

PRİMER ODAĞI EKSTRAGENİTAL ORGANLAR OLAN METASTATİK OVER TÜMÖRLERİ

Dr. Taner Turan, Dr. Serap Bozok, Dr. M. Faruk Köse

ÖZET

Over birçok malignitenin metastaz yaptığı hedef organdır. Ancak over maligniteleri içerisinde metastatik over tümörlerinin oranını belirleyebilmek oldukça zordur. Primer odağı ekstrasjenital bölge olan metastatik over tümörlerinin insidansı %7 ile %12.5 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Yapılmış olan çalışmalarda, primer odağın çeşitliliği ve oranıyla ilgili çok değişik veriler sunulmuştur. Bu durum, kısmen primer odak insidansının bölgeden bölgeye farklılık göstermesiyle açıklanmaktadır. Primer odağın tanımlanmasında patolojik ve klinik değerlendirme bir arada yapılmalıdır. Gastrointestinal sistem ilk olarak gözden geçirilmesi gereken bölgedir. Meme ise GİS'ten sonraki en önemli odaktır. Overe metastaz ekstrasjenital organların ileri evrelerinde geliştiğinden, kötü prognozu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastaz, over, Krukenberg tümörü.

ABSTRACT

The ovary is a target organ to which many malignant tumors metastasize. Although it is difficult to estimate the proportion of metastatic ovarian tumors from extragenital primary site, the incidence has been reported as between 7-12.5 %. Many studies up to date have presented data pointing out to the variety of the primary tumor site and varying incidences. This has been partly explained by the varying incidence of the primary tumor in different populations. In defining the primary tumor site, both clinical and pathological evaluation has to be done. Gastrointestinal tract is the first site to be scanned. Breast tissue is the second most important primary site. Because ovarian metastasis develops in advanced stages of extragenital organ tumors, it shows poor prognosis.

Key words: Metastasis, ovary, Krukenberg tumor.

Giriş

Birçok malignitenin metastaz yaptığı overin metastatik tümörlerinin insidansı değişik oranlarda bildirilmiştir. Overe metastaz ekstrasjenital organların ileri evrelerinde geliştiğinden, genellikle kötü prognozu göstermektedir. Tedaviyi planlamak ve prognozu belirlemek için primer odağın tanımlanması önemlidir. Ancak özellikle preoperatif dönemde primer odağın tanımlanması oldukça zordur. Ayırıcı tanıda patolojik ve klinik değerlendirme bir arada kullanılmalı ve gastrointestinal sistem (GİS) ilk olarak gözden geçirilmesi gereken bölge olmalıdır. Memeninse GİS'ten sonraki en önemli odak olduğu unutulmamalıdır.

İnsidans

Over birçok malignitenin metastaz yaptığı hedef organdır. Ancak over maligniteleri içerisinde metastatik over tümörlerinin oranını belirleyebilmek oldukça zordur. Primer odağı ekstrasjenital bölge olan metastatik over tümörlerinin insidansı %7 ile %12.5 arasında değişen oranlarda bildirilmişse de (1-6), insidansı net olarak söylemek mümkün değildir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda klinik olarak overde kitlesi saptanmış vakalar incelenmiştir. Dolayısıyla mikroskopik metastazların çoğu gözden kaçmaktadır. Bu konuda meme kanseriyle ilgili yapılan çalışmalar vardır. Lumb ve ark meme kanseri olan 190 kadına, hormonal ablasyon amaçlı profilaktik oo-

Geliş tarihi: 25/11/2006

Kabul tarihi: 20/01/2007

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

İletişim: Dr. Taner TURAN

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

Tel: (0 532) 793 33 57

E-posta: turantaner@yahoo.com

forektomi yapmışlar ve hastaların %29.4'ünde overde mikroskobik metastaz saptamışlardır (7). Benzer çalışma Virieux tarafından da yapılmış ve mikroskobik metastaz oranı %66.3 olarak bulunmuştur (8). Meme ve GİS maligniteleri dışında overe mikroskobik metastazla ilgili veriler elimizde yoktur. Buna karşın bazı çalışmacılar insidansı net belirleyebilmek için malignite nedeniyle ölen kadınlara otopsi yapmıştır. Bu çalışmacılardan biri olan Fox, herhangi bir malignite nedeniyle ölmüş 272 kadına yaptığı otopside %4.4 oranında overe metastaz saptamıştır (9).

Metastatik over tümörlerinin insidansı ile ilgili diğer problem, bunlarla primer over tümörlerinin histopatolojik olarak ayırımının güçlüğüdür. Yapılan bir çalışmada, primer odağı kolon olan over metastazlarının %45'inin primer over tümörü olarak değerlendirildiği gösterilmiştir (10). İmmünohistokimyasal tetkikler, konvansiyonel patolojik incelemede primer veya metastatik ayırımı yapılamayan over malignitelerinde kullanılmaktadır (1,11).

Primer odakların, özellikle GİS'e ait olanların insidansları bölgeler arası farklılıklar göstermektedir. Bu durum, metastatik over tümörü insidansının ve overe metastaz yapan primer odakların oranının çalışmalar arası uyumsuzluğunu kısmen de olsa açıklamaktadır.

Metastaz Mekanizması

Overe metastazın, önceleri özellikle düşme şeklinde transperitoneal yolla olduğu düşünülmekteydi. Ancak bugün artan oranda kanıtlar metastazın başlıca hematojen ve lenfojen yolla olduğunu göstermektedir. Moore ve ark, ekstrasjenital organlardan overe olan metastazı değerlendirdikleri çalışmalarında, overe metastazın %80 oranında yüzeysel implantasyon olmadan stromal invazyon şeklinde gerçekleştiğini göstermişlerdir (1). Çalışmacılar bu durumu hematojen ve lenfojen yayılımı ile açıklamışlardır. Ayrıca Moore bu çalışmada, primer odağı abdominal organlar olan tümörlerin batin içerisinde bulunduğu tarafla metastaz gelişen overin bulunduğu taraf arasında ilişkinin olmadığını göstermiş ve bunu düşme şeklinde olan metastaz hipotezinin aleyhine yorumlamıştır. Bunlara ek olarak metastatik overlerin patolojik incelenmesinde lenfovasküler alanda tümör hücrelerinin bulunması hematojen ve lenfojen yayılımı ile overe metastazın olduğunun diğer kanıtıdır (11). Overle GİS

arasında yaygın bir lenfatik ağın olduğu bilinir. Chang ve ark GİS malignitelerinin bu lenfatik ağı kullanılarak retrograd yolla overe metastaz yaptığını göstermişlerdir (12). Karşıt görüşler olsa da overe metastazın gençlerde daha yüksek oranda olduğu çalışmalarda saptanmıştır. McGill ve ark. GİS kaynaklı tümörlerin premenapozal dönemde overe metastaz yapma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (13). Bu durum, daha yaşlı bireylerde, özellikle postmenapozal kadınlarda azalan over kan akımı nedeniyle hematojen ve lenfojen yolla yayılım olasılığının düşmesiyle açıklanmıştır (11).

Transperitoneal ve hematojen-lenfojen yayılım dışında overe metastaz doğrudan invazyon şeklinde de olabilir.

Krukenberg Tümörü

Krukenberg tümörleri overin metastatik tümörlerinde önemli yer tutmaktadır. Yanlış olarak, özellikle GİS'ten olmak üzere tüm metastatik over tümörleri Krukenberg tümörü olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak Krukenberg tümörü diyebilmek için histopatolojik incelemede stromal invazyon varlığı, stromal sarkomatoid proliferasyon ve müsün üreten neoplazik taşlı-yüzük formunda hücreler görülmelidir (1). Makroskobik yapısı çoğunlukla soliddir. Ancak soild-kistik veya kistik yapıda da olabilir (11). Histopatolojik olarak overin solid tümörlerinden ve Sertoli-Leyding tümöründen ayırt edilmelidir (11).

Krukenberg tümörlerinin kaynağı çoğunlukla GİS'tir. Mide başlıca primer odaktır. Ancak primer odak üriner sistem, bilier sistem, pankreas, serviks ve meme olarak da bildirilmiştir (2,11).

Krukenberg tümörünün insidansı primer odaktan dolayı toplumlar arası belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu tümörün, metastatik over maligniteleri içerisindeki insidansı Hashimoto ve ark tarafından %29 olarak bildirilmiştir (2). Bizim yaptığımız çalışmada oran %42.7 olarak bulunmuştur (4). Hashimoto'nun çalışmasında Krukenberg tümörlerinin %72.7'sinde midenin primer odak olduğu görülmüştür (2). Yakushiji'ye göre bu oran %70 (14), Japon hasta grubu çalışmasının %67'ini oluşturan Hale'e göre ise %94'tür (15). Bizim çalışmamızda midenin %73.3 oranında Krukenberg tümörünün primer odağı olduğu görülmüştür.

Primer Odak

Primer odaklar ve oranları çalışmalar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Çalışmaların hemen hepsinde kolorektal bölge, mide veya meme tümörlerinden biri en yaygın primer odak olarak bulunmuştur.

Mide: Biz çalışmamızda metastatik over tümörlerinin en yaygın primer odağının %37.3 oranında mide olduğunu gördük (4). Hashimoto bu oranı %39.5 (2), Moore %6.8 (1) olarak saptamıştır. Literatürde bildirilen diğer oranlar %5.3-61 arasında değişmektedir (3,6,16-21) (Tablo 1).

İntestinal Sistem: İntestinal sistemden overe metastazda primer odak büyük çoğunlukla kolorektal kısımdır. Kolorektal bölgenin over metastazlarında primer odak olma oranı %6.7-52 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1-6,16-21) (Tablo 1).

Eski bir görüş kolorektal kanseri olanlarda profilaktik ooforektomi yapmayı öngörmektedir (25). Ancak MacKeigan ve ark, profilaktik ooforektomi yaptıkları kolorektal kanserli kadınların %8'inde overde metastaz saptamışlardır (26). O'Brien ve ark da yaptıkları benzer çalışmada bu oranı %5.2 olarak bulmuşlardır (27). Blaney ve ark ise opere edilmiş kolorektal adenokarsinom vakalarının sadece %1.4'ünde overde rekürrens geliştiğini görmüşlerdir (28). Sonuçta, bugün profilaktik ooforektomi önerilmemektedir.

Primer over tümörleriyle primer odağı kolorektal bölge olan metastatik over tümörlerinin histopatolojik ayırımının yapılması patolojiye zorluk çıkartabilmektedir. Özellikle overin primer endometrioid ve müsinöz adenokarsinomlarını metastatik tümörlerden ayırt etmek oldukça zordur (11). Bir çalışmada, primer odağı kolorektal bölge olan metastatik over tümörlerinin %45'inin primer over tümörü olarak kabul edildiği gösterilmiştir (10). Konvansiyonel yöntemlerle ayırımın zor olduğu durumlarda immünohistokimyasal boyama gerekmektedir.

Overe ince barsaktan metastaz olma olasılığı kolorektal bölgeye göre oldukça düşüktür. Bizim çalışmamızda (4) %1.3 olan bu oran Mazur tarafından %1.76 (16), Moore tarafından %6.8 (1) olarak bildirilmiştir (Tablo 1).

Appendiks tümörleri makroskobik ve mikroskobik olarak primer over tümörlerine çok benzemektedir. İki tümörün ayırımını yapabilmek için sıklıkla

immünohistokimyasal boyama yöntemlerini kullanmak gerekmektedir (11). Biz çalışmamızda metastatik over tümörlerinin %1.3'ünün primer odağının appendiks olduğunu gördük. Benzer oran Mazur (16) ve Hashimoto (2) tarafından da bildirilmiştir (sırasıyla %1.76 ve %2.63). Ancak bu oran Ayhan ve ark çalışmasında %6.2 (6), Moore ve ark çalışmasında %20.3 (1) olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Bilier Sistem: Safra kesesi ve safra yolları tümörleri overe nadiren metastaz yapmaktadır. Primer odak olarak bildirilen oranları oldukça düşüktür ve %0.88 ile %2.7 arasında değişmektedir (1,2,4,16) (Tablo 1).

Meme: Meme kanseri overe metastaz açısından önemli bir odaktır. Özellikle lobüler karsinomlar duktal karsinoma göre daha yüksek oranda overe metastaz yapmaktadır (11). Overin primer endometrioid adenokarsinomu, granüloza hücreli tümörü ve karsinoid tümörüyle histopatolojik olarak ayırımı oldukça zordur (11). Diğer malignitelerde olduğu gibi metastatik over tümörlerinde primer odak olarak meme kanserlerinin insidansı %6.7-40.7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1-6,16-22) (Tablo 1).

Lenfoma: Lenfoma histopatolojik olarak disgerminom ve granülositik sarkomla karışmaktadır (11). Primer odak olarak lenfoma bazı çalışmalarda yüksek oranda bildirilmiş, bazı çalışmalarda rastlanılmamıştır. Primer odak olarak bildirilen oran %17.1'e kadar çıkmaktadır (2-4,6) (Tablo 1).

Tanımlanamayan: Bizim çalışmamızda primer odak hastaların %10.7'sinde tanımlanamadı. Ancak bunların yarısının histopatolojik inceleme sonucunda GİS'e ait olabileceği düşünüldü. Hashimoto %2.63 (2), Mazur %7.96 (16) oranında primer odağın belirlenemediğini ifade etmiştir. Bu oran Moore ve ark çalışmasında %16.9'a kadar çıkmıştır (1) (Tablo 1).

Ayrıca literatürde pankreasın (1,3,16,18,19), melanomanın (3), üriner sistemin (1,3,16), akciğerin (2,16,22), mezotelyomanın (3) ve parotis rabdomiyosarkomunun (16) overe metastaz yaptığı bildirilmiştir.

Klinik Prezantasyon ve Tanı

Metastatik over tümörleri çoğunlukla bilateralidir. Biz overe metastazların %86.4'ünün bilateral olduğunu gördük. Bu oranı Mazur %51.6 (16), Ulbright %60 (3), Moore ise %66 (1) olarak bildirmiştir.

Tablo 1—Metastatik Over Tümörleriyle İlgili Değişik Çalışmalarda Bildirilen Primer Odakların % Oranları.

Referans	Kolonrektal İnce			Appendiks			Biller		Ürimer		Parotis			
	Mide	Bölge	Barsak	Meme	Vermiformis	Lenfoma	Sistem	Pankreas	Melenoma	Sistem	Akciğer	Mezotel- yoma	Rabdomi- yosarkomu	Tanımlama Yapılmamış
Moore (1)	6.8	32.2	6.8	8.5	20.3		1.7	5.1		1.7				16.9
Yada-Hashimoto (2)	39.5	18.4		23.7	2.6	2.6	2.6			5.3	2.6			2.6
Ulbricht (3)	8.6	25.7		20		17.1		5.7	5.7	2.9		2.9		
Turan (4)	37.3	28	1.3	6.7	1.3	12	2.7							10.7
Stewart (5)	10	40	3.3	6.7	30		10							
Ayhan (6)	23	21	2.6	23	4.5	11	1.3	1.9				1.3		10.4
Mazur (16)	5.3	35.4	1.8	40.7	1.8		0.9	2.7		0.9*	0.9		0.9	8.8
Webb (17)	9.8	35.4		37.8										
Yazigi (18)	10	52		17				10						
Petru (19)	26.8	28		34.1			3.4	2.9						
Fujwara (20)	30	6.7		21.6										
Horie (21)	61	13		13										
Liu (22)	80.8		14							5.3				
Perucchini (23)	28	24		24										
Demopoulos (24)	10.3	20.7	3.5	55.2										

*Böbrek

Overin makroskopik yapısı, primer tümöre bağlı olarak solid, kistik veya karışık yapıda olabilir. Fujiwara'nın çalışmasında overdeki metastatik kitlenin % 51 oranında kistik yapıda olduğu bildirilmiştir (20). Buna karşın kliniğimizde %50.7 oranında solid ve %14.7 oranında kistik yapıda kitlenin saptanmış olduğunu gördük (4). Bu durum primer odak ve Krukenberg tümörü insidanslarındaki farklılıkla açıklanabilir. Bir malignite bulgusu olan aside, metastatik over tümörlerinde %41-73.3 arasında değişen oranlarda rastlanılmıştır (4,18,22). Dolayısıyla asit varlığının primer ve sekonder over tümörlerinin ayırıcı tanısında yeri olmadığı açıktır.

Metastatik over tümörlerinin ayırıcı tanısında, tümör belirteçleriyle ilgili yapılan çalışmaların sonuçları bunların klinik yararının olmadığı yönündedir. Buna karşın BrCA mutasyon varlığı (29) ve β -catenin (30) ile ilgili çalışmalarda pozitif sonuçlar elde edilmiştir.

Metastatik over tümörlerinin bilateral ve solid yapıda olma olasılığı primer olanlara göre yüksektir. Bu klinik bulgular kullanılarak görüntüleme yöntemleriyle ayırıcı tanının yapılmasını hedefleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak overdeki kitlenin tek veya çift taraflı olması ve bu kitlenin yapısı ile ilgili farklılıklar spesifik değildir. Bundan dolayı çalışmalar, görüntüleme yöntemlerinin ayırıcı tanıda klinik yararının kısıtlı olduğunu göstermektedir (31,32). Buna karşın Douglas ve ark ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans ile görüntüleme (MRI) tekniklerini kullanarak yaptıkları çalışmada, tümörün multiloküle olması, solid yapıda olması (MRI için spesifik) ve rezistif indeksin (RI) yüksek olması durumlarından her birinin tek başına metastatik tümörü gösterdiğini saptamışlardır (33). Çalışmacılar özellikle tümörün multiloküle olmasının ayırıcı tanıdaki en değerli bulgu olduğunu belirtmektedirler.

Klinik yakınmalar, çoğunlukla nonspesifik olduğundan primer odağı tanımlayabilme açısından fikir vermez.

Adneksal kitleyle gelen hastalarda preoperatif kesin tanı oldukça zordur. Hastanın klinik tablosu, görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal testler kitlenin malign ve benign olması hakkında, malignite düşünülüyorsa bunun orijini hakkında net bir bilgi vermez. Bu nedenle çoğu vakada frozen-section (F/S) kullanılarak intraoperatif dönemde tanı koymak zorunda kalınır. F/S'in asıl amacı kitlenin benign ma-

lign ayırımını yapmaktır. İkincil amaçsa malign olarak düşünülen patolojinin primer veya metastatik olduğunu belirlemektir (5). Bu ikincil amaç özellikle müsinöz tümörlerde patoloğu oldukça zorlar. Çalışmalar over tümörlerinin tanısında F/S'in güvenilirliğinin %86-97 oranında değiştiğini göstermektedir (34).

Prognoz ve Tedavi

Overe metastaz yapmış ekstrasjenital kökenli tümörlerde prognozun kötü olduğu düşünülmektedir. Petru ve ark (19) 5 yıllık yaşam oranını %10, Akhan ve ark (35) ise ortanca yaşam süresini 24.2 ay olarak saptamışlardır. Buna karşın, Ayhan ve ark'nun çalışmasında 5 yıllık yaşam oranı ve ortanca yaşam süresi diğer çalışmalarda bildirilen değerlerden oldukça yüksektir (sırasıyla %36, 43 ay) (6). Çalışmacılar bunu efektif kemoterapiye ve hasta popülasyonundaki heterojeniteye bağlamışlardır.

Metastatik over tümörlerinde yaşam oranlarını belirleyen prognostik faktörlerden biri primer odaktır. Akhan ve ark GİS kökenli metastatik over tümörlerinde ortanca yaşam süresini 15.8 ay, primer odağı diğer bölgeler olan metastatik over tümörlerinde 43.5 ay olduğunu saptamışlardır (35). Ayhan ve ark'nun çalışmasında da elde edilen sonuç benzer yöndedir ve en iyi yaşam süresine sırasıyla primer odağı lenfoma, meme ve kolorektal bölge olan hastaların (sırasıyla 181, 54 ve 48 ay), en kötü yaşam süresine primer odağı mide olanların (18ay) sahip olduğunu belirlemişlerdir (6). Petru ve ark da metastatik over tümörlerinde en iyi yaşam süresinin kolorektal bölge tümörlerine ait olduğunu söylemektedirler (19). Cheong ve ark primer odağı mide olan Krukenberg tümörlerini değerlendirdikleri çalışmada ortanca yaşam süresini 9 ay olarak bulmuşlardır (36). Primer odağı kolorektal bölge olan benzer diğer bir çalışmada ortanca yaşam süresi 20.8 ay olarak saptanmıştır (37). Çalışmalar göz önüne alındığında, primer odağın mide olmasının metastatik over tümörlerinde kötü prognozu gösterdiği düşünülebilir.

Primer odak dışında yaşın, menapozal durumun, diffüz peritoneal yayılımın ve uygulanan cerrahi şeklinin prognozu etkilediği bildirilmektedir (6,38).

Yapılan bir çalışmada overdeki kitlenin rezeksiyonunun yaşam süresi üzerindeki etkisi araştırılmış ve rezeksiyon yapılanlarda 17 ay olan ortanca yaşam süresinin rezeksiyon yapılmayanlarda 3 aya düştüğü

görölmüştür (36). Bir diğçer çalışmada optimal rezeksiyonun yaşam süresini anlamlı olarak uzattığı saptanmıştır (38). Ayhan ve ark komplet cerrahi rezeksiyonun özellikle primer odağı kolorektal bölge tümörü olanlarda olmak üzere, yaşam süresini uzattığını görmüşlerdir (6). Cerrahi girişim olarak agresif davranmanın yaşam süresini uzattığı diğçer çalışmalarda da saptanmıştır (39,40). Buna rağmen Miller agresif cerrahi girişime karşı çıkararak palyatif yaklaşım önermiştir (41). Günümüzde uygulanacak cerrahi girişimin ne olması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Ancak sonuçlar optimal debulking cerrahisinin yapılması gerektiğini göstermektedir.

Metastatik over tümörlerinin insidansını net olarak belirleyemeyiz. Bugün overe metastazda hematogen ve lenfojen yolun önemi bilinmektedir. Dolayısıyla primer odak, büyük oranda GİS olsa da herhangi bir yerde bulunabilir. Ancak tedaviyi planlamak ve prognozu belirlemek için primer odağın tanımlanması önemlidir. Overde kitle ile gelen hastalarda ekstrasjenital sistem tümörleri akılda tutulmalı ve detaylı inceleme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Moore RG, Chung M, Granai GO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract tumors. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 87-91.
- Hashimoto YD, Yamamoto T, Shoji K, Seino H et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 68 cases. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 314-7.
- Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB. Secondary ovarian neoplasia: a clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1984; 53: 1164-74.
- Turan T, Aykan B, Koç S ve ark. Analysis of metastatic ovarian tumors from extragenital primary site. *Tumori* 2006; 92: 493-7.
- Stewart CJR, Brennan BA, Hammond IG, Leung YC, McCartney AJ. Accuracy of frozen section in distinguishing primary ovarian neoplasia from tumors metastatic to the ovary. *Int. J Gynecol Pathol* 2005; 24: 356-62.
- Ayhan A, Güvenal T, Salman MC, Özyüncü O, Sakıncı M, Başaran M. The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol* 2006; 98: 235-41.
- Lumb G, Mackenzie DH. The incidence of metastases in adrenal glands and ovaries removed for carcinoma of the breast. *Cancer* 1959; 12: 521-6.
- Virieux C. Studies on the incidence and manner of origin of cancer metastases in the ovaries. *Gynecologia* 1962; 153: 209-24 (PMID: 13926165 Pub Med).
- Fox H, Langley FA. Tumors of the ovary, London Heinemann 1976; 300-6.
- Lash RH, Hart WR. Intestinal adenocarcinomas metastatic to the ovaries: a clinicopathologic evaluation of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 114-21.
- Young RH, Path FRC, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary In: Kurman RJ (Ed), Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5. Edition, 2002; p: 1063-101.
- Chang TC, Changchien CC, Tseng CW ve ark. Retrograde lymphatic spread: a likely route for metastatic ovarian cancers of gastrointestinal origin. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 372-7.
- McGill F, Ritter DB, Rickard C, Kaleya RN, Wadler S, Greston WM. Management of Krukenberg tumors: An 11-years experience and review of the literature. *Prim care Update Ob Gyns* 1998; 5 (4): 157-8.
- Yakushiji M, Tazaki T, Nishimura H, Kato T. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 112 cases. *Acta Obstet Gynecol Jpn* 1987; 39: 479-85.
- Hale RW. Krukenberg tumors of the ovary: a review of 81 records. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 221-5.
- Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract: analysis of 325 cases. *Cancer* 1984; 53: 1978-84.
- Webb MJ, Decker DG, Mussey E. Cancer metastatic to the ovary: factors influencing survival. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 391-6.
- Yazigi R, Sandstad J. Ovarian involvement in extragenital cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34:84-7.
- Petru E, Pickel H, Heydarfadai M ve ark. Nongenital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 83-6.
- Fujiwara K, Ohishi Y, Koike H, Sawada S, Moriya T, Kohno L. Clinical implications of metastases to the ovary. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 124-8.
- Horie K, Konishi I, Fujii S ve ark. A clinical study of the metastatic ovarian tumors. *Adv. Obstet Gynecol* 1986; 38: 435-40.
- Liu LY. Metastatic cancer in the ovary: report of 57 cases, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1989; 11: 464-7 (PMID: 2561355).
- Peruchini D, Caduff R, Schar G, Fink D, Kochli OR. Ovarian metastasis of extragenital tumors at the Zurich University Gynecologic Clinic 1978-1990. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56 (7): 351-6 (PMID: 8964449).
- Demopoulos RI, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma. Tumors of the gastrointestinal tract and other sites. *Eur J Gynecol Oncol* 1990; 11 (4):289-98.
- Harcourt KF; Dennis DL. Laparotomy for 'ovarian tumors' in suspected carcinoma of the colon. *Cancer* 1968; 21: 1244-6.
- MacKeigan JM, Ferguson JA. Prophylactic oophorectomy and colorectal cancer in premenopausal patients. *Dis. Colon Rectum* 1979; 22: 401-5.

27. O'Brien PH, Newton BB, Metcalf JS ve ark. Oophorectomy in women with carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 827-30.
28. Blamey SL, McDermott FT, Pihl E ve ark. Resected ovarian recurrence from colorectal adenocarcinoma: a study of 13 cases. *Dis. Colon Rectum* 1981; 24: 272-5.
29. Tserkezoglou A, Kontou S, Hadjieleftheriou G ve ark. Primary and metastatic ovarian cancer in patients with prior breast carcinoma. Pre-operative markers and treatment results. *Anticancer Res.* 2006; 26 (3B): 2339-44.
30. Lewis MR, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Ovarian involvement by metastatic colorectal adenocarcinoma: still a diagnostic challenge. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(2): 177-84.
31. Meigbow AJ, Hulnick DH, Bosniak MA, Balthazar EJ. Ovarian metastases: computed tomographic appearances. *Radiology* 1985; 156: 161-4.
32. Cho KC, Gold BM. Computed tomography of Krukenberg tumors. *Am J Roentgenol* 1985; 145: 285-8.
33. Douglas L, Brown, MD, Kelly H ve ark. Primary versus secondary ovarian malignancy: imaging findings of adnexal masses in the radiology diagnostic oncology group study 1. *Radiology.* 2001; 219: 213-8.
34. Acs G. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Semin Diagn Pathol* 2002; 70: 105-10.
35. Akhan SE, Kılıç G, Salihoğlu Y, Bengisu E, Berkman S. Nongenital metastatic cancer of the ovary: a clinical analysis. *Eur. J Gynecol Oncol* 2001; 22: 379-83.
36. Cheong JY, Hyung WJ, Chen J, Kim J, Choi SH, Noh SH. Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94 (2): 477-82.
37. Sakakura C, Hagiwara A, Yamazaki J ve ark. Management of postoperative follow-up and surgical treatment for Krukenberg tumor from colorectal cancers. *Hepato-gastroenterology* 2004; 51 (59): 1350-3.
38. Kim HK, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Prognostic factors of Krukenberg tumor. *Gynecol Oncol* 2001; 82 (1): 105-9.
39. Rayson D, Boutell E, Whiston F, Stitt L. Outcome after ovarian/adnexal metastectomy in metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2000; 75: 186-92.
40. Morrow M, Enker WE. Late ovarian metastases in carcinoma of colon and rectum. *Arch Surg* 1984; 119: 1385-8.
41. Miller BE, Pitman B, Wan JY, Fleming M. Colon cancer with metastasis to the ovary at time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 368-71.