

OVER SERÖZ TÜMÖRLERİNDE PATOGENEZ

Primer Over Yüzey Epitel
Tümörü Var mı?

Dr. Elif Peştereli

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı



2 305

- Epitelyal over kanserleri tüm dünyada önemli bir mortalite nedeni
- Gelişmiş ülkelerde her sene 190 000 yeni olgu
- Her sene 114 000 ölüm

(Jemal et al. Cancer Statistics 2008)

- Over karsinomlarının patogenezi tam olarak anlaşılamadığı için hala en yüksek ölüm oranına sahip jinekolojik malignite

Bugüne kadar kabul edilen karsinogenezis

- Over yüzey epiteli
- İnklüzyon Kistleri
- İnklüzyon kistlerinde oluşan metaplazi

Sınıflama

- Seröz tümörler
- Müsinöz tümörler
- Endometrioid tümörler
- Berrak hücreli tümörler
- Transisyonel epitel hücreli ve Brenner tümörleri

Kısıtlılıkları

- Heterojen bir grup olan tümörleri benzer şekilde sınıflandırması
- Tüm karsinomların öncül lezyonlarının saptanamaması
- Patogenezin aydınlatılamaması nedeni ile tedavide başarılı olunamaması

- Özellikle Kalıtsal Over Karsinomu gelişme riski taşıyan BRCA1 veya 2 mutasyonu olan kadınların profilaktik amaçla yapılan salpigoooferektomi materyallerinin incelenmesi sonucu elde edilen veriler
- BRCA1 veya 2 mutasyonunda gelişen karsinomların çoğu yüksek dereceli seröz karsinom

Çeşitli çalışmalar

- BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınların tubalarında % 5-10 oranında “Seröz Tubal Intraepitelyal karsinom” (STIC) saptanıyor.
- Bunların % 80’i fimbria yerleşimli
- Pelvik seröz karsinomlarda tubal mukoza lezyonu % 50’den fazla
- Over yüksek dereceli seröz karsinomlar ve STIC lerde benzer p53 mutasyonu

- Sporadik over seröz karsinomları ve periton seröz karsinomlarının % 70'inde seröz tubal intraepitelyal karsinom saptanması
- Seröz karsinomlar ve tuba epitelinde bulunan sekretuar hücrelerin benzer immunfenotipe sahip olması, müllerian epitel olması
- Over yüzey epitelinin mezotel hücre özellikleri taşıması, müllerian epitel olmaması

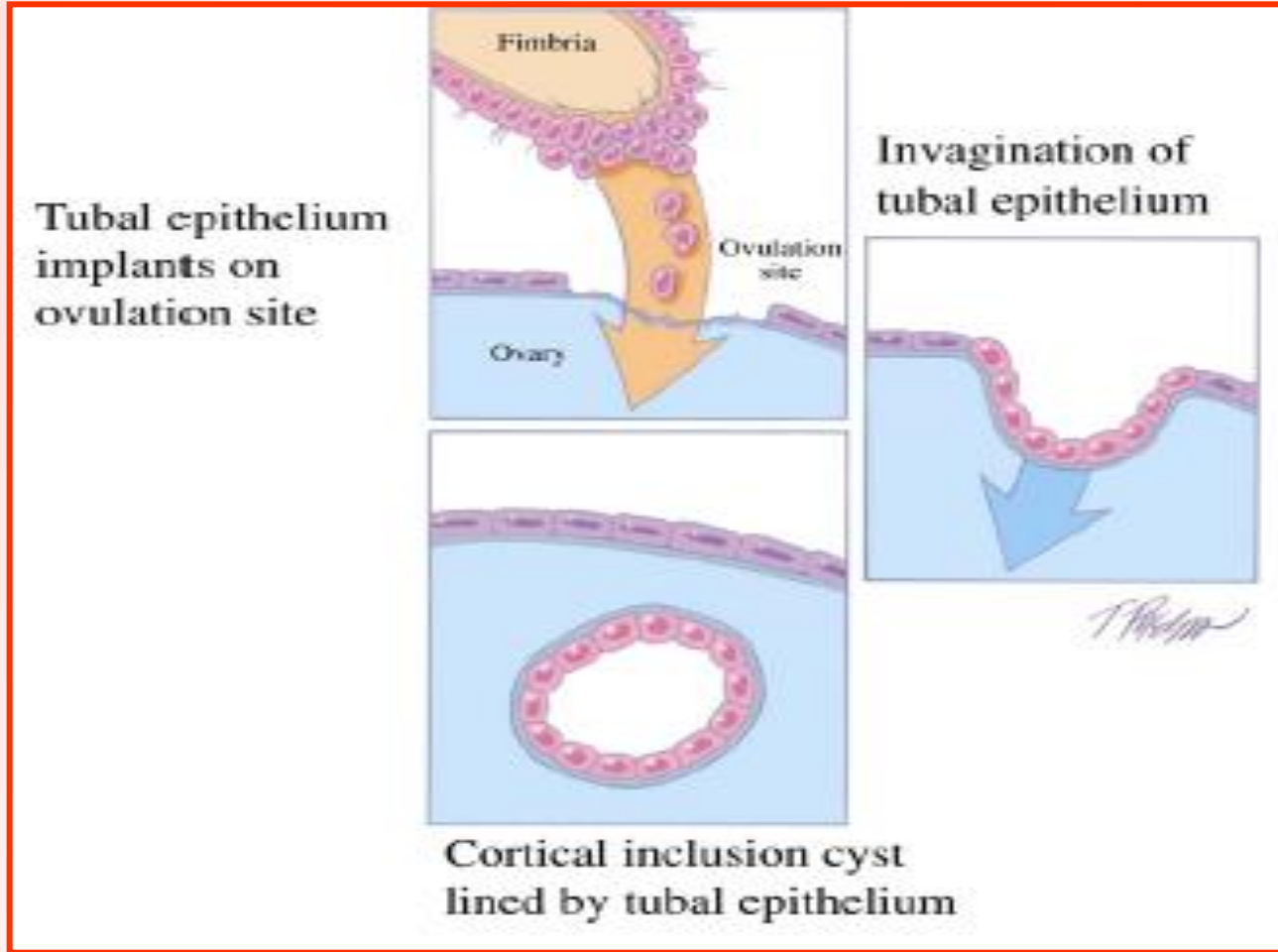
Bu konudaki arařtırmalar:

- Kurman RJ, Shih I. Hum Pathol 2011
- Crum CP. Mol Oncol 2009
- Folkins ve ark. Gynecol Oncol 2009
- Jarboe ve ark. Histopathol 2008
- Kindelberger ve ark. Am J Surg Pathol 2007
- Levanon ve ark. J Clin Oncol 2008

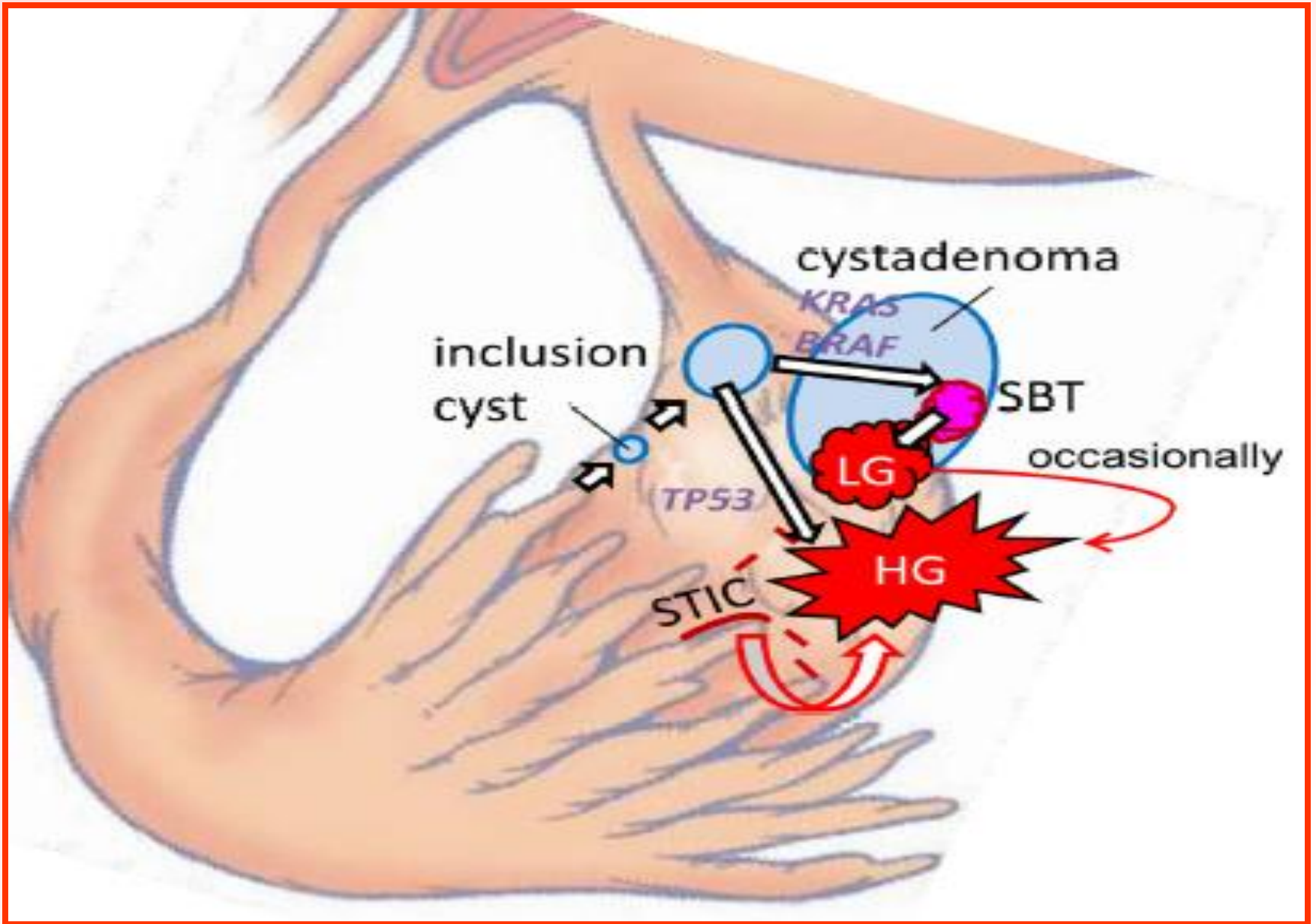
SONUÇ

Tüm bu bulgular over seröz tümörlerinin tuba fimbriasından köken aldığı hipotezini destekliyor.

ÖNERİLEN PATOGENEZ

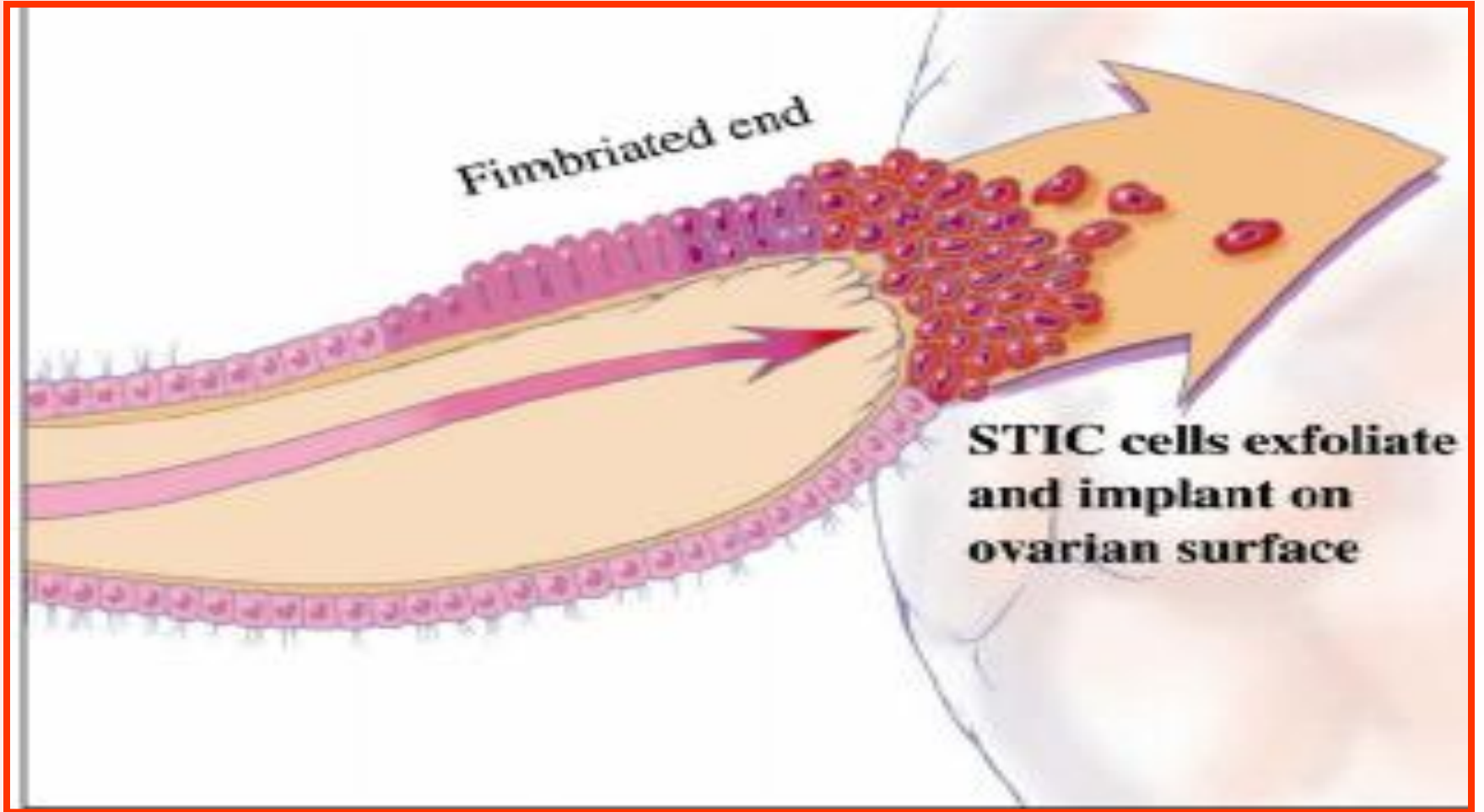


Kurman RJ, Shih IM. Am J Surg Pathol 2010; 34:433-43.



Kurman RJ, Shih I.

Önerilen Yeni Patogenez

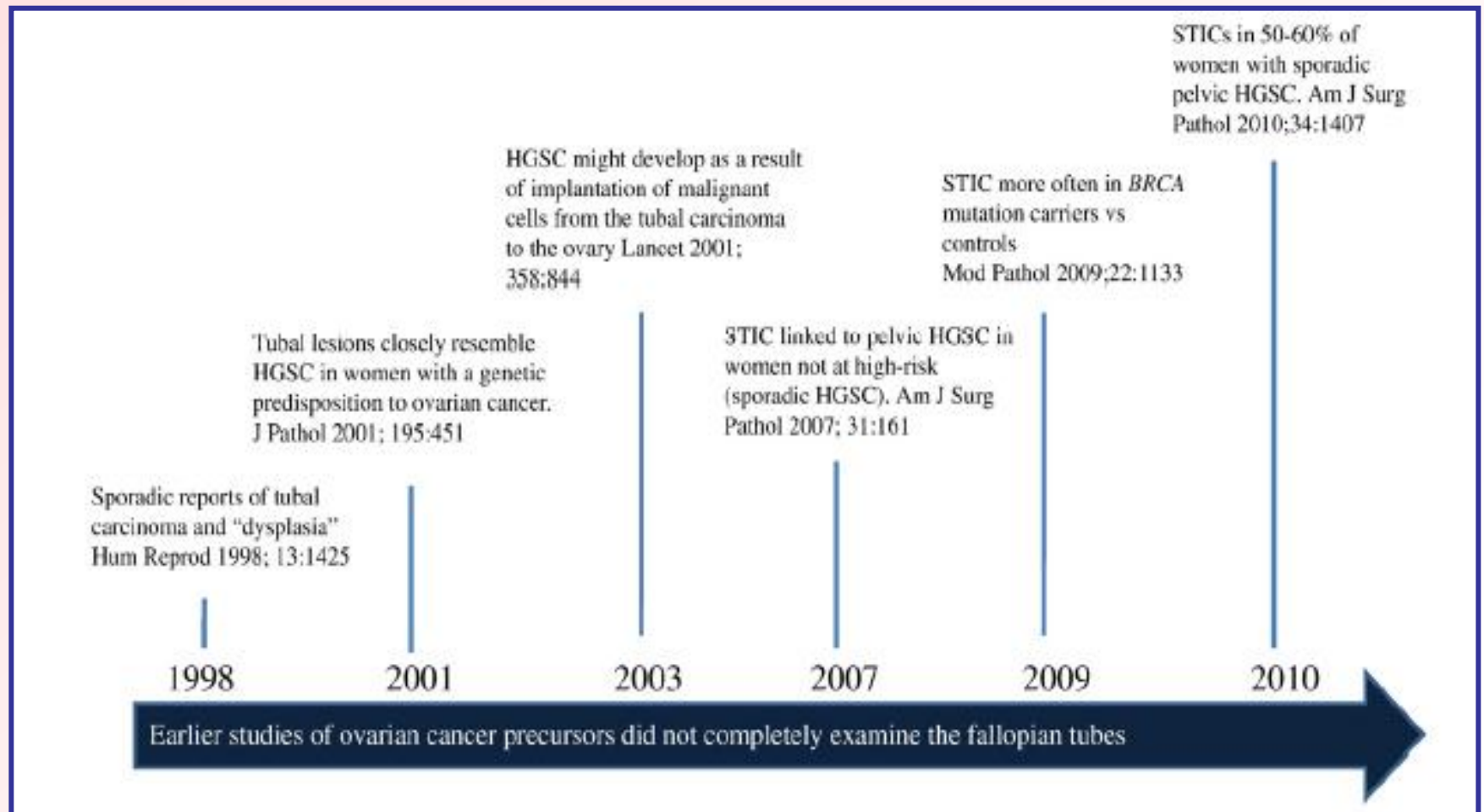




Progress in pathology

Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm

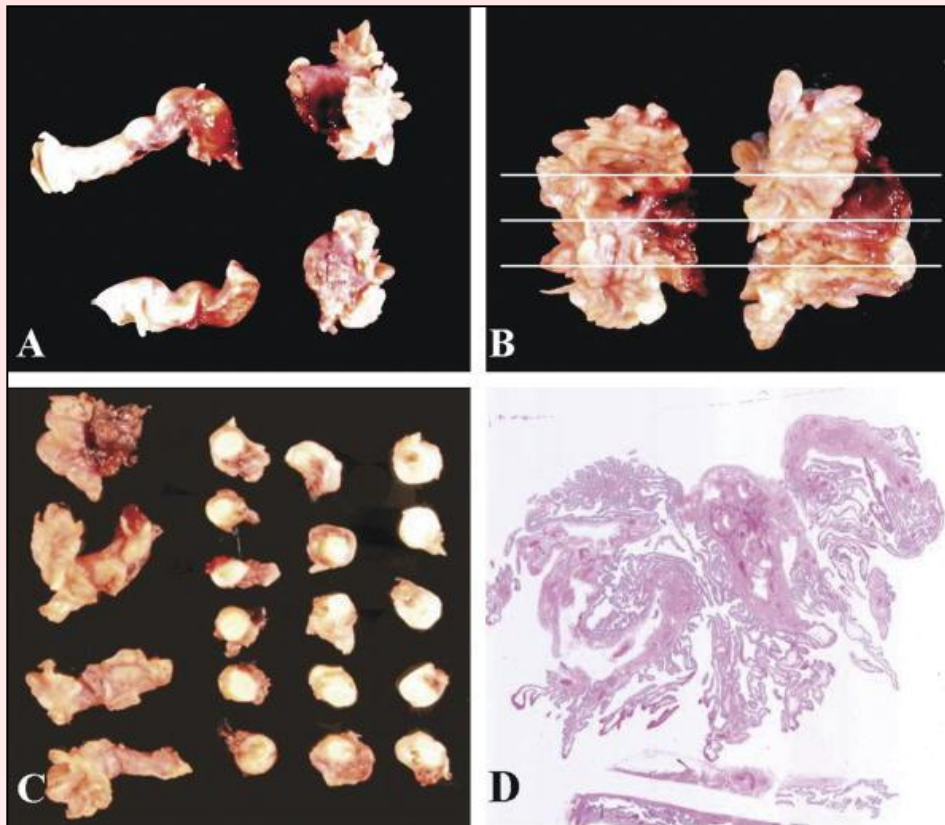
Robert J. Kurman MD*, Ie-Ming Shih MD, PhD



SEE-FIM PROTOKOLU

- 2006' da Medeiros ve ark. tarafından tanımlanmış:
- Tubanın tamamının en az 4 saat formalin fiksasyonu sonrasında
- Distal 2 cm fimbriyal uç ayrılır.
- Fimbriyal mukoza longitudinal olarak 4 parçaya bölünür.
- Kalan tuba transvers olarak 2-3 mm kalınlıkta kesitler şeklinde takibe alınır.

SEE-FIM PROTOKOLÜ



The Tubal Fimbria Is a Preferred Site for Early Adenocarcinoma in Women With Familial Ovarian Cancer Syndrome.

Medeiros, Fabiola; Muto, Michael; Lee, Yonghee; Elvin, Julia; A MD, PhD; Callahan, Michael; Feltmate, Colleen; Garber, Judy; Cramer, Daniel; Crum, Christopher

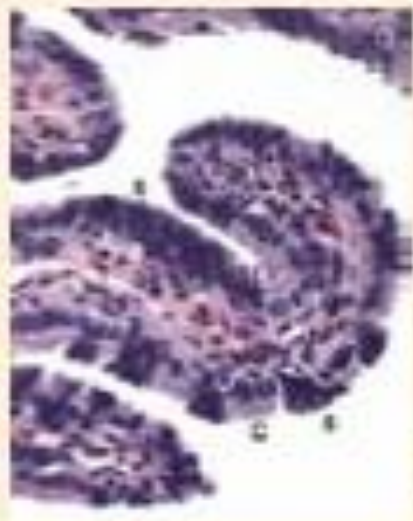
American Journal of Surgical Pathology. 30(2):230-236, February 2006.

FIGURE 1 . Protocol for Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated end (SEE-FIM) of the fallopian tube. The tubes are bisected near the fimbriated end (A). A single tube is shown in B to D. The fimbriated end is sectioned longitudinally in the direction shown (B) and combined with the remainder of the tube sectioned at 2- to 3-mm intervals (C). D, A longitudinally sectioned fimbria displays numerous plicae for examination. (From Chang PS and Crum CP, Chapter 21: The fallopian tube and broad ligament, in Crum CP and Lee KR, Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology, Elsevier Saunders, 2006, p. 701, Figure 21.23.)

Önerilen Patogenez

- Tuba epitelinde sekretuar ve siliyalı hücreler bulunur.
- Çeşitli çalışmalarda tuba sekretuar hücrelerinde kanser biyomarkerları tanımlanmış.

Cell types in the Fallopian Tube



H&E



HMFG2
(secretory)



LHS28
(ciliated)



p73

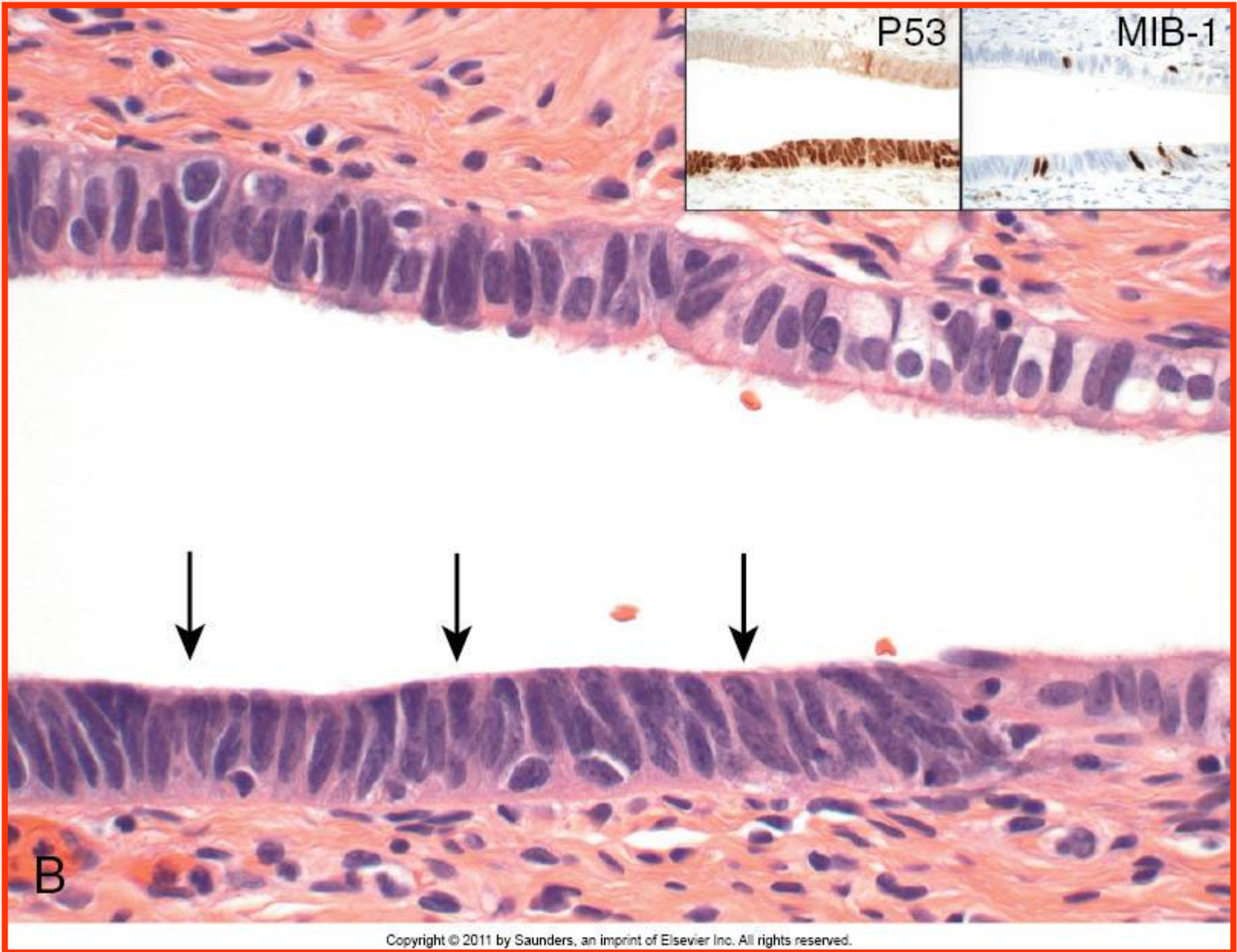
Lee and Miron et al, J Pathol 2007

Neoplastik olmayan sekretuar hücreler
ve seröz karsinomlarda benzer
morfolojik ve immunofenotipik özellikler

- Müllertian belirteç PAX 8
- WT 1 ekspresyonu
- P53 mutasyonu

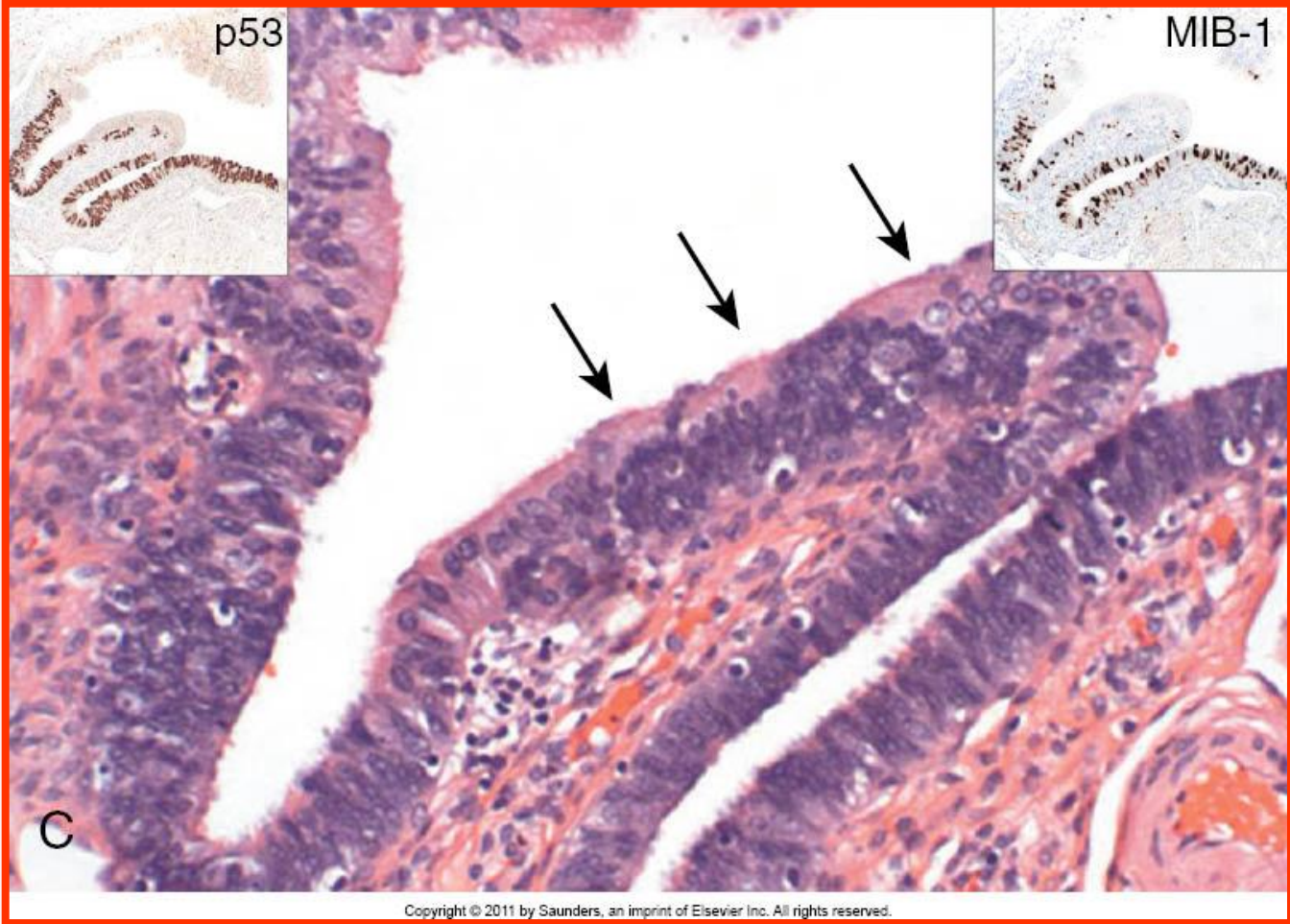
Yeni Patogenezde Terminoloji

- **P 53 “signature” imzası:**
 - Morfolojik olarak normal en az 12 sekretuar tuba epitel hücrelerinde yoğun p53 pozitivitesi
 - Proliferasyon düşük, MIB < %10
 - p 53 “signature” 1/3 kadında bulunuyor.



Yeni Patogenezde Terminoloji

- **p53 pozitif sekretuar hücrelerin aşırı büyümesi (SCOUT) veya atipik hiperplazi**
 - p53 pozitif olgularda proliferasyon
 - MIB % 40-75
 - DNA hasarı



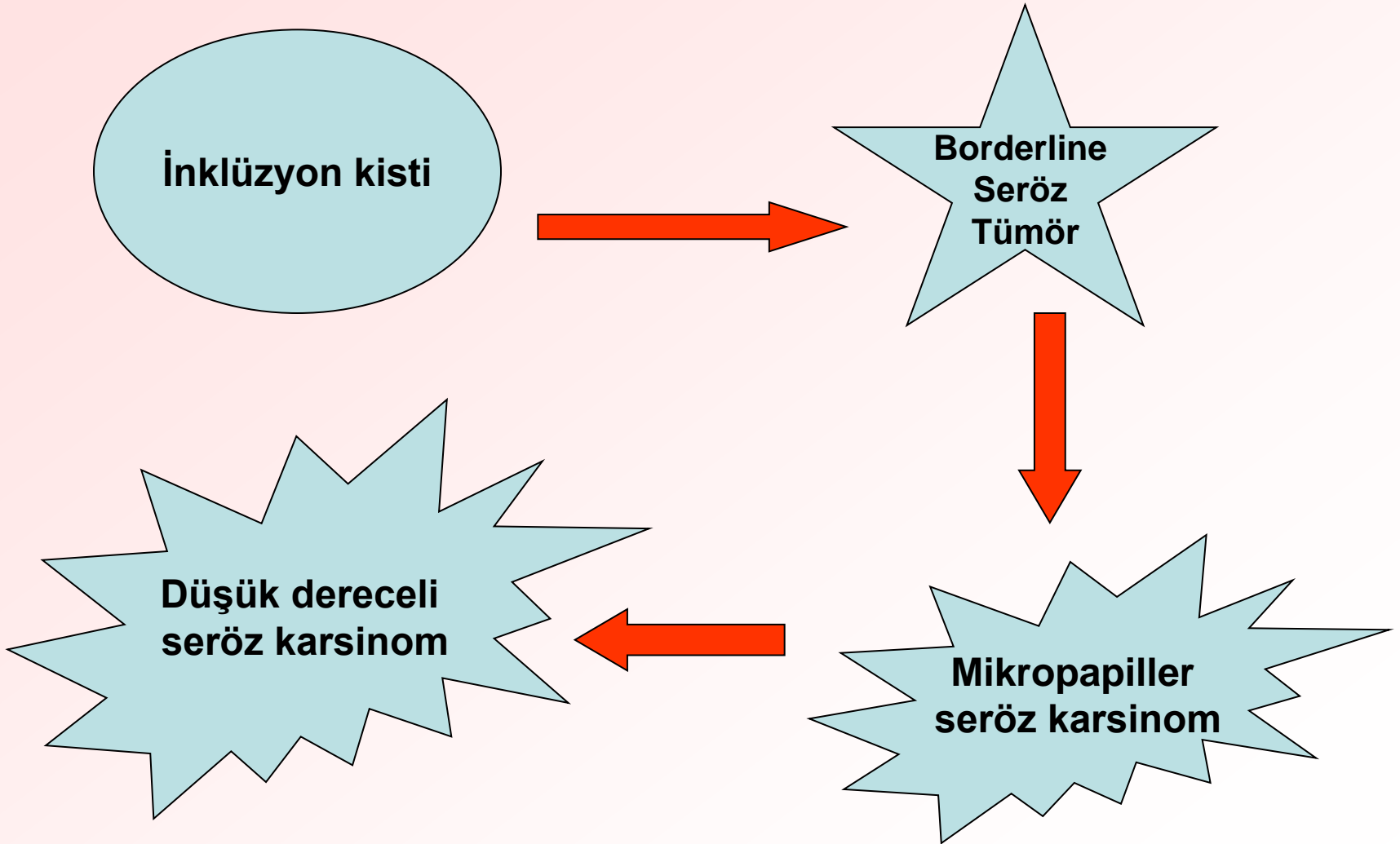
Önerilen Patogenez

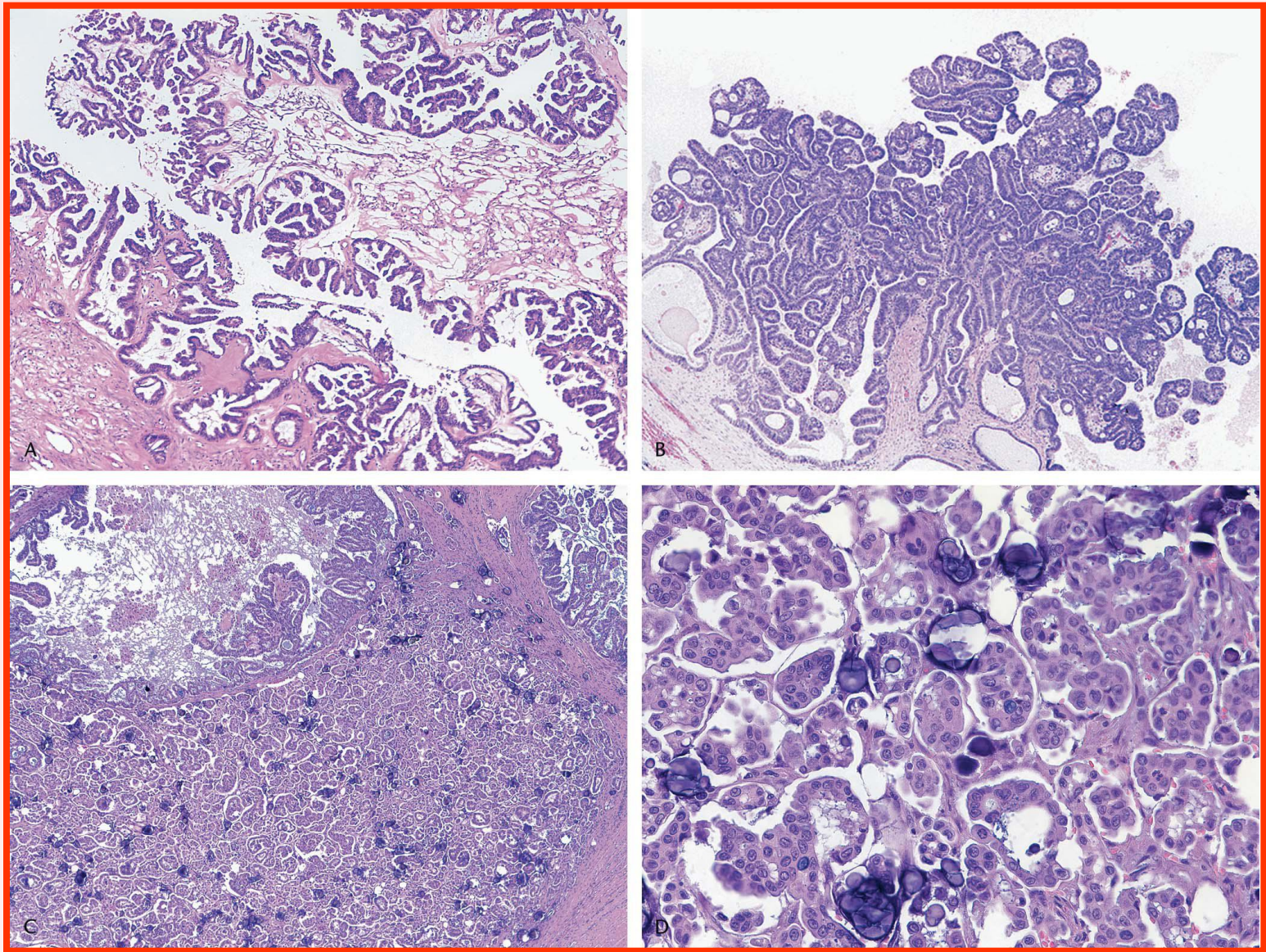
- Son klinikopatolojik ve moleküler çalışmalar over tümörlerini:
 - Tip I
 - Tip II
- olarak sınıflandırıyor.

Tip I

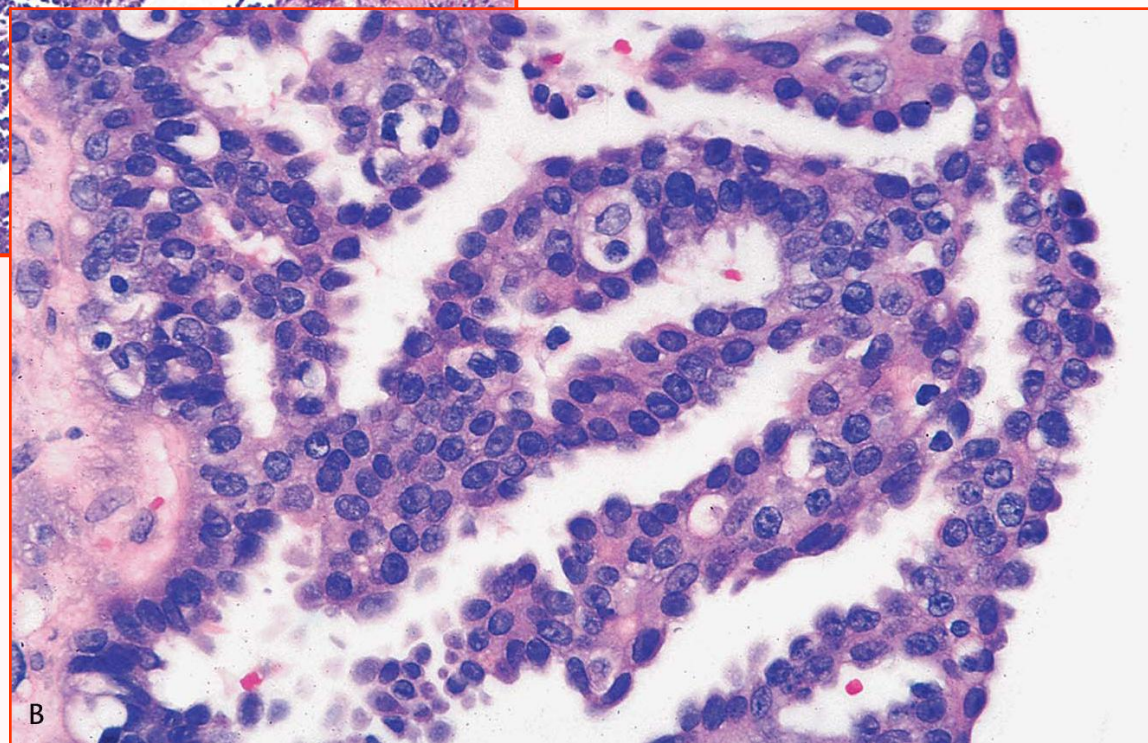
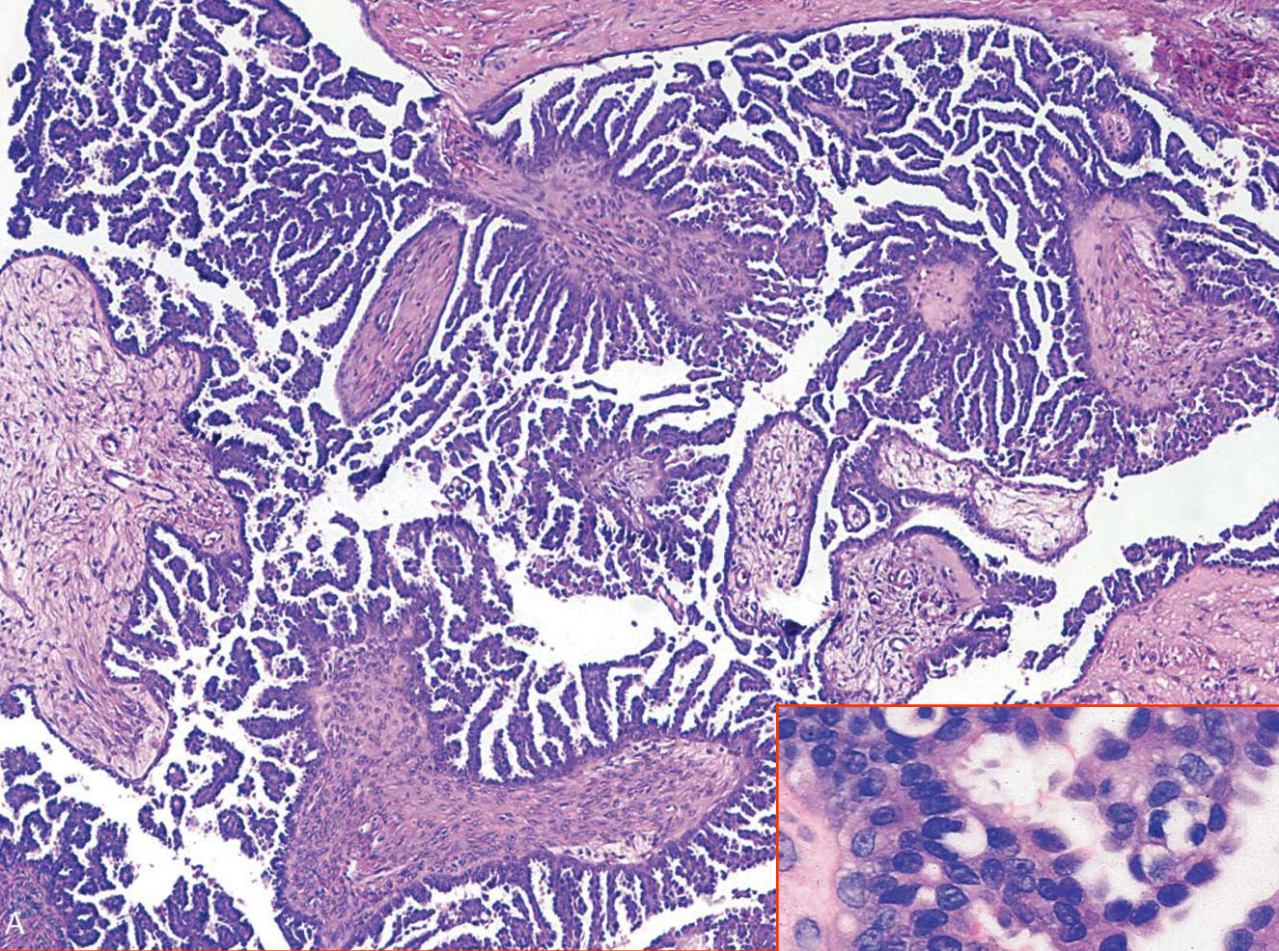
- Düşük dereceli seröz karsinom
- Düşük dereceli endometrioid karsinom
- Berrak hücreli karsinom
- Müsinöz karsinomlar
- Brenner tümörü

Düşük Dereceli Seröz Karsinom





**Tipik SBT 48 ay sonra rekürens, 288 ay sonra mikropapiller seröz karsinom
Longacre et al. Am J Surg Pathol29:707-23,2005.**



B

Düşük Dereceli Seröz Karsinom

Moleküler değişiklikler:

BRAF

KRAS

ERBB2

PIK3CA

Tip II

- Yüksek dereceli seröz karsinom
- Yüksek dereceli endometrioid karsinom
- Malign mikst mezodermal tümör
(Karsinosarkom)
- Andiferansiye karsinom

Yüksek Dereceli Seröz Karsinom

Moleküler değişiklikler:
P53 mutasyonu
BRCA



Progress in pathology

Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm

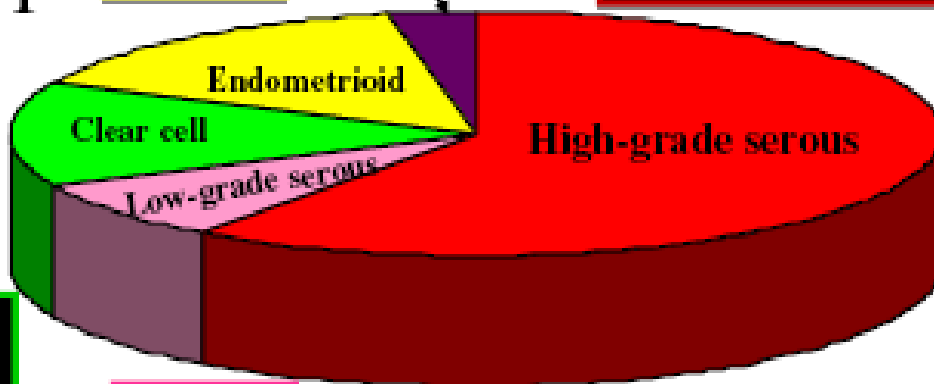
Robert J. Kurman MD*, Ie-Ming Shih MD, PhD

Type I

ARID1A
CTNNB1
PTEN
PIK3CA
PPP2R1A
Mutation

KRAS
Mutation

TP53 mutation
Chromosomal
instability

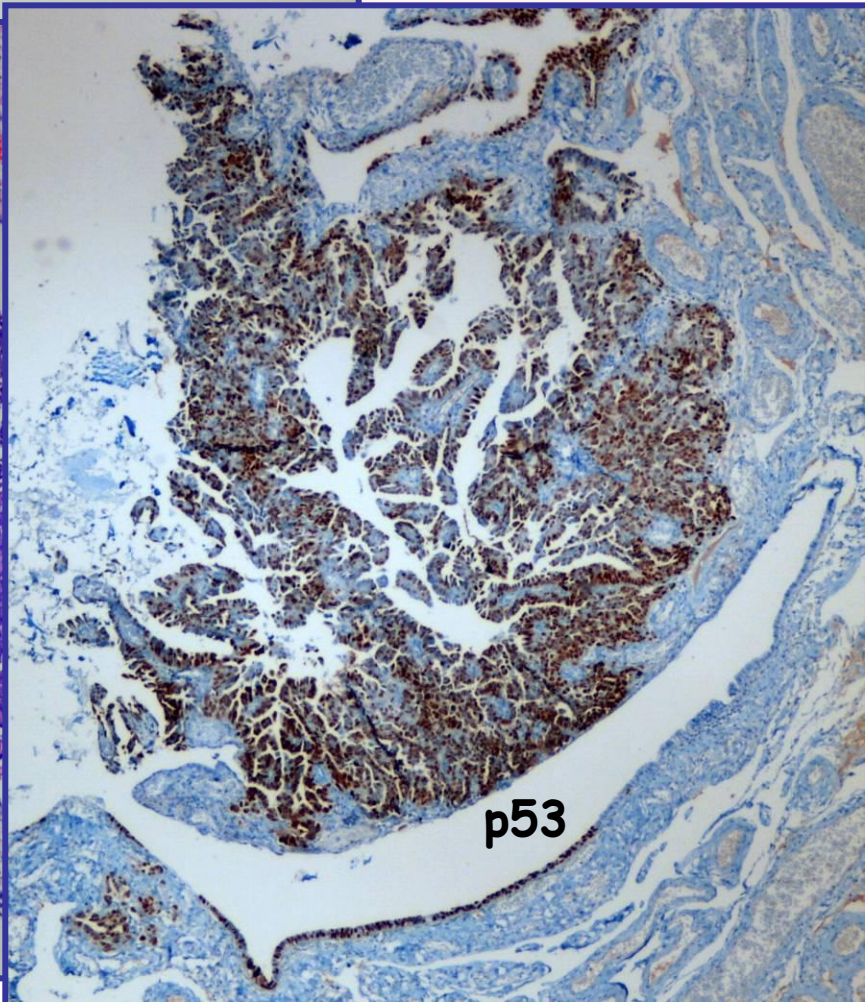
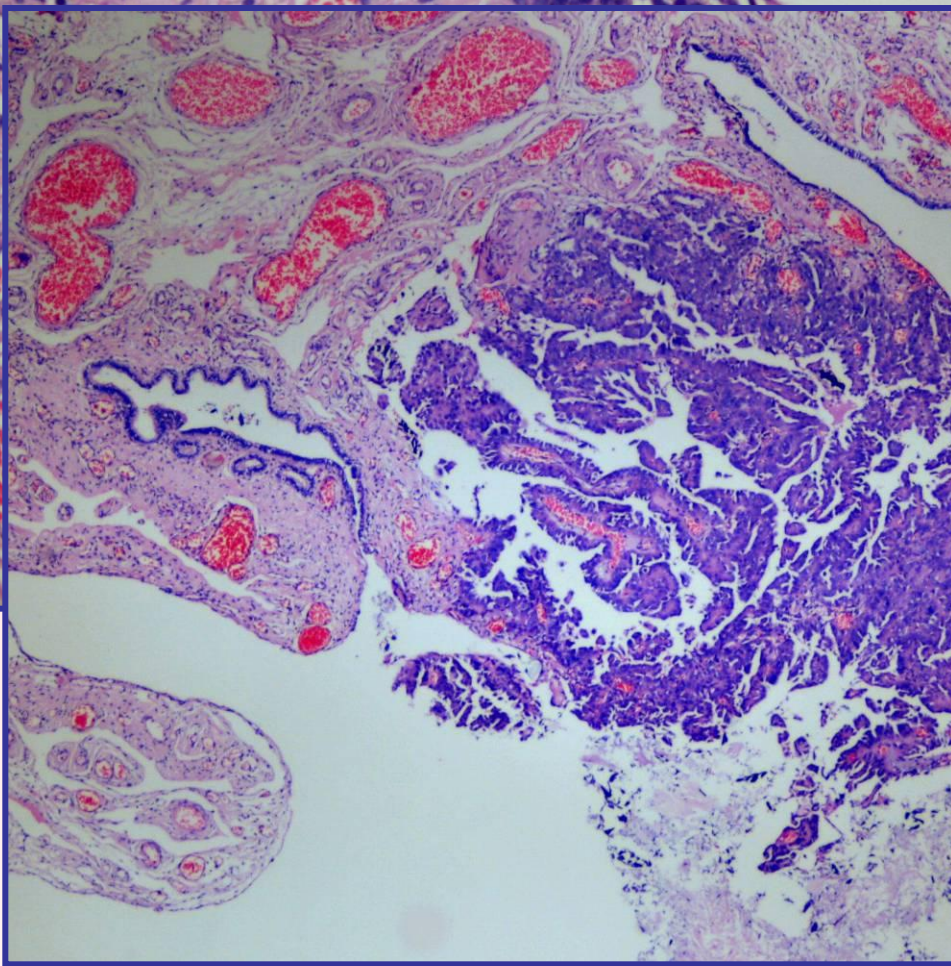
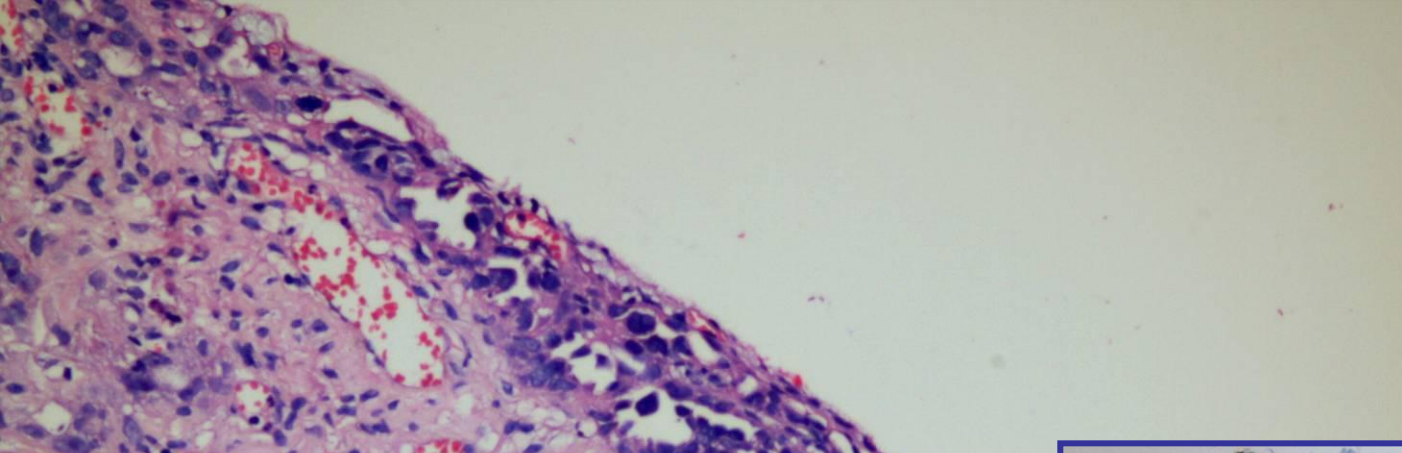


Inactivation
of BRCA 1/2
(Mutation or
hypermethylation)

ARID1A
PIK3CA
ZNF217
PPP2R1A
Mutation

KRAS
BRAF
ERBB2
PIK3CA
Mutation

Type II



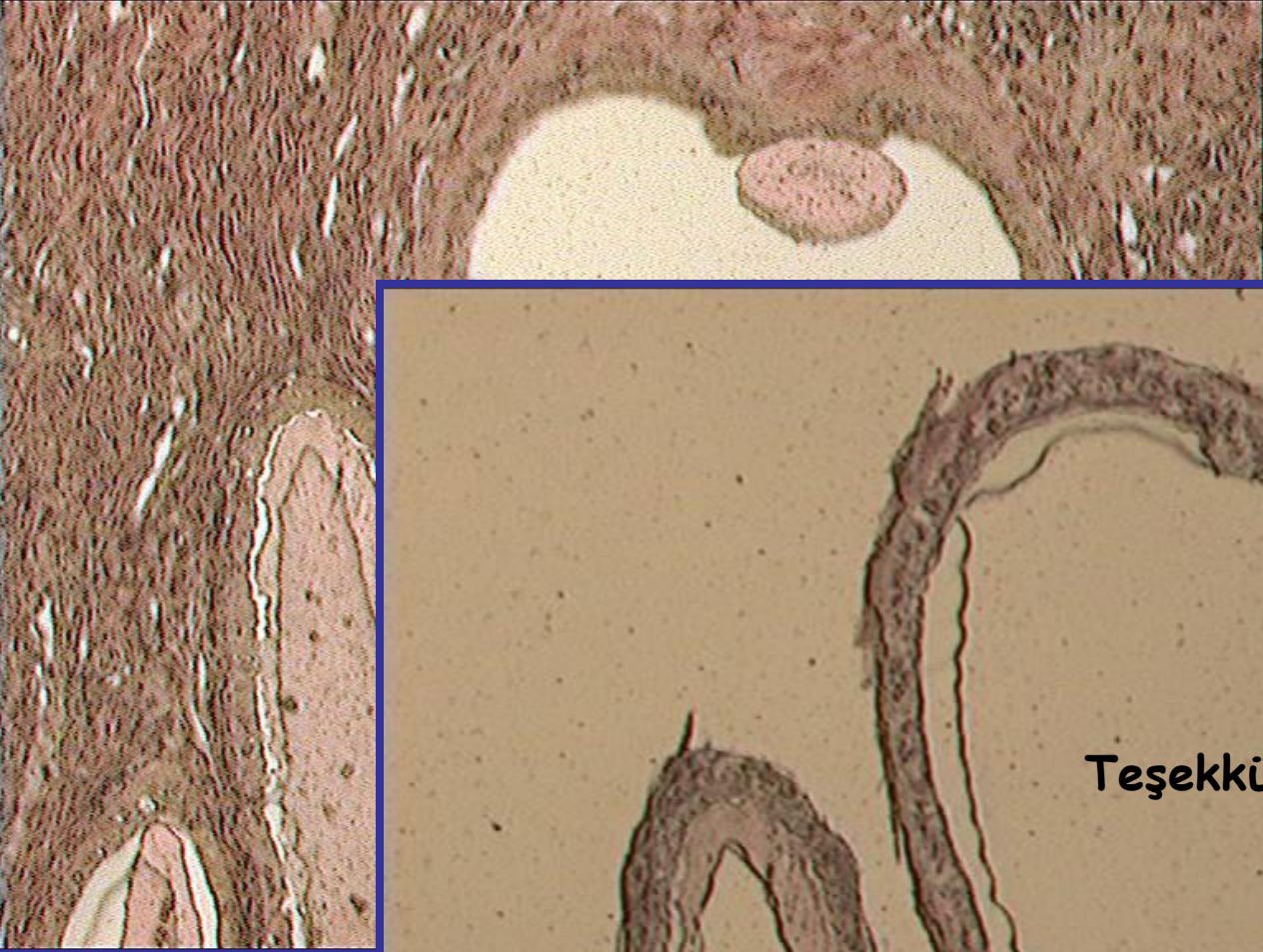
Yanıtlanması gerekenler:

Tuba ve overlerden çıkan tümörlerin oranı?

Klasik over tümörleri de mi tuba kaynaklı?

**Fimbriektomi ile seröz kanser riski
azalabilir mi?**

İntraepitelyal karsinomu saptamak olası mı?



Teşekkür ederim...