

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TUBA UTERİNANIN TÜMÜNÜN ÖRNEKLENMESİNİN
TUBAL PATOLOJİLERİN TANIMLANMA SIKLIĞI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Deniz ÇELİK

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2015

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TUBA UTERİNANIN TÜMÜNÜN ÖRNEKLENMESİNİN
TUBAL PATOLOJİLERİN TANIMLANMA SIKLIĞI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Deniz ÇELİK

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU

ESKİŞEHİR
2015

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr. Deniz ÇELİK'e ait "Tuba Uterininin Tümünün Örneklenmesinin Tubal Patolojilerin Tanımlanma Sıklığı Üzerine Etkisinin Araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih .././2015

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Çiğdem TOKYOL Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ... / ... / ... tarih ve ... / ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŐEKKÖR

Eskişehir Osmangazi Üniwersitesi Tıp Faköltesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm öğretim üyelerine sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Dr. Çelik, D. Tuba Uterinanın Tümünün Örneklenmesinin Tubal Patolojilerin Tanımlanma Sıklığı Üzerine Etkisinin Araştırılması, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2015. Çalışmaya total abdominal histerektomi ve/veya salpingo-ooforektomi spesmenlerinden 116 endometrial karsinom, 31 seröz over karsinomu, 5 seröz borderline tümör, 6 seröz kistadenom, 7 seröz tubal karsinom, iki primer peritoneal seröz karsinom, 7 adet metastatik karsinom ve 156 adet leiomyoma uteri olgusu dahil edilmiştir. Çalışmada tubada yeni tanımlanmış, diğer seröz tümörlerin prekürsörü olduğu düşünülen seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) varlığı ve tubadaki bu prekürsör lezyonun diğer seröz tümörlerle (ovaryan, tubal, peritoneal) birlikteliği araştırılmıştır. Çalışmamızda toplam altı hastada STIC görülmüştür. Seröz tubal intraepitelyal karsinom yedi seröz tubal karsinomun ikisinde, 42 seröz ovaryan karsinomun birinde izlenmiş ; geri kalan üç adet STIC lezyonu overde hemorajik korpus luteum, intramural yerleşimli leiomyoma uteri ve seröz kistadenofibrom gibi benign patolojiler ile birliktelik göstermektedir. Ayrıca çalışmada tubal tutulumun izlendiği endometrial karsinom (evre 3A) ve seröz over karsinom (evre 2) hastalarının, tubaları da SEE-FIM yöntemiyle örneklenmiştir. Hastaların tanı sıklığının, literatürde daha önce rastgele tubal örnekleme yapılan yöntemle arasındaki farklılığı araştırılmıştır. Çalışmamızdaki seröz over karsinom olguları ile literatür verileri karşılaştırıldığında, tubanın tamamının örneklenmesinin evre değerlendirme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Tubada serozal tutulum sıklığı endometrial karsinomlarda (%57,1) diğer tümörlere göre (%14-54) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Anahtar Kelimeler: STIC, Endometrial Karsinom, Seröz over karsinomu, Tubal tutulum

ABSTRACT

Dr. Çelik, D. The investigation of the effect of the sampling of whole fallopian tubes on the identification frequency of tubal pathologies, Eskişehir, 2015. 116 endometrial carcinomas, 31 serous ovarian carcinomas, 5 serous borderline tumors, 6 serous cystadenomas, 7 serous tubal carcinomas, two primary peritoneal serous carcinomas, 7 metastatic carcinomas and 156 leiomyoma uteri from total abdominal hysterectomy and/or salpingo-oophorectomy specimen are included to the study. In the study, togetherness of the presence of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in tuba which is the precursor of other serous tumors and this precursor lesion in tuba with other serous tumors (ovarian, tubal, peritoneal) has been searched. In our study, STIC has been seen in six patients totally. In two of seven serous tubal carcinomas and in one of 42 serous ovarian carcinomas have been detected STIC, the other three STIC lesions show togetherness with the benign pathologies such as haemorrhagic corpus luteum, intramural leiomyoma uteri and serous cystadenofibroma in ovary. The tubal involvement in patients with endometrial carcinoma (Stage 3A) and serous ovarian carcinoma (Stage 2) have been sampled with the technique of SEE-FIM. We have compared between the frequency of diagnose in the literature, which is randomizedly presented before, and the frequency of diagnose, which we has been witness of it. There was significant difference with comparison of our serous carcinoma cases and the studies in literature according to the frequency of stage 2 patients ($p<0.001$). Endometrial carcinomas have showed that they have much tubal involvement with the rate of 57.1 % in according to other tumors respectively % 14-54; ($p<0.001$).

Keywords: STIC, endometrial carcinoma, serous ovarian carcinoma, tubal involvement

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tuba Uterina Anatomisi	4
2.2. Tuba Uterina Histolojisi	5
2.2.1. Tunika mukoza	5
2.2.2. Tunika muskularis	7
2.2.3. Tunika seroza	7
2.2.4. Tuba Uterina Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu (DSÖ)	7
2.3. Tuba Uterina Malign Epitelyal Tümörleri	10
2.3.1. Adenokarsinoma In situ	10
2.3.2. Adenokarsinom	10
2.4. Over Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu (DSÖ)	12
2.5. Ovaryan Malign Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörler	18
2.5.1. Seröz Tümörler	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
3.1. Dokuların Alınması ve Değerlendirilmesi	23
3.1.1. Doku Takip Yöntemi	23
3.1.2. Hematoksilen-Eozin (H&E) Boyama Yöntemi	23
3.1.3. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	24
3.2. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	24
4. BULGULAR	25
4.1. Ovaryan Seröz Tümör Olguları	24

	Sayfa
4.1.1. Tubal Tutulum Gösteren Ovaryan Seröz Karsinomlar	24
4.2. Tubal Tutulum Gösteren Seröz Borderline Tümörler	37
4.3. Tubada Benign Seröz Lezyonlar	42
4.3.1 Tubada Seröz Kistadenofibrom	42
4.4. Seröz Tubal Karsinomlar	43
4.5. Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinomlar	50
4.6. Tubal Tutulum Gösteren Endometrial Karsinomlar	61
4.7. Tubal Tutulum Gösteren Primer Peritoneal Seröz Karsinomlar	67
4.8. Tubal Tutulum Gösteren Metastatik Karsinomlar	71
4.9. Tubal Tutulum Gösteren Diğer Tümörler	73
4.10. Tubada tümör dışı lezyonlar	80
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	93
KAYNAKLAR	95

SİMGELER VE KISALTMALAR

AEC	3-Amino-9-ethylcarbazole
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ER	Östrojen Reseptör
FIGO	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
H&E	Hematoksilen eozin
HGSC	Yüksek Dereceli Seröz Karsinom
HRP	Horseradish Peroxidase
MALT	Mukoza ile ilişkili lenfoid doku
PBS	Phosphate Buffer Saline
PPSC	Primer Peritoneal Seröz Karsinom
PR	Progesteron Reseptör
RRSO	Risk Azaltıcı Salpingo-Ooforektomi
SEE-FIM	Fimbriyal ucun ve tubanın tamamının örneklenmesi
SPSS	Statistical Package of Social Services
STIC	Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom
STIL	Seröz Tubal İntraepitelyal Lezyon

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Tuba uterina anatomisi (13)	5
2.2. (1) Tunika mukoza ve lamina propria, (2) Sirküler müsküler tabaka, (3) Longitudinal müsküler tabaka, (4) Tunika seroza (16)	5
2.3. (A) Fimbrialardan STIC hücrelerinin ovaryan yüzeye yayılımı. (B) 2 STIC odağı içeren fimbria ve ilişkili papiller invaziv HGSC, P53 immun boyaması ile gösterilmiştir (21)	19
2.4. Seröz tubal intraepitelyal karsinom alanında P53 (A), Ki-67 (B) ve P16 (C) pozitifliği gösterilmektedir (23)	20
3.1. SEE-FIM protokolü. (A) Fimbrialı son kısmın komşuluğundan tüpler kısımlara ayrılır. (B) Fimbrialı son kısım longitudinal olarak kesilir ve (C) tüpün geri kalan bölümü 2-3 mm aralıklarla parçalara ayrılır. (D) Longitudinal olarak kesit alınan fimbriada izlenen plikalar (27)	21
4.1. Olgu 1. Sol tubada milimetrik boyutta seröz karsinom odağı izlenmiştir (HEx4)	27
4.2. Olgu 1. Tuba serozasında tümör izlenmiştir (HEx20)	27
4.3. Olgu 3. Sağ overde yüksek gradeli seröz over karsinom saptanmıştır (HEx4)	28
4.4. Olgu 3. Sağ tubanın müsküler tabakası ve fimbrial ucunda tümör grlmŐtir (HEx20)	28
4.5. Olgu 4. Sol ve sağ tubanın fimbrial ucunda ve müsküler tabakasında tümör grlmŐtir (HEx10)	29
4.6. Olgu 4. Yüksek grade özellikler gösteren tümöre ait görünüm (HEx20)	30
4.7. Olgu 4. P53 yaygın nükleer boyanma göstermiştir (x10)	31
4.8. Olgu 6. Tuba mukozasında seröz karsinom görünümü (HEx4)	32
4.9. Olgu 6. P53 tümöral alanlarda kuvvetli nükleer pozitif iken komşu normal tuba epitelinde negatiftir (HEx4)	33
4.10. Olgu 20. Tümör fimbrial uçta izlenmiştir (HEx4)	38

	Sayfa
4.11. Olgu 20. Tümör komşuluğunda over stromasında endometriozis odağı görülmüştür (HEx20)	39
4.12. Olgu 21. Düşük derecede proliferasyon gösteren seröz borderline tümör (HEx4)	41
4.13. Olgu 21. Sol tuba fimbrial uçta tümör ve kalsifikasyon (HEx10)	41
4.14. Olgu 21. Tubal papiller hiperplazi (HEx20)	42
4.15. Olgu 23. Sol tubanın istmik bölgesinde seröz kistadenofibrom (HEx4)	43
4.16. Olgu 24. Sol tuba mukozasında seröz tubal karsinom infiltrasyonu saptanmıştır (HEx4)	44
4.17. Olgu 24. Tubanın müsküler tabakasında tümör izlenmiştir (HEx10)	45
4.18. Olgu 25. Sağ tubada seröz tubal karsinom izlenmiştir (HEx4)	46
4.19. Olgu 25. Tümör fimbrial uçta yerleşmiş olup tubanın kas tabakasını da tutmuştur (HEx20)	46
4.20. Olgu 26. Tuba serozasında psammomatöz kalsifikasyonlar da içeren seröz tubal karsinom (HEx10)	47
4.21. Olgu 26. Tuba serozasındaki damar içerisinde tümör embolisi (HEx20)	48
4.22. Olgu 1. Sağ tubada fimbrial uçta fokal seröz tubal intraepitelyal karsinom alanı (HEx20)	51
4.23. Olgu 1. Fimbrial uçta fokal seröz tubal intraepitelyal karsinom alanındaki P53 pozitif hücreler (x20)	52
4.24. Olgu 1. Sol tubada yüksek grade seröz tubal karsinom alanı (HEx10)	52
4.25. Olgu 1. Tubanın müsküler tabakasında tümöral infiltrasyon (HEx20)	53
4.26. Olgu 3. Sol over yüzeyinde endosalpingiozis odaklarında seröz tubal intraepitelyal karsinom alanları (HEx4)	54

	Sayfa
4.27. Olgu 3. Sol over yüzeyinde endosalpingiozis odaklarında seröz tubal intraepitelyal karsinom alanları (HEx10)	55
4.28. Olgu 3. Sol over yüzeyinde endosalpingiozis odaklarında seröz tubal intraepitelyal karsinom alanları (HEx20)	55
4.29. Olgu 4. Sol tubada fokal seröz tubal intraepitelyal karsinom alanı (HEx4)	56
4.30. Olgu 4. Lümene dökülmüş hücreler (HEx20)	56
4.31. Olgu 4. P53 ile yaygın epitelyal boyanma (x20)	59
4.32. Olgu 4. Lezyonel hücrelerde Ki-67 pozitifliği (x20)	58
4.33. Olgu 4. BCL-2 negatifliği (x20)	60
4.34. Olgu 6. Sağ tubada seröz tubal intraepitelyal karsinom alanı (HEx10)	60
4.35. Olgu 6. p53 pozitif STIC alanı (x10)	60
4.36. Olgu 6. p53 pozitif STIC alanı (x20)	61
4.37. Olgu 32. Sağ ve sol tubada grade 3 nüve özellikleri gösteren tümöral infiltrasyon (HEx20)	63
4.38. Olgu 33. Tuba lümeninde tümöral infiltrasyon (HEx4)	64
4.39. Olgu 33. Tuba lümeni ve serozal yüzde tümöral infiltrasyon (HEx4)	65
4.40. Olgu 39. Sol tuba lümenine uzanan papiller özellikte tümöral lezyon (HEx10)	68
4.41. Olgu 39. Tümör sağ ve sol tubaya ait serozal yüzeylerde küçük alanlarda izlenmiştir (HEx10)	69
4.42. Olgu 40. Primer peritoneal seröz karsinom olgusunda tuba tutulumu (HEx4)	70
4.43. Olgu 40. Tuba fimbrial uçta ve serozal yüzde tümöral tutulum (HEx10)	70
4.44. Olgu 41. Sol tubada invaziv duktal karsinom metastazı (HEx10)	72
4.45. Olgu 41. Sol tuba istmus bölgesinde tümöral tutulum (HEx4)	72
4.46. Olgu 45. Tubayı tutmuş tümöral lezyon (HEx10)	75

	Sayfa
4.47. Olgu 45. Tümör sağ tubanın intramural segmentini tutmuştur (HEx10)	75
4.48. Olgu 46. Tümöre ait bifazik patern (HEx20)	76
4.49. Olgu 46. Sağ tuba yüzeyinde küçük bir alanda sinsityotrofoblastlardan oluşan tümöral invazyon görülmüştür. (HEx20)	78
4.50. Olgu 46. B-hCG diffüz olarak sinsityotrofoblastları boyarken sitotrofoblastları hafif şiddette boyamıştır (HEx20)	79
4.51. Olgu 47. Tümör sağ tubada 4.5x2.5x1-1.6 cm boyutlarında kitle oluşturmuş olup tuba serozasına kadar ilerlemiştir (HEx4)	79
4.52. Olgu 50. Sol tubada adrenal kalıntısı (HEx20)	81

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Tuba Uterina Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu (17)	7
2.2. Tuba Uterina Karsinomlarında FIGO Klinik Evrelemesi (12)	9
2.3. Over tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (17)	13
2.4. Over Karsinomlarının FIGO Klinik Evrelemesi (12)	17
4.1. Seröz over tümörleri	24
4.2. Seröz over karsinomlarında evre 2A hastaların görülme sıklığı	26
4.3. Seröz tubal karsinomlarda evre ve grade ilişkileri	43
4.4. Endometrial karsinomlarda evre , grade ve histolojik subtip ilişkileri	62
4.5. Tüm malign tümörlerin tubal tutulum sayıları	81
4.6. Tümörlerde tubada bilateral-tek taraflı tutulum ilişkisi	82
4.7. Tubada tutulum alanlarının istatistiksel tablosu	83
4.8. Endometriozis ile birliktelik gösteren lezyonlar	83

1.GİRİŞ

Epitelyal over kanserleri tüm dünyada halen önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde her sene 190000 yeni olgu tespit edilmekte olup yine her sene 114000 civarında ölüm kayıt edilmektedir (1). Ovaryan epitelyal malignitelerin çoğunluğunu seröz karsinomlar oluşturmaktadır. Yüksek dereceli seröz karsinomlar ise seröz malignitelerin çoğunluğunu oluşturmakta ve tanı anında % 80'inden fazlası ileri evre (evre 3 ya da daha ileri) şeklinde tespit edilmektedir. Seröz over karsinomları tipik olarak overlerde kitle şeklinde görülürken bazı durumlarda tubalarda, paratubal dokularda, peritoneal yüzeylerde infiltrasyon oluşturacak şekilde de görülebilirler. Bazı durumlarda overde ve/veya tubada belirgin bir kitle izlenemeyebilir ve bu durumda seröz karsinomun orijinini tanımlamak güç olabilir.

Primer ovaryan karsinomlarda tümörün büyük bölümü over parankimini tutmuş olarak izlenir ve başka bir bölgede tümör orijinini düşündürecek overdeki kitleden daha büyük boyutlara ulaşabilen aşık bir lezyon izlenmez. Tubal bölge orijini ise, tümörün büyük bir bölümünün tubalarda izlendiği, overde tubadaki kitleden daha küçük boyutlarda ve özellikle yüzey tutulumu görüldüğünde ve tuba orijinini işaret edecek bir tubal intraepitelyal karsinom varlığında düşünülür (2). Bugüne kadar kabul gören seröz karsinogenezde seröz karsinomların, over yüzey epitelinde, inklüzyon kistlerinden, hatta inklüzyon kistlerinde oluşan metaplaziden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Ancak son zamanlarda, özellikle kalıtsal over karsinomu gelişme riski taşıyan *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonu olan kadınların profilaktik amaçlı yapılan salpingo-ooforektomi spesmenlerinin incelenmesi sonucunda elde edilen veriler bu hastalarda yüksek dereceli seröz karsinom sıklığının artmış olduğunu ve %2-10 oranında seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) varlığını göstermiştir (3). Sporadik over seröz karsinomları ve peritoneal seröz karsinomlarda da STIC saptanması, seröz karsinom hücreleri ile tuba epitelinde bulunan sekretuar hücrelerin benzer immünofenotipe sahip olması ve yüksek dereceli seröz karsinomlar ile STIC'lerde benzer p53 mutasyonunun saptanmış olması, ayrıca over yüzey epitelinin müllerian orijinli

olmayıp mezotel hücre özellikleri taşıması gibi bulgular over seröz tümörlerinin köken aldığı yerin tubalar olduğu hipotezini destekler niteliktedir (4).

Medeiros ve ark.(5) tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada tubanın fimbriasının ve geri kalanının tamamının örneklediği SEE-FIM protokolu (sectioning and extensively examining the fimbriated end) tanımlanmıştır. Bu protokole göre tarama sonucunda STIC sıklığının artması beklenmektedir. Bu protokol ile bir diğer durum olan erken evre seröz karsinom ve seröz tubal intraepitelyal karsinomların taraması da yapılabilir . Seröz tubal intraepitelyal karsinom varlığında hastalar evre 1 düşük risk grubunda kabul edildiğinden, erken evre kanser tarama ve korunma yönünden önemli görülmektedir (6).

Ovaryan karsinogenezde tanımlanmış iki ayrı yol, düşük ve yüksek dereceli seröz over karsinomlarının hem davranışlarının hem de belirgin moleküler farklılıklarının da açıklanmasına yardımcı olmaktadır. Düşük dereceli over seröz karsinomlarında endometriozis, müllerian inklüzyon kistleri ve over yüzey epiteli gibi nedenler söz konusu iken, yüksek dereceli over seröz karsinomlarında ise tubada, özellikle de fimbrial kısmında tanımlanmış bir prekürsör lezyon (STIC) varlığı söz konusudur. Bu yeni patogeneze, morfolojik olarak yüksek dereceli seröz karsinom ile sekretuar tuba epitel hücrelerinde yoğun p53 aktivitesinin (p53 signature) birlikte görülmesi ve Ki-67 proliferasyon indeksinin düşük (%10'dan az) olması yine bu iki durumun birlikteliğini destekler niteliktedir (7).

Yapılan son çalışmalar, seröz over karsinomlarının gerek klinikopatolojik gerekse moleküler bakımdan iki ayrı tipte olduğunu gösterir niteliktedir. Buna göre tip I düşük dereceli seröz over karsinomlarında *BRAF* ve *KRAS* gibi moleküler değişiklikler görülürken, tip II yüksek dereceli seröz over karsinomlarında p53 ve BRCA gibi moleküler değişiklikler izlenmektedir (8). Bu iki grup orijin, morfoloji ve klinikopatolojik açıdan farklılıklar göstermektedir.

Seröz tubal karsinomlarda ise primer orijin açısından ayırıcı tanı kriterleri, dominant tümör kitlesinin tubada bulunması, uterus veya overde tümör büyüklüğünün nispeten daha az olması, tümörün histolojik açıdan tuba epiteli özellikleri göstermesi, intakt mukoza var ise burada malign transformasyon tespit edilmesi şeklindedir. Bu kriterler uygulandığında primer tubal karsinomların sıklığı malign jinekolojik tümörler içerisinde yalnızca % 0,3 kadardır (9). Ayrıca yeni

kanıtlar p53 ve BRCA mutasyonlarının tubal karsinom oluşumu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (10).

Tubanın sekonder tümörleri, primer tümörlerinden daha fazla sıklıkta görülmektedir. Ovaryan ve endometrial orijinli tümörler bu grubun çoğunluğunu oluşturmaktadır. Sekonder jinekolojik veya nonjinekolojik tümörlerin çoğu tipik olarak tubanın serozal yüzeyini tutma eğilimindedir. Buna ek olarak lenfatik yolla mukoza veya müküler tabakaya da metastazlar görülebilir. İmplantasyon yoluyla ovaryan borderline seröz tümörler, peritoneal yolla gastrik ve intestinal adenokarsinomlar ve hematogen yolla meme karsinomları dahi metastaz yapabilirler. Endometrial karsinomlarda tuba tutulumu evreyi 3a yaptığından hasta prognozu ve tedavi yaklaşımı açısından önem arz etmektedir. Bu durum spesmenlerde tubanın daha yakından incelenmesini önemli kılmaktadır.

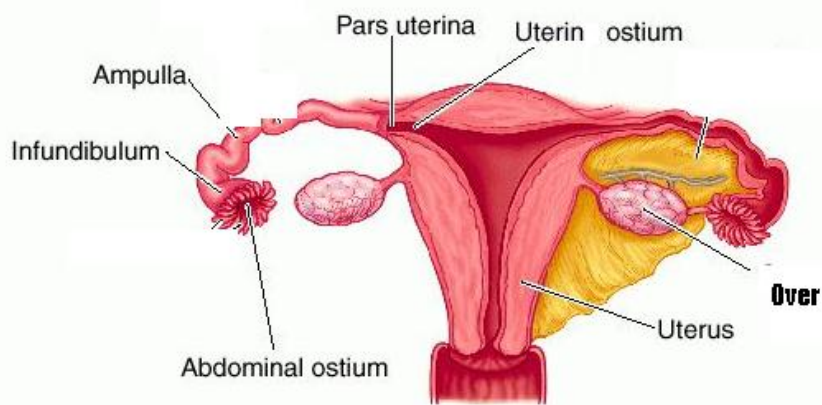
İyi bir inceleme yapıldığında adrenal kortikal kalıntıların broad ligament üzerinde kadınların % 20'sinden fazlasında görülebileceği bildirilmektedir. Ayrıca ovaryan vene yapışık bir şekilde ve periton üzerinde de izlenebilmektedir. Medüller doku izlenememekle birlikte diğer üç kortikal tabaka mikroskopik olarak tespit edilebilir (11).

Bu çalışmada amacımız tubanın tamamının örneklenmesinin jinekolojik ve non-jinekolojik tümörlerde tubal patolojilerin tanımlanma sıklığını artırıp artırmadığını, klasik seröz over tümörlerinin tuba kaynaklı olup olamayacağını ve tubada tanımlanan seröz intraepitelyal karsinomun varlığını ve sıklığını istatistiksel olarak araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tuba Uterina Anatomisi

Tuba uterina overin anteriorunda bulunmaktadır. Tüpler, kaynaklandığı uterin fundusların posteriosuperiorundan başlayarak karşılık gelen over yönüne doğru medial olarak uzamaktadır. Reprodüktif hayat boyunca bir erişkinde genellikle 9-12 cm uzunluğundadır. Overin bitiminde peritoneal kaviteye açılan tüpler, yaklaşık 25 adet parmak benzeri fimbrial uzantıdan oluşmaktadır. Tuba uterina 5 ana segmentten meydana gelmektedir. Bunlar, medialden laterale doğru intramural (interstisyel) bölüm, istmus, ampulla, infundibulum ve fimbriyal son kısımdır. Fimbria, tüplerin genişleyen son kısmına yani infundibulumu bağlıdır ve yaklaşık 1 cm uzunluğunda ve 1 cm çapındadır. İfundibulum overin lateral veya tubal son kısmının birkaç milimetre kadar içinde kalır. İfundibulum, 4 mm çapına kadar kademeli olarak daralır ve medial olarak tüpün yaklaşık 6 cm kadar uzanan ampuller kısmıyla birleşerek anterior olarak overin çevresini kat eder. Ampuller bölgede görülen ince kas duvarı, istmik kısımda içine alarak uterus yönünde 2 cm kadar daha uzanım gösterir (12). Tuba uterinalar uterusun her iki tarafında, periton ile örtülüdürler. Fundus uteri'nin iki köşesi ile overin üst ucu arasında uzanırlar. Ligamentum latum uteri'nin üst kenarını oluştururlar ve tuba uterina'ya komşu olan kısımlarına mesosalpinks denir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Tuba uterina anatomisi (13)

2.2.Tuba Uterina Histolojisi

Tuba uterina duvarı içten dışa doğru mukozal bir katman (tunika mukoza), müsküler tabaka (tunika muskularis) ve serozadan (tunika seroza) oluşmaktadır (14, 15) (şekil 2.2).



şekil 2.2. (1) Tunika mukoza ve lamina propria, (2) Sirküler müsküler tabaka, (3) Longitudinal müsküler tabaka, (4) Tunika seroza (16).

2.2.1. Tunika Mukoza

Mukoza non-stratifiye epitel ve az miktarda fibrovasküler yapılı lamina propriadan oluşmaktadır (15). Lamina propria, postpartum dönemde tubalarda %5-12 oranında ve ektopik gebelikte uzaklaştırılan tüplerde %80 oranında görülmektedir (12). Mukoza tubal ampullada plika adı verilen dallanan labirent benzeri yapılar oluşturur (şekil 2.2). Mukoza epiteli; silialı hücreler, sekretuar hücreler, interkalar hücreler ve bazal rezerv hücreler veya farklılaşmamış hücrelerden oluşmaktadır (15).

Uterin sondan overe doğru lümenin genişlemesiyle mukozanın yapısal karmaşıklığı artar. İnterstisyel/intramural bölüm minimal kıvrılma ile daha düz bir mukoza içermektedir. En proksimalde endometrial kavite ve tubal ostium bağlantısında mukoza endometriumla kaplıdır. Tubal ostiumdan uzaklařtıķça,

mukoza daha az silialı hücre içerir ve interstisyel/intramural bölümü tüpün distal bölgelerinde daha tipik görülen epitelyal örtü ile kaplanır. İstmus, interstisyel/intramural bölgede görülenden kısmen daha fazla kıvrıntı içerir ve burada sınırlı sayıda plika vardır. Ampullada plikalar hem sekonder hem de tersiyer dallanmalar gösterir. Fimbria, *fimbria overica*, tubal osteumdan başlayarak overin bir kutbuna doğru uzanır ve ovumun yakalanmasından sorumludur (12).

Mukoza tek katlı veya pseudostratifiye epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Epitelde başlıca silialı hücreler ve sekretuar hücreler bulunmaktadır. Ayrıca bazı kaynaklar üçüncü bir hücre tipi olarak interkalar hücrelerin de (peg hücreleri) bulunduğunu gösterse de, bazı kaynaklara göre bu hücrelerin sekretuar hücrelerin bir varyantı olduğu ve hematoksilen eozin kesitlerde sekretuar hücreler ile ayırtedilemediği bildirilmektedir. Silialı hücreler tüplerin lateral kısımlarında, sekretuar hücreler ise medial kısımlarda daha fazla miktarlarda bulunmaktadır. Silialı hücreler kolonlar halinde veya yuvarlak, sitoplazmaları soluk eozinofilik ve parlaktır. Çekirdekleri oval veya yuvarlak, kromatin kısmen granüler ve hafif bazofiliktir. Her bir silianın ince yapısı, merkezde 2 mikrotübülün etrafında 9 çift mikrotübülden oluşmaktadır (12).

Tubal epitel morfolojisi yaşam boyunca döngüsel hormonal değişimlere cevap olarak farklılık göstermektedir. Fetal gelişimin erken aşamalarından postmenopozal yıllara kadar silialı hücrelere rastlanmaktadır. Menopoz sonrası dolaşımında östrojen seviyesinin düşmesiyle birlikte silialı hücreler tedricen kaybolmaya başlar. Fallop tüplerde östrojen reseptörünün bulunması östrojenin silia oluşumunda da görevi olduğunu desteklemektedir. Tubal epitelin karakteristiği döngüsel hormonal varyasyonlara göre menstruel döngü boyunca değişiklik göstermesidir (12, 15). Siklusun erken evrelerinde hücreler daha incedir ve sekretuar hücreler daha inaktiftir. Ovulasyon başladığında ise muhtemelen östrojen miktarının artmasının da etkisiyle, sekretuar hücreler belirginleşir (12). Östrojen ve progesteronun etkileriyle ilişkili olarak silialı hücrelerdeki olgunlaşma, yeniden yapım (silyogenez) ve siliaların azalması (desilyasyon) menstruel döngü boyunca değişiklikler gösterir, ovulasyona yakın süreçlerde silyogenez maksimuma ulaşır (12). Geç menopozal dönemde ise epitel incelik ve atrofik hale gelir (15).

Epitelyal hücre tiplerinin yanı sıra mukozada bazal membran üzerinde seyrek olarak lenfositler de görülmektedir. İmmünohistolojik analizler, çoğunlukla T-sitotoksik/süpresör alttip olan bu lenfositlerin mukozal-ilişkili lenfoid doku (MALT) oluşumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (12).

2.2.2. Tunika Muskularis

Tubal müskülaris tabakası içte enlemesine (sirküler) tabaka ve dışta uzunlamasına (longitudinal) tabaka olmak üzere başlıca iki tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.2). Sirküler tabaka tüpün asıl kas kütleini oluşturmaktadır. Bu kas tabakasının kalınlığı, istmusdan ampulla/infundibulum kısmına gittikçe azalarak değişkenlik göstermektedir. Dış longitudinal tabaka ise çok sayıda küçük kan damarı içeren gevşek bağ dokusunun arasında serpilmiş, göze çarpmayan düz kas demetlerinden oluşmaktadır. Tüpün uterin sonlanımından başlayarak laterale doğru 2 cm uzunluğundaki bölgede bir iç longitudinal tabaka daha bulunmaktadır (12).

2.2.3. Tunika Seroza

Mezotelyal hücreler serozanın üzerini kaplamaktadır. Mezotel uzantısı altında kollajen lifler ve kan damarı içeren az miktarda bağ dokusu bulunmaktadır (12) (Şekil 2.2).

2.2.4. Tuba Uterina Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu (DSÖ)

Tablo 2.1. Tuba Uterina Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu (17)

Epitelyal Tümörler
<p><i>Malign</i></p> <p>Seröz adenokarsinom</p> <p>Müsinöz adenokarsinom</p> <p>Endometrioid adenokarsinom</p> <p>Şeffaf hücreli adenokarsinom</p> <p>Transizyonel hücreli karsinom</p> <p>Skuamöz hücreli karsinom</p> <p>Undiferansiye karsinom</p> <p>Diğerleri</p> <p><i>Borderline tümör (düşük malignite potansiyelli)</i></p> <p>Seröz borderline tümör</p> <p>Müsinöz borderline tümör</p> <p>Endometrioid borderline tümör</p> <p>Diğerleri</p> <p><i>Karsinoma in situ</i></p> <p><i>Benign tümörler</i></p> <p>Papillom (spesifik tip)</p> <p>Kistadenom (spesifik tip)</p> <p>Adenofibrom (spesifik tip)</p> <p>Kistadenofibrom (spesifik tip)</p> <p>Metplastik papiller tümör</p> <p>Endometrioid polip</p> <p>Diğerleri</p> <p><i>Tümör-benzeri epitelyal lezyonlar</i></p> <p>Tubal epitelyal hiperplazi</p> <p>Salpenjitis istmika nodoza</p> <p>Endosalpingiozis</p>
<p>Mikst epitelyal-mezenkimal tümörler</p> <p>Malign müllerian mikst tümör (karsinosarkom; metplastik karsinom)</p> <p>Adenosarkom</p>

Tablo 2.1. “Devam” Tuba Uterina Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu (17)

Yumuşak doku tümörleri
Leiomyosarkom Leiomyom Diğerleri
Mezotelyal tümörler
Adenomatoid tümör
Germ hücreli tümörler
Teratom – Matür – İmmatür Diğerleri
Trofoblastik hastalıklar
Koryokarsinom Plasental site trofoblastik tümör Hidatiform mol Plasental site nodül Diğerleri
Lenfoid ve hematopoetik tümörler
Malign lenfoma Lösemi
Sekonder tümörler

Tablo 2.2. Tuba Uterina Karsinomlarında FIGO Klinik Evrelemesi (12)

Evre 0	Karsinoma in situ (tubal mukozaya sınırlı)
Evre I	Büyüme tubaya sınırlı
Evre IA	Büyüme, submukozaya ve/veya müskülerise yayılımla birlikte bir tüpe sınırlıdır fakat serozal yüzeylere penetre olmaz; asit yoktur.
Evre IB	Büyüme, submukozaya ve/veya müskülerise yayılımla birlikte her iki tüpe sınırlıdır, fakat serozal yüzeylere penetre olmaz; asit yoktur.
Evre IC	Tubal serozaya yayılımı olan veya pozitif asit-peritoneal yıkama sıvısı olan evre IA veya IB tümör
Evre II	Pelvik yayılımla birlikte bir veya üzeri tubayı tutan büyüme
Evre IIA	Uterus ve/veya overlere yayılım ve/veya metastaz
Evre IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım
Evre IIC	Pozitif asit veya peritoneal yıkama sıvısı olan evre IIA veya IIB tümör
Evre III	Pelvis dışında peritoneal implantı ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodu olan bir veya üzeri tubayı tutan tümör.
Evre IIIA	Tümör gros olarak gerçek pelvise sınırlı ve lenf nodları negatif, fakat abdominal peritoneal yüzeylere histolojik olarak konfirme edilmiş ekilme mevcut
Evre IIIB	Histolojik olarak konfirme edilmiş, çapları 2 cm.'yi geçmeyen abdominal peritoneal yüzey implantları ile birlikte bir veya üzeri tüpü tutan tümör. Lenf nodları negatif.
Evre IIIC	2 cm.'nin üzerinde çapa sahip abdominal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal nodlar.
Evre IV	Bir veya üzeri fallop tüpünü tutan uzak metastaz yapmış tümöral gelişim. Plevral efüzyon mevcutsa, evre IV diyebilmek için sitolojik sıvının pozitif olması gereklidir. Parankimal karaciğer metastazı evre IV'e denk gelir.

2.3. Tuba Uterina Malign Epitelyal Tümörleri

2.3.1. Adenokarsinoma In Situ

Adenokarsinoma *in situ*, genellikle karsinoma *in situ* olarak da adlandırılmaktadır. Bu lezyon makroskobik olarak farkedilmemekle birlikte, normal tubal epitelin yerini malign hücrelerin alması ile karakterizedir. Bu malign hücreler nükleer atipi, belirgin nükleolus ve mitotik aktivite bakımından tubal karsinom hücreleriyle benzerlik gösterirler. Epitel yassı veya hafif papillerdir. Bu lezyona *BRCA* mutasyonu taşıyan veya meme kanseri olan kadınlarda daha sık

rastlanmaktadır (15). Son yıllarda profilaktik bilateral salpingooferektomi spesmenlerinden tümünün tam örneklenmesi ile erken evredeki tubal karsinomlar daha sıklıkla teşhis edilmeye başlanmıştır (12). Ovaryan seröz, peritoneal veya endometrial karsinomlu kadınlarda tubal adenokarsinoma *in situ* nadir görülen bir bulgu değildir. Tubal adenokarsinoma *in situ*' da dikkat çeken bir diğer özellik ise tümör hücrelerinin büyük bir çoğunluğunun kuvvetli diffüz nükleer P53 boyanması göstermesidir. Bu özellik, morfolojik teşhiste belirsizlik olduğu zaman kullanılmaktadır (15).

2.3.2. Adenokarsinom

Adenokarsinomlar tuba mukozası epitelinden kaynaklanan malign tümörlerdir. Tubalarda primer malign tümörler sekonder tümörlere göre daha nadir görülmektedir. Tüpleri etkileyen tümör nereden kaynaklanırsa kaynaklansın, daha sık rastlanan seröz ovaryan karsinom ve primer seröz tubal karsinomun histolojik olarak benzerlik göstermesinden dolayı teşhis koyulmadan önce katı kriterlerle değerlendirilmelidir. Tümör kitlesi tüm tüp boyunca uzanmalı, histolojik görünümü tubal epitel özelliklerini göstermeli ve ovaryum ile uterus normal veya tüpden daha az tümör içermelidir. Buna ek olarak, intakt bir mukoza varsa benignden maligne epitel transizyonu yardımcı bir bulgudur. Bu kriterler kullanıldığında tubada gerçek primer karsinom rastlanma sıklığı çok düşüktür, malign jinekolojik tümörlerin sadece % 0.3'ünü kapsar ve yıllık insidans oranı bir milyon kadında 5 olarak görülmektedir (15).

Tubal Karsinogenez Ve Tubal Karsinomların Putatif Prekürsör Lezyonları

Tubal karsinomlar çok nadir görüldüklerinden patogenezleri hakkındaki bilgiler çok sınırlıdır. İnsidansı nullipar kadınlarda, pariteli kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksektir, ancak hormon tedavisi gören kadınlarda insidansın arttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Yeni bulgular değişmiş p53 ve BRCA tümör supresör genlerinin tubal karsinom oluşumuyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Tubal adenokarsinomların yarısından fazlasında değişmiş p53 bulunmaktadır (18).

Yüksek grade seröz ovaryan karsinomlarda *BRCA1* ve *BRCA2* disfonksiyonu gibi birçok risk faktörü bulunmaktadır. Germline mutasyonları sonucunda oluşan *BRCA* disfonksiyonu herediter meme ve ovaryan kanser sendromunda izlenir. Seröz ovaryan karsinomların %14.5' inde *BRCA1* ve *BRCA2*'deki germline mutasyonlarına rastlanmaktadır. *BRCA* disfonksiyonundaki diğer mekanizmalar ise somatik mutasyonlar ve promotor metilasyondur. Ovaryan kanserlerin %11'inde *BRCA1* promotorunun metilasyonuna rastlanırken, yüksek grade ovaryan kanserlerin %6'sında *BRCA1/BRCA2* somatik mutasyonuna rastlanmaktadır (18).

Ovaryan kanser, meme kanseri veya bilinen *BRCA* mutasyonuna sahip yüksek riskli kadınlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların yarısından fazlasında atipik morfolojik değişikliklere sahip tubal epitele rastlanmıştır. *BRCA1* germline mutasyonu gösteren, profilaktik salpingo-ooforektomi geçiren ve overlerinde histolojik olarak karsinom negatif olan kadınlar arasında adenokarsinoma in situ'yu da içeren proliferatif ve atipik lezyonların sıklığında artma görülmüştür. Erken tubal karsinomlar *BRCA* mutasyonu taşıyıcılarında sıklıkla görülmektedir. Gerçekleştirilen bu çalışmalarda DNA sekans analizi yapılmamış olsa da mevcut kanıtlar *p53* ve *BRCA1* değişimlerinin tubal karsinogenezinde rol oynadığını göstermektedir (15).

Ovaryan Seröz Karsinogenezde Tubal Epitelin Potansiyel Rolü

Ovaryan epitelyal karsinomun, özellikle ovaryan seröz karsinomun over yüzey epiteli veya ovaryan epitelyal inklüzyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Son yıllarda, ovaryan ve/veya peritoneal karsinomların patogenezinde tubanın da rolünün olduğu düşünülmektedir. Bu düşüncüyü destekleyen çalışmaların sonuçları aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

- Tubalar, potansiyel olarak kanseri agreve eden hormonlar olarak işlev gören östrojen, progesteron ve gonadotropinler gibi hormonların reseptörlerine sahiptirler.
- Tubalar, özellikle fimbrial son kısımları, ovaryan yüzey ile yakın ilişkide olduğundan ovaryan epitelyal inklüzyonların oluşumuna katkıda bulunur.
- Histerektomi ve salpenjektomi ovaryan kanser riskini azaltmaktadır.

- Yumurtlayan kadınların ovaryan kanser insidansı yüksektir ve kanserli olanlar oviduktlarında yüksek sıklıkta preinvasiv hastalıklar gösterirler.
- Ovaryan veya peritoneal kanser ve *BRCA* mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlarda, *P53* yüksek ekspresyonu gösteren adenokarsinomları da içeren tubal intraepitelyal neoplastik değişimlerin yüksek insidansı bulunmaktadır.
- Normal tuba epiteli ve ovaryan seröz karsinomda bazı ekspresyon profilleri benzerlik göstermektedir (15).

2.4. Over Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu (DSÖ)

Over tümörleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından olası hücre orijinleri temel alınarak sınıflandırılmıştır (17).

Tablo 2.3. Over tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (17)

Yüzey Epiteli-Stromal Tümörler
Seröz Tümörler
<p><i>Malign</i> Adenokarsinom Yüzey papiller adenokarsinom Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)</p> <p><i>Borderline</i> Papiller kistik tümör Yüzey papiller tümörü Adenofibrom, kistadenofibrom</p> <p><i>Benign</i> Kistadenom Papiller kistadenom Yüzey papillomu Adenofibrom ve kistadenofibrom</p>
Müsinöz Tümörler
<p><i>Malign</i> Adenokarsinom Adenokarsinofibroma (malign adenofibrom)</p> <p><i>Borderline</i> İntestinal tip Endoservikal tip</p> <p><i>Benign</i> Kistadenom Adenofibrom ve kistadenofibrom</p> <p><i>Mural nodül içeren müsinöz kistik tümör</i></p> <p><i>Pseudomiksoma peritonei ile birlikte müsinöz kistik tümör</i></p>

Tablo 2.3. “Devam” Over tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (17)

Endometrioid Tümörler
<p>Malign</p> <p>Adenokarsinom NOS (spesifiye edilmemiş)</p> <p>Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)</p> <p>Malign müllerian mikst tümör (karsinosarkom)</p> <p>Adenosarkom</p> <p>Endometrioid stromal sarkom</p> <p>İndiferansiye ovaryan sarkom</p> <p>Borderline</p> <p>Kistik tümör</p> <p>Adenofibrom ve kistadenofibrom</p> <p>Benign</p> <p>Kistadenom</p> <p>Adenofibrom ve kistadenofibrom</p>
Şeffaf Hücreli Tümörler
<p>Malign</p> <p>Adenokarsinom</p> <p>Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)</p> <p>Borderline</p> <p>Kistik tümör</p> <p>Adenofibrom ve kistadenofibrom</p> <p>Benign</p> <p>Kistadenom</p> <p>Adenofibrom ve kistadenofibrom</p>
Transizyonel Hücreli Tümörler
<p>Malign</p> <p>Transizyonel hücreli karsinom (non-Brenner tip)</p> <p>Malign Brenner tümörü</p> <p>Borderline</p> <p>Borderline Brenner tümörü</p> <p>Proliferatif varyant</p> <p>Benign</p> <p>Brenner tümörü</p> <p>Metaplastik varyant</p>
Skvamöz hücreli tümörler
<p><i>Skvamöz hücreli karsinom</i></p> <p><i>Epidermoid kist</i></p>
Mikst epitelyal (Bileşenleri belirlenmiş)
<p>Malign</p> <p>Borderline</p> <p>Benign</p>
İndiferansiye ve klasifiye edilmeyen tümörler
<p><i>İndiferansiye karsinom</i></p> <p><i>Adenokarsinoma NOS</i></p>
Seks Kord Stromal Tümörler

Tablo 2.3. “Devam” Over tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (17)

Granüloza-stromal hücreli tümörleri
<p>Granüloza hücreli tümör grubu Adult granüloza hücreli tümör Juvenil granüloza hücreli tümör</p> <p>Tekom-fibrom grubu Tekoma NOS – Tipik – Luteinize</p> <p>Fibrom Sellüler fibrom Fibrosarkom Minör seks kord elemanları içeren stromal tümör Sklerozan stromal tümör Taşlı yüzük hücreli stromal tümör Klasifiye edilmeyen (fibrotekoma)</p>
Sertoli-stromal hücre tümörleri
<p>Sertoli-Leydig hücreli tümör grubu (androblastom) İyi diferansiye Intermediate diferansiyonlu – Heterelog elemanlı varyant (spesifik tip) Az diferansiye (sarkomatoid) – Heterelog elemanlı varyant (spesifik tip) Retiform – Heterelog elemanlı varyant (spesifik tip) Sertoli hücreli tümör Stromal-Leydig hücreli tümör</p>
Mikst veya klasifiye edilmeyen hücre tipinde seks-kord stromal tümörleri
<p>Anüler tübüllü seks kord stromal tümörler Gynandroblastom Klasifiye edilmeyen seks kord stromal tümör</p>
Steroid hücreli tümörler
Stromal luteom
<p>Leydig hücreli tümör grubu Hilus hücreli tümör Leydig hücreli tümör, non-hiler tip Leydig hücreli tümör, NOS</p> <p>Steroid hücreli tümör, NOS İyi diferansiye Malign</p>
Germ Hücreli Tümörler
Primitif germ hücreli tümörler
<p>Disgerminom Yolk sak tümörü Poliveziküler vitellin tümör Glandüler varyant Hepatoid varyant</p> <p>Embriyonal karsinom Poliembriyoma Non-gestasyonel koryokarsinom Mikst germ hücreli tümör</p>

Tablo 2.3. “Devam” Over tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (17)

Bifazik veya trifazik teratom
<i>İmmatür teratom</i>
<i>Matür teratom</i>
Solid
Kistik
– Dermoid kist
Fetiform teratom (homunculus)
Monodermal teratom ve dermoid kist ilişkili somatik tip tümörler
<i>Tiroid tümör grubu</i>
Struma ovarii
– Benign
– Malign (spesifik histolojik tip)
<i>Karsinoid grup</i>
İnsüler
Trabeküler
Müsinöz
Strumal karsinoid
Mikst
<i>Nöroektodermal tümör grubu</i>
Ependimom
Primitif nöroektodermal tümör
Medulloepitelyoma
Glioblastoma multiforme
Diğerleri
<i>Karsinom grubu</i>
Skuamöz hücreli karsinom
Adenokarsinom
Diğerleri
<i>Melanositik grup</i>
Malign melanom
Melanositik nevüs
<i>Sarkom grubu (spesifik histolojik tip)</i>
<i>Sebaseöz tümör grubu</i>
Sebaseöz adenom
Sebaseöz karsinom
<i>Pitüiter-tip tümör grubu</i>
<i>Retinal anlage tümör grubu</i>
<i>Diğerleri</i>
Germ Hücreli Seks Kord Stromal Tümörler
<i>Gonadoblastom</i>
Malign germ hücre tümörlü varyant
<i>Mikst germ hücreli-seks kord stromal tümör</i>
Malign germ hücre tümörlü varyant
Rete Ovarii Tümörleri
<i>Adenokarsinom</i>
<i>Adenom</i>
<i>Kistadenom</i>
<i>Kistadenofibrom</i>

Tablo 2.3. “Devam” Over tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (17)

Diğer Tümörler
<i>Küçük hücreli karsinom, hiperkalsemik tip</i> <i>Küçük hücreli karsinom, pulmoner tip</i> <i>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</i> <i>Hepatoid karsinom</i> <i>Primer ovaryan mezotelyoma</i> <i>Wilms tümörü</i> <i>Gestasyonel koryokarsinom</i> <i>Hidatiform mol</i> <i>Adenoid kistik karsinom</i> <i>Bazal hücreli tümör</i> <i>Ovaryan Wolffian tümör</i> <i>Paragangliom</i> <i>Miksoma</i> <i>Overe spesifik olmayan yumuşak doku tümörleri</i> <i>Diğerleri</i>
Tümör Benzeri Durumlar
<i>Gebelik luteoması</i> <i>Stromal hipertekozis</i> <i>Stromal hiperplazi</i> <i>Fibromatozis</i> <i>Masif ovaryan ödem</i> <i>Diğerleri</i>
Lenfoid Ve Hematopoetik Tümörler
<i>Malign lenfoma</i> <i>Lösemi</i> <i>Plazmasitoma</i>
Sekonder Tümörler

Tablo 2.4. Over Karsinomlarının FIGO Klinik Evrelemesi (12)

Evre I	Tümör overlere sınırlı
Ia	Tümör bir overe sınırlı, asit sıvısında malign hücre yok, over kapsülü intakt
Ib	Tümör her iki overe sınırlı, asit sıvısında malign hücre yok, kapsül intakt
Ic	Tümör evre Ia veya Ib'de, fakat bir veya her iki over yüzeyinde tümör mevcut; veya kapsül rüptüre, veya pozitif asit veya peritoneal yıkama sıvısı
Evre II	Tümör bir veya iki overi tutuyor, pelvik yayılım mevcut
IIa	Uterus ve/veya tüplere metastaz ve/veya yayılım mevcut
IIb	Diğer pelvik yapılara yayılım
IIc	Tümör evre IIa veya IIb'de, fakat bir veya her iki over yüzeyinde tümör mevcut veya kapsül rüptüre, veya pozitif asit veya peritoneal yıkama sıvısı
Evre III	Tümör bir veya iki overi tutuyor, pelvis dışında histolojik olarak konfirme edilmiş peritoneal implantlar mevcut ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodu mevcut. Yüzeysel karaciğer metastazı. Tümör gerçek pelvise sınırlı, fakat histolojik olarak kanıtlanmış ince barsak veya omentum tutulumu
IIIa	Tümör gros olarak gerçek pelvise sınırlı, lenf nodları negatif, fakat histolojik olarak konfirme edilmiş abdominal peritoneal yüzeylere yayılım veya ince barsak veya mezenter tutulumu
IIIb	Histolojik olarak konfirme edilmiş implantlarla birlikte bir veya iki overde tutulum, 2cm'yi aşmayan abdominal peritoneal yüzey metastazları, lenf nodları negatif
IIIc	Pelvis dışına 2cm'den büyük çaplı peritoneal metastaz ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodu
Evre IV	Uzak metastazla birlikte bir veya iki over tutulumu. Eğer plevral efüzyon varsa, pozitif sitoloji veya parankimal karaciğer metastazı.

2.5. Ovaryan Malign Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörler

Yüzey epitelyal-stromal tümörler overin en sık görülen neoplazmlarıdır. Bu tümörler reproduktif yaş ve sonrasındaki kadınlarda oluşabilir ve overin yüzey epiteli veya türevlerinden köken alır. Histolojik olarak bir veya daha fazla sayıda farklı tip epitel ve değişik miktarlarda stroma görülür. Bu tümörlerin biyolojik davranışları histolojik tiplerine göre değişiklik göstermektedir (17). Bu başlık altında, çalışma ile ilişkisi nedeniyle sadece seröz tümörler hakkında bilgi verilecektir.

2.5.1. Seröz Tümörler

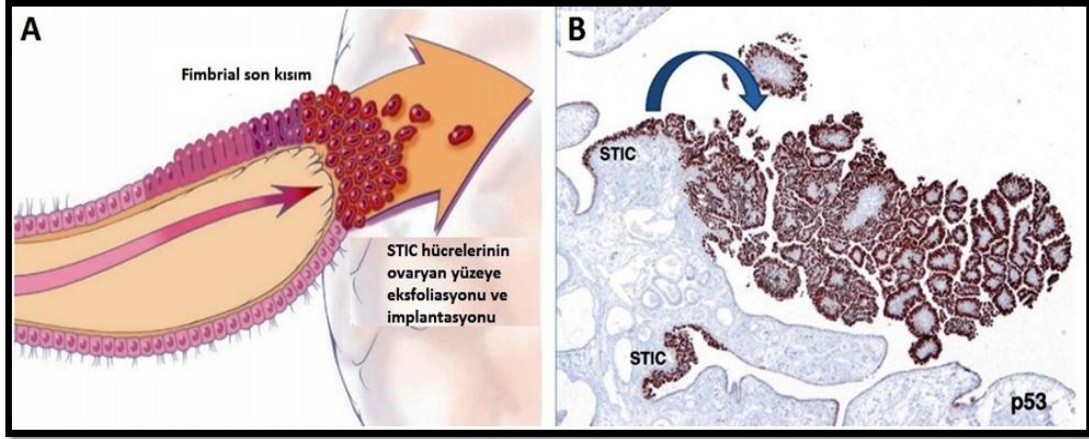
Seröz Adenokarsinom

En sık görüldüğü yaş grubu 45-65 arasındır. Hastaların % 70-84'ü abdominal ve pelvik kavitelere yayılmış, ileri tümör evresi (FIGO evre II ve üzeri) ile asit varlığı veya büyük abdominal tümör kitlesine bağlı abdominal ağrı ve distansiyonla kliniğe başvurur. Gastrointestinal ve üriner semptomlar ile vajinal kanama diğer rastlanan semptomlardır. Evre I tümörler genellikle rutin pelvik muayenede asemptomatik kitle olarak ortaya çıkarlar. Hastaların yaklaşık % 90'ında serum CA-125 seviyeleri artmıştır. Postmenopozal hastaların %18'inde serum inhibin seviyeleri artar ve tümörün çıkarılmasından sonra düşer (12).

Seröz Tümörlerin Orijini

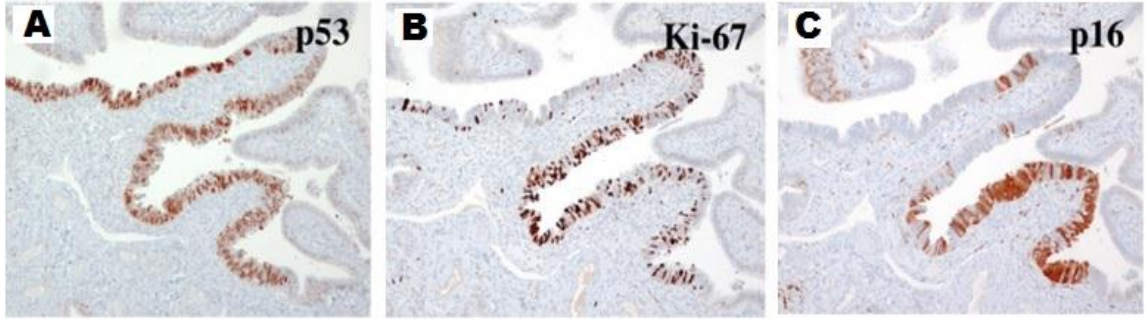
Uzun yıllar boyunca seröz tümörlerin orjininin over yüzey epiteli veya kortikal inklüzyon kistleri olduğu düşünülmekteydi. Hollandalı araştırmacılar 2001 yılında yayımladıkları bir makalede, ovaryan kansere genetik predispozisyonu olan hastalarda, tubadaki noninvaziv yüksek grade seröz karsinomun, ovaryan seröz karsinom ile olan benzerliğini belirleyerek tubal intraepitelyal karsinomları tanımlamışlardır (19) ve bu karsinomlar daha sonraları “seröz tubal intraepitelyal karsinomlar” (STICs) olarak adlandırılmıştır (20). Benzer lezyonlara aynı hastaların overlerinde rastlanmamıştır. Ovaryan karsinomların ovaryan prekürsörlerden kaynaklandığı düşünüldüğünden, bu olgularda tubalar ayrıntılı olarak incelenmemiş ve tubal karsinomlar tanımlanamamıştır (12). Bu yanlış yıllar boyunca, tubal karsinomlu olgularda malign hücrelerin overe implantasyonu sonucu overde gelişen tümör kitlesinin over kökenli olduğu izlenimini yaratmıştır. Daha sonra gerçekleştirilen çalışmalarda, tubanın ayrıntılı incelenmesi sonucunda STIC'lerin ve erken invaziv tubal karsinomların sadece ovaryan kansere genetik yatkınlığı olan kadınlarda değil, aynı zamanda bilinen *BRCA* mutasyonu olmayan kadınlarda da %50-60 oranında oluştuğu bildirilmiştir. Ayrıca bu karsinomlar büyük çoğunlukla fimbriada saptanmış ve erken neoplastik değişimin sekretuar tip hücrelerde başladığı öngörülmüştür. Ovaryan kanser bulunmayan hastalarda STIC'in tanımlanması, STIC'de identik *TP53* mutasyonunun ve eşlik eden ovaryan yüksek

grade seröz karsinomun (HGSC) bulunması, bunlar arasında klonal bir ilişki olduğunu göstermiştir (21) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. (A) Fimbrialardan STIC hücrelerinin ovaryan yüzeye yayılımı. (B) 2 STIC odağı içeren fimbria ve ilişkili papiller invaziv HGSC, P53 immun boyaması ile gösterilmiştir (21).

Gerçekleştirilen bir gen profillemeye çalışmasında, HGSC'lerin gen ekspresyon profillerinin ovaryan yüzey epitelinden çok tuba epiteli ile daha yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (22). İmmunohistokimyasal çalışmalar HGSC'lerin bir müllerian belirteç olan *PAX-8*'i eksprese ettiğini göstermiştir. Ancak bu hücreler mezotelyal bir belirteç olan kalretinini eksprese etmemektedir. Ovaryan yüzey epiteli mezotelyal morfolojik bir fenotip göstermektedir. Bu bulgulardan yola çıkılarak, tubal lezyonların HGSC prekürsörleri olduğu ve ovaryan yüzey epiteli kaynaklı olmadığı hipotezi desteklenmektedir (21). STIC ve beraberindeki HGSC'de, her ikisinin de *P53*'ü eksprese etmeleri ve ayrıca *P16*, *FAS*, *Rsf-1* ve siklin E1 ekspresyonlarının ortak olmasının gösterilmesiyle STIC ve HGSC arasındaki ilişki başka çalışmalarla da doğrulanmıştır (23) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Seröz tubal intraepitelyal karsinom alanında P53 (A), Ki-67 (B) ve P16 (C) pozitifliği gösterilmektedir (23).

Buna ek olarak, STIC'ler de diğer prekanseröz lezyonlarda olduğu gibi nispeten daha kısa telomeraz uzunluğuna sahiptir (24).

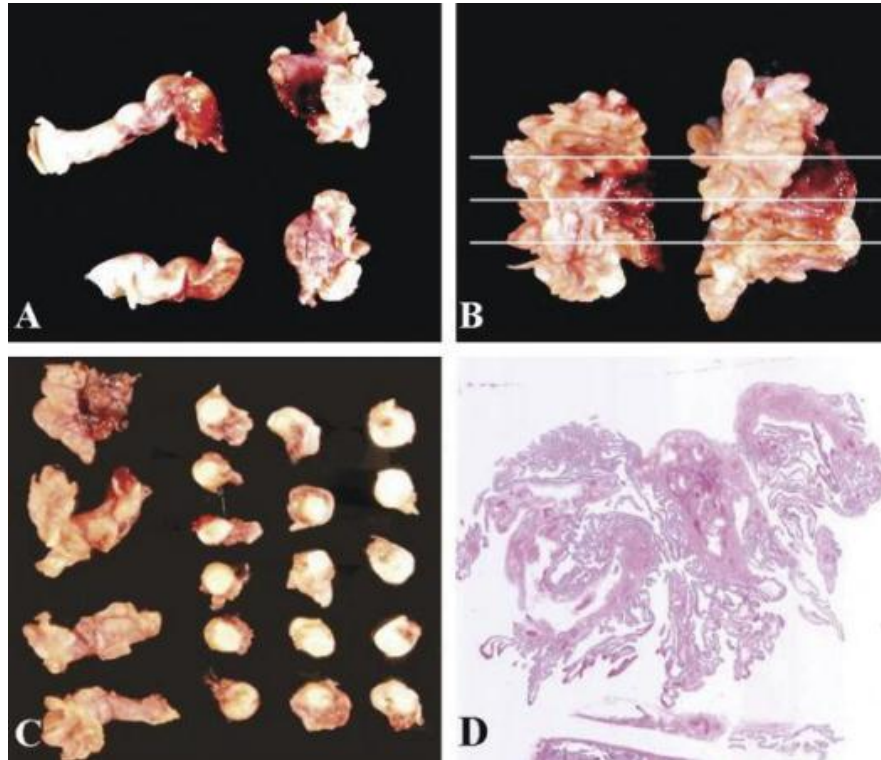
Ovaryan ve primer peritoneal HGSC'lerde SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End) protokolüne göre (5) tubanın tamamının kesitlendiği çalışmalarda vakaların %50-60'ında STIC belirlenmiştir (25, 26).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için; Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 80558721/60 sayılı yazısı ile çalışmanın etik yönden bir sakınca taşımadığını belirten onay raporu alınmış ve hastalara onam formları imzalatılmıştır.

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Eylül 2013-Şubat 2015 yılları arasında,bölümümüze gönderilen tümör ya da tümör dışı nedenli yapılmış total abdominal histerektomi, unilateral veya bilateral salpingo-ooforektomi materyallerine ait tuba uterinaların SEE-FIM protokolüne göre örnekleme gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).

SEE-FIM protokolünde, fimbriyalı son kısmın komşuluğundan tüpler kısımlara ayrılır. Fimbriyalı son kısım longitudinal olarak kesilir ve tüpün geri kalan bölümü 2-3 mm aralıklarla parçalara ayrılır. Longitudinal olarak kesit alınan fimbria birçok plikanın incelenmesi açısından oldukça önemlidir (27).



Şekil 3.1. SEE-FIM protokolü. (A) Fimbriyalı son kısmın komşuluğundan tüpler kısımlara ayrılır. (B) Fimbriyalı son kısım longitudinal olarak kesilir ve (C) tüpün geri

kalan bölümü 2-3 mm aralıklarla parçalara ayrılır. (D) Longitudinal olarak kesit alınan fimbriada izlenen plikalar (27).

Total abdominal histerektomi, unilateral veya bilateral salpingo-ooforektomi ve omentektomi sonrasında elde edilen dokularda malignite tanısı alan olgularda ve kontrol grubunda hematoksilin eozin (H&E) boyası kullanılmıştır. STIC grubunda ise kesitlere H&E boyamasına ek olarak, immünohistokimyasal yöntem kullanılarak P53, BCL-2, KI-67 boyaarı uygulanmıştır.

3.1. Dokuların Alınması ve Değerlendirilmesi

Patoloji laboratuvarına nötral formalin fiksatifinde ulaştırılan doku materyalleri 24 saat süre ile fikse edildi. Fiksasyondan sonra dokuların rutin histolojik takipleri yapıldı.

Parafin blokları hazırlanan dokuların her birinden mikrotom (Leica RM 2145) yardımıyla 4 µm kalınlığında seri kesitler alındı ve H&E boyama yöntemi uygulandı. Boyanan kesitler entellan ile kapatılıp Nikon dijital sight DS-SM kamera ekli Nikon Eclipse 600 mikroskop ile incelenip görüntülendi.

3.1.1. Doku Takip Yöntemi

Dokular nötral formalin solüsyonda 24-48 saat fikse edildikten sonra 3 saat yıkama uygulanmıştır. Dehidratasyon işlemi için sırasıyla % 70, 80, 90, 96 (2x) ve 100° (2x)'lük alkol serilerinde 30'ar dakika bekletildikten sonra absöü alkol ve ksilol (1:1) solüsyonunda 5 dakika süre ile bekletilmiştir. Ksilol (2x) serilerinin her birinde 5-10 dakika bekletildikten sonra ksilol-parafin (1:1) solüsyonunda 30 dakika bekletilmiştir. Parafin serilerinde (3x) 1'er saat bekletildikten sonra bloklama işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. Hematoksilin-Eozin (H&E) Boyama Yöntemi

Parafin blokları hazırlanan dokuların her birinden mikrotom (Leica RM 2145) yardımıyla 4 µm kalınlığında seri kesitler şeklinde lamlara alınmıştır. Lamalar ksilol (2x) serilerinde 20'şer dakika bekletildikten sonra sırasıyla % 96 (2x), 90, 80, 70'lik alkol serilerinde ve distile suda 5'er dakika bekletilmiştir. Ardından hematoksilin boyasında 2 dakika bekletilip akan su altında 5 dakika yıkandıktan sonra eozin boyasında 5 dakika süre ile bekletilmiştir. Kesitler boyama işleminin ardından sırasıyla % 70, 80, 90, 96 (2x)'lük alkol serilerinde 3'er dakika süre ile ve ksilol (2x) serilerinde ise 20'şer dakika süre ile bekletilerek entellan ile kapatılmıştır.

3.1.3. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

İmmünohistokimyasal çalışmalarda, Benchmark XT Ultraview DAB V3, HRP (RTU) ve ABC Staining System immünohistokimya kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Parafin kesitler deparafinizasyon işleminden sonra düdüklü tencerede antijen retrieval işlemi için 30-45 dakika sitrat tampon içerisinde kaynatıldı. Antijen retrievaldan sonra parafin kesitler, uygun dilüsyonlarda hazırlanan primer antikorlarla 1 saat inkübasyona alındı. İmmünohistokimyasal kit prosedürü sırasıyla uygulanarak son aşamada AEC kromojenle (AEC (RED) Substrat Kit) enzim kompleksi görünür hale getirildi. %0,1'lik Mayer's hematoksilen çekirdek zıt boyaması immün reaksiyon gösteren hücrelerin belirlenmesi için kullanıldı. Kurutulan preparatlar Crystal Mounting Medium ile kapatılıp ışık mikroskopunda analiz edilip görüntülendi. Negatif kontroller için, aynı yöntem uygulandı, fakat primer antikor yerine PBS kullanıldı. İmmünohistokimyasal incelemelerde STIC lezyonu için Ki-67 proliferasyon indeksinin %15'ten yüksek olması ve p53'ün lezyonun %60'ından fazlasında eksprese edilmesi pozitif olarak kabul edildi. Ayrıca tümörlerin ayırıcı tanılarında bcl-2, ER, PR, WT-1, PAX-8, CDX2, CK7, CK20, Kalretinin, p16, Mammoglobulin ve GCDFP-15 immünohistokimyasal boyaları kullanıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Tüm istatistiksel analizler SPSS'in (Statistical Package of Social Services, Chicago, IL, USA), Windows 21 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Veriler Fisher's Exact ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Olasılık değeri 0.05'in altındakiler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada 116 (%70,7) endometrial karsinom, 31 (%18,9) seröz over karsinomu, 5 (%3,04) seröz borderline tümör, altı (%3,65) seröz kistadenom, yedi (%4,26) seröz tubal karsinom, iki (%1,21) primer peritoneal seröz karsinom, yedi adet metastatik karsinom ve 156 adet leiomyoma uteri olgusu saptandı. Benign grupta 6 adet tubal kistadenofibrom izlendi

4.1. Ovaryan Seröz Tümör Olguları

Seröz over tümörlerinin grade ve evreleri tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Seröz over tümörleri

Seröz Over Lezyonları	Malign	Borderline
Evre		
IA	2	2
IB		
IC	3	
IIA	11	3
IIIA	3	
IIIB	2	
IIIC	3	
IVA		
IVB	7	
Grade		
Düşük Grade	1	5
Yüksek Grade	30	
Toplam	31	5

Çalışmamızda 31 seröz over karsinom olgusundan 19'unda tubal tutulum saptanmıştır. Tubal tutulum olan olgulardan 11'i evre 2A olup, diğerleri daha ileri evrelerdedir. Borderline seröz tümörlerde bu evrede 3 hasta vardır. Literatürde bildirilen randomize örneklemeyle yapılan çalışmada evre 2A'da seröz over karsinomu varlığı %7,4 iken, çalışmamızda SEE-FIM protokolü ile örneklediğimiz tubalarda, evre 2A'larda seröz over karsinom görülme sıklığı %35.4'tür. Bu açıdan

Fisher's Exact Test ile yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 4.2. Seröz over karsinomlarında evre 2A hastaların görülme sıklığı

DEĞİŞKEN GRUP	Seröz over karsinomu	P
Evre 2A	Görülme sıklığı	0.001*
Literatürde bildirilen randomize örnekleme ile (58) (n=915/12400)	%7,4	
Çalışmamızda saptadığımız (SEE-FIM protokolü)(n=11/31)	%35.4	

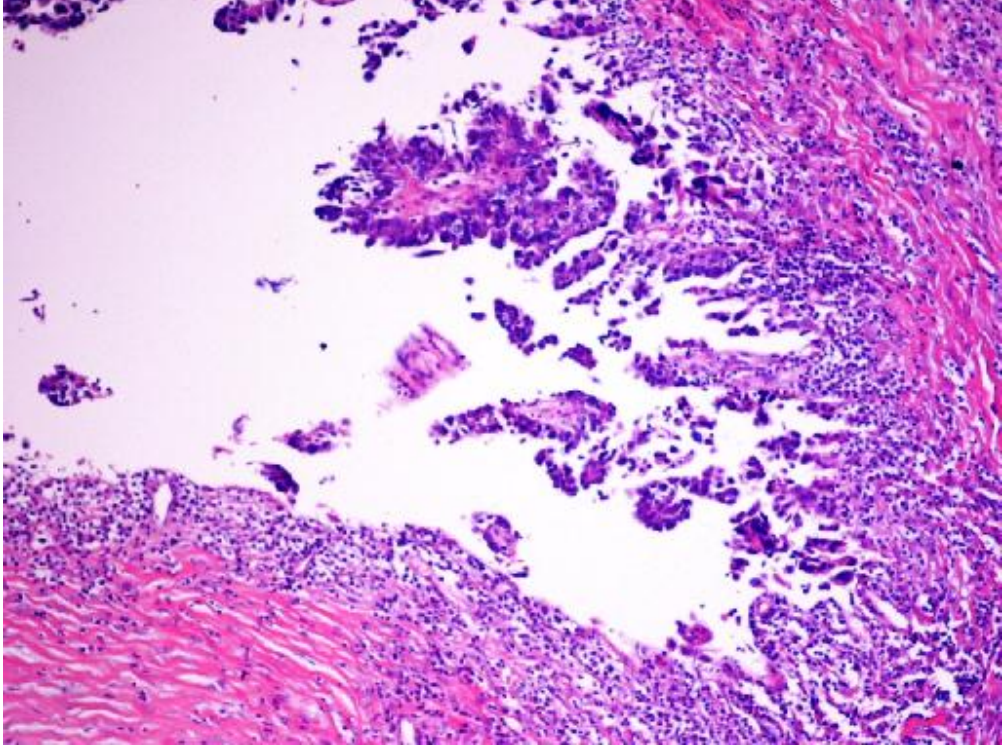
*Fisher's Exact Test

4.1.1. Tubal Tutulum Gösteren Ovaryan Seröz Karsinomlar

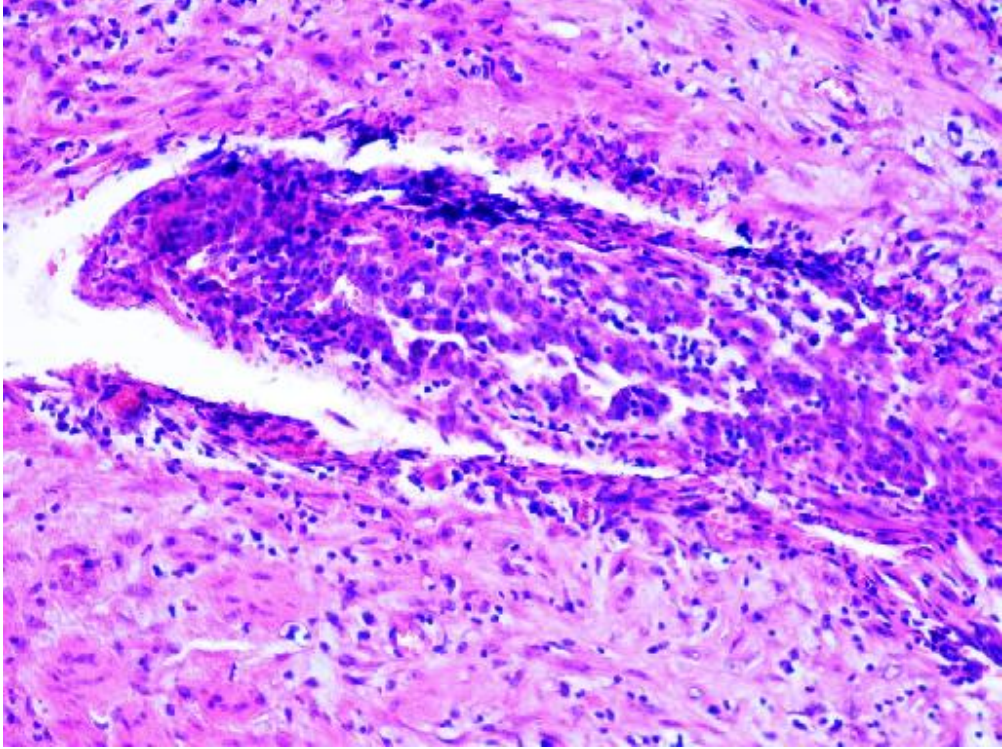
Tubal tutulumlu seröz over karsinomlarına ait ayrıntılı bilgiler olgu 1-19'da sunulmuştur.

Olgu 1:

Sağda retroperitona doğru büyümüş adneksiyal kitlesi tespit edilen 59 yaşındaki hasta opere edildi. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde seröz karsinom izlendi. Sol tubada milimetrik boyutta seröz karsinom odağı ile sağ tuba serozasında tümör saptandı (şekil 4.1 ve 4.2).



Şekil 4.1. Olgu 1. Sol tubada milimetrik boyutta seröz karsinom odağı izlenmiştir (HEEx4).



Şekil 4.2. Olgu 1. Tuba serozasında tümör izlenmiştir (HEEx20).

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal boyalardan WT-1, PAX-8, CDX2, Östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) uygulanmıştır. Tümöral hücrelerde progesteron reseptör, CDX2 negatif, WT-1 kuvvetli nükleer pozitif olarak saptanmıştır. PAX-8 orta şiddette nükleer pozitif, östrojen reseptör fokal zayıf pozitifdir.

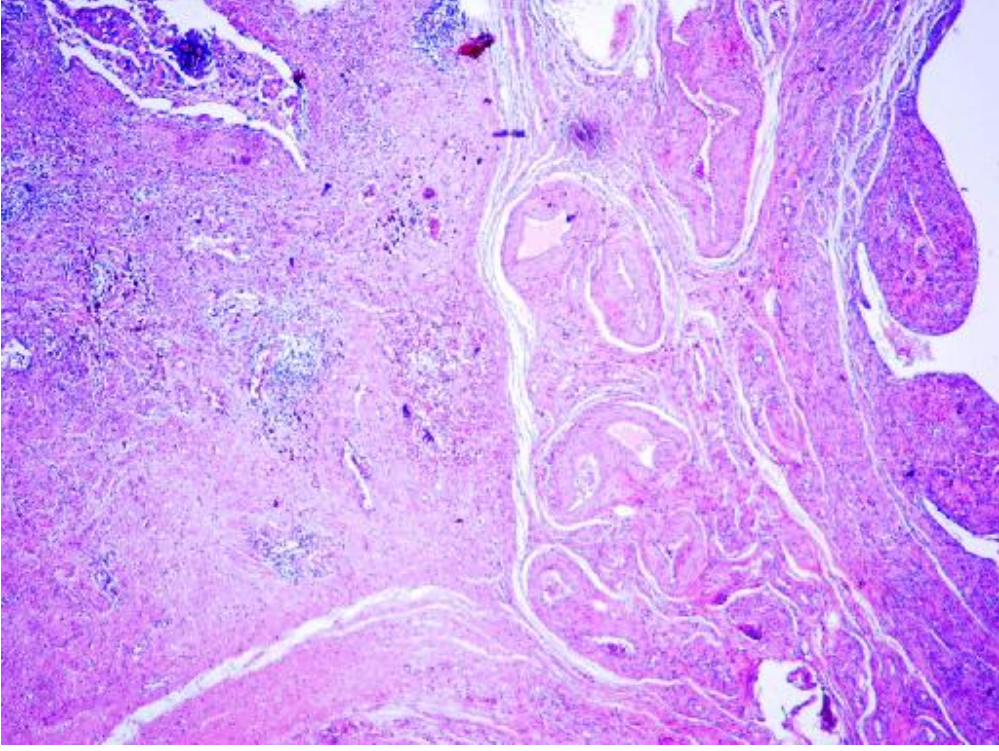
Olgu 2

Pelvik kitle nedenli takip edilen 68 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmenlerinin mikroskopik incelenmesinde sol overde seröz karsinom izlenmiş olup, sol tuba mukozasında da tümör izlenmiştir. Sağ tubada kayda değer patolojik bir bulgu izlenmemiştir.

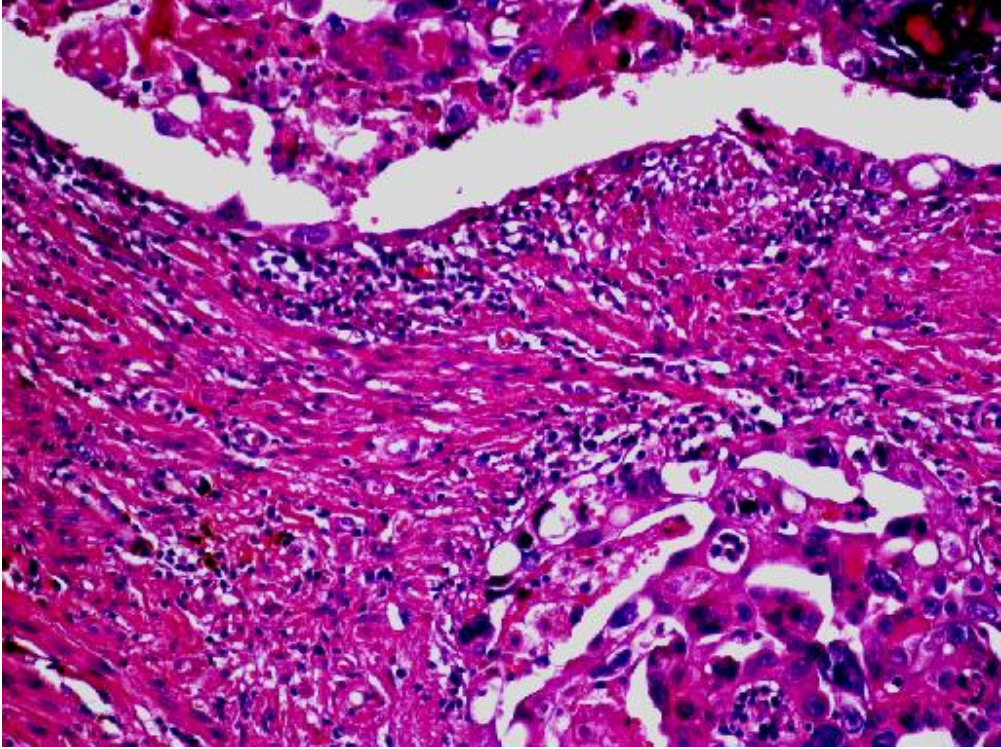
Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak WT-1, PAX-8, P53 ve CDX2 boyaları uygulanmıştır. PAX-8 ile heterojen diffüz nükleer boyanma saptanmıştır. P53 hücrelerin %100'ünde kuvvetli nükleer, WT-1 nükleer yaygın pozitif boyanmıştır. CDX2 negatiftir.

Olgu 3

Yüksek grade'li seröz over karsinomu nedenli takip edilen 68 yaşındaki hastaya kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde seröz karsinom ve sağ tuba müküler tabakası ile fimbriasında tümör izlenmiştir (şekil 4.3 ve 4.4).



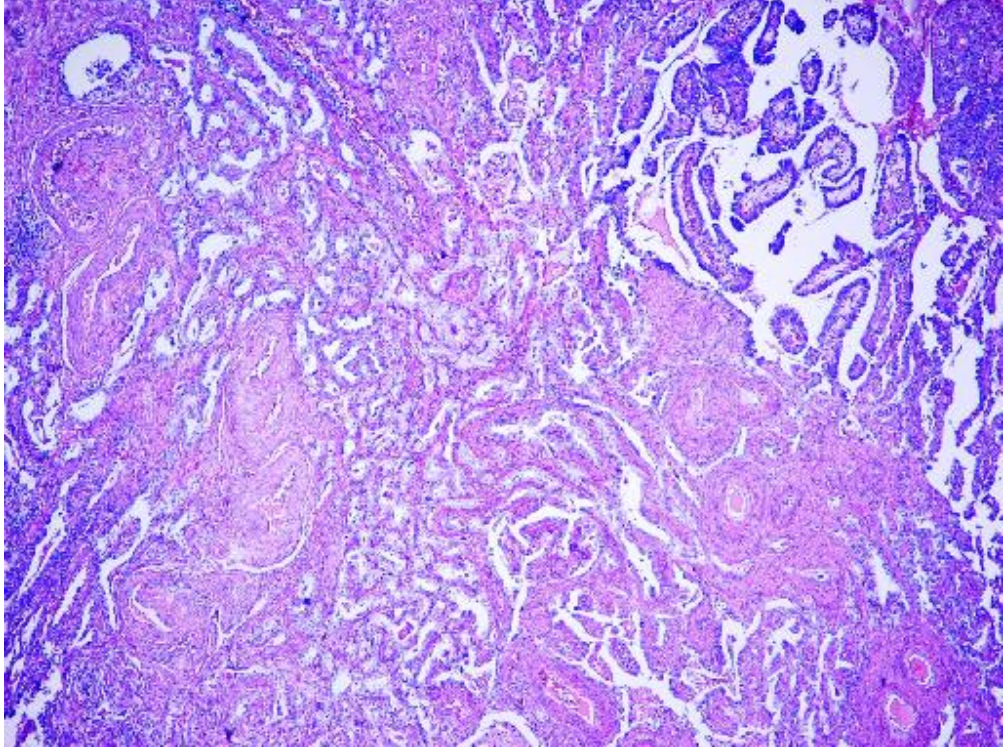
Şekil 4.3. Olgu 3. Sağ overde yüksek gradeli seröz over karsinom saptanmıştır (HEx4).



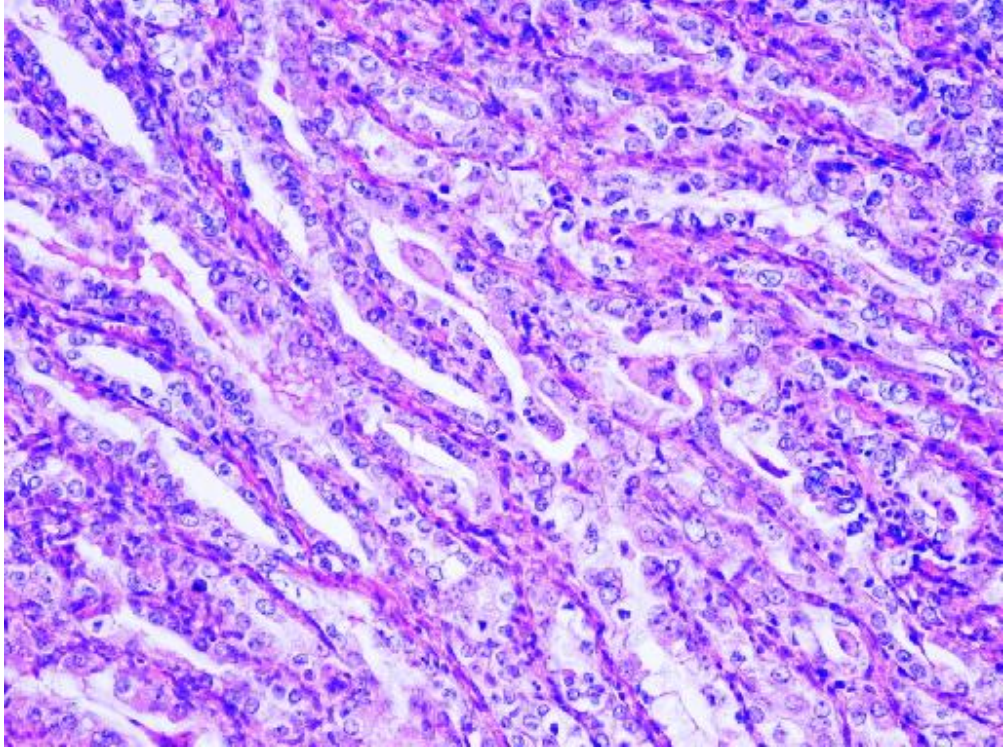
Şekil 4.4. Olgu 3. Sağ tubanın müsküler tabakası ve fimbrial ucunda tümör görülmüştür (HEx20).

Olgu 4

Yüksek grade seröz karsinom nedeni takip edilen 60 yaşındaki hastaya kemoterapi sonrasında operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol ve sağ tubanın fimbrial ucunda ve müsküler tabakasında tümör görülmüştür (şekil 4.5 ve 4.6).

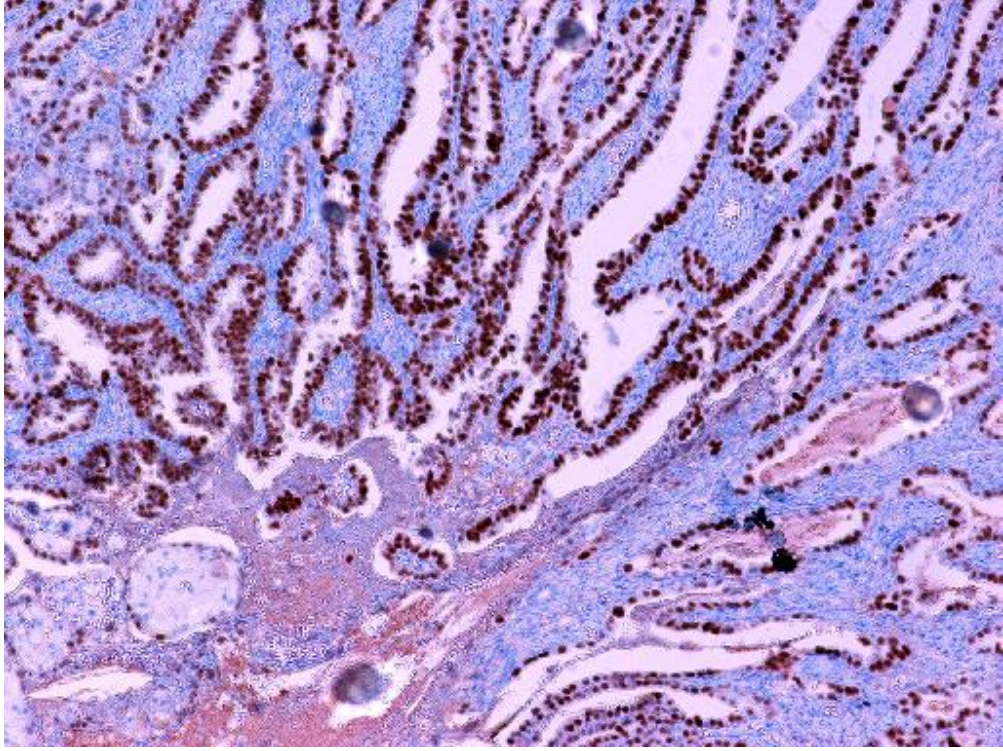


Şekil 4.5. Olgu 4. Sol ve sağ tubanın fimbrial ucunda ve müsküler tabakasında tümör görülmüştür (HEx10).



Şekil 4.6. Olgu 4. Yüksek grade özellikler gösteren tümöre ait görünüm (HEEx20).

Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak östrojen, progesteron, WT-1 ve P53 boyaları uygulanmıştır. Östrojen reseptör tümöral hücrelerin %50'sinde nükleer pozitifdir. Progesteron reseptör negatifdir. Fimbrial uca uygulanan östrojen reseptör stromada daha yoğun olmak üzere tümöral hücrelerde boyandığı görülmüştür. Progesteron reseptörde ise stromal hücrelerde fokal pozitiflik görülmüştür. P53 yaygın nükleer boyanma göstermiştir (şekil 4.7). WT-1 tümöral hücrelerde fokal nükleer boyanma göstermiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak, over ve tubalardaki tümör birbirine benzer olup, immünohistokimyasal ve yukarıda tariflenen özellikleri nedeniyle bu iki ayrı tümörün birbirine senkron geliştikleri kanaatine varılmıştır.



Şekil 4.7. Olgu 4. P53 yaygın nükleer boyanma göstermiştir (x10).

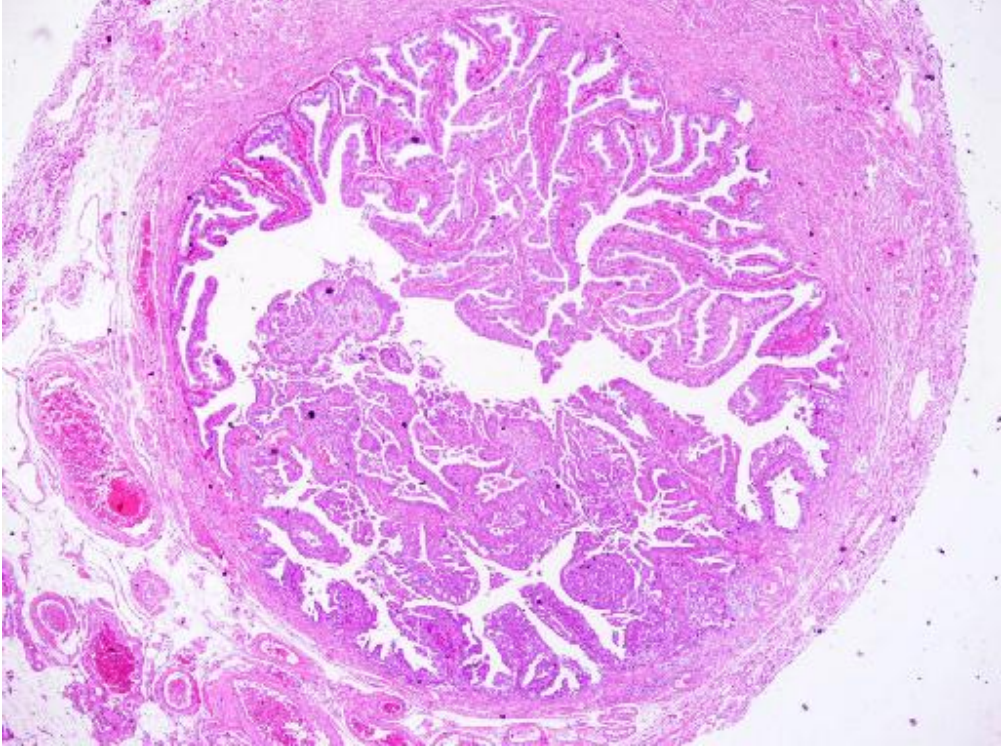
Olgu 5

Yüksek grade seröz karsinom nedeni takip edilen 62 yaşındaki hastaya kemoterapi sonrasında kitlede regresyon saptanması üzerine operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol overde yüksek grade seröz over karsinomu izlenmiştir. Sağ tuba serozasında ve kas tabakasında tümör görülmüştür. Sağ tubada tümör dışı alanlarda mezonefrik duktus kalıntıları, Morgagni kisti, Walthard adacıkları izlenmiştir. Sol tuba serozasında ve müsküler tabakasında tümör invazyonu görülmüştür, sol tuba fimbrial uçta tümör izlenmiştir. Sol tuba tümör dışı alanlarda Morgagni kisti mevcuttur.

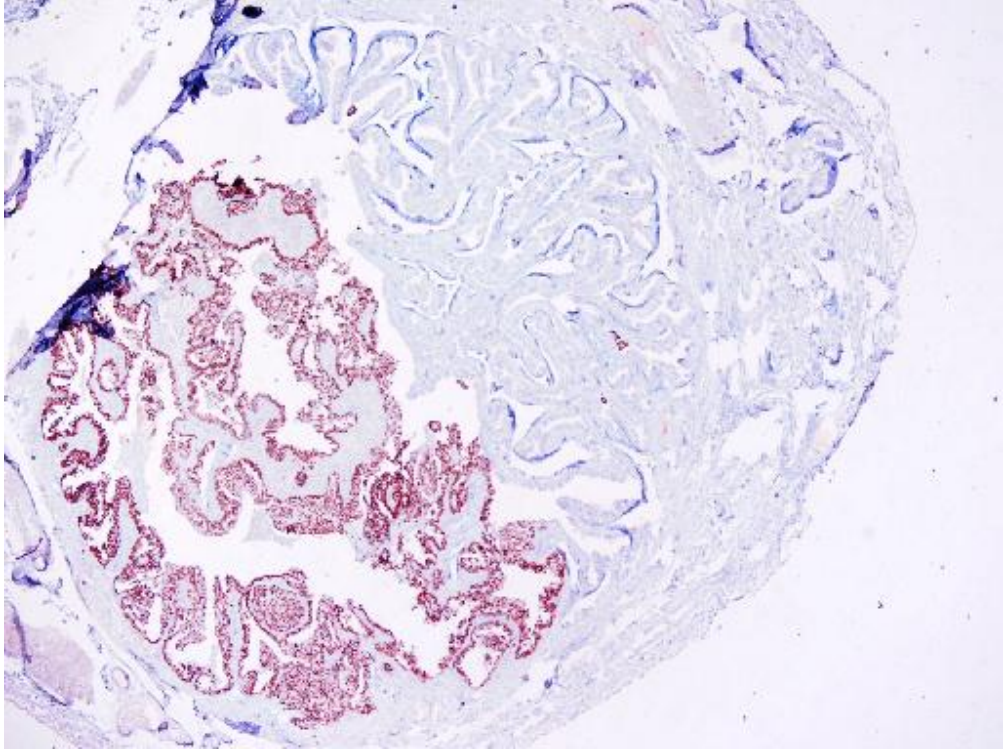
Olgu 6

Seröz karsinom infiltrasyonu nedeni takip edilen 66 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol overde seröz karsinom izlendi. Sağ ve sol tuba mukozasında, müsküler tabaka ve serozada seröz karsinom görüldü (şekil 4.8).



Şekil 4.8. Olgu 6. Tuba mukozasında seröz karsinom görünümü (HE4).

Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak P53, Ki-67, bcl-2, PAX-8 ve WT-1 boyaları uygulanmıştır. P53 tümöral alanlarda kuvvetli nükleer pozitif iken komşu normal tuba epitelinde negatiftir (şekil 4.9). WT-1 heterojen, PAX-8 fokal zayıf, Ki-67 tümöral alanlarda fokal nükleer pozitifdir. Tubaya uygulanan Ki-67 %5-10 pozitifdir.



Şekil 4.9. Olgu 6. P53 tümöral alanlarda kuvvetli nükleer pozitif iken komşu normal tuba epitelinde negatiftir (HEx4).

Olgu 7

Over kisti nedeni takip edilen 45 yaşındaki hastaya operasyon planlandı.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol over ve sol tuba uterinada yüksek grade seröz papiller karsinom saptanmıştır. Tuba uterinanın fimbrial ucunda tümör izlenmiştir.

Olgu 8

Yüksek grade seröz karsinom nedeni takip edilen 48 yaşındaki hastaya sitoreduksiyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol tuba serozasında tümör görülmüştür. Tuba ve overlerdeki tümöral dokuların senkron olarak geliştiği düşünülmüştür. Her iki overin boyutu küçülmüş olmakla birlikte, sol over, sağ over ve omentumda yüksek grade seröz karsinom izlenmiştir.

Olgu 9

Karın ağrısı ve şişkinlik nedeniyle yapılan USG'de pelvik kitle saptanan 78 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde seröz karsinom izlenmiş olup, sol tuba fimbrial ucunda ve serozada tümör görülmüştür. Sol tubada ayrıca mezonefrik duktus kalıntıları, Walthard adacıkları, morgagni kistleri saptanmıştır.

Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak östrojen reseptör, progesteron reseptör, WT-1, CDX2, P53, Aktin ve Desmin boyaları uygulanmıştır. WT1 ve östrojen reseptör hücrelerin hepsinde kuvvetli nükleer pozitifdir. CDX2, progesteron reseptör ve P53 negatiftir. Myometriumdaki tümöre uygulanan Aktin ve Desmin negatiftir.

Olgu 10

İleri evre over karsinomu nedeniyle takip edilen 47 yaşındaki hastaya kemoterapi sonrasında cerrahi planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol overde yüksek grade'li seröz karsinom izlendi. Ayrıca sağ ve sol tuba serozasında, uterus serozasında, derin miyometriyumda, bir kısmı lenfatikler içerisinde yüksek grade seröz karsinom infiltrasyonu görülmüştür.

Olgu 11

Karın şişkinliği olan 56 yaşındaki hastaya 2 gün önce başlayan karın ağrısı nedeniyle dış merkezde pelvik kitle tanısıyla operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde yüksek grade'li seröz karsinom izlendi. Sağ tubasında serozada tümör görülmüştür. Tuba epitelinde fokal bir alanda mitoz da izlenen atipi bulguları görülmüştür. Tümöral hücrelere uygulanan immünohistokimyasal boyalarla intraepitelyal lezyon tanımlanmıştır. Sağ tubada mezonefrik duktus kalıntıları gözlenmiştir. Hastadan alınan biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak CK7, CK20, CDX2, ER, PR, PAX-8, WT-1 boyaları uygulanmıştır. Östrojen ve progesteron reseptör

hücrelerin %80'inde kuvvetli nükleer pozitiftir. CK7 kuvvetli, CDX2 fokal pozitiftir. CK20 negatiftir PAX-8 negatiftir. WT-1 fokal nükleer pozitiftir.

Olgu 12

Sol kasık ağrısı şikayeti bulunan, 10 yıldır menopozda ve CA-125 seviyesi 834.9 olarak saptanmış olan 52 yaşındaki hastaya, , karında şişlik olması nedeniyle yapılan USG'de sağ over lojunda multiloküle, içerisinde polipoid solid komponentleri bulunan 167x140 mm boyutunda hiperekoik mukoid kistik kitle izlenmiş ve operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol overde seröz karsinom izlendi. Sol tuba fimbrial ucuna yapışıklık gösteren peritoneal dokuda tümör invazyonu görülmüştür. Mezonefrik duktus kalıntıları, tuba serozasında peritoneal yapışıklık, psammomatöz kalsifikasyon izlenmiştir.

Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak CK7, CK20, PAX-8, WT-1, P53, ER ve PR boyaları uygulanmıştır. PAX-8 diffüz zayıf, WT-1 hücrelerin %70'inde pozitiftir. P53 hücrelerin %20-30'unda orta derecede boyanmıştır. CK7 kuvvetli pozitiftir. CK20 negatiftir. Östrojen ve progesteron reseptör boyaları %10-20 oranında pozitiftir.

Olgu 13

Sağ adneksiyal lojda 11 cm çaplı solid komponenti belirgin kistik yapısı mevcut olan 51 yaşındaki hastada, CA-125 seviyesi 688 olarak saptanmıştır. Pelvik kitle tanısıyla operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol overde seröz karsinom izlendi. Sağ tuba serozasında nekrotik tümöral doku izlenmiştir. Uterus serozasında ve serviks mesane komşuluğunda tümör mevcuttur.

Olgu 14

Yaklaşık 1 yıldır bilinen kist öyküsü olan 38 yaşındaki hastanın over kistinde büyüme saptanması üzerine operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde seröz karsinom izlendi. Sağ tubada seröz karsinom infiltrasyonu ve kronik salpenjitis gözlenmiştir.

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak WT-1, PAX-8, P53, ER, PR ve P16 boyaları uygulanmıştır. WT-1 ve östrojen reseptör hücrelerin %75'inde nükleer pozitifdir. Progesteron reseptör %5'den az olup negatif olarak değerlendirilmiştir. PAX-8 hücrelerin %50'sinde orta şiddette boyanmış olup +3 şiddetinde değerlendirilmiştir. P53 negatifdir. P16 +3 şiddetinde boyanmıştır.

Olgu 15

Yüksek grade seröz over karsinomu nedeniyle takip edilen 73 yaşındaki hastaya, kemoterapi sonrasında CT'de regresyon görüldüğünden cerrahi operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol overde seröz karsinom izlenmiş olup, sağ tubada mukozada tümör görüldü. Sağ tubada ayrıca Walthard adacıkları izlenmiştir.

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak WT-1, PAX-8, CDX2, Kalretinin, P53, Mezotelin ve Ki-67 boyaları uygulanmıştır. Tümöral hücrelerde WT-1 yaygın kuvvetli pozitifdir. P53 overdeki tümöral hücrelerin %30'unda kuvvetli nükleer pozitifdir. Mezotelin pozitifdir. CDX2 ve kalretinin negatifdir. P53 ile tubada boyanma olmamıştır. İntraepitelyal lezyon saptanmamıştır. Tubada Ki-67 ile %3 oranında boyanma saptanmış olup intraepitelyal lezyon izlenmemiştir.

Olgu 16

Fizik tedavi bölümünde rutin kontroller sırasında çekilen MR'da sağ ovaryan kitle saptanmış 70 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol overde seröz karsinom görüldü. Sol tubada serozada ve fimbrial uçta tümör mevcuttur. Sağ tuba serozasında ve müsküler katında tümör görülmüştür. Sağ ve sol tubada intraepitelyal lezyon görülmemiştir.

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak Mezotelin, P53, östrojen reseptör, progesteron reseptör, WT-1, CDX2, PAX-8 ve TTF-1 boyaları uygulanmıştır. TTF-1 ve CDX2 negatiftir. Mezotelin yaygın kuvvetli pozitifdir. WT-1, hücrelerin %75'inde nükleer pozitif boyanmıştır. PAX-8 hücrelerin hepsinde nükleer pozitifdir. Östrojen reseptör hücrelerin %80'inde nükleer pozitifdir. Progesteron reseptör ve P53 negatiftir.

Olgu 17

Karın ağrısı şikayeti olan 41 yaşındaki hastaya, pelvik kitle saptanması üzerine operasyon planlandı.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde seröz karsinom ile sağ tuba serozasında tümör mevcuttur.

Olgu 18

Yüksek grade seröz karsinom tanısıyla takip edilen 75 yaşında, 20 yıldır menopozda olan hastaya kemoterapi sonrasında kitlelerde belirgin gerileme olduğundan frozen L/T planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde seröz karsinom izlenmiş olup, uterus ve sol tuba serozasında tümör görülmüştür. Tümör sağ tubanın müsküler tabakasında ve serozasında da izlenmiştir. Tümör sağ tubanın tüm kesitlerinde izlenmiştir.

Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak CK18 boyası uygulanmıştır. Sağ overe uygulanan CK18 boyası tüm tümöral hücrelerde pozitifdir.

Olgu 19

Kolesistektomi yapılan 54 yaşındaki hastanın operasyon sırasında omentumunda, karın içinde ve peritonda tümöral infiltrasyon saptanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol overde seröz karsinom izlendi. Sol tubada tümör izlenmiştir. Fimbrial uçta seröz tubal intraepitelyal lezyon görülmemiştir. Sağ tuba serozasında tümör yaygın olarak izlenmiştir.

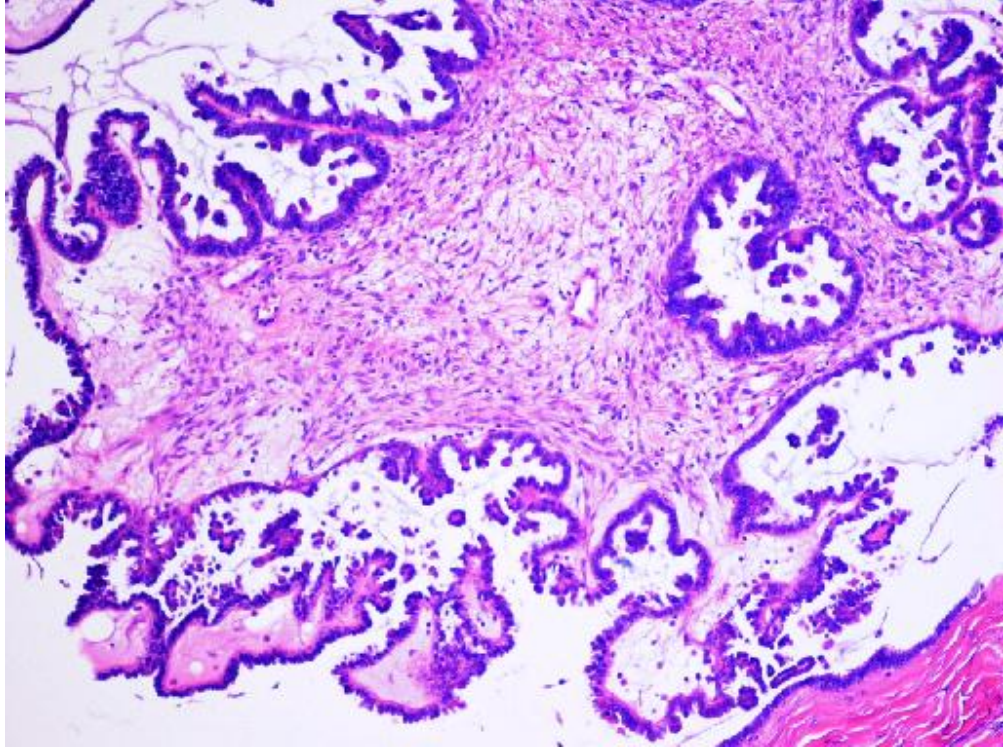
Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak CDX2, GCDFP-15, Mammoglobulin, Kalretinin, PAX-8, WT-1, östrojen reseptör, progesteron reseptör, P53, P16, mezotelin ve Ki-67 boyaları uygulanmıştır. Mammoglobulin negatiftir. Kalretinin fokal alanlarda sitoplazmik pozitiftir. PAX-8 kuvvetli nükleer pozitiftir. WT-1 hücrelerin %95'inde nükleer pozitiftir. Östrojen reseptör hücrelerin %75'inde nükleer pozitiftir. Progesteron reseptör hücrelerin %5'inde nükleer pozitiftir. Mezotelin kuvvetli sitoplazmik pozitiftir. P53 %5 oranında pozitiftir. Tubanın fimbrial ucunda Ki-67 %10 oranında pozitiftir.

4.2. Tubal Tutulum Gösteren Seröz Borderline Tümörler

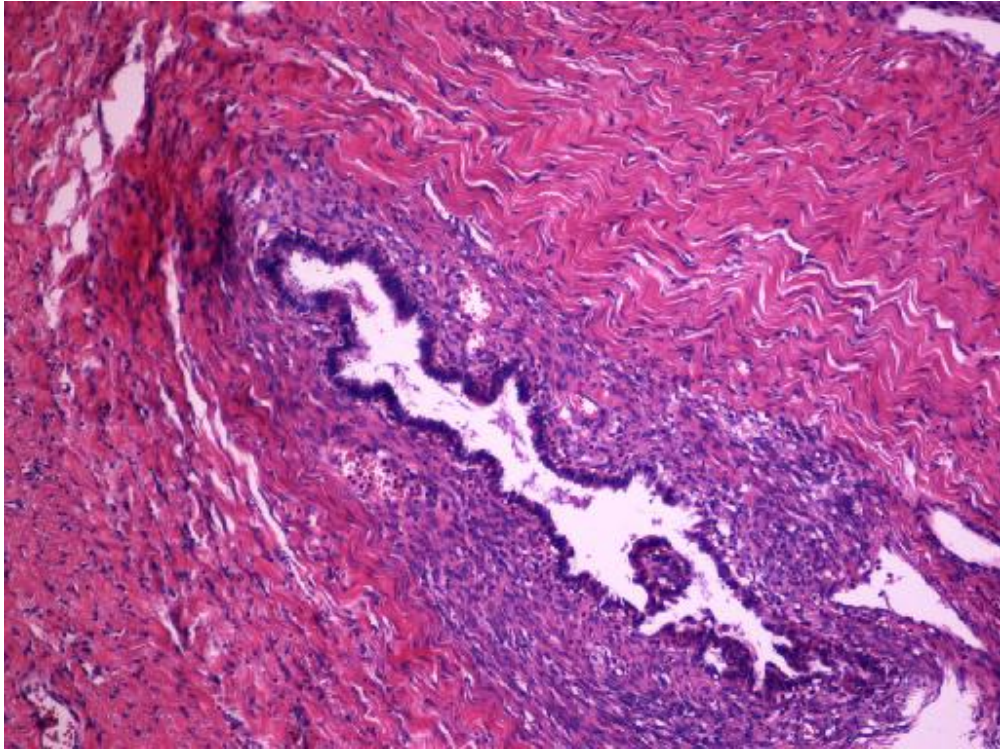
Tubal tutulumlu seröz borderline tümörlere ait ayrıntılı bilgiler olgu 20-22'da sunulmuştur.

Olgu 20

Pelvik kitle nedeni takip edilmekte olan 48 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde, sağ tuba ve fimbrial uçta seröz borderline tümör izlenmiştir (şekil 4.10).Tümör komşuluğunda over stromasında endometriozis odağı görülmüştür (şekil 4.11).



Şekil 4.10. Olgu 20. Tümör fimbrial uçta izlenmiştir (HEx4).



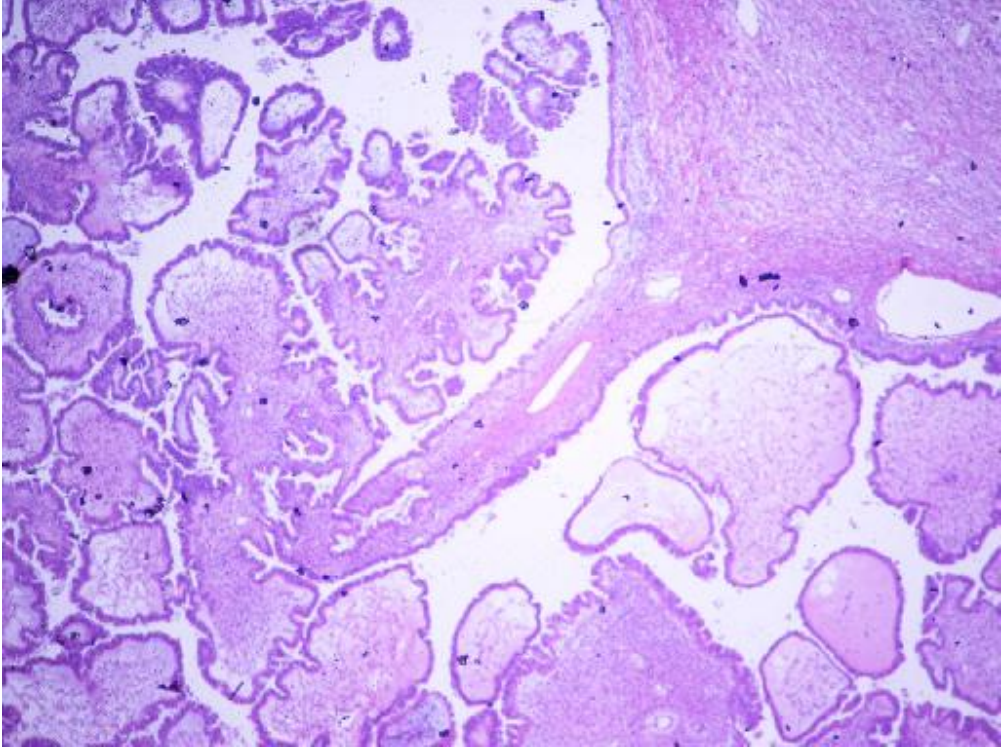
Şekil 4.11. Olgu 20. Tümör komşuluğunda over stromasında endometriozis odağı görülmüştür (HEx20).

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak p53, bcl-2, ER, PR, CD10, WT-1 ve PAX-8 boyaları uygulanmıştır. Tuba ve overde birkaç odakta hücrel atipi izlenmiştir. Bu odaklardan tubadakine uygulanan p53 ile hücrelerin %10'unda orta derecede boyanma izlenmiştir. BCL-2 negatiftir. CD10 endometriozis odaklarının stromasını boyamıştır. WT-1, PAX-8 ve östrojen reseptör yaygın nükleer pozitifdir. Progesteron reseptör fokal pozitifdir.

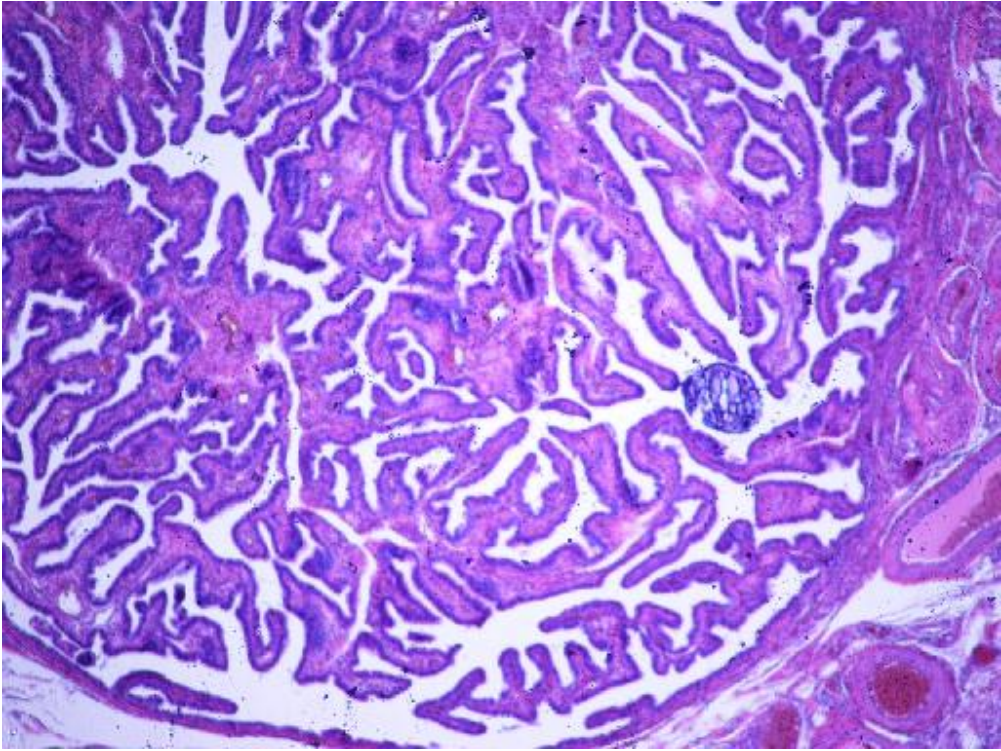
Olgu 21

İdrar yaparken yanma şikayeti ile gelen 32 yaşındaki hastada USG'de overlerde kist saptanması üzerine operasyon planlandı. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol overde seröz borderline tümör ve kalsifikasyon odakları izlendi. Ayrıca tümör komşuluğunda tubal papiller hiperplazi alanları görüldü (şekil 4.12, 4.13 ve 4.14).

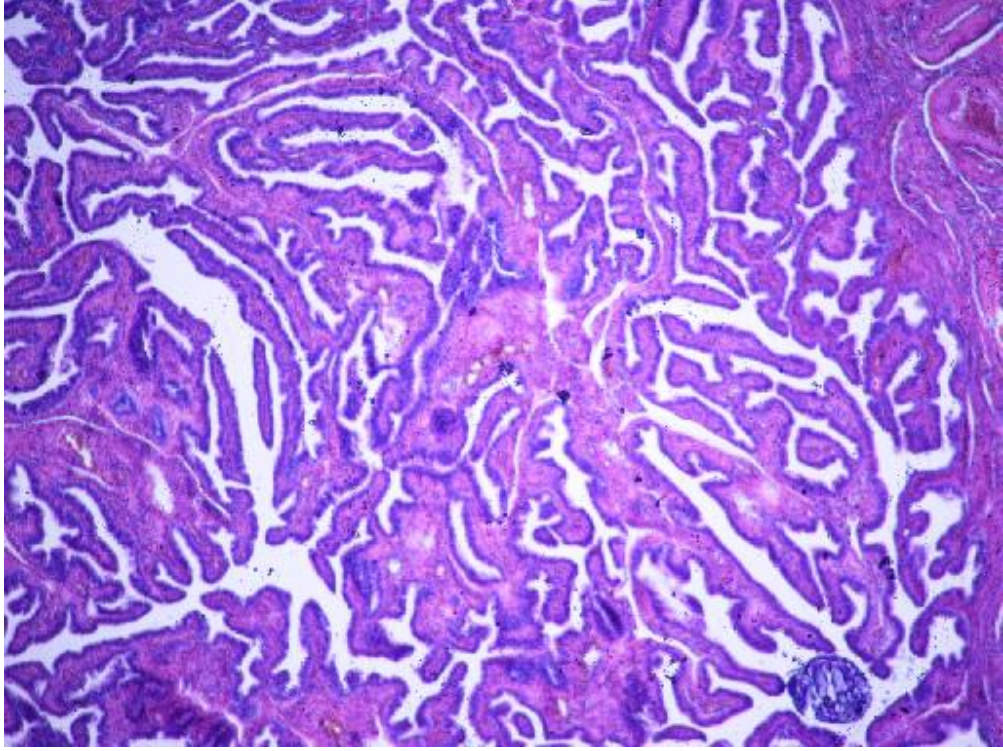
Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal boya olarak Ki-67, östrojen, progesteron p53 ve PAX-8 uygulanmıştır. Sağ over kama biyopsisine yapılan Ki-67 papiller kistadenom alanlarında %10 pozitifken, tubada %1-2 oranında pozitif saptanmıştır. PAX-8 fokal nükleer pozitif, östrojen kuvvetli pozitif, progesteron negatif, P53 %1 oranında pozitif olarak bulunmuştur.



Şekil 4.12. Olgu 21. Düşük derecede proliferasyon gösteren seröz borderline tümör (HEEx4).



Şekil 4.13. Olgu 21. Sol tuba fimbrial uçta tümör ve kalsifikasyon (HEEx10).



Şekil 4.14. Olgu 21. Tubal papiller hiperplazi (HEX20).

Olgu 22

Yaklaşık 2 yıldır menopozda olan 51 yaşındaki hastaya pelvik kitle nedenli operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde, sağ ve sol tuba fimbrial uç, seroza ve musküler tabakada seröz borderline karsinom izlenmiştir. Mikroinvazyon ve vasküler invazyon görülmemiştir.

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak MUC5AC, MUC2, WT-1, P53, ER, PR ve CDX2 boyaları uygulanmıştır. P53 %4 oranında zayıf pozitif olarak izlendiğinden negatif olarak kabul edilmiştir. WT-1 hücrelerin %80'inde kuvvetli nükleer pozitifdir. Tuba epiteli de WT-1 ile boyanmıştır. MUC5AC az sayıda hücrede pozitifdir. Östrojen reseptör tümör hücrelerinin %75'inde kuvvetli nükleer pozitifdir. Progesteron reseptör hücrelerin %20'sinde pozitifdir. MUC2 ve CDX2 negatiftir.

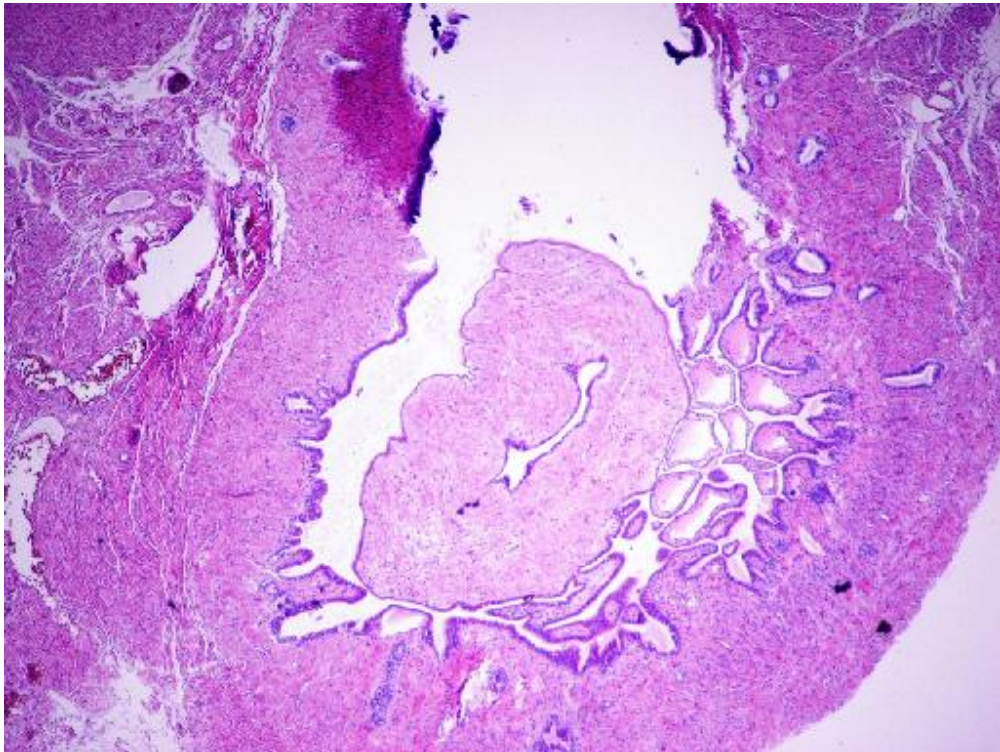
4.3. Benign Seröz Lezyonlar

4.3.1. Tubada Seröz Kistadenofibrom

Tuba da seröz kistadenofibroma ait ayrıntılı bilgiler olgu 23'te sunulmuştur.

Olgu 23

Yaklaşık 20 yıldır menopozda olan 74 yaşında hastaya pelvik kitle nedeniyle operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol overde fibrom izlenmiş olup, sol tubanın istmik bölgesinde seröz kistadenofibrom görülmüştür (şekil 4.15).



Şekil 4.15. Olgu 23. Sol tubanın istmik bölgesinde seröz kistadenofibrom (HEEx4).

Biyopsi materyaline histokimyasal boya olarak trikrom ve immünohistokimyasal boya olarak inhibin, aktin ve desmin uygulanmıştır. Desmin

ve İnhibin A fokal alanlarda pozitifdir. Aktin pozitifdir. Fibrom alanlarında trikrom ile boyanma görülmüştür.

4.4. Seröz Tubal Karsinomlar

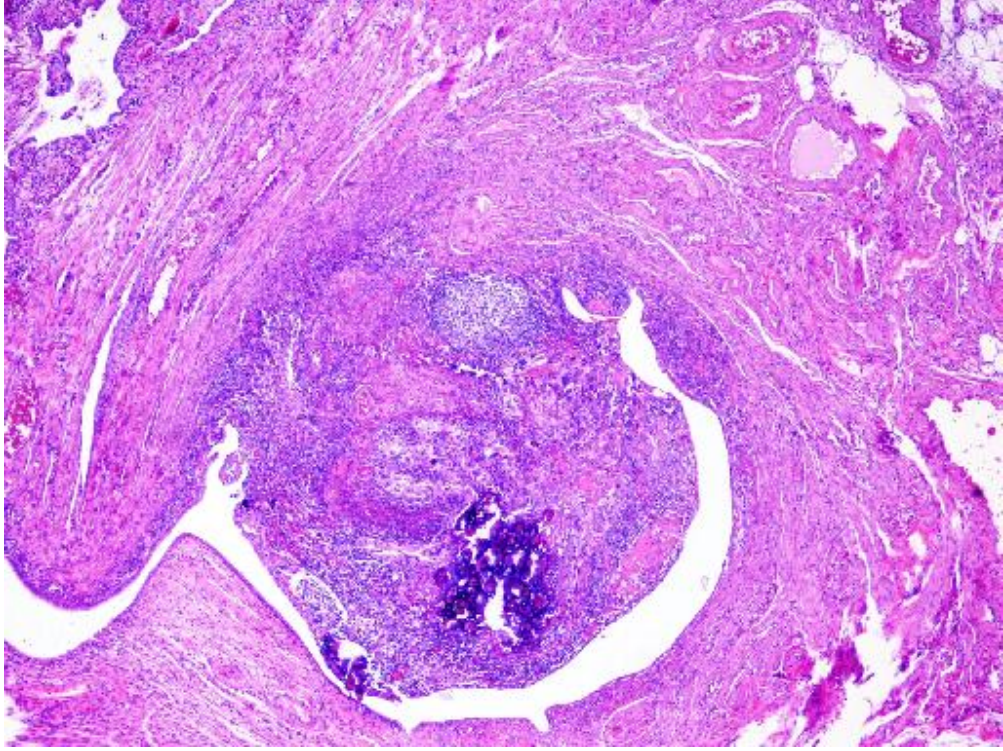
Tablo 4.3. Seröz tubal karsinomlarda evre ve grade ilişkileri

Seröz Tubal Karsinom (Sayı)	
Evre	
IA	2
IIA	1
IIIA	1
IIIC	1
IVB	2
Grade	
Düşük Grade	1
Yüksek Grade	6
Toplam	7

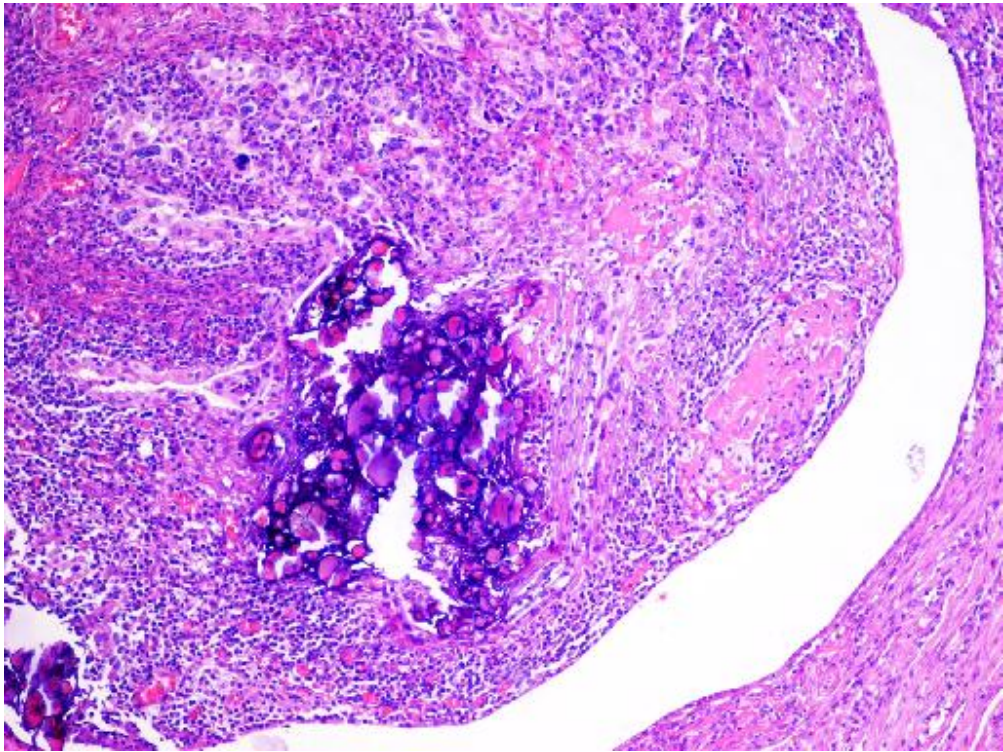
Seröz tubal karsinoma ait ayrıntılı bilgiler olgu 24-30'da sunulmuştur.

Olgu 24

Yaklaşık 13 yıldır menopozda olan 58 yaşındaki hasta ileri evre over karsinomu nedeni takip edilmiş ve hasta kemoterapi sonrasında tekrar değerlendirilerek operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol tuba mukozasında ve müsküler tabakasında seröz tubal karsinom infiltrasyonu saptanmıştır (şekil 4.16 ve 4.17). Sağ overde tümör izlenmemiş olup sol over yüzeyinde tümör izlenmiştir. Tubadaki tümör büyük boyutlu olması nedeniyle primer olarak kabul edilmiştir.



Şekil 4.16. Olgu 24. Sol tuba mukozasında seröz tubal karsinom infiltrasyonu saptanmıştır (HEx4).

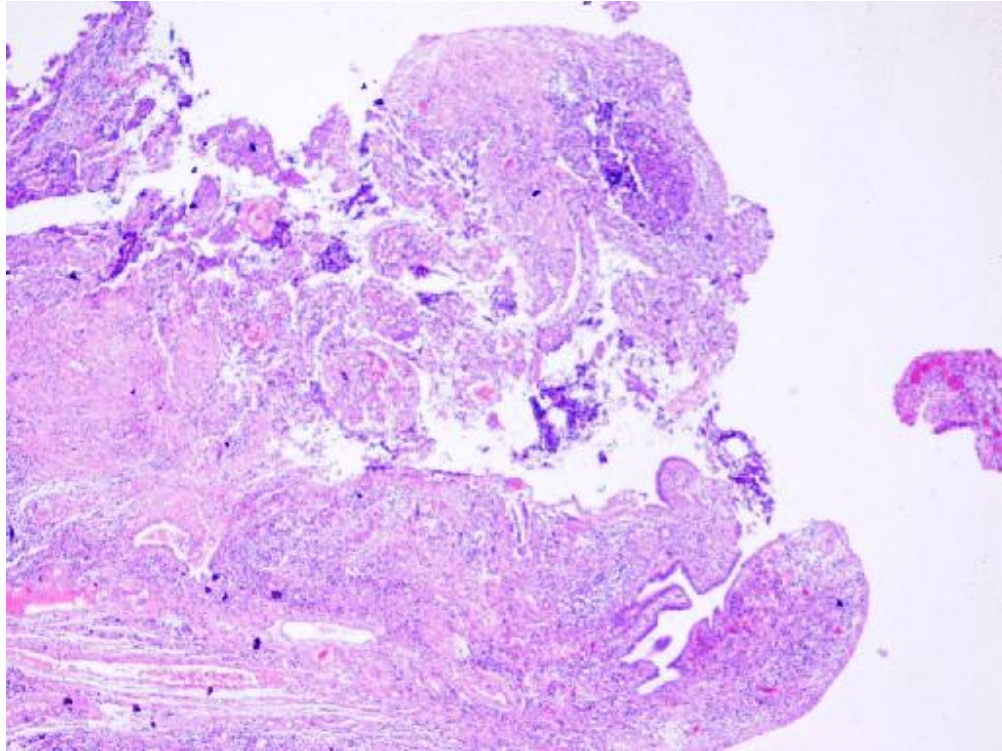


Şekil 4.17. Olgu 24. Tubanın müsküler tabakasında tümör izlenmiştir (HEx10).

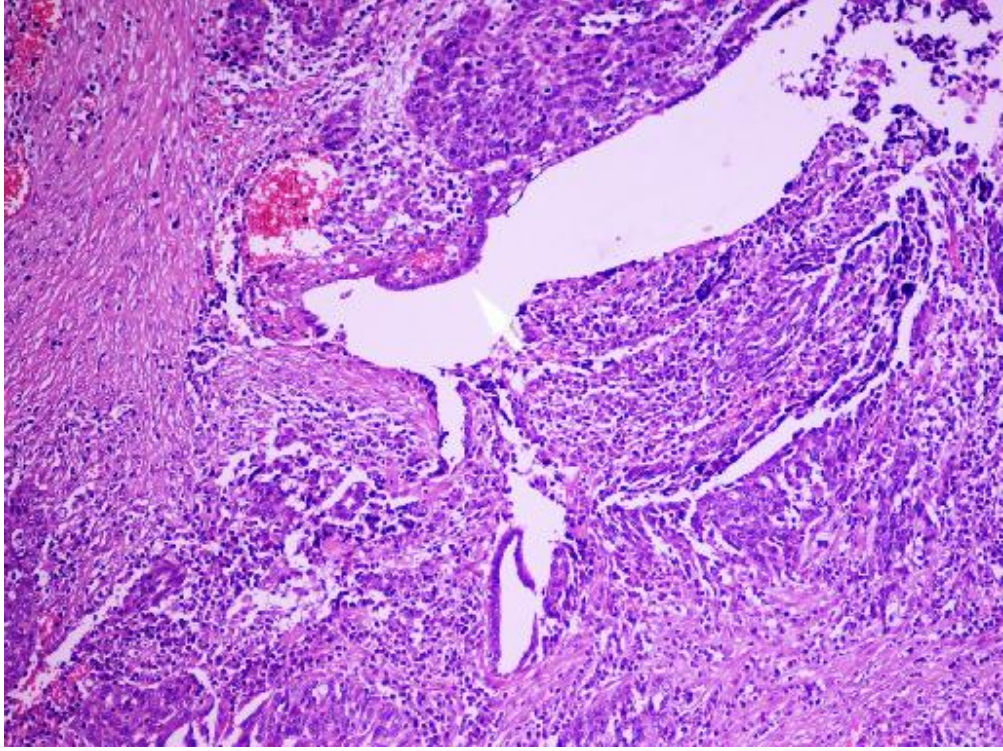
Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal boya olarak WT-1, PAX-8, CDX2, ER, PR ve P53 uygulanmıştır. P53 hücrelerin %100'ünde pozitiftir. Tümöral hücrelerde östrojen ve progesteron reseptör negatiftir. Östrojen ve progesteron ile tümör komşuluğunda endometriozis alanının stroması pozitif boyanmıştır. CDX2 negatiftir. WT-1 ve PAX-8 fokal zayıf pozitiftir.

Olgu 25

Endometrial kalınlık artışı ve CA-125 yüksekliği nedeniyle takipli 61 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ tuba fimbrial uçta yerleşmiş, tubanın kas tabakasını da tutmuş görünümde seröz tubal karsinom saptandı (şekil 4.18 ve 4.19). Sağ ve sol overde tümör görülmedi.



Şekil 4.18. Olgu 25. Sağ tubada seröz tubal karsinom izlenmiştir (HEx4).

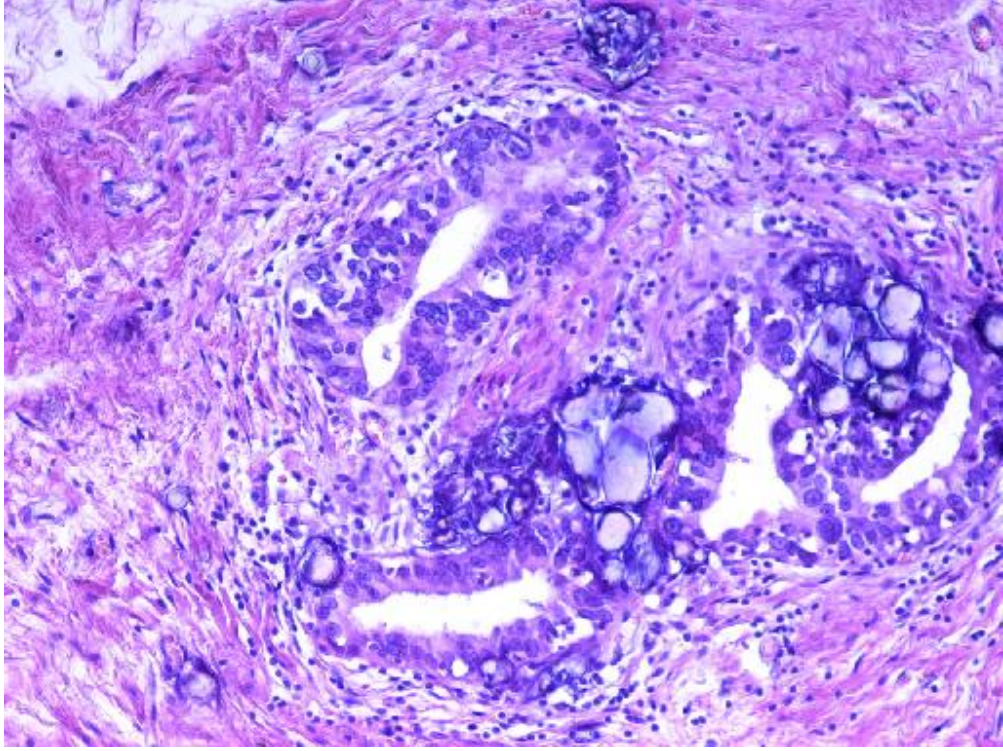


Şekil 4.19. Olgu 25. Tümör fimbrial uçta yerleşmiş olup tubanın kas tabakasını da tutmuştur (HEEx20).

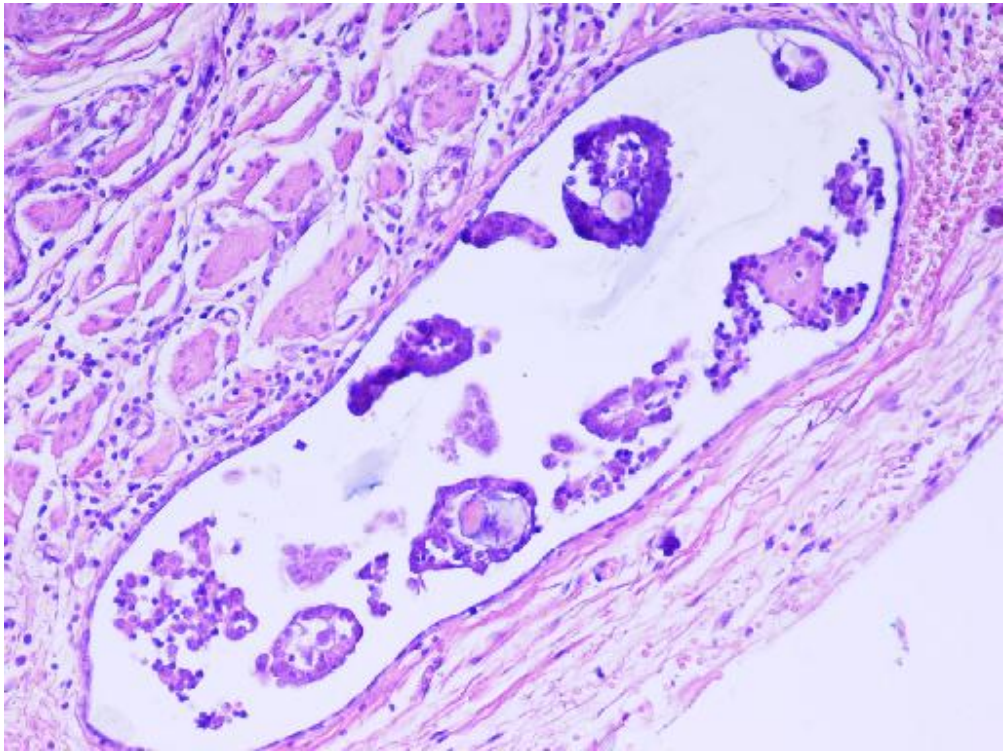
Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal boya olarak WT-1, PAX-8, CDX2, ER, PR, GCDFP 15 ve kalretinin uygulanmıştır. PAX-8 tümör hücrelerinin %2-5'inde pozitifdir. P53 hücrelerin %100'ünde kuvvetli nükleer pozitifdir. WT-1 hücrelerin %50'sinde nükleer pozitifdir. Östrojen reseptör, progesteron reseptör, GCDFP 15, CDX-2 ve kalretinin negatifdir.

Olgu 26

Peritonitis karsinomatosa tanısıyla takip edilen 73 yaşındaki hastanın dış merkez konsültasyonu D&C sonucu yüksek grade seröz karsinom infiltrasyonu olarak raporlandı. Çekilen pelvik abdominal CT'de omental plaklar mevcut olan hastaya operasyon planlandı. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde tuba serozasında psammomatöz kalsifikasyonlar da içeren seröz tubal karsinom ve tuba serozasındaki damar içerisinde tümör embolisi saptandı (şekil 4.20 ve 4.21). Sağ ve sol overde tümör izlenmedi.



Şekil 4.20. Olgu 26. Tuba serozasında psammomatöz kalsifikasyonlar da içeren seröz tubal karsinom (HEx10).



Şekil 4.21. Olgu 26. Tuba serozasındaki damar içerisinde tümör embolisi (HEx20).

Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak ER, PR, CDX2, CK7, CK20 ve P53 boyaları uygulanmıştır. Serviksdeki benzer görünümlü tümöre uygulanan CK7 kuvvetli pozitifdir. CK20 ve CDX2 negatifdir. Tuba fimbrial uca uygulanan p53 negatifdir. Servikse uygulanan östrojen reseptör kuvvetli nükleer pozitifdir. Progesteron reseptör immünohistokimyasal boyası negatifdir. Olgunun daha önceki biyopsisinde saptanan immünohistokimyasal bulgularla birlikte bu tümöre uygulanan immünohistokimyasal bulgular tümörün primerinin endometrium olmadığını, tümörün tubanın fimbrial ucundan köken alan, her iki tubanın istmik bölgesinde de yer alan mikroskobik boyutlu seröz karsinom olduğunu düşündürmüştür. Peritoneal seröz karsinomların çoğunluğu östrojen reseptör negatif olduğundan tümörün primeri periton olarak düşünülmemiştir. Tümör tubada mikroskobik boyutlarda olup immünohistokimyasal bulgular tümörün primerinin tuba olduğunu desteklemiştir.

Olgu 27

Yaklaşık 1 aydır karın ağrısı olan 45 yaşındaki hastaya, dış merkezde over kisti ve myom tanıları nedeni operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskobik incelemesinde sağ tuba serozasında izlenen nodüler oluşumda seröz karsinom izlenmiştir. Sol over yüzeyinde tümör izlenmiş olup tubal kitle daha büyük boyutlu olduğundan tümörün primeri tuba kabul edilmiştir.

Hastanın biyopsi örneklerine PAX-8, WT-1, ER, PR, p53 ve CDX2 immünohistokimyasal boyaları uygulanmıştır. PAX-8 +3 pozitifdir. WT-1 hücrelerin %80'inde pozitifdir. Östrojen reseptörü hücrelerin %90'ında pozitifdir. Progesteron reseptör teknik nedenle yetersiz boyanma olarak değerlendirilmiştir. P53 hücrelerin %90'ında kuvvetli pozitifdir. CDX2 negatifdir.

Olgu 28

Postmenopozal kanama nedeni yapılan D&C sonucunda iyi diferansiye endometrium karsinomu olarak tanı alan 60 yaşındaki hastaya operasyon planlandı.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ tubada seröz karsinom ve tümör dışı alanlarda morgagni kistleri ve Walthard adacıkları izlenmiştir. Sağ ve sol over atrofik görünümde olup tümör izlenmemiştir. Sol tuba fimbrial uçta adenofibrom izlenmiş olup, bu alana uygulanmış olan P53 ve Ki-67 immünohistokimyasal boyaları ile intraepitelyal lezyon görülmemiştir.

Hastadan alınan biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak P53, Ki-67, P16, BCL-2, WT-1, Kalretinin, CDX2, ER, PR ve PAX-8 boyaları uygulanmıştır. Östrojen reseptör %3'ün altında olup negatif kabul edilmiştir. Progesteron reseptör negatiftir. PAX-8 (+3) şiddetinde diffüz pozitiftir. Ki-67 normal tuba epitelinde az miktarda boyanırken, tümörde %100 oranında boyanmıştır. P53 tümöral hücrelerin hepsinde kuvvetli nükleer pozitiftir. P53 ile normal tuba epitelinde boyanma izlenmemiştir. P16 tümörde orta şiddette diffüz pozitif, tuba epitelinde ise negatiftir. Kalretinin tümör stromasında pozitiftir. CDX2 negatiftir. BCL-2 heterojen zayıf pozitiftir. WT-1 tümöral hücrelerde diffüz-orta derecede pozitiftir. Serozadaki peritoneal yapışıklıklarda izlenen tümör WT-1 ile boyanmıştır.

Olgu 29

Yaklaşık 1 ay önce başlayan karın ağrısı nedeni başvuran 47 yaşındaki hastaya, USG'de pelvik kitle saptanması üzerine operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde tubada ve overde seröz karsinom görülmüştür. Tubada ve overde tubal karsinomun karakteristik özelliği olan silyalar izlenmiştir. Epitelde reaktif epitelyal değişiklik mevcuttur. İntamural tuba segmentinde lümende tümör mevcuttur.

Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak P53, Mezotelin, ER, PR, WT-1, Mammoglobulin, Kalretinin ve GCDFP-15 boyaları uygulanmıştır. Mezotelin kuvvetli membranöz ve sitoplazmik pozitiftir. WT-1 kuvvetli nükleer pozitiftir. Östrojen reseptör hücrelerin %50'sinde pozitif, progesteron reseptör negatiftir. P53 hücrelerin %30'unda kuvvetli nükleer pozitiftir. GCDFP-15 ve mammoglobulin negatiftir.

Olgu 30

USG'de pelvik kitle saptanan 67 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ tuba serozasında tümör görülmüştür. Tümör fimbrial uçta izlenmiştir. Sağ ve sol overde tümör izlenmedi. Sol tubada mezonefrik duktus kalıntıları ve morgagni kisti izlenmiştir.

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak P53, PAX-8, CDX2, ER, PR, Mezotelin ve WT-1 boyaları uygulanmıştır. Östrojen hormon reseptör %15 oranında pozitifdir. Mezotelin orta-şiddetli derecede heterojen boyanmıştır. P53 negatifdir. PAX-8 kuvvetli pozitifdir. WT-1 kuvvetli nükleer pozitifdir. Progesteron reseptörü ve CDX2 negatifdir.

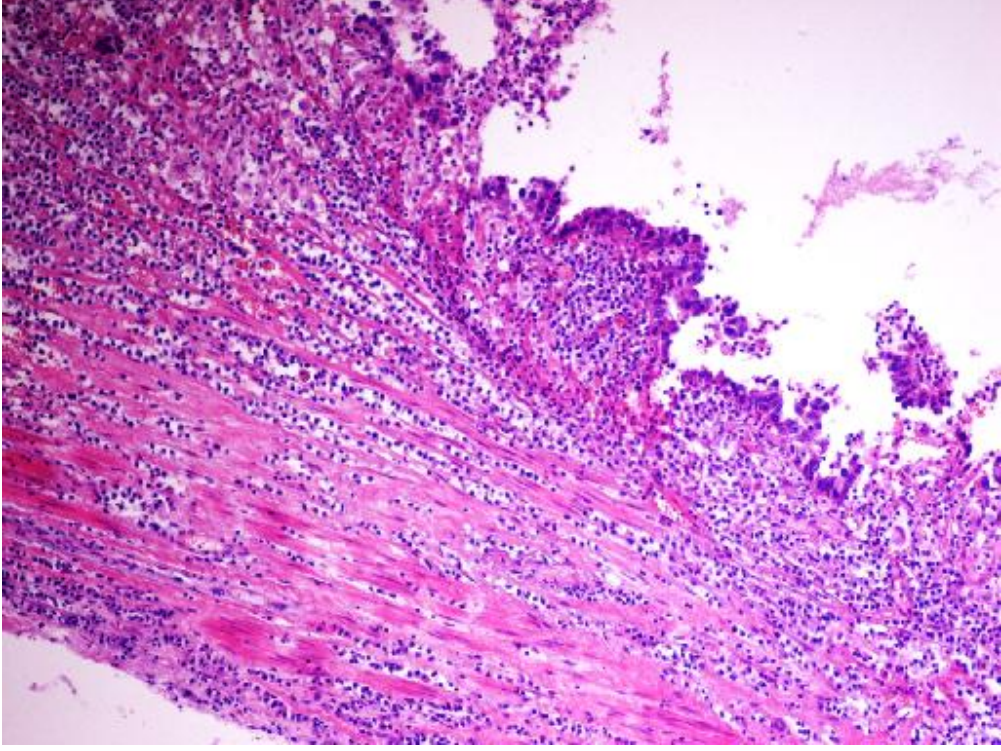
4.5. Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinomlar

Çalışma kapsamında 6 adet STIC olgusu mevcuttur. STIC olgularının tubal yerleşim yerleri ve eşlik ettiği lezyonlar ekler bölümünde verilmiştir.

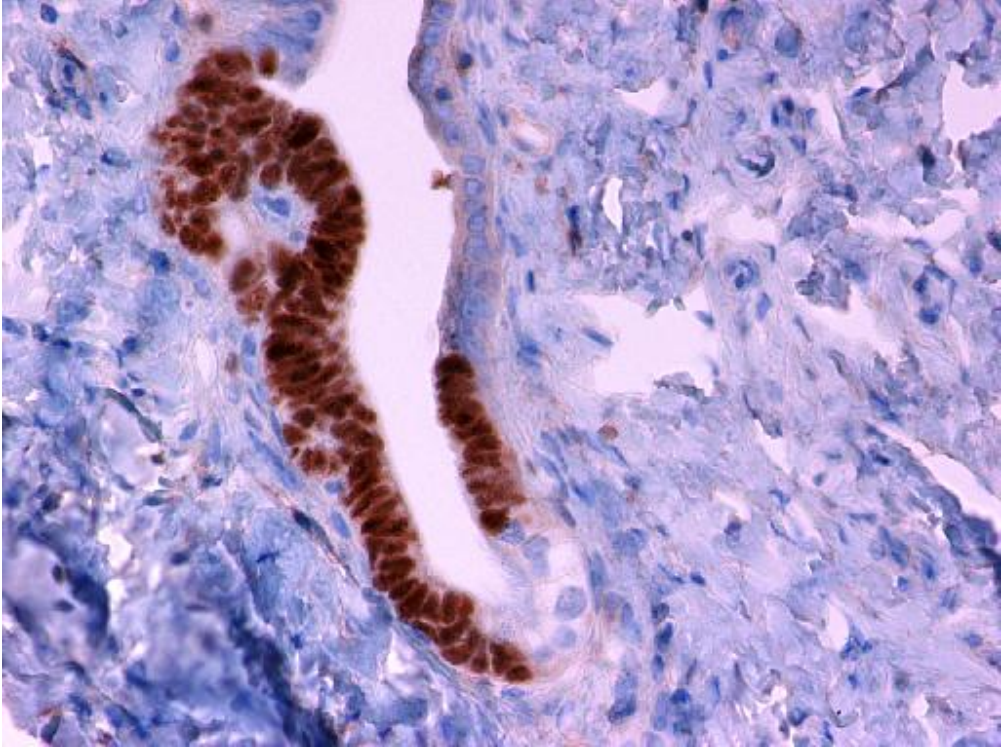
Olgu 1

Pelvik kitle saptanan 80 yaşındaki hasta opere edilmiştir. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde tubada STIC yanı sıra invaziv yüksek grade'li seröz tubal karsinom da saptanmıştır. Kesitlerde izlenen over dokusu normal boyutta olup overe ait alanlarda tümör izlenmemiştir. Bu nedenle tümörün esas olarak tubadan geliştiği kabul edilmiştir. Sağ tubada fimbrial uçta fokal seröz tubal intraepitelyal karsinom, sol tubada yüksek grade seröz tubal karsinom alanı ve tubanın müküler tabakasında tümöral infiltrasyon saptandı (şekil 4.22, 4.24 ve 4.25)

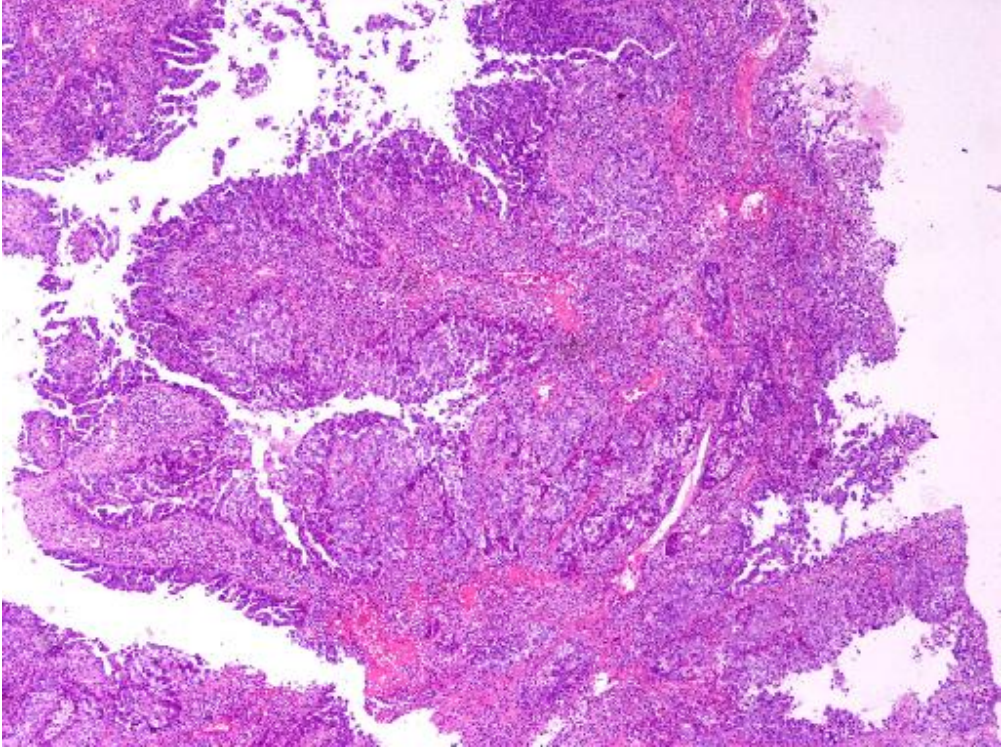
Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal boya olarak P53, ER, PR, WT-1, PAX-8 ve CDX2 uygulanmıştır. İnvaziv lezyonda CDX2 negatifdir. Östrojen reseptör hücrelerin %50'sinde orta derecede nükleer pozitifdir. Progesteron reseptör pozitifdir. WT-1 hücrelerin %90'ında nükleer pozitifdir. PAX-8 hücrelerin %70'inde orta kuvvette nükleer pozitifdir. P53 fimbrial uçta STIC alanındaki hücrelerde nükleer pozitifdir (şekil 4.23). STIC alanında Ki-67, doku bittiğinden değerlendirilememiştir.



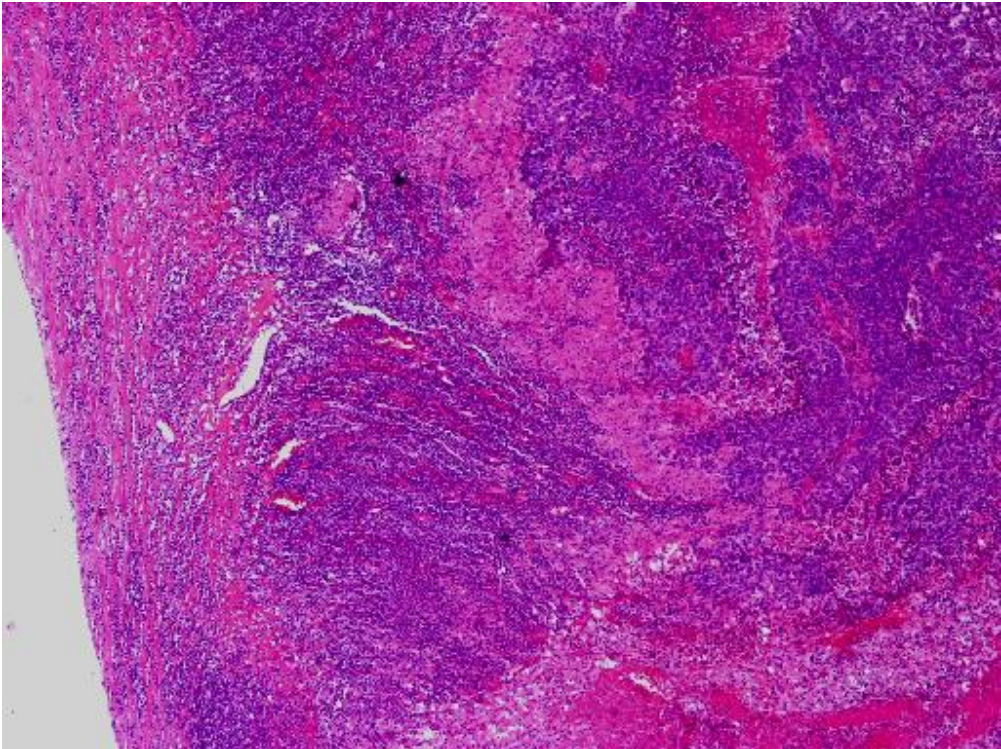
Şekil 4.22. Olgu 1. Sağ tubada fimbrial uçta fokal seröz tubal intraepitelyal karsinom alanı (HEx20).



Şekil 4.23. Olgu 1. Fimbrial uçta fokal seröz tubal intraepitelyal karsinom alanındaki P53 pozitif hücreler (x20).



Şekil 4.24. Olgu 1. Sol tubada yüksek grade seröz tubal karsinom alanı (HEEx10).



Şekil 4.25. Olgu 1. Tubanın müsküler tabakasında tümöral infiltrasyon (HEEx20).

Olgu 2

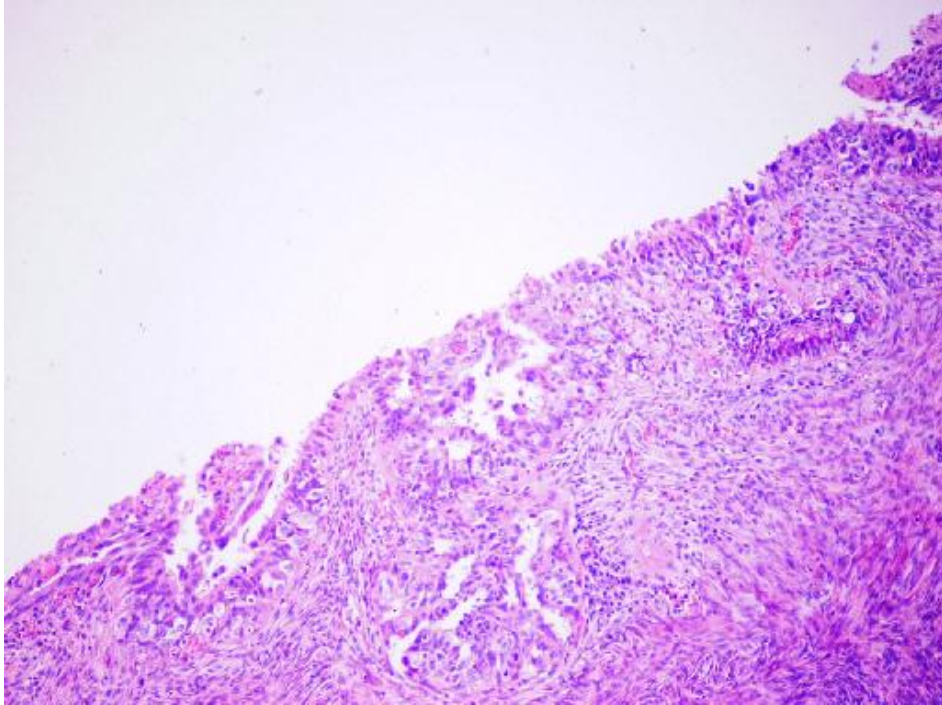
Yaklaşık 3 yıldır menopozda olan 45 yaşındaki hastanın, CA-125 seviyesi 10.3 olarak saptanmış ve bilateral adneksiyal kitle nedeniyle takip edilen hastaya operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol tubada fokal seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) izlenmiştir. Bu alanda P53 pozitif olarak boyanmıştır. KI-67 indeksi bu alanda artmış görünümde dir. Sağ tubada mezonefrik duktus kalıntıları, hiperplastik görünümde ürotelyal epitel kalıntıları mevcuttur.

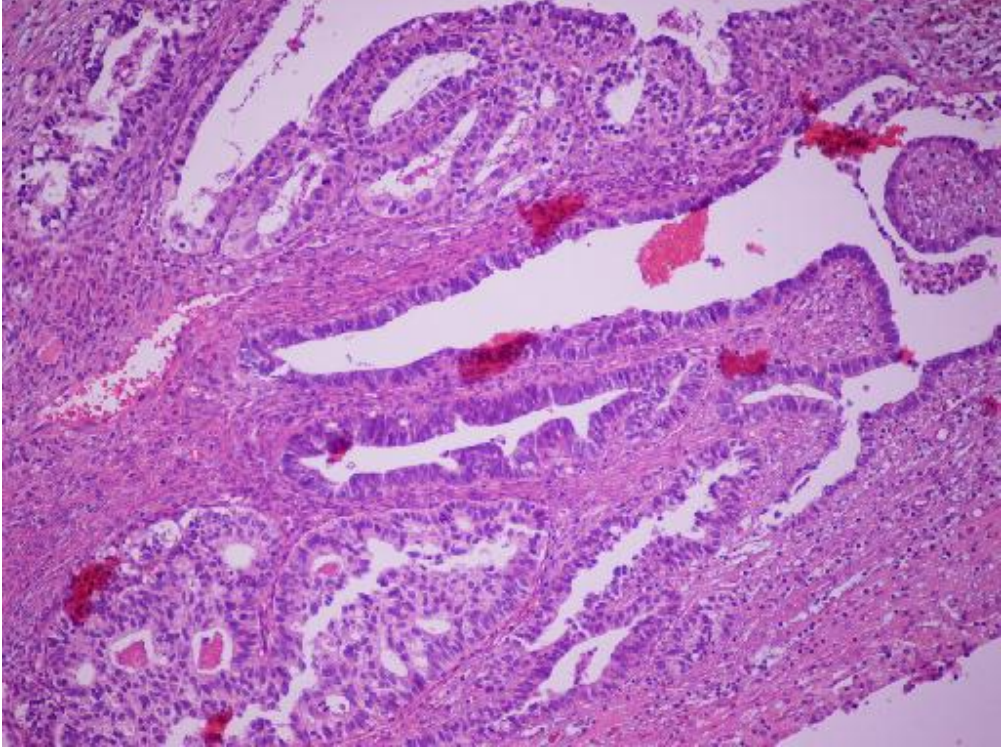
Olgu 3

Yaklaşık 2 yıldır menopozda olan 50 yaşındaki hastada pelvik kitle nedeniyle operasyon planlanmıştır.

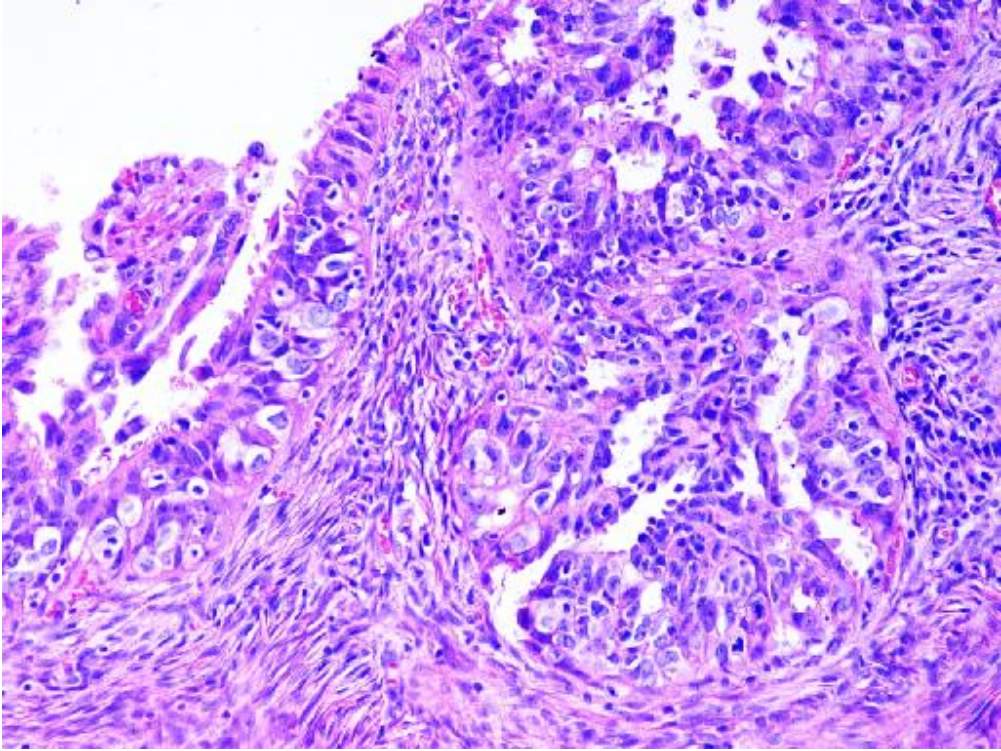
Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol tuba fimbrial uçta ve sol over yüzeyinde endosalpingiozis odaklarında seröz tubal intraepitelyal karsinom görülmüştür (şekil 4.26, 4.27 ve 4.28). Ayrıca intramural yerleşimli iki adet miyom nüvesi izlendi.



Şekil 4.26. Olgu 3. Sol over yüzeyinde endosalpingiozis odaklarında seröz tubal intraepitelyal karsinom alanları (HEx4).



Şekil 4.27. Olgu 3. Sol over yüzeyinde endosalpingiozis odaklarında seröz tubal intraepitelyal karsinom alanları (HEx10).

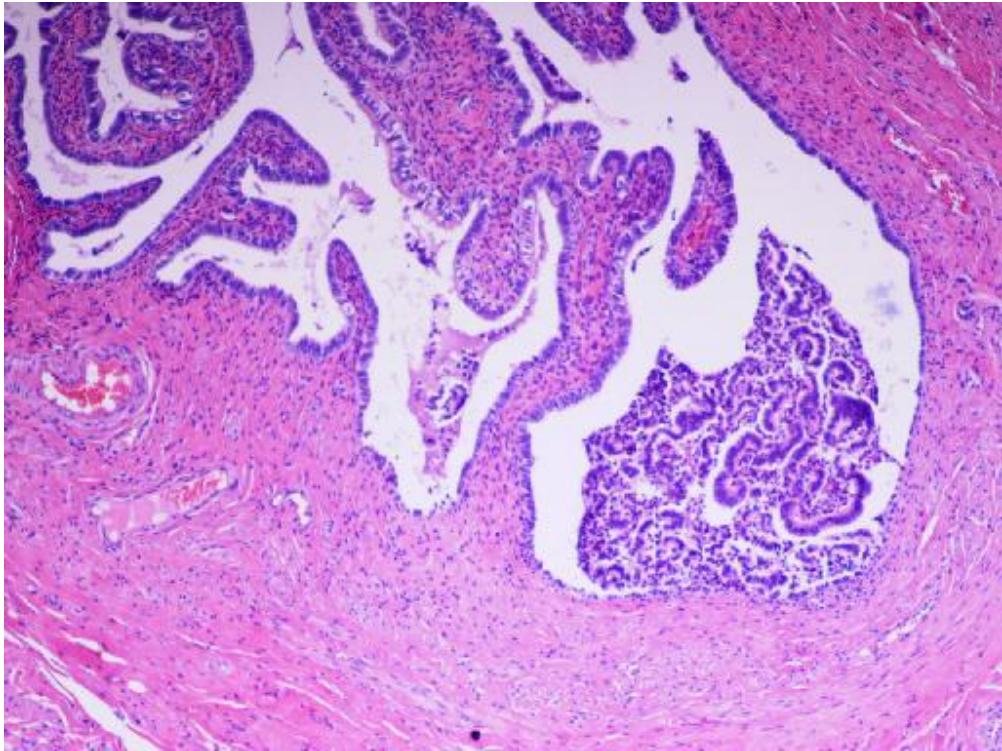


Şekil 4.28. Olgu 3. Sol over yüzeyinde endosalpingiozis odaklarında seröz tubal intraepitelyal karsinom alanları (HEx20).

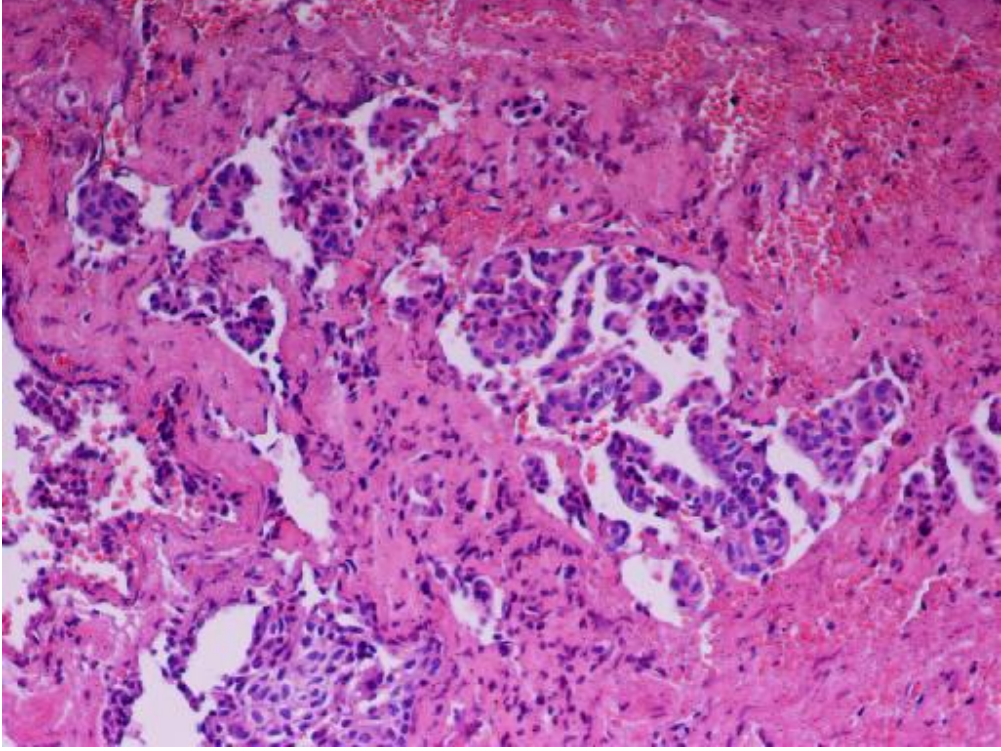
Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak Ki-67, P53 ve BCL-2 boyaları uygulanmıştır. Sol over yüzeyinde endosalpingiosis odaklarında seröz tubal intraepitelyal karsinoma uygulanan Ki-67, P53 ve BCL-2 boyaları negatiftir.

Olgu 4

Yaklaşık 14 yıldır menopozda olan 54 yaşındaki hastada, CA-125 seviyesi 85.4 olarak saptanmıştır. Onbeş yıldır over kisti olduğu bilinen hasta 2 kez operasyon geçirmesine karşın kitlesi tekrarlıyormuş. Hasta operasyon planıyla yatırıldı. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol tubada fokal bir alanda seröz tubal intraepitelyal lezyon ve lümene dökülmüş hücreler saptandı (şekil 4.29 ve şekil 4.30). Ayrıca sol overde seröz kistadenofibroma izlendi.

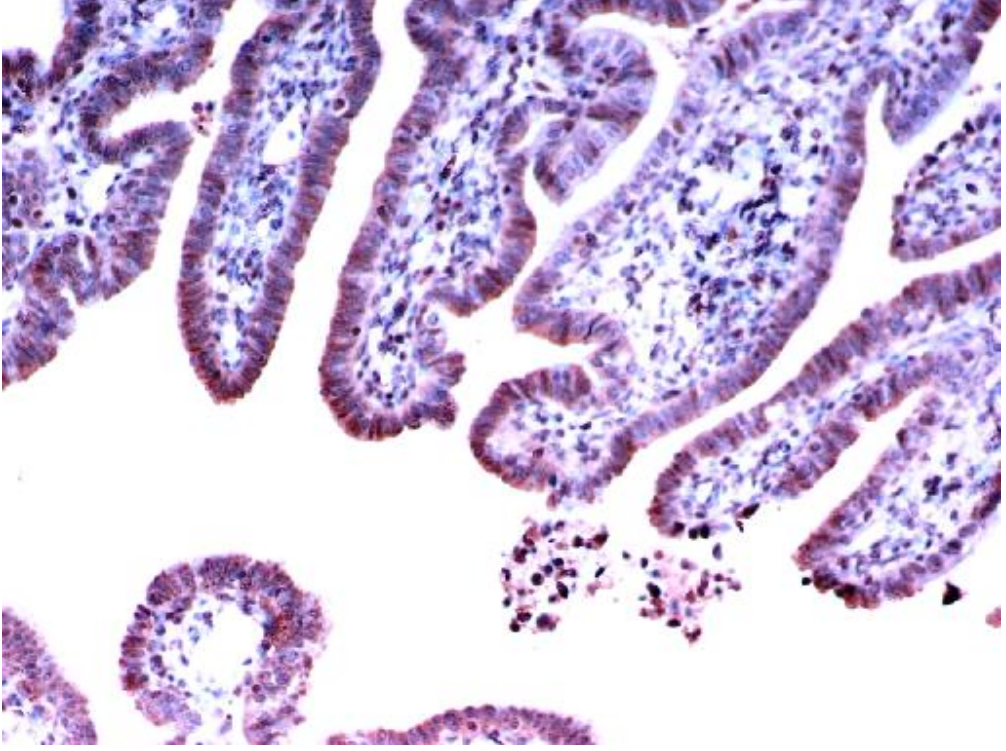


Şekil 4.29. Olgu 4. Sol tubada fokal seröz tubal intraepitelyal karsinom alanı (HEx4).

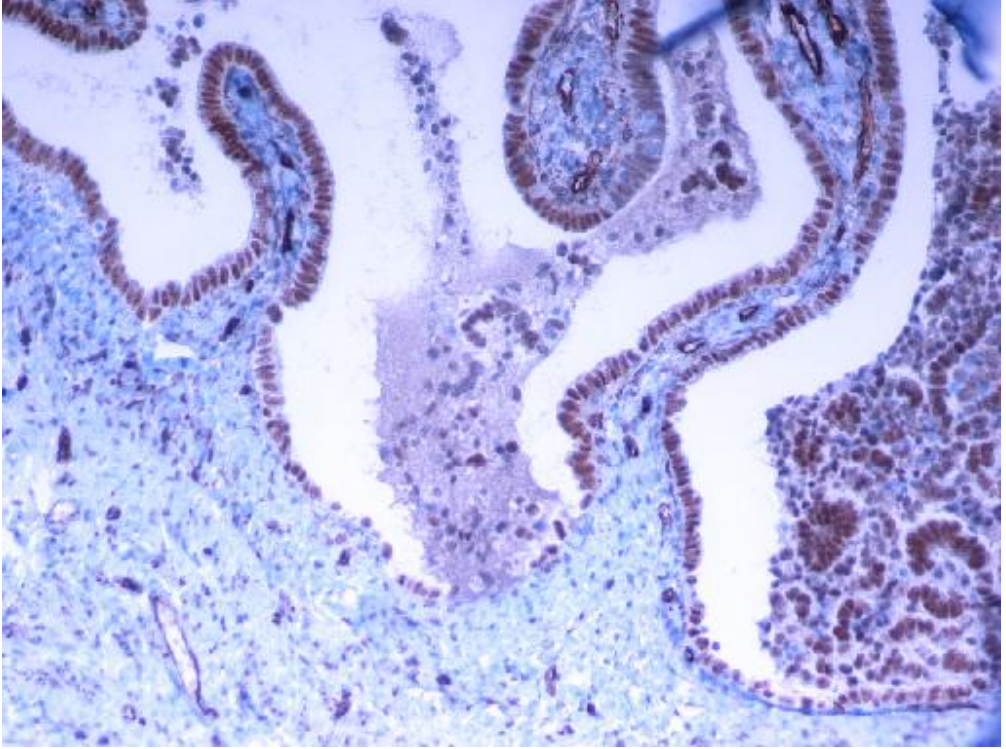


Şekil 4.30. Olgu 4. Lümeneye dökülmüş hücreler (HEx20).

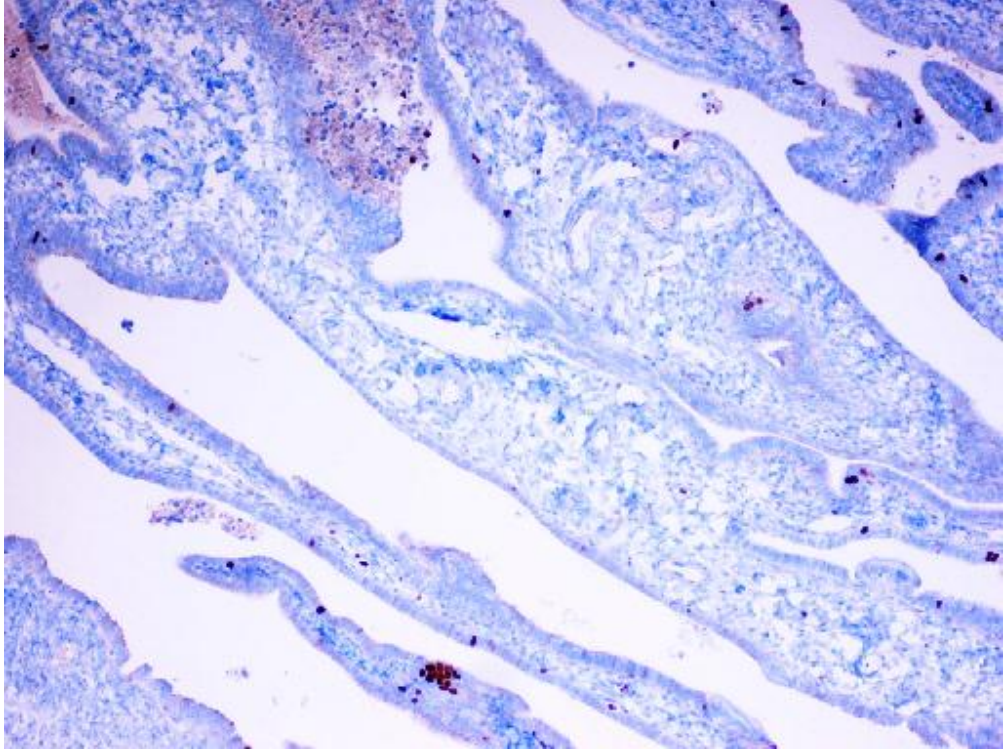
Olguda STIC alanına uygulanan P53 ile yaygın epitelyal boyanma, KI-67 ile lezyonel hücrelerde boyanma izlenmiştir. Bcl-2 ile negatif boyanma izlenmiştir (şekil 4.31, 4.32 ve 4.33).



Şekil 4.31. Olgu 4. P53 ile yaygın epitelyal boyanma (P53 signature) (x20).



Şekil 4.32. Olgu 4. Lezyonel hücrelerde Ki-67 pozitifliği (x20).



Şekil 4.33. Olgu 4. BCL-2 negatifliği (x20).

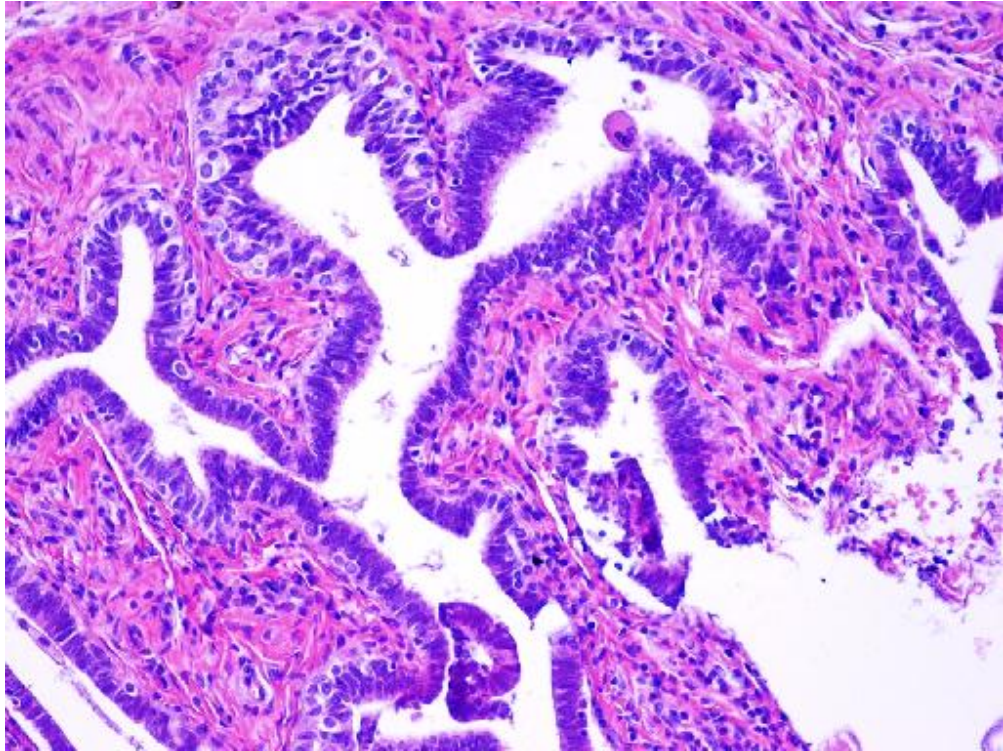
Olgu 5

Yaklaşık 15 gün önce yapılan rutin kontrollerde pelvik USG’de bilateral ovaryan kitle saptanan 45 yaşındaki hastaya MR çekildi. Sağda 4 cm, solda 2 cm çaplarında kitleleri olan hasta operasyon planıyla yatırıldı.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ overde transizyonel benzeri özellikler gösteren yüksek grade seröz karsinom saptanmıştır. Sağ tubada tümör fimbrial uçta, seroza ve mürsküler tabaka yerleşimlidir. Ayrıca sağ tubada seröz tubal intraepitelyal karsinom odağı mevcuttur. Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak P53 ve Ki-67 boyaları uygulanmıştır. İmmünohistokimyasal boyamalar seröz tubal intraepitelyal karsinom varlığını desteklemiştir.

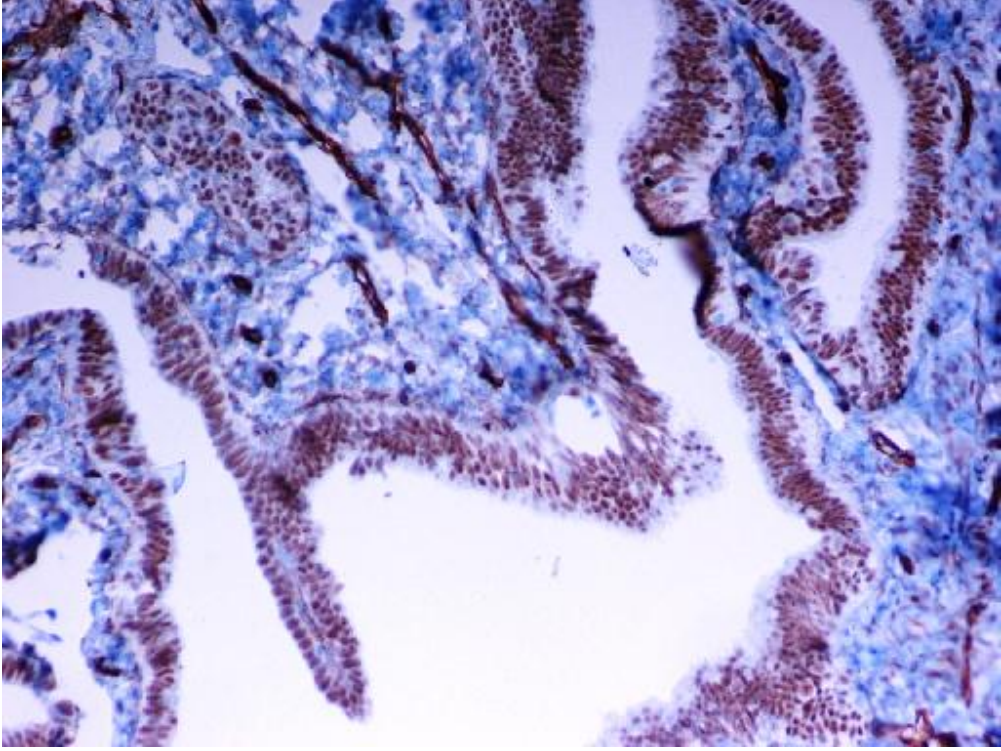
Olgu 6

Yaklaşık 26 yıldır menopozda olan 73 yaşındaki hastaya post menopozal kanama nedenli operasyon planlandı. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol tubada müsküler tabaka ve serozada mikroskopik boyutlarda seröz karsinoma ait tümöral odaklar saptanmıştır. Sağ ve sol overde tümör izlenmedi. Sağ tubada seröz tubal intraepitelyal karsinom alanı saptandı (şekil 4.34).

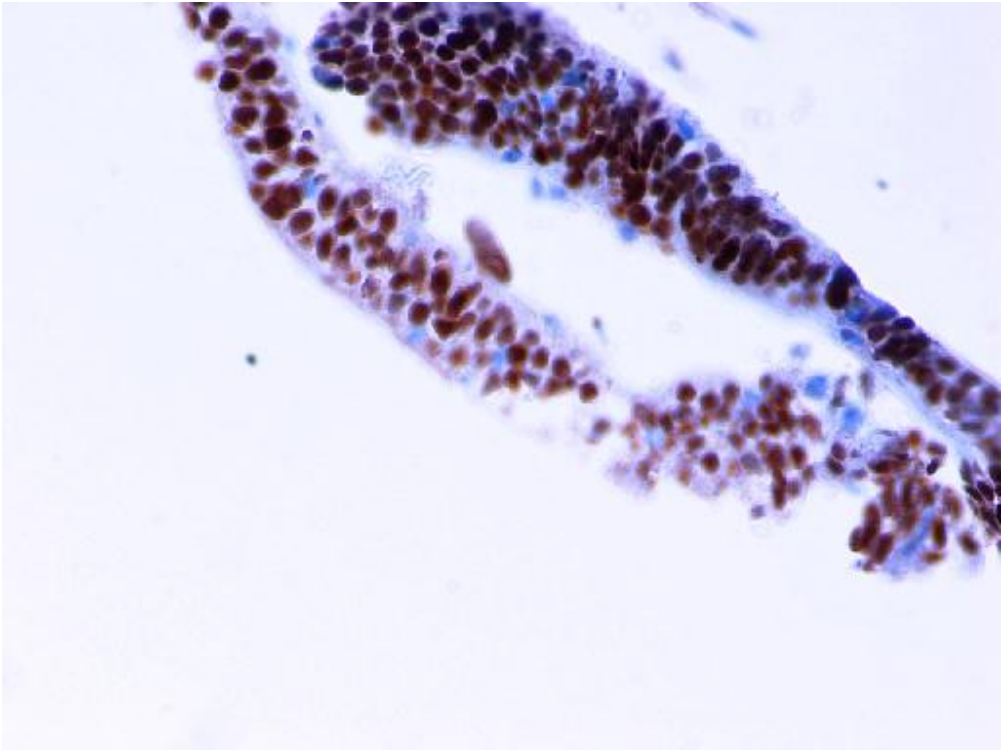


şekil 4.34. Olgu 6. Sağ tubada seröz tubal intraepitelyal karsinom alanı (HEx10).

STIC düşünülen alanlarda BCL-2 immünohistokimyasal boyası yaygın sitoplazmik pozitifdir. Ki-67 ile pozitif boyanmıştır. P53 ile STIC alanları pozitif boyanmıştır (şekil 4.35 ve 4.36).



Şekil 4.35. Olgu 6. p53 pozitif STIC alanı (x10).



Şekil 4.36. Olgu 6. p53 pozitif STIC alanı (x20).

4.6. Tubal Tutulum Gösteren Endometrial Karsinomlar

Çalışmamızda 116 endometrial karsinom olgusu mevcut olup bu olguların evre, grade ve histolojik alt tiplerine ait bilgiler tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Endometrial karsinomlarda evre , grade ve histolojik subtip ilişkileri

	Sayı
Evre	
IA	55
IB	35
II	7
IIIA	11
IIIB	3
IIIC	3
IVB	2
Grade	
1	18
2	72
3	26
Histolojik Alt Tipi	
Endometrioid	57
Skvamöz	33
Müsinöz	9
Seröz Karsinom	1
Clear Cell	3
Adenoskuamöz	1
Villoglandüler	1
Diğer histolojik tipler	
Malign mikst müllerian tümör	11
Toplam	116

Tubal tutulumlu endometrial karsinomlu 11 adet olgudan, özellikli olan 8'ine ait ayrıntılı bilgiler olgu 31-38'de sunulmuştur.

Olgu 31

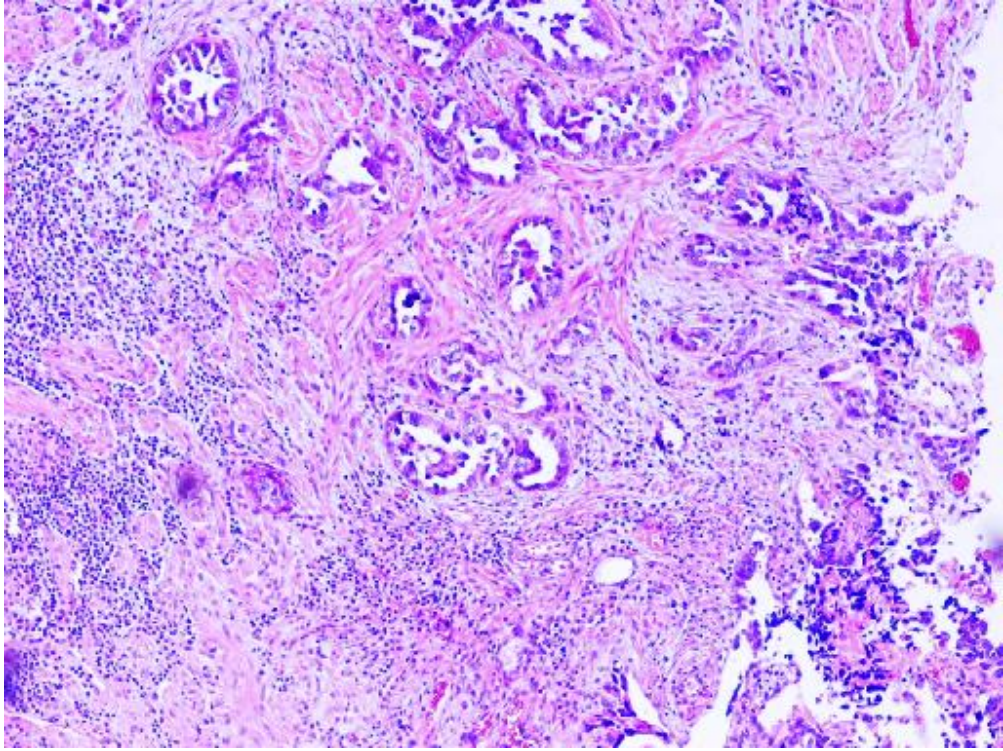
Endometrial adenokarsinoma nedenli takip edilmekte olan 50 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde endometrial kavitede endometrial karsinom grade 2 izlendi. Tümör sol tubada serozada izlenmektedir. Tümörün en derin yeri sağ endometrium-tuba geçişi kesiti olup, bu

kesitte derin myometriyumda tümör görülmüştür. Tümör sol taraf derin myometriyumda da izlenmektedir.

Olgu 32

Yaklaşık 3 yıl önce postmenopozal kanaması olan ve 15 gündür karında ağrı, şişlik ile başvuran 74 yaşındaki hastanın USG'sinde uterusda kitle saptanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol tubada grade 3 nüve özellikleri gösteren endometrial karsinom infiltrasyonu saptandı (şekil 4.37).



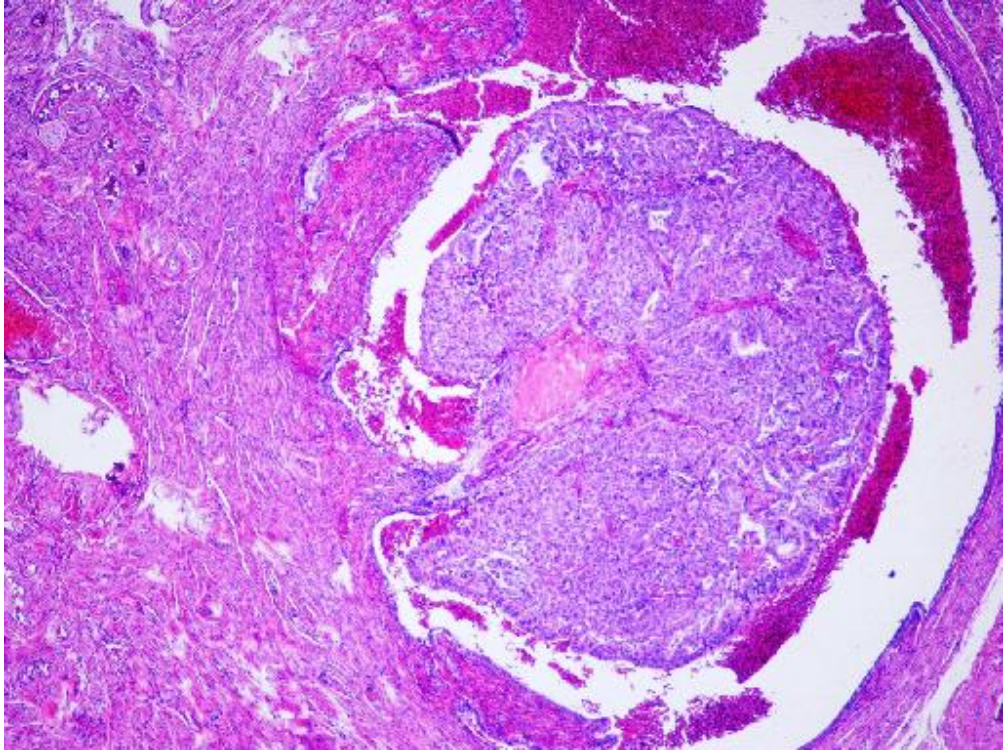
Şekil 4.37. Olgu 32. Sağ ve sol tubada grade 3 nüve özellikleri gösteren tümöral infiltrasyon (HEx20).

Tümöral dokuya immünohistokimyasal boya olarak CK7, CK20, ER, PR, Mammoglobulin, P16, E-cadherin, PAX-2 uygulanmıştır. PAX-2 tümör hücrelerinde fokal downregüle, geniş alanlarda kuvvetli pozitifdir. P16 tümöral hücrelerde pozitifdir. Mammoglobulin negatifdir. Östrojen reseptör ve progesteron reseptör

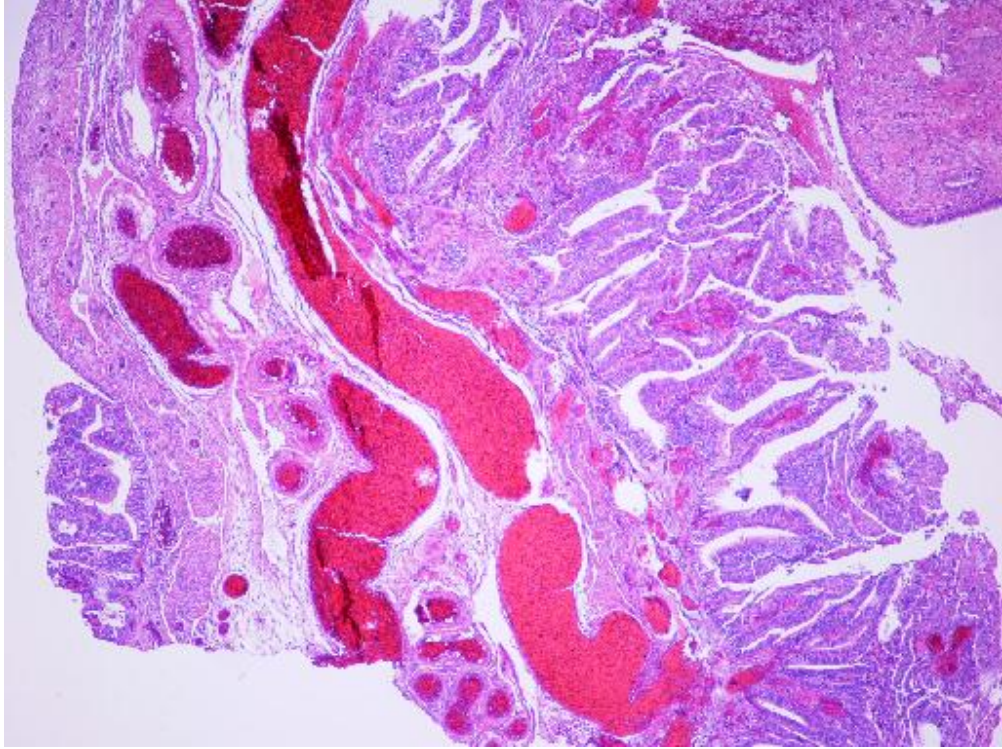
tümörde negatiftir. E-cadherin kuvvetli membranöz pozitiflik göstermiştir. CK7 kuvvetli pozitif, CK20 negatiftir.

Olgu 33 (Skvamöz diferansiasyon gösteren endometrial adenokarsinom)

Yaklaşık 1 yıldır karın ağrısı olan 76 yaşındaki hastada postmenopozal kanama saptanması üzerine yapılan D&C sonucu endometrial karsinom grade 2 olarak raporlanmış ve operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde endometrial kavitede, endometrial karsinom izlendi. Tuba lümeni ve serozal yüzde tümöral infiltrasyon saptandı (şekil 4.38 ve 4.39)



Şekil 4.38. Olgu 33. Tuba lümeninde tümöral infiltrasyon (HEx4).



Şekil 4.39. Olgu 33. Tuba lümeni ve serozal yüzde tümöral infiltrasyon (HEx4).

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak CK19, ER, PR, E-cadherin, p53 ve PAX-8 uygulanmıştır. P53 ile %5-10 arasında boyanma görülmüştür. PAX-8 +3 şiddetinde boyanmıştır. Östrojen reseptör hücrelerin %80'inde pozitif, progesteron reseptör %80'inde pozitifdir. CK19 hücrelerin %50'sinde membranöz pozitifdir. E-cadherin membranöz kuvvetli pozitifdir.

Olgu 34 (Skvamöz diferansiyasyon gösteren endometrial adenokarsinom)

Yaklaşık 20 yıldır menopozda olan 75 yaşındaki hasta postmenopozal kanama şikayeti ile başvurmuştur. Endometrium biyopsisinin sonucu skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrial adenokarsinom grade 2 olarak saptanmış ve operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde endometrial kavitede endometrial karsinom izlendi. Sağ tuba serozasında ve vasküler yapılar içerisinde skuamöz özellikler gösteren tümöral hücreler izlendi.

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak CK19, Keratin, ER, PR, E-cadherin, CDX-2, p53, PAX-8, vimentin ve P16 boyaları uygulanmıştır. Östrojen reseptör hücrelerin %50'sinde nükleer pozitifdir. Progesteron reseptör %15

oranında nükleer pozitifdir. Vimentin tümöral hücrelerin %25'inde membranöz pozitifdir. PAX-8 fokal +2 pozitifdir. E-cadherin yaygın membranöz pozitif boyanmıştır. CK19 tümörün $\frac{3}{4}$ 'ünü boyamıştır. P53 %10 oranında zayıf pozitifdir. P16 ve CDX2 negatiftir.

Olgu 35 (Skumöz diferansiyasyon gösteren endometrial adenokarsinom)

Yaklaşık 20 yıldır menopozda olan 68 yaşındaki hastaya, D&C sonucu skumöz diferansiyasyon gösteren endometrial adenokarsinom grade 1-2 saptanması üzerine operasyon planlandı.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde endometrial kavitede endometrial karsinom izlendi. Sol tuba komşuluğunda serozada tümör görülmüştür.

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak CK19, ER, PR, e-cadherin, CDX2, P53 ve PAX-8 boyaları uygulanmıştır. CK-19 tümöral hücrelerin $\frac{1}{3}$ 'ünü membranöz olarak boyamıştır. Östrojen reseptör %100 kuvvetli pozitif, progesteron reseptör %80 orta derecede pozitifdir. CDX2 fokal alanlarda kuvvetli pozitif, PAX-8 +3 pozitifdir. P53 %3'ün altında olup negatif olarak değerlendirilmiştir.

Olgu 36

Sol kasık ağrısı nedeni başvuran 43 yaşındaki hastaya USG'de pelvik kitle saptanması sonucunda operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde endometrial kavitede endometrial karsinom izlendi. Sol tuba ve sol overde endometrial adenokarsinom izlenmiştir. Tubadaki tümör fimbrial uca yakındır. Tuba ve overdeki tümörde morüler metaplazi şeklinde yaygın skumöz differensiyasyon mevcuttur. Tubadaki tümör birbirine komşu iki odak halinde olup mikroskopik boyuttur.

Olgu 37 (Adenoskumöz karsinom)

Yaklaşık 10 yıldır menopozda olan endometrium adenokarsinomu nedeni takipte olan 60 yaşındaki hastaya D&C yapılmış. Patoloji sonucunda endometrial karsinom tanısı konulmuştur. CT'de omental kek görünümü izlenmiştir. Hastaya cerrahi tedavi planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde endometrial kavitede endometrial karsinom izlendi. Sağ tubada vasküler yapılar içerisinde, tuba serozasında ve mukozasında tümöral tutulum izlenmiştir. Sağ tubada ayrıca inflamasyon, reaktif mezotelyal hücreler gözlenen peritoneal yapışıklıklar, mezonefrik duktus kalıntıları, multifokal adrenal kalıntıları izlenmiştir. Sol tubada Morgagni kistleri, mezonefrik duktus kalıntıları mevcuttur.

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak, P63, CK18, vimentin, ER, PR, MUC5AC ve CK19 boyaları uygulanmıştır. MUC5AC adeno komponentinde pozitifdir. Vimentin ile tümör heterojen olarak boyanmıştır. Östrojen ve progesteron reseptör her iki komponentte kuvvetli nükleer pozitifdir. P63 az sayıda hücrede pozitifdir. CK18 kuvvetli yaygın pozitifdir. CK19 tümör hücrelerinin %80'inde membranöz pozitifdir.

Olgu 38 (Endometrial Adenokarsinoma)

Yaklaşık 7 yıldır menopozda olan 53 yaşındaki hasta postmenopozal kanama şikayeti ile başvurduktan sonra D&C'de endometrioid karsinom az diferansiye olması nedeniyle operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde endometrial kavitede endometrial karsinom izlendi. Sol tubada tümöral tutulum yanısıra sol tubada mezonefrik duktus kalıntıları, kronik salpenjit ve görülmüştür. Fimbrial uçta da tümör izlenmiştir. Sağ tubada mezonefrik duktus kalıntıları, kronik salpenjit, endometriozis odağı görülmüştür.

Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak CK19, ER, PR, CDX2, E-cadherin, PAX-8, P53, B-catenin, PAX-2, Kalretinin ve keratin boyaları uygulanmıştır. Overdeki endometriozis odağı beta-katenin ile membranöz boyanma göstermiştir. PAX2 aynı odaklarda %90 oranında nükleer boyanmıştır. Kalretinin endometriozis odağı çevresinde yer yer pozitifdir.

Tümöre uygulanan P53 boyası hücrelerin hepsinde kuvvetli nükleer pozitifdir. Östrojen reseptör ve progesteron reseptör hücrelerin %90'ında kuvvetli nükleer pozitifdir. PAX-8 (+2) şiddetinde nükleer pozitifdir. E-cadherin membranöz ve sitoplazmik heterojen görünümde boyanmış olup bu görünümü ile diğer endometrial karsinomlardan farklıdır ve tümöral hücrelerin hepsini boyamıştır. Beta catenin soluk

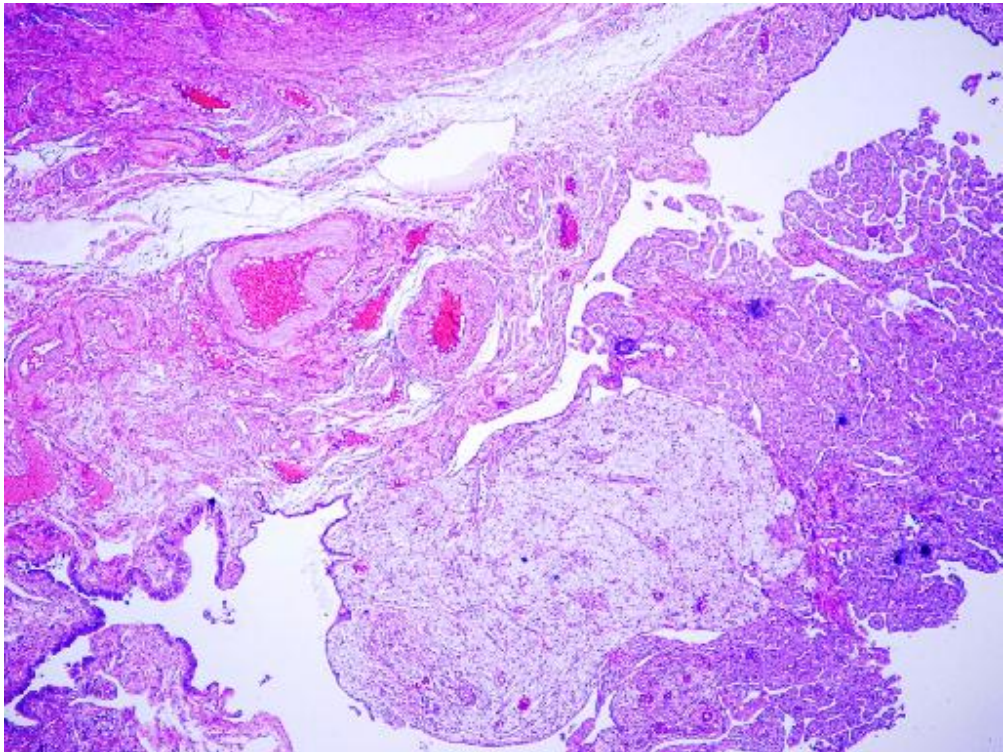
membranöz boyanma göstermiştir. Keratin 19 tümör hücrelerinin %30'unda orta derecede membranöz boyanma göstermiştir. CDX2 negatiftir.

4.7. Tubal Tutulum Gösteren Primer Peritoneal Seröz Karsinomlar

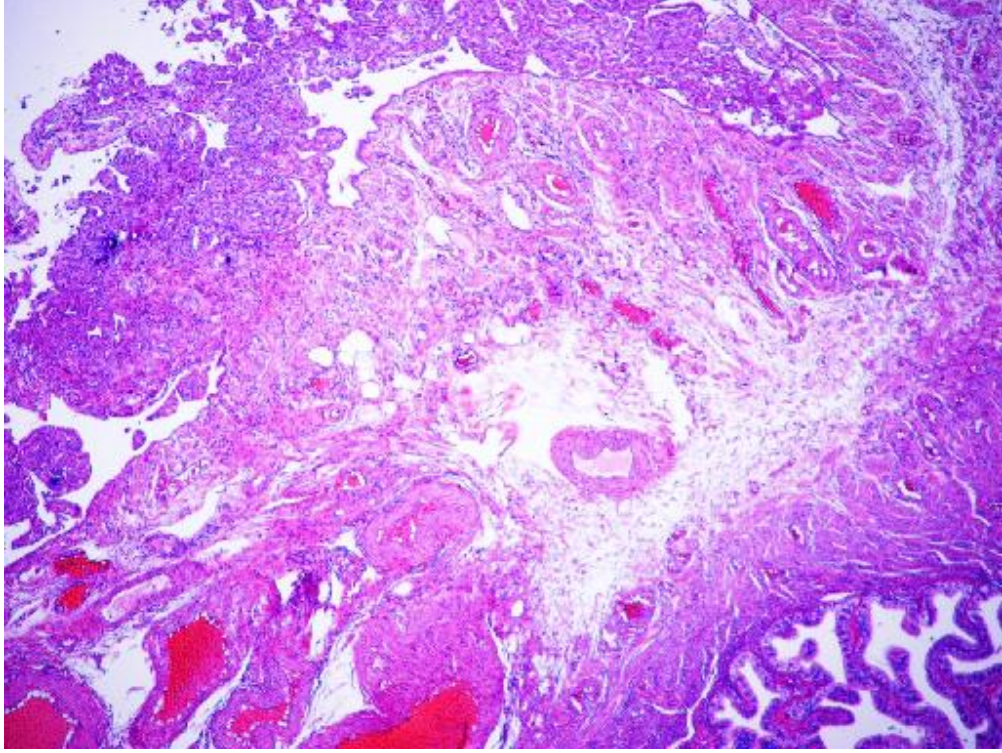
Tubal tutulumlu primer peritoneal seröz karsinoma ait ayrıntılı bilgiler olgu 39-40'da sunulmuştur.

Olgu 39

Peritoneal seröz karsinom nedeniyle takip edilen 33 yaşındaki hastaya operasyon planlandı. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol overler, sağ ve sol tubalar ve uterus yüzeyinde, peritona ait materyalde tümör izlenmiştir. Sol tuba lümeninde histiyositlerden zengin iltihabi hücre infiltratı arasında papiller yapılardan düşmüş görünümde tümör adaları ve sağ ve sol tubaya ait serozal yüzeylerde küçük alanlarda tutunmuş tümör odakları saptandı (şekil 4.40 ve 4.41).



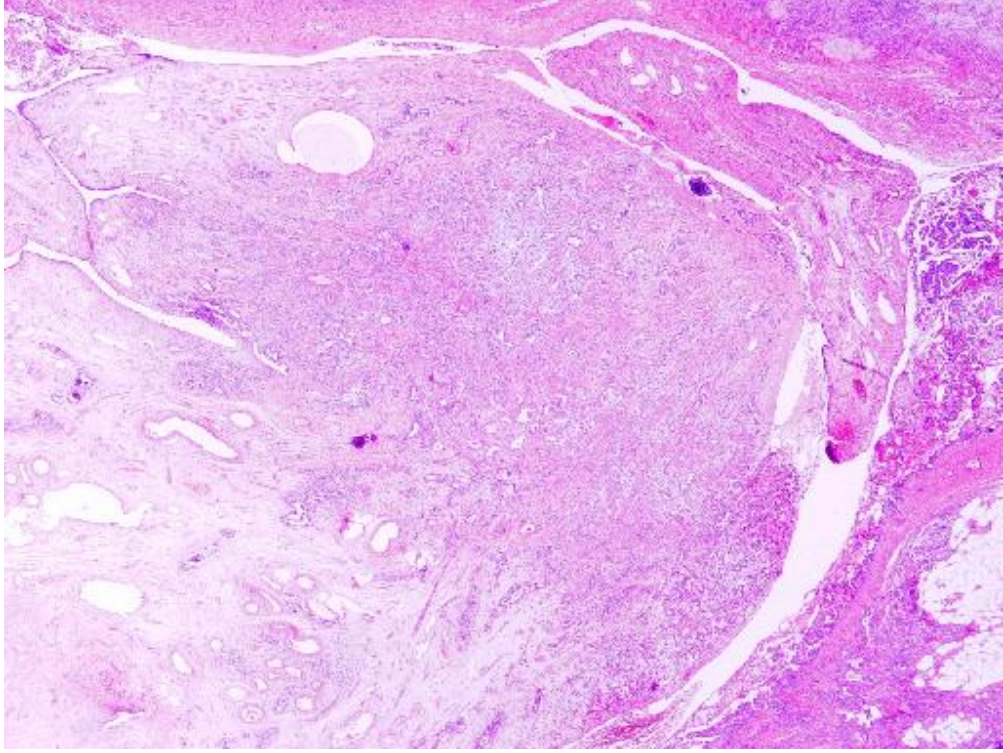
Şekil 4.40. Olgu 39. Sol tuba lümenine uzanan papiller özellikle tümöral lezyon (HEx10).



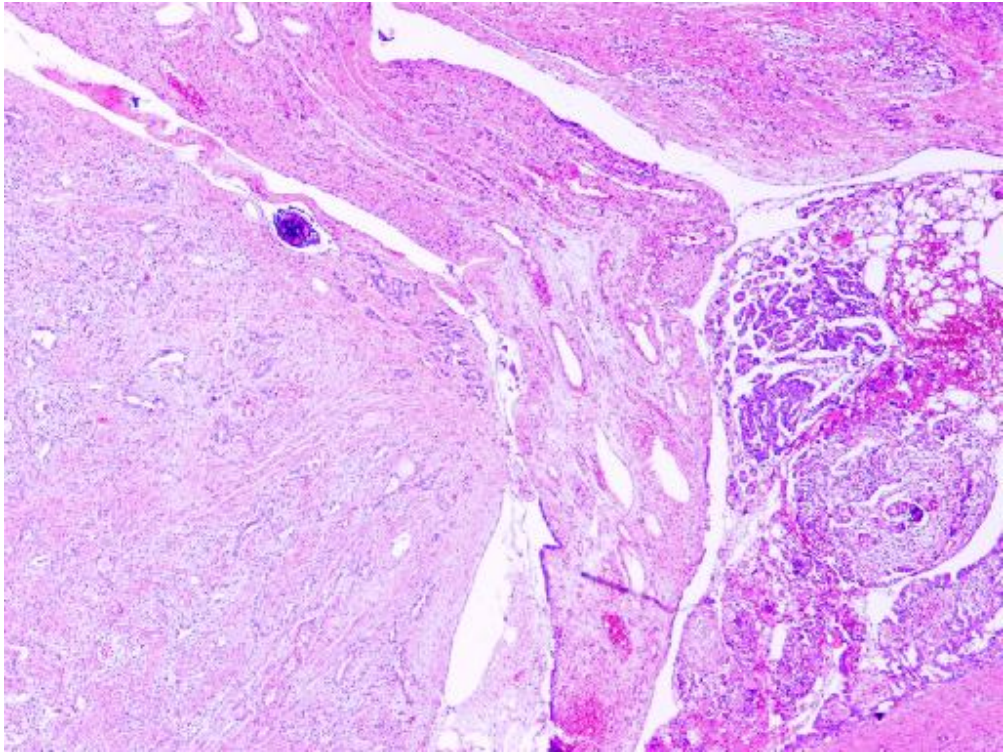
Şekil 4.41. Olgu 39. Tümör sağ ve sol tubaya ait serozal yüzeylerde küçük alanlarda izlenmiştir (HEx10).

Olgu 40

Yüksek grade over karsinomu nedeniyle takip edilen 64 yaşındaki hastanın kemoterapi sonrasında CT incelemesinde kitlesel lezyonlarda gerileme mevcut olması nedeniyle cerrahi tedavi planlandı. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde omentumda, uterus serozasında, her iki tubada fokal alanlar halinde ve her iki over yüzeyinde tümör izlendi. Sol tuba fimbrial uçta ve serozal yüzde tümöral tutulum saptandı (şekil 4.42 ve 4.43).



Şekil 4.42. Olgu 40. Primer peritoneal seröz karsinom olgusunda tuba tutulumu (HEx4).



Şekil 4.43. Olgu 40. Tuba fimbrial uçta ve serozal yüzde tümöral tutulum (HEx10).

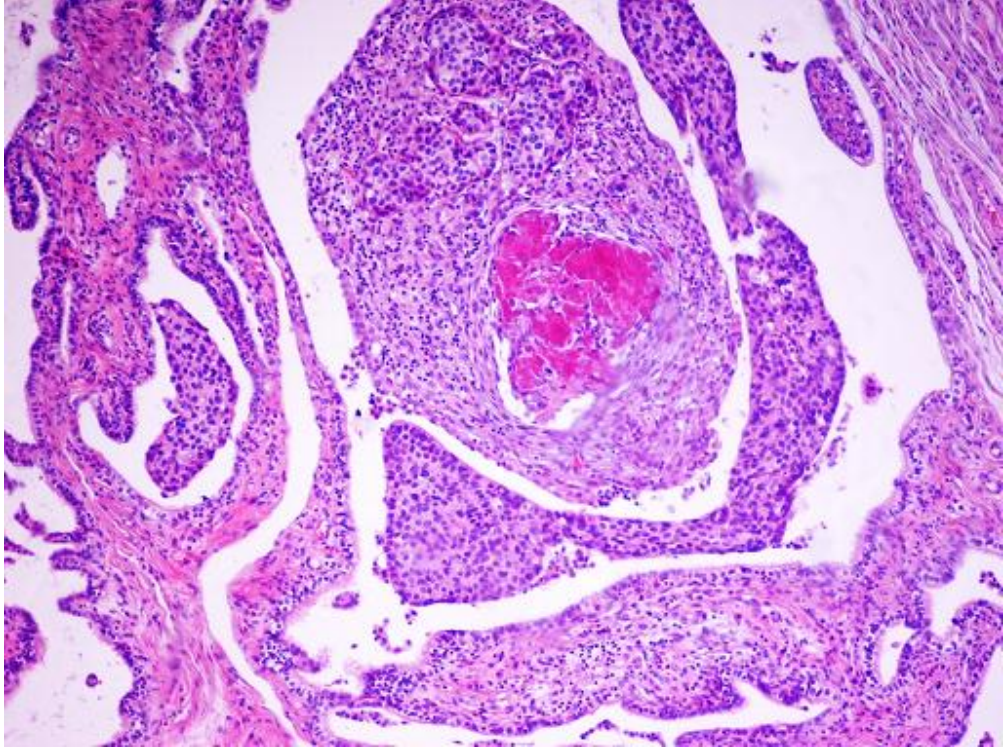
Biyopsi materyallerine immünohistokimyasal olarak Ki-67, p53, ER, PR, WT-1 ve BCL-2 boyaları uygulanmıştır. WT-1 tümöral dokuyu orta derecede boyamıştır. Tuba epiteli de boyanmıştır. Progesteron reseptör negatif, p53 pozitifdir, tuba epitelinde P53 ile intraepitelyal lezyon görülmemiştir. Östrojen reseptör tümör hücrelerinde kuvvetli pozitifdir. Ki-67 indeksi tuba epitelinde belirgin artış göstermemiştir. BCL-2 tuba epitelinde boyanmamıştır. Bcl-2 tümöral hücrelerde de negatiftir.

4.8. Tubal Tutulum Gösteren Metastatik Karsinomlar

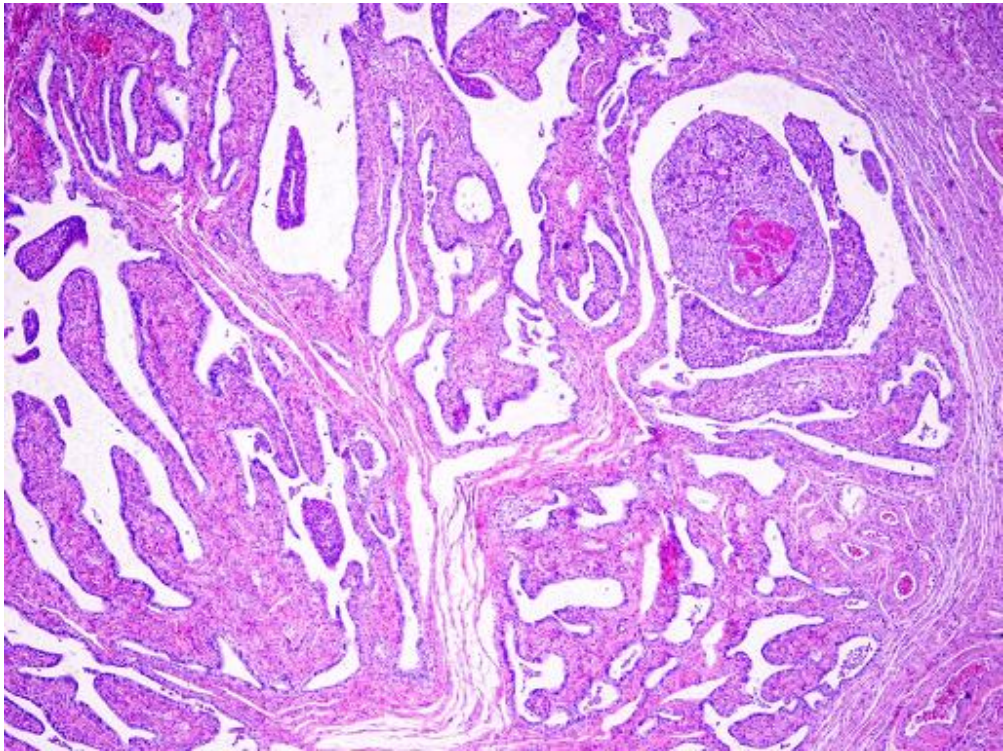
Tubal tutulumlu metastatik karsinomlara ait ayrıntılı bilgiler olgu 41-42'de sunulmuştur.

Olgu 41 (İnvaziv duktal karsinom metastazı)

Yaklaşık 8 yıl önce sol meme karsinomu nedeniyle opere olan, akciğer ve karaciğer metastazları saptanan 45 yaşındaki hastanın rutin kontrolleri sırasında endometriyal kalınlık artışı nedeniyle yapılan D&C sonucunun basit hiperplazi gelmesi üzerine operasyon planıyla yatırıldı. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol tuba lümeninde ve istmusta invaziv duktal karsinom metastazı saptandı (şekil 4.44 ve 4.45).



Şekil 4.44. Olgu 41. Sol tubada invaziv duktal karsinom metastazı (HEx10).



Şekil 4.45. Olgu 41. Sol tuba istmus bölgesinde tümöral tutulum (HEx4).

Tubadaki tümöral hücrelerde Cerb B2 (+2) pozitif, WT-1 negatiftir. Östrojen reseptör hücrelerin hepsinde kuvvetli nükleer pozitifdir. PAX-8 negatiftir. Mammoglobulin fokal zayıf sitoplazmik pozitifdir. GCDFP15 negatiftir.

Olgu 42 (Mide adenokarsinomu metastazı)

Opere mide adenokarsinomlu olan 38 yaşındaki hastadan bilateral yapılan adneksiyal kitle saptanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol over ve tubalarda adenokarsinom metastazı saptandı. Sağ ve sol overde Krukenberg tümör saptanmıştır.

Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak CK7, CK20, P53, CDX2, MUC5AC, MUC-2 ve E-cadherin boyaları uygulanmıştır. P53 %1'in altında olduğundan negatif olarak kabul edilmiştir. E-cadherin kuvvetli pozitifdir. CK7 pozitifdir. CK 20 ve MUC2 negatiftir. CDX2 pozitif, MUC5AC kuvvetli pozitifdir. İmmünohistokimyasal bulgular tümörün mide orijinli olduğunu desteklemiştir.

4.9. Tubal Tutulum Gösteren Diğer Tümörler

Tubal tutulumlu diğer tümörlere ait ayrıntılı bilgiler olgu 43-49'da sunulmuştur.

Olgu 43 (Malign müsinöz kistik tümör)

Yaklaşık 3 yıldır menopozda olan 58 yaşındaki hasta pelvik kitle nedeniyle takip edilen hastaya operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol overde malign müsinöz kistik tümör izlendi. Sol tuba serozasında tümör saptanmıştır. Sağ tuba yüzeyinde peritoneal yapışıklıklar ve morgagni kisti, adenoid metaplazi, mezonefrik duktus kalıntıları mevcuttur.

Histokimyasal boya olarak Müsin ve immünohistokimyasal boya olarak MUC2, MUC5AC, CDX2, CK7 ve CK20 uygulanmıştır. Pseudomiksoma peritonei içerisindeki tümöral epitel MUC2 ile kuvvetli pozitifdir. MUC5AC ve Müsin ile sekrete eden epitelde boyanma görülmüştür. Tümöral epitelde CDX2 kuvvetli pozitif nükleer boyanma göstermiştir. Tümöral epitelde MUC2 pozitif, MUC5AC, CK7 ve CK20 kuvvetli pozitifdir.

Olgu 44 (Malign mikst müllerian tümör heterolog tip)

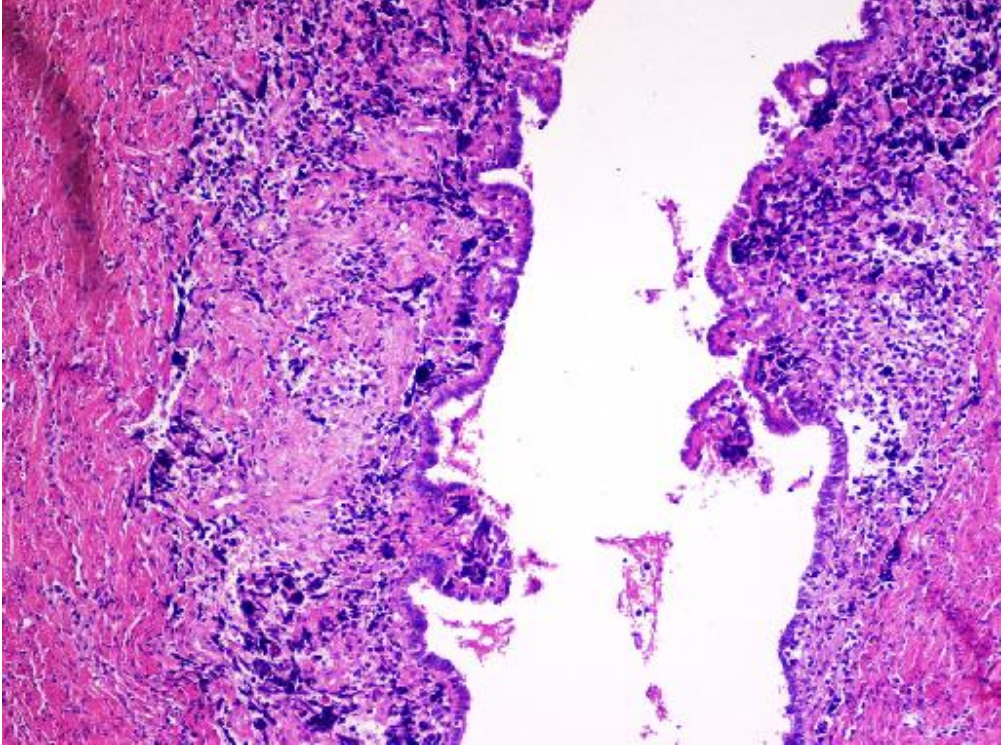
Malign mikst müllerian tümör nedeniyle takipli olan 63 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde uterus kavitede serozaya kadar ilerlemiş tümör izlendi. Sağ tuba serozasında ve müsküler tabakasında tümör görülmüştür. Sol tubada endometriozis ve kronik salpenjitiz izlenmiştir.

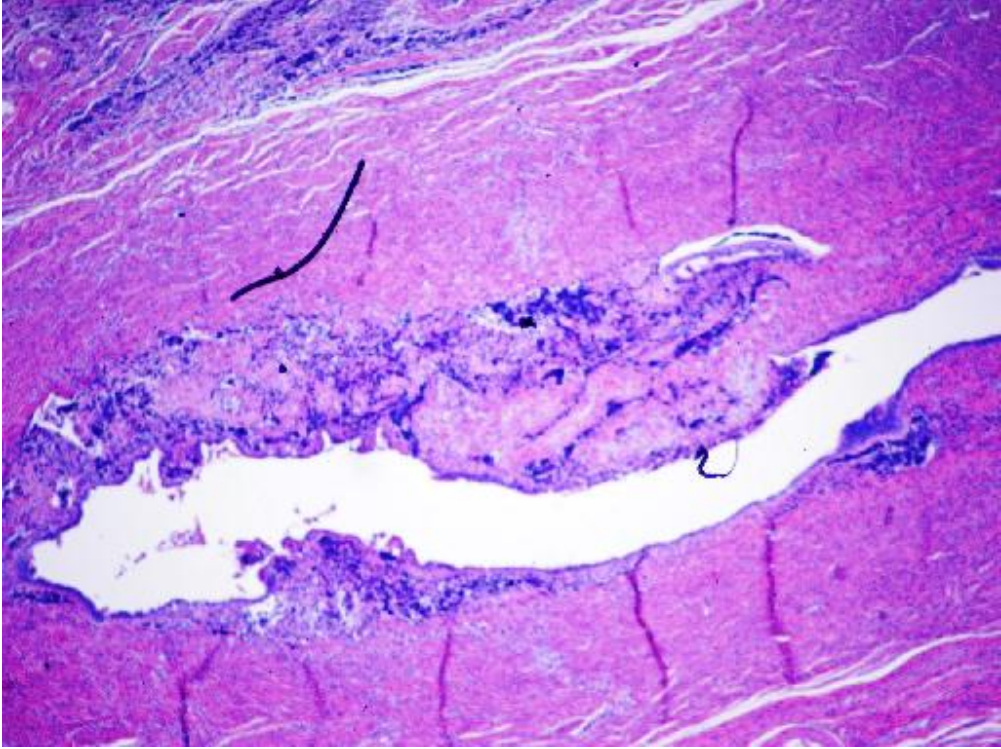
Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak Desmin, CK18, Aktin ve P53 boyaları uygulanmıştır. P53 hücrelerin %100'ünde nükleer pozitifdir. Aktin fokal zayıf pozitifdir. CK18 tümör içerisinde az sayıdaki hücrede pozitif olarak saptanmıştır. Desmin radyomyoblastik diferansiyasyon gösteren hücrelerde pozitif boyanmıştır. Omentumdaki tümör nodülünde desmin yaygın sitoplazmik boyanma göstermiştir. Bu tümör nodülünde CK-18 negatiftir.

Olgu 45 (Malign mikst müllerian tümör heterolog tip)

Malign mikst müllerian tümör nedeniyle takip edilen 65 yaşındaki hastaya operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde endometrial kavitede tümör izlendi. Sağ tubada intramural segmenti de tutmuş tümöral infiltrasyon saptandı (şekil 4.46 ve 4.47).



Şekil 4.46. Olgu 45. Tubayı tutmuş tümöral lezyon (HEEx10).

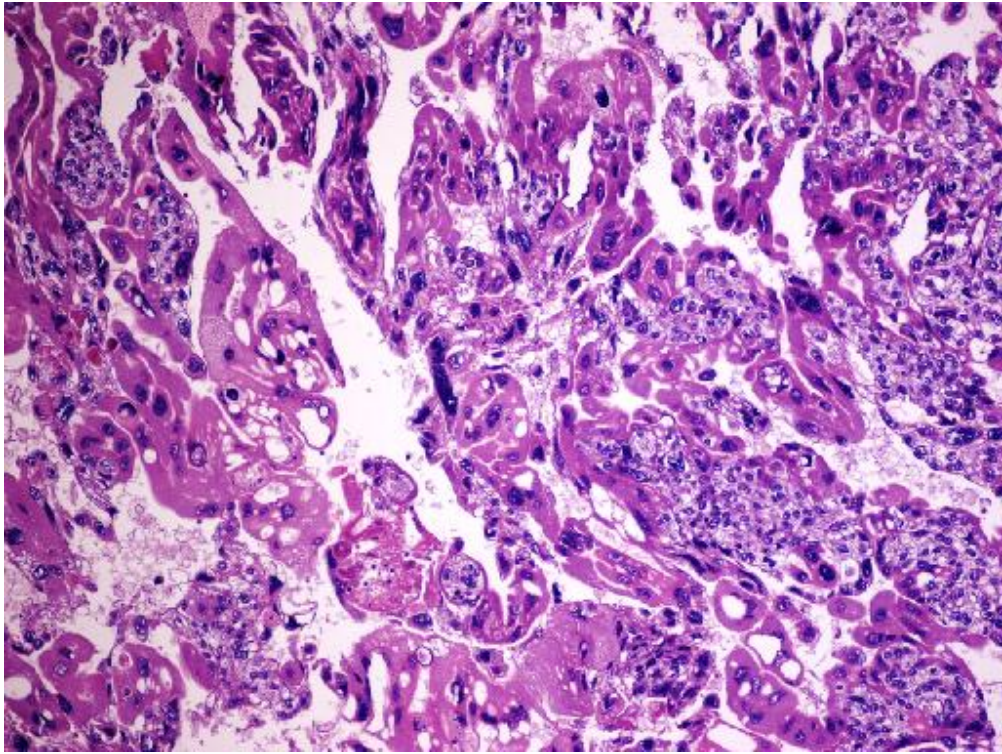


Şekil 4.47. Olgu 45. Tümör sağ tubanın intramural segmentini tutmuştur (HEEx10).

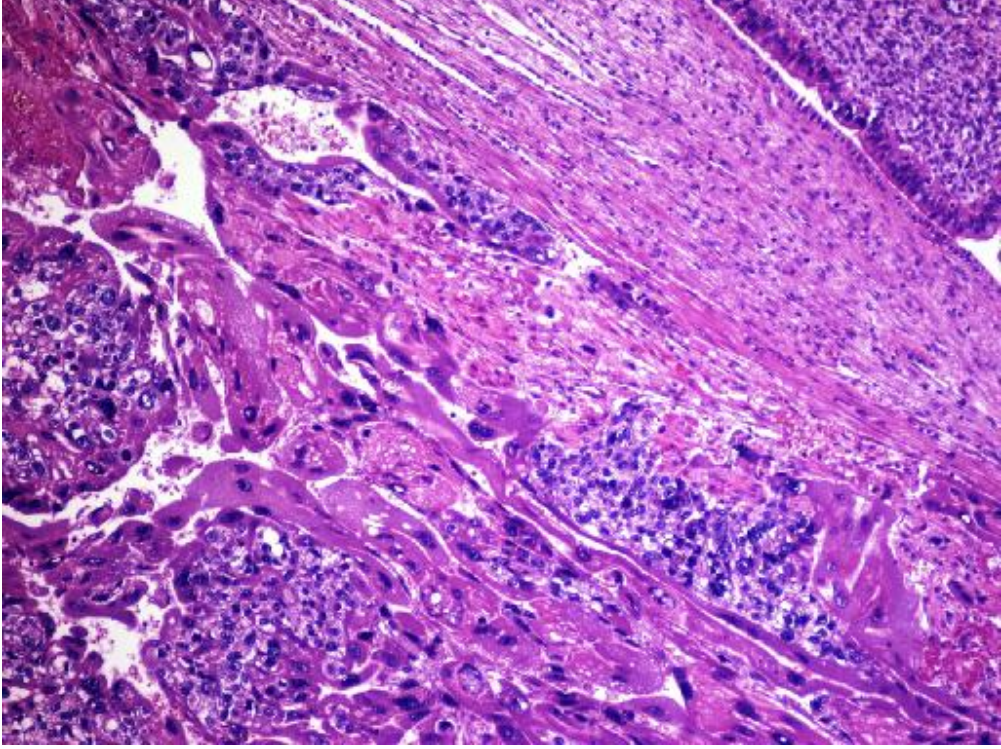
Hastanın biyopsi materyaline immünohistokimyasal boya olarak desmin, PAX-8, myogenin uygulanmıştır. Sarkomatöz komponente uygulanan desmin immünohistokimyasal boyası ile pleomorfik yapıdaki tümör dev hücrelerinde boyanma görülmüştür. PAX-8 negatiftir. Myogenin hücrelerin %25'inde pozitifdir.

Olgu 46 (Koryokarsinom)

Postpartum kanama nedeniyle başvuran 26 yaşındaki hastanın D&C sonucunun koryokarsinom gelmesi ve abondan vajinal kanaması olması nedeni operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde kaviteye polipoid tarzda büyümüş tümör izlendi. Sağ tuba yüzeyinde küçük bir alanda sinsityotroblastlardan oluşan ve bifazik patern içeren tümöral invazyon görülmüştür (şekil 4.48 ve 4.49).

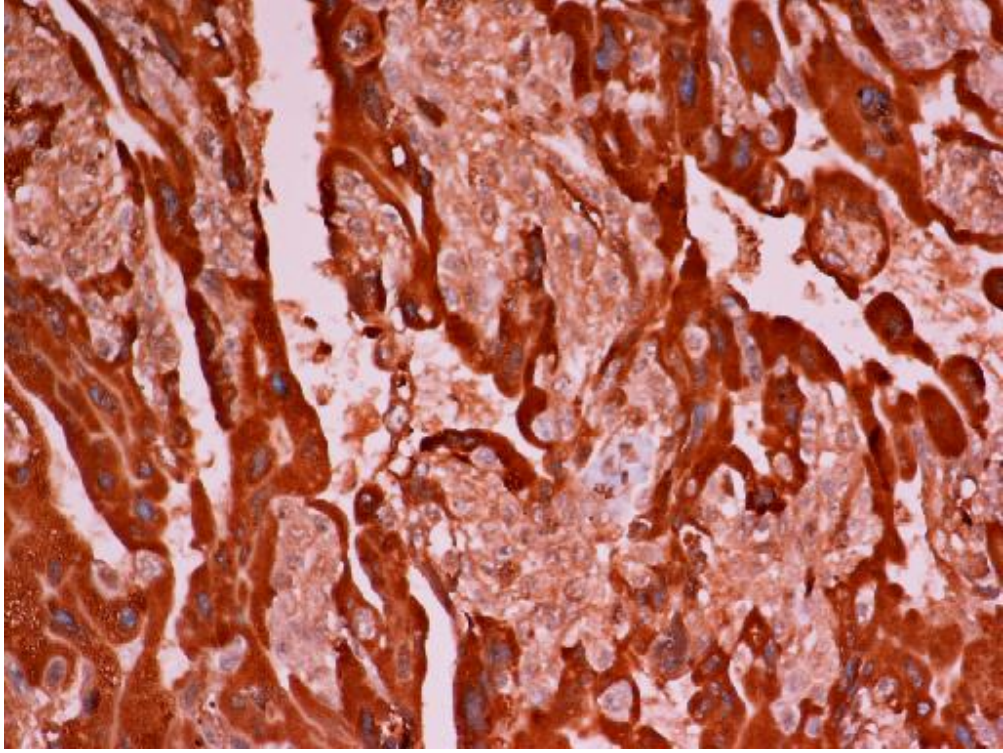


Şekil 4.48. Olgu 46. Tümöre ait bifazik patern (HEX20).



Şekil 4.49. Olgu 46. Sağ tuba yüzeyinde küçük bir alanda sinsityotroblastlardan oluşan tümöral invazyon görülmüştür (HEx20).

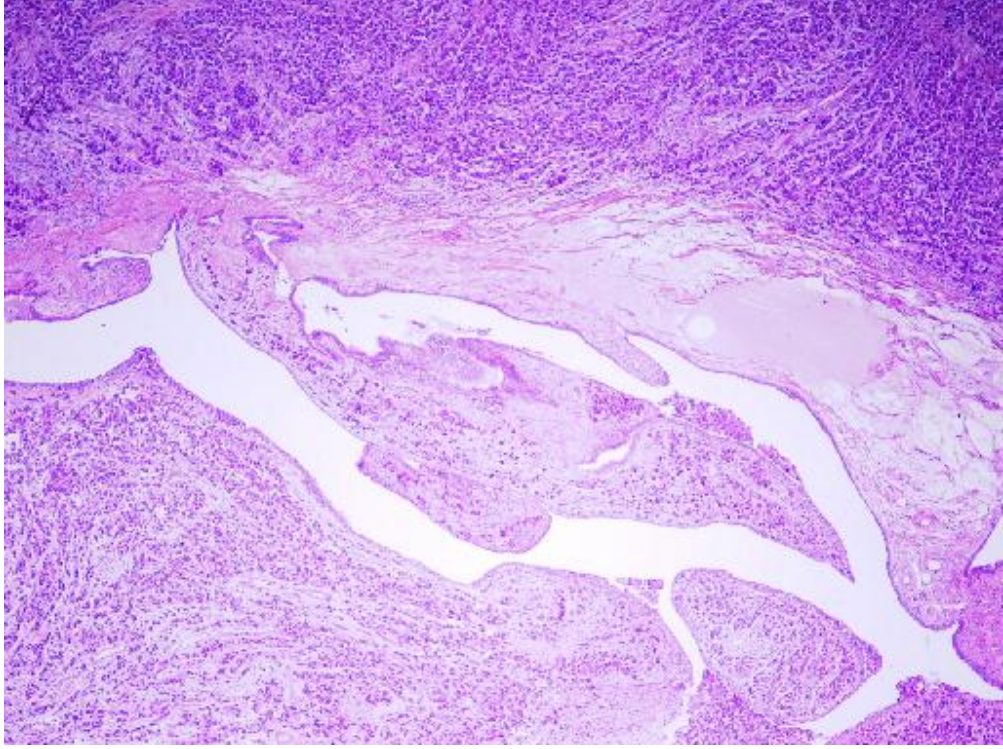
Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak P63, P53, Vimentin, Ki-67 ve HCG boyaları uygulanmıştır. HCG diffuz olarak sinsityotroblastları boyarken sitotroblastlar ve endometriumu hafif şiddette boyamıştır (şekil 4.50). Vimentin ve P63 negatiftir. P53 hücrelerin %10'unu boyamıştır. Ki-67 sitotroblastların hepsini boyarken sinsityotroblastların %30'unu boyamıştır.



Şekil 4.50. Olgu 46. B-hCG diffuz olarak sinsityotroblastları boyarken sitotroblastlar hafif şiddette boyamıştır (HEx20).

Olgu 47 (Undiferansiye karsinom (nöroendokrin karsinom))

Yaklaşık 30 yıldır menopozda olan 74 yaşındaki hasta 3 aydır devam eden kanama şikayeti ile gelmiş ve yapılan biyopsi sonucunda undiferansiye karsinom (nöroendokrin karsinom) saptanmıştır. Sonrasında yapılan biyopsi sonucunda az diferansiye endometrium karsinomu saptanarak operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde endometrial kavitede tümör izlendi. Sağ tubada serozaya kadar ilerlemiş tümöral infiltrasyon saptandı (şekil 4.51).



Şekil 4.51. Olgu 47. Tümör sağ tubada 4.5x2.5x1-1.6 cm boyutlarında kitle oluşturmuş olup tuba serozasına kadar ilerlemiştir (HEx4).

Hastadan alınan biyopsilere immünohistokimyasal olarak P53, sinaptofizin, kromogranin, BCL-2, WT-1, Ki-67, P16, CK7, CK20 ve CDX2 boyaları uygulanmıştır. Sol overe uygulanan kromogranin negatiftir. CK20 negatiftir. CK7 az sayıda glandüler yapıda pozitiftir. CDX2 ve sinaptofizin negatiftir. Tubaya uygulanan sinaptofizin fokal pozitiftir. Kromogranin negatiftir. P53 tümör hücrelerinin hepsini kuvvetli pozitif boyarken, tuba epitelinde boyanma izlenmemiştir. Tümörde Ki-67 indeksi %50'nin üzerindedir. Tuba epitelinde BCL-2 ile boyanma izlenmemiştir. Bcl-2 ile tümöral hücreler zayıf pozitiftir. WT-1 tuba epitelinde pozitifken, tümörde negatiftir.

Olgu 48 (Malign mezotelyoma)

Yaklaşık iki ay önce USG sonucunda sol ovaryan kitle saptanan 64 yaşındaki hastada, CT'de yaygın peritoneal ve omental tutulum izlenmiş ve operasyon planlanmıştır.

Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ ve sol over yüzeyi, sağ ve sol tuba, uterus serozası, omentum ve ince barsak serozasını tutan malign mezotelyoma izlenmiştir. Tümör sol tubada serozal yüzeyde geniş alanlarda izlenmiştir, fokal bir alanda tuba luminal yüzeyinde de görülmüştür. Tuba epitelinde intraepitelyal lezyon izlenmemiştir.

Biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak WT-1, ER, PR, PAX-8, P53, kalretinin, mezotelin, CDX2, BerEp 4, B72.3 boyları uygulanmıştır. PAX8, %1'in altında olup negatif olarak değerlendirilmiştir. WT-1 over üzerinde yapışıklık gösteren tümörde %80 oranında pozitif boyanmıştır. P53 %30 oranında pozitifdir. Östrojen reseptör ve progesteron reseptör negatiftir. P53 ve Ki-67 ile tubal intraepitelyal lezyon görülmemiştir. Omentumda kalretinin fokal kuvvetli pozitif, mezotelin yaygın kuvvetli pozitifdir. İmmünohistokimyasal bulgular malign mezotelyoma ile uyumludur.

Olgu 49 (Müsinöz karsinoid tümör (nöroendokrin diferansiasyon gösteren karsinom))

Kasık ağrısı, sağ adneksiyal alanda 10 cm'lik solid-kistik alanlar içeren kitle nedeniyle 43 yaşındaki hastaya operasyon planlandı.

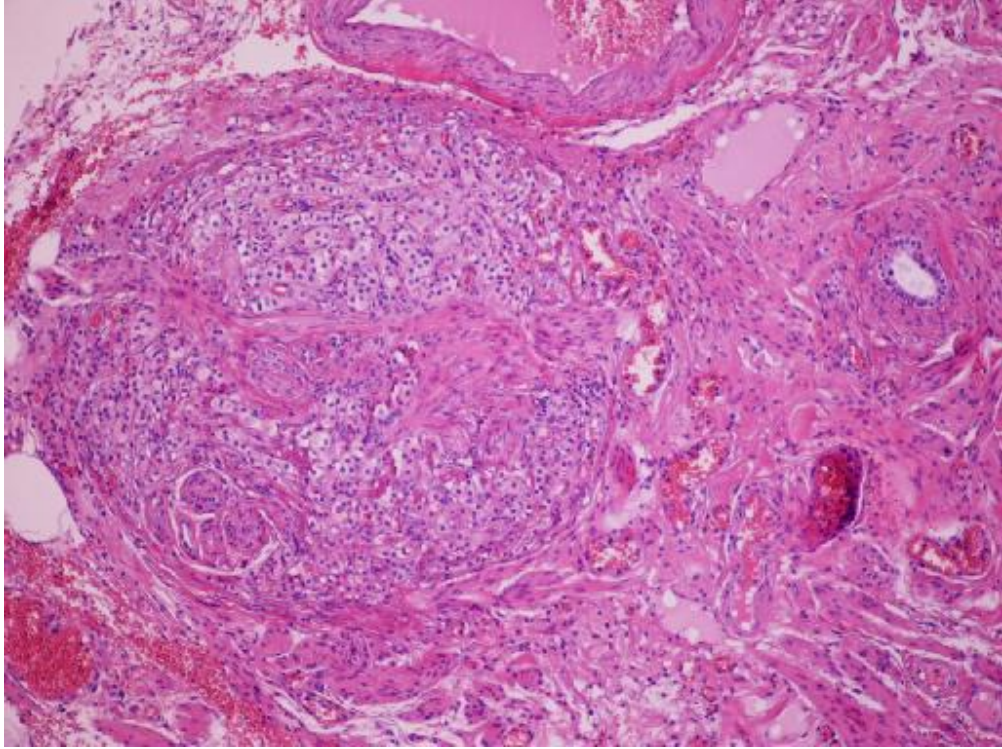
Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sağ over ve sağ tubada az diferansiye müsinöz karsinoid tümör (nöroendokrin differensiasyon gösteren karsinom) izlenmiştir. Tubada lenfatikler içinde tümör embolileri görülmüştür. Fimbrial uçta tümör mevcut olup çevresinde mezotelyal reaksiyon görülmektedir.

4.10. Tubada Tümör Dışı Lezyonlar

Tubada adrenal kalıntısı izlenen olguya ait ayrıntılı bilgiler olgu 50'de sunulmuştur.

Olgu 50 (Sol tubada adrenal kalıntısı)

Yaklaşık 18 yıldır menopozda olan 66 yaşındaki hastaya myoma uteri nedenli operasyon planlanmıştır. Operasyon spesmeninin mikroskopik incelemesinde sol tubada adrenal kalıntısı saptandı (şekil 4.52).



Şekil 4.52. Olgu 50. Sol tubada adrenal kalıntısı (HEX20).

Tablo 4.5. Tüm malign tümörlerin tubal tutulum sayıları

	Toplam Sayı	Tubal Tutulum (+)	Tubal Tutulum (-)
Endometrial Karsinom	116	11	105
Seröz Over Karsinom	31	22	9
Seröz Borderline Tümör	5	3	2
Peritoneal Seröz Karsinom	2	2	0
Metastatik Karsinomlar	7	7	0
Toplam	161	45	116

Tablo 4.6. Tümörlerde tubada bilateral-tek taraflı tutulum ilişkisi

	Bilateral Tutulum	Unilateral Tutulum	Toplam
Endometrial Karsinom	3	8	11
Seröz Over Karsinom	5	17	22
Seröz Borderline Tümör	1	2	3
Seröz Tubal Karsinom	3	4	7
Peritoneal Seröz Karsinom	2	0	2
Metastatik Karsinomlar	5	2	7
Toplam	19	33	52

Tubal tutulumu olan 10 endometrial karsinom, 22 seröz over karsinomu, üç seröz borderline tümör, yedi seröz tubal karsinom, iki primer peritoneal seröz karsinom ve 7 metastatik karsinom olgusu , tubanın lokalizasyonları açısından Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında endometrial karsinomları serozal tutulum sıklığı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Bulgular ve istatistiksel sonuç tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Tubada tutulum alanlarının istatistiksel tablosu

Değişken Grup	Tubal Tutulum Alanları				P** ^a
	Mukoza Tutulumu	Müsküler Tabaka Tutulumu	Seroza Tutulumu	Fimbrial Uç Tutulumu	
Endometrial Karsinom (n=11)	1	3	8*	2	0.001
Seröz Over Karsinom (n=22)	1	7	12	9	
Seröz Borderline Tümör (n=3)		1	1	1	
Seröz Tubal Karsinom (n=7)		3	2	2	
Peritoneal Seröz Karsinom (n=2)			1	1	
Metastatik Karsinomlar (n=7)	1	2	1	3	

*Tubada serozal tutulum istatistiksel anlamlı; a: Fisher's Exact Test

Çalışmamızda endometriozisten kanser gelişimi oranını da saptamak amacıyla araştırma yapılmış olup endometrioid karsinomların beşinde, seröz borderline tümörlerin birisinde, seröz kistadenomların birisinde, leiomyomlu olgulardan 9'unda, diğer benign nedenlerle opere edilen olgulardan 19'unda, toplam 35 olguda endometriozis saptandı. Bulgular tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Endometriozis ile birliktelik gösteren lezyonlar

İlişkili lezyonlar	Overde endometriozis varlığı	Tuba endometriozis varlığı	Hem over hem tubada endometriozis varlığı	Toplam Olgu Sayısı
.Endometrial karsinom	2	2	1	5
.Seröz borderline tümör			1	1
.Seröz kistadenom			1	1
.Leiomyoma uteri	6	2	1	9
.Diğer benign nedenler	4	11	4	19
Toplam	12	15	8	35

5. TARTIŞMA

Ovaryan kanserlerin büyük çoğunluğunu oluşturan seröz karsinomların kesin orijinleri günümüzde hala bilinmezliğini korumaktadır. Orijinin uzun yıllardır ovaryan yüzey epiteli olduğu savunulsa da, son yıllarda tubaların olabileceği ihtimali araştırılmaktadır. Bu olasılıklar ovaryan kanserin patogenezinin ve etyolojisinin araştırılmasına öncülük etmiştir (2, 20, 29, 30). Geliştirilen hipotezlerden biri de "aralıksız menstruasyon hipotezi" dir. Bu konuda gerçekleştirilen çalışmalar klinik ve patolojik bulguların yetersizliğinden dolayı sekteye uğramıştır. Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada ise, eritrositlerde bulunan ve karsinojen olduğu bilinen demir ve demir ilişkili bileşiklerin, aralıksız menstruasyon sürecinde tubal mukozada bulunmasından dolayı yüksek grade pelvik seröz karsinom sıklığının kontrol hastalara oranla yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların tubal orijinli birçok olguya ve tubal seröz karsinogeneze ışık tutacağı düşünülmüştür (31). Yüksek grade seröz ovaryan karsinomların fimbrial prekürsörü olduğu düşünülen STIC'ler genellikle fimbrial epitelin distalinde lokalize olmaktadır. Ancak bu lokasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Yüksek grade seröz ovaryan karsinomların prekürsör lezyonunun lokasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada ovaryum yüzey epitelinin ve fimbria epitelinin kök hücre profilleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar yüksek grade ovaryan seröz karsinomlarda prekürsör lezyonlardaki neoplastik transformasyonun, over yüzey epiteli ve fimbrial epitelde eşit kapasitede olduğunu göstermiştir. Ayrıca fimbriyanın distal epitelindeki kök hücre profili bulguları da kanser kök hücre kaynaklı kanserleşme potansiyeline dikkat çekmiştir (32). Çalışmamızda ovaryan endometriozis ve seröz tümör birlikteliğine örnek olabilecek bir olgumuzda fimbrial uçta seröz borderline tümör ile bu lezyon komşuluğunda aynı taraf over stromasında endometriozis odağı tespit edildi.

Endometriozis ile endometrial karsinom arasındaki ilişki iki farklı moleküler mekanizma ile kurulmaktadır. Günümüzde endometriozis kadınlar arasında çok yaygın bir hastalık grubunu oluşturmakta olup üreme çağındaki kadınlarda sıklığı %5-10 arasında değişmektedir (33). Birinci mekanizmaya göre uterus ve meme karsinomlardakine benzer şekilde östrojenin indüklediği malign bir transformasyon durumu söz konusudur. İkinci mekanizmaya göre ise kronik inflamasyon kritik bir

rol oynamaktadır. Endometriozis odağı prostaglandinlerin, sitokinlerin ve kemokinlerin çok fazla üretilmesinde rol oynar ve bu durumda uzun süreçte malign transformasyon açısından önemlidir (34). Günümüzde yapılan bir çalışmada endometriozis tanılı 15488 hasta 10 yıl süre ile takip edilmiş ve endometrial kanser gelişip gelişmediği araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre 392 hastada (%2,53) endometrial kanser geliştiği görülmüştür. Kontrol grubuna göre bu hastalarda 40 yaş öncesi grupta anlamlı istatistiksel fark bulunmamış, fakat 40 yaş üstü grupta anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir (35). Çalışmamızda ise hastalar yaşlarından bağımsız tutularak tuba ve/veya overlerinde endometriozis izlenen endometrial karsinomlu 116 hastanın 5'inde (%4,31) saptanmış, kontrol grubu olarak kullanılan leiomyoma uteri tanılı 156 hastanın 9'unda (%5,76) endometriozis odağı saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analizde endometriozis ve endometrial karsinom birlikteliği açısından yaş faktöründen bağımsız olarak karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,582$).

Tubada izlenen adrenal kalıntıları ve hemanjiomlar gibi benign lezyonlar literatürde herhangi bir malignite ile ilişkili görülmemekte olup çalışmamızda tubalarda beş adet adrenal kalıntısı ve bir adet kapiller hemanjiom tespit edilmiştir. Ayrıca çok sayıda olguda mezonefrik duktus kalıntıları, Walthard adaları ve Morgagni kistleri izlenmiş olup yine literatürde bu bulguların herhangi bir malignite ile ilişkisi bilinmemektedir.

Günümüzdeki çalışmalar pelvik seröz tümörlerin tubalardan orijin alabileceğini göstermektedir (5, 21). Özellikle STIC'lerin yüksek grade ovaryan seröz tümörlerin putatif prekürsörleri olduğunun belirtildiği çalışmalar mevcuttur (7, 25). Pelvik seröz karsinomlu bilateral salpenjektomi uygulanan 68 olguyu içeren bir çalışmada 12 olguda STIC'e rastlanmıştır. Ancak negatif olan olgular tekrar derin kesitlerde incelenerek STIC varlığının izlendiği 4 olgu daha tespit edilmiştir. Bundan dolayı çalışmada, STIC olgularının belirlenmesinde derin kesitlerin incelenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi alan hastalara oranla, almayanlarda STIC bulguları istatistiksel olarak önemli derecede az olarak belirlenmiştir (4).

SEE-FIM protokolü uygulanarak 2007 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, pelvik seröz karsinomlarla tubal intraepitelyal karsinomların ilişkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmada olguların 5'i tubal, 6'sı peritoneal ve 30'u ovaryan karsinomdan oluşmuştur. Sonuçlara göre, STIC'e; tüm tubal karsinom olgularında (5/5), peritoneal karsinom olgularının 4'ünde (4/6); ovaryan karsinom olgularının 20'sinde (20/30) rastlanmıştır (25). Çalışmamızdaki 7 tubal karsinom olgusundan ikisinde STIC'e rastlanırken; 42 over karsinomunun birinde STIC izlenmiş; peritoneal karsinomlu iki olgunun hiçbirinde STIC izlenmemiş olup geri kalan üç adet STIC lezyonu overde hemorajik korpus luteum, intramural yerleşimli leiomyoma uteri ve seröz kistadenofibrom gibi benign patolojiler ile birliktelik göstermektedir. Benign patoloji olgularında da STIC lezyonunun görülebilmesi, tümör varlığından bağımsız bir şekilde bu lezyonun tespit edilebileceğini ve tubanın SEE-FIM protokolü ile örneklenmesi gerektiğini destekler bir bulgu olmaktadır.

Roh ve ark. (2) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise STIC olgularının orijininin belirlenmesi amacıyla iki parametreyle ilişkisi incelenmiştir. Bu parametreler, dominant ovaryan kitle ve endosalpenjial tutulumdur. Çalışma sonucunda, STIC bulguları ile dominant ovaryan kitlenin bulunduğu kısım arasında ters bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Bu durum seröz karsinogenezde malign transformasyondan prekürsör lezyona ve daha sonrasında malign yüksek dereceli seröz karsinom oluşmasına kadar geçen periyotta STIC bulgularının dominant kitlede bulunma olasılığının azaldığını da kanıtlar niteliktedir. Çalışmamızda bu durumun tersine STIC varlığı izlenen bir adet ovaryan seröz karsinom hastasında, dominant kitle ve STIC lezyonu aynı tarafta tespit edilmiştir.

Primer peritoneal seröz karsinomlar (PPSC) nadir rastlanan ve prekürsör lezyonları ve prognostik faktörleri henüz tam olarak tanımlanamamış kanserlerdir. Bir çalışmada primer peritoneal seröz karsinomu olan 22 kadında STIC görülme sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışmada PPSC olgularının yaklaşık olarak %27'sinde STIC'e rastlanırken, STIC varlığında özellikle transformasyon morfolojisinin izlenmesi ve tubal mukozada P53'ün fazla ekspresyonunun bulunmasının istatistiksel olarak önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada STIC değerlendirmesinde SEE-FIM protokolü uygulanmamıştır (36). Carlson ve ark. (6) tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise, 19 primer peritoneal seröz karsinom olgusunda tubalar SEE-FIM protokolü ile örneklenmiştir. Bu olguların

%35 inde STIC bulgularına rastlanmıştır . Çalışmamızdaki iki PPSC olgusunda tubalar SEE-FIM protokolü ile örneklenmiş ve STIC bulgusuna rastlanmamıştır.

Uterin seröz karsinomların tubal veya endometrial epitelden kaynaklanma olasılığının araştırıldığı bir çalışmada 38 olgudan bilateral tubalar alınarak SEE-FIM protokolüyle örnekleme yapılmıştır. Ayrıca non-neoplastik endometriumdan da örnekler alınmıştır. Endometrial intraepitelyal karsinom birlikteliğine hastaların %58'inde rastlanmış, STIC varlığı ise vakaların %8'inde gözlenmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak araştırmacılar, uterin seröz karsinomların prekürsör lezyonlarının endometrial intraepitelyal karsinom olabileceğini vurgulamışlardır (37). Çalışmamızda bir adet uterin seröz karsinom hastası mevcut olup tubalarında STIC tespit edilmemiştir.

Medeiros ve ark. (5) gerçekleştirdiği bir çalışmada, *BRCA* mutasyonu pozitif hastalara uygulanan profilaktik bilateral salpingo-ooforektomi sonrasında tubalarda SEE-FIM protokolü ile fimbrial seröz karsinom varlığı değerlendirilmiştir. *BRCA* pozitif 13 hasta arasında fimbrianın tamamının incelenmediği yöntem sonrasında dört olguda tubal karsinom, fimbriaların tamamının incelenmesi sonucunda ise bir beşinci olgu daha tespit edilmiştir. Bu olguların üçünde seröz tubal karsinom fimbria kısmında, bir olguda hem proksimal tuba hem de fimbriada, bir olguda ise ampulla bölgesinde lokalize olarak izlenmiştir. Bu çalışmada, *BRCA* pozitif olgularda erken seröz karsinomun en sık olarak fimbriada rastlandığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda seröz tubal karsinom tanısı almış 7 hasta içerisinde üçü fimbrial uç yerleşimli olarak saptanmıştır. Tubalardaki erken karsinomların varlığı, tubanın incelendiği kısmın farklı olması ve çalışma yapılan grubun özelliğine bağlı olarak oldukça değişiklik göstermektedir. Dolayısıyla gerçekleştirilen çalışmalarda standart bilgilere ulaşmak oldukça güçtür. Bugüne kadar yapılan çalışmalar özetlendiğinde erken tubal karsinomların sıklığının %1-2 kadar olduğu söylenebilir (38-41). Ancak *BRCA* pozitif hastalarda gerçekleştirilen bir başka çalışmada tubal malignensilerin sıklığının %10 olduğu belirtilmektedir (42).

Reitsma ve ark. (3) 2013 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, *BRCA* negatif ailelerdeki kadın hastalar ile yüksek riskli ve *BRCA* mutasyonu taşıyıcılarında risk azaltıcı salpingo-ooforektomi (RRSO) spesmenlerindeki prekürsör lezyonların varlığı, lokasyonları ve prevalansı araştırılmıştır. *BRCA* taşıyıcıları arasında RRSO

materyallerinde okült kanser prevalansı oldukça düşük olup %1.3 olarak belirlenmiştir. Daha önce rapor edilen çalışmalar incelendiğinde, bu oran çalışmada kullanılan olgu sayılarına göre değişiklik göstermektedir (%2-12) (40, 42-47). Ayrıca *BRCA* taşıyıcıları arasında %1 oranında STIC'e rastlanmıştır. Bu olgulardan ikisi *BRCA2* taşıyıcısı iken, biri *BRCA1* taşıyıcısı olarak belirlenmiştir (3). Geçmiş yıllarda gerçekleştirilen diğer çalışmalar incelendiğinde ise, *BRCA* taşıyıcılarında profilaktik olarak overlerin ve tubaların çıkarıldığı hastalarda STIC görülme oranı %3-12 arasında değişiklik göstermektedir ve STIC odakları özellikle fimbriyalı son kısımda sık olarak görülmektedir (40, 45, 48-50). Bizim çalışmamızda *BRCA* mutasyonu taşıyıcısı hastalar seçilmemiş olmasına rağmen, salpingo-ooforektomi materyallerinde STIC oranı %3,44 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda toplam altı adet STIC lezyonu saptanmış olup bunlardan ikisi fimbria, ikisi ampulla, biri istmus ve bir tanesi de sol tuba fimbriyal uçta ve over yüzeyinde endosalpingiozis odağında izlenmiştir.

BRCA pozitif 35-50 yaş aralığındaki hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada ise tedavi edilmeyen hastalarda ovaryan kanser oranı %22.7 olarak tespit edilmiştir (51). Ancak günümüzde, bu risk oranı RRSO tedavisiyle %0.68 oranına kadar düşürülmektedir (52). Bu sebeple son yıllarda *BRCA* mutasyonu taşıyan kadınlarda RRSO tedavisi pelvik seröz karsinom riskinin azaltılması amacıyla önerilmektedir. Çalışmamızda over seröz karsinom olgularının yaş ortalaması $55,5 \pm 13,06$ ve seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) hastalarının yaş ortalaması $57,5 \pm 14,40$ 'tır. STIC saptanan olguların yaş ortalamasının seröz over karsinomu yaş ortalamasından yüksek oluşu aslında bu lezyonun daha erken yaşlarda tespit edilmesi gerektiğini göstermektedir. STIC lezyonlarının karsinom varlığı oluşmadan tespit edilememesi, muhtemelen bilinen bir tarama yöntemine sahip olmayışımızdan kaynaklanmaktadır. Bu konuda ışık tutabilecek tek yöntem *BRCA* mutasyonu taşıyan kadınlarda uygulanan RRSO tedavisi ile elde edilecek sonuçlardır.

BRCA 1 ve 2 mutasyonuna sahip 593 kadının RRSO materyallerinin ve batın yıkama sıvılarının incelendiği bir çalışmada STIC görülme oranı %2 olarak belirlenmiştir. STIC rastlanan tüm hastalarda CA-125 seviyeleri ve pelvik görüntü bulguları normal olarak tespit edilmiştir (53). Çalışmamızda tüm gruplar arasında

STIC bulguları görülen hastaların oranı %3,44 olarak tespit edilmiş olup hastalarda CA-125 seviyeleri normal sınırlarda tespit edilmiştir.

Conner ve ark. (54) gerçekleştirdiği bir çalışmada *BRCA* pozitif kadınlara uygulanan RRSO sonrasında tubalar SEE-FIM protokolüne göre örneklenecek çeşitli neoplazilerin sıklıkları tanımlanmıştır. Bu çalışmada *BRCA1* mutasyonu taşıyan hastalar arasında RRSO sonrasında en sık rastlanan neoplazi %5-6 oranında adneksiyal neoplazi olup %9 oranında tubal intraepitelyal neoplazi belirlenmiştir.

STIC olgularının hemen tümünde *P53* mutasyonuna rastlanmaktadır (6, 25). Hem STIC, hem ovaryan karsinomlu olgularda *p53* mutasyonu tümörün primer orijininin saptanmasında yardımcı bir belirteçtir. Buna ek olarak bazı durumlarda tubada bulunan *p53* mutasyonuna overlerde rastlanmamaktadır. Bir çalışmada non-invaziv seröz tubal neoplaziler 3 paternde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre *p53* pozitif non-invaziv seröz tubal neoplazilerde grup 1 değişken atipi ile birlikte psödostratifiye, kohezif görünümlü hücrelerden oluşmaktadır. Grup 2 ise belirgin sitolojik atipili, stratifiye ve diskohezif hücrelerden oluşmaktadır. Grup 3'te belirgin atipi ile beraber dağınık, polarize olmayan kümeler oluşturan hücreler izlenmektedir (55). Çalışmamızda 6 adet STIC lezyonunun 5'i *p53* pozitif boyanmış olup sadece bir adet olguda *p53* negatifliği tespit edilmiştir.

Endometrial karsinomlar tüm jinekolojik kanserler içerisinde en sık izlenen grup olma özelliğini sürdürmektedir. Hastaların prognozu ve tedavi yaklaşımları açısından evrelerinin tam ve doğru tayin edilmesi önem arz etmektedir. Örneğin FIGO 1988 evrelemesine göre evre 3A grubu tüm endometrial kanserlerin içerisinde %3,7 sıklıkla izlenirken bu oran FIGO 2009 evreleme sistemine göre %2,6'ya gerilemiştir (56). Yine 2010 yılında yapılan bir çalışmada endometrial karsinom nedeni ile opere edilen 49 hastadan üçünde (%6,12) tubada tümör varlığı gösterilmiş ve evre 3A olarak tespit edilmiştir (57). Ancak bu çalışmada tubalar randomize kesitler alınarak örneklenmiş, tubanın tamamı incelenmemiştir. Çalışmamızda ise SEE-FIM protokolüne göre tubaların tamamı örneklenmiş olup endometrial karsinom izlediğimiz 116 olgunun 11'inde (%9,48) tubal tutulum izlenmiştir. Çalışmamızda tubal tutulumu olan Evre 3A hastaların değerlendirmeye alındığı bu iki çalışma arasında, tubanın tamamının örneklenmesinin evre değerlendirme açısından

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir (p=0,239).

Seröz over karsinomlarında evreleme, hastanın prognozu ve tedavi belirleme açısından önem arz etmektedir. Yakın zamanda yapılmış epidemiyolojik bir çalışmada 12400 seröz over karsinomlu hasta evrelerine göre sınıflandırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 1271 hasta (%10,3) evre I, 915 hasta (%7,4) evre II, 6769 hasta (%54,5) evre III ve 3263 hasta (%26,3) evre IV olarak sınıflandırılmıştır (58). Bu çalışmada tubalar randomize olarak örneklenmiştir. SEE-FIM yöntemini kullandığımız çalışmamızda 31 seröz over karsinomu hastası mevcut olup bunlardan 5'i (%16,1) evre I, 11'i (%35,4) evre II, 8'i (%25,8) evre III, 7'si (%22,5) evre IV olarak izlenmiştir. Bu iki grup karşılaştırıldığında tubanın tümünün örneklendiği çalışmamızda evre 2A olgu sıklığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.

Seröz tubal karsinomlar hakkında kısıtlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte tüm jinekolojik kanserler içerisinde % 0,3 sıklıkta izlendiği bildirilmektedir (9). Çalışmamızda 167 jinekolojik kanser hastasının içerisinde 7 tanesi (%4,26) seröz tubal karsinom tanısı almıştır. Bazı diğer geniş serilerde de bu oranın artış gösterme eğiliminde olduğu bilinmektedir. Bazı küçük boyutlu primer seröz tubal karsinom olgularında tümöral hücrelerin over ve peritona dökülüp buralarda büyük kitleler oluşturarak, tubal orijini maskeleyiği düşünülmektedir (25). Baekelandt ve ark. (59) yaptığı geniş klinikopatolojik bir çalışmada seröz tubal karsinomlu hastaların % 27'si evre I, %22'si evre II, %35'i evre III, %12'si evre IV olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise yedi seröz tubal karsinom hastasının ikisi (%28,5) evre I, biri (%14,28) evre II, ikisi (28,5) evre III, ikisi (28,5) evre IV olarak tespit edilmiştir.

Sekonder tümörlerden tubal tutulum yapan grubun çoğunluğunu ovaryan ve endometrial grup oluşturmaktadır. Disseminasyon yoluyla periton aracılığıyla tubaları tutabilen gastrik karsinomlar ve hematojen yolla yayılabilen meme karsinomları da tubaya metastaz yapabilen diğer tümörlerdendir. İster jinekolojik ister non-jinekolojik olsun metastatik tümörler serozayı tutma eğilimindedirler. Ancak lenfatik yolla olan metastazlarda mukoza ve müküler tabakada tutulum görülebilir. Çalışmamızda seröz over karsinomları (%40,7) ve endometrial karsinomlar (%18,5) tubaya komşuluk yoluyla metastaz yapan tümörler arasında en sık olanlarıdır. Ayrıca ekstrapelvik organlardan metastaz yapmış üç adet hasta

mevcut olup bunlardan ikisi meme karsinomu, biri ise gastrik adenokarsinom metastazıdır. Seröz over ve tubal karsinomlarda fimbrial yerleşim açısından önemli bir bulgu tespit edilmemiştir. Tubada serozal tutulum açısından endometrial karsinomlar (%57,1) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Biz bu çalışmada SEE-FIM yöntemiyle örneklenen tubalarda gözlenen patolojik lezyon sıklığını, literatürde randomize yöntemle tuba örnekleme yapıldığı çalışmalarda patolojik lezyon sıklığı ile karşılaştırdık. Çalışmamızda seröz over karsinomlarında tubal tutulumun, randomize tubal örnekleme yapılan çalışmalara göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Ayrıca bazı benign lezyonlara eşlik eden STIC olguları tespit edilmiştir.

Bu nedenlerle hem benign hem malign nedeni salpingo-ooforektomi materyallerinde tubaların tamamının örnekleme için uygun olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1.Çalışmaya 116 (%70,7) endometrial karsinom, 31 (%18,9) seröz over karsinomu, 5 (%3,04) seröz borderline tümör, 6 (%3,65) seröz kistadenom, 7 (%4,26) seröz tubal karsinom, iki (%1,21) primer peritoneal seröz karsinom, 7 adet metastatik karsinom ve 156 adet leiomyoma uteri olgusu dahil edilmiştir.
2. Over seröz karsinom olgularının yaş ortalaması $55,5\pm 13,06$ ve seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) hastalarının yaş ortalaması $57,5\pm 14,40$ olarak saptanmıştır.
- 3.Ovaryan seröz tümör hastalarının 30'u (%96,7) yüksek grade, biri (%3,2) düşük grade'lidir.
- 4.Seröz tubal karsinom hastalarının 6'sı (%85,71) yüksek grade, biri (14,2) düşük grade'lidir.
- 5.Tümöral nedenli yapılan salpingo-ooforektomilerde STIC oranı %3,44 olarak tespit edilmiştir. Toplam altı adet STIC lezyonu saptanmış olup bunlardan ikisi fimbria, ikisi ampulla, biri istmus ve bir tanesi de sol tuba fimbrial uçta ve over yüzeyinde endosalpingiozis odağında izlenmiştir.
- 6.Çalışmamızdaki yedi tubal karsinom olgusundan ikisinde STIC'e rastlanırken; 42 ovaryan karsinomun birinde STIC izlenmiştir. Peritoneal karsinomlu iki olguda STIC izlenmemiş olup geri kalan üç adet STIC lezyonu overde hemorajik korpus luteum, intramural yerleşimli leiomyoma uteri ve seröz kistadenofibrom gibi benign patolojiler ile birliktelik göstermektedir.
- 7.Çalışmamızda, seröz over karsinomlu olgular arasında evre 2A olanların sıklığı, literatürde bildirilen evre 2A olgu sıklığına göre yüksek olarak saptanmıştır.
- 8.Over ve tubalarda endometriozis varlığı ve endometrial karsinom birlikteliğinin yaş faktöründen bağımsız olarak karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p= 0.582$).
- 9.Tubada serozal tutulum açısından endometrial karsinomlar (%57,1) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer tümörlerde tubada serozal tutulum %14 ile %54 arasında değişen değerlerdedir.

10. Endometrial karsinom izlediğimiz 116 vakanın 11'inde (%9,48) tubal tutulum izlenmiştir. Tubal tutulumu olan Evre 3A hastalar değerlendirmeye alındığında, tubanın tamamının rnekleşmesinin evre değerlendirme açısından diğer randomize örneklendiği çalışmayla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir ($p=0,239$).

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96.
2. Roh MH, Kindelberger D, Crum CP. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):376-383.
3. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk J, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *European journal of cancer.* 2013;49(1):132-141.
4. Mahe E, Tang S, Deb P, Sur M, Lytwyn A, Daya D. Do deeper sections increase the frequency of detection of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in the "sectioning and extensively examining the FIMbriated end" (SEE-FIM) protocol? *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(4):353-357.
5. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):230-236.
6. Carlson W, Elke AM, Parast MM, Michelle S, Hirsch Y, Michael GM, David K, Christopher PC. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(25):4160-4165.
7. Jarboe EA, Folkins AK, Drapkin R, Ince TA, Agoston ES, Crum CP. Tubal and ovarian pathways to pelvic epithelial cancer: a pathological perspective. *Histopathology.* 2008;53(2):127-138.
8. Kurman R, Shih M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm. *Human Pathology.* 2011;42(7):918–931.

9. Hellstrom AC, Auer G, Silfversward C, Pettersson F. Prognostic factors in malignant mixed müllerian tumor of the fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer*. 1996;6:467-72.
10. Rabczynski JK, Kochman AT. Primary cancer of the fallopian tube with transitional differentiation. Clinical and pathological assessment of 6 cases. *Neoplasma*. 1999;46:128-31.
11. Sasano H, Sato S, Yajima A, Akama J, Nagura H. Adrenal rest tumor of the broad ligament: case report with immunohistochemical study of steroidogenic enzymes. *Pathol Int*. 1997;47(7):493-496.
12. Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone Elsevier; 2011.
13. *Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers*. Saunders: Elsevier; 2015.
14. Aytekin Y, Solakoğlu S. *Temel Histoloji*. 10. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.
15. Mutter G, Prat J. *Pathology of the Female Reproductive Tract*. 3th ed. USA: Springer Science; 2014.
16. Female Reproductive System. <http://fbt.cz/en/skripta/viii-rozmnozovaci-soustavy/1-zenske-pohlavni-organy-tehotenstvi-a-porod/html> [28/04/2015].
17. Tavassoli F, Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
18. Garg K, Levine DA, Olvera N, Dao F, Bisogna M, Secord AA, Berchuck A, Cerami E, Schultz N, Soslow RA. BRCA1 immunohistochemistry in a molecularly characterized cohort of ovarian high-grade serous carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(1):138-146.
19. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, Gille JJ, Jongsma AP, Pals G, Kenemans P, Verheijen RH. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001;195(4):451-456.

20. Kurman RJ, Shih IM. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. Shifting the Paradigm. *Human Pathology*. 2011;42(7):918-931.
21. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433-443.
22. Marquez RT, Baggerl KA, Patterson AP, Liu J, Broaddus R, Frumovitz M, Atkinson EN, Smith DI, Hartmann L, Fishman D, Berchuck A, Whitaker R, Gershenson DM, Mills GB, Bast RC, Lu KH. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res*. 2005;11(17):6116-6126.
23. Sehdev A, Kurman RJ, Kuhn E, Shih IM. Serous tubal intraepithelial carcinoma upregulates markers associated with highgrade serous carcinomas including Rsf-1 (HBXAP), cyclin E and fatty acid synthase. *Mod Pathol*. 2010;23(6):844.
24. Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih IM. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(6):829-836.
25. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(2):161-169.
26. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IM, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1407-1416.
27. Crum CP, Nucci M, Lee K R. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. 2nd ed. USA: Elseiver Saunders; 2011.
28. Fallopian Tube. <http://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Macroscopic-Cut-Up/Specimen/Gynaecology-and-perinatal/Fallopian-tube>. [28/04/2015].

29. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2011;120(3):470-473.
30. Salvador S, Gilks B, Kobel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(1):58-64.
31. Seidman JD. The presence of mucosal iron in the fallopian tube supports the "incessant menstruation hypothesis" for ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(5):454-8.
32. Auersperg N. The stem-cell profile of ovarian surface epithelium is reproduced in the oviductal fimbriae, with increased stem-cell marker density in distal parts of the fimbriae. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2013;32(5): 444-453.
33. Song M, Karabina SA, Kavtaradze N, Murphy AA, Parthasarathy S. Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and the mesothelial inflammatory response. *Fertil Steril*. 2003;79 Suppl 1:789-794.
34. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valckx D, Vander Perre S, Meuleman C, Mihalyi A, Mwenda JM, Mathieu C, D'Hooghe TM. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1667-1675.
35. Yu HC, Lin CY, Chang WC. Increased association between endometriosis and endometrial cancer. *Int. J. Gynecol Cancer*. 2015; 25(3):447-452.
36. Lee S, Nelson G, Duan Q, Magliocco AM, Duggan MA. Precursor lesions and prognostic factors in primary peritoneal serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(6):547-55.

37. Tolcher MC, Swisher EM, Medeiros F, Lima JF, Hilderbrand JL, Donovan JL, Garcia RL, Cliby WA, Dowdy SC. Characterization of precursor lesions in the endometrium and fallopian tube epithelium of early-stage uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34(1):57-64.
38. Agoff SN, Mendelin JE, Grieco VS, Garcia RL. Unexpected gynecologic neoplasms in patients with proven or suspected BRCA-1 or -2 mutations: implications for gross examination, cytology, and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(2):171-178.
39. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(10):1283-1289.
40. Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecologic Oncology*. 2002;87(1):52-56.
41. Paley PJ, Swisher EM, Garcia RL, Agoff SN, Greer BE, Peters KL, Goff BA. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecologic Oncology*. 2001;80(2):176-180.
42. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, Komaromy M, Beattie M, Ziegler J. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(1):127-132.
43. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim-Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa-Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni-Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, Weitzel J, Sun P, Narod SA, Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study G. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Jama*. 2006;296(2):185-192.

44. Evans DG, Clayton R, Donnai P, Shenton A, Lalloo F. Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk. *European journal of human genetics*. 2009;17(11):1381-1385.
45. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, Feltmate CM, Berkowitz RS, Muto MG. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3985-3990.
46. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL, Prevention, and Observation of Surgical End Points Study. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *The New England journal of medicine*. 2002;346(21):1616-1622.
47. Rabban JT, Barnes M, Chen LM, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Ovarian pathology in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations, emphasizing the differential diagnosis of occult primary and metastatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(8):1125-1136.
48. Hirst JE, Gard GB, McIlroy K, Nevell D, Field M. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(5):826-829.
49. Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B, Spatti G, Radice P, Manoukian S. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(10):1222-1230.
50. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, Brunell C, Burnell M, Side L, Gessler S, Saridogan E, Oram D, Jacobs I, Menon U. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(7):814-824.

51. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*. 1995;56(1):265-271.
52. Olopade OI, Artioli G. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *The breast journal*. 2004;10 Suppl 1:5-9.
53. Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, Kauff ND, Brown CL, Dao F, Otegbeye E, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Levine DA, Gardner GJ. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(9):1603-1611.
54. Conner JR, Meserve E, Pizer E, Garber J, Roh M, Urban N, Drescher C, Quade BJ, Muto M, Howitt BE, Pearlman MD, Berkowitz RS, Horowitz N, Crum CP, Feltmate C. Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-oophorectomy in women with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations. *Gynecologic oncology*. 2014;132(2):280-286.
55. Khoo U-S, Shen D-H, Wing-Cheuk WR, Nga-Yin CA. Gynaecological cancers in genetically susceptible women: new thoughts on tubal pathology. *Diagnostic Histopathology*. 2009;15(12):545-553.
56. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Wright JD. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1141-1149.
57. Kabukcuoglu S, Ozalp SS, Yalcin OT, Colak E, Abubakar AA. Comparison of histopathologic classification and surgical evre by cytokeratin 8 and cytokeratin 18 in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(6):641-644.
58. Plaxe SC. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):459 e451-458.
59. Baekelandt M, Jorunn Nesbakken A, Kristensen GB, Trope CG, Abeler VM. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer*. 2000;89(10):2076-2084.

