glandlı, tübüler yapıda olabilirler, trabekülalar içinde daha az-müsinli hücreler

olabilir, baskın kollajen doku veya stromal ödem olabilir. Krukenberg tümörün karakteristik özellikleri nedeniyle nadiren tanısal problemlere neden olabilirler.

### **Tedavi**

Tedavi primer olarak cerrahidir. Radyoterapi ve kemoterapinin kesin veya palyatif tedavide etkinliği çok azdır. Tek ajanlı kemoterapi protokolleri çok başarılı değildir. Adjuvan tedavi olarak kullanılan ajanlar 5-flourourasil, metil-lomustin(metil-CCNU),adriomisin, mitomisin-C ve sitosin arabinosididir.

### **İntestinal Tümörler**

Kolorektal tümörler gastrointestinal sistemin en sık rastlanan tümörleridir. ABD' de kolon kanseri hem erkek hem kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır. Kolorektal kanserlerin görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır, 40 yaşından önce nadiren görülmektedir. Ülkemizde kolon kanseri insidansı kadınlarda 100.000 de 0.9 olarak bildirilmiştir. Tümör lokal ise ortalama sağkalım %86,7 iken, uzak metastaz varlığında bu oran %5,3'e kadar düşmektedir.

Overe metastaz yapan intestinal kanserlerin büyük çoğunluğunu kalın barsak tümörleri oluşturmaktadır. Metastatik kolorektal kanserlerin primer over tümöründen ayırımını yapmak çok zordur. İnce barsak gastrointestinal sistemin %75'ini oluşturmaya rağmen malign lezyonlarının sadece %3'den sorumludur, ince barsağın en sık rastlanan tümörü adenokarsinomlardır. Bu tümörler de klinikte kolorektal tümörler gibi overe metastaz yaptıklarında primer over tümörü gibi davranırlar.

İntestinal kanserler gastrik kanserlere göre overe yaklaşık 5 kat daha fazla metastaz yaparlar. Metastatik intestinal kanserlerin yaklaşık %45'i klinik olarak primer over kanseri olarak değerlendirilmişler ve patolojik incelemede bile over kanseri tanısı almışlardır (27). Kırk yaş altındaki genç hastalarda intestinal kanser daha çok overe metastaz yapmaktadır, bu hasta grubunda metastaz oranı yaklaşık %18-27 civarındadır. Primer over tümörü ve metastatik kolon tümörü arasındaki histolojik

ayırımı yapmak tedavi ve prognoz belirlemede çok önemlidir.

Klinik açıdan bu hastalar 3 gruba ayrılmaktadır; 1) İntestinal kanseri olan hastanın over tümörü en az 3 yıldan beri bilinmektedir ,hastaların %50-75'i bu gruptadır. 2) Over tümörü intestinal tümör için yapılan operasyonda umulmadık bir şekilde bulunabilir. 3) Hasta primer olarak over tümörü olarak değerlendirilmiştir, hastaların %3-20' si bu gruptadır.

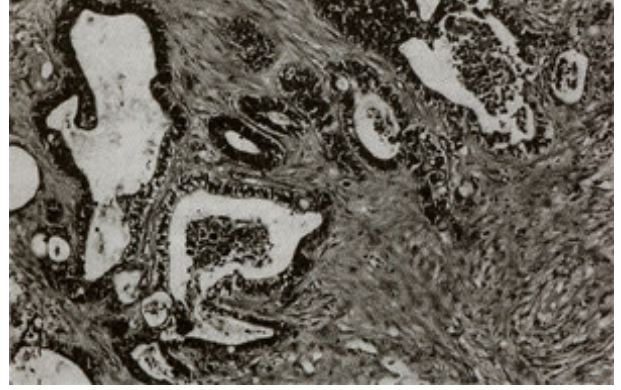
İntestinal kanseri olan hastalara yapılan profilaktik ooforektomilerin incelenmesinde %8 oranında metastaz bulunmuştur. Bu nedenle menopozal ve postmenopozal hastalarda profilaktik ooforektomi önerilmektedir.

### Makroskopik Bulgular

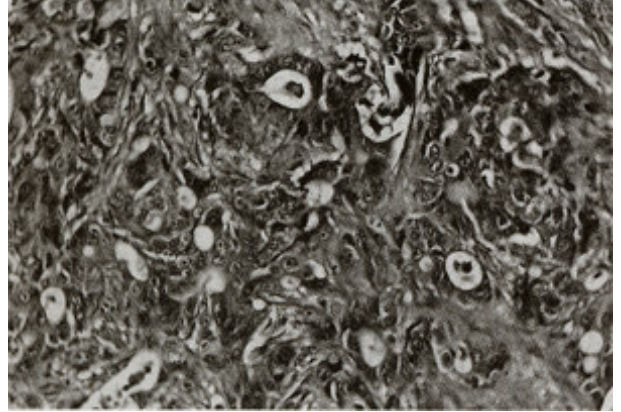
Metastatik over lezyonu %60 oranında bilateraldir, çoğunlukla kistik yapıdadır. Kitle büyüktür, ortalama çapı 11 cm'dir ve primer over tümörünü taklit eder. Nekrotik tümörle birlikte sarı, kırmızı veya gri renkte kistik yapılar vardır. Bazen pelvik muayenede kistik bölümler rüptüre olabilir (28).

### Mikroskopik Bulgular

Kolorektal kanserlerin çoğu glandüler epitel-den kaynaklanır ve adenokarsinom yapısındadır. Bu karsinomların %10-15 kadarı extrasellüler müsin salgılar ve müsin salgılayan tümörlerin prognozu daha kötüdür. Metastatik neoplastik hücreler tipik olarak primer intestinal tümör gibi büyürler, kribriiform paternle birlikte küçük ya da büyük glandlar vardır, intrasellüler müsin içermeyen hücreler arasında goblet hücrelerde dahil olmak üzere müsin içeren hücreler vardır .Nekroz yaygındır ve sık görülür,lumen içinde nükleer debris olan eosinofilik yapılar vardır ,bu dokuya kirli nekroz denir ve bütün hastalarda bulunur (Şekil 1). Tümörün diğer iki karakteristik özelliği glandüler yapının fokal segmenter nekrozu ve nekrotik material etrafında glandların bir çelenk (garland) gibi yerleşimidir (Şekil 2). Stroma desmoplastik, ödematöz,mukoid olabilir, fakat sıklıkla over stromasına benzer. İntestinal klear hücreli adenokarsi-



Şekil 1. Glandlarda duvarda destrüksiyon ile birlikte lümenlerinde kirli nekrozlar izlenmektedir. (10X10 Hemotoxylen Eosin ile boyama)

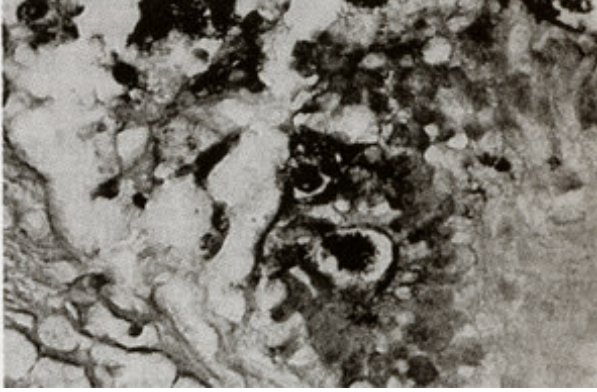


Şekil 2. Veziküler görümlü, pleomorfik ve hiperkromatik nükleuslu hücrelerin oluşturduğu çelenk benzeri yapılar izlenmektedir. (20X10 Hemotoxylen Eosin ile boyama)

nomların overe metastazları da diğer intestinal karsinomları ile aynı glandüler yapıyı gösterir.

### Ayırıcı Tanı

Metastatik intestinal tümörlerin yaklaşık 2/3'ü ilk tanıda primer over tümörü olarak düşünülürler. Tanıda en çok karışıklığa neden olanlar primer endometrioid ve müsinöz adenokarsinomlardır. Ayırımında makroskopik görüntü faydalı olabilir, primer endometrioid ve müsinöz kanserler nadiren bilateral olabilir ancak metastatik tümörler çoğunlukla bilateraldirler (29). Metastatik intestinal tümörler de çoğunlukla büyüktürler, solid kitle kist-



**Şekil 3.** İmmunhistokimyasal boyama sonucunda Karsino Embryojenik Antijen (CEA) antikorunu ile luminal stoplazmik boyanma izlenmektedir. (40X10 CEA ile boyama)

lerle kaplıdır ve kistler ince duvarlı ve nekrotik materyal ile doludur. Bu kistlerin çok fazla sayıda olması başlangıçta benign veya borderline müsinöz tümör intibayı verir.Şayet tümörün ayırıcı tanısı mikroskopik incelemeyle yapılamaz ise immünohistokimyasal boyama kullanılmalıdır.

CA125, cytokeratin7, cytokeratin20, HAM56, ve CEA için boyama yapılmalıdır (30,31). CEA (Şekil 3) ve CK20 için pozitif boyama metastatik intestinal tümörler için tipiktir fakat nonmüsinöz primer over kanserler bu immünohistokimyasal markerler için nadiren pozitiflerdir. CA125 ve CK7 ve HAM56 için pozitiflik daha çok primer over kanserini düşündürür. Ayrıca organ spesifik musin gen antikorları da ayırıcı tanıda kullanılabilir. Overin primer endometrioid tümörleri MUC2 ve MUC5AC negatiftirler, fakat primer müsinöz over tümörleri MUC2 VE MUC5AC için zayıf pozitiflerdir. MUC2 metastatik kolorektal tümörlerde pozitifdir, MUC5AC ise endoservikal ve intestinal tip borderline müsinöz tümörlerde pozitiflerdir. Ancak malign kolorektal tümörlerde negatiftir (31,32).

### Tedavi

Primer tedavi cerrahidir, hastalığın lokalizasyonuna göre ameliyat şekline karar verilir. Kolon cerrahisinde amaç tümörün lenfatik sistemiyle birlikte, temiz cerrahi sınırlarla çıkartılmasıdır. İntestinal tümörler birçok kemoterapötik ajana dirençlidirler. Ancak radyoterapi ve kemoterapinin

beraber kullanılmasıyla daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

Metastaz varlığında metastaz olan bölgenin mümkün olduğunca rezeke edilmesi ve kemoterapi verilmesi önerilmektedir.

### Appendiks Kanseri

Appendiks kanserleri çok nadir görülürler, tüm appendektomilerin yaklaşık %0.5'inde ortaya çıkarlar. Tümör genellikle ya laparotomi sırasında tesadüfen ya da akut appendiks inflamasyonu sırasında farkedilir. Appendiks kanserleri, karsinoidler, adenokarsinomlar, malign mukoseller ve lenfomalar olarak ayrılabilirler. Appendiks kaynaklı metastatik over tümörleri müsinöz ya da intestinal tip adenokarsinomlardan, taşlı yüzük hücreli karsinomlardan ve karsinoidlerden kaynaklanabilir. Düşük gradeli müsinöz epitelyal tümörler overe sık metastaz yaparlar, mikroskobik olarak overin borderline musinöz tümörlerine karşılık gelirler ve gros görüntüleri mukosel olarak adlandırılır. Overe metastaz yapan tümörlerin çoğu müsinöz tipdedir. Bazen aynı hastada hem primer over tümörü hem de appendiks tümörü olabilir, hastada psödomiksoma peritonei bulunabilir ve tanıda karışıklığa neden olabilirler. Appendiksin primer tümörü ve metastatik over tümörü senkron bir şekilde büyürler. Overdeki tümör çoğunlukla bilateraldir, ortalama çapı 16 cm' dir ve multiloküledir. Appendiks dilate, mukus ile örtülüdür ve intraabdominal mukus vardır. Appendiks kanserinin overe metastaz yaptığı bir çok tümörde, müsin over stromasının içine yayılır (psödomiksoma ovarii) ve müsin hücreleri overin müsinöz tümörlü hücrelerine göre tipik olarak daha büyüktürler. Overde ve appendiksteki tümör benzer histolojik yapıdadır ve müsinöz kistadenokarsinomla veya borderline kistik tümörle uyumludur. Over ve appendiks tümörünün tipik olarak senkron olması, histolojik olarak aynı olmaları ,over tümörünün bilateral olması ve özellikle sağ overin daha çok etkilenmesi appendiks kaynaklı yayılımı düşündürür. Seidman ve ark. (33) 25 hastalık bir seride hastaların 6'sında psödomiksoma peritonei gözlemlenmiş, 13 hastada bir organdaki tümörün histolojik evresi diğer tümöre göre farklı olarak bulunmuş, 2/3 hastada iki tümörün dört antijen için



immunohistokimyal boyama sonuçları birbirlerine uyumsuz olarak bulunmuştur.

Appendiks kanserine önerilen tedavi formal sağ hemikolektomidir ve metastatik tümör olan overlerin çıkarılmasıdır. Bu tümörler çok erken rüptür eğilimindedirler fakat bu prognozu olumsuz etkilemez. Müsinöz adenokarsinomalarda görülen psödomiksoma peritoneinin de prognoza olumsuz etkisi yoktur. Beş yıllık ortalama sağ kalım %55 civarındadır.

### **Pankreas Kanseri**

Pankreas kanseri kadınlardaki kanser ölümlerinde 5. sırada yer almaktadır. Duktal adenokarsinom ekzokrin tümörlerin %90'nını oluşturur ve çok agresif seyreden bir tümördür, çoğunlukla geç evrede tanı alır. Tanı konulduğunda hastaların %10'unda tümör pankreasda lokalize, %40'da lokal olarak ilerlemiş, %50'sinde ise tümör uzak metastaz yapmıştır. Hastaların %95'i tümör nedeniyle kısa zamanda ölümler ,tam kür için opere edilseler bile ortalama sağ kalım süresi 18-20 aydır. Pankreas tümörlerinin overe metastazının nadir olduğu düşünülmekteydi, ancak son araştırmalarda aslında metastatik pankreas adenokarsinomların yanlış tanı alarak overin primer müsinöz adenokarsinoması ve müsinöz borderline tümörü olarak değerlendirildikleri söylenmektedir (3). Young ve Hart. (34) 7 pankreas kanserli hastanın yanlışlıkla overin primer müsinöz tümörü olarak değerlendirildiklerini rapor etmişlerdir. Hastaların ilk kliniğe başvuru sebepleri over kanserine benzer şekilde olmuştur. Over tümörleri tipik olarak büyük, kistik, multiloküle, bilateral olarak bulunmuştur. Petru ve ark. (35) 82 tane metastatik over tümöründen 7 tanesinin primerinin pankreas kanseri olduğunu bildirmişlerdir. Overe metastaz yapmış pankreas kanseri histolojik olarak overin primer müsinöz kistadenomunu, müsinöz borderline tümörü, orta ya da iyi diferansiye müsinöz kistadenokarsinomu ile tanıda karışıklığa neden olabilir. Pankreatik tümör genellikle duktal adenokarsinomlardan oluşur, bazen müsinöz kistadenokarsinomalara da rastlanabilir. Ayırıcı tanıda faydalı olabilecek belirteçler şunlardır: tümörün bilateral olması, over yüzeyinde ve

süperfisyal ovarian korteksde desmoplastik implantların olması ve abdominal yayılım.

### **Tedavi**

Tümör dokusu standart rezeksiyon ile alınabiliyorsa yani kür sağlanabilecekse, kitlenin rezeksiyonu yapılmalıdır. Pankreas portal vene ve süperior mesenterik damarlara çok yakın olduğundan komşu yapılara ve uzak organlara metastazı çok çabuk olmaktadır; bu nedenle hastaların sadece %20'sine rezeksiyon yapılabilmektedir. Radyoterapinin 5-florourasil ile verilmesinin sağ kalımı arttırdığı söylenmektedir.

### **Karsinoid Tümörler**

Karsinoid tümörler overin tüm metastatik tümörlerinin %2'sini oluştururlar, 1cm'den büyük ince barsak karsinoidleri benzer oranla overe metastaz yaparlar. Karsinoidlerin çoğu ince barsaktan kaynaklanmasına rağmen, appendiksdan (müsinöz karsinoidler), kolondan, mideden, pankreasdan veya akciğerden de kaynaklanabilir (36). Bu karsinoidlerin %95'i ekstra ovarian metastaz yaparlar oysa primer over kaynaklı karsinoidlerde metastaz nadirdir. Hastaların 1/3'ü ilk 1 yıl içinde, 3/4'ü 5 yıl içinde ölümler.

Over metastazı olduğunda prognozun çok kötü olması sebebiyle tedaviye bilateral oofektomi eklenmesinde fayda vardır. Şayet overde bilateral karsinoid bulunursa primer odağı over dışında aramakta fayda vardır. Hem metastatik hem de primer tümör olabildiğince cerrahiyle alınmalıdır. Genç hastalarda çift taraflı karsinoid varlığında özellikle gastrointestinal sistemin dikkatlice incelenmesi gerekmektedir, radyolojik tetkikler ve idrarda 5-hidroksiindol asetik asit bakılarak kesin tanıya gidilebilir.

### **Makroskopik Bulgular**

Metastatik karsinoidler tipik olarak solid, düz, sert yüzeyli olurlar. Kesilince sert, beyaz veya sarı nodüller vardır. Overin fibromalarına veya tekomalarına benzerler, nadiren kitle berrak bir sıvıyla doludur ve kistadenofibromu andırabilir. Primer over karsinoidlerin aksine bu tümörlerin çoğu çift taraflıdır.

### **Mikroskopik Bulgular**

Primer over karsinoidleri çoğunlukla mature kistik teratomla birlikte bulunurlar. Karsinoid hücreler gümüşlü maddelerle boyanmaları sebebiyle argentafin hücreler olarak da bilinirler. Metastatik karsinoidlerin mikroskopik bulguları primer over karsinoidlerine benzer, ancak teratomatoz elementler yoktur, multinodülerite ve vasküler invazyon gözlenir. Karsinoidler overde stromal proliferasyon yapan nadir tümörlerden biridir, overin fibromalarına çok benzer.

### **Ayrııcı Tanı**

Metastatik karsinoid tümörleri overin primer karsinoidleri dışında birçok tümörle karışabilir ki bunlar granulosa hücreli tümörler, Sertoli veya Sertoli-Leyding hücreli tümörler, Brenner tümörleri, adenofibromalar ve değişik tipde adenokarsinomlardır. Overin primer tümörü tek taraflı ve lokalizedir ancak metastatik tümörler iki taraflıdır ve peritonda metastazlar vardır.

### **Tedavi**

Karsinoid tümörlerin tedavisi tümörün boyutuna yerine ve metastaz yapıp yapmadığına göre değişmektedir. Bir cm'den küçük primer tümörlerde lokal rezeksiyon yeterli olabilmektedir. Metastatik tümör varlığında cerrahi rezeksiyondan metastatik alanların rezeksiyonu yapılmalıdır. Uzak metastazı olan hastalarda sağkalım %19 civarındadır.3

### **Malign Melanoma**

Malign melanoma nedeniyle ölen hastalara yapılan otopsilerde %18 civarında over metastazı vardır ve bu tümörlerin %95'i bilateraldir(37). Melanomların çoğu ciltten kaynaklanır nadiren koroidden de kaynaklanabilir. Young ve Scully yaptıkları bir araştırmada bu hastaların hepsinde over kanseriyle ilgili şikayetler gözlemiş olup hastaların daha önce 'pigmente lezyon' alınması veya malign melanom öyküsünü bildirmişlerdir(38). Hastaların yarısında over dışında organ tutulumu da vardır. Overe metastaz yapmış malign melanomalarda ortalama kist çapı 11,5 cm olarak bulunmuştur. Mikroskopik gözlemede eosinofilik

sitoplazmalı büyük hücreler vardır. Metastatik melanomlar eosinofilik sitoplazma ve folikül benzeri boşlukların görülmesi sebebiyle juvenil granulosa hücreli tümörlerle karışabilir. Nevoid görüntülerin olması tanıda faydalıdır. Tanıda akılda tutulması gereken bir diğer konu dermoid tümörlerin duvarlarında olabilecek primer malign melanomlardır. Şayet tümör bilateral ise ve çok sayıda nodül varsa metastatik olma ihtimali daha fazladır. Metastatik melanomada melanin yoksa lipid-fakir steroid hücre tümörlerine benzeyebilir ve hasta gebe ise luteoma ile karışabilir.

### **Malign Lenfomalar**

Overi etkileyen lenfomalar ikiye ayrılır :overin primer lenfoması ve overi etkileyen dissemine malign lenfomalar. Overin primer lenfomaları ve diğer hematopoietik kanserler çok nadiren görülür(39). Fakat primer tümörle dissemine lenfomanın ayrımı dikkatle yapılmalıdır çünkü overin primer lenfomasının prognozu daha iyidir. Overi tutan dissemine malignant lenfomalarda ikiye ayrılır: (1) over tümörü hastalığın ilk ya da prodominant bulgusu olanlar

(2) overin tutulumu hastalığın takibi boyunca görülenler.

İlk grup çok nadir görülür, yine de primer over lenfomasından siktir. İkinci grup hastalar hastalığın tedavisindeki gelişmeler sebebiyle oldukça siktir (39,40). Overin tutulumu çocukluktan itibaren olabilir, genellikle 20-50 yaşlarda görülür. Semptomlar primer tümöre benzer, karında şişlik, karın ağrısı vardır. Primer tümörden farklı olarak kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, yaygın olarak palpabl lenf nodu varlığı, karaciğer ve dalakta büyüme, anemi vardır. Mikroskopik olarak primer tümöre benzer, over dokusu tamamen lenfoma hücreleri ile kaplıdır. Bazen normal over dokuları, korpora lutea, korpora albicans lenfoma hücreleri ile çevrili olabilir (39). Over tutulumu genellikle çift taraflıdır, over dokusu hafifçe büyümüştür. Bu hastaların prognozu primer tümöre göre kötüdür ancak lenf bezlerinin radyoterapi uygulanması ve kombine kemoterapi ile eskiye göre sağ kalım artmıştır.

### Burkitt's Lenfoma

Burkitt's lenfoma lenfomanın özel bir çeşitlidir, değişik bir yaş dağılımı klinik ve histolojik yapı ve özel bir coğrafi yayılım gösterir. İlk önce Doğu ve Batı Afrikada ki Sahra Çölünde, Papua ve Yeni Ginede görülmüştür (40). Burkitt's lenfoma az diferensiyeli bir malignan lenfomadır, mültisentrik veya multifokal orijinlidir. Klinik olarak en çok çenede daha sonra overde, orbitada, böbrekte, tiroide, testiste görülürler. Burkitt's lenfomalı hastaların %38'inde karın şişliği ve karın ağrısı ilk bulgulardır. Burkitt's lenfoma çoğulukla 4-7 yaşındaki çocuklarda görülür. Over tutulumu çoğulukla bilateraldir. Overler büyük, beyaz, solid yapıdadır. Mikroskopik olarak overler tamamen primitif lenforetiküler hücreler ile kaplıdır.

Burkitt's lenfoma çok çabuk ilerleyen fatal bir tümördür. Fakat kemoterapiye çabuk yanıt verir, uzun remisyonlar sağlanabilir ve yaklaşık %20 hastada tam kür sağlanır. Radyoterapi kemoterapiye ilaveten kullanılabilir.

### KAYNAKLAR

1. Ayhan A, Başaran M. Epitelial over kanserleri. In: Güner H. Jinekolojik Onkoloji 2002: 199-43.
2. Kiliç G, Abadi M. Case report: Jejunal adenocarcinoma presenting as a primary ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 78:255-8.
3. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman JR. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 2002: 1063-1100.
4. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors in the ovary: a problem-oriented approach and review of the literature. *Semin Diagn Pathol* 1991;8:250-76.
5. Rutherford T, Brown WD, Sapi E, Aschenazi S, Munoz A, Mor G. Absence of estrogen receptor-b expression in metastatic ovarian cancer. *Obstet gynecol* 2000; 96 :417-21.
6. Ayhan A, Deren O, Yüce K, Tuncer Z, Mocan G. Primary carcinoma of the fallopian tube: a study of 8 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15 :147-51.
7. Takeshima N, Hirai Y, Yano K, Naotake T, Yamauchi K, Hasumi K. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70:183-7.
8. Moreno-Bueno G, Gamallo C, Perez- Gallego L, Calvo de Mora J, Suarez A, Palacios J.  $\beta$ -Catenin expression pattern,  $\beta$ -catenin gene mutations, and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10:116-22.
9. Fijimoto J, Sakaguchi h, Aoki I, Toyoki H, Teruhiko T. Clinical implications of the expression of estrogen receptor- $\alpha$  and- $\beta$  in primary and metastatic lesions of uterine endometrial cancers. *Oncology* 2002; 62: 269-77.
10. Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas- A prospective clinicopathologic study of 74 cases: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 355-62.
11. Tabata M, Ichinoe K, Sakuragi N, Shina Y, Yamaguchi T, Mabuchi Y. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1987; 28:255-61.
12. Young RH, Scully RE. Mucinous ovarian tumors associated with mucinous adenocarcinomas of the cervix. A clinicopathological analysis of 16 cases. *International Journal of Gynecological Pathology* 1988; 7:99-111.
13. Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hasan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 2000; 74:743-8.
14. Morice P, Haie-Meder C, Pautier P, Lhomme C, Castaigne D. Ovarian metastasis on transposed ovary in patients treated for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Report of two cases and surgical implications. *Gynecol Oncol* 2001; 83:605-7.
15. Rose PG, Bundy BN, Watkins BE, Thigpen JT, Deppe G, Maimann AM, Clark-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Eng J Med* 1999; 340:1144-53.
16. Young RH, Scully RE. Sarcomas metastatic to the ovary: a report of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9:231-52.
17. Cho BS, Park CM, Park SW, Kim SH, Kim KA, Cha SH, Chung IJ, Kim YW, Yoon YK, Kim JS. Malignant mixed müllerian tumor of the ovary: imaging findings. *Eur Radiol* 2001; 11:1147-50.
18. Arnould L, Franco N, Soubeyrand M-S, Mege F, Belichard C, Lizard-Nagol S, Collin F. Breast carcinoma metastasis within granulosa cell tumor of the ovary: Morphologic, immunohistologic, and molecular analyses of the two different tumor cell populations. *Hum Pathol* 2002; 33:445-8.
19. Gagnon Y, Tetu B. Ovarian metastasis of breast carcinoma. *Clinicopathologic study of 59 cases. Cancer* 1989; 64:892-8.
20. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RIC, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984; 50:23-30.
21. Foulkes WD, Wong N, Brunet J-S, Begin LR, Zhang JC, Martinez JJ, Rozen F, Tonin PN, Narod SA, Karp SE, Pollak MN. Germ-lined BRCA 1 mutations is an adverse prognostic factor in Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *Clinical Cancer Research* 1997; 3:2465-9.
22. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, Gautier C, Gauthier-Villars M, Bourstyn, Clough KB, Magdelenat, Pouillart, Vincent-Solomon A, Fourquet A. Familial invasive breast cancers: Worse outcome related to BRCA 1 mutations. *J Clin Oncol* 2000; 18:4053-9.
23. Monteagudo C, Merino MJ, Laporte N, Neumann RD. Value of gross cystic disease fluid protein-15 in distinguishing metastatic breast carcinomas among poorly differentiated neoplasms involving the ovary. *Hum Pathol* 1991; 2:368-72.

24. Fiel MI, Cernaianu G, Burstein DE, Batheja N. Value of GCDFP-15 (BRST-2) as a specific immunocytochemical marker for breast carcinoma in cytologic specimens. *Acta Cytol* 1996; 40:637-41.
25. McGill F, Ritter DB, Rickard C, Kaleya RN, Wadler S, Greston WM. Management of krukenberg tumors: an 11-year experience and review of the literature. *Oncol Dyspl Cytopathol* 1998; 5:157-8.
26. Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1982; 50:2438-47.
27. Lash RH, Hart WR. Intestinal adenocarcinomas metastatic to the ovaries. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:114-21.
28. Daya D, Nazerali L, Frank GL. Metastatic ovarian carcinoma of large intestinal origin simulating primary ovarian carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1992; 97:751-8.
29. Cathro HP, Stoler MH. Expression of cytokeratin 7 and 20 in ovarian neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:944-51.
30. Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, Bacchi CE, Gown AM. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. *Appl Immunohistochem* 1995; 3:99-107.
31. McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology. *Histopathology* 2002; 40:309-26.
32. Albarracin CT, Jabeen J, Montag AG, Hart J, Kuan S. Differential expression of MUC2 and MUC5AC, mucin genes in primary ovarian and metastatic colonic carcinoma. *Human Pathol* 2000; 31 :672-7.
33. Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 22-34.
34. Young RH, Hart WR. Metastases from carcinomas of the pancreas simulating primary mucinous tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:748-56.
35. Petru E, Pickel H, Heydarfadaei M, Lahousen M, Haas J, Schaidler H, Tamussino K. Nongenital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* 1992; 44:83-6.
36. Young RH, Kozakewich HPW, Scully RE. Metastatic ovarian tumors in children: a report of 14 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:8-19.
37. Talerman A: Nonspecific tumors of the ovary. In: Kurman JR. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* 2002: 1048-54.
38. Young RH, Scully RE. Malignant melanoma metastatic to ovary: a clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:849-60.
39. Ferry JA, Young RH. Malignant lymphoma, pseudo lymphoma and hematopoietic disorders of the female genital tract. *Pathol Annu* 1991; 26:227-30.
40. Monterosso V, Jaffe ES, Merino MJ, Medeiros LJ. Malignant lymphomas involving ovary. *Clinicopathologic analysis of 39 cases. Am J Surg Pathol* 1993; 17 :154-9.

---

**Geliş Tarihi:** 11.04.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Ülkü BAYAR

Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
ZONGULDAK  
ulkubayar@yahoo.com