



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRİMER EPİTELYAL VE METASTATİK OVER
TÜMÖRLERİNDE SATB2 EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Esra ÖZ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Zehra BOZDAĞ**

MAYIS-2017

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRİMER EPİTELYAL VE METASTATİK OVER
TÜMÖRLERİNDE SATB2 EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Esra ÖZ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Zehra BOZDAĞ**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

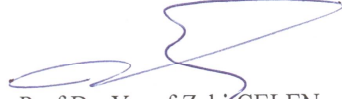
TEZİN ADI

Primer Epitelyal ve Metastatik Over Tümörlerinde SATB2 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

Dr. Esra ÖZ

22/05/2017

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Metin KARAKÖK
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Zehra BOZDAĞ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Metin KARAKÖK
2. Yrd. Doç. Dr. Zehra BOZDAĞ
3. Yrd. Doç. Dr. Mehmet SÖKÜCÜ

I. ÖNSÖZ

Tezimi hazırlamamda ve uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan ve bu zorlu sürecin her aşamasında bana yol gösteren değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Zehra BOZDAĞ'a, ihtisas eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan değerli hocalarımdan anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Metin KARAKÖK'e, Prof. Dr. Suna ERKILIÇ'a, Prof.Dr. Kemal BAKIR'a, Yrd. Doç. Dr. Sibel CANGI'ye, istatistik analizlerimi yapan Biyoistatistik Uzmanı Tanyeli GÜNEYLİGİL'e, tez aşamasında emeği geçen Patoloji Anabilimdalı arşiv teknisyeni Hüseyin KIZILIRMAK'a ve immunohistokimya teknisyeni Deniz YAMAN'a, iki yıl boyunca beraber çalıştığım ve hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşım Zeynep BAYRAMOĞLU'na ve asistanlık süresince desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarıma ve tüm patoloji personeline, tez hazırlık aşamasında her konuda bana destek olan kardeşim Mine İŞÇİMEN'e, bu zorlu süreci benim için desteği ile kolaylaştıran eşim Güner ÖZ'e ve varlığıyla bana güç veren kızım Irmak' a sonsuz teşekkürler...

Dr. Esra ÖZ

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Overin Anatomisi	4
2.2.1. Puberte Öncesi Overin Anatomisi.....	4
2.2.2. Erişkin Overin Anatomisi	4
2.2.3. Postmenopozal Dönemde Overin Anatomisi	4
2.2.4. Overlerin Kanlanması	5
2.2.5. Over Lenfatikleri	5
2.2.6. Over Sinirleri	6
2.3. Over Histolojisi	6
2.4. OVER TÜMÖRLERİ	8
2.4.1. Over Tümörlerinin Sınıflaması (DSÖ 2014).....	8
2.5. Epitelyal Tümörler	13
2.5.1. Seröz Tümörler	13
2.5.1.1. Seröz Kistadenom ,Adenofibrom ve Yüzey Papillom	13
2.5.1.2. Seröz "borderline" Tümör(SBT);Atipik Proliferatif Seröz Tümör(APST).....	14
2.5.1.3. Seröz "Borderline" Tümör-Mikropapiller Varyant/Non-İnvaziv Düşük Dereceli Seröz Karsinom.....	16

2.5.1.4. Düşük Dereceli Seröz Karsinom.....	17
2.5.1.5. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom.....	17
2.5.2. Müsinöz Tümörler	19
2.5.2.1. Müsinöz Kistadenom/Adenofibrom	19
2.5.2.2. Müsinöz "Borderline" Tümör/ Atipik Proliferatif Müsinöz Tümör	20
2.5.2.3. Müsinöz Karsinom	21
2.5.3. Endometrioid Tümörler	23
2.5.3.1. Endometriotik Kist	23
2.5.3.2. Endometrioid Kistadenom/Adenofibrom	23
2.5.3.3. Endometrioid "Borderline" Tümör/Atipik Proliferatif Endometrioid Tümör	23
2.5.3.4. Endometrioid Karsinom.....	24
2.5.4. Berrak Hücreli Tümörler	26
2.5.4.1. Berrak Hücreli Kistadenom/Adenofibrom.....	26
2.5.4.2. Berrak Hücreli "Borderline" Tümör/Atipik Proliferatif Berrak Hücreli Tümör	27
2.5.4.3. Berrak Hücreli Karsinom.....	27
2.5.5. Brenner Tümörler	28
2.5.5.1. Brenner Tümör	28
2.5.5.2. "Borderline" Brenner Tümör/Atipik Proliferatif Brenner Tümör	29
2.5.5.3. Malign Brenner Tümör	30
2.5.6. Serömüsinöz Tümörler	31
2.5.6.1. Serömüsinöz Kistadenom/Adenofibrom.....	31
2.5.6.2. Serömüsinöz "Borderline" Tümör/Atipik Proliferatif Serömüsinöz Tümör	31
2.5.6.3. Serömüsinöz Karsinom	32
2.5.7. Andiferansiye Karsinom	32
2.5.8. Sekonder Tümörler	33
2.5.8.1. İntestinal	33
2.5.8.2. Gastrik	34

2.5.8.3. Pankreatobiliyer	34
2.5.8.4. Apendiks	34
2.5.8.5. Meme	35
2.5.8.6. Diğerleri	35
2.6. Over Tümörleri, Fallop Tüpü Ve Primer Peritoneal Karsinomun Tnm ve Fıgo Klasifikasyonu (DSÖ 2014).....	36
2.7. Evre Grupları	38
3. MATERYAL VE METOD.....	39
3.1. Materyal	39
3.2. Metod	39
3.2.1. İmmunhistokimya	39
3.2.2. İmmunreaktivitenin Değerlendirilmesi	40
3.2.3. İstatiksel İncelemeler	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58

III. ÖZET

PRİMER EPİTELYAL VE METASTATİK OVER TÜMÖRLERİNDE SATB2 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esra ÖZ

**Uzmanlık Tezi, Patoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Zehra BOZDAĞ
Mayıs 2017, 72 sayfa**

Over kanseri 2. en sık görülen jinekolojik kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde dünya genelinde yedinci sıradadır. Primer ve metastatik over tümörlerinde ayırıcı tanı, bazı olgularda sorun olabilmektedir.

SATB2 (The special AT-rich sequence-binding protein 2) büyüme ve gelişme için önemli matriks ilişkili bir proteindir. SATB2, 2003'te keşfedildiğinden beri bu proteinin rolünü araştıran çalışmalarda hızlı bir artış izlenmektedir. Çalışmalar SATB2'nin kolorektal karsinomlar için sensitif ve son derece spesifik bir belirteç olduğunu göstermiştir. Buna dayanarak, kolorektal kökenli metastatik over tümörlerinde, kullanışlı bir immunohistokimyasal belirteç olduğu düşünülmektedir. SATB2 ekspresyonu, ayrıca akciğer, meme, pankreas, renal, laringeal, özefageal ve kemik kanserlerinde de bildirilmiştir.

Bu çalışmada, primer epitelyal ve metastatik over tümörlerinde SATB2 ekspresyonunun varlığını ve histolojik alt tipler arasındaki önemini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya dahil edilen olgular, 2004-2017'de Gaziantep Üniversitesinde, Patoloji Bölümü arşivinden elde edildi. Çalışma grubunu, 148 adet primer epitelyal over tümörü ve 29 adet metastatik over tümörü oluşturdu. Immunohistokimyasal olarak SATB2 antikoru, otomatik immunohistokimya boyama cihazı (Ventana Ultra Auto-Stainer) ile çalışıldı. Tümör hücrelerinin %1'inden fazlasında, nükleer SATB2 ekspresyonu pozitif kabul edildi. Normal kolon dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Müsinöz karsinomların %54.5'i, endometrioid karsinomların %51.7'si, yüksek dereceli seröz karsinomların %18.2'si, borderline müsinöz tümörlerin %17.9'u, borderline seröz tümörlerin %6.7'si ve metastatik overyan tümörlerin %51.7'si SATB2 ile pozitif ekspresyon gösterdi. SATB2 ekspresyonu varlığı primer epitelyal over tümörleri için spesiflik göstermedi. Kolon, meme, üst gastrointestinal sistem ve apendiks kaynaklı metastatik over karsinomları, değişen oranlarda SATB2 ekspresyonu gösterdi. Kolon karsinomlarının tamamında, literatür ile uyumlu olarak SATB2 ile ekspresyon saptandı. Metastatik grupta, SATB2 ekspresyonu gösteren az sayıdaki olgu, kökeni hakkında istatistiksel analiz için kesin bir sonuca imkan vermedi.

Çalışmamız, SATB2 ekspresyonunu, metastatik overyan karsinoma ek olarak, primer epitelyal over tümörlerinde de değerlendiren ilk çalışmadır. Primer ve metastatik over tümörlerinde farklı oranlarda SATB2 ekspresyonunu tespit ettik. Alt gruplarda, SATB2 spesifliğini göstermek için, geniş ölçekli daha ileri çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: metastatik, over tümörü, primer, SATB2

IV. ABSTRACT

THE EVALUATION OF SATB2 EXPRESSION IN PRIMARY EPITHELIAL AND METASTATIC TUMORS OF THE OVARY

Dr. Esra OZ

Residency Thesis, Department of Pathology

Supervisor: Assistant Professor Zehra BOZDAG

May 2017, 72 Pages

Ovarian cancer is the second most common gynecologic cancer in women and the seventh most common cause of cancer death worldwide. Differential diagnosis between primary and metastatic neoplasm can be problematic in some cases.

The special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2) is a nuclear matrix-associated protein that is important for growth and development. SATB2 was discovered in 2003, and till now there has been a rapid increase in studies investigating the roles of this protein. SATB2 was shown to be a sensitive and highly specific marker for colorectal carcinomas (CRCs). Based on this, it recommended a useful immunohistochemical marker for metastatic ovarian tumor of colorectal origin. SATB2 expression also reported in lung, breast, pancreas, renal, laryngeal, esophageal carcinomas and bone cancers.

In this study we aimed to evaluate SATB2 expression in primary epithelial and metastatic ovarian tumors, and determine its significance between subtypes.

The samples included in this study were obtained from the archives of Pathology Department, at Gaziantep University from 2004 to 2017. The study group consisted of 148 cases of primary epithelial tumor and 29 cases of metastatic ovary tumor. Immunohistochemical antibody of SATB2 was studied using an automated immunohistochemistry-staining device (Ventana Ultra Auto-Stainer). The nuclear staining for SATB2 were accepted as positive if more than 1% of tumor cells are positive. Normal colon tissue was used as a positive control.

54.5% of mucinous carcinomas, 51.7% of endometrioid carcinomas, 18.2% of high grade serous carcinomas, 17.9 of borderline mucinous tumors, 6.7% of borderline serous tumors and 51.7% of metastatic ovarian tumors showed SATB2 immunopositivity. SATB2 expression showed no spesifity for all the subgroups.

Metastatic ovarian tumors consisted of colon, breast, upper gastrointestinal system and appendiks also showed SATB2 expression in different rates. All of the colorectal carcinomas showed SATB2 positivity compatible with the literature. The small number of cases with positive SATB2 expression in metastatic group did not allow for any firm conclusions on its origin for the statistical analyses.

To best of our knowledge, our study is the first study that shows SATB2 expression in primary ovarian tumors in addition to metastatic ovarian carcinomas. We determined SATB2 in all groups of primary and metastatic ovarian tumors. Further studies including larger scales are warranted to show SATB2 spesifity for the subtypes.

Keywords: metastatic, ovary tumor, primary, SATB2

V. KISALTMALAR

EMA	: Epitelyal membran antijen
Ber-EP4	: Epithelial cell adeshion molecule (Ep-CAM)
CA-125	: Carbohydrate Antigen 125
NOS	: Başka türlü spesifikliğe edilemeyen
BRCA	: Meme Kanseri
BBA	: Büyük büyütme alanı
WT1	: Wilms Tümör Geni 1
PAX8	: Paired Box Trascription Factor 8
P53	: Tümör Protein 53
P16	: cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CK 7	: Sitokeratin 7
CK 20	: Sitokeratin 20
CDX2	: Kauda ilişkili homeobox gen “Caudal related homeobox gene”
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
B72.3	: Tumor-associated glycoprotein 72 (TAG-72)
CD15	: 3-fucosyl-N-acetyl-lactosamine
AFP	: Alfa Feto Protein
Leu-M1	: 3-fucosyl-N-acetyl-lactosamine(CD15)
P63	: Transformation-related protein 63
S100P	: Calcium Binding Protein P
GATA3	: GATA Binding Protein 3
GCDFP15	: Gross Cyclic Disease Fluid Protein-15
HPV	: Human Papilloma Virus
H&E	: Hematoksilen&Eozin
FIGO	: Federation of International Gynecologic Pathology
PBS	: Phosphate buffered solution
GİS	: Gastrointestinal sistem
SCC	: Skuamöz hücreli karsinom
ER	: Östrojen
PR	: Progesteron

- Dpc4** : Deleted in Pancreatic Cancer, Locus 4
ERK5 : Extracellular-signal-regulated kinase 5
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Endometrioid/endometrioid benzeri ve/veya müsinöz diferansiasyon İle birlikte primer ve sekonder overyan tümörlerin immunohistokimyasal özellikleri	35
Tablo 2. SATB2'nin 177 primer epitelyal ve metastatik over tümörlü olguda ekspresyonu	50
Tablo 3. Primer epitelyal ve metastatik over tümörlerinde olgu sayısı dağılımları	50
Tablo 4. Primer epitelyal ve metastatik over tümörlerinde SATB2 ekspresyon paterni ve gruplar arasındaki ilişki	51
Tablo 5. Primer epitelyal ve metastatik over tümörlerinde SATB2 ekspresyonunun gruplar arasındaki dağılımı ve ilişkisi	51

VII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. SATB2 ile orta şiddette 1(+) ekspresyon gösteren yüksek dereceli seröz karsinom (x100 ve x400).....	43
Resim 2. SATB2 ile ekspresyon göstermeyen düşük dereceli seröz karsinom (x100).....	43
Resim 3. SATB2 ile ekspresyon göstermeyen non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom(x100).....	44
Resim 4. SATB2 ile zayıf 1(+) ekspresyon gösteren "borderline" seröz tümör (x100 ve x400).....	44
Resim 5. SATB2 ile kuvvetli 2(+) ekspresyon gösteren endometrioid karsinom (x100)	45
Resim 6. SATB2 ile kuvvetli 3(+) ekspresyon gösteren müsinöz karsinom (x100).....	45
Resim 7. SATB2 ile kuvvetli 3(+) ekspresyon gösteren "borderline" müsinöz tümör (x100).....	46
Resim 8. SATB2 ile orta şiddette 1(+) ekspresyon gösteren berrak hücreli karsinom (x100 ve x400).....	46
Resim 9. SATB2 ile ekspresyon göstermeyen malign Brenner tümörü(x100)...	47
Resim 10. SATB2 ile kuvvetli 3(+) ekspresyon gösteren kolon adenokarsinom metastazı (x100).....	47
Resim 11. SATB2 ile zayıf 1(+) ekspresyon gösteren meme karsinom metastazı (x100 ve x400).....	48
Resim 12. SATB2 ile kuvvetli 3(+) ekspresyon gösteren üst GİS kökenli(mide) karsinom metastazı(x100).....	48
Resim 13. SATB2 ile kuvvetli 1(+) ekspresyon gösteren apendiks karsinom metastazı(x100).....	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri, dünya çapında kadınlarda altıncı en sık kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde yedinci sıradadır. Her yıl yaklaşık 204,000 yeni olgu ve 125,000 ölüm görülür (1). Over kanseri, jinekolojik kanserler içerisinde ise, ikinci en sık kanserdir (2). Genel olarak hastalık, paritenin düşük olduğu sanayileşmiş ülkelerde daha yaygındır. Ancak Japonya gibi düşük pariteye sahip ve overyan kanser oranı düşük, dikkat çeken istisnalar da vardır. İnsidans değişik etnik gruplar arasında geniş ölçüde değişir. Yaşam boyu risk Japonya'da %0,45 'ten İsveç' te %1,7 'ye kadar değişir. Over kanser oranları yaşla artar. ABD 'de, kadınlarda over kanseri ortalama tanı yaşı 63 olup 30 yaşın altında 100.000'de 3' ten az ve 75-79 yaşında 100.000'de 54 oranında görülür (3).

Malign over tümörleri, etyoloji, biyoloji ve klinik davranışı farklı başlıca 3 histopatolojik tümör kategorisine ayrılır. Bunlar; 1) yüzey epitelyal-stromal tümörler; 2)seks kord-stromal tümörler; ve 3) germ hücreli tümörlerdir. Genellikle basitçe "over karsinomları" olarak adlandırılan yüzey epitelyal stromal tümörler, tüm over kanserlerinin %95' ini oluştururlar (4). Over yüzey epitel tümörleri; hücre tipine (seröz, müsinöz, endometrioid vb), büyüme paternine (kistik, solid, yüzey), fibröz stroma miktarına, atipi ve invazyon parametrelerine bağlı olarak; benign, "borderline"(sınır) ve malign olarak sınıflandırılır (5).

Overlere metastatik hastalık oranını saptamak güçtür fakat tahminen tüm over kanserlerinin % 6-7'sini oluştururlar (6). Primer ve metastatik tümörlerin ayırıcı tanısını yapmak çok önemlidir çünkü prognoz ve tedavi tamamen farklıdır. Makroskopik, mikroskopik ve immunohistokimyasal özellikler bu tümörlerin ayırıcı tanısında çok önemlidir ancak bazı olgularda tüm bu özellikler üst üste biner ve histopatolojik kesin tanı mümkün olmayabilir (7).

SATB2 (The special AT-rich sequence-binding protein 2), 733 amino asit uzunluğunda, nükleer transkripsiyon faktörü ve yeni DNA bağlayıcı proteindir (8-10). SATB2, gen transkripsiyonu ve kromatinin yeniden düzenlenmesi ile ilişkilidir (11,12).

Önceki çalışmalar SATB2'nin beyin gelişimi, kraniofasiyal modelleme ve osteoblast diferansiasyonunda önemli roller oynadığını ve göstermiştir (13-17).

İmmunohistokimyasal çalışmalar, SATB2' nin sadece normal ve neoplastik osteoblastik dokuda değil aynı zamanda normal kolorektal ve apendisyal epitelde de güçlü olarak eksprese edildiğini göstermiştir (18). SATB2, ayrıca kök hücre gelişimi ile de ilişkilidir (19). SATB2' nin düşük ekspresyonunun ya da ekspresyon yokluğunun, kolorektal kanserde, malign davranış ve kötü prognoz işareti olduğu gösterilmiştir (20). SATB2'nin 2003'te keşfinden beri (16), bu proteinin rolünü araştıran çalışmalarda hızlı bir artış vardır (9, 14, 21). SATB2'nin kanserle ilişkisi giderek artmaktadır. Kolorektal, baş boyun ve kemik kanserleri, SATB2 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (22). SATB2'nin kolorektal, meme, laringeal ve oral karsinomlardaki rolünü değerlendirmede, son yıllardaki çalışmalar tartışmalı sonuçlar ortaya koymuştur (23-26).

Biz de bu çalışmamızda; epitelyal kökenli primer over tümörleri ve metastatik over tümörü nedeniyle opere edilen hastalara ait parafin doku örneklerinde, SATB2'nin immunohistokimyasal boyama yöntemi ile ekspresyonunu saptamayı, hem epitelyal tümörlerin kendi içerisinde hem de primer ve metastatik tümörler arasındaki SATB2 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki önemini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Overin Embriyolojisi

Fertilizasyondan yaklaşık 5 hafta sonra mezonefrozun ventral ve medial sınırları boyunca çölemik epitel (mezotelyum) kalınlaşması, genital çıkıntıyı oluşturur. Gonadal taslak bu epitelin ve altındaki mezenşimin proliferasyona devam etmesiyle oluşur. Aynı anda primordial germ hücreleri, 5. ve 6. embriyonik haftalarda yolk sac endoderminden genital çıkıntıya ulaşarak gonada göç eder. Bu hücreler (oogonia) mitotik aktiviteye uğrar ve midgestasyonel dönemde maksimum sayılarına ulaşır, daha sonra bunların üçte ikisi atreziye uğrar. Gestasyonun 12-15. haftalarında oogoniyalar miyozla bölünmeye başlar ve miyozun profaz evresinde durur, bunlara primer oosit denir.

İki ayda primitif gonad, over olarak ayırt edilir çünkü testisin aksine temelde değişmeyip varlığını sürdürür. Yedi ve 9. gestasyonel haftalarda overin dış tabakası primitif germ hücre tabakası ile daha az sayıda küçük pregranülosa hücre karışımından oluşan nihai korteksi oluşturmak üzere genişler. Oniki ile 15 haftada vasküler bağ dokusu septası, medüller mezenşimden korteksin iç kısmına doğru ışınal olarak yayılmaya başlar ve 20. haftada superfisyel kortekse uzanır. Korteks böylelikle oosit ve pregranülosa hücrelerinden (seks kordları) oluşan iki hücre grubuna ayrılmış olur. Eş zamanlı olarak pregranülosa hücreleri germ hücrelerinin etrafını tek tek sararak primordial folikülleri oluşturur. Folikülogenezis 14 ila 20. gestasyonel haftalarda korteksin iç kısmında başlar, erken neonatal dönemle birlikte korteksin dış tabakasına yayılmış olur. Preantral ve antral foliküllere mature olmuş bazı foliküller geç gestasyonel dönemde teka internayı oluşturan yoğun bağ dokusu hücreleri ile çevrelenir. Rete ovarii en erken 12. haftada hilusta belirir.

Gonadal seks kordlarının (overde pregranülosa hücreleri, testiste de sertoli hücreleri) nereden köken aldığı tartışmalı olmakla birlikte, son incelemeler daha çok mesonefrik kökenli olduğunu göstermektedir. Satoh'a göre; çölemik epitel hücrelerinden oluşmalarına rağmen, kord benzeri rudimenter yapılar, mesonefroz kökenli hücrelerden oluşan nihai seks kordları oluşmadan önce ortadan kaybolmaktadır.

2.2. Overin Anatomisi

Overler, çift olup uterusun her iki tarafında, pelvis yan duvarına yakın, broad ligamentin arkasında, rektumun önünde yer alır. Her bir over, mesoovarium adı verilen çift kat bir periton ile anterior (hilus) ucundan broad ligamanın arka tarafına, utero-overyan ligament ile medial ucundan ipsilateral uterus boynuzuna, infundibulopelvik ligament ile lateral ucundan üstten pelvis yan duvarına bağlanır. Overlerin broad ligamentin posterioruna yerleşimi ve overyan ligamentin tuba ile benzer ilişkisi, salphingo-ooferektomi spesmenlerinin yönünü belirlemede yardımcı olur.

2.2.1. Puberte Öncesi Overin Anatomisi

Yenidoğanda overler; ten rengi, ince, yassı yapıda olup gerçek pelvisin üstünde yer alır. Bazen düzensiz kenarlı ve lobule görünümde olabilir. Boyutları yaklaşık 1.3x0.5x0.3cm, ağırlığı 0.3 gramdan azdır. Bebeklik ve çocukluk çağı boyunca overler büyür, ağırlığının 30 katına ulaşır ve şekli değişir. Puberte ile birlikte boyutu, ağırlığı ve görünümü erişkin over ölçülerine ulaşır, gerçek pelviste uzanım gösterir. Dış yüzey ile kesit yüzeylerinin inspeksiyonunda özellikle yaşamın ilk birkaç ayı ile pubertede polikistik over hastalığındakine benzer belirgin kistik foliküller görülebilir.

2.2.2. Erişkin Overin Anatomisi

Erişkin overleri; oval yapıda, yaklaşık (3.0-5.0)x(1.5-3.0)x(0.6-1.5) cm boyutlarında, 5 ila 8 gr ağırlığındadır. Boyutu ve ağırlığı foliküler içeriklerine bağlı olarak oldukça değişkendir. Pembe-beyaz görünümlü, erken reproduktif dönemde genellikle pürüzsüz bir yüzeyi vardır, ancak daha sonra zamanla kıvrımlı olabilirler. Kesityüzlerinde ayırt edilebilir net olarak tanımlanmamış üç bölge vardır ki bunlar; dışta korteks, içte medulla ve hilustur.. Foliküler yapılar (kistik foliküller, korpus luteum, korpus albicans) korteks ve medullada tipik olarak görülebilir.

2.2.3. Postmenopozal Dönemde Overin Anatomisi

Overlerin boyutları; menopoz sonrası reproduktif dönemdeki boyutlarının yaklaşık yarısına iner. İçindeki overyan stromal hücre sayısına ve rezorbe olmamış korpus albicans içeriğine bağlı olarak, boyutları oldukça değişkendir. Menopoz sonrası overlerin büyük bir kısmı; büzüşmüş, kıvrımlı bir dış görünümde iken, bazıları da düzgün

yüzeyle ve uniform görülebilir. Overler, sert kıvamlı, belirgin olarak solid ve kesit yüzeyi soluk olmasına karşın, bazen kortekste değişik milimetrik çaplarda kistler (inklüzyon kistleri) görülebilir. Medullada, tipik olarak küçük beyaz renkte skarlar (korpus albicans) görülür. Medulla ve hilusta, kalın cidarlı kan damarları dikkati çekebilir.

2.2.4. Overlerin Kanlanması

Aortanın dalı olan a. ovarica, infundibulopelvik ligament ve mesovarium içerisinde seyrederek a. uterina'nın overyan dalı ile anastomoz yapacağı yere gelir. Bu kimerden çıkan yaklaşık on adet arteriel dal over hilusuna girer, ileri derecede kıvrılmaya başlar ve medulla boyunca uzanarak dallara ayrılır. Bu spiral arterler intimal düz kaslara uzunlamasına nüfuz eder. Kortikomeduller bileşkede meduller arterler ile arterioller; daha küçük, düz, over yüzeyine dik ve ışınal bir şekilde çıkarak kortekse penetre olan kortikal arteriollerle pleksus oluştururlar. Kortikal arterler dallanır ve birkaç kez anastomoz yaparak damarsal ağ yapısını şekillendirir. Bu yapılar, over foliküllerinin teka tabakalarındaki yoğun ağ oluştururan kapillerleri meydana getirir. İntraoveryan venler; arterleri takip eder, medullada genişlemeye ve kıvrılmaya başlar, overyan venlere dökülen hiler pleksusu oluşturur. Ovaryan venler ayrıca uterin venlerin dallarıyla anastomoz yaparlar. Sol overyan ve sağ overyan ven, sırasıyla sol renal ven ve vena cava inferiora açılır.

Postmenopozal kadınlarda, meduller kan damarları çok sayıda ve sıkı paketler halinde görülebilir, bu sebeple mikroskopik incelemede hemanjiom ile karıştırmamak gerekir. Ayrıca benzer damarların çoğu kalsifik olabilir ya da amiloid benzeri hyalen madde birikimine bağlı olarak kalın cidarlı, dar lümenli görülebilir.

2.2.5. Over Lenfatikleri

Overin lenfatikleri, esas olarak folliküllerin teka tabakalarından köken alır. Olgun follikülün granuloza tabakası, lenfatiklerden yoksun iken korpus luteumda zengin bir lenfatik ağ bulunur. Lenfatikler, overin stromasından geçerek, kan damarlarından bağımsız olarak, hilusta pleksus yapısına katılan daha geniş bir trunkusa açılır. Hilusta lenfatikler ile kan damarları helikal görünümdeki venin etrafında sarmal yapmadan önce yan yana gelir. Mesoovaryuma 4-8 adet efferent girerek, sırasıyla tuba

uterina ve uterin fundus dalları ile birleşerek, subovaryan pleksusu oluştururlar. Lenfatikler; overyan damarlarla birlikte seyrederek, psoas kası boyunca ve oradan da böbrek alt polü seviyesine denk gelen üst para-aortik lenf nodlarına drene olurlar. Bu nedenle; overlerin major lenfatik drenajı para-aortik lenf nodlarına sefalik yönde olur. Ancak, subovaryan pleksusu atlayan aksesuar yollar, broad ligamentin içinden geçerek internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf nodlarına drene olabileceği gibi bazı kadınlarda, round ligament üzerinden geçerek iliak ve inguinal lenf nodlarına drene olabilir.

2.2.6. Over Sinirleri

Overin sinirleri; infundibulopelvik ligament içinde ovaryan damarların etrafını ağ gibi sardığı semptomatik bir pleksustan çıkar. Tamamına yakını myelinsiz olan sinir lifleri, ovaryan arter ile birlikte over hilusundan giriş yapar. Küçük arter ve arteriollerleri saran ince terminal sinir lifleri, korteks ve medullaya girerek folikül çevresindeki pleksusları oluşturmak üzere sonlanır.

2.3. Over Histolojisi

Overin yüzey epiteli; tek sıralı, fokal psödostartifiye, modifiye peritoneal hücrelerden oluşur. Hücreler; aynı overde farklı alanlarda, yassı, küboidal, kolumnar ve farklı tiplerde olmak üzere çeşitlilik gösterir. Yüzey hücreleri stromadan belirgin bir bazal membranla ayrılır. Epitel son derece frajildir ve hemen daima ooforektomi spesmenlerinde erozyona uğrar (27). Bu epitel, keratin, epitelyal membran antijen (EMA), Ber-EP4, CA-125, desmoplakin, vimentin, östrojen ve progesteron reseptörleri, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) ile immunreaktiftir (5). Histokimyasal çalışmalar; yüzey epitelinde glikojenin yanı sıra, asit ve nötral mukopolisakkaritlerin varlığını göstermiştir.

Epitelyal inklüzyon glandları; yüzey epitelinin yüzeyle bağlantısının kaybolması sonucu, kortikal invajinasyonlardan gelişir. Sıklıkla kistleşirler. Epitelyal inklüzyon gland ve kistleri önceleri, çoğu yüzey epitelyal tümörün kökeni olarak düşünülüyordu, fakat son zamanlarda, yüksek dereceli seröz karsinomların çoğunun fallopian tüplerden ve çoğu berrak hücreli karsinom ve endometrioid karsinomların endometrioizisten geliştiğini destekleyen bulgular mevcuttur (27).

Walthard hücre yuvaları, kistik veya solid olabilir. Bunlar, mezoovaryumda, komşu mezosalpinkste veya over hilusunda yerleşirler ve muhtemelen mezotelyal natürde ürotelyal (bazen müsin salgılayan) bir epitelle döşelidir (5).

Kortikal ve meduller stroma birbirinin devamı ve benzer görünümde olup bu iki zon arası sınır net değildir. İğsi şekilli stromal hücreler, dar sitoplazmalıdır ve tipik olarak girdapsı yapılar oluşturur. Bunlar vimentin, aktin ve desmin ile sitoplazmik reaksiyon gösterir. Özellikle geç reproduktif ve postmenapozal dönemde ince sitoplazmik lipid damlaları, özel boyalarla gösterilebilir.

Stromada; luteinize stromal hücreler, enzimatik aktif stromal hücreler, desidual hücreler, düz kas hücreleri, endometrial stromal hücreler, matür adipositler, stromal leydig hücreleri ve nöroendokrin hücreler bulunabilir (27).

Over korteksinde doğumda yaklaşık 400.000 primordial follikül mevcuttur. Bunların 400'ü ovulasyonla maturasyona uğrarken, %99,9'u atreziye gider. Ortalama 28 gün süren her menstrüel siklusta ovaryumlar tarafından genellikle sadece bir ovum serbest bırakılır. Follikülogenezis, foliküler maturasyonun başında luteal faz ve devamında foliküler faz olarak sürer. Folliküllerin büyümesi esas olarak folikül hücrelerinin ve bununla birlikte primer oositin ve folikülü çevreleyen stromanın büyümesi ile olur. Folikül hücreleri tek tabakalı kübik hücreler haline geldiğinde, foliküle unilaminer primer folikül ismi verilir. Folikül hücreleri mitozla çoğalırlar ve çok katlı folikül epiteli ya da granüloza tabakasını oluşturarak multilaminer primer folikülü oluştururlar. Oosit en az üç farklı glikoproteinden oluşan zona pellusida denen kalın bir örtü ile çevrelenmiştir. Folikül çevresindeki stroma farklılaşma göstererek hormon sekrete eden hücrelerden oluşan teka interna ve esasen bağ dokusu içerikli teka eksterna tabakalarını oluşturur (28). Teka interna ile granüloza hücreleri arasında kalın bir bazal membran mevcuttur. Follikül gelişimi esnasında hücreler arası boşluklarda follikül sıvısı toplanmaya başlar ve bu boşluklar birleşerek antrumu oluştururlar. Bu aşamaya sekonder (veziküler) follikül adı verilir. Gelişim devam ederek granüloza tabakası hücreleri, follikül duvarında bir alanda yoğunlaşır ve oositi de içeren kümülüs ooforus adı verilen bir tepecik oluştururlar. Bu yapı, follikül antrumuna doğru uzanır ve oosit büyümesi sona erer. Ovulasyondan önceki son aşama olan Graff follikülü, ortalama 2,5 cm çaptadır ve overin dış yüzünden görülebilen dışarı doğru şişkinlik yapan saydam bir vezikül şeklindedir. Ovulasyon sonrasında granuloza ve teka

hücrelerinde luteinizasyon artar ve korpus luteum oluşur. Siklus sonunda fertilizasyon olmamışsa, çevre bağ doku regrese olur, korpus luteumu sarar ve zamanla skar dokusu olan korpus albikansa dönüşür. Overin hilus hücreleri; morfolojik olarak testiküler leydig hücrelerine benzer. Bu hücreler fetal yaşamda vardır fakat çocukluk döneminde yoktur. Pubertede tekrar görülür ve tüm postmenapozal kadınlarda görülebilir. Sayısı ve lokalizasyonu oldukça değişkendir, gebelikte ve menopozdan sonra sayısı artar (29-31).

2.4. Over Tümörleri

2.4.1. Over Tümörlerinin Sınıflaması (DSÖ 2014)

Epitelyal Tümörler

Seröz Tümörler

Benign

Seröz kistadenom

Seröz adenofibrom

Seröz yüzey papillom

"Borderline"

Seröz "borderline" tümör/Atipik proliferatif seröz tümör

Seröz "borderline" tümör-mikropapiller varyant/Non-invaziv düşük dereceli

seröz karsinom

Malign

Düşük dereceli seröz karsinom

Yüksek dereceli seröz karsinom

Müsinöz Tümörler

Benign (İyi huylu)

Müsinöz kistadenom

Müsinözadenofibrom

"Borderline" (sınır)

Müsinöz "borderline" tümör /Atipik proliferatif müsinöz tümör

Malign (Kötü huylu)

Müsinöz Karsinom

Endometrioid Tümörler

Benign

Endometriotik kist

Endometrioid kistadenom

Endometrioid adenofibrom

"Borderline"

Endometrioid "borderline" tümör/Atipik proliferatif endometrioid tümör

Malign

Endometrioid karsinom

Berrak hücreli Tümörler

Benign

Berrak hücreli kistadenom

Berrak hücreli adenofibrom

"Borderline"

Berrak hücreli "borderline" tümör/Atipik proliferatif berrak hücreli tümör

Malign

Berrak hücreli karsinom

Brenner Tümörler

Benign

Brenner tümör

"Borderline"

"Borderline" Brenner tümör/Atipik proliferatif Brenner tümör

Malign

Malign Brenner tümör

Serömüsinöz Tümörler

Benign

Serömüsinöz kistadenom

Serömüsinöz adenofibrom

"Borderline"

Serömüsinöz "borderline" tümör/Atipik proliferatif serömüsinöz tümör
Malign
Serömüsinöz karsinom

Andiferansiye Karsinom

Mezenkimal Tümörler

Düşük dereceli endometrioid stromal sarkom
Yüksek dereceli endometrioid stromal sarkom

Mikst Epitelyal ve Mezenkimal Tümörler

Adenosarkom
Karsinosarkom

Seks Kord-Stromal Tümörler

Pür stromal tümörler

Fibrom
Sellüler fibrom
Tekoma
Sklerozan peritonit ile ilişkili luteinize tekoma
Fibrosarkom
Sklerozan stromal tümör
Taşlı yüzük stromal tümör
Mikrokistik stromal tümör
Leydig hücreli tümör
Steroid hücreli tümör,malign

Pür Seks Kord Tümörler

Erişkin granüloza hücreli tümör
Jüvenil granüloza hücreli tümör
Sertoli hücreli tümör
Annuler tübellü seks kord tümör

Mikst seks kord-stromal tümörler

Sertoli-Leydig hücreli tümör

İyi diferansiye

Orta diferansiye

Heterolog elemanlarla birlikte

Az diferansiye

Heterolog elemanlarla birlikte

Retiform

Heterolog elemanlarla birlikte

Seks cord-stromal tümörler, NOS

Germ Hücreli Tümörler

Disgerminom

Yolk sak tümör

Embriyonel karsinom

Non-gestasyonel koryokarsinom

Matür teratom

İmmatür teratom

Mikst germ hücreli tümör

Dermoid Kistten Gelişen Monodermal Teratom ve Somatik Tip Tümörler

Struma ovarii, benign

Struma ovarii, malign

Karsinoid

Strumal karsinoid

Müsinöz karsinoid

Nöroektodermal tip tümörler

Sebaseöz tümörler

Sebaseöz adenom

Sebaseöz karsinom

Diğer nadir monodermal teratomlar

Karsinomlar

Skvamöz hücreli karsinom
Diğerleri

Germ Hücreli-Seks Kord-Stromal Tümörler

Gonadoblastom, malign germ hücreli tümör ile birlikte gonadoblastom içeren
Mikst germ hücreli-seks kord-stromal tümör anklasifiye

Çeşitli Tümörler

Rete ovarii tümörleri

rete ovarii adenoması
rete ovarii adenokarsinoması

Wollfian tümör

Küçük hücreli karsinom, hiperkalsemik tip

Küçük hücreli karsinom, pulmoner tip

Wilms tümörü

Paraganglioma

Solid psödopapiller neoplazm

Mezotelyal Tümörler

Adenomatoid tümör

Mezotelyoma

Yumuşak Doku Tümörleri

Miksoma

Diğerleri

Tümör Benzeri Lezyonlar

Folikül kisti

Korpus luteum kisti

İri soliter luteinize folikül kisti

Hyperreactio luteinalis

Gebelik luteoması

Stromal hiperplazi
 Stromal hipertekozis
 Fibromatozis
 Masif ödem
 Leydig hücre hiperplazisi
 Diğerleri

Lenfoid ve Myeloid Tümörler

Lenfomalar
 Plasmasitoma
 Myeloid neoplazmlar

Sekonder Tümörler

2.5. Epitelyal Tümörler

2.5.1. Seröz Tümörler

2.5.1.1. Seröz Kistadenom, Adenofibrom ve Yüzeyel Papillom

Bu tümörler, tuba epitelinin andıran epitelyal hücrelerle karakterizedir. Epitelyal komponente, belirgin stromal hücrelerden oluşan komponent eşlik edebileceği gibi, (Kistadenofibrom, adenofibrom) stromal komponent içermeyebilir (Kistadenom) veya tamamen yüzeyde papiller bir lezyon şeklinde olabilir (Yüzey papillom) (32).

Erişkin her yaşta görülebilmekle birlikte, ortalama görölme yaşı 40-60 olarak rapor edilmiştir. Bu tümörlerde semptomlar, büyük çapla ilişkili olup nonspesifiktir ve çoğunlukla pelvik ağrı, huzursuzluk veya pelvik kitle şeklinindedir. Tümör çapı 1-3 cm olanlar genellikle insidental olarak bulunur. Kistadenomların %12-23' ü bilateraldir.

Benign seröz tümörler; unilokuler kistler, multilokuler kistler ve kistadenofibromlar arasında eşit olarak dağılmıştır. Berrak vasıfta seröz sıvı veya ince mukoid materyal ile dolu kistlerden oluşurlar. Kistlerin yüzeyi düzgün ve parlaktır. Bazen kistin dış yüzeyinde, papiller çıkıntılar bulunabilir. Tümör çapı 30 cm'e kadar değişmekle birlikte ortalama 5-8 cm'dir. Kisti döşeyen papiller çıkıntılar olabileceği gibi düzgün kist yüzeyi de görülebilir. Bu tarz papiller yapılar nadiren kistin iç yüzeyini tamamen kaplar. Adenofibromlar; arada dağılmış glandüler boşlukların izlendiği sert, elastik kıvamlı dokudan oluşan solid tümörlerdir.

Normal boyutlu overlerde, mikroskopik adenofibrom veya kistadenofibromu andıran fibrotik stromal komponente sahip küçük yüzey papiller projeksiyonlar olabilir. Bunlar, yüzeysel papillom ve multiple oldukları zaman yüzeysel papillomatozis olarak adlandırılırlar. Seröz bir neoplazm tanısı, sadece lezyon çapı 1 cm'den büyük ise önerilmektedir.

Lezyonların büyük bir kısmı, proliferasyon göstermeyen, seröz epitelle döşeli, seröz kistadenomlar olarak sınıflandırılır (33).

Kistadenomlar; karakteristik olarak elonge (sekretuar hücre) ve yuvarlak (silyalı hücre) nükleuslu, psödostratifiye tubal tip epitelle döşelidir. Ayrıca tek sıralı bazal uniform nükleuslu yassı yada küboidal epitel hücreleri görülür (34,35).

Stroma büyük ölçüde sellüler ve fibröz olduğu zaman, seröz epitelle döşeli, arada dağılmış glandlar ve kalın papiller projeksiyonlar içeren büyük solid alanlar, adenofibrom veya kistik ise kistadenofibrom olarak tanımlanır (36).

2.5.1.2. Seröz "borderline" Tümör (SBT)/Atipik Proliferatif Seröz Tümör (APST)

Seröz "borderline" tümörler/atipik proliferatif seröz tümörler, benign seröz tümörlerden daha fazla ve düşük dereceli seröz karsinomlardan (DDSK) daha az epitelyal proliferasyon ve sitolojik atipi gösterirler.

Ortalama hasta yaşı 42'dir. Bu tümörlerin insidansı, yüksek dereceli seröz karsinomlardan (YDSK) önemli oranda daha düşüktür (37). Buna ek olarak daha genç yaşta görülebilirler ve BRCA1/2 mutasyonlarıyla ilişkileri yoktur (38). Çoğu çalışmada YDSK ile ilişkili risk faktörlerinin bazıları, özellikle paritenin koruyuculuğu benzerlikler göstermiştir (39-42). İnfertilite öyküsü YDSK'lu kadınlara kıyasla daha yaygındır.

Olguların çoğunda, overe sınırlı kitle mevcuttur (43). Görüntüleme yöntemlerinde benign tümörlerden daha kompleks görünüm vardır. Semptomlar benign tümörlerdekine benzerdir, fakat ileri evre hastalıkta asit olabilir (32).

Tümörler tipik olarak kistikdir ve genellikle 5 cm'den büyüktür. Papilla neredeyse her zaman kistin iç yüzeyinde, olguların %70 kadarında dış yüzeyinde bulunur (44). Olguların yaklaşık üçte birinde tümör bilateraldir (32).

SBT yaygın epitelyal stratifikasyon, tomurcuklanma ve daha çok santral yerleşimli büyük papilladan hiyerarşik olarak birbiri ardına yayılan küçük papillalara ek olarak, tek tek hücreler ve hücre kümeleri gösterir (44). Papilla, tipik olarak silyalı stratifiye olmayan veya stratifiye küboidal kolumnar hücrelerle döşelidir. Tümörlerin çoğu, değişken oranda, orta derecede bazen nükleol içeren, iri, hiperkromatik nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, poligonal ve hobnail hücrelerden oluşur (45-48). Tümörün % 10'unda görülen stratifikasyon ve tomurcuklanma SBT tanısı koydurur. Kompleks papiller patern varlığında tanjansiyel kesit stromal invajinasyon gösterir ve bu stromal invazyondan ayrılmalıdır. Epitelyal tomurcuklar fokal alanlarda füzyona uğrayıp Roma köprüsü veya kribriform paterne yol açabilir. Mitoz yaygın değildir ve nadiren 10BBA'da 4'ü aşabilir. Psammom cisimcikleri SBT'lerin yarısında bulunur (44).

Mikroinvazyon terimi, stroma içerisinde, papilla yüzeyine benzer bol, eozinofilik sitoplazmalı hücre kümelerinin, en büyük çapı <5mm ise kullanılır (47,49). Bu hücreler daha az olasılıkla östrojen ve progesteron reseptörlerini eksprese ederler ve ki67 indeksi belirgin bir şekilde düşüktür (50). Bu da çoğu lezyonun neden mikroinvazyon olarak sınıflandırıldığını ve sağkalımı olumsuz etkilemediğini açıklayabilir (51-53).

SBT ile ilişkili peritoneal lezyonlar yüzeye sınırlı ise, non-invaziv veya alttaki dokuya infiltre ise invaziv implantlar olarak sınıflandırılırlar (54,55). Non-fibrotik stroma içerisinde hiyerarşik dallanan papilla veya ayrı hücre kümeleri varlığında "epitelyal tip non-invaziv implant" olarak adlandırılırlar. Fibröz dokunun epitelyal komponentten belirgin baskın olduğu durumda, epitelyal hücre kümeleri peritoneal yüzeye yapışmış izlenimi veriyorsa "desmoplastik non-invaziv implant" terimi kullanılır (54-56). Bazı çalışmalarda, alttaki dokuya infiltre olmayan fakat invaziv implantlar gibi spesifik olarak boşlukla çevrili küçük, solid adalar, mikropapilla ve/veya kribriform büyüme gösteren implantların, belirgin invaziv implantlar gibi davrandığı bildirilmiştir (56). İnvaziv implantların DDSK gibi davranması nedeniyle bu şekilde adlandırılmalıdırlar. Diğer bütün non invaziv olan implantlar "implantlar" olarak adlandırılabilirler (50).

İmmunohistokimyasal olarak, sitokeratinler dahil epitelyal belirteçler (CAM 5.2, AE1/AE3), EMA, BER-EP4, WT1 ve PAX-8 eksprese edilir (57,58). Hem östrojen hem

progesteronun yüksek seviyeleri sıklıkla görülür (59). Bu tümörler p53 "wild tip" patern gösterir. Diffüz P16 ekspresyonu yoktur (60).

Overe sınırlı SBT 'lü kadınlarda, yaşam süresi genel popülasyondan farklı değildir (61). Mikroinvazyon sonucu değiştirmez. İmplantı (non invaziv) olan hastalarda cerrahi müdahaleyi gerektiren adezyonlar ve rekürrensler gelişebilir. Bu gibi hastalarda sağkalım, %95'ten fazladır (48). SBT'lerde ölüm, olguların yaklaşık %5'inde görülen DDSK progresyonunda veya kanser dışı nedenlerle (barsak obstrüksiyonu veya tedavi komplikasyonları) beklenir (43).

2.5.1.3. Seröz “borderline” tümör-mikropapiller varyant/Non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom

Bu tümörler klinik ve makroskopik özellikleri bakımından SBT e benzerler. Mikroskopik olarak, sıklıkla iri fibrotik papilladan direkt olarak yayılan, genellikle uzunluğu genişliğinin 5 katı olan çok sayıda mikropapillalar içerir. Bu mikropapillalar çok az miktarda stromal kor içerebileceği gibi stromal kor içermeyebilir Sıklıkla silyalı kolumnar hücrelerden oluşan SBT'lerin aksine bu tümörlerde hücreler, küboidalden poligonale değişiklik gösterebilir. Hücreler küçük uniform ancak atipik nükleuslara sahip olup nükleo-sitoplazmik oran artmıştır. Nükleuslar küçük fakat göze çarpan nükleoller içerir. Silya belirgin olarak yoktur.

Mitotik indeks düşüktür fakat tipik olarak SBT'den yüksektir. Bazı tümörler papilla yüzeyinde kribriform patern ve nadir olarak da tümörler saf kribriform ve /veya mikropapilla olmadan yarı benzeri glandüler patern gösterebilir. Mikropapiller/kribriform özellikler, klasik SBT ile bir arada olabilir. Non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom tanısı, en az bir alanda, 5 mm mikropapilla ve SBT'den daha fazla nükleer atipiyi gerektirir. Bu kriterleri taşımayan, daha az mikropapiller alan ve atipi gösteren tümörler, fokal mikropapiller özellikler gösteren SBT/APST olarak sınıflandırılırlar (43-45,62).

Overe sınırlı (Stage I) tümörlerde, sağkalım genel popülasyondan farklı değildir. Ancak, olguların % 13'ünde görülen ileri evre SBT/APST ile karşılaştırıldığında non-invaziv düşük dereceli seröz karsinomda, ileri evre hastalık % 27 oranında bulunur (61). Özetle non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom, SBT/APST'den daha agresif bir tümördür.

2.5.1.4. Düşük Dereceli Seröz Karsinom

Düşük dereceli seröz karsinomlar, tüm seröz karsinomların yaklaşık %5'ini oluştururlar (63). DDSK, hastalarda YDSK'a göre bir dekad önce görülür (64). Overyan kitleler, semptomatik olabilir veya insidental olarak tespit edilebilir. Hastaların çoğu ileri evrededir. Asit ve diğer özellikler YDSK ile benzerdir fakat genel olarak hastalığın şiddeti DDSK'da daha azdır. Görüntülemelerde overyan kitleler genellikle kistiktir, fakat kalın septa veya artmış vaskülariteyle birlikte nodüler komponent içerebilir.

DDSK sıklıkla bilateraldir ve ince papiller büyüme gösterir. YDSK kıyasla nekroz nadirdir. Kalsifikasyon sıklıkla vardır ve yaygın olabilir.

DDSK yapısal olarak stromayı infiltre eden tek hücreler, küçük düzensiz şekilli yuvalar, rastgele dağılmış hücreler, mikropapilla veya daha az sıklıkla makropapilla içeren paternlerde görülebilir. Tümörde invazyonun değişik paternleri sıklıkla bir aradadır (65).

DDSK, önemli oranda seröz "borderline" tümör/atipik proliferatif seröz tümörle ilişkili komponent içerir (66). DDSK hücreleri, hafiften ortaya nükleer atipi gösterir ve tek, belirgin bir nükleol içerebilir (66,67,64). YDSK'un aksine DDSK nükleer pleomorfizmi sınırlı, daha uniform, küçük hücre popülasyonundan oluşur. Nekroz neredeyse hiç yoktur, psammom cisimcikleri çok daha fazla sıklıktadır ve mitotik aktivite YDSK'dan önemli oranda düşüktür (Genellikle 10 BBA'da 2-3'ten azdır) (66).

İmmunohistokimyasal profil, %50 olguda gözlenen düşük progesteron ekspresyonu haricinde SBT ile aynıdır (59). Ki67 proliferasyon indeksi, tipik olarak YDSK ile karşılaştırıldığında düşüktür. DDSK ve YDSK'un ayırımının sorunlu olduğu olgularda aberran P53 ekspresyonu kullanışlı olabilir, bu patern mutant TP53 paterni ile uyumludur ve YDSK tanısını destekler (60).

Overe sınırlı tümörlerde, tek başına cerrahi tedaviyle prognoz mükemmeldir. 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları, ileri evrede yaklaşık %85 ve %50'dir (68,69). Cerrahi sonrası 2 cm'den fazla rezidüel hastalık kötü gidişe işaret eder (70).

2.5.1.5. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom

Yüksek dereceli seröz karsinom, en yaygın overyan kanser tipidir ve over karsinomlarının yaklaşık %50'sini oluşturduğu varsayılır. Ancak, eğer klinik ve

patolojik olarak tespit edilen peritoneal seröz karsinomlar dahil edilirse, sıklık %63'e çıkar. Seröz karsinom, en sık 6 ve 7. dekatlarda görülür ve ortalama yaş 57'den 63'e değişir.

Hastaların tamamına yakını, ileri evrede bulunur ve tümör, genellikle abdominal ve pelvik kaviteler boyunca yaygındır. En sık semptom; abdominal ağrı ve asit veya büyük tümörlere bağlı distansiyondur (71-73). Diğer semptomlar; idrar sıklığı, dizüri ve vajinal kanamadır. Meme karsinom öyküsü olan hastaların dörtte üçünde, yeni primer overyan veya peritoneal seröz karsinomlar görülebilir. (74). Bu nedenle peritoneal karsinomatozis gelişen ve meme karsinom öyküsü olan hastalarda, bu durumun meme karsinom rekürrensi olduğu sanılmamalıdır.

Seröz karsinomlar, mikroskopik boyuttan 20 cm çapa kadar değişebilir. Tipik olarak multilokuler, solid ve kistiktir. Kist kavitesini yumuşak, frajil yapıda papilla doldurur. Bazen, tümör tamamen solid olabilir. Kistler; seröz, bulanık veya kanlı sıvı içerebilir. Solid alanların kesit yüzü; pembe gridir ve tümör stromasının yapısına bağlı olarak yumuşak ya da sert olabilir. Hemoraji ve nekroz sıklıkla bulunur. Omental metastazlar; değişken boyutta, bir araya gelerek omental kek oluşturabilen, sert nodüllerle karakterize ve kesit yüzü gri beyaz renklidir. Makroskopik olarak özellik izlenmeyen omentumlu olguların %22'si, mikroskopik tümör içerebilir.

YDSK kompleks papiller, solid patern ve belirgin sitolojik atipi gösterir. Sıklıkla yaygın köprüleşme ve bir araya gelen papillaların oluşturduğu yarık gibi boşluklarla karakterize dantel ve labirent benzeri patern gösterir. Solid büyüme, glandüler ve kribriform paternler yaygındır. Villoglandüler tip papiller patern görülebilir. Yüksek dereceli nükleer atipi, sıklıkla bizar nükleus, seröz karsinomu, endometrioid karsinoma göre daha fazla destekler ve bu patern, karakteristik olarak diğer seröz özellikler ile bir araya gelir. Sitoplazmik berrak hücre değişikliği görülebilir, fakat berrak hücreli karsinomun karakteristik yapısal paternleri bulunmaz. Hücreler, küçük ve uniform olabilir fakat, neredeyse olguların tamamı, belirgin malign özellikler gösteren, iri pleomorfik nükleuslu alanlar gösterir (75). Nükleol genellikle belirgindir, çok iri ve eozinofilik olabilir. Mitoz çok fazladır ve sıklıkla atipiktir (76). Psammom cisimcikler değişen oranda göze çarpar (77). YDSK 'ların küçük bir kısmı intrakistiklidir ve belirgin invazyon içermezler ve geçmişte yanlışlıkla "borderline" tümörler olarak

sınıflandırılmışlardır. Bu tümörler; belirgin nükleer atipi ve invaziv olanlara benzer yüksek mitotik aktivite gösterebilir.

YDSK'larda, WT1'in kullanışlı bir belirteç olduğu düşünülür (Endometrial seröz karsinomların çoğunda yoktur). P53 ekspresyonu, TP53 mutasyonu ile ilişkili iki farklı patern gösterebilir. En sık gözlenen patern olan klasik paternde, hücrelerin yaklaşık %60'ı veya daha fazlasında, güçlü diffüz nükleer ekspresyon izlenir. Diğer paternde ise P53 de tamamen ekspresyon kaybı görülür.

YDSK'lu tüm hastaların neredeyse tamamı sitotoksik kemoterapi alırlar. En önemli prognostik faktör evredir. İleri evre hastalarda, evreleme ve tümör hacmini azaltma operasyonu sonrası rezidü tümör miktarı, en önemli prognostik faktördür (32).

2.5.2. Müsinöz Tümörler

2.5.2.1. Müsinöz kistadenom/Adenofibrom

Müsinöz kistadenom, müsinöz gastrointestinal tip epitel ile döşeli benign kistik tümördür. Nadiren belirgin fibröz stromaya sahip olabilir (adenofibrom).

Müsinöz kistadenomlar, primer overyan müsinöz tümörlerin yaklaşık % 80'ini oluştururlar. Müsinöz adenofibromlar sık değildir (78,79). Her iki tümör, geniş yaş aralığında görülmekle birlikte, ortalama yaş 50'dir. En yaygın semptomlar, abdominal/pelvik ağrı ve abdominal veya pelvik kitle varlığıdır. Bazı olgularda, stromal hücrelerin luteinizasyonuna bağlı olarak östrojenik veya androjenik etki bulunur.

Tipik olarak tek taraflı (%95), düzgün yüzeyle ve multiloküler veya daha az sıklıkla uniloküler kistik tümörlerdir. Boyutları, birkaç santimetreden 30 cm'den büyük çaplara kadar değişmekle birlikte, ortalama 10 cm'dir. Adenofibromlar solidtir ve genellikle daha küçüktür.

Tipik tümör, bazen nöroendokrin hücreler veya Paneth hücrelerinin olduğu, goblet hücresi içeren, gastrik foveolar tip veya intestinal tip epiteli andıran non-stratifiye basit müsinöz epitelle döşeli, multiple kistler ve glandlardan oluşur. Fokal papilla görülebilir. Epitele komşu over stroması, stromal luteinizasyon alanlarıyla birlikte sellüler olabilir. Zaman zaman kist rüptürüne sekonder, stromada ekstravaze müsin veya müsinöz granülomlu küçük alanlar bulunur. Müsinöz kistadenomlar, % 10 olguda dermoid kist veya Brenner tümör ile ilişkili olabilir (32).

Bu tümörler benignidir ancak kistektomi yapılan olgularda rekürrensler görülebilir (80).

2.5.2.2. Müsinöz “borderline” tümör/Atipik proliferatif müsinöz tümör

Benign tümörlerden daha fazla proliferasyon gösteren, hafif orta atipik gastrointestinal tip, müsin içeren epitelyal hücrelerden oluşan tümörlerdir. Stromal invazyon yoktur.

Bu tümörler 13-88 yaş aralığında görülmekle birlikte, ortalama yaş 40-49'dur. Hastalarda çoğunlukla overe sınırlı, neredeyse her zaman tek taraflı abdominal kitle bulunur. Buna rağmen, bilateral birkaç olgu rapor edilmiştir. Bilateralite, metastatik bir karsinom olabileceğini düşündürmelidir. Peritoneal implantlar ile ilişkili müsinöz “borderline”/atipik proliferatif müsinöz tümörlü iyi belgelenmiş olgular yoktur. Bu nedenle, bütün olgular stage I 'dir. Asellüler müsin bazen peritoneal yüzeyde tespit edilebilir.

Tümör boyutu birkaç santimetreden 50 cm'e kadar değişebilir (ortalama 21,5cm). Hemen her zaman tek taraflıdır ve dış yüzeyi düzgündür. Müsinöz materyal içeren irili ufaklı kistlerden oluşur, fakat solid alanlar da görülebilir. Kistler genellikle düzgün duvarlıdır, fakat ülser veya solid büyüme alanları görülebilir (32). Bu tümörlerde yeterli örnekleme, tipik olarak heterojen ve gizli karsinom odağı barındırabilmesi nedeniyle çok önemlidir. Örnekleme 10 cm'den küçük tümörler için solid ve makroskopik olarak farklı alanlara odaklanarak her bir santimetreye 1 kesit içermelidir. Tümör 10 cm'e ulaştığı zaman ve mikroinvazyon veya intraepitelyal karsinom gösterdiğinde, en büyük tümör çapı için her santimetreye 2 örnek olacak şekilde örnekleme arttırılmalıdır (81).

Kistler, gastrik pilorik-tip epitel, goblet hücreleri, nöroendokrin hücreler ve bazen Paneth hücreleri şeklinde gastrointestinal tip epitel ile döşelidir. Epitel, değişen derecede sıralanma artışı, püsküllü ve villöz veya ince filiform papilla gösterebilir. Hücreler, hafif orta nükleer irileşme, hiperkromazi ve bazen psödostratifikasyon gösterir, fakat yüksek dereceli nükleer özellikler görülmez. Müsinöz “borderline” tümör/atipik proliferatif müsinöz tümör (MBT/APMT) tanısı için, epitelde izlenen proliferatif alanların, tümör epitelyal hacminin %10'undan daha fazlasında görülmesi gereklidir. Mitotik indeks, hafiften belirginliğine değişebilir. Psödomiksoma ovarii

(stromada asellüler müsün gölcükleri) tümörlerin yaklaşık % 20'sinde bulunur ve gland rüptürüne bağlı granüloamatöz stromal yanıt ve müsün yaygındır (müsün granülomu).

İntraepitelyal karsinomlu MBT/APMT olgularında, ek olarak epitele sınırlı, belirgin nükleer atipi odağı dikkati çeker. Bu tümörlerde de genellikle farkedilir yapısal proliferasyon vardır.

Mikroinvazyonlu MBT/APMT maksimum 5 mm'den az lineer uzanımlı, küçük stromal invazyon olarak tanımlanır. Stromada, birleşen veya kribriform büyüme ile karakterize, hafif orta atipik müsünöz epitelyal hücreler gösteren, tek hücreler, glandlar, kümeler/yuvalar bulunur. Benzer büyüme paternlerinde, hücrelerde daha belirgin sitolojik atipi varlığında, "mikroinvaziv karsinom" olarak sınıflandırılmalıdır (32).

Makroskopik olarak belirgin mural nodüller, MBT/APMT veya karsinomlarla ilişkilidir. Üç çeşit mural nodül tanımlanmış olup bunlar; reaktif sarkom benzeri mural nodüller, anaplastik karsinom odağı ve sarkomatöz nodüllerdir (82-85). Nodüllerin boyutları, mikroskopik düzeyden 10 cm'e kadar çıkabilir. Tek veya multiple olabilirler ve komşu müsünöz epitelden keskin sınırla ayrılmıştır.

Sarkom benzeri mural nodüller; çok sayıda epulis tipi multinükleer dev hücre, atipik iğsi hücreler ve inflamatuvar hücrelerden oluşan heterojen hücre popülasyonu gösterir. Mitotik indeks, en sellüler alanlarda sıklıkla aktiftir. Sarkom benzeri mural nodüller genellikle zayıf/fokal sitokeratin ekspresyonu gösterir. Sarkom benzeri mural nodüllerin tamamı, benign klinik gidişe sahiptir (82).

İmmunohistokimyasal incelemede MBT/APMT, CK7 ile tipik olarak immunreaktif iken, CK20 ve CDX2 ile değişen oranda ekspresyon gösterir (genellikle CK7 ekspresyonundan daha az aygındır). Östrojen ve progesteron ile genellikle ekspresyon görülmez. PAX8, tümörlerin %50-60'ında eksprese edilir.

Prognoz mükemmeldir. Sadece, yeterince örnekleme yapılmamış birkaç olgunun karsinoma progresyonu bildirilmiştir. Düşük bilateralite sıklığı nedeniyle tek taraflı salphingoooferektomi bir seçenektir (32).

2.5.2.3. Müsinöz Karsinom

Müsünöz karsinom, tüm primer overyan karsinomların %3-4'ünü oluşturur (63). Ortalama görülme yaşı, 45'tir. Hastalarda tipik olarak abdominal şişkinlik veya ağrı

bulunur. Tümörlerin çoğu, tanı konulduğunda overe sınırlıdır. İleri evre müsinöz overyan karsinom çok nadirdir (86).

Müsinöz karsinomlar, büyük, tipik olarak tek taraflı, kompleks, solid ve kistik kitlelerdir. Yüzey overyan tutulum, çoğu olguda tespit edilmemesine rağmen, büyük tümörler, rüptüre alanlar ve/veya adezyonlar gösterebilir.

Sıklıkla, yapısal ve sitolojik atipiye sahip, birbiriyle devamlılık gösteren, benign, "borderline" ve bariz karsinomatöz alanlar bulunur. İnvaziv karsinom, tek bir tümörde bulunabilen iki değişik patern ile karakterizedir. Birleşen glandüler veya genişleyen invaziv patern; arada az bir stroma bulunduran, labirent görünümü oluşturan, belirgin glandüler kalabalıklaşmanın varlığıyla ayırt edilir. Kribriform bir patern bulunabilir. Daha az yaygın olan destrüktif stromal invaziv patern; sıklıkla desmoplastik stromaya infiltre, malign sitolojik özellikler ile birlikte düzensiz glandlar, yuvalar ve tek tek hücrelerle tanınır. İnfiltratif bir patern, özellikle bilateral overyan tutulum varlığında, metastatik müsinöz karsinom için şüphe uyandırmalı ve over dışı bir kaynağa yönlendirmelidir. Mitotik aktivite, genellikle yüksek olup anormal mitotik figürler sıklıkla bulunur. Tümör heterojenitesi, müsinöz neoplazilerde yaygındır. Bu nedenle tümörde; sıklıkla aynı kesitte, benign ve "borderline" histoloji alanları bir arada olabilir. Anaplastik karsinom alanları bulunabilir, genellikle fokaldır, sıklıkla mural nodülleri oluşturur. Anaplastik karsinom alanları; bol eozinofilik sitoplazmalı iri rabdoid hücreler, sıklıkla balık sırtı patern gösteren sarkomatoid iğsi hücreler veya pleomorfik hücreler şeklinde olabilir. Sıklıkla çevre dokuya invazyon ve bazen vasküler invazyon bulunur(84). Sarkom benzeri mural nodüllerin aksine tümör hücreleri, sitokeratin ile güçlü reaksiyon gösterir. Sitokeratin ekspresyon yokluğu, anaplastik karsinomu dışlamadığı gibi; anaplastik hücreler sitokeratin ekspresyonunu kaybetmiş olabilir.

Müsinöz karsinomlar, MBT/APMT' den gelişmesine rağmen, bazıları bir teratomdan ve bazıları Brenner tümörden kaynaklanabilir (32).

Müsinöz karsinomlar, intestinal diferansiyasyon gösterir ve CEA, CK7, CK20 ve CDX2 ile ekspresyon gösterirken, CA125 ile ekspresyon saptanmaz (87).

İnvaziv müsinöz karsinomların büyük bir kısmı, saptanma anında tek overe sınırlıdır (Stage I) ve prognoz çok iyidir. Rekürrensler daha erken görülme eğilimindedir ve kemoterapiye veya radyoterapiye yanıt iyi değildir (32).

2.5.3. Endometrioid Tümörler

2.5.3.1. Endometriotik Kist

Endometriotik kistler (endometriomalar), endometriozisin kistik formlarıdır. Dördüncü ve beşinci dekatta overyan büyümenin en sık nedenidirler (88). Kistler 15 cm'e kadar genişleyebilir. Kist iç yüzeyi genellikle hemoraji alanlarıyla birlikte irregülerdir. Kist içeriği eski kanamaya bağlı olarak koyu kahverenkli (çikolata kisti).

Klasik endometriotik kist, endometrial stromanın üzerini örten endometrial epitel ile döşelidir ve hemoraji ile ilişkilidir. Endometrial stroma, tipik olarak çok sayıda küçük kan damarı içerir. Hemosiderin yüklü makrofajlar ve fibrozis diğer ayırt ettirici özelliklerdir. Eski lezyonlarda, psödoksantom hücreleri, belirgin bir özellik olarak bulunabilir. Kisti döşeyen epitel, irileşme, hiperkromazi ve biraz pleomorfizm ile karakterize önemli nükleer atipi gösterebilir. Mitotik figürler bulunabilir. Müsinöz metaplazi ve belirgin silyalı metaplazi sıklıkla vardır. Bazen malign transformasyona uğrayabilirler.

2.5.3.2. Endometrioid Kistadenom/Adenofibrom

Endometrioid kistadenom, stromadan yoksun benign endometrioid epitel ile döşeli, tipik olarak vasküler ve endometriozisin diğer izlerini taşıyan kistik bir lezyondur. Yoğun fibromatöz komponent içerdiği zaman tümör, endometrioid adenofibrom olarak adlandırılır. Endometrioid kistadenomlar çok nadirdir.

Ortalama görülme yaşı 55'tir (89). Tümörler sıklıkla tek taraflıdır ve klinik semptomlar genellikle nonspesifiktir.

Adenofibromlar solidtir, fakat endometriotik kist ile ilişkili olabilir. Endometrioid adenofibromlar, fibröz stroma üstünlüğü ile karakterizedir. Glandüler komponent, benign proliferatif tip epitel ile döşeli, tübüler ve kistik glandlardan oluşur.

Bu tümörler diğer endometrioid tümörlerde olduğu gibi endometriotik kistten gelişebilirler.

2.5.3.3. Endometrioid “Borderline” Tümör/Atipik Proliferatif Endometrioid Tümör

Endometrioid “borderline” tümör/Atipik proliferatif endometrioid tümör (EBT/APET) nadirdir ve tüm epitelyal over tümörlerinin % 0.2'sini oluşturur.

Hastaların çoğu (%63), endometriozis ile ilişkilidir. Ek olarak endometrial hiperplazi ve/veya karsinom ile birlikteliği yaygındır (%39).

Ortalama görülme yaşı 51'dir. Hastaların çoğunda pelvik kitle bulunur. Tümörlerin çoğu tek taraflıdır; bilateral hastalık nadirdir (%4).

EBT/APET'in boyutları değişken aralıkta olup ortalama 9 cm'dir. Tümörler, tipik olarak solidtir, fakat kistik de olabilir. Kistik tümörler, kist yüzeyini fokal tutar, tipik olarak fragildir. Kist sıvısı, hemoraji nedeniyle kahverenkli görünümündedir. Solid tümörler yoğun fibröz stroma ile ilişkilidir.

EBT/APET' ler adenofibromatöz ve intrakistik olmak üzere iki major büyüme paterni gösterir. Olguların yaklaşık yarısında, zeminde adenofibrom bulunur. Glandüler proliferasyon, atipik hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplaziye benzer hafif veya orta sitolojik atipi, sıklıkla epitelyal stratifikasyon ile birlikte kalabalık ve sırt-sırt glandülerden oluşabilir. Epitelyal proliferasyon köprüleşmeyle sonuçlanabilir ve yaklaşık tümörün %30'u kribriform büyüme paterni gösterebilir. Sitolojik atipi şiddetli ise, "intraepitelyal karsinom" tanısı verilir (90). Skuamöz (morular) metaplazi yaygındır ve solid büyüme görünümü verdiği için invazyon olarak değerlendirilmemelidir. Adenofibromatöz zemini olmayan olgularda epitelyal proliferasyon, sırt-sırt proliferasyon veya kistik yapının içine doğru papiller büyüme paterni görülebilir. Birleşen glandüler büyüme (ekspansil) >5 mm ise veya net invazyon varlığı karsinom tanısını destekler. Mikroskopik olarak 5 mm'den küçük birleşen glandüler paternde veya atipik görünümlü tek tek hücreler, glandüler ve hücre yuvaları şeklindeki infiltrasyon, mikroinvazyon olarak tanımlanır (91).

Prognoz mükemmeldir. Malign davranış, iyi belgelenmiş olgularda henüz raporlanmamıştır.

2.5.3.4. Endometrioid Karsinom

Endometrioid karsinom, overyan karsinomların %10-15'ini oluşturmaktadır , overyan epitelyal malignitelerin ikinci en sık formudur. En sık beşinci ve altıncı dekadlarda görülür. Tümörlerin %42 kadarı, aynı overde veya pelviste başka bir yerde olan endometriozis ile ilişkilidir ve %15-20' si endometrioid endometrial karsinom ile birarada bulunur.

Ortalama yaş 58 olup seröz karsinomlardan hafif daha düşüktür. Çoğu endometrioid karsinomlar asemptomatiktir. Bazen ağrılı yada ağrısız pelvik kitle olarak ortaya çıkar. Tümörlerin çoğu saptandığında overe sınırlı (stage Ia) olmakla birlikte olguların %17' sinde tümör bilateraldir (stage Ib). Serum CA125, olguların %80'inden fazlasında yükselmiştir (32).

Endometrioid karsinomlar ortalama 15 cm boyutta olup düzgün dış yüzeyledir. Kesit yüzeyleri içi kanla dolu kistik boşluklar ve kistik boşlukları kısmen dolduran, frajil yapıda papiller veya yumuşak kitlelerden oluşabileceği gibi tamamen solid de olabilir. Hemoraji veya nekroz gösterir. Eğer karsinom endometriotik kistten gelişmişse, kalın duvarlı, kanamalı kistik lezyonun lümenine doğru polipoid nodül oluşturma eğilimindedir.

Tümörlerin çoğu sırt-sırta veren veya kribriform yapılanma gösteren yuvarlak, oval veya tübüler glandlardan oluşur. Tümör, villoglandüler patern de gösterebilir. Genel olarak glandlar, lüminal kenarları iyi sınırlı, stratifiye, müsin içermeyen epitel ile döşeli olarak karşımıza çıkar ancak nadir olmayarak müsinöz epitel de görülebilir. Müsinöz epitel varlığı bu olgularda müsinöz karsinom tanısına yönlendirmemelidir. Endometrioid tümörler tek tek ya da hücre kümeleri şeklinde de infiltrasyon gösterebilirler. Bu tarz infiltrasyonda sıklıkla stromal dezmoplazi veya inflamatuvar stromal reaksiyon görülür (92).

Olguların %30-50' sinde morul yapısı şeklinde karşımıza çıkan skuamöz diferansiasyon görülür (93). Olguların yaklaşık üçte birinde ise, epitelde erken sekretuar endometriumu andıran, vakuole hücreler şeklinde sekretuar değişiklikler görülebilir. Stromada ise, luteinize stromal hücrelerin varlığı olguların % 12'sinde saptanabilir.

Overyan endometrioid karsinomlarda, seks kord-stromal tip paternler görülebilir. Granüloza hücreli tümörü taklit eden olgularda, solid alanlar, tubuler veya yuvarlak glandların arasına girmiş olabilir veya küçük rozet benzeri glandlar (mikroglandüler patern) görülebilir. Sertoli ve Sertoli-Leydig hücreli tümörleri andıran diğer bir patern ise, fokal olabileceği gibi yaygın alanlar olarak karşımıza çıkabilir. Burada; küçük, ortası boş veya solid tübüller veya nadiren seks-kordları andıran ince kordonlar izlenir. Stroma ise, stromal tümörlerin içi hücreli komponentine benzer şekilde sellüler ve fibröz görünümde olabilir. Bu tümörler "sertoliform endometrioid karsinom" veya "seks-kord stromal tümörü andıran endometrioid karsinom" olarak

adlandırılır. Endometrioid karsinomların yaklaşık %10'u nöroendokrin tip ve argirofilik hücreler içerir. Endometrioid karsinom, transizyonel hücre benzeri diferansiyasyon da gösterebilir (32).

Endometrioid tümörler, sitokeratin ve EMA dahil, epitelyal belirleyicileri eksprese eder. Çoğu CK7 pozitif, CK20 negatif profil gösterir. Tümör hücreleri ayrıca tipik olarak B72.3, östrojen ve progesteron pozitif, fakat alfa-inhibin ve kalretinin negatiftir (87).

Overin endometrioid karsinomu ile uterusun endometrial adenokarsinomu için derecelendirme aynıdır. Çoğu overyan endometrioid karsinomlar iyi diferansiyedir ve düşük nükleer derece gösterir. Bu nedenle nükleer derece ayırımı için en iyidir (94).

Hastalarda 5 yıllık sağkalım, stage I karsinomda %78; stage II karsinomlarda, %63; stage III karsinomlarda, %24; ve stage IV karsinomlarda, %6'dır. Grade 1 ve 2 tümörlü hastalar, grade 3 tümöre göre daha yüksek sağkalıma sahiptir. Overin endometrioid karsinomu, olguların %15-20'sinde endometrial karsinomla ilişkilidir. Genellikle her iki tümör de, iyi diferansiyedir ve birbirine benzerdir. Bağımsız primer overyan endometrioid karsinomu metastatikten ayırma kriteri, öncelikle klinikopatolojik bulgulara güvenmektir. Buna göre, minimal myometrial invazyon gösteren veya myometrial invazyon göstermeyen olgularda ve beraberinde endometriozis, adenofibrom veya bir EBT/APET bulunduran olgularda izlenen overyan tümör, bağımsız primer overyan tümör olarak kabul edilebilir. Bu hastalarda, 5 yıllık sağkalım %70-92 ve ortalama sağ kalım 10 yıl veya üzeridir.

2.5.4. Berrak Hücreli Tümörler

2.5.4.1. Berrak Hücreli Kistadenom/Adenofibrom

Oldukça nadir tümörlerdir, literatürde rapor edilmiş sadece birkaç olgu vardır. İnsidental olarak veya spesifik olmayan semptomlarla ortaya çıkabilirler. Ele gelen pelvik kitle olabilir.

Adenofibromlar, 3-16 cm çapta, dış yüzeyi düzgün ve lobule, kesit yüzü solid, zeminde küçük kistler içeren kitlelerdir. Mikroskopik olarak; adenofibromlarda, fibromatöz stroma içerisine yerleşmiş kistik dilate, basit glandlar izlenir. Glandlar, küboidal, basık olabilen, berrak yada eozinofilik sitoplazmalı hücrelerle döşelidir. Nükleus sitolojik olarak, hem epitelyal hem stromal komponentte sakındır. Mitotik

figürler, nadirdir yada yoktur. Adenofibromların sıklıkla endometriozis ile ilişkisi vardır. Kistadenomlar nadiren, berrak sitoplazmaya sahip fakat sıklıkla dar sitoplazmalı, basık, sakin hücrelerle döşeli olabilir. Bu olgularda tanı, berrak hücreli "borderline" tümör/ atipik proliferatif berrak hücreli tümör (CCBT/APCCT) veya karsinomu dışlamak amacıyla, tamamen örnekleme sonrası yapılmalıdır.

2.5.4.2. Berrak Hücreli "Borderline" Tümör/Atipik Proliferatif Berrak Hücreli Tümör

Bunlar, gland epitelinde atipi izlenen, fakat stromal invazyon göstermeyen berrak hücreli adenofibromatöz tümörlerdir. "Borderline"/atipik proliferatif tümörlerin %1'inden azını oluştururlar. Hastaların çoğunda bir kitle veya abdominal şişlik bulunur. Bütün tümörler overe sınırlıdır ve neredeyse tamamı tek taraflıdır. Boyutları değişken olmakla birlikte, ortalama boyut yaklaşık 6 cm'dir. Kesitinde solidtirler fakat küçük, nadiren büyük kistler içerebilirler. Berrak hücreli karsinom komponentini dışlamak için kitlenin tamamının örneklenmesi gereklidir.

Glandlar tipik olarak yuvarlak ve oval olup, fibromatöz stroma içerisinde nispeten eşit aralıktır. Kistik hal almış ve yapısı korunmuş glandlar, berrak veya eozinofilik sitoplazmalı küboidal, hobnail tarzında ve basıklaşmış epitel ile döşelidir. Gland epitelinde sellüler sıralanma artışı görülebilir ve gland lümeni, neoplastik hücrelerle dolu olabilir. Döşeyici hücreler, orta düzeyde nükleer atipi gösterir. Mitotik figürler sık değildir. Bu tümörlerle ilişkili olarak, endometriozis odağı sıklıkla bulunur.

Glandlarda kalabalıklaşma nedeni ile invazyon değerlendirmesi zor olabilir. Bu olgularda, invaziv patern yanısıra stromal reaksiyonun varlığı tanıya yardımcıdır.

2.5.4.3. Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinom olgularının %50-70'i endometriozisten gelişirler. Ortalama görülme yaşı 55'tir. Berrak hücreli karsinom, batı ülkelerine göre Japonya'da, göreceli olarak over karsinomlarının içinde daha yüksek bir orana sahiptir. Lynch sendromuyla ilişkisi mevcuttur.

Berrak hücreli karsinom, overyan veya pelvik endometriozis ile ilişkisi en sık olan over tümörüdür. Ayrıca paraneoplastik hiperkalsemi ve venöz tromboembolizm ile en sık ilişkili olan karsinomdur (32).

Bu tümörler, tipik olarak tek taraflıdır. Tümörde ortalama çap, 15 cm'dir. Makroskopik olarak kesit yüzü solid, solid ve kistik alanlar içeren semisolid yapıda olabilir. Endometriotik kist ile ilişkili olanlarda kist iç yüzünde açık sarı renkli etsi nodüller içeren, ağırlıklı olarak kistik görünümde lezyonlar olarak görülebilirler. (95).

Tümör mikroskopik olarak, değişen derecede tubulokistik, papiller ve solid paternlerden oluşur (95, 96). Bazen dilate kistlerin, aldatıcı benign görünüm veren basıklaşmış hücrelerce döşenmiş olduğu görülür. Tümörde izlenen papilla, genellikle göreceli olarak düzgün ve küçüktür fakat, hiyalinize belirgin fibrovasküler korlarla birlikte iri olabilir. Solid alanlar, ince fibröz septa ile ayrılmış polihedral hücre tabakalarından oluşur. Tümör hücreleri; poligonal, küboidal ve basık, sitoplazma; berrak ve daha az oranda eozinofilik olabilir. Tümörlerin çoğu, apikal hiperkromatik nükleuslu (hobnail hücreler) hücreler içerir. Nükleus belirgin nükleollü, hiperkromatik, sıklıkla ekzantriktir. Mitotik figürler nispeten nadirdir. Tübüller ve kistler bazen yoğun ve yuvarlak "targetoid" görünen eozinofilik sekresyonlar içerir. İntrasitoplazmik, intraluminal bazofilik materyal (müsin ile pozitif) görülebildiği gibi, intrasitoplazmik müsin, taşlı yüzük görünümü de aldatıcı benign görünüm veren basıklaşmış hücreler verebilir (32).

Berrak hücreler, PAS pozitif ve diastaz duyarlı glikojenden zengin sitoplazmaya sahip olmasına rağmen, apikal hücre membranları boyunca diastaz rezistans materyal bulunabilir. Psammom cisimcikleri ve eozinofilik hiyalin cisimcikler görülebilir. Berrak hücreli karsinomlar için geçerli bir derecelendirme sistemi yoktur. Saptandığında tamamının yüksek dereceli olduğu düşünülür (97).

Berrak hücreli tümörler, EMA ve sitokeratini içeren epitelyal belirleyicileri eksprese ederler. Çoğu CK7 pozitif, CK20 negatif profil gösterir. Ayrıca B72.3, CD15 (Leu-M1), CEA, CA125 ve nadiren AFP eksprese edebilirler (87).

Stage, en önemli prognostik faktördür. Stage Ia tümörler çok iyi prognoza sahiptir. Stage Ic tümörlerin prognozu kötüdür (32).

2.5.5. Brenner Tümörler

2.5.5.1. Brenner Tümör

Brenner tümörler, benign overyan epitelyal tümörlerin yaklaşık % 5'ini oluşturur (98, 99). Bu tümörlerin çoğunluğu, erişkinlerde 5 ve 7. dekatlarda ortaya çıksa da 30

yaşından önce ve 80 yaşından sonra da görülebilirler (100, 101). Hastaların çoğu asemptomatiktir ve başka nedenle overi çıkarılan hastalarda, insidental olarak tespit edilirler (102). Brenner tümörlerin bir kısmı, endokrin semptomlarla ilişkili olabilir (103, 104).

Benign Brenner tümörlerin çoğu, 2 cm den küçük olup, nadiren 10 cm den büyük boyuttadır. Tümör, solid sert ve elastik kıvamlı olup kesit yüzü, gri beyaz veya sarımtıraktır. Bazı olgularda kalsifikasyon görülebilir. Küçük kistler yaygın olmakla birlikte, tümör nadiren belirgin olarak kistik görülebilir. Brenner tümörlerin dörtte biri, diğer tümör tipleriyle, en sık da müsinöz tümörlerle ilişkilidir (32).

Benign Brenner tümörler, fibromatöz stromada, tansizyonel tipte epitel içeren, oval veya düzensiz yuvalarla karakterizedir. Epitelyal yuvalar solid olabilir veya merkezinde eozinofilik materyal veya müsin içeren boşluklar içerirler. Lümen; tansizyonel tip, müsinöz, silyalı, küboidal veya basık hücrelerle döşelidir. Tansizyonel tip hücreler; polihedral, elonge, soluk, berrak sitoplazmalıdır. Nükleus oval, ince kromatinlidir. Nükleol belirgin olabilir ve bazı olgularda nükleus, uzunlamasına oluklar içerebilir. Tansizyonel tip hücrelerin üzerini örten müsinöz hücreler, metaplastik olarak kabul edilir (105). Tümörde, epitelyal atipi belirgin değildir ve mitozlar nadirdir. Kalsifikasyonlar, fokal veya yaygın şekilde bulunur ve bu olgularda bazen belirgin hiyalinizasyon vardır.

Brenner tümörler; CK7, P63, S100P, GATA3, uroplakin ve trombomodulin eksprese ederken, CK20 ekspresyonu yoktur yada fokaldır.

Bu tümörlerin histogenezi iyi tanımlanmamıştır. Bazısı metaplastik tansizyonel yuvalar olan Walhart kalıntılarından türer. Ekstra-ovaryan Brenner tümör rapor edilmiştir. Teratom ile ilişkili nadir olgular bildirilmiştir. (32).

2.5.5.2. “Borderline” Brenner Tümör/Atipik Proliferatif Brenner Tümör

Tümörün ortalama görülme yaşı 59'dur. Hastalarda, sıklıkla pelvik kitle bulunur. Tümörler tek taraflıdır ve overe sınırlıdır. Bunlar, tipik olarak büyük kistik tümörlerdir ve ortalama çap 18 cm'dir (10-28 cm). Papiller kitleler, kist lümenine çıkıntı oluşturur. Solid alanlar, sıklıkla benign Brenner komponentini yansıtır. Tümör, nadiren tamamen soliddir.

Papiller komponent, düşük dereceli non-invaziv papiller transizyonel hücreli (ürotelyal) tümörlerle benzerdir. Yüksek dereceli sitolojik özellikler nadiren görülür. Bu olgular, invazyon yoksa, intraepitelyal karsinom içeren “borderline” Brenner tümör/atipik proliferatif Brenner tümör tanısı alır. Müsinöz metaplazi, sıklıkla vardır. Tümörde, solid bir benign Brenner tümör alanı hemen her zaman vardır. Nadir olarak iri, kıvrımlı transizyonel hücre yuvalarının belirginleştiği patern izlenebilir. Buna ek olarak artmış mitotik aktivite ve/veya sitolojik atipi vardır, ancak bu olgularda net bir stromal invazyon tespit edilmez.

İmmunohistokimyasal olarak, P63 ve GATA3 genellikle pozitifken, WT1 her zaman negatiftir.

Bu tümörlerin benign Brenner tümörlerden geliştiği varsayılır. Benign davranışlı olsalar da nadiren lokal rekürrens görülür.

2.5.5.3. Malign Brenner Tümör

Malign Brenner tümörler, Brenner tümörlerin %5'inden azını oluştururlar. Genellikle 50 yaşın üstündeki kadınlarda görülürler. Hastalarda, abdominal kitle veya ağrı vardır. Bazen anormal vajinal kanama, klinik semptom olabilir (32).

Tümörler, ortalama 16-20 cm çapta olup genellikle büyüktürler. Mural nodüller içerip, solid veya kistik olabilir. Tümör, tipik olarak fibromatöz ve kalsifiye olabilen benign Brenner tümör komponenti içerir. Olguların %80'i tanı anında overe sınırlıdır (stage I), %12'si ise bilateraldir (106).

Tümör, malign transizyonel, nadiren de skuamöz hücrelerden oluşur. Tümördeki kistik alanları, hiperkromatik, pleomorfik nükleuslu, belirgin mitotik aktivite gösteren çok tabakalı epitel döşer. Tümörün yoğun fibromatöz zemini nedeniyle, invazyonu tespit etmek zordur fakat dezmoplastik stromal reaksiyon, stromal invazyonu belirlemeye yardımcıdır. Nadiren invaziv komponent, atipik proliferatif (“borderline”) komponent olmadan direkt benign Brenner tümörden gelişmiş gibi görünür (107). Müsinöz glandüler elemanlar ve nadiren de müsinöz adenokarsinom, Brenner komponent ile bir arada olabilir. Benign veya atipik proliferatif (“borderline”) Brenner komponent yokluğunda, transizyonel hücre benzeri diferansiasyon gösteren yüksek dereceli seröz karsinom veya endometrioid karsinom düşünülmelidir (108,109).

İmmunprofil, invaziv komponentinde değişen ekspresyon ile birlikte benign Brenner tümöre benzerdir (108, 110).

Stage Ia tümörlü hastalarda, 5 yıllık sağkalım %88'dir (106).

2.5.6. Serömüsinöz Tümörler

2.5.6.1. Serömüsinöz kistadenom/Adenofibrom

Tüm epitelin en az %10'unda, iki yada daha fazla Müllerien hücre tipi bulunan benign kistik tümördür. Nadiren tümörler daha belirgin fibröz stromaya sahiptir (adenofibrom). Bu tümörler, overyan benign epitelyal neoplazilerin yaklaşık %1'ni oluştururlar. Tümör, tipik olarak geç reproduktif çağıdaki erişkinlerde görülür.

Bu tümörler makroskopik olarak, iç ve dış yüzeyi düzgün uniloküler kistler olarak izlenirler. Seröz ve müsinöz sıvı içerebilirler ve nadiren kesit yüzünde beyaz homojen solid komponent olabilir. Kistleri, seröz ve müsinöz (endoservikal tip) hücrelerin değişen karışımı döşer, fakat endometrioid ve daha az sıklıkla transizyonel veya skuamöz hücreler de görülebilir. Eğer varsa, stroma sakin ve fibromatözdür. Bu tümörlerin endometriozisten gelişmiş olmaları muhtemeldir.

2.5.6.2. Serömüsinöz “Borderline” Tümör/Atipik Proliferatif Serömüsinöz Tümör

En sık seröz ve endoservikal tip müsinöz epitel olmak üzere, birden fazla epitelyal hücre tipinden oluşan, proliferatif, non-invaziv tümördür. Nadiren endometrioid ve daha az sıklıkla berrak hücre, transizyonel veya skuamöz hücre görülebilir.

Hastaların çoğu, FIGO stage I hastalığa sahiptir fakat az bir kısmı, lenf nodu tutulumu ve implantlar bulunduran ileri evrededir. Ortalama görülme yaşı 34-44'tür (32). Adneksiyel kitleye bağlı olarak nonspesifik bulgular ve semptomlar bulunur. Tümörler, olguların yaklaşık üçte birinde endometriozis ile ilişkilidir (111).

Ortalama çap 8-10 cm'dir. Bu tümörler; tipik olarak uniloküler, düzgün yüzeyli ve yapışkan sıvı içerir. Kist yüzeyinde değişen oranlarda, frajil yapıda papiller çıkıntılar görülür. Solid alanlar da bazen görülür. Tümör, %40'a ulaşan oranda bilateraldir (32).

Bu tümörler, yapısal olarak seröz “borderline” tümör/atipik proliferatif seröz tümör ile benzer özelliklere sahiptir. Daha küçük papilladan, giderek küçük bağımsız

epitelyal kümeyle sonlanan, hiyerarşik tarzda dallanan, kompleks papiller yapı gösterirler. Daha büyük papillalar, nötrofil içeren ödematöz stromaya sahip olma eğilimindedir. Papillayı döşeyen epitel, tipik olarak stratifiyedir ve çoğunlukla endoservikal tip müsinöz veya seröz epitelden oluşur, fakat endometrioid ve skuamöz epitel, nadiren de, berrak ve transizyonel hücreler görülür. Goblet hücreleri bulunmaz. Sitoplazmik eozinofili, sıklıkla belirgindir ve nükleus düşük derecelidir. Mitotik figürler, sık değildir. Mikroinvazyon, intraepitelyal karsinom ve mikropapiller özellikler görülebilir. Kist yüzeyi, yer yer endometriotik kist özellikleri gösterebilir.

Bu tümörler tipik olarak, CK7(+)/CK20(-)/CDX2(-) şeklinde immunprofil gösterir. Genellikle östrojen ve progesteron eksprese ederler ve tümörlerin çoğu WT1 negatiftir.

Bu tümörlerde, peritoneal implantlar olsa bile sağ kalım iyidir.

2.5.6.3. Serömüsinöz Karsinom

Bu tümörler, oldukça nadir olduklarından epidemiyoloji verileri, yeterli değildir. Ortalama yaş, bir seride 45 olarak rapor edilmiş olup, hastaların çoğunda pelvik kitle ve %57'sinde peritoneal endosalpingiozis vardı. Başka bir seride ortalama tümör boyutu 12 cm olup, tümörlerin yarısından fazlası bilateral idi. Tümörlerin uniloküler veya multiloküler olabileceği belirtildi (32).

Tümörler, genellikle papillerdir ve seröz tümörlere benzer şekilde epitelyal stratifikasyon gösterirler. En sık invaziv patern, kribriform ve birleşen olsa da destrüktif infiltratif büyüme paterni de görülür. Tanım olarak bu tümörler, endoservikal tip müsinöz ve seröz tip epitel içerir, fakat hücreler berrak sitoplazma (berrak hücreli karsinomun paternlerini göstermeyen) yanısıra endometrioid diferansiasyon odağı ve skuamöz hücreler de bulundurabilir (112). Mitotik indeks değişken olmakla birlikte düşük olma eğilimindedir (10BBA'da <5 mitotik figür).

İmmunohistokimyasal profil, "borderline"/atipik proliferatif serömüsinöz tümör grubuyla benzerdir (32).

2.5.7. Andiferansiye Karsinom

Herhangi bir spesifik Mülleriyan hücre tipi diferansiasyonu göstermeyen, malign epitelyal tümördür. Nadir tümörlerdir. Hastalar ortalama 55 yaşında tanı alır (63, 113).

Tümörler, genellikle ileri evrede bulunur. Genellikle yaygın nekroz gösteren solid kitleler olarak ortaya çıkarlar.

Bu tümörler, sıklıkla ceografik nekroz gösteren solid tabaka şeklinde büyüme gösterir. Yuvalar, kordonlar, kümeler ve tek hücreler görülebilir. Tümör; sıklıkla monoton, yuvarlak, kohezyon göstermeyen, mitotik aktivitesi yüksek hücrelerden oluşur(113).

Son derece agresif tümörlerdir (32).

2.5.8. Sekonder Tümörler

Bunlar ekstraoveryan bölgelerden overe yayılmış tümörlerdir. Overin metastatik malign neoplazmı, coğrafik bölgelere göre değişik oranlarda olup, bu oran batı ülkelerinde %3-15 arasında, doğu ülkelerinde %21-30 arasındadır. Over metastazları, primer tümör ile senkron ve metakron olarak bulunabilir. Bazı olgularda overyan kitle, klinik olarak bilinmeyen over dışı primer hastalığın ilk göstergesidir.

Metastazı destekleyen makroskopik özellikler, küçük çap (sıklıkla <10-12 cm), bilateralite, nodüler büyüme paterni ve yüzeyde ve/veya overin yüzeyel korteksinde tümör varlığıdır. Tersine primer overyan tümörler, tek taraflıdır ve büyüktür (>10-12 cm). Ancak nadir olmamakla birlikte metastazlar büyük, tek taraflı ve kistik olabilir ve bu haliyle primer over tümörünü taklit edebilir. Metastazı destekleyen histolojik özellikler ise; stromal dezmoplazi ile birlikte infiltratif büyüme paterni, nodüler büyüme paterni, overyan yüzey tutulumu, süperfisiyal korteks, hiler ve lenfovasküler tutulumdur (114). Aksine primer overyan tümörler, bu özelliklerden yoksundur ve birleşen glandüler bir büyüme paternine sahiptir. Ancak bazı metastatik karsinomlar, birleşen paternler gösterebilir. Endometrioid benzeri tümörlerde; adenofibromatöz zemin, skuamöz diferansiasyon ve endometriozis varlığı, primer overyan kökeni gösterir. Taşlı yüzük hücrelerin varlığı, nadir istisnalar dışında hemen her zaman, gastrointestinal trakt ve meme kökenini işaret eder.

2.5.8.1. İntestinal kökenli metastatik tümörler: Kolorektal adenokarsinom, overe en sık metastaz yapan tümörlerden biridir. Metastatik tümör, çoğu zaman kalınbarsak veya rektumdan köken alır, fakat bazen ince barsaktan da kaynaklanır. Mikroskopik olarak tümörlerin çoğu, orta büyüklükteki glandlardan oluşur fakat glandlar çok farklı büyüklükte olabilir (32). Karakteristik olarak, karyorektik debris

(“garland patern” ile “kirli nekroz”) içeren gland yapıları izlenir. Basit, tek tek glandlar veya kribriiform büyüme paterni görülebilir. Epitel, tipik olarak stratifiye ve son derece atipiktir ve genellikle müsinöz özellikte değildir. Glandların çevresinde stromal yoğunlaşma ve luteinizasyon yaygındır (115).

2.5.8.2. Gastrik kökenli metastatik tümörler: Krukenberg tümörü, herhangi bir anatomik bölgeden, sıklıkla mideden köken alabilen, metastatik taşlı yüzük hücreli karsinomları tanımlar (32). Tümörler genellikle belirgin olarak taşlı yüzük hücrelerinden oluşur (116, 117). Ancak; glandlar, tübüller, trabeküller, yuvalar, hücre tabakaları (118) ve intestinal tip glandlara rastlanabilir. Sıklıkla stroma, asellülerden yoğun sellülere kadar değişen özellikte, son derece ödemli, fibroma benzer özelliktedir. Ödem, santral olma eğilimindedir. Stromal luteinizasyon, rölatif olarak yaygındır (32).

2.5.8.3. Pankreatobiliyer kökenli metastatik tümörler: Pankreas, safra kesesi, ampulla vateriyi içeren intra veya ekstrahepatik safra yollarından gelen metastatik adenokarsinomlardır. Göreceli olarak nadirdirler. Genellikle değişen boyutta, iyi sınırlı, küçük tübüllerden, büyük ve kistiğe değişen çeşitli glandlardan oluşur. İyi diferansiye müsinöz glandlar dikkat çekebilir. Glandlar; dezmoplastik bir stromada, infiltratif özellikte veya basit yada papiller yapılanma gösteren kistler şeklinde görülebilir. Nükleer atipi, minimalden belirginliğe değişebilir. Pankreatik asiner hücreli karsinomun metastazları, nadir de olsa tanımlanmıştır (119). Pankreastan kaynaklanan metastatik nöroendokrin karsinomlar da nadiren görülebilir.

2.5.8.4. Apendiks kökenli metastatik tümörler: Overyan tutulum, apendisyel düşük dereceli müsinöz neoplazm veya adenokarsinom olgularının rüptürüne sekonderdir. Kolorektal veya meme karsinom metastazlarından daha az yaygındır. Bu tümörler, tipik olarak orta yaşlı kadınlarda görülür. Apendisyel düşük dereceli müsinöz neoplazi, genellikle batında bol miktarda jölemsi müsinöz materyal (psödomiksoma peritonei) ve değişen belirgin mukoid peritoneal tümör nodülleri ile bulunur. Olguların çoğunda, adneksiyel kitleler vardır. Metastatik karsinom, klinik olarak sıklıkla pelvik/adneksiyel bir kitle veya abdominal hastalığa bağlı jeneralize semptomlarla kendini gösterir (32).

Düşük dereceli müsinöz neoplazi; genellikle bol, parçalı, ekstrasellüler müsin varlığıyla (psödomiksoma ovarii) ve belirgin müsin içeren, düzensiz dağılım gösteren, komşu bazal membrandan retraksiyon gösteren inkomplet glandlardan oluşan

morfolojidedir(120,121). Apendiks kökenli metastatik tümörler, sıklıkla iç içe geçmiş yuvalara(goblet hücresi karsinoid-benzeri) sahip olup, taşlı yüzük hücre diferansiasyonu gösterir fakat kordonlar, trabekül ve intestinal tip glandlar da görülebilir (32).

Tablo 1. Endometrioid/endometrioid benzeri ve/veya müsinöz diferansiasyon ile birlikte primer ve sekonder overyan tümörlerin immunohistokimyasal özellikleri

Köken aldığı primer bölge	CK7	CK20	Dpc4	p16	PAX8,ER,PR
Overyan	Pozitif (CK7>CK20)*	Pozitif/negatif (~%75 olgu pozitif) *	Pozitif	Negatif/ fokal pozitif	Endometroid:pozitif† Müsinöz-~%50 pozitif†
Kolorektal	Negatif (~%90 olgu)	Pozitif (CK20>CK7)	Pozitif (~%90 olgu)	Negatif/ fokal pozitif	Negatif
Apendisyel	Negatif (%70-90 olgu)	Pozitif (CK20>CK7)	Pozitif	Negatif/ fokal pozitif	Negatif
Pankreatobiliyer	Pozitif (CK7>CK20)	Pozitif/negatif (~%80 olgu pozitif)	Negatif § (~%50 olgu)	Negatif fokal pozitif	Negatif
Gastrik	Pozitif/negatif	Pozitif/negatif	Pozitif	Negatif/pozitif	Negatif
Endoservikal	Pozitif (CK7>CK20)	Negatif/pozitif	Pozitif	Diffüz pozitif ¥	PAX8 pozitif; ER/PR negatif

*, Teratomatöz kökenli primer overyan müsinöz tümörlerin nadir alt tipi CK7 negatif/CK20 pozitifdir;
†, Primer overyan müsinöz tümörler genellikle ER ve PR negatifken endometroid olanlar sıklıkla pozitifdir;
§, Dpc4 kaybı nispeten pankreatobiliyer köken için spesifiktir, fakat ekspresyonu bu kökeni dışlamaz;
¥, HPV-ilişkili tümörler in situ hibridizasyonla pozitifdir ve HPV-ilişkisiz tümörler diffüz P16 ekspresyonundan yoksundur.

2.5.8.5. Meme kökenli metastatik tümörler: Overin, meme kaynaklı tümörlerinden kaynaklanan tutulumlarıdır. Bunlar cerrahi spesmenlerde nadir, ancak otopside yaygındır (122-124). Tümörlerin üçte ikisi, bilateraldir. Genellikle 5cm'den küçük boyutta ve tipik olarak solidtir. Duktal karsinom, metastazların %75'ini oluştururken, lobüler karsinomlar, %25' ini oluştururlar. Değişik büyüme paternlerine rastlanır. Duktal karsinomlar; sıklıkla glandüler, papiller, kribriform veya diffüz şekilde infiltrasyon gösterirken, lobuler karsinomlar; tek sıralı dizilim gösteren lineer kordonlar, trabeküler, diffüz, bazen de taşlı yüzük hücre diferansiasyonu göstererek infiltrasyon gösterirler (125, 126). Meme karsinomları, genellikle CK7 ile diffüz pozitif reaksiyon gösterirler. Sıklıkla östrojen, progesteron, GATA-3, mammaglobin ve GCDFP15 eksprese ederler. Tipik olarak CK20, PAX8 ve WT1 negatifdir.

2.5.8.6. Diğer metastatik tümörler: Bu kategori, diğer birçok karsinom ve sarkomların metastazlarını içermekte olup, bunlar arasında nisbeten en sık endoserviks ve endometrium kökenli adenokarsinom metastazları görülür. Metastaz yapabilecek diğer tümörler, akciğer, mesane, böbrek, servikal SCC, melanom, karsinoid, çeşitli non-

jinekolojik sarkomlar, uterin mezenkimal tümörler(özellikle endometrial stromal sarkom) ve malign mezotelyomadır (127).

Endoservikal adenokarsinomların over tutulumu, genellikle tek taraflı olup, ortalama çap 13 cm'dir (128,129). Endometrial karsinomların over tutulumu, genellikle 5 cm'den küçük ve bilateraldir. Endoservikal adenokarsinomlar, çoğunlukla villoglandüler, papiller ve birleşen glandüler büyüme paternlerinin çeşitli karışımlarını gösterir. Klasik tip endoservikal adenokarsinomların, HPV ile ilişkisi yüksektir. Mikroskopik olarak; iri, elonge, hiperkromatik atipik nükleuslu, bazal apoptotik cisimcikler ve çok sayıda apikal mitotik figürler içeren endometrioid ve/veya müsinöz diferansiyasyon gösteren glandlarla karakterizedir (129).

2.6. Over Tümörleri, Fallop Tüpü ve Primer Peritoneal Karsinomun Tnm ve Figo Klasifikasyonu (DSÖ, 2014)

Primer Tümör (T)

- TX Primer tümör değerlendirilemiyor
- T0 Primer tümöre ait bulgu yok
- T1 I Tümör overlere sınırlıdır
- T1a IA Tümör bir overe (kapsül intakt) veya fallop tüpü yüzeyine sınırlı, asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok
- T1b IB Tümör bir veya her iki overe (kapsüller intakt) veya fallop tüplerine sınırlı, over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok, asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok
- T1c IC Tümör bir ya da her iki overe veya fallop tüplerine sınırlıdır ve aşağıdakilerden herhangi biri
- T1c1 IC1 Cerrahi sızıntı
- T1c2 IC2 Ameliyat öncesi kapsül rüptürü veya over ya da fallop tüpü yüzeyinde tümör
- T1c3 IC3 Asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre varlığı
- T2 II Tümör pelvik kenarın altında pelvik yayılımla birlikte bir ya da her iki overi veya fallop tüplerini tutmaktadır veya primer peritoneal kanser varlığı
- T2a IIA Uterus ve/veya fallop tüplerinde ve/veya overlerde tümör yayılımı ve/ veya implantı.
- T2b IIB Diğer pelvik intraperitoneal yayılım

T3 ve/veya N1 III Pelvis dışında sitolojik ve histolojik olarak doğrulanmış peritoneal yayımlı, bir veya her iki overi veya fallop tüplerini tutan tümör veya primer peritoneal karsinom ve/veya retroperitoneal lenf nodlarına metastaz

N1 IIIA1 Sadece retroperitoneal lenf nodu metastazı

N1a IIIA1i En büyük çapı 10 mm' e kadar lenf nodu metastazı

N1b IIIA1ii En büyük çapı 10 mm' den fazla lenf nodu metastazı

T3a IIIA2 Retroperitoneal lenf nodu olsun yada olmasın mikroskopik ekstrapelvik (pelvik kenarın üzerinde) peritoneal tutulum

T3b IIIB Retroperitoneal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın en büyük çapı 2 cm'den küçük pelvis dışı makroskopik peritoneal metastaz

T3c IIIC Retroperitoneal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın en büyük çapı 2 cm'den büyük pelvis dışı makroskopik peritoneal metastaz (Her iki organın parankimal tutulumu olmadan karaciğer ve dalak kapsülüne tümör yayılımı hariç)

M1 IV Peritoneal metastaz hariç uzak metastaz

M1a IVA Pozitif sitolojili plevral efüzyon

M1b IVB Parankimal metastaz ve ekstra-abdominal organlara metastaz (inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodları dahil)

N-Bölgesel lenf nodları

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı

N1a En büyük çapı 10 mm' den küçük lenf nodu metastazı

N1b En büyük çapı 10 mm' den büyük lenf nodu metastazı

M-Uzak metastaz

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

M1a Pozitif sitolojili plevral efüzyon

M1b Parankimal metastaz ve ekstra-abdominal organlara metastaz (inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodları dahil)

pTNM Patolojik klasifikasyonu

pT ve pN kategorileri T ve N kategorilerine karşılık gelir.

pM1 Mikroskopik olarak doğrulanmış uzak metastazdır

Not: pM0 ve pMX kategorileri geçerli değildir.

pN0 Pelvik lenfadenektomi spesmeninin histolojik incelemesinde genellikle 10 veya daha fazla lenf nodu içermelidir. Eğer lenf nodları negatifse fakat yeterli sayıya ulaşmamışsa pN0 olarak sınıflandırılır

2.7. Evre Grupları

Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
Evre IC1	T1c1	N0	M0
Evre IC2	T1c2	N0	M0
Evre IC3	T1c3	N0	M0
Evre IIA	T2a	N0	M0
Evre IIB	T2b	N0	M0
Evre IIC	T2c	N0	M0
Evre IIIA1	T1/T2	N1	M0
Evre IIIA2	T3a	N0/N1	M0
Evre IIIB	T3b	N0/N1	M0
Evre IIIC	T3c	N0/N1	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Arşiv kayıtları incelenerek, 2004-2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümünde tanı almış, toplam 148 adet primer epitelyal ve 29 adet metastatik over tümörü olguları çalışmaya alındı. Bu olgulara ait tüm H&E boyalı preparatlar, 2014 DSÖ sınıflaması esas alınarak tekrar değerlendirildi. Tümör dokusuna ait uygun parafin bloklar, immunohistokimyasal inceleme için kesit almak için seçildi. Çalışmaya; 33 adet yüksek dereceli seröz karsinom, 5 adet düşük dereceli seröz karsinom, 2 adet non-invaziv low-grade seröz karsinom, 30 adet borderline seröz tümör, 29 adet endometrioid karsinom, 5 adet berrak hücreli karsinom, 5 adet malign Brenner tümör, 11 adet müsinöz karsinom, 28 adet borderline müsinöz tümör ve 29 adet metastatik over karsinom tanısı alan olgular dahil edildi.

3.2. Metod

3.2.1. İmmunhistokimya

İmmunohistokimyasal boyamadaki işlemler aşağıdaki sıra takip edilerek uygulanmıştır.

- 1) Adezivli lamlara alınan dokular, antijeniteyi arttırmak amacı ile, 1/10 oranında distile su ile sulandırılmış, sitrat tampon içerisine konuldu. Bu hali ile 10' ar dakikalık 2 periyot halinde, 90 °C 'deki mikrodalga fırında 20 dakika kaynatıldı. Bu işlem esnasında, solüsyon düzeyinin azalmamasına ve oda ısısının 22 °C olmasına özen gösterildi.
- 2) Mikrodalga fırından çıkarılan dokuların etrafı, üzerine uygulanacak maddelerin dağılmasını önlemek amacı ile, özel antikor kalemi ile işaretlendi.
- 3) Lamlar, işlemin yapılacağı plastik kaplar üzerine dizilerek, üzerine "phosphate buffered solution" (PBS) damlatıldı ve 5 dakika bekletildi.
- 4) PBS kurutularak uzaklaştırıldıktan sonra %3' lük hidrojen peroksit damlatıldı ve 15 dakika bekletildi. Bu sayede zemin ekspresyonunun engellenmesi amaçlandı.
- 5) PBS ile yıkandıktan sonra " Large volume ultra V block " ile 5 dakika bekletildi. Tekrar PBS ile yıkandı.
- 6) PBS kurutularak uzaklaştırılıp uygulanacak olan SATB2 antikoruna lamlara uygulandı. 1 saat bekletildikten sonra tekrar PBS ile yıkandı.

7) PBS kurutulularak uzaklaştırıldıktan sonra, üzerine "Biotinylated goat antipolyvalent" damlatılarak 15 dakika bekletildi, PBS ile yıkanıp daha sonra "Large volume streptovidin peroxidase" 15 dakika uygulandı. Yine PBS ile yıkandı. Üzerine 1 cc kromojen solüsyonu damlatılarak 1-10 dakika arasında bekletildi. Çeşme suyunda yıkanıp kurutulduktan sonra preparatlar, 1 dakika hematoksilen ile boyandı. Preparatlar, tekrar çeşme suyunda yıkandı ve sırası ile 5 dakika alkolden, 5 dakika ksilolden geçirilerek kurutuldu. Lamlar entellan ile kapatıldı.

Tanımlanan işlemlere ek olarak: SATB2 için sitrat solüsyonu kullanıldı ve mikrodalga fırında, 92 °C'de 32 dakika bekletildi.

3.2.2. İmmunreaktivitenin Değerlendirilmesi

İmmunohistokimyasal SATB2 ekspresyonu değerlendirmesinde; preparatlar, tümör hücrelerinde ekspresyon yoğunluğu ve ekspresyon yaygınlığı açısından değerlendirildi. Sadece nükleer ekspresyon pozitif olarak kabul edildi. Kolon epiteli dokusu ve kolon adenokarsinom olgusu, dış kontrol olarak alındı. Literatürde yapılmış SATB2 çalışmaları örnek alınarak, ekspresyon derecesi ve yoğunluğu değerlendirildi (130). Bu çalışmalara göre; kolon epitelindeki ekspresyon şiddeti esas alınarak, zayıf, orta ve kuvvetli olarak değerlendirildi. Tümör dokusundaki ekspresyon yaygınlığı ise 0-4 arasında skorlandı. Buna göre; ekspresyon %1' den az ise 0, 1+ (% 2–25 tümör hücresinde ekspresyon), 2+ (%26-75) ve %75' ten fazla ise 3+ olarak değerlendirme yapıldı.

3.2.3. İstatiksel incelemeler

Tanımcı istatistikler, sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare testi ile, ikili ilişkiler Fisherexact Test ile saptanmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

2004-2017 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Patoloji Bölümü'ne gelen toplam 148 adet primer epitelyal over tümörü ve 29 adet metastatik over tümörü olgusuna ait bloklar incelemeye alınmıştır. Seçilen her bloğa SATB2 immünohistokimyasal inceleme yapılmıştır.

Toplam 148 adet primer epitelyal over tümörü olgularının 33'ü yüksek dereceli seröz karsinom, 5'i düşük dereceli seröz karsinom, 2'si non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom, 30'u "borderline" seröz tümör, 29'u endometrioid karsinom, 11'i müsinöz karsinom, 28'si "borderline" müsinöz tümör, 5'i berrak hücreli karsinom ve 5'i malign Brenner tümöründen, oluşmaktaydı.

Toplam 29 adet metastatik over tümörü olgularının; 8'ini kolorektal adenokarsinom, 5'ini meme karsinomu, 15'ini üst GİS kökenli adenokarsinom ve 1'ini appendiks kökenli karsinom oluşturuyordu.

33 adet yüksek dereceli seröz karsinom olgusunun 6'sında SATB2 ile 1(+) ekspresyon görüldü. Pozitif ekspresyon izlenen 6 adet olgunun 5'i orta, 1'i zayıf şiddette ekspresyon gösterdi.

5 adet düşük dereceli seröz karsinom olgusunun hiçbirinde SATB2 ile ekspresyon görülmedi.

2 adet non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom olgusunun hiçbirinde SATB2 ile ekspresyon görülmedi.

30 adet "borderline" seröz tümör olgusunun 2'sinde SATB2 ile 1(+) ekspresyon izlendi. Pozitif ekspresyon gösteren olguların 1'i zayıf, 1'i orta şiddette ekspresyon gösterdi.

29 adet endometrioid karsinom olgusundan 15'inde SATB2 ile pozitif ekspresyon görüldü. Pozitif ekspresyon gösteren olguların 10'u 1(+) ve 5'i 2(+) olarak değerlendirildi. 10 adet 1(+) olguların 1'i kuvvetli, 8'i orta ve 1'i zayıf düzeyde ekspresyon gösterirken, 5 adet 2(+) olgunun 2'si kuvvetli, 3'ü orta şiddette ekspresyon gösterdi.

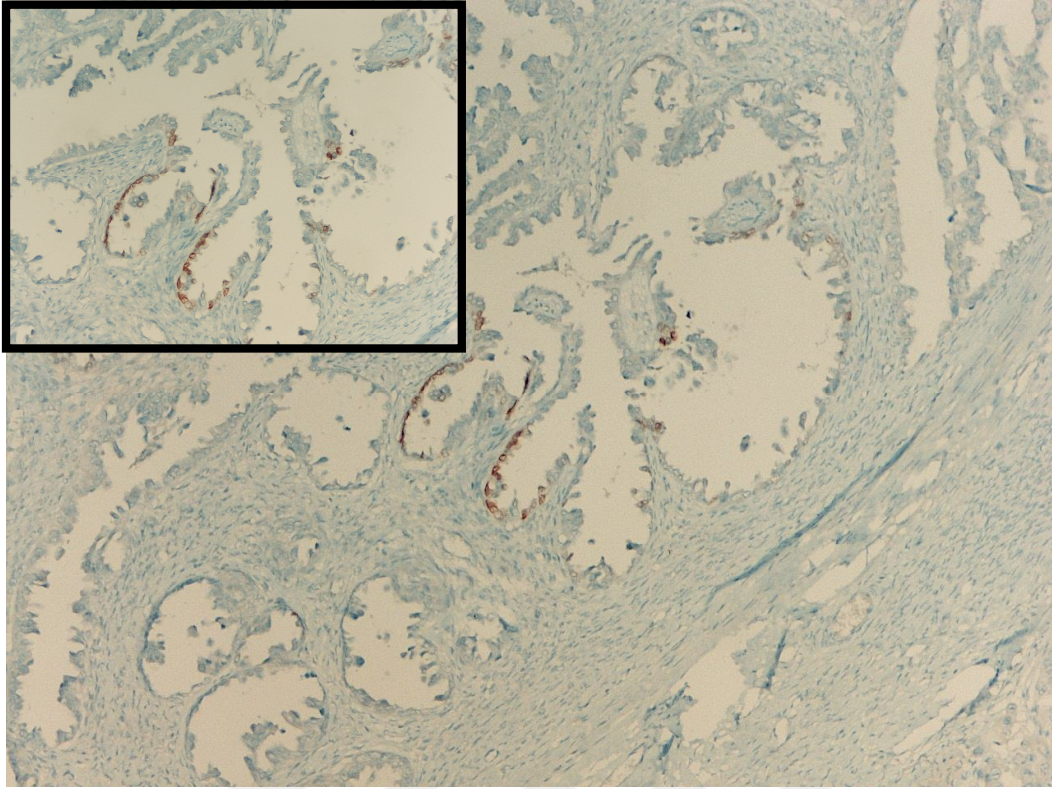
11 adet müsinöz karsinom olgusundan 6'sında, SATB2 ile pozitif ekspresyon görüldü. Pozitif ekspresyon görülen 6 adet olgunun, 4'ü 1(+) ve bunların 1'i kuvvetli, 1'i orta, 2'si zayıf şiddette ekspresyon gösterirken, 2'sinde ise 3(+) kuvvetli şiddette ekspresyon izlendi.

28 adet "borderline" müsinöz tümör olgusunun 5'inde, SATB2 ile pozitif ekspresyon gözlemlendi. Bu 5 olgunun 2'si 1(+), 3'ü 3(+) olarak değerlendirildi. 1(+) olgular, zayıf şiddette ekspresyon gösterirken, 3(+) olgununun biri kuvvetli, biri orta ve diğeri zayıf şiddette ekspresyon gösterdi.

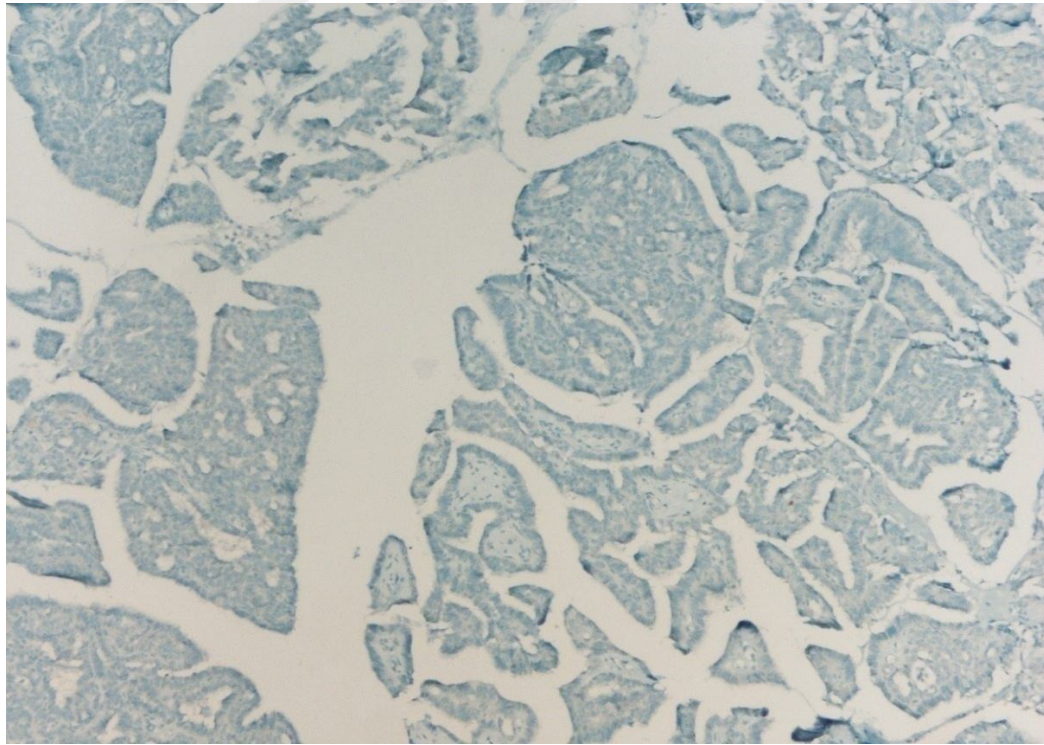
5 adet berrak hücreli karsinom olgusunun 1'inde SATB2 ile orta şiddette 1(+) pozitif ekspresyon izlendi.

5 adet malign Brenner tümör olgularının ise hiçbirinde SATB2 ile ekspresyon görülmedi.

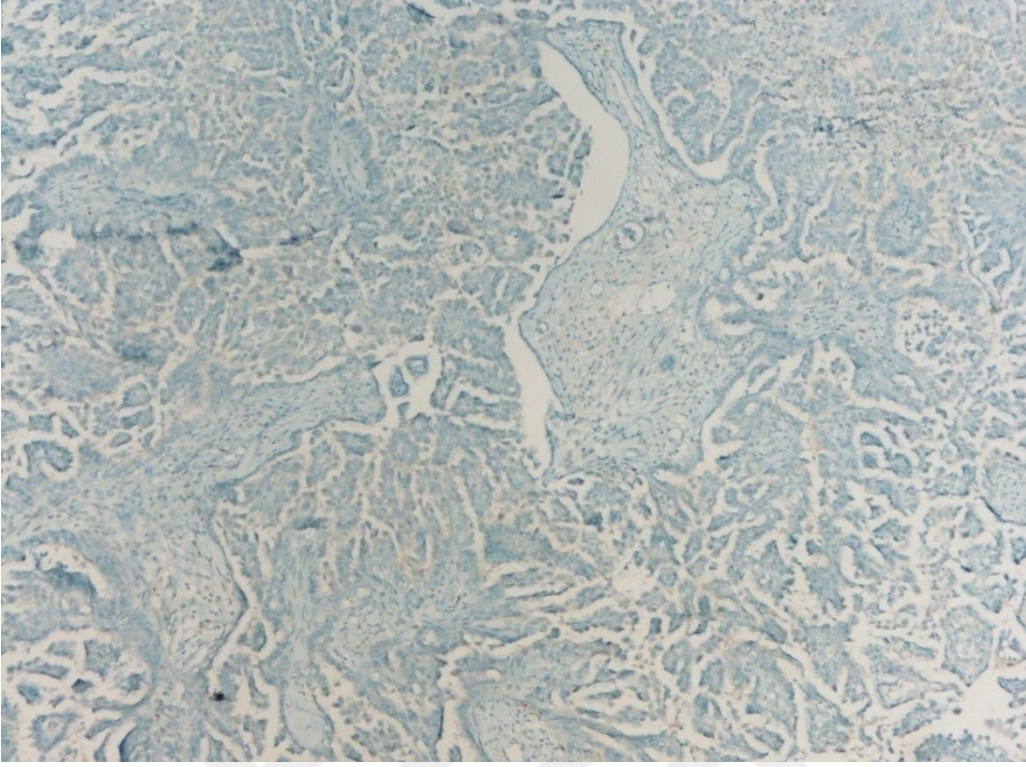
Metastatik tümör grubunda ise toplam 29 adet olgunun 15'inde, SATB2 ile pozitif ekspresyon izlendi. Bu grupta kolorektal karsinom kaynaklı 8 adet olgunun 8'inde de pozitif ekspresyon saptandı. Pozitif ekspresyon saptanan olguların 7'si 3(+) ve bunların 6'sı kuvvetli, biri zayıf şiddette ekspresyon gösterirken, 1'i zayıf şiddette 1(+) olarak değerlendirildi. Meme karsinomlu 5 adet olgunun 1'inde, 1(+) zayıf şiddette ekspresyon izlendi. Üst GIS kökenli 15 olgunun 4'ünde, SATB2 ile pozitif ekspresyon izlendi. Bu 4 olgunun 2'si 3(+) kuvvetli, 1'i 1(+) orta şiddette ve 1'i 1(+) zayıf şiddette ekspresyon gösterdi. Appendiks kökenli 1 olguda, 1(+) kuvvetli şiddette ekspresyon saptandı.



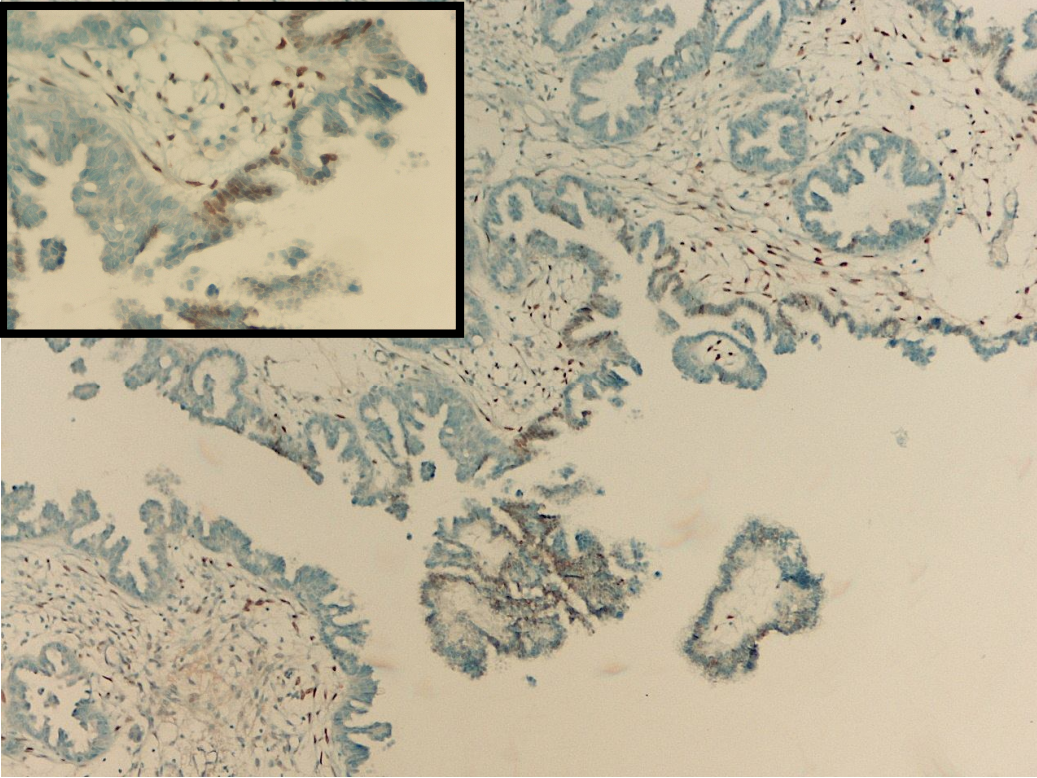
Resim 1. SATB2 ile orta şiddette 1(+) ekspresyon gösteren yüksek dereceli seröz karsinom (x100 ve x400)



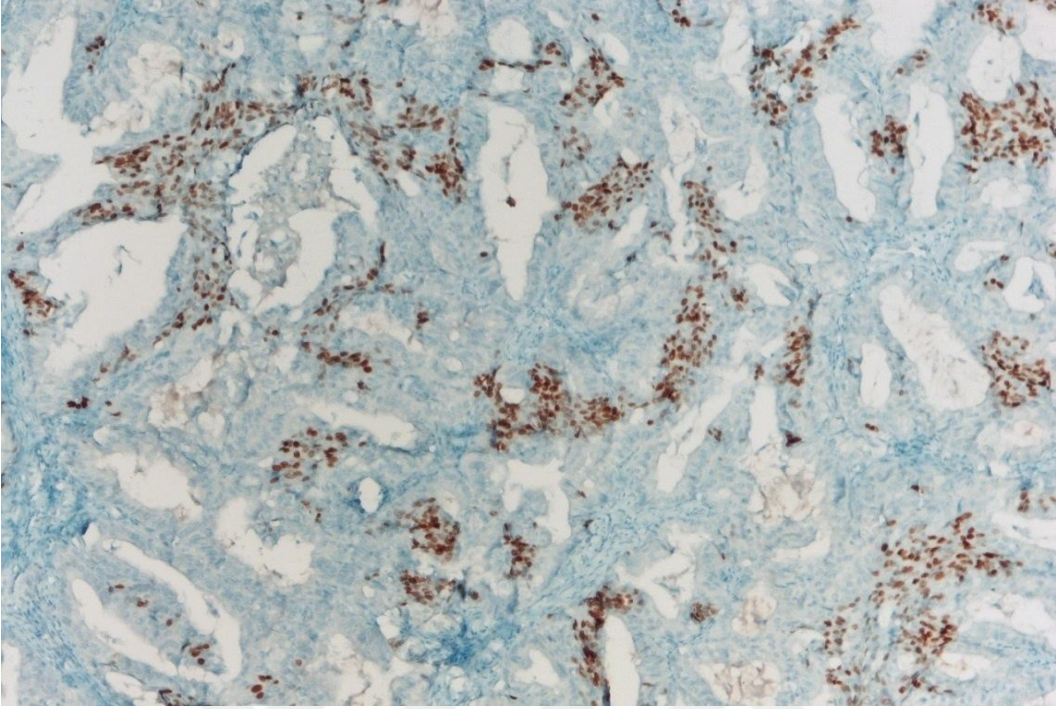
Resim 2. SATB2 ile ekspresyon göstermeyen düşük dereceli seröz karsinom (x100)



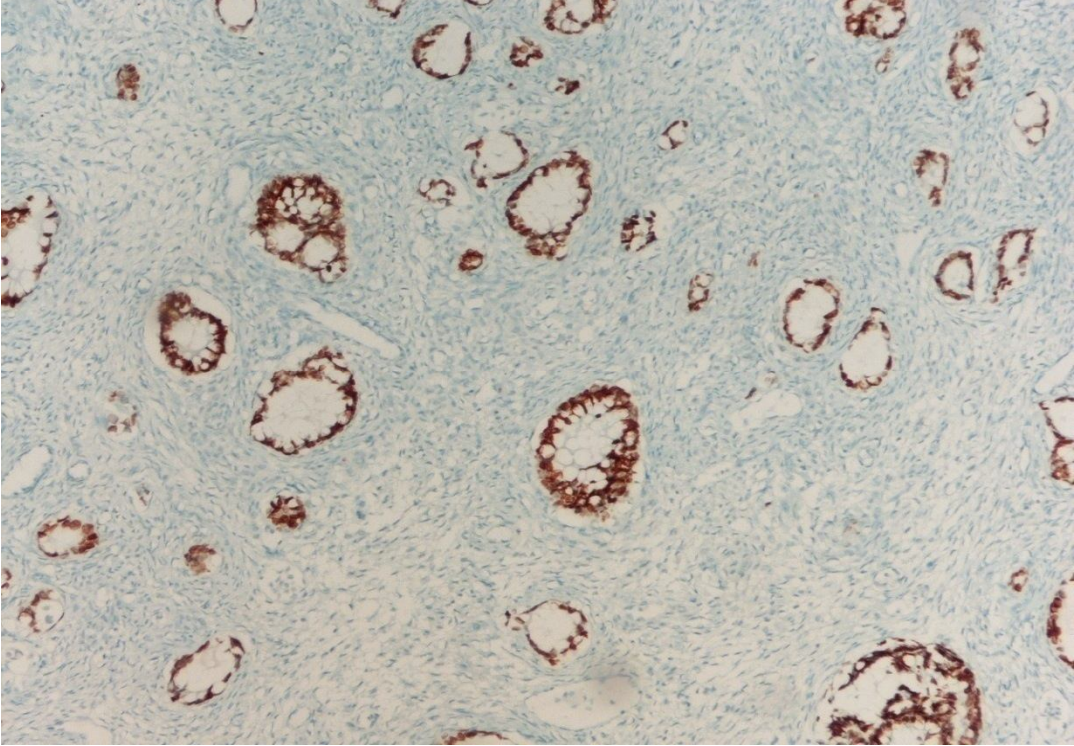
Resim 3. SATB2 ile ekspresyon göstermeyen non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom(x100)



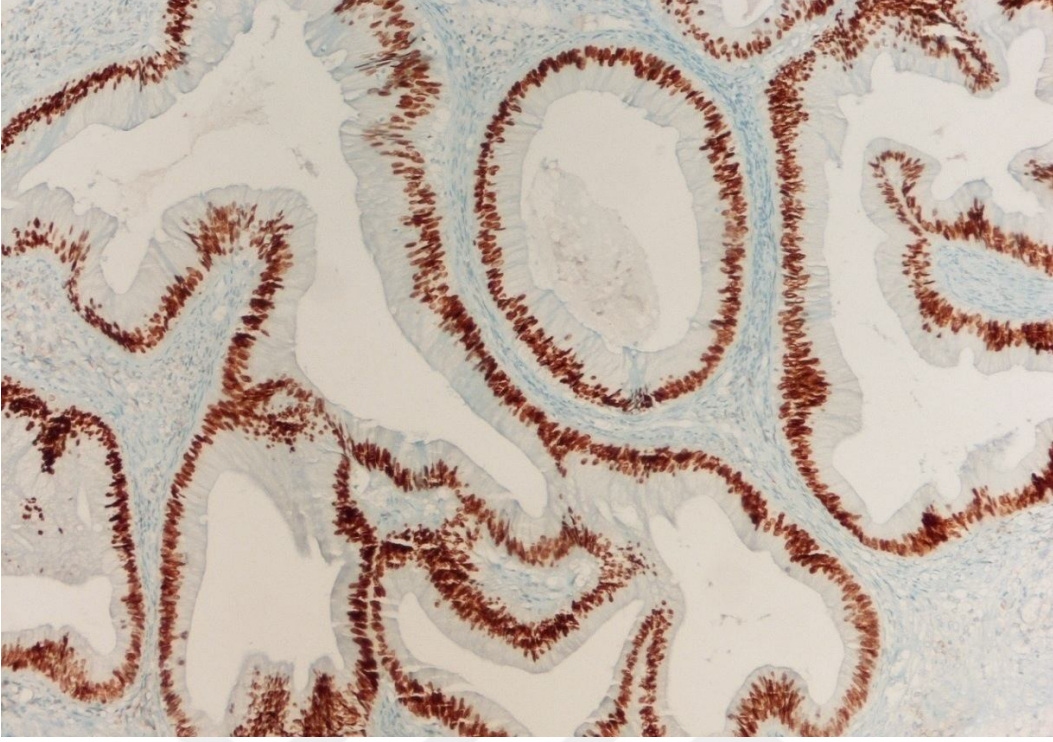
Resim 4. SATB2 ile zayıf 1(+) ekspresyon gösteren "borderline" seröz tümör (x100 ve x400)



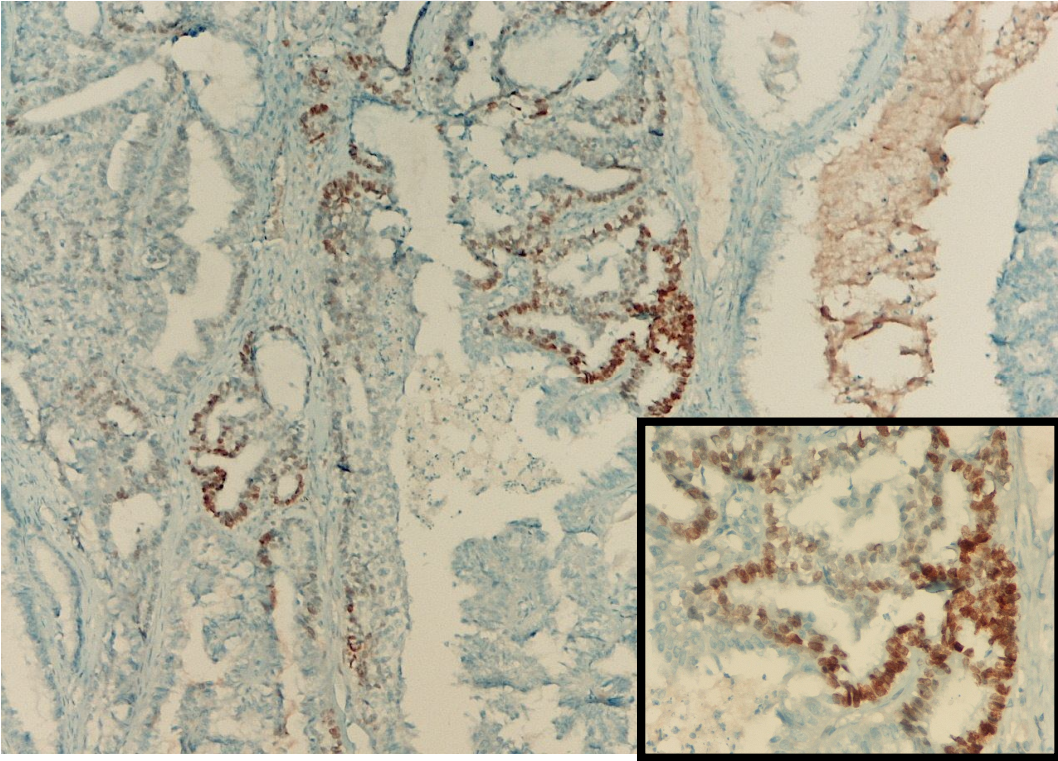
Resim 5. SATB2 ile kuvvetli 2(+) ekspresyon gösteren endometrioid karsinom (x100)



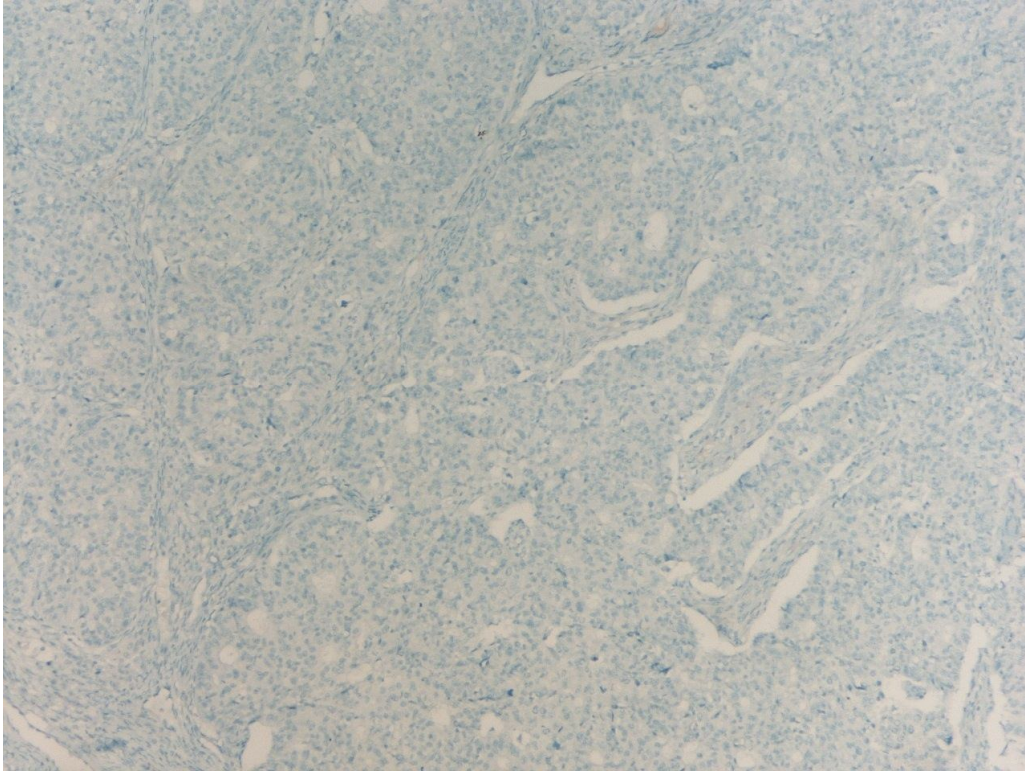
Resim 6. SATB2 ile kuvvetli 3(+) ekspresyon gösteren müsinöz karsinom (x100)



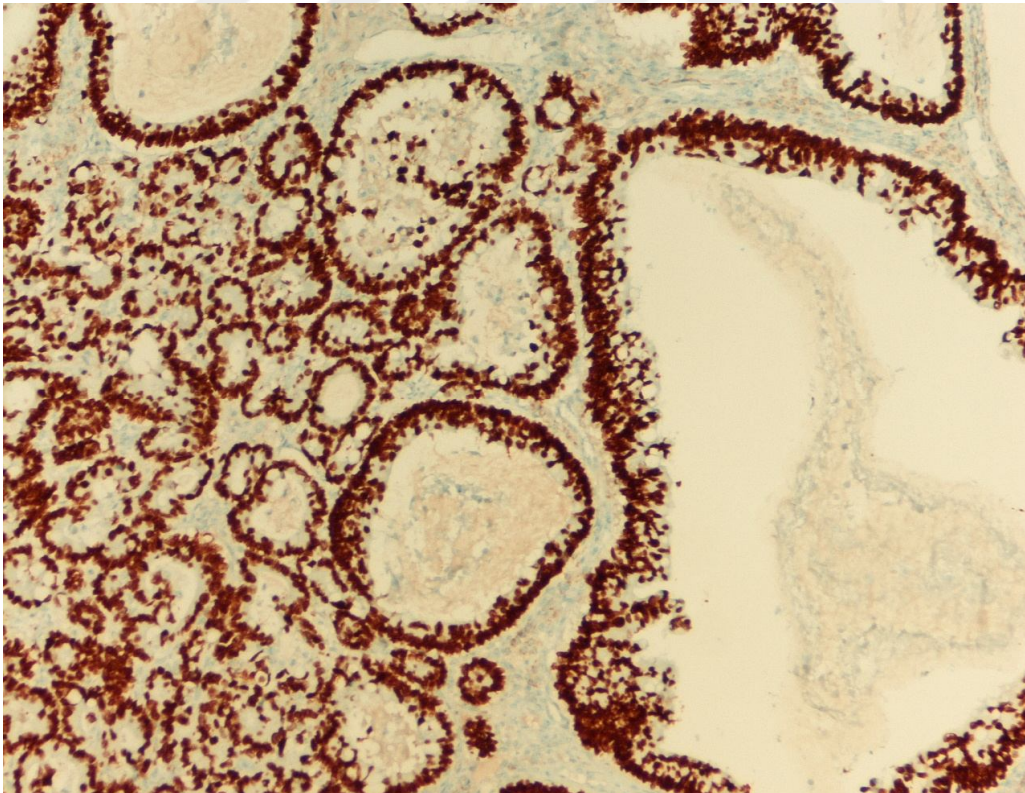
Resim 7. SATB2 ile kuvvetli 3(+) ekspresyon gösteren "borderline" müsinöz tümör (x100)



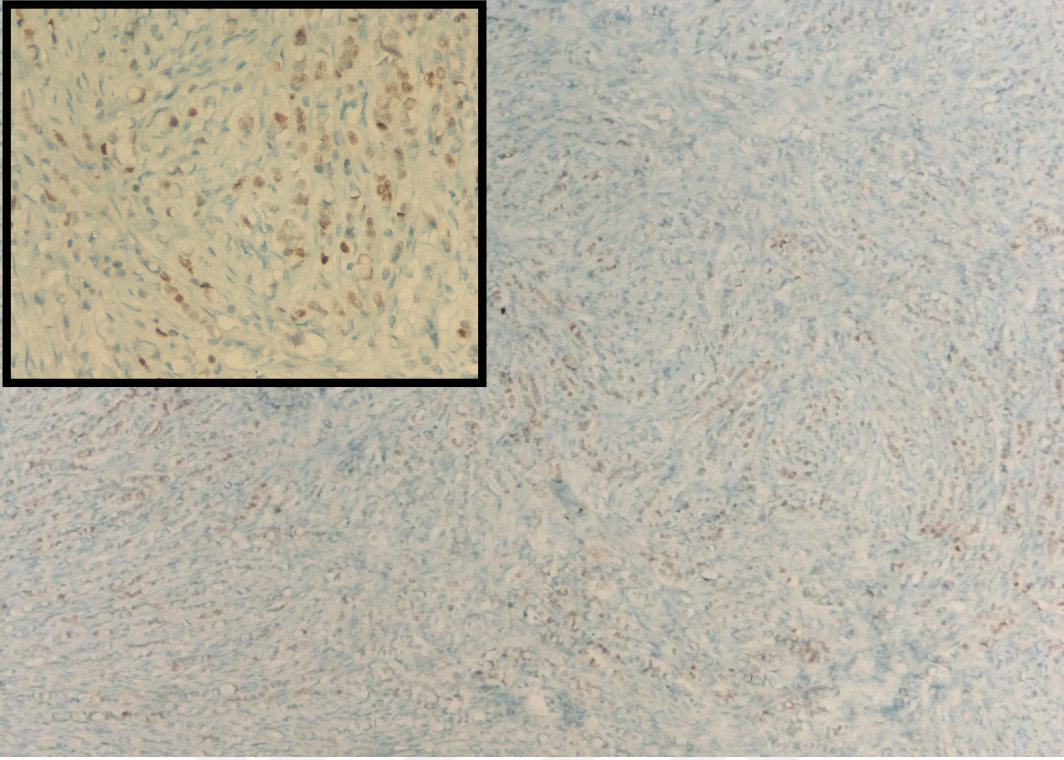
Resim 8. SATB2 ile orta şiddette 1(+) ekspresyon gösteren berrak hücreli karsinom (x100 ve x400)



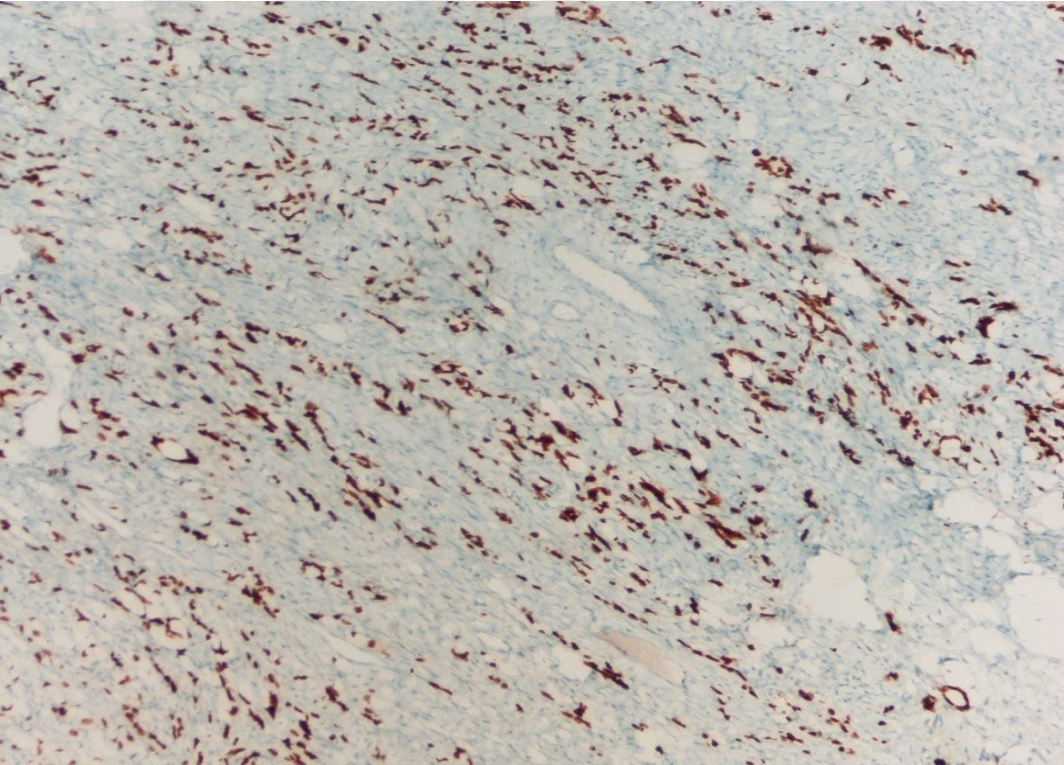
Resim 9. SATB2 ile ekspresyon göstermeyen malign Brenner tümörü(x100)



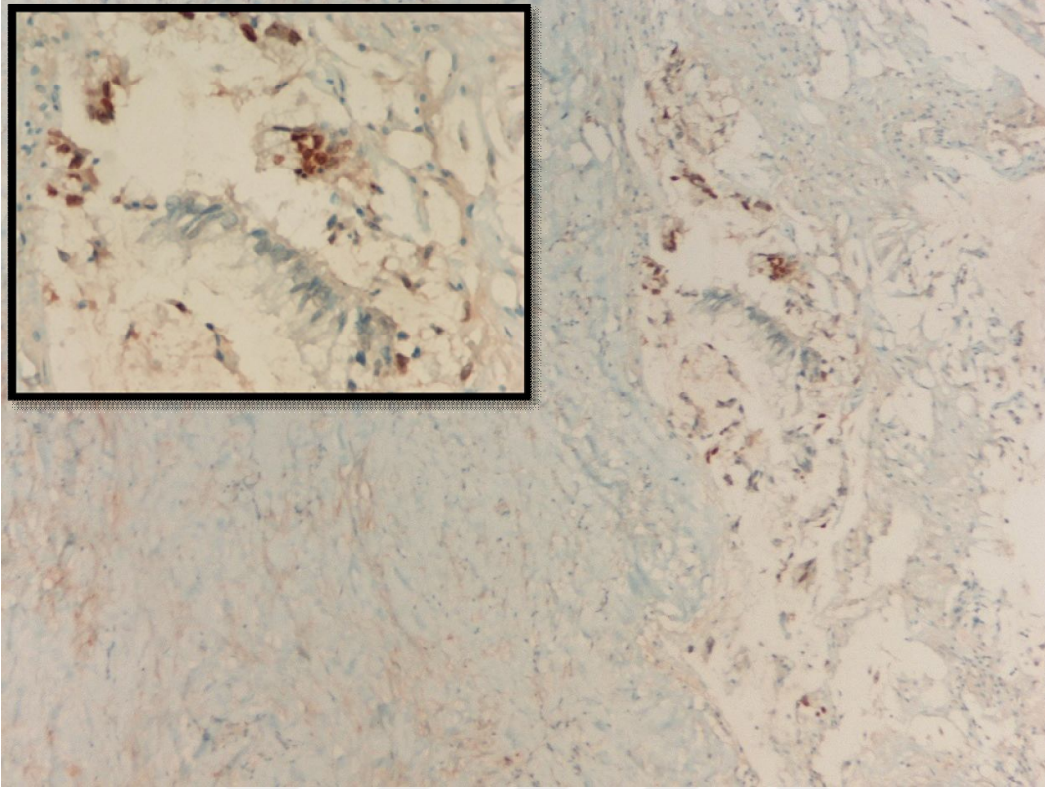
Resim 10. SATB2 ile kuvvetli 3(+) ekspresyon gösteren kolon adenokarsinom metastazı (x100)



Resim 11. SATB2 ile zayıf 1(+) ekspresyon gösteren meme karsinom metastazı(x100 ve x400)



Resim 12. SATB2 ile kuvvetli 3(+) ekspresyon gösteren üst GİS kökenli(mide) karsinom metastazı(x100)



Resim 13. SATB2 ile kuvvetli 1(+) ekspresyon gösteren apendiks karsinom metastazı (x100)

Tablo 2. SATB2'nin 177 primer epitelyal ve metastatik over tümörlü olguda ekspresyonu

	Negatif	1+	2+	3+	pozitif sayı.%
<u>Primer epitelyal</u>					
Yüksek dereceli seröz karsinom (n=33)	27	6	0	0	6/33 (%18.2)
Düşük dereceli seröz karsinom (n=5)	5	0	0	0	0
Non-invaziv düşük dereceli					
Seröz karsinom (n=2)	2	0	0	0	0
Borderline seröz tümör (n=30)	28	2	0	0	2/30 (%6.7)
Endometrioid karsinom (n=29)	14	10	5	0	15/29 (%51.7)
Müsinöz karsinom (n=11)	5	4	0	2	6/11 (%54.5)
Borderline müsinöz tümör (n=28)	23	2	0	3	5/28 (%17.9)
Berrak hücreli karsinom (n=5)	4	1	0	0	1/5(%20)
Malign Brenner tümör (n=5)	5	0	0	0	0
<u>Metastatik</u>					
Kolorektal adenokarsinom(n=8)	0	1	0	7	8/8 (%100)
Meme karsinomu (n=5)	4	1	0	0	1/5 (%20)
Üst GİS (n=15)	11	1	1	2	4/15 (%26.7)
Appendiks (n=1)	0	1	0	0	1/1 (%100)

Tablo 3. Primer epitelyal ve metastatik over tümörlerinde olgu sayısı dağılımları.

gruplar					
	Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde	
ek	29	16,4	16,4	16,4	
ydsk	33	18,6	18,6	35,0	
bst	30	16,9	16,9	52,0	
ddsk	5	2,8	2,8	54,8	
nilgs	2	1,1	1,1	55,9	
mk	11	6,2	6,2	62,1	
bmt	28	15,8	15,8	78,0	
mb	5	2,8	2,8	80,8	
bhk	5	2,8	2,8	83,6	
met	29	16,4	16,4	100,0	
Total	177	100,0	100,0		

ek: endometrioid karsinom, ydsk: yüksek dereceli seröz karsinom, bst: "borderline" seröz tümör, ddsk: düşük dereceli seröz karsinom, nilgs: non-invaziv low grade seröz karsinom, mk: müsinöz karsinom, bmt: "borderline" müsinöz tümör, mb: malign Brenner, bhk: berrak hücreli karsinom, met: metastatik tümörler

Tablo 4. Primer epitelyal ve metastatik over tümörlerinde SATB2 ekspresyon paterni ve gruplar arasındaki ilişki (P=0,001)

		gruplar											Total
		ek	ydk	bst	ddsk	nilgs	mk	bmt	mb	bhk	met		
ekspresyon	Nega- tif	sayı	14	27	28	5	2	5	23	5	4	14	127
		%	48,3%	81,8%	93,3%	100,0%	100,0%	45,5%	82,1%	100,0%	80,0%	48,3%	71,8%
	+	sayı	10	6	2	0	0	4	2	0	1	5	30
		%	34,5%	18,2%	6,7%	0,0%	0,0%	36,4%	7,1%	0,0%	20,0%	17,2%	16,9%
	++	sayı	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6
		%	17,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	3,4%	3,4%
	+++	sayı	0	0	0	0	0	2	3	0	0	9	14
		%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	18,2%	10,7%	0,0%	0,0%	31,0%	7,9%
	Total	sayı	29	33	30	5	2	11	28	5	5	29	177
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 5. Primer epitelyal ve metastatik over tümörlerinde SATB2 ekspresyonunun gruplar arasındaki dağılımı ve ilişkisi (P=0,001)

P=0,001		gruplar											Total
		ek	ydk	bst	ddsk	nilgs	mk	bmt	mb	bhk	met		
Ekspresyon	yok	sayı	14	27	28	5	2	5	23	5	4	14	127
		%	48,3%	81,8%	93,3%	100,0%	100,0%	45,5%	82,1%	100,0%	80,0%	48,3%	71,8%
	var	sayı	15	6	2	0	0	6	5	0	1	15	50
		%	51,7%	18,2%	6,7%	0,0%	0,0%	54,5%	17,9%	0,0%	20,0%	51,7%	28,2%
Total	sayı	29	33	30	5	2	11	28	5	5	29	177	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

SATB2 ekspresyonunda, genel olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (P=0,001).

Endometrioid karsinom olgularında (%51,7) SATB2 pozitifliği, yüksek dereceli seröz karsinom olgularından (%18,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,007). Ayrıca "borderline" seröz tümör olguları (%6,7) (p=0,001) ve "borderline" müsinöz tümör olgularından (%17,9) (p=0,012) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Endometrioid karsinom olguları (%51,7) ile müsinöz karsinom olgularında (%54,5) SATB2 pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=1,000$).

Endometrioid karsinom olguları (%51,7) ile metastatik tümör olgularında (%51,7) SATB2 pozitifliği oranları aynı olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=1,000$).

Yüksek dereceli seröz karsinom olguları (%18,2) ve "borderline" seröz tümör olguları (%6,7) arasındaki SATB2 ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,260$).

Yüksek dereceli seröz karsinom olgularında (%18,2) SATB2 pozitifliği, müsinöz karsinom olgularından (%54,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,045$).

Yüksek dereceli seröz karsinom olguları (%18,2) ve "borderline" müsinöz tümör olguları (%17,9) arasındaki SATB2 ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,260$).

Yüksek dereceli seröz karsinom olgularında (%18,2) SATB2 pozitifliği, metastatik tümör olgularından (%51,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,007$).

"Borderline" seröz tümör olgularında (%6,7) SATB2 pozitifliği, müsinöz karsinom olgularından (%54,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,002$).

"Borderline" seröz tümör olguları (%6,7) ve "borderline" müsinöz tümör olguları (%17,9) arasındaki SATB2 ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,246$).

"Borderline" seröz tümör olgularında (%6,7) SATB2 pozitifliği, metastatik tümör olgularından (%51,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,001$).

"Borderline" müsinöz tümör olgularında (%17,9) SATB2 pozitifliği, müsinöz karsinom olgularından (%54,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,044$).

Müsinöz karsinom olguları (%54,5) ile metastatik tümör olgularında (%51,7) SATB2 pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=1,000$).

"Borderline" müsinöz tümör olgularında (%17,9) SATB2 pozitifliği, metastatik tümör olgularından (%51,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,011$).

5. TARTIŞMA

SATB2 (The special AT-rich sequence-binding protein 2), 733 amino asit uzunluğunda, nükleer transkripsiyon faktörü ve yeni DNA bağlayıcı proteindir. SATB2, gen transkripsiyonu ve kromatinin yeniden düzenlenmesi ile ilişkilidir. Önceki çalışmalar SATB2' nin beyin gelişiminde, kraniofasyal modellemede ve osteoblast diferansiasyonunda önemli roller oynadığını göstermiştir (131).

Normal epitelyal dokularda SATB2 proteini, spesifik olarak alt Gİ trakt epitelyal hücre nükleuslarında eksprese edilmiştir. Nonepitelyal hücre tiplerinde, lenfoid hücrelerin bir kısmında, testiste germ hücrelerinde ve merkezi sinir sisteminin belirli nöronlarında ekspresyon göstermiştir. SATB2'nin alt Gİ trakttaki selektif ekspresyonu, kolorektal karsinom için diagnostik bir belirteç olarak işlev görebileceğini akla getirmektedir. Bu nedenle, bu potansiyel diagnostik biomarker, çok sayıda kolorektal karsinom ve diğer kanser tiplerinde analiz edilmiştir. Bir çalışmada, kolorektal karsinom olgusu ve 620 diğer, kolorektal karsinom dışı tümör olgusundan oluşan toplam 1,882 olgu, analiz edildi. SATB2'nin tüm kolorektal karsinomlarda %85'lik belirgin pozitivitesi ile birlikte kolorektal karsinom için sensitif ve son derece spesifik bir belirteç olduğu gösterildi (132).

Son veriler SATB2 ekspresyonunun, çeşitli tümörlerde bir tümör supresor gen gibi davrandığını göstermektedir (25, 26, 133). Liu ve ark., laringeal skuamöz hücreli karsinomlarda, SATB2 downregulasyonunun, tümörün histolojik derecesi, ileri klinik evresi ve tümör rekurrensi ile ilişkisini gösterdi (24, 134). Mansour ve ark. ise; SATB2'nin, kolorektal kanserde, ERK5 inaktivasyonu yoluyla tümör supresor gen gibi davrandığı ortaya koydular (135).

Over tümörlerinde, SATB2 ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda; 148 adet primer epitelyal over tümörü ve 29 adet metastatik over tümöründe, SATB2 ekspresyonunu araştırdık. Çalışmamızdaki toplam 148 adet primer epitelyal over tümörü olgularının, 33'ü yüksek dereceli seröz karsinom, 5'i düşük dereceli seröz karsinom, 2'si non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom, 30'u "borderline" seröz

tümör, 29'u endometrioid karsinom, 11'i müsinöz karsinom, 28'si "borderline" müsinöz tümör, 5'i berrak hücreli karsinom, 5'i malign Brenner tümöründen oluşmaktadır. Çalışmamız, primer epitelyal over tümörlerinin histopatolojik tiplerine göre geniş bir şekilde sınıflandırılarak, SATB2 ekspresyonunun değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, yüksek dereceli overyan seröz karsinom olgularının % 18.2'inde (6/33), "borderline" seröz tümör olgularının % 6.7'sinde (2/30) SATB2 ile ekspresyon saptarken ve 2'si non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom ve 5'i düşük dereceli seröz karsinom olgularının hiçbiri SATB2 ile ekspresyon göstermedi. Lin ve ark. jinekolojik ve nonjinekolojik tümörleri içeren geniş çaplı çalışmalarında; overyan seröz karsinomlu, tip ve derece belirtilmemiş 41 olgunun 1'inde (%2.1), endometrial adenokarsinomlu 131 olgunun 5'inde (%3.8) ve endoservikal adenokarsinomlu 71 olgunun 5'inde, SATB2 ekspresyonu rapor ettiler (8). Dragomir ve ark., kolorektal ve nonkolorektal tümörlerde SATB2 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, 74 adet lokalizasyonu belirtilmemiş primer jinekolojik karsinom olgusunun %15'inde, SATB2 ile fokal ekspresyon bildirdiler. Ancak bu tümörler ile ilgili detaylara girilmedi (130). Magnusson ve ark., histolojik alt tip ve derece belirtilmemiş over kanseri olan 153 olgunun 5'inde (%3.3) SATB2 ekspresyonu saptadılar (132). Doku mikroarray yöntemi ile yapılan bu üç çalışmada, düşük pozitivite oranının nedeni; bu yöntemde kullanılan sınırlı miktardaki dokudan kaynaklı olabilir. Bizim çalışmamızda ise; toplam 148 adet primer epitelyal over tümörünün 35'inde (%23), SATB2 ekspresyonu saptadık. Çalışmamızda bu oran, diğer çalışmalardan daha yüksektir. Pozitif ekspresyon tespit ettiğimiz olgularımızın büyük kısmının (%71), 1+ (%2-25 tümör hücresinde boyanma) skora sahip olduğunu tespit ettik.

Michelle Moh ve ark., doku mikroarray yöntemi ile yaptığı çalışmalarında; primer overyan endometrioid adenokarsinomlu 72 olgu ile endometrioid "borderline" tümörlü 3 olgunun hiçbirinde SATB2 ekspresyonu saptamadılar (18). Çalışmamızda; 29 adet endometrioid karsinomlu olgunun 15'inde (%51.7), SATB2 ile ekspresyon saptandı. Bu oran, Michelle Moh ve ark. çalışmalarına göre son derece yüksektir. Bu gruptaki pozitif ekspresyon gösteren olgularımızın % 67'si tüm primer epitelyal over tümörlerindeki benzer şekilde ağırlıklı olarak 1(+) skora sahipti.

Çalışmamızda; primer müsinöz over tümörlerinden olan müsinöz karsinomlarda % 54.5(6/11) oranında, "borderline" müsinöz tümörlerde ise %17.9(5/28) oranında

SATB2 ekspresyonu saptadık. Perez ve ark. teratom komponenti içeren ve içermeyen, intestinal tip müsinöz epitel izlenen over tümörlerinde yaptığı çalışmalarında; teratomla ilişkisiz 51 adet primer müsinöz over tümör olgusunun hiçbirinde SATB2 ekspresyonu saptamadılar. Teratomla ilişkili olgularda ise, 4 olgunun 3'ü diffüz, 1'i fokal SATB2 ekspresyonu gösterdi (7). Michelle Moh ve ark. ise çalışmalarında; SATB2 ile , tüm primer overyan müsinöz tümörlerde, teratom komponenti olsun ya da olmasın, % 4.5 (5/111) oranında pozitiflik saptadı. Bu oran, teratom komponenti bulunduran olgular hariç tutulduğunda ise, %1 (1/97) oranındaydı (18). Olgu sayımız bu grupta az olmakla birlikte, SATB2 ekspresyonu her iki çalışmadan da önemli oranda yüksek bulunmuştur. Perez ve ark. çalışmamıza benzer şekilde SATB2 ekspresyon değerlendirmesini parafin doku kesitinin tamamında, Michell Moh ve arkadaşları ise doku mikro array yönteminde çalıştı (7,18). Perez ve ark. yaptıkları çalışmada, müsinöz tümörlerin histolojik tipleri hakkında detaylı bilgi vermediğinden, bu anlamda çalışmamızla sayısal değerler hariç kıyaslama yapılamadı (7).

Çalışmamızda; yüksek dereceli seröz karsinom olgularında (%18.2), "borderline" seröz tümörlü olgulara (%6.7) göre, daha yüksek oranda SATB2 ekspresyonu saptadık. Literatürde histolojik alt tiplerin detaylandırıldığı overyan seröz tümörlerde, SATB2 ekspresyonunu değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Changcheng Guo ve ark.'nın berrak hücreli renal hücreli karsinomlu 73 olgudan oluşan çalışmalarında, genel sağ kalımın, yüksek SATB2 ekspresyonu ile paralel şekilde arttığını gösterdiler(136). Guo-Jun Geng ve ark.'larının, özefagus skuamöz hücreli karsinomlu 203 olguda yaptıkları bir çalışmada, azalmış SATB2 ekspresyonunun patolojik evre, rekurrens ve prognoz ile ilişkisi öne sürülmüştür. Buna göre, düşük SATB2 ekspresyonu, daha kısa ve yüksek SATB2 ekspresyonu, daha uzun sağ kalım süresine sahiptir (133). Seröz karsinomlardaki bulgularımız ise bunun tam tersidir. Biz yüksek dereceli seröz karsinomda, prognozu daha iyi olan "borderline" seröz tümöre göre daha yüksek oranda SATB2 ekspresyonu saptadık. Aynı şekilde; müsinöz karsinom olgularında, "borderline" müsinöz tümörlü olgulara göre, daha yüksek oranda SATB2 ekspresyonu saptadık.

Perez ve ark., overe metastazı olan kolonik veya apendisyal kökenli 20 olgunun % 100'ünde SATB2 ekspresyonu bildirdiler (7). Çalışmamızda, metastatik over tümörlerinin, kolorektal adenokarsinom kaynaklı olguların tamamında SATB2

ekspresyonu saptadık. Michelle Moh ve ark. çalışmalarında ise; overe metastaz yapmış kolorektal adenokarsinomların % 75'inde, düşük dereceli apendisyal tümörlerin % 80'inde, yüksek dereceli apendisyal adenokarsinomların % 100'ünde SATB2 ekspresyonu gösterdiler (18). Bulgularımız sadece bu iki çalışmayla değil, aynı zamanda diğer geniş ölçekli primer ve metastatik kolonik adenokarsinomlarda SATB2 çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir (132). Çalışmamızda mevcut olan 1 apendisyal tümörlü olgumuzda, SATB2 ekspresyonu izlenmiştir.

Çalışmamızda; kolorektal dışı metastatik over tümörlerinden, üst GİS kökenli 15 adet olgunun 4'ünde ve meme karsinomlu 5 olgunun 1'inde SATB2 ekspresyonu saptadık. Michelle Moh ve ark. çalışmalarında; overe metastaz yapmış gastrik adenokarsinomlu 9 olgunun hiçbirinde SATB2 ile ekspresyon saptamadılar, nonspesifik Gİ veya pankreatikobiliyer kökenli 3 olgunun 2'sinde ise; ekspresyon gösterdiler (18). Perez ve ark. nın çalışmasında; SATB2 ekspresyonu meme karsinomlu olguların %4'ünde fokal zayıf pozitiflik gösterdi, pankreas ve gastrik karsinomlu olguların ise; tamamı negatif reaksiyon gösterdi (7). Bulgularımız bu grupta, diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda 5 adet berrak hücreli karsinom olgumuzun 1'inde SATB2 ekspresyonu saptandı. 5 adet malign Brenner tümörü olgusunda ise ekspresyon saptanmadı. Olgu sayımız bu gruplarda kısıtlı olup, bu tümörlere ait ekspresyonu değerlendiren literatür çalışması bulunmamaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Primer epitelyal over tümörlerinde SATB2 ekspresyonu, spesifik olmamakla birlikte grupların çoğunda saptanmıştır.
2. Metastatik over tümörlerinden kolon adenokarsinomlarının tamamı, literatür ile uyumlu olarak SATB2 ile ekspresyon göstermiştir. Ayrıca meme, apendiks ve üst GİS kaynaklı diğer tümörlerin overe metastazlarında da değişen oranlarda SATB2 ekspresyonu tespit edilmiştir.
3. Primer ve metastatik epitelyal over tümör ayırıcı tanısında, SATB2'nin özellikle metastatik kolon karsinomlarındaki yaygın ve belirgin ekspresyonu yanısıra primer overyan endometrioid ve müsinöz karsinomlarda da saptanan SATB2 ekspresyonu, akılda tutulmalıdır.
4. Primer ve metastatik tümörlerin alt grupları arasındaki sayı dağılımı, SATB2'nin istatistiksel anlam ve önemini tüm alt tiplerde değerlendirmek için yeterli olmadığından, bu anlamda SATB2'nin ayırıcı tanıdaki önemini belirlemek için geniş çaplı olgu sayıları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. World cancer report 2008. Boyle P, Levin B (eds). World Health Organization, Lyon;2008.
2. Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2002;85:351-355.
3. Surveillance, Epidemiology, End Results(SEER). http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html?statfacts_page=ovary.html&x=15&y=17. Accessed:9 Mar 2008.
4. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2nd ed. Edited by Stanley J. Robboy, George L. Mutter, Jamie Prat, Rex C. Bentley, Peter Russel, Malcolm C. Anderson. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.
5. Juan Rosai, 2015, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Rosai ve Ackerman' in Cerrahi Patolojisi, 10. baskı, Özdamar ŞO, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015.
6. Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB. Secondary ovarian neoplasia. A clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer.* 1984;53:1164–1174.
7. Perez Montiel D, Arispe Angulo K, Cantu-de Leon D, Bornstein Quevedo L, Chanona Vilchis J, Herrera Montalvo L. The value of SATB2 in the differential diagnosis of intestinal-type mucinous tumors of the ovary: primary vs metastatic. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19:249–252.
8. Lin F, Shi J, Zhu S, Chen Z, Li A, Chen T, Wang HL, Liu H. Cadherin-17 and SATB2 are sensitive and specific immunomarkers for medullary carcinoma of the large intestine. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:1015–1026.
9. Dobreva G, Chahrour M, Dautzenberg M, Chirivella L, Kanzler B, Farinas I, Karsenty G, Grosschedl R. SATB2 is a multifunctional determinant of craniofacial patterning and osteoblast differentiation. *Cell.* 2006;125:971–986.

10. Leone DP, Heavner WE, Ferenczi EA, Dobрева G, Huguenard JR, Grosschedl R, McConnell SK. SATB2 regulates the differentiation of both callosal and subcerebral projection neurons in the developing cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3406-3419.
11. Zhang L, Song NN, Chen JY, Huang Y, Li H, Ding YQ. SATB2 is required for dendritic arborization and soma spacing in mouse cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2012;22:1510–1519.
12. Zhao X, Qu Z, Tickner J, Xu J, Dai K, Zhang X. The role of SATB2 in skeletogenesis and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(1):35–44.
13. Sheehan-Rooney K, Palinkasova B, Eberhart JK, Dixon MJ. A cross-species analysis of SATB2 expression suggests deep conservation across vertebrate lineages. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2010;239:3481–3491.
14. Gyorgy AB, Szemes M, de Juan RC, Tarabykin V, Agoston DV. SATB2 interacts with chromatin-remodeling molecules in differentiating cortical neurons. *Eur J Neurosci*. 2008;27:865–873.
15. Gong Y, Qian Y, Yang F, Wang H, Yu Y. Lentiviral-mediated expression of SATB2 promotes osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells in vitro and in vivo. *Eur J Oral Sci*. 2014;122:190–197.
16. FitzPatrick DR, Carr IM, McLaren L, Leek JP, Wightman P, Williamson K, Gautier P, McGill N, Hayward C, Firth H, Markham AF, Fantes JA, Bonthron DT. Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32-q33. *Hum Mol Genet*. 2003;12:2491–2501.
17. Leoyklang P, Suphapeetiporn K, Siriwan P, Desudchit T, Chaowanapanja P, Gahl WA, Shotelersuk V. Heterozygous nonsense mutation SATB2 associated with cleft palate, osteoporosis, and cognitive defects. *Hum Mutat*. 2007;28(7):732-738.
18. Moh M, Krings G, Ates D, Aysal A, Kim GE, Rabban JT. SATB2 Expression Distinguishes Ovarian Metastases of Colorectal and Appendiceal Origin From Primary Ovarian Tumors of Mucinous or Endometrioid Type. *Am J Surg Pathol*. 2016 ;40(3):419-432.

19. Savarese F, Davila A, Nechanitzky R, De La Rosa-Velazquez I, Pereira CF, Engelke R, Takahashi K, Jenuwein T, Kohwi-Shigematsu T, Fisher AG, Grosschedl R. *Satb1 and Satb2 regulate embryonic stem cell differentiation and Nanog expression.* *Genes Dev.* 2009;23(22):2625-2638.
20. Elebro J, Heby M, Gaber A, Nodin B, Jonsson L, Fristedt R, Uhlen M, Jirstrom K, Eberhard J. *Prognostic and treatment predictive significance of SATB1 and SATB2 expression in pancreatic and periampullary adenocarcinoma.* *J Transl Med.* 2014 Oct 17;12:289.
21. Alcamo EA, Chirivella L, Dautzenberg M, Dobreva G, Farinas I, Grosschedl R, McConnell SK. *Satb2 regulates callosal projection neuron identity in the developing cerebral cortex.* *Neuron.* 2008; 57: 364–377.
22. Brocato J, Costa M. *SATB1 and 2 in colorectal cancer.* *Carcinogenesis.* 2015 ;36(2):186-191.
23. Wang S, Zhou J, Wang XY, Hao JM, Chen JZ, Zhang XM, Jin H, Liu L, Zhang YF, Liu J, Ding YQ and Li JM. *Down-regulated expression of SATB2 is associated with metastasis and poor prognosis in colorectal cancer.* *J Pathol.* 2009; 219: 114-122.
24. Liu TR, Xu LH, Yang AK, Zhong Q, Song M, Li MZ, Hu LJ, Chen FJ, Hu ZD, Han P and Zeng MS. *Decreased expression of SATB2: a novel independent prognostic marker of worse outcome in laryngeal carcinoma patients.* *PLoS One.* 2012; 7.
25. Patani N, Jiang W, Mansel R, Newbold R and Mokbel K. *The mRNA expression of SATB1 and SATB2 in human breast cancer.* *Cancer Cell Int.* 2009; 9: 18.
26. Chung J, Lau J, Cheng LS, Grant RI, Robinson F, Ketela T, Reis PP, Roche O, Kamel-Reid S, Moffat J, Ohh M, Perez-Ordenez B, Kaplan DR and Irwin MS. *SATB2 augments DeltaNp-63alpha in head and neck squamous cell carcinoma.* *EMBO Rep* 2010; 11: 777-783.
27. *Histology for Pathologists.* 4th ed. Edited by Stacey E. Mills. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lipincott Williams & Wilkins; 2012.
28. *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations,* 10th Ed. 2005; p.375-385.

29. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J (ed.). Female reproductive system, Chapter 19, 9 th ed. St. Mosby: 2004: p.1659–1681.
30. Clement PB. Histology of the Ovary. In: Sternberg SS (ed.). Histology for pathologists. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven;1997: p.929-959.
31. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji (text and atlas). Çeviri editörleri: Solakoğlu S, Aytekin Y. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009.
32. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Edited by Robert J. Kurman, Maria Lusia Carcangiu, C.Simon Herrington, Robert H. Young. International Agency for Research on Cancer(IARC). Lyon; 2014.
33. Seidman JD, Mehrotra A. Benign ovarian serous tumors : a revaluation and proposed reclassification of serous "cystadenomas" and "cystadenofibromas" . Gynecol Oncol. 2005; 96:395-401.
34. Allison KH, Swisher EM, Kerkering KM, Garcia RL . Defining an appropriate threshold for the diagnosis of serous borderline tumor of the ovary: when is a full staging procedure unnecessary? Int J Gynecol Pathol. 2008; 27:10-17.
35. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, Oliva E, Kajdacsy-Balla A, Berman DM, Copeland LJ. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. Hum Pathol. 2004; 35:918-933.
36. Poli Neto OB, Candido Dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Nogueira AA, de Andrade JM. P63 expression in epithelial ovarian tumors . Int J Gynecol Cancer. 2006; 16:152-155.
37. Mink PJ, Sherman ME, Devesa SS . Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States. Results from the SEER Program, 1978-1998. Cancer. 2002; 95:2380-2389.
38. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, Hirsh-Yechezkel G, Lubin F, Freidman E, Modan B, Ben-Baruch G . Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005; 97:780-783.

39. Huusom LD, Fredriksen K, Hodgall EV, Glud E, Christensen L, Hogdall CK, Blaakaer J, Kjaer SK. Association of reproductive factors, oral contraceptive use and selected lifestyle factors with the risk of ovarian borderline tumors: a Danish case-control study. *Cancer Causes control*. 2006; 17: 821-829.
40. Modugno F, Ness Rb, Wheeler JE . Reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer according to histologic type and invasiveness. *Ann Epidemiol* 2001; 11:568-574.
41. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kjaer SK, Lidegaard O . Hormone therapy and ovarian borderline tumors: a national cohort study. *Cancer Causes control*. 2012; 23:113-120.
42. Riman T, Dickman PW, Nillsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol oncol*. 2001; 83:575-585.
43. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors) : outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5 year) follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:707-723.
44. Rollins SE, Young RH, Bell DA. Autoimplants in serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 30 cases of a process to be distinguished from serous adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:457-462.
45. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20:1319-1330.
46. Eichorn JH, Bell Da, Young RH, Scully Re. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases comparison with 44 cases without this paterns . *Am J Surg Pathol*. 1999; 23: 397-409.
47. Mooney J, Silva E, Tornos C, Gershenson D. Unusual features of serous neoplasms of low malignant potential during pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1997; 65(1):30-35.
48. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol*. 2000; 31(5):539-557.

49. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol.* 1990; 21:397-403.
50. Maniar KP, Wang Y, Visvanathan K, Shih IeM, Kurman RJ. Evaluation of microinvasion and lymph node involvement in ovarian serous borderline/atypical proliferative serous tumors: a morphologic and immunohistochemical analysis of 37 cases. *Am J Surg Pathol.* 2014.
51. McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol.* 2006; 32(5):645-655.
52. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, Oliva E, Kajdacsy-Balla A, Berman DM, Copeland LJ. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol.* 2004; 35(8):918-933.
53. Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Patterns of low-grade serous carcinoma with emphasis on the nonepithelial-lined spaces pattern of invasion and the disorganized orphan papillae. *Int J Gynecol Pathol.* 2010; 29(6):507-512.
54. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer.* 1988; 62:2212-2222.
55. McCaughey WT, Kirk ME, Lester W, Dardick I. Peritoneal epithelial lesions associated with proliferative serous tumours of ovary. *Histopathology.* 1984; 8(2):195-208.
56. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25:419-432.
57. Barcena C, Oliva E. WT1 expression in the female genital tract. *Adv Anat Pathol.* 2011; 18:454-465.
58. Laury AR, Hornick JL, Perets R, Krane JF, Corson J, Drapkin R, Hirsch MS. PAX8 reliably distinguishes ovarian serous tumors from malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(5):627-635.

59. Escobar J, Klimowicz AC, Dean M, Chu P, Nation JG, Nelson GS, Ghatage P, Kalloger SE, Köbel M. Quantification of ER/PR expression in ovarian low-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013; 128:371-376.
60. Altman AD, Nelson GS, Ghatage P, McIntyre JB, Capper D, Chu P, Nation JG, Karnezis AN, Han G, Kalloger SE, Köbel M. The diagnostic utility of TP53 and CDKN2A to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors. *Mod Pathol*. 2013; 26:1255-63.
61. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kurman RJ, Kjaer SK. A nationwide study of ovarian serous borderline tumors in Denmark 1978-2002. Risk of recurrence, and development of ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013; 144:174-180.
62. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20:1331-1345.
63. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD, Gilks CB. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2010; 29(3):203-211.
64. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16:267-282.
65. Yemelyanova A, Mao TL, Nakayama N, Shih IeM, Kurman RJ. Low-grade serous carcinoma of the ovary displaying a macropapillary pattern of invasion. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32:1800-1806.
66. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28:496-504.
67. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, Kurman RJ, Soslow R, Seidman JD, Munsell MF, Gaertner E, Frishberg D, Silva EG. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31:1168-1174.

68. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, Deavers M, Malpica AL, Kavanagh JJ. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol*. 2009; 114:48-52.
69. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003; 83 Suppl 1:135-166
70. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, Lu K, Silva EG, Gershenson DM. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:3-10.
71. Ayhan A, Taskiran C, Yigit-Celik N, Bozdag G, Gultekin M, Usubutun A, Guler N, Yuce K. Long term survival after paclitaxel plus platinum-based combination chemotherapy for extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: is it different from that for ovarian serous papillary cancer? *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16:484-489.
72. Barda G, Menczer J, Chetrit A, Lubin F, Beck D, Piura B, Glezerman M, Modan B, Sadetzki S. Comparison between primary peritoneal and epithelial ovarian carcinoma: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:1039-1045.
73. Bloss JD, Brady MF, Liao SY, Rocereto T, Partridge EE, Clarke-Pearson DL. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma- A Gynecologic Oncology Group Study, *Gynecol Oncol*. 2003; 89:148-154.
74. Garg R, Zahurak ML, Trimble EL, Armstrong DK, Bristow RE. Abdominal carcinomatosis in women with a history of breast cancer. *Gynecol Oncol*. 2005; 99:65-70.
75. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Cosin JA, Ryu HS, Haiba M, Boice CR, Yemelyanova AV. Testing of two binary grading systems for FIGO stage III serous carcinoma of the ovary and peritoneum, *Gynecol Oncol*. 2006; 103:703-708.
76. Sangoi AR, McKenney JK, Dadras SS, Lonqacre TA. Lymphaticvascular invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential with stromal microinvasion : a case control study. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(2): 261-268.

77. Takeuchi T, Ohishi Y, Imamura H, Aman M, Shida K, Kobayashi H, Kato K, Oda Y. Ovarian transitional cell carcinoma represents a poorly differentiated form of high-grade serous or endometrioid adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37:1091-1099.

78. Bell DA. Mucinous adenofibromas of the ovary . A report of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 1991; 15:227-232.

79. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol.* 2005; 24:4-25.

80. Baksu B, Akyol A, Davas I, Yazgan A, Ozgul J, Tanik C. Recurrent mucinous cystadenoma in a 20-year-old woman: was hysterectomy inevitable? *J Obstet Gynaecol Res.* 2006; 32:615-618.

81. Ludwick C, Gilks CB, Miller D, Yaziji H, Clement PB. Aggressive behavior of stage I ovarian mucinous tumors lacking extensive infiltrative invasion: a report of four cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2005; 24:205-217.

82. Bague S, Rodríguez IM, Prat J. Sarcoma-like mural nodules in mucinous cystic tumors of the ovary revisited: a clinicopathologic analysis of 10 additional cases. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26:1467-1476.

83. Prat J, Scully RE. Sarcomas in ovarian mucinous tumors: a report of two cases. *Cancer.* 1979; 44:1327-1331.

84. Provenza C, Young RH, Prat J. Anaplastic carcinoma in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic study of 34 cases emphasizing the crucial impact of stage on prognosis, their histologic spectrum, and overlap with sarcomalike mural nodules. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32:383-389.

85. Tsujimura T, Kawano K. Rhabdomyosarcoma coexistent with ovarian mucinous cystadenocarcinoma: a case report. *Int J Gynecol Pathol.* 1992; 11:58-62.

86. McCullough ML, Patel AV, Patel R, Rodriguez C, Feigelson HS, Bandera EV, Gansler T, Thun MJ, Calle EE. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:73-79.

87. Marisa R. Nucci, Esther Oliva. *Gynecologic Pathology*. 1st ed. Edited by John R. Goldblum. Churchill Livingstone : Elsevier; 2009.
88. Egger H, Weigmann P. Clinical and surgical aspects of ovarian endometriotic cysts. *Arch Gynecol*. 1982; 233:37-45.
89. Silva EG, Tornos C, Malpica A, Deavers MT, Tortolero-Luna G, Gershenson DM. The association of benign and malignant ovarian adenofibromas with breast cancer and thyroid disorders. *Int J Surg Pathol*. 2002; 10:33-39.
90. Roth LM, Emerson RE, Ulbright TM. Ovarian endometrioid tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 30 cases with comparison to well-differentiated endometrioid adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27:1253-1259.
91. Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24(11):1465-1479.
92. Chen S, Leitao MM, Tornos C, Soslow RA. Invasion patterns in stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinomas: a clinicopathologic analysis emphasizing favorable outcomes in carcinomas without destructive stromal invasion and the occasional malignant course of carcinomas with limited destructive stromal invasion. *Mod Pathol*. 2005; 18:903-911.
93. Brescia RJ, Dubin N, Demopoulos RI. Endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary. Factors affecting survival. *Int J Gynecol Pathol*. 1989; 8:132-138.
94. Köbel M, Kalloger SE, Baker PM, Ewanowich CA, Arseneau J, Zherebitskiy V, Abdulkarim S, Leung S, Duggan MA, Fontaine D, Parker R, Huntsman DG, Gilks CB. Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible: a transcanadian study. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34:984-993.
95. Offman SL, Longacre TA. Clear cell carcinoma of the female genital tract (not everything is as clear as it seems). *Adv Anat Pathol*. 2012; 19:296-312.
96. DeLair D, Oliva E, Köbel M, Macias A, Gilks CB, Soslow RA. Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35:36-44.

97. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, Senz J, McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Heravi-Moussavi A, Giuliany R, Chow C, Fee J, Zayed A, Prentice L, Melnyk N, Turashvili G, Delaney AD, Madore J, Yip S, McPherson AW, Ha G, Bell L, Fereday S, Tam A, Galletta L, Tonin PN, Provencher D, Miller D, Jones SJ, Moore RA, Morin GB, Oloumi A, Boyd N, Aparicio SA, Shih IeM, Mes-Masson AM, Bowtell DD, Hirst M, Gilks B, Marra MA, Huntsman DG. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010; 363:1532-1543.
98. Ehrlich CE, Roth LM. The Brenner tumor. A clinicopathologic study of 57 cases. *Cancer*. 1971; 27:332-342.
99. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol*. 1989; 74:921-926.
100. Fox H, Agrawal K, Langley FA. The Brenner tumour of the ovary. A clinicopathological study of 54 cases. *J Obstet Gynaecol*. 1972; 79:661-665.
101. Yoonessi M, Abell MR. Brenner tumors of the ovary. *Obstet Gynecol*. 1979; 54:90-96.
102. Borah T, Mahanta RK, Bora BD, Saikia S. Brenner tumor of ovary: An incidental finding. *J Midlife Health*. 2011; 2:40-41.
103. de Lima GR, de Lima OA, Baracat EC, Vasserman J, Burnier M Jr. Virilizing Brenner tumor of the ovary: case report. *Obstet Gynecol*. 1989; 73:895-898.
104. Hameed K. Brenner tumor of the ovary with Leydig cell hyperplasia. A histologic and ultrastructural study. *Cancer*. 1972; 30:945-952.
105. Roth LM, Dallenbach-Hellweg G, Czernobilsky B. Ovarian Brenner tumors. I. Metaplastic, proliferating, and of low malignant potential. *Cancer*. 1985; 56(3):582-591.
106. Austin RM, Norris HJ. Malignant Brenner tumor and transitional cell carcinoma of the ovary: a comparison. *Int J Gynecol Pathol*. 1987; 6:29-39.

107. St Pierre-Robson K, Dunn PJ, Cooper E, Tofazzal N, Hirschowitz L, McCluggage WG, Ganesan R. Three cases of an unusual pattern of invasion in malignant Brenner tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2013; 32:31-34.
108. Ali RH, Seidman JD, Luk M, Kalloger S, Gilks CB. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant brenner tumor. *Int J Gynecol Pathol.*2012; 31:499-506.
109. Karnezis AN, Aysal A, Zaloudek CJ, Rabban JT. Transitional cell-like morphology in ovarian endometrioid carcinoma: morphologic, immunohistochemical, and behavioral features distinguishing it from high-grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37:24-37.
110. Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33:556-567.
111. Wu CH, Mao TL, Vang R, Ayhan A, Wang TL, Kurman RJ, Shih IeM. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31:297-303.
112. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26:1529-1541.
113. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA (2010). Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Mod Pathol.* 2010; 23:781-789.
114. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27:281-292.
115. Lee SJ, Lee J, Lim HY, Kang WK, Choi CH, Lee JW, Kim TJ, Kim BG, Bae DS, Cho YB, Kim HC, Yun SH, Lee WY, Chun HK, Park YS. Survival benefit from ovarian metastatectomy in colorectal cancer patients with ovarian metastasis: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66:229-235.

116. Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer*. 1982; 50:2438-2447.
117. Kiyokawa T, Young RH, Scully RE. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:277-299.
118. Bullón A Jr, Arseneau J, Prat J, Young RH, Scully RE. Tubular Krukenberg tumor. A problem in histopathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 1981; 5:225-232.
119. Vakiani E, Young RH, Carcangiu ML, Klimstra DS. Acinar cell carcinoma of the pancreas metastatic to the ovary: a report of 4 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32:1540-1545.
120. Ronnett BM, Kurman RJ, Zahn CM, Shmookler BM, Jablonski KA, Kass ME, Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei in women: a clinicopathologic analysis of 30 cases with emphasis on site of origin, prognosis, and relationship to ovarian mucinous tumors of low malignant potential. *Hum Pathol*. 1995; 26:509-524.
121. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol*. 1995; 19:1390-1408.
122. Khunamornpong S, Suprasert P, Chiangmai WN, Siriaunkgul S. Metastatic tumors to the ovaries: a study of 170 cases in northern Thailand. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 1:132-138.
123. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol Oncol*. 2004; 93:87-91.
124. Turan T, Aykan B, Koc S, Boran N, Tulunay G, Karacay O, Erdogan Z, Kose F. Analysis of metastatic ovarian tumors from extragenital primary sites. *Tumori*. 2006; 92:491-495.
125. Gagnon Y, Têtu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinicopathologic study of 59 cases. *Cancer*. 1989; 64:892-898.

126. Young RH, Carey RW, Robboy SJ. Breast carcinoma masquerading as primary ovarian neoplasm. *Cancer*. 1981; 48:210-212.
127. Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol*. 2007; 14:149-177.
128. Elishaev E, Gilks CB, Miller D, Srodon M, Kurman RJ, Ronnett BM. Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:281-294.
129. Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R, Gilks CB, Miller D, Gravitt PE, Kurman RJ. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32:1835-53.
130. Dragomir A, de Wit M, Johansson C, Uhlen M, Ponten F. The Role of SATB2 as a Diagnostic Marker for Tumors of Colorectal Origin. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:630-638.
131. Wu L, Chen J, Qin Y, Mo X, Huang M, Ru H, Yang Y, Liu J, Lin Y. SATB2 suppresses gastric cancer cell proliferation and migration. *Tumour Biol*. 2016;37(4):4597-4602.
132. Magnusson K, de Wit M, Brennan DJ, Johnson LB, McGee SF, Lundberg E, Naicker K, Klinger R, Kampf C, Asplund A, Wester K, Gry M, Bjartell A, Gallagher WM, Rexhepaj E, Kilpinen S, Kallioniemi OP, Belt E, Goos J, Meijer G, Birgisson H, Glimelius B, Borrebaeck CA, Navani S, Uhlen M, O'Connor DP, Jirström K, Pontén F. SATB2 in combination with cytokeratin 20 identifies over 95% of all colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:937-948.
133. Geng GJ, Li N, Mi YJ, Yu XY, Luo XY, Gao J, Luo QC, Xie JD, Fa XE, Jiang J. Prognostic value of SATB2 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:423-31.
134. Conner JR, Hornick JL. SATB2 is a novel marker of osteoblastic differentiation in bone and soft tissue tumours. *Histopathology*. 2013;63:36-49.

135. Mansour MA, Hyodo T, Ito S, Kurita K, Kokuryo T, Uehara K, et al. SATB2 suppresses the progression of colorectal cancer cells via inactivation of mek5/erk5 signaling. *FEBS J.* 2015;282:1394–1405.

136. Changcheng Guo, Dabo Xiong, Xudong Yao, Wenyu Gu, Haimin Zhang, Bin Yang, Bo Peng, Min Liu, Junhua Zheng. Decreased SATB2 expression is associated with metastasis and poor prognosis in human clear cell renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(4):3710-3718.

