



ODÜ Tıp Dergisi / *ODU Journal of Medicine*  
http://otd.odu.edu.tr

**Araştırma Yazısı**

**Original Article**

**Odu J Med**  
**(2015) 2: e1-e6**

**Overin Müsinöz Tümörlerinde Yüzey ve Tuba Epiteli Değişiklikleri ile Patogenezinde Eksfoliasyon Teorisinin Değeri**  
*Surface Epithelial and Tubal Changes in Mucinous Ovarian Tumors and the Value of Exfoliation Theory on its Pathogenesis*

**Betül Çelik<sup>1</sup>, Tangül Bulut<sup>1</sup>, Müjgan Yaz<sup>1</sup>, Cem Sezer<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

Yazının geliş tarihi / Received: 23 Ocak 2014 / Jan 23, 2014  
Düzeltilme / Revised: 14 Mayıs 2014 / May 14, 2014  
Kabul tarihi / Accepted: 18 Temmuz 2014 / July 18, 2014

**Özet**

**Amaç:** Over yüzey epiteli ve inklüzyonlarından köken aldığı düşünülen müsinöz over tümörü patogenezinde tuba epiteli kökenini savunan tubadan dökülme teorisini araştırmak.

**Yöntem:** Hastanemizde 2008-1012 tarihleri arasında tanı alan tüm over tümörleri tarandı. Patoloji camları benign ve borderline gruplarda over yüzey epiteli, over inklüzyonları ve aynı taraf tuba epiteli değişiklikleri (nükleer pleomorfizm, nükleer stratifikasyonun varlığı, hücrelerin papillomatosis oluşturması) değerlendirildi.

**Bulgular:** Kistadenom vakalarında over yüzey epitelinde papillomatosis ve nükleer stratifikasyon yoktu. Nükleer pleomorfizm%71; yarıklanma%21 ve inklüzyon kisti %42,8 oranında görülmüştür. Inklüzyon epitelinde papillomatosis izlenmiyorken nükleer stratifikasyon %33, nükleer pleomorfizm %100 oranında saptanmıştır. Bu vakaların tuba epitelindeki değişiklikleriyse şöyledi: Papillomatosis %60; nükleer stratifikasyon/pleomorfizm %100.

Borderline vakalarında over yüzey epitelinde papillomatosis ve nükleer stratifikasyon yoktu. Nükleer pleomorfizm %77,7; yarıklanma %44; inklüzyon kisti %77,7 oranında görülmüştür. Inklüzyon epitelinde papillomatosis %14; nükleer stratifikasyon %57 ve nükleer pleomorfizm %100 oranında saptanmıştır. Bu vakaların tuba epiteli değişiklikleri şöyledi: Papillomatosis %75; nükleer stratifikasyon/pleomorfizm %100.

**Sonuç:** Tubadan dökülme teorisi, müsinöz tümör gelişimini açıklamamaktadır.

**Anahtar Sözcük:** dökülme teorisi, over, müsinöz karsinom

**Abstract**

**Purpose:** To search the theory of exfoliation from tubal epithelium on mucinous ovarian pathogenesis, which is believed to originated from ovarian surface epithelium and its inclusions.

**Methods:** Ovarian neoplasm diagnosed between 2008-1012 in our hospital were analyzed retrospectively. Pathological slides from ovarian surface epithelium, ovarian inclusions and ipsilateral tubal epithelial nuclear pleomorfism, nuclear stratification and epithelial papillomatosis were re-assessed in benign and borderline groups.

**Results:** Ovarian surface papillomatosis and nuclear stratification weren't observed in adenoma but nuclear pleomorfism, invagination, inclusion cyst were seen in 71-21-42,8% cases respectively. Papillomatosis in inclusion cyst wasn't seen but nuclear stratification and pleomorfism were seen in 33% and 100% cases respectively. Tubal epithelial papillomatosis were seen in 60% and nuclear stratification/pleomorfism were seen in 100% cases.

Ovarian surface papillomatosis and nuclear stratification weren't observed in borderline cases but nuclear pleomorfism, invagination, inclusion cyst were seen in 77,7-44%-77,7% cases respectively. Papillomatosis, nuclear stratification/pleomorfism in inclusion cyst were seen in 14%, 57% and 100% cases respectively. Tubal epithelial changes are as follows: Papillomatosis 75%; nuclear stratification/pleomorfism 100% cases.

**Conclusion:** Tubal exfoliation theory does not explain mucinous ovarian tumorigenesis.

**Key words:** Exfoliation theory, ovary, mucinous carcinoma

## Giriş

Over tümörlerinin büyük çoğunluğu over yüzey epitelinden (OYE) köken alır. Tümör patogeneğinde, yüzey epitelinden içeriye invajine olan epitelial inklüzyonların, çevresel hormonların etkisiyle Mülleryen metaplaziye uğradığı, bunun sonucunda da Mülleryan kanaldan köken alan tuba (seröz), endometrium (endometrioid) veya serviks (müsinöz) epiteli histolojisine benzeyen tümörlerin geliştiği düşünülür. Tümör gelişimi adenom, borderline kistadenom ve karsinom basamaklarını içermektedir.

Son yayınlarda öne çıkan bulgular eşliğinde, over tümörü patogeneğinde tuba epiteli suçlanmaya başlamıştır (eksfoliasyon teorisi) (1,2). Buna göre tuba epitelinde karsinomatöz değişiklikler oluşmakta, fimbrial uçtan over yüzeyine dökülen hücreler over parankimi içine alınmakta (endosalpingiozis) ve burada büyüyerek primer over tümörü gibi klinik bulgu vermektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle yüksek dereceli (HG) seröz karsinomlarda tuba epitelinde saptanan displastik değişiklikler ile moleküler olarak hücrelerde p53 mutasyonu bulunması bu teoriye dayanak teşkil etmektedir (3,4). Teori, aile öyküsü olanlarda profilaktik salpenjektomi ile yaşam kalitesinin yükseltilebileceğini öne sürmektedir (5,6).

Eksfoliasyon teorisi her ne kadar seröz over tümörlerine akla yakın bir açıklama getirebiliyor ise de, literatürde müsinöz tümörlerin gelişimine dair benzer bir açıklama mevcut değildir. Çalışmamızda, kliniğimizde tanı alan over müsinöz adenomu ve over müsinöz borderline kistadenomu hastalarının tuba epitelindeki değişiklikler ile OYE ve inklüzyonlarındaki değişikliklerini histopatolojik olarak saptamak suretiyle müsinöz over tümörü patogeneğinde eksfoliasyon teorisini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Etik kurul izni alındıktan sonra Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümündeki arşiv materyali kullanıldı. Müsinöz karsinom sayımız 3 olduğu için karsinom grubu çalışmaya alınmadı. Her 2 over ve tuba gönderilen vakalarda sadece tümörlü over ve tuba; bilateral tümörü olan vakalarda tümörün hacimsel olarak en fazla bulunduğu over ve tuba örnekleri incelendi. Over yüzeyi bulunan ancak, tümörün kistik genişlemesi nedeniyle stroması incelenen vakalar OYE ve epitelial inklüzyon açısından değerlendirilme dışı bırakıldı. Overe ait örneklerde yüzey epiteli ve altta over stroması bulunan camlar özellikle değerlendirilerek over yüzeyini saran mesotelial hücrelerdeki nükleer pleomorfizm ve nükleer stratifikasyonun varlığı ile hücrelerin papillomatozis yapıp yapmadığı, kortikal inklüzyon kisti varlığı belirlenerek ayrı ayrı kaydedildi. Inklüzyon kistinin var olduğu durumda da epiteldeki benzer değişiklikler

(papillomatozis, nükleer pleomorfizm ve stratifikasyon) kaydedildi. Tuba için de, epitelde nükleer pleomorfizm ve nükleer stratifikasyonun varlığı ile hücrelerin papillomatozis yapıp yapmadığı belirlenerek ayrı ayrı kaydedildi.

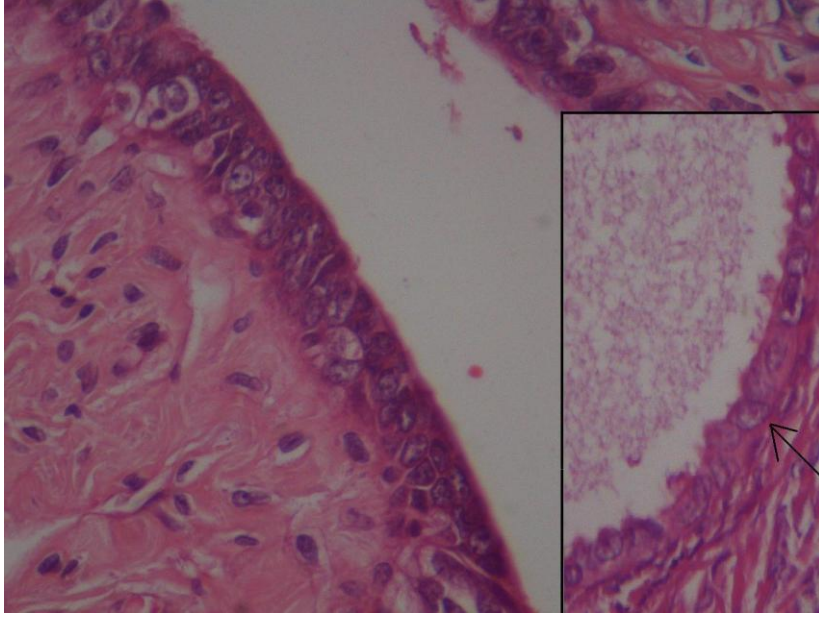
Kliniğimizde rutin incelemede tuba örnekleri, distalden lümeni gösteren 1 örnek şeklinde alınır ve gerek görüldüğü durumlarda (ör. kanser gelişimi için aile öyküsü olanlar) tubanın tamamı örneklenir. Over örnekleri ise, ince cidarlı alanlar ile yüzeyi de kapsayan solid alanlar ve kist merkezine doğru olan solid alanlar şeklinde patoloğun inisiyatifinde örneklenir.

## Bulgular

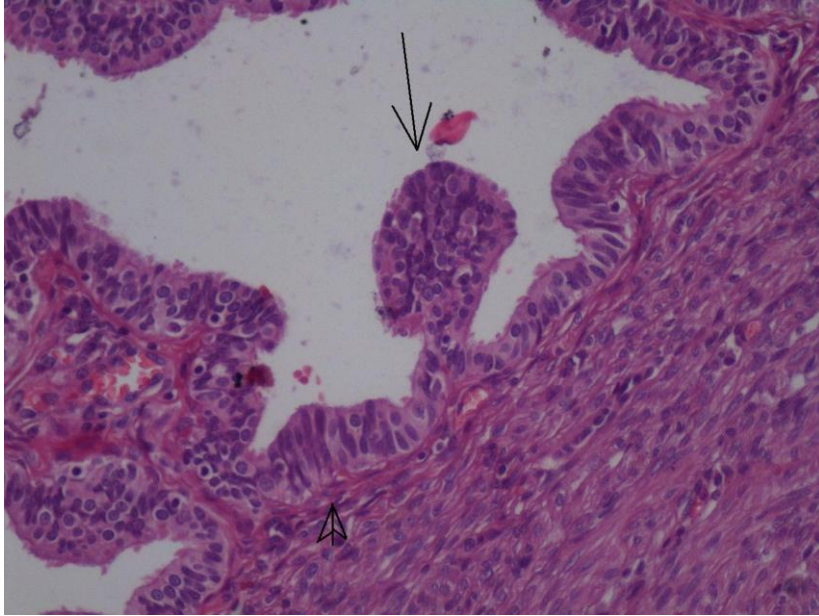
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü arşivinde tanı almış 14 müsinöz kistadenom ve 12 borderline müsinöz kistadenom vakası çalışmaya dahil edildi. Üç borderline kistadenom vakasında over tümör ile dolu olduğu için OYE ve epitelial inklüzyon değişikliklerini değerlendirmek mümkün olmadı. Dört kistadenom ve borderline kistadenom vakasında da ameliyat materyalinde tuba gönderilmediği için tuba değişikliklerini değerlendirmek mümkün olmadı.

İncelenen 14 kistadenom vakasında OYE’de papillomatozis ve nükleer stratifikasyon yoktur. Nükleer pleomorfizm 10 vakada (%71) (Resim-1); yarıklanma 3 vakada (%21) ve inklüzyon kisti 6 vakada (%42,8) görülmüştür. Altı inklüzyonda papillomatozis izlenmiyorken nükleer stratifikasyon 2 vakada (%33) ve nükleer pleomorfizm tamamında (%100) saptanmıştır. Bu vakalara ait 10 tuba epitelindeki değişiklikler ise şöyledir: Papillomatozis 6 vaka (%60) (Resim-2); nükleer stratifikasyon ve nükleer pleomorfizm 10 vaka (%100).

İncelenen 9 borderline vakasında OYE’de papillomatozis ve nükleer stratifikasyon yoktur. Nükleer pleomorfizm 7 vakada (%77,7); yarıklanma 4 vakada (%44); inklüzyon kisti 7 vakada (%77,7) görülmüştür. Yedi inklüzyonda papillomatozis 1 vakada (%14); nükleer stratifikasyon 4 vakada (%57) ve nükleer pleomorfizm tamamında (%100) saptanmıştır. Bu vakalara ait 8 tuba epiteli değişiklikleri ise şöyledir: Papillomatozis 6 vaka (%75); nükleer stratifikasyon ve nükleer pleomorfizm 8 vaka (%100).



**Resim 1:** İki farklı hastada nükleer pleomorfizm ve nükleol belirginleşmesi. Ok: Hücrenin birinde nükleer irileşme ve nükleol belirginliği (H&Ex40)



**Resim 2:** Tuba epitelinde papillomatosis (ok) ve nükleer stratifikasyon (ok başı) (H&Ex40)

### Tartışma

Over kanseri ileri yaşta görülen, 5 yıllık yaşan beklentisi %35 olan son derece kötü gidişli tümörlerdir (7-9). Hastalar tanı aldıklarında genellikle ileri evrede saptanırlar. Over kanserli hastaların fatal gidişinin önlenmesi için çalışmalar öncü (prekürsör) lezyonların tanımlanması ve bunların erken evrede tespit edilerek eliminasyonları üzerinde yoğunlaşmıştır.

Tarihsel olarak over kanseri patogeneğinde over yüzey epitelini suçlanmaktadır: Embriyogeneşte karın boşluğunu

döşeyen mezoteliumdan (söлом epitelini) invajine olan epitel (Müller kanalı) tüp şeklini alarak orta hatta ilerler, birbiriyle birleşir ve aşağıya uzanarak alttan gelen ve vajeni oluşturan yapıyla birleşir (10). Yanlarda karın boşluğuna açıklığı olan uç, tubal fimbrial ucu oluştururken orta hatta birleştiği yer uterusu ve altta vajenle birleşen yer de serviksi oluşturur (orta hatta birleşme kusurlarının uterus bikornis veya endometriyal kavitede septa şeklinde klinik bulgu verdiği hatırlanacaktır). Özetle, histolojik olarak 3 farklı fenotipik özellik sergileyen tuba (siliyalı seröz epitel), endometriyum (psödostratifye prizmatik epitel) ile

serviks (mukus içeren epitel), embriyolojik ve genotipik olarak tek bir epitelin (söloom epiteli) invajine olup uzamasıyla (Mülleryen kanal) oluşur. Mesoteliumun (söloom epiteli) over yüzeyini de örttüğü bilindiğinden, pratikte Mülleryen kanalın over yüzey epiteli kökenli olduğu, tümörlerinin de yüzey epitelinden köken aldığı söylenir.

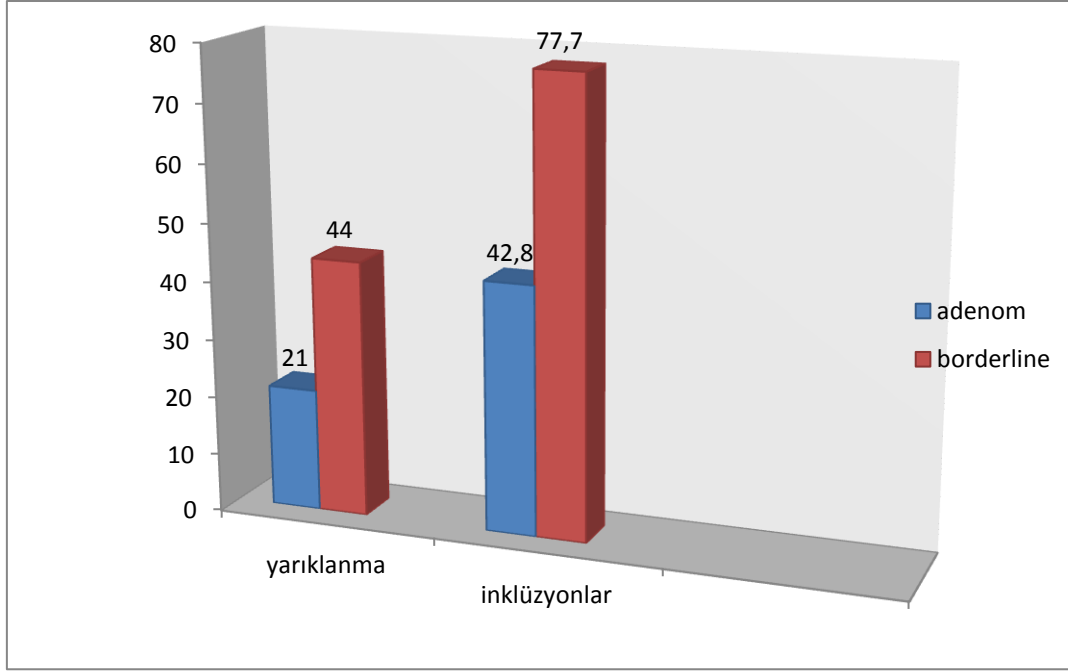
Over tümörleri sıklıkla seröz (tuba benzeri) ve endometrioid (endometriyal gland benzeri) histolojidedir. Daha az oranda müsinöz (servikal veya intestinal gland benzeri) ve transisyonel=Brenner (mesane epiteli benzeri) tümörler de görülür. Yukarıda belirtilen embriyolojik veriler ışığında, eskiden beri over tümörlerinin over yüzey epitelinden köken alan tek bir hastalık olduğuna inanıldı (8). Ancak, tek sıralı basit hücrelerle döşeli yüzey epitelinin seröz, endometrioid, müsinöz veya transisyonel epitele benzeyen tümörlere nasıl dönüştüğü bilinmemektedir. Olasılıkla over yüzeyinden içe invajine olan yüzey epiteli (inklüzyon kisti), stromal lokal faktörlerin (östrojen gibi) etkisi ile epitelial fenotip (tuba, endometriyum ve endoserviks benzeri) özellikleri gösterir (Mülleryen metaplazi) (2,11,12). Az doğurmuş, erken menarş ve geç menapoza girmiş kadınlarda over kanseri insidansının yüksek olması, artmış ovulasyon/fazla yüzey epitelium hasarı ve inklüzyon kisti gelişimi ile ilişkilendirilerek bu hipotezde kanıt olarak sunulmuştur (13). Deneysel olarak ta kültüre konulan OYE'nin, ailesinde kanser bulunmayan kadınların overinde birkaç pasajdan sonra mezenkimal fenotipine dönüşürken, ailesinde kanser bulunan kadınların overinde epitelial karakteri kazandığı gösterilmiştir (14-16). Bu karakter immün markerlar ile de desteklenmektedir: Epitelial markerlardan ve bir kanser belirteci olan CA125 ailesinde kanser bulunmayan kadınların overinde normal OYE'de yokken, ailesinde kanser bulunan kadınların overinde daha fazla oranda saptanmaktadır. Eş yumurta ikizinin birinde over kanseri olduğu için diğerine yapılan profektik oofektomi materyalinin incelenmesinde overde makroskopik değişiklik gözlenmemesine rağmen mikroskopik incelemede yüzeyde papiller yapılar, inklüzyon kistleri, nükleer pleomorfizm, nükleer stratifikasyon ve yüzey epiteli invaginasyonların daha sık olduğu bulunmuştur ve over karsinogenezinde premalign değişiklikler olarak öne sürülmüştür (7). Hatta mikroskopik olarak nükleer pleomorfizm bulunmasa bile, BRCA mutasyonu gibi yüksek risk grubundaki hastaların overlerinde morfometrik ölçümlerde daha iri nükleuslar ve homojen olmayan kromatin dağılımı saptanmıştır (17).

Her ne kadar ovarian inklüzyonlar over tümörogenezini açıklıyor görünse de, Mülleryen kanaldan köken alan intestinal epitelin (intestinal tip müsinöz tümörde olduğu

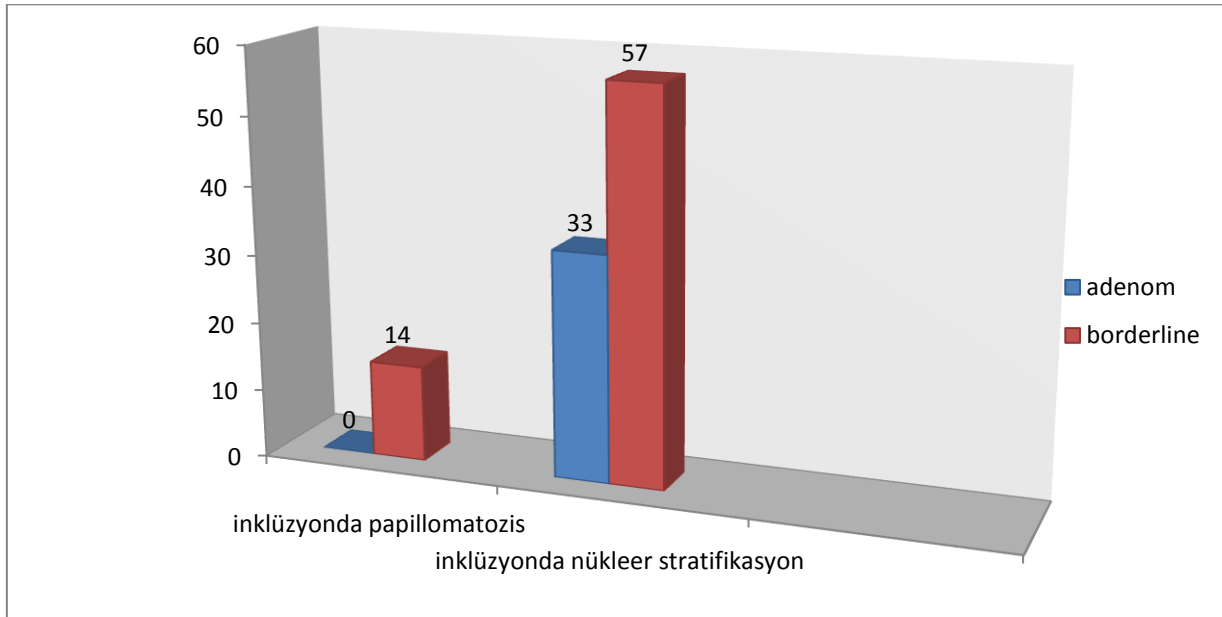
gibi) ve transisyonel epitelin (Brenner tümörde olduğu gibi) bulunmaması, bu teorinin geçerliliğinin sorgulanmasına neden olmuştur. Ovulasyonda bütünlüğü bozulan over stromasına fimbrial uçtan tuba hücresinin dökülüp burada hapsediği, iyileşme döneminde proliferasyon olarak inklüzyon kisti oluşturabileceği öne sürülmüştür. Son yıllarda öne sürülen ve oldukça geçerlilik kazanan bu teori, eksfoliasyon teorisi. Bu teoriyi araştırdığımız çalışmamızda, müsinöz adenom ve müsinöz borderline kistadenom basamakları arasında, OYE'de papillomatozis ve nükleer stratifikasyon görülmesinde fark yoktur. Diğer taraftan over yüzeyinden içe doğru olan yarıklanmalar, borderline grupta daha fazla görüldü (Resim 3). Benzer şekilde inklüzyon kisti de borderline grupta daha fazla oranda görüldü (Resim 3). Inklüzyon kistinde izlenen papillomatozis ve nükleer stratifikasyonun da adenomdan borderline kistadenoma geçişte daha fazla oranda bulunduğu saptanmıştır (Resim 4). Literatürde de benzer şekilde inklüzyon kistinde artmış hücre proliferasyonu, azalmış apoptos ve anöploid gibi tümör oluşumunun ilk basamaklarının daha sık olduğu bulunmuştur (18,19). Tubada da benzer şekilde adenom ve borderline kistadenom basamakları arasında daha fazla oranda papillomatozis görülmesine rağmen (% 60'a karşın % 75) aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ) ve hem OYE'de hem inklüzyonlarda hem de tuba epitelinde nükleer pleomorfizm her iki kategoride de % 71 ile %100 oranında izlenmiş olup nükleer pleomorfizmin klinik anlamının olmadığını bulduk.

Çalışmamızın eksikliği hem vaka sayımızın azlığı hem de müsinöz karsinom vakalarının dahil edilmemesidir. Çalışmamızda borderline kistadenomdan karsinoma geçişteki değişiklikleri değerlendiremedik.

Sonuç olarak, over müsinöz tümör gelişiminde OYE ve tuba değişiklikleri çok belirleyici değildir. Müsinöz kistadenom ve müsinöz borderline kistadenom gelişiminde over stromasındaki inklüzyon kist epiteli değişiklikleri, OYE'deki ve tuba epitelindeki değişikliklerden daha fazladır. OYE'ye göre inklüzyon kisti epitelinde daha fazla oranda papillomatozis ve nükleer stratifikasyon vardır. Neoplastik gelişim OYE'de ya da tuba epitelinde değil inklüzyon kistindeki başlıyor görünmektedir. Hemen tüm tuba epitelinde her 2 grupta da papillomatozis, nükleer stratifikasyon ve nükleer pleomorfizmin bulunması, müsinöz tümör gelişiminde tuba epitelinden dökülme (eksfoliasyon teorisi) ihtimalinin zayıf olduğunu göstermiştir. Müsinöz tümör gelişiminde inklüzyon teorisi hala geçerliliğini korumaktadır



Resim 3: Over yüzey epitelinde izlenen değişikliklerin gruplar arasındaki dağılımı



Resim 4: Ovarian inklüzyonlarda izlenen değişikliklerin gruplar arasındaki dağılımı

#### Kaynaklar

1. Eröz R, Karataş A, Alkoç OA, Baltacı D, Oktay M, Çolakoğlu S. The Known About Apoptosis. Düzce Tıp Dergisi 2012; 14(2): 87-101
2. Gaytán M, Morales C, Bellido C, Sánchez-Criado JE, Gaytán F: Macrophages in human fallopian tube and ovarian epithelial inclusion cysts. J Reprod Immunol. 2007;73(1):66-73.
3. Kurman RJ, Vang R, Junge J, Hannibal CG, Kjaer SK, Shih IeM: Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative(borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. Am J Surg Pathol. 2011;35(11):1605-14.
4. Wen J, Shi JL, Shen DH, Chen YX, Song QJ: Morphologic changes of fallopian tubal epithelium in ovarian serous tumors. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2012;41(7):433-7.
5. Zheng W, Fadare O: Fallopian tube as main source for ovarian and pelvic (non-endometrial) serous carcinomas. Int J Clin Exp Pathol. 2012;5(3):182-6. Epub 2012 Mar 25.

6. Nowak-Markwitz E, Spaczyński M: Ovarian cancer--modern approach to its origin and histogenesis. *Ginekol Pol.* 2012;83(6):454-7.
7. Wong AS, Auersperg N: Ovarian surface epithelium: family history and early events in ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003 7;1:70. Review.
8. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettnner PC, Fasih N: Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics.* 2011;31(3):625-46.
9. Scott M, McCluggage WG: Current concepts in ovarian epithelial tumorigenesis: correlation between morphological and molecular data. *Histol Histopathol.* 2006;21(1):81-92.
10. Celik B, Gulec F, Karaca M: Granulosa Cell Tumor of the Broad Ligament. Report of a Case and Brief Illustration of the Embriological Development of the Female Gonad. *The Journal of Gynecology-Obstetric and Neonatology.* 2011;32(8):1345-1347
11. Kurman RJ, Le-Ming S: The Origin and pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer- a Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3):433-443
12. Prat J: Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012;460(3):237-49. Review.
13. Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL: Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 9;247(1-2):4-21.
14. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, et al: The 'incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2262-73.
15. Maines-Bandiera SL, Huntsman D, Lestou VS, et al: Epithelio-mesenchymal transition in a neoplastic ovarian epithelial hybrid cell line. *Differentiation.* 2004;72(4):150-61.
16. Li J, Fadare O, Xiang L, Kong B, Zheng W: Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol.* 2012 9;5:8.
17. Okamoto S, Okamoto A, Nikaido T, et al: Mesenchymal to epithelial transition in the human ovarian surface epithelium focusing on inclusion cysts. *Oncol Rep.* 2009;21(5):1209-14.
18. Gusberg SB, Deligdisch L: Ovarian Dysplasia. A Study of Identical Twins. *Cancer* 1984;54:1-4
19. Pothuri B, Leitao MM, Levine DA, et al: Genetic analysis of the early natural history of epithelial ovarian carcinoma. *PLoS One.* 2010;26;5(4):e10358.
20. Li J, Abushahin N, Pang S, et al: Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(11):1488-99.