



T.C.

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

OVARYAN SERÖZ EPİTELYAL TÜMÖRLERDE OVİDUKTAL GLİKOPROTEİN 1 (OVGP 1) EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK AÇIDAN ÖNEMİ

Dr. Ayşegül COŞKUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul, 2024





T.C.

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

OVARYAN SERÖZ EPİTELYAL TÜMÖRLERDE OVİDUKTAL GLİKOPROTEİN 1 (OVGP 1) EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK AÇIDAN ÖNEMİ

Dr. Ayşegül COŞKUN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İstanbul, 2024

İTHAF

Tezimi sevgili anneme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Eğitim öğretim hayatım boyunca bugünlere gelmemde emeği olan öncelikle başöğretmen Mustafa Kemal ATATÜRK ve tüm öğretmenlerime,

Hastanemizin açılışıyla birlikte ihtisas sürecimin devam ettiği Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'ndeki ilk günden beri; karşımıza çıkabilecek her türlü zorluğa bizi hazırlayan, her daim bizlere yol gösterici olan ve eğitimimiz adına desteklerini her zaman hissettiğimiz değerli hocam eğitim sorumlumuz ve program yöneticimiz olan Doç. Dr. İbrahim POLAT' a,

Sayesinde Jinekolojik Onkoloji bilimi alanında çalışma şansı yakaladığım, rehberliğinde bu alanda bilgi edinmenin yanında aynı zamanda insiyatif almayı, bağımsız olmayı, kararlı olmayı, eleştirel ve iyimser olmayı, etik kurallara sıkı sıkıya bağlı olmayı ve mükemmellik için çabalamayı öğrendiğim ilk tez danışmanım Doç. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL' a

Bu tezin ikinci danışmanı olarak beni ve tezimi kabul edip, her gösterdiği çaba için Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL' e

Tanıdığım için kendimi her zaman en şanslılardan hissedeceğim, enerjisiyle büyülendiğim, vizyonuyla ve bilime olan katkılarından istifade ettiğim çok değerli Sayın Prof. Dr. Victor Gomel ve bizlere miras olarak yetiştirdiği değerli öğrencilerine,

Engin bilgi birikimi ve tecrübesinin yanında o güzel ruhu ve varlığıyla hayatım boyunca en büyük idolüm olarak kalacak çok değerli hocam Prof. Dr. Ercan Baştu' ya,

Asistanlığıma başladığım ve aynı zamanda doğduğum hastane olan Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi eski klinik şefi Prof. Dr. Cem Dane, birlikte çalıştığım uzman abi, ablalarıma ve kıymetli kıdemlim Dr. Öğr. Üyesi Sinan GÜLEÇ' e

Asistanlık eğitimi için her daim fedakârlıkta bulunan ve cerrahi sanatına eğitimimiz boyunca şahit olduğumuz Doç. Dr. Berna ASLAN ÇETİN' e

Hekimlik ve akademinin bir arada olmasının önemini birebir yaşayarak öğreten hocam Doç. Dr. Burak YÜCEL' e

Çok değerli hocalarım Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE, Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Doç. Dr. Hakan ERENEL, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Gülhan GÜNEŞ ELÇİ' ye,

Öğretilerinin yanında bir o kadar da ablalıklarından istifade ettiğim Doç. Dr. Merve ALDIKAÇTIOĞLU TALMAÇ, Doç. Dr. Sema SÜZEN ÇAYPINAR, Doç. Dr. Semra YÜKSEL ve çok değerli Perinatoloji Uzm. Dr. Nihal ÇALLIOĞLU ablalarıma,

Bize yardımcı olmaktan asla vazgeçmeyen uzman abi ve ablalarıma, her daim yanımda hissettiğim çok değerli abim Op. Dr. Emrullah AKAY' a,

Aile gibi; birlikte büyüdüğümüz, öğrendiğimiz, çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma,

Hastanemizde idarede çalışan, benimle her zaman bıkmadan, yorulmadan ilgilenen başta etik kurul Mustafa TOPALOĞLU, eğitim planlama kurulu Dilara Nur SÜMER, devamında ise asistan sicil masasından Burak ÖZTÜRK' e ve onlarla çalışan ekiplerine,

Ebe ve hemşire çalışma arkadaşlarıma, ameliyathane çalışanlarına, patoloji ve laboratuvarlarda çalışan ekiplere,

Her koşulda her zorlukta yanımda olup güzel günleri birlikte paylaşarak çoğalttığımız değerli arkadaşım, dostum Y. Müh. Kübra FURAT'a

Çok değerli kardeşim Alperen COŞKUN' a,

Hayatım boyunca en değerli hediye olarak kalacak iki yeğenim Bade ve Toprak için ablam Elif KESTİR, enişte m Mehmet Volga KESTİR' e,

Eğitim hayatım boyunca iyi dileklerini ve dualarını esirgemedikleri için rahmetli anneannem ve dedeme,

Her zaman bana güvenen, yanımda olan tüm aileme,

Sonsuz sevgi ve sabrı için uzmanlık tezim de dâhil olmak üzere hayatımdaki tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan, gün ışığım, meleğim, annem Nurbanu COŞKUN' a,

Çocukluktan beri her daim örnek aldığım, en zor dönemimde bana ışık tutmaktan asla vazgeçmeyen ve yürüme gücüm olduğu için bu süreçteki en büyük destekçim sevgili teyzem Dr. Birsen Sarıcı' ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Ayşegül COŞKUN
Temmuz 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İTHAF ..... **i**

TEŞEKKÜR ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **v**

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **ix**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **xi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **xiii**

ÖZET ..... **xiv**

ABSTRACT ..... **xvii**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Over Embriyolojisi 4

2.2. Over Histolojisi 4

2.3. Overin Anatomisi 5

2.4. Over Fizyolojisi 6

2.5. Adneksiyel Kitleler 6

2.5.1. Adneksiyal Kitlelerin Değerlendirilmesi 8

2.5.1.1. Over kanseri semptom indeksi 8

2.5.1.2. Serum Tümör Biyobelirteçleri 9

2.5.1.2.a. Kanser antijeni 125 (CA-125) 9

2.2.1.2.b. Kanser antijeni 19-9 (CA 19-9) 10

2.5.1.2.c. Karsinoembriyonik antijen (CEA) 10

2.5.1.2.d. Alfa-feto protein (AFP) 10

2.5.1.2.e. B-Human koryonik gonadotropin (B-hCG) 10

2.5.1.2.f. İnsan Epididim Proteini 4 (HE4) 11

2.5.1.2.g. Laktat dehidrogenaz (LDH) 11

2.5.1.2.h. Araştırılan biyobelirteçler 11

2.5.1.3. Görüntüleme Yöntemleri 11

2.5.1.3.a. Ultrasonografik görüntüleme 11

2.5.1.3.b. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) 12
2.5.1.3.c. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografi (PET) 12
2.5.1.4. Parasentez-Biyopsi 13
2.5.1.5. Skorlama Sistemleri 13
2.5.1.5.a. Risk of malignancy index (RMI) 13
2.5.1.5.b. Risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) 14
2.5.1.5.c. The Multivarite index assay (MIA) (OVA1) 14
2.5.1.5.d. Second-generation the multivarite index assay (MIA2G, OVERA) 14
2.5.1.5.e. Basit kurallar (Simple rules) 14
2.5.1.5.f. Assessment of Different NEoplasias in the adneXa (ADNEX) model 15
2.2.1.5.g. Jinekolojik Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (GI-RADS) 16
2.5.1.5.h.Ovarian-adnexal reporting data system (O-RADS), Ovarian-adnexal reporting data system MRG (O-RADS MRG) 17
2.6. Over Tümörleri 20
2.6.1. Over Tümörlerinin Sınıflaması 20
2.6.1.1.Epitelyal Over Tümörler 21
2.6.1.1.a. Epitelyal seröz over tümörleri 23
2.6.1.1.a.1. Benign seröz tümörler 24
2.6.1.1.a.2. Seröz borderline tümör (SBT)/ Atipik proliferatif seröz tümör (APST) 24
2.6.1.1.a.3. Mikropapiller varyant seröz borderline tümör/Non invaziv düşük dereceli seröz karsinom (NIDDSK) 25
2.6.1.1.b. Düşük dereceli seröz karsinom (DDSK) 25
2.6.1.1.c. Yüksek dereceli seröz karsinom (YDSK) 27
2.6.1.1.d. Primer müsinöz over tümörler 28
2.6.1.1.d.1. Müsinöz kistadenom/Adenofibrom 28
2.6.1.1.d.2. Borderline müsinöz tümör/Atipik proliferatif müsinöz tümör (BMT/ APMT) 28
2.6.1.1.d.3. Müsinöz karsinom 29
2.6.1.1.e. Endometrioid tümörler 29
2.6.1.1.e.1. Endometriotik kist/Endometrioid kistadenom/Adenofibrom 29
2.6.1.1.e.2. Borderline endometrioid tümör/Atipik proliferatif endometrioid tümör (BET/APET) 30

2.6.1.1.e.3. Endometrioid karsinom 30
2.6.1.1.f. Berrak hücreli tümörler 31
2.6.1.1.f.1. Berrak hücreli kistadenom/Adenofibrom.....31
2.6.1.1.f.2. Borderline berrak hücreli tümör/Atipik proliferatif berrak hücreli tümör 31
2.6.1.1.f.3. Berrak hücreli karsinom 32
2.6.1.1.g. Transizyonel hücreli tümörler 32
2.6.1.1.g.1. Benign transizyonel hücreli tümörler 32
2.6.1.1.g.2. Borderline transizyonel hücreli tümör/Atipik proliferatif transizyonel hücreli tümör.....33
2.6.1.1.g.3. Malign transizyonel hücreli tümör.....33
2.6.1.1.f. Serömüsinöz Tümörler.....33
2.2.6.1.1.f.1. Serömüsinöz kistadenom/adenofibrom 33
2.6.1.1.f.2. Borderline serömüsinöz tümör/Atipik proliferatif serömüsinöz tümör 34
2.6.1.1.f.3. Serömüsinöz karsinom.....34
2.6.1.1.h. Undiferansiye karsinom.....34
2.6.1.1.2. Epitelyal Over Tümörlerinde Tedavi 35
2.6.1.2. Seks kord stromal over tümörleri (SKST).....35
2.6.1.3. Germ hücreli over tümörleri 36
2.7. Over Kanseri 36
2.7.1. Epidemiyoloji ve İnsidansı.....39
2.7.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....40
2.7.2.1. Yaş, aile öyküsü ve genetik faktörler 40
2.7.2.2. Reprodüktif ve hormonal faktörler.....42
2.7.2.3. İnflamasyon.....42
2.7.3. Epitelyal Over Kanserinin Histopatolojisi.....43
2.7.3.1.Yüksek dereceli seröz karsinom (YDSK) 43
2.7.3.2. Endometrioid karsinom.....44
2.7.3.3. Berrak hücreli karsinom.....44
2.7.3.4. Düşük dereceli seröz karsinom (DDSK).....44
2.7.3.5. Müsinöz karsinom 44
2.7.4. Over Kanserinde Tarama ve Tanı.....45
2.7.5. Over Kanserinde Evreleme 46
2.7.6. Over Kanserinde Prognostik Faktörler. 46

2.7.7. Over Kanserinde Koruyucu Faktörler 49
2.7.8.Over Kanserinin Tedavisi 49
2.7.8.1. Over kanserinde cerrahi ve evreleme 49
2.7.8.1. Over kanserinde cerrahi ve evreleme 51
2.8. Oviduktal Glikoprotein (OVGP-1) 52
2.8.1.Oviduktal Glikoprotein-1 Proteininin Yapısı Ve Over Karsinogenezindeki Olası Rolü 53
3. GEREÇ ve YÖNTEM 54
3.1. Etik Kurul Onayı 54
3.2. Olgu Seçimi 54
3.3. İmmünhistokimyal Boyanma 54
3.4. İmmünhistokimyasal değerlendirme 55
3.5. İstatiksel analiz 60
4. BULGULAR 61
4. 1. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların tanımlayıcı özellikleri 61
4. 2. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Gruplara Göre Kendi İçerisinde Değerlendirilmesi 62
4. 3. Çalışmaya Dahil Olan Olguların Vaka(YDSK)/Kontrol Grubuna Göre Tanımlayıcı Özellikleri 65
4.4 Çalışmaya Dahil Edilen Borderline Seröz Epitelyal ve Yüksek Grade Seröz Epitelyal Kanseri Gruplarının Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi 66
4.5. Verilerin İstastistiksel Analizi 73
5. TARTIŞMA 74
6. SONUÇ 76
7. KAYNAKÇA 77

KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG :	American College Of Obstetricians And Gynecologists
ACR :	American College of Radiology
ACT:	Adjuvan kemoterapi
ADNEX:	Assessment of Different NEoplasias in the adneXa
AFP:	Alfa Fetoprotein
B-RADS:	Breast Imaging Reporting and Data System
BRAF:	B-Raf Proto-Onkogen Serin/Treonin Kinaz)
BRCA:	Breast Cancer Associated
BRCA1/2:	Breast cancer 1/2
BSO:	Bilateral Salpingooferektomi
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
CA:	Kanser antijeni
CA-125:	Kanser antijen 125
CEA:	Karsinoembriyojenik antijen
DDSK:	Düşük dereceli seröz karsinom
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FIGO:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GLOBOCAN:	Küresel Kanser Gözlem Verisi
HE 4:	İnsan epididim proteini 4
HER2 :	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HGSC:	Yüksek Dereceli Seröz Karsinom
HNPKK:	Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri
HNPPC:	Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser
HRT:	Hormon replasman tedavisi
IOTA:	The International Ovarian Tumor Analysis
İHK:	İmmünhistokimya
KRAS:	Kirsten Sıçan Sarkoma 2 Viral Onkogen Homolog
KT:	Kemoterapi
LGSC:	Düşük Dereceli İnvaziv Seröz Karsinoma
LNG-RİA :	Levonorgestrelli Rahim İçi Araç

LS:	Lynch sendromu
MR:	Manyetik Rezonans
MRG :	Manyetik rezonans görüntüleme
NACT:	Neoadjuvan kemoterapi
O-RADS :	Ovarian-Adnexal Reporting Data System
OS:	Genel (overal) sağkalım
OVGP-1:	Oviduktal Glikoprotein-1
P53:	Tümör protein 53
PDS:	Primer debulking cerrahisi
PET-BT:	Pozitron emisyon tomografisi
PFS:	Progresyonsuz sağkalım
PR :	Progesteron Reseptörünü
PTEN :	Fosfataz-Tensin Homolog
RMI :	Risk of Malignancy Index
ROC :	Receiver Operating Characteristic curve
ROMA :	The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
RT :	Radyoterapi
TC:	TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TOA :	Tuba ovarian abse
TP53:	Tümör Protein 53
TVUSG:	Transvajinal ultrasonografi
USG :	Ultrason
USG :	Ultrasonografi
VKİ :	Vücut Kitle İndeksi
WHO :	World Health Organization
YDSK:	Yüksek dereceli seröz karsinom
YÖK :	Yükseköğretim Kurulu
β-hCG:	Beta human koryonik gonadotropin

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Jinekolojik Over Kökenli Adneksiyel Kitleler

Tablo 2: Jinekolojik Over Dışı Adneksiyel Kitleler

Tablo 3: Jinekolojik Olmayan Adneksiyel Kitleler

Tablo 4: Basit Kurallar (simple rules)

Tablo 5: Seröz Tümörler

Tablo 6: Müsinöz Tümörler

Tablo 7: Endometrioid Tümörler

Tablo 8: Berrak Hücreli Tümörler

Tablo 9: Brenner Tümörler

Tablo 10: Serömüsinöz Tümörler

Tablo 11: Andiferansiye Karsinom

Tablo 12: FIGO Over Kanseri Evrelemesi 2014

Tablo 13: Tip 1 ve Tip 2 Over Kanserlerinin Davranışsal, Genetik, Histolojik ve Öncül Lezyon Özellikleri

Tablo 14: EOK Histolojik Alt Tipleri ve Görülme Sıklıkları

Tablo 15: : Tüm Olguların Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Tablo 16: Karsinom Prognostik Risk Grupları ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 17: Kontrol ve Vakaların (grup 2 ve 3 u bir arada vaka olarak dahil ettik) Klinik ve Demografik Bulgular Açısından Karşılaştırılması

Tablo 18: Prognostik Risk Gruplarının Kendi İçerisinde Demografik ve Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 19: Prognostik Risk Gruplarının Kendi İçerisinde Demografik ve Klinik Bulgularının İstatiksel Değerlendirilmesi

Tablo 20: Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda yer alan bireylerin protein parametrelerinin menopoz durumuna gore boyanma yüzdesi değerlendirilmesi

Tablo 21: Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda yer alan bireylerin protein parametrelerinin kanser evre durumuna göre yoğunluk düzeyi değerlendirilmesi

Tablo 22: Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda yer alan bireylerin protein parametrelerinin kanser evre durumuna göre skor değerlendirilmesi

Tablo 23: Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda yer alan bireylerin protein parametrelerinin kanser evre durumuna göre değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: ADNEX risk modele göre 2 aşamalı yaklaşım önerisi

Şekil 2: OVGP*40 Negatif İmmunreaktivite

Şekil 3: OVGP*40 Kuvvetli İmmunreaktivite

Şekil 4: OVGP*100 Fokal Orta Derecede İmmunreaktivite

Şekil 5: OVGP*100 Negatif İmmunreaktivite

Şekil 6: OVGP*200 Kuvvetli İmmunreaktivite

Şekil 7: OVGP*100 Kuvvetli İmmunreaktivite

Şekil 8: OVGP*100 Negatif İmmunreaktivite

Şekil 9: OVGP*100 Negatif İmmunreaktivite

Şekil 10: OVGP*100 Negatif İmmunreaktivite

ÖZET

Ovaryan Seröz Epitelyal Tümörlerde Oviduktal Glikoprotein-1 (OVGP-1) Ekspresyon Düzeylerinin Prognostik Açıdan Önemi

Amaç: Ovaryan seröz epitelyal tümörler ve benign nedenlerle opere edilmiş hastaların sağlıklı ve patolojik over doku örneklerinin immünohistokimyasal olarak OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesi, yüksek grade seröz karsinom ve borderline seröz epitelyal tümörlerde OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin prognostik açıdan öneminin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif, randomize kontrollü olarak planlanmıştır. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği' nde Haziran 2020 – Mayıs 2023 tarihinden arasında opere olmuş 3 grup toplam 89 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

Hastanemiz patoloji arşivinde salpingooferektomi doku örneklemesi mevcut olan, seröz borderline olan 29 olgu, yüksek dereceli seröz epitelyal karsinom olan 30 olgu ve kontrol grubu olarak benign endikasyonlarla salpingooferektomi olmuş 30 olgu (n:30 premenopozal) çalışmaya dahil edildi.

Olgulara ait demografik veriler ve hastalık bulguları hastane işletim sistemi (HBYS), operasyon kayıtları ve arşiv dosyalarından tarandı. Olgulara ait patoloji materyalleri OVGP-1 ekspresyon düzeyleri açısından immünhistokimyasal olarak boyandı ve ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada 89 olguya ait parafin blok incelendi. Tüm olgular ele alındığında, OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin hastaların klinikopatolojik özellikleri ile olan ilişkisi ve demografik olarak tanımlayıcı özelliklerin istatiksel olarak literatür bulgularıyla kıyaslaması yapıldı.

Çalışma toplam 89 hasta 3 grup olarak tamamlandı. OVGP-1 boyanma sonuçları, evre durumuna göre incelendi.

Evreler arasında OVGP-1 boyanma sonuçlarına ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. (p=1.000). OVGP-1 boyanma sonuçları ve yüzdeleri evre 1, 2, 3 ve 4 için sırasıyla; 2 (%7.4), 2 (%7.4), 21 (%77.8), 2 (%7.4) olarak belirlendi.

Yüksek gradeli epitelyal seröz kanserin postmenopozal yaş grubunda sıklığı artmaktadır. Yüksek gradeli epitelyal seröz kanseri olgularının (n:30) %70' i (n:21) postmenopozal dönemdedir. Çalışmada gruplar arası menopoz durumu ile istatiksel anlamlı farklılıklar olduğu bulunmuştur.

Parite (doğum sayısı) açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda(n:30) %3.33' ü 0, %13.33' ü 1-2 ve %83.33' ü >2 doğuma sahipken, borderline grubunda(n:29) bu oranlar sırasıyla %35.7, %21.4 ve %42.9'dur. Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda(n:30) ise %3.7, %18.5 ve %77.8 olarak belirlenmiştir (p=0.0015)

Kontrol grubu(n:30) ile vaka grubu(borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri)(n:59) arasındaki karşılaştırmalara göre, yaş medyan değerleri sırasıyla 49.0 (aralık: 45.0-55.0) ve 49.0 (aralık: 22.0-81.0) olarak bulunmuş olup (p=0.8654)

BMI değerleri incelendiğinde, kontrol grubu(n:30) için medyan 28.0 (aralık: 19.0-41.0) iken, vaka grubu(borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri) (n:59) için bu değer 27.0 (aralık: 19.0-58.0) olarak saptanmıştır (p=0.5048).

OVGP-1 skorlarına bakıldığında ise, kontrol(n:30) ve vaka grupları(borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri)(n:59) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.3851)

Parite (doğum sayısı) açısından vaka(borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri) (n:59) ve kontrol grubu (n:30) karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmustur.

Kontrol grubunda (n:30) %3.33' ü 0, %13.33' ü 1-2 ve %83.33' ü >2 doğuma sahipken, vaka grubunda(n:59) bu oranlar sırasıyla %20.0, %20.0 ve %60.0 olarak belirlenmiştir (p=0.0477).

Sonuç: Over kanseri spesifik tarama ve tanı yönteminin olmaması, semptomlarının çoğunlukla ileri evrede ve müphem olması nedeniyle ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle moleküler düzeyde ve immünohistokimyasal düzeyde yapılan çalışmalar devam etmektedir. Hem görüntüleme teknikleri hem de serum belirteçleri kullanılarak preklinik ve hastalığın erken evrede taranması yoluyla over kanseri sonuçlarının iyileştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Elde edilen verilere göre; normal ovaryan doku, borderline seröz epitelyal tümör ve yüksek gradeli seröz epitelyal over karsinom dokusunda OVGP-1 ekspresyon düzeyleri ve

ekspresyon gücü değişkenlik göstermektedir. Tek başına OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin ve ekspresyon gücünün salpingoooferektomi materyalinde seröz borderline tümör ve yüksek gradeli epitelyal seröz karsinom tümör varlığını saptamada ve prognoz tayininde etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adneksiyal kitle, Yüksek dereceli seröz karsinom, Oviduktal Glikoprotein-1, Borderline seröz tümör, Over kanseri

ABSTRACT

Prognostic Significance of Oviductal Glycoprotein-1 (OVGP-1) Expression Levels in Ovarian Serous Epithelial Tumors

Objective: It was aimed to evaluate OVGP-1 expression levels immunohistochemically in healthy and pathological ovarian tissue samples of patients operated on for ovarian serous epithelial tumors and benign reasons, and to evaluate the prognostic importance of OVGP-1 expression levels in high-grade serous carcinoma and borderline serous epithelial tumors.

Materials and Methods: This study was planned as a prospective, randomized controlled study. The study was completed with a total of 89 patients in 3 groups who were operated on between June 2020 and May 2023 at Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Gynecological Oncology Surgery Clinic.
29 cases with serous borderline, 30 cases with high-grade serous epithelial carcinoma, and 30 cases with salpingoophorectomy due to benign indications as the control group (n: 30 premenopausal), for whom salpingoophorectomy tissue sampling was available in the pathology archive of our hospital, were included in the study.
Demographic data and disease findings of the cases were scanned from the hospital operating system (HBYS), operation records and archive files. Pathology materials of the cases were immunohistochemically stained for OVGP-1 expression levels and evaluated under a light microscope.

Results: In the study, paraffin blocks of 89 cases were examined. When all cases were considered, the relationship between OVGP-1 expression levels and the clinicopathological characteristics of the patients and demographically descriptive features were compared statistically with literature findings.
The study was completed with a total of 89 patients in 3 groups. OVGP-1 staining results were examined according to stage status.
No statistically significant difference was detected in OVGP-1 staining results between stages. (p=1.000). OVGP-1 staining results and percentages for stages 1, 2, 3 and 4, respectively; It was determined as 2 (7.4%), 2 (7.4%), 21 (77.8%), 2 (7.4%).

The frequency of high-grade epithelial serous cancer increases in the postmenopausal age group. 70% (n:21) of high-grade epithelial serous cancer cases (n:30) are in the postmenopausal period. In the study, it was found that there were statistically significant differences between groups depending on menopause status.
When the groups were compared in terms of parity (number of births), 3.33% in the control group (n:30) had 0 births, 13.33% had 1-2 births and 83.33% had >2 births, while in the borderline group (n:29) these rates were respectively % 35.7, 21.4% and 42.9%. In the high-grade serous epithelial ovarian cancer group (n: 30), it was determined as 3.7%, 18.5% and 77.8% (p = 0.0015).
According to comparisons between the control group (n: 30) and the case group (borderline and high-grade serous epithelial ovarian cancer) (n: 59), median age values are 49.0 (range: 45.0-55.0) and 49.0 (range: 22.0-81.0), respectively. was found to be (p=0.8654).
When BMI values were examined, while the median value was 28.0 (range: 19.0-41.0) for the control group (n: 30), this value was 27.0 (range: 19.0-58.0) for the case group (borderline and high-grade serous epithelial ovarian cancer) (n: 59).) was determined (p=0.5048).
When looking at OVGP-1 scores, no significant difference was detected between the control (n: 30) and case groups (borderline and high-grade serous epithelial ovarian cancer) (n: 59) (p = 0.3851).
A statistically significant difference was found in terms of parity (number of births) when the case (borderline and high grade serous epithelial ovarian cancer) (n:59) and the control group (n:30) were compared.
While 3.33% in the control group (n:30) had 0 births, 13.33% had 1-2 births and 83.33% had >2 births, in the case group (n:59) these rates were determined as 20.0%, 20.0% and 60.0%, respectively. (p=0.0477).

Conclusion: Ovarian cancer is diagnosed at an advanced stage because there is no specific screening and diagnosis method and its symptoms are mostly advanced and vague. Therefore, studies at the molecular and immunohistochemical levels continue. Research continues to improve ovarian cancer outcomes through preclinical and early-stage screening of the disease using both imaging techniques and serum markers. According to the data obtained; OVGP-1 expression levels and

expression strength vary in normal ovarian tissue, borderline serous epithelial tumor and high-grade serous epithelial ovarian carcinoma tissue. It was concluded that OVGP-1 expression levels and expression strength alone have an effect on detecting the presence of serous borderline tumor and high-grade epithelial serous carcinoma tumor in salpingo-oophorectomy material and determining prognosis.

Keywords: Adnexal mass, High-grade serous carcinoma, Oviductal Glycoprotein-1, Borderline serous tumor, Ovarian cancer

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adneksiyel kitleler oldukça yaygın görülen jinekolojik problemlerden biridir. Kadınların yaklaşık %20’ sinde hayatları boyunca en az bir kez adneksiyel kitle tespit edilmektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda adneksiyel kitlelerin çoğu fizyolojiktir ve cerrahi müdahale gerektirmez (1).

Adneksiyel kitlelerin bir kısmını oluşturan over kanseri kadınlardaki tüm kanserlerin %2.5’ inden, kansere bağlı ölümlerin ise %5' inden sorumludur (2). Over kanserleri 2020 veri tabanına göre; dünyada kadınlarda en sık görülen 8. Kanserdir (3).

Over kanseri ABD’ de endometrium kanserinden sonra en yaygın ikinci jinekolojik malignite olup; jinekolojik kanserlere bağlı ölümün de ilk nedenidir (4).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde ise over kanseri insidansı 100.000’ de 6.1 ile tüm kanserler arasında yedinci sırada olup jinekolojik maligniteler içerisinde en sık görülen ikinci kanserdir (5).

Gelişmekte olan ülkelerde toplumun yaş ortalamasının artması ile beraber kanser insidansını arttıran; sigara kullanımının artması, fiziksel inaktivite, kötü beslenme, ilk doğumun geç yaşta olması ve düşük parite gibi etkenlerle kanserler daha sık görülmektedir (6).

İnfertilite, erken menarş, geç menopoz önemli risk faktörleridir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 oranında azalttığı tahmin edilmektedir (7).

Over kanseri az sayıda erken semptom göstermesinden dolayı, ileri evrede ortaya çıkma ve buna bağlı olarak düşük sağkalım ile karakterizedir (8).

Erken evre vakalarda cerrahi ile tam kür sağlanabilir gibi görünse de; halsizlik, karın ağrısı, sırt ağrısı gibi erken evre bulgularının müphem olması ve birçok durumda da

görülmesi, henüz kabul edilmiş etkin ve standart bir tarama yönteminin olmaması nedeniyle over kanseri vakalarının %19' u erken evrede yakalanabilmektedir (9).

Erken evrede 5 yıllık sağ kalım oranları %90 civarındayken; ileri evrede bu oran %30 civarına düşmektedir. Cerrahi teknikleri, kemoterapideki gelişmeler gibi tedavi yöntemleri sağkalım oranlarını arttırmış olsa da henüz istenilen seviyede değildir (10).

Over kanserlerinin yaklaşık %90' ını epitelyal over kanserleri (EOC) oluştururken; geri kalan kısmını germ hücreli tümörler ve seks-kord stromal tümörler meydana getirir. Over, fallop tüpü ve periton epitelyal kanseri birbirine benzer histopatolojik özellikler ve tedavi şemaları ile yönetildiği için tek bir klinik durum olarak kabul edilmektedir. Yaş ilerledikçe epitelyal over-tuba-periton kanserinin sıklığı artmakta olup en sık 50-70 yaş arasında saptanmaktadır. Hastaların %70' i tanı anında evre 3c ve üstündedir. Hastalığın ortalama görülme yaşı 63' tür (11).

EOC' nin kemorezistans ve nüks nedeniyle over kanseri hastalarının beş yıllık sağkalımı %30' un altındadır (12). Epitelyal over karsinomunun mortalite oranı tüm jinekolojik malign tümörler arasında ilk sırada yer almaktadır (13). Prognozu belirleyen temel faktör ise tanı anında hastalığın yaygınlık derecesidir (14).

Over kanserinde erken ve ileri evrede mortalite açısından bu kadar anlamlı fark olması; tarama çalışmalarının başlamasına neden olmuş ve başta transvajinal ultrasonografi ve CA-125 ve olmak üzere farklı modaliteler ile over kanseri için uygun bir tarama modelioluşturmaya çalışılmıştır (15). Yalnız yapılan çalışmalarda tarama amaçlı kullanılan rutin serum belirteçleri, sonografi ve pelvik muayenenin mortaliteyi azaltıcı etkisi olmadığı görülmüştür. CA-125' in düşük sensitivite ve spesifitede olmasından dolayı pelvik kitlesi olan bir kadının tanısının ve malignite olasılığının daha doğru değerlendirilmesi için farklı belirteç arayışı devam etmektedir (16).

Hem görüntüleme teknikleri hem de serum belirteçleri kullanılarak preklinik ve hastalığın erken evrede taranması yoluyla over kanseri sonuçlarının iyileştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir (17).

Memeli oviduktal salgı hücreleri, ovulasyon döneminde bol miktarda oviduktal özgü glikoprotein (OVGP-1) olarak bilinen önemli bir glikoproteini sentezleyip salgılar.

Çeşitli memeli türlerinde yapılan birçok in vitro çalışma, doğal OVGP-1' in gamet ve erken dönemdeki embriyolarla etkileşime girdiğini göstermiştir. Bunun sonucu olarak spermin yumurtayı dölleme kapasitesini artırabilir, erken dönemdeki embriyoların bölünme oranını artırabilir ve polispermiyi önlemeye yardımcı olur (18).

OVGP-1 protein ekspresyonu sağlıklı insan yumurtalık dokularında bulunmamaktadır. Fakat iyi huylu over tümör sıvılarında, borderline over tümörlerinde, evre I ve II seröz karsinomlarda ve müsinöz karsinomlarda geç evre over kanserlerine kıyasla artmış OVGP-1 seviyesi saptanmıştır. OVGP-1' in saptanan bu ekspresyon profili, OVGP-1' in yumurtalık tümörlerinin erken evrelerde saptanması ve over kanseri tanısının iyileştirilmesi için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olduğunu göstermektedir. OVGP-1' in over kanserinin erken tanı markerı olarak kullanılabileceğini araştırmak için daha fazla çalışma gerekmektedir (19).

Bu çalışmada yüksek gradeli ovaryan seröz epitelyal tümör, borderline ovaryan epitelyal tümör ve benign nedenlerle opere edilmiş hastaların sağlıklı ve patolojik over doku örneklerinin immünohistokimyasal olarak OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin tayiniyle; vakalarda ekspresyon düzeylerindeki değişimlerin irdelenmesi ve farklı ekspresyon seviyelerinin hastalığa prognostik açıdan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Embriyolojisi

Embriyonun cinsiyeti döllenme sırasında belirlenmektedir. Gestasyonun dördüncü haftasında yolk kesesi duvarında primordiyal germ hücreleri belirir. Beş veya altıncı haftada ürogenital şişliğe göç ederler. Gonadın epitelini ve stromasını oluşturmak üzere daha sonra ürogenital şişliğin mezodermal epiteli çoğalır ve bölünen germ hücreleri overleri oluşturmak üzere çoğalan bu epitel hücreleri ile birleşir (20).

2.2. Over Histolojisi

Overler korteks ve medulla olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Overin merkezinde bulunan, bol miktarda damar içeren gevşek bağ dokusu olan tabaka medulladır. Korteks tabakası ise medullayı çevreleyen, folikülleri içeren overin fonksiyonel tabakasıdır. Overlerin yüzeyi; genç yaşlarda tek katlı kübik, ileri yaşlarda ise tek katlı yassı epitel ile döşelidir. Bu epitellerin her ikisi birden germinal epitel olarak adlandırılır. Tunika albuginea, bu germinal epitelle korteksin arasında bulunan, kollajenden zengin, sıkı bağ dokusu tabakasıdır (21).

Ovaryan follikülün yaşam döngüsünde pirimordial, olgunlaşan primer, sekonder, tersiyer ve graaf foliküller, atretik formlar ile tam matürasyona ulaşmış follikülleri temsil eden korpus luteum ve korpus albikanslar yer almaktadır. Primordial foliküller, yolk kesesi endoderminden köken alıp overe göç ederek; oogonium ve oositlere dönüşen germ hücrelerinden oluşmaktadır (22, 23).

Bu hücreler doğumda mitozun profaz evresinde kalır, ovulasyon öncesinde folliküler matürasyon sırasında interfaza girer. Olgunlaşan folikülü oosit, granüloza tabakası ve iki sıralı teka tabakası oluşturur. Stromadan köken alan teka hücreleri tipik olarak

luteinize hücrelerden meydana gelen iç ve dış tabakadan oluşmaktadır. İnternal teka hücreleri seks hormon üretimi için önemlidir (24).

Tuba uterinalar en içte tunika mukoza, ortada tunika muskularis, en dışta ise tunika seroza olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Tunika seroza periton tabakasıdır ve mezotelyum kısmından CA-125 salgılanır (25).

2.3. Overin Anatomisi

Overler, uterusun her iki tarafında, rektumun önünde, broad ligamentin arkasında bulunur ve lateral pelvik duvarı kapatır. Overler peritonla sarılı değildir fakat direkt olarak peritoneal boşluğa uzanım gösterir (26).

Overler; dış yanlardan overin damar ve sinirlerini içeren, suspensor ligamenti olarak da adlandırılan infundibulopelvik ligament ile medialden ise uteroovaryan (ligamentum ovarii proprium) ligament ile asılı olarak bulunmaktadır. Her iki overin hiler yüzünde tuba ve mesosalpenksin arkasından, broad ligamente mesoovaryum ile bağlanır (27, 28).

Mezovaryum; ovaryan hilusa kan damarlarını ve sinirleri taşıyan bir peritoneal katlantıdır. Over, normalde yaklaşık 5x3x3 cm boyutlarındadır. Boyut farklılığı; yaşa ve adet döngüsüne göre değişkenlik gösteren endojen hormonal üretimden kaynaklanır. Overler korteks ve medulladan oluşur. Korteks özelleşmiş bir stroma ve çeşitli gelişim evrelerindeki foliküllerden oluşur. Medulla ise hiler bölgede overin küçük bir kısmını kaplar; daha çok fibromüsküler yapılar ve kan damarları içerir (27, 28).

Overler yumurtaların gömülü olduğu yoğun fibröz doku içerir, soluk beyaz renklidir. Ovulasyon başlamadan önce düz bir yüzeye sahip iken daha sonra yüzeyleri dejenerasyona uğrayan korpus luteum nedeniyle skarlaşarak düzensizleşir (26).

Overlerin kan dolaşımı; abdominal aortanın ön yüzünden çıkan ovaryan arterler ve uterin arterlerin ovaryan dallarından sağlanır. Ovaryan arter ve venler aynı retroperitoneal seyri izlerler. Sol ovaryanven sol böbrek venine, sağ ovaryan ven ise inferior vena kavaya boşalır. Overlerin lenfatikleri, overyan damarları izler ve alt abdominal aortadaki paraaortik lenf nodlarına drene olur. Overlerin innervasyonu;

ovaryan pleksus, uterovajinal pleksus ve renal pleksus uzantıları tarafından sağlanır (28, 29, 30).

2.4. Over Fizyolojisi

Overin fizyolojik görevleri; estradiol ve progesteronun üretilmesi ve oositlerin siklik olarak atılmasıdır. Hem oosit atılması hem de hormon üretimi; sürekli tekrarlayan foliküler olgunlaşma, ovulasyon, korpus luteumun oluşumu ve regresyonunun tekrarı için gereklidir. Oositler foliküllerle sarılmış halde ve korteksin iç kısmında bulunan stromal dokular içinde bulunur. Over stroması ise mezenkimal hücrelerden gelişen bağ dokusu ve interstisyel hücrelerden oluşmaktadır. Hormona cevap olarak Luteinize Edici Hormon (LH) ve İnsan Koryonik Gonadotropin (HCG) androjen üretimi yaparak cevap verir (31).

2.5. Adneksiyel Kitleler

Overler, fallop tüpleri, broad ligament ve bu ligament içindeki embriyolojik artıklar adneksleri oluşturur. Adneksleri oluşturan tüm yapılardan fonksiyonel, konjenital, inflamatuar ve neoplastik süreçlere bağlı olarak oluşabilir. Adneksiyel kitleler çoğunlukla ovaryan kökenlidir. Tüm bu bölgeden köken alan kitlelerin yaşa ve orijine göre yönetim şekilleri değişmekle birlikte malignite potansiyelleri olduğundan ayırıcı tanı oldukça önemlidir (32,33). Adneksiyel kitleler yaygın görülen jinekolojik problemlerden biridir. Kadınların yaklaşık %20' sinde hayatları boyunca en az bir kez adneksiyel kitle tespit edilmektedir (34).

Amerika Birleşik Devletleri' nde yılda yaklaşık 300,000 hasta adneksiyel kitle nedeniyle hastaneye yatmakta ve yaklaşık 60,000 hasta bu nedenle ameliyat olmaktadır. Hastaların çoğu benign patolojiler nedeniyle ameliyat olurken yaklaşık %20' si epitelyal over kanseri tanısı almaktadır (35).

Adneksteki bir kitle semptomatik olabilir veya pelvik muayene veya görüntülemede tesadüfen keşfedilebilir. Öncelikle adneksiyel kitlenin acil müdahale gerektirip

gerektirmediği, muhtemelen benign veya muhtemelen malign ayrımı yapılabilmesi amaçlanmalıdır (36).

Acil müdahale gerektiren adneksiyal kitleler arasında ektopik gebelik, adneksiyal torsiyon, kanamalı rüptüre over kisti veya tubaovaryan apse yer alır. Akut ve/veya şiddetli ağrısı olan veya hemodinamik instabilitesi olan hastalar acil serviste değerlendirilmeli, stabilize edilmelidir. Fetüslerden yaşlılara kadar her yaşta adneksiyal kitle bulunabilir ve çok sayıda kitle tipleri vardır (36, 37).

Adneksiyel kitlelerin köken aldıkları dokuya göre sınıflandırılması Tablo 1, 2, 3' te verilmiştir. Bu tabloda, jinekolojik over kökenli, jinekolojik over dışı ve jinekolojik olmayan benign ve malign durumlar listelenmiştir. Her kategori altında ilgili hastalıklar bulunmaktadır (38).

Tablo 1: Jinekolojik Over Kökenli Adneksiyel Kitleler

Benign	Malign
Matüre kistik teratom	Borderline tümörler
Ovarian torsiyon	Epitelyal karsinom
Polikistik over	Germ hücreli tümör
Kistadenom	Ovarian sarkom
Endometrioma	Sex kord stromal tümör
Basit kist	

Tablo 2: Jinekolojik Over Dışı Adneksiyel Kitleler

Benign	Malign
Endometrioma	Endometrial karsinom
Hidrosalpinks	Tubal karsinom
Tuba ovaryan abse	
Ektopik gebelik	
Paraovarian kist	
Peritoneal inklüzyon kisti	
Saplı intraligamenter myom	

Tablo 3: Jinekolojik Olmayan Adneksiyel Kitleler

Benign	Malign
Apendiks absesi	Metastaz
Apandisit	Krukenberg tümörü
Mesane divertikülü	Retroperitoneal sarkom
Üretra divertikülü	
Divertiküler abse	
Sinir kılıfı tümörü	
Pelvik böbrek	

Kitlenin tipi pelvik görüntüleme, biyobelirteçlerin kullanımı ve/veya cerrahi eksplorasyon ve patolojik değerlendirme ile belirlenir (36). Adneksiyal kitleler iyi huylu veya kötü huylu neoplazmlar veya neoplastik olmayan kitleler olabilir (37). Adneksiyal kitlelerin çoğu iyi huyludur, ancak küçük bir kısmı sınırda tümör veya invaziv kanser tanısı almaktadır. İyi huylu bir lezyonda amaç, hastayı rahatlatmak ve klinik ihtiyaca göre yönetmektir (38).

2.5.1. Adneksiyal Kitlelerin Değerlendirilmesi

Hekimlerin over kanserini erken dönemde yakalayabilme isteği gereksiz ya da agresif cerrahi girişimleri arttırmaktadır (39). Adneksiyel kitlesi olan malignite düşünülen hastaların yetkin merkezlerde tedavisinin sağlanması ve benign durumlar için gereksiz operasyon ve tanı testlerinin önüne geçilmesi gerekmektedir (40). Değerlendirme sürecinde öykü, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve tümör markerları yol göstericidir (1).

2.5.1.1. Over kanseri semptom indeksi

Goff ve arkadaşları tarafından geliştirilen over kanseri semptom indeksi; 1 yıldır var olan ve ayda 12 günden uzun süren, abdominal şişkinlik hissi, pelvik/abdominal ağrı,

iştahsızlık/erken doygunluk semptomları, işeme sıklığında artış/ani işeme hissi semptomları ile ilişkilidir (41).

2.5.1.2. Serum Tümör Biyobelirteçleri

Tümör belirteçleri, tipik olarak tümör hücrelerinden veya tümöre yanıt olarak vücut tarafından üretilen proteinlerdir (42). Adneksiyel kitleler için henüz bir tarama testi tanımlanamamış olsa da klinikte yaygın olarak kullanılan bazı belirteçler bulunmaktadır (43). Serum tümör belirteçleri; jinekolojik malignitelerin taranmasında, tespitinde, tedavinin takibinde ve nüksün öngörülmesinde önemli rol oynamaktadır (44). Malignite riskini belirlerken tümör belirteçlerinin kullanımı sınırlı kaldığından tek başına kullanımları anlamlı değildir. Tümör belirteçlerini bir arada, USG bulgularıyla desteklemek ve bunları içeren indeksler kullanmak; malignite varlığını saptamada daha güvenilir sonuçlar sağlamaktadır (45,46).

2.5.1.2.a. Kanser antijeni 125 (CA-125)

EOC için bir biyobelirteç olarak Kanser Antijeni 125' in (CA-125) kullanımı ilk olarak 1983 yılında tanımlanmıştır (47). CA-125 müllerian kanal, plevra, periton ve perikard gibi çölomik epitelden kaynaklanan hücreler tarafından sentezlenmektedir. CA-125; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bilinen EOC' si olan kadınların tedaviye yanıtını izlemek için onaylanmıştır (48, 49, 50). Erken evredeki over kanserlerinin %50’ sinde, ileri evredeki over kanserlerinin %80’ inden fazlasında CA-125 yüksekliği tespit edilmiştir (51).

Epitelyal over kanseri dışında endometrium kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, pankreas kanseri gibi kanserlerde; endometrioma, menstürasyon, ovulasyon, myoma uteri, TOA, gebelik gibi fizyolojik ve patolojik birçok jinekolojik durumda; siroz, asit, divertikülit, pankreatit, pnömoni, kalp yetmezliği gibi jinekolojik olmayan durumlarda yükselebilmektedir (48, 49). Normal fizyolojik koşullarda ve diğer malignitelerde de artabildiğinden CA-125’ in özgüllüğü ve duyarlılığı zayıftır (52).

Tuxen ve ark.’ nın CA-125’ in over kanseri hastalarının %10-20’ sinde, evre 1 over kanseri hastalarının ise % 50’ sinde normal düzeyde olduğunu saptaması nedeniyle;

CA-125’ in tek başına değil görüntüleme yöntemleri ve diğer tümör belirteçleri ile birlikte kullanılması fikri benimsenmiştir (53).

CA-125’ in yanında, Human Epididim Proteini 4 (HE4), Alfa Feto Protein (AFP), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Karsinoembriyonik Antijen (CEA) kullanılabilecek diğer tümör belirteçleridir (54). USG bulguları ile birlikte ve ROMA, RMI, ADNEX risk model gibi skorlama sistemlerinin bir parametresi olarak adneksiyel kitlelerin malignite riskinin tahmininde kullanılmaktadır (48,49).

2.2.1.2.b. Kanser antijeni 19-9 (CA 19-9)

Kanser antijeni 19-9 müsin proteinidir**.** CA 19-9 düzeyleri müsinöz epitelyal over kanseri olgularında artar. Ancak yumurtalık kanseri yönetiminde az kullanılır (55,56).

2.5.1.2.c. Karsinoembriyonik antijen (CEA)

Karsinoembriyonik antijen (CEA), embriyonik ve fetal dokuda bulunan, serumdaki seviyesi doğumdan sonra hemen hemen tamamen kaybolan bir proteindir. CEA; yetişkin hastalarda özellikle over veya gastrointestinal sistem ilişkili müsinöz kanserlerde yükselebilir (57).

CA-125 ile beraber kullanımı daha çok tercih edilmektedir. CEA tarama testi olarak kullanılmaz fakat tedavi sonrası izlem ve nüks takibinde kullanılmaktadır (58).

2.5.1.2.d. Alfa-feto protein (AFP)

Normalde fetal dolaşımda bulunan polipeptid yapıda bir antijendir. Sağlıklı erişkinlerde yükselmesi gebelik dışında beklenmez (59). AFP; embriyonel karsinom veya endodermal sinus tümörü gibi nadir tümörlerde yükselebilir (56).

2.5.1.2.e. B-Human koryonik gonadotropin (B-hCG)

Gebelikte sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenirken koryokarsinom ve embriyonel karsinomda serumdaki seviyeleri artmıştır. Aynı zamanda gestasyonel trofoblastik hastalıkların neredeyse tümünde β-hCG seviyeleri artış gösterir (60).

2.5.1.2.f. İnsan Epididim Proteini 4 (HE4)

HE4, seröz ve endometrioid over karsinomlu hastalarda aşırı eksprese edilen WFDC2 geninin ürünü olan insan epididimis proteininden türetilen bir antijendir (61). Over kaynaklı endometriyozis ve malign over tümörlerini ayırımında CA-125' e göre üstün olduğu bildirilmiştir (62). İnsan epididim protein 4 (HE4), EOC hastalarında tekrarlayan veya ilerleyen hastalığın izlenmesi için 2008 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (63).

2.5.1.2.g. Laktat dehidrogenaz (LDH)

Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri disgerminom olgularında artar (56).

2.5.1.2.h. Araştırılan biyobelirteçler

EOC için birçok biyobelirteç araştırılmaktadır. Mezotelin, osteopontin, haptoglobin, lizofosfatidik asit (LPA), apolipoprotein A1, transtiretin, serum C-reaktif protein ve OVX1 gibi serum belirteçlerinin potansiyel olarak yararlı olduğu bildirilmiştir (45).

2.5.1.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.5.1.3.a. Ultrasonografik görüntüleme

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, etkin maliyetli olması, girişimsel olmaması, hasta uyumunun iyi olması ve kolay erişilebilir olması sebebiyle ilk basamak görüntüleme yöntemidir (64).

Ultrason değerlendirmesinde amaç kitlenin kesin olarak benign ya da malign olduğuna karar vermek değil, hangi kitlelerin 'hemen hemen kesinlikle benign' veya 'muhtemel malign' olduğunu saptamaktır (65). USG' de kitlenin malign olabileceğini düşündüren en önemli bulgu hiperekoik olmayan, nodüler veya papiller görünümde solid yapıdır. Malign kitlelerde saptanmış olan solid yapılarda Dopplerde güçlü kan akımı izlenmektedir. Malignite açısından diğer anlamlı bulgular kalın duvarlı ve Dopplerde kan akımı gözüken septasyonlar, adneksiyel kitle ile birlikte asit varlığı, kitlenin

boyutunun 10 cm' den büyük olması, takip edilen kitlenin boyutunda büyüme ve karakterinde değişiklik olmasıdır (35,64).

USG' nin performansı, uygulayıcının deneyimine ve becerisi bir pelvik kitlenin doğasının tespit edilmesinde oldukça önemlidir (66). Adneksiyel kitlelerin teşhisinde ultrason sınıflandırma sistemlerinin; 2019 yılında Jinekoloji Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (GI-RADS) tarafından yayınlanan bir analizinde; %92,9 duyarlılık ve %97,5 özgüllük ile yüksek güvenilirliğe sahip olduğu görülmüştür (67).

2.5.1.3.b. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

Doppler değerlendirmesi, kan akışı gibi hareketli parçacıklardan yansıyan ses dalgalarından kaynaklanan frekans değişikliğini ifade eder. RDUS, kan akım paternini incelemek için kullanılır. Özellikle, tipik bir iyi huylu görünüme sahip olmayan adneksiyal kitleler için, solid görünen alanlarda veya septasyonlarda akışın varlığını veya yokluğunu araştırmak için renkli veya power Doppler kullanmak önemlidir. RDUS tümöral dokuda artan yeni damar oluşumunun neden olduğu yüksek debili ve düşük dirençli kan akımlarının ölçümüne dayanmaktadır (67,68,69).

Tümör nedenli oluşan yeni damarlar tümörün merkezinde olup bu damarların tunika mediası yoktur. Fakat tümörün periferinde mikroskopik arteriovenöz şantlar vardır. Bu değişiklikler düşük dirençli akımın oluşmasına neden olur. Pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksi (RI) ise düşüktür. Yapılan çalışmalar RI' nin 0,4 ve/veya PI' nin 1' den küçük olması durumunda malignite riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir (67,68).

Menstrüel siklus sırasında düşük dirençli damar varlığı maligniteyi taklit edebileceğinden bu dönemde dikkatli olmak gerekir. Endometriozis ve PID' de maligniteye benzer bulgular gösterebilir (70).

2.5.1.3.c. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

USG ile saptanan adneksiyel kitlelerin yaklaşık dörtte birinde benign-malign ayrımı yapılamamaktadır. Bu ayrımı yapabilmek için kitleden perkütan biyopsi almak erken evre over kanserinin evresini potansiyel olarak yükseltme riski ve örnekleme hatası

nedeniyle yanlış negatif sonuçlara sebep olabileceği için önerilmemektedir. Bu yüzden ek görüntüleme yöntemi olarak en sık kullanılan teknik MRG' dir (38,64,71).

BT, adneksiyel kitleyi tanımlarken direkt olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. Fakat bazen başka bir nedenle veya acil şartlarda ayırıcı tanı yapılması için çekilen BT' de tesadüf olarak kitle tanısı konulabilir. Malignite şüphesi bulunan bir adneksiyal kitlede preoperatif olarak evreleme için MRI ve PET kullanılabilir. MRI ve PET' in seçilen olgularda kullanabileceği fakat rutin ve ilk basamak değerlendirme için uygun olmadığı savunulmaktadır (35).

2.5.1.4. Parasentez-Biyopsi

Pelvik kitle beraberinde asit varlığı aksi kanıtlanana kadar over kanseri olarak kabul edilmektedir. Bu durumlarda parasentez yapılmasına gerek yoktur. Bu işlem trokar giriş bölgesinde metastaza neden olabilir. Fakat pelvik kitle olmaksızın asit varlığında tanı amaçlı parasentez yapılabilir. Over kanserlerinde biyopsi genellikle tümör dokusundan yapılır. Bu yöntem ile kanserin yayılma olasılığı mevcut olduğundan çoğunlukla ileri evredeki kanser hastalarında kullanılmaktadır (72).

2.5.1.5. Skorlama Sistemleri

Adneksiyel kitlelerin önemli bir kısmını oluşturan over kanseri; kadınlarda bulunan tüm kanserlerin %2.5' inden, kansere bağlı ölümlerin ise %5' inden sorumludur (2). Over kanserinde sağkalımda en önemli faktör tanı anındaki evredir (73). Erken evrede tespit edilen over kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım %90' ın üzerindedir (74).

Değerlendirme sürecinde öykü, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve tümör markerları yol göstericidir. Etiyolojik ayrım net yapılamasa da benign-malign ayrımının yapılabilmesi çok önemlidir. Bu noktada son dönemde birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir (34).

2.5.1.5.a. Risk of malignancy index (RMI)

RMI adneksiyel kitlelerin operasyon öncesi değerlendirilmesinde kullanılmak için tasarlanmış ilk sistemdir (75). Ultrason değerlendirmesi (U), serum CA 125, menopoz durumu (M) ve seviyesinin bir kombinasyonudur (76). Bu üç parametre ile ayrı ayrı

karşılaştırıldığında RMI' nın daha yüksek sensitivite ve spesifiteside olduğu hesaplanmıştır (30).

2.5.1.5.b. Risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)

Over kanseri riskinin değerlendirilmesi için FDA tarafından onaylanan algoritmalardan biri olan "Over Malignite Riski Algoritması (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA)" over kanseri riskini hesaplamak için, HE4 ve CA-125 konsantrasyonlarının yanında menopoz etkenini kullanan kantitatif bir testtir (77).

Westwood ve ark.' nın meta-analizinde RMI ve ROMA skorlama sistemleri karşılaştırmış, borderline ve epitelyal olmayan over kanserleri çalışmadan çıkarıldığında benzer doğruluk oranına sahip oldukları gösterilmiştir. Başka bir meta-analizde ise menopoz öncesi kadınlarda RMI' nin özgüllüğünün ROMA' dan daha iyi olduğu, menopoz sonrası kadınlarda benzer performans gösterdiği bulunmuştur (34,35,78).

2.5.1.5.c. The Multivarite index assay (MIA) (OVA1)

Birinci kuşak çok değişken indeksli test olan OVA 1 adneksiyel kitlesi olan hastaların yönetiminde karar vermede yardımcı olması için FDA tarafından 2009 yılında onaylanmıştır. OVA 1 serum testinde CA-125, beta 2 mikroglobulin, apolipoprotein A1, transferrin ve transtiretin düzeyleri özel bir yazılım kullanılarak malignite risk skoru hesaplanmaktadır (34,79).

2.5.1.5.d. Second-generation the multivarite index assay (MIA2G, OVERA)

Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2016 yılında 2. kuşak çok değişken indeksli test olarak onaylanmıştır. OVERA' da risk hesaplaması için CA125, HE4, apolipoprotein A1, folikül uyarıcı hormon ve transferrin değerleri kullanılır (34).

2.5.1.5.e. Basit kurallar (Simple rules)

Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde 2008 yılında International Ovaryan Tumor Analysis (IOTA) grubu tarafından tanımlanmıştır. Basit kurallar (simple rules)' a göre malign kitleleri tahmin etmek için ve benign kitleleri tahmin etmek için 5' er tane USG belirteci tanımlanmıştır. Bu belirteçler Tablo 4' te belirtilmiştir (80).

Tablo 4: Basit kurallar (simple rules)

Benign Bulgular (B Kuralları)	Malign Bulgular (M Kuralları)
B1: Uniloküler kitle	M1: Düzensiz sınırlı solid tümör
B2: En büyük çapı <7 mm olan solid doku	M2: Asit varlığı
B3: Akustik gölgelenme varlığı	M3: En az 4 papiller yapı
B4: En büyük çapı <100 mm olan düzgün sınırlı multiloküler tümör	M4: En büyük çapı >100 mm olan düzensiz sınırlı multiloküler solid tümör
B5: Dopplerde kan akımı olmaması	M5: Dopplerde kan akımı olması

Notlar:

- B kuralı yokluğunda bir veya daha fazla M kuralı varsa kitle malign kabul edilir.
- M kuralı yokluğunda bir veya daha fazla B kuralı varsa kitle benign kabul edilir.
- Hem B kuralı hem M kuralı mevcut veya hiçbir kural geçerli değilse kitle sınıflandırılamaz.

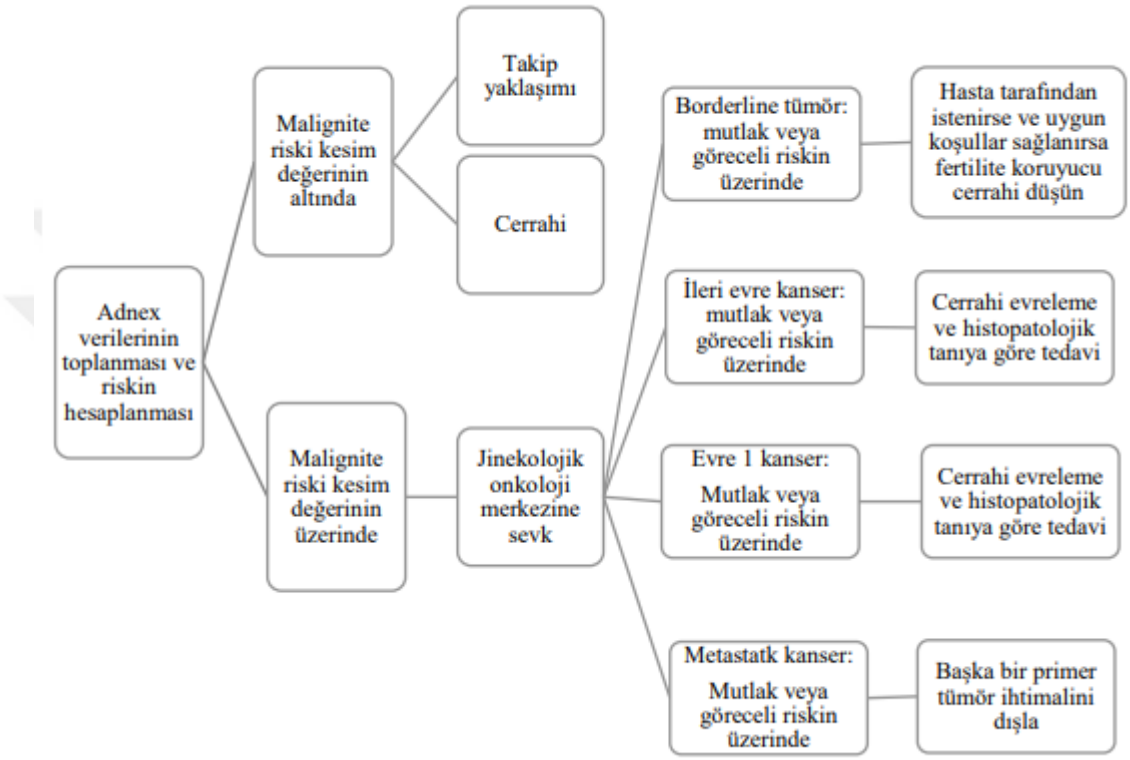
Bu kurallar, adneksiyel kitlelerin ultrasonografik değerlendirmesinde benign ve malign bulguları ayırt etmek için kullanılan basit kriterleri özetlemektedir (38).

2.5.1.5.f. Assessment of Different NEoplasias in the adneXa (ADNEX) model

IOTA grubu 2014 yılında tarafından adneksiyel kitlesi olan hastaların operasyon öncesi değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan ADNEX risk model farklı malign tümör tipleri arasında ayrım yapabilen ilk modeldir. Benign ve dört tip malign tümör için olasılıklar elde edilmektedir. Benign, borderline, evre I, evre II-IV ve ikincil metastatik over kanserini ayırt edebilen bir risk tahmin modelidir. Aynı zamanda bu kanser tipleri için rölatif riskleri vermektedir. Rölatif risk ile hastaların tümör kategorizasyonunu sağlamaktan çok bu kategorilerden birinin artan olasılığı olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır. Risk hesaplaması IOTA grubun geliştirdiği mobil uygulama ve kendi internet sitesinden hesaplanabilmektedir. ADNEX risk modeline göre risk skoru 9 parametre kullanılarak hesaplanmaktadır. Bu parametrelerden üç tanesi klinik değişken olup yaş, merkez tipi (onkoloji merkezi/diğer merkez) ve CA-125 seviyesidir. Diğer altı parametre ise ultrasonografik değişken olup maksimum lezyon

çapı, solid yapı çapı, 10’ dan fazla lokül varlığı (var-yok), akustik gölgelenme (var-yok), batında asit varlığı (var-yok) ve papiller projeksiyon sayısıdır (81).

Risk modelin kullanımı 2015 yılında ile ilgili IOTA tarafından yayınlanan rehberde iki aşamalı yaklaşım örneği önerilmiş olup Şekil 1’de gösterilmiştir (81).



Şekil 1: ADNEX risk modele göre 2 aşamalı yaklaşım önerisi

2.2.1.5.g. Jinekolojik Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (GI-RADS)

Jinekolojik Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (GI-RADS), transvajinal ultrasonografiye dayalı olarak adneksiyal kitlelerdeki bulguların raporlanması

amacıyla oluşturulmuş bir raporlama sistemidir. Bulgular beş kategoriye ayrılmıştır (82).

GI-RADS 1: normal yumurtalıklar belirlendi ve adneksiyal kitle görülmedi

GI-RADS 2: adneksiyal fonksiyonel lezyonlar

GI-RADS 3: iyi huylu neoplastik adneksiyal lezyonlar, Pelvik inflamatuar hastalığı düşündüren değişiklikler

GI-RADS 4: GI-RADS 1-3' e dahil edilmeyen herhangi bir adneksiyal lezyon, ayrıca lezyonda maligniteyi düşündüren bir veya iki bulgunun (kalın papiller çıkıntılar, kalın bölmeler, katı alanlar, asit, katı alanlarda vaskülarizasyon, papiller projeksiyonlar, renkli veya power doppler' de görüntülenen katı bir tümörün merkezi alanı) bulunması

GI-RADS 5: Maligniteyi düşündüren üç veya daha fazla bulguya sahip adneksiyal kitleler (yukarıda sıralandığı gibi)

GI-RADS, adneksiyal kitlelerden malign tümörlerin teşhisinde %95 duyarlılık ve %86 özgüllük bildiren 2021 meta-analizinde iyi bir performans göstermiştir.

GI-RADS 1: %0

GI-RADS 2: <%1

GI-RADS 3: %1-4

GI-RADS 4: %5-20

GI-RADS 5: >%20

Malignite riski olarak rapor edilmiştir (82).

2.5.1.5.h.Ovarian-adnexal reporting data system (O-RADS), Ovarian-adnexal reporting data system MRG (O-RADS MRG)

O-RADS, radyoloji, jinekoloji, patoloji ve jinekolojik onkoloji alanlarından klinisyenler ve araştırmacılardan oluşan ve American College of Radiology (ACR) sponsorluğunda uluslararası multidisipliner bir komite tarafından 2018 yılında geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Başlangıçta sonografik değerlendirme için

tasarlanmıştı ve 2020' de sistem MRI değerlendirmesini içerecek şekilde genişletildi. O-RADS MRI, 2012' de yayınlanan Adnex MR Puanlama Sisteminin geliştirilmiş halidir. Yumurtalık-Adneksiyal Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (O-RADS), yumurtalık veya diğer adneksiyal lezyonların tekdüze ve net sonografik ve MRI değerlendirmelerinin olmasını sağlamayı, her bir lezyonu mevcut bir malignite risk kategorisine doğru şekilde atamayı ve bu değerlendirmelerin hangileri olduğunu sağlamayı amaçlamaktadır. Kurulabilecek uygun yönetimi bilgilendirir (83).

Risk sınıflandırması için O-RADS sistemi, normalden yüksek malignite riskine kadar olan aralığı içeren altı kategori (O-RADS 0-5) önerir. O-RADS tarafından savunulan raporlama sistemi, adneksiyal lezyonların görüntüleme özelliklerini tanımlamak için tek tip bir dil sağlayan standartlaştırılmış bir sözlük içerir (82).

Modaliteye bağlı O-RADS değerlendirmesi

MRI: O-RADS MRI

Ultrason: O-RADS US

O-RADS, radyoloji, jinekoloji, patoloji ve jinekolojik onkoloji alanlarından klinisyenler ve araştırmacılardan oluşan uluslararası multidisipliner bir komite tarafından geliştirildi ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından desteklendi. Başlangıçta sonografik değerlendirme için tasarlanmıştı ve sistem, MRI değerlendirmesini de içerecek şekilde genişletildi (83).

O-RADS yönetim sistemi 2020 yılında yayınlanmış yeni bir sistem olmakla birlikte, IOTA ve diğer pek çok çalışmanın oluşturduğu yılların verileri üzerine kuruludur ve kendisinden önce yayınlanmış diğer ultrasonografik risk sınıflama sistemleri ile karşılaştırıldığında sonuçların olumlu olduğu gözlenmiştir (84). 2020 yılında Thomassin-Naggara ve arkadaşları tarafından yayınlanan O-RADS MRG' ın duyarlılığı %93, özgüllüğü %91 bulunmuştur. Kitlenin fizyolojik özellikler içerip içermediği, kitlenin solid ve kistik özellikleri, sınırlarının düzenli olup olmadığı, sinyal yoğunluğu, T1 ve T2 sekanslarında görünümü, kistik yapı içindeki sıvının özellikleri, zaman yoğunluğu eğrilerine göre dinamik kontrast özellikleri ve postkontrast 30-40

saniye sonraki dinamik olmayan kontrast artış miktarları ve over dışındaki kitleler için bulgular açık bir şekilde tanımlanmıştır (71,85).

Bu sınıflandırma sistemi adneksiyal kitleleri IOTA modellerinden alınan istatistiksel desteğe dayalı olarak malignite risklerine göre 6 kategoriye ayırmaktadır:

• Yetersiz değerlendirme (O-RADS 0)

• Normal over (O-RADS 1) – Folikülleri (basit kist gibi) ve 3 cm' den küçük veya eşit olan corpus luteum kistlerini içermektedir.

• Yüksek olasılıkla benign (O-RADS 2; Malignite riski <%1) – 10 cm' den küçük olmak üzere tipik hemorajik kist, dermoid kist ve endometriomalar ile herhangi bir boyuttaki basit paraovaryan kistleri, tipik peritoneal inklüzyon kistlerini ve tipik hidrosalpinksleri içermektedir.

• Düşük risk (O-RADS 3; Malignite riski %1-10)

• Orta risk (O-RADS 4; Malignite riski %10-50)

• Yüksek risk (O-RADS 5; Malignite riski ≥%50)

Ultrasonografi ile tanısı konulan adneksiyal kitlesi olan 600' den fazla hastayı içeren bir retrospektif çalışmada O-RADS; IOTA ve GI-RADS ile karşılaştırıldığında değerleyiciler arasında benzer uyum göstermekte, ancak malignite açısından daha yüksek sensitiviteye; istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da ($p>0.05$) daha düşük spesifiteye sahip olduğu görülmüştür (84).

Çok merkezli bir kohort çalışmasında takip yaklaşımı ve cerrahi planlanan 4905 hasta dahil edilmiş; ADNEX risk modeli, RMI, Basit kurallar ve Logistik regresyon model 2' nin karşılaştırılmış; ADNEX risk model için %10' luk bir risk sınırı belirlendiğinde, çalışmaya göre ADNEX risk model ve basit kurallar (simple rules) en iyi performansı göstermiştir (86).

Over tümörlerinin ameliyat öncesi değerlendirilmesine ilişkin 2021 yılında yayınlanmış olan IOTA / The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) / International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) /

European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) uzlaşı raporuna göre over kitlelerinin değerlendirilmesinde uzman seviyesinde USG yapabilen hekimlerin değerlendirilmesi kanıt düzey 1A olarak önerilirken, USG tabanlı tanı modellerinden basit kurallar risk modeli ve ADNEX risk modeli kanıt düzey 1B olarak önerilmektedir (78).

2.6. Over Tümörleri

Ovaryan kaynaklı kitleler, adneksiyal kitleler içerisinde en sık görülen tiptir ve premenopozal kadınların yaklaşık yüzde 8-15' inde, postmenopozal kadınların ise yüzde 3- 17' sinde rastlanır (87).

Ovaryan kitleler histolojik olarak ovulasyon sürecinde oluşabilen, neoplazma içermeyen kitleler ve neoplastik gelişme gösteren kitleler olarak ayrılırlar (33). Primer over tümörleri 3 ana gruba ayrılır. Birincisi; overin yüzey epitelinden köken alan epitelyal tümörlerdir (88). Son zamanlarda bazı epitelyal tümörlerin tubal orjinli olabileceği de öne sürülmüştür (89). İkincisi; over stroması ve/veya sex kord hücrelerinden köken alan sex kord-stromal tümörler, üçüncüsü ise germ hücrelerinden köken alan germ hücreli tümörlerdir (90).

2.6.1. Over Tümörlerinin Sınıflaması

Her birinin farklı biyolojik davranışa sahip olması, yayılma paternleri, tedaviye yanıt ve prognozlarının farklı olması nedenli histolojik alt tiplerini doğru bir şekilde sınıflandırmak oldukça önemlidir (91).

Borderline over tümörleri Dünya Sağlık Örgütü ve International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından tanımlanmış hem benign hem malign özellikler gösteren tümörlerdir. Nükleer anormallikler ve mitotik aktivite

göstermelerinin yanında over kanserlerindeki gibi infiltratif büyüme ve stromal invazyon görülmemektedir (91,92).

Over tümörlerinin büyük bir kısmı yüzey epiteli, pluripotent germ hücreleri ve seks kord stromal hücreler olmak üzere 3 hücre tipinden kaynaklanır (93,94). Over tümörlerinin yaklaşık 2/3' ünü yüzey epitelinden kaynaklanan tümörler oluşturur (94).

2.6.1.1.Epitelyal Over Tümörler

Tüm over tümörlerin %60' ı ile over kanserlerinin %90' ı epitelyal kaynaklıdır (95). Epitelyal over tümörleri etyolojik farklılıkları olan farklı histolojik alt tipleri barındıran heterojen bir grup hastalıktan oluşur (96).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 sınıflamasına göre epitelyal over tümörleri seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli, transizyonel hücreli, seromüsinöz ve undiferansiye karsinom gruplarına ayrılır (97).

Epitelyal Over Tümörlerinin Sınıflaması (DSÖ, 2020) Tablo 5-11' de verilmiştir (97).

Tablo 5: Seröz Tümörler

Tümör Tipi	Tanı
Benign	
Seröz Kistadenom	Benign seröz tümör
Seröz Adenofibrom	Benign seröz tümör
Seröz Kistadenofibrom	Benign seröz tümör
Seröz Yüzey Papillomu	Benign seröz tümör
Borderline	
Seröz Borderline Tümör (SBT)/APST	Borderline seröz tümör
Seröz Borderline Tümör-Mikropapiller Varyant/NIDDSK	Borderline seröz tümör
Malign	
Düşük Dereceli Seröz Karsinom	Malign seröz tümör
Yüksek Dereceli Seröz Karsinom	Malign seröz tümör

Tablo 6: Müsinöz Tümörler

Tümör Tipi	Tanı
Benign	
Müsinöz Kistadenom	Benign müsinöz tümör
Müsinöz Adenofibrom	Benign müsinöz tümör
Borderline	
Müsinöz Borderline Tümör	Borderline müsinöz tümör
Malign	
Müsinöz Karsinom	Malign müsinöz tümör

Tablo 7: Endometrioid Tümörler

Tümör Tipi	Tanı
Benign	
Endometrioid Kistadenom	Benign endometrioid tümör
Endometrioid Adenofibrom	Benign endometrioid tümör
Borderline	
Endometrioid Borderline Tümör	Borderline endometrioid tümör
Malign	
Endometrioid Karsinom	Malign endometrioid tümör

Tablo 8: Berrak Hücreli Tümörler

Tümör Tipi	Tanı
Benign	
Berrak Hücreli Kistadenom	Benign berrak hücreli tümör
Berrak Hücreli Adenofibrom	Benign berrak hücreli tümör
Borderline	
Berrak Hücreli Borderline Tümör	Borderline berrak hücreli tümör
Malign	
Berrak Hücreli Karsinom	Malign berrak hücreli tümör

Tablo 9: Brenner Tümörler

Tümör Tipi	Tanı
Benign	
Brenner Tümörü	Benign Brenner tümörü
Borderline	
Borderline Brenner Tümörü	Borderline Brenner tümörü
Malign	
Malign Brenner Tümörü	Malign Brenner tümörü

Tablo 10: Serömüsinöz Tümörler

Tümör Tipi	Tanı
Benign	
Serömüsinöz Kistadenom	Benign serömüsinöz tümör
Serömüsinöz Adenofibrom	Benign serömüsinöz tümör
Borderline	
Serömüsinöz Borderline Tümör	Borderline serömüsinöz tümör
Malign	
Serömüsinöz Karsinom	Malign serömüsinöz tümör

Tablo 11: Andiferansiye Karsinom

Tümör Tipi	Tanı
Malign	Andiferansiye karsinom

Epitelyal over tümörleri yetişkin kadınların hastalığıdır. Gençlerde pek görülmez. Kanser riski 30 ila 50 yaş arasında artmaya başlar (88).

2.6.1.1.a. Epitelyal seröz over tümörleri

Seröz tümörler; tüm over tümörlerinin %30' unu, epitelyal over tümörlerinin %50' sini oluşturmaktadır. Seröz tümörlerin %60' ı benign, %10-15' i borderline ve %25-30' u malignidir. Benign ve borderline tümörler en sık 20-45 yaşları arasında görülür (98).

2.6.1.1.a.1. Benign seröz tümörler

Benign seröz tümörler arasında kistadenomlar, adenofibromlar, kistadenofibromlar ve yüzey papillomları bulunmaktadır. Bu tümörler benign epitelyal over tümörlerinin üçte ikisini, seröz over tümörlerinin ise çok büyük bir kısmını oluşturur (98).

Seröz kistadenomları tümör boyutu 30 cm' ye kadar çıkabilmektedir. Mitoz ve atipi çoğunlukla izlenmez. Yüzde 15' inde stromada psammom cisimcikleri bulunmaktadır. Bazen atipik proliferatif seröz tümör (APST) olarak adlandırılan odaklar mevcut olabilir. Bu odaklar epitel hacminin %10' undan az ise fokal proliferasyon gösteren seröz kistadenom denir. Benign olmalarına rağmen kistektomi sonrası rekürrens görülebilmektedir (93,98,99).

2.6.1.1.a.2. Seröz borderline tümör (SBT)/ Atipik proliferatif seröz tümör (APST)

Benign seröz tümörlerden daha fazla, düşük dereceli seröz karsinomdan ise daha az epitel proliferasyonu ve sitolojik atipi gösteren invaziv olmayan tümörlerdir. İnsidansı yüksek dereceli seröz karsinomdan daha düşüktür. Hastaların ortalama yaşı 42' dir. Semptomlar benign tümörlere benzerdir, fakat ileri evre hastalığı olan hastalarda asit görülebilmektedir (99).

Seröz tümörlerin %10-15' ini oluşturur. Uniloküler ya da multiloküllerdir. İntrakistik mayi seröz ya da mukoid olabilir. Bu tümörler yumuşak kıvamlı belirgin papiller projeksiyonlar içerir (100). Makroskopik olarak tümörler genellikle 5 cm' nin üstündedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde tümörler bilateraldir (101).

Mikroskopik olarak; kistin iç ve dış yüzeyini döşeyen papillalar; kompleks, hiyerarşik dallanma gösteren en sonunda fibröz ya da ödematöz kor içeren, tümör hücreleriyle çevrili küçük papiller topluluklara dönüşen yapılardan oluşurlar. Tümör hücreleri stratifiye ya da nonstratifiye, silyalı küboidal/kolumnar hücreler şeklindedir. Hücreler eozinofilik sitoplazmalı, orta büyüklükte, hiperkromatik nükleusludur. Bazen nükleol içerebilirler ve berrak sitoplazmalı olabilirler (102).

İnvaziv olmayan düşük dereceli seröz karsinomu (NIDDSK) taklit eden, hiyerarşik olmayan bir dallanma paterni gösteren mikropapillalardan oluşan odaklar bazı SBT/APST' lerde görülür. Boyutları 5 mm' nin altında olması ve NIDDSK' nin nükleer atipisinden yoksun olması nedeniyle SBT/ APST olarak ayrılırlar (99). Yüzey epiteline benzer şekilde eozinofilik hücrelerden oluşan, 5 mm' den küçük stromal odaklara mikroinvazyon terimi denir (103). Overde sınırlı tümörlerde (Evre 1) hayatta kalma oranı genel popülasyonla aynıdır (104). Bu sonucu mikroinvazyon varlığı değiştirmez. Peritoneal implantı olan hastalarda cerrahi müdahale gerektirebilecek yapışıklık ve nüksler gelişebilir. Bu hastalarda sağkalım oranı %95' ten fazladır (105).

2.6.1.1.a.3. Mikropapiller varyant seröz borderline tümör/Non invaziv düşük dereceli seröz karsinom (NIDDSK)

Seröz borderline tümörlerin mikropapiller varyantı, son DSÖ sınıflandırmasında seröz borderline tümörlerin % 5-15' ini oluşturan farklı bir alt tipi olarak kabul edilmiştir (100). Büyük ve fibrotik bir papilladan hiyerarşik olmayan şekilde dallanma gösteren, uzunlukları genişliklerinden beş kat fazla olan mikropapillalarla karakterizedir (99). Mikropapiller SBT' nin stroması, geleneksel SBT' ye göre daha yoğun fibroblast barındırır (100). Noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom (NIDDSK) tanısı için mikropapiller/kribriform alanların 5 mm' den büyük olmalıdır. Hücreler uniform ve küçük nükleuslu ve küçük nükleollü, yüksek nükleositoplazmik orana sahiptirler (99). Overde sınırlı tümörlerde (Evre 1) hayatta kalma oranı genel popülasyonla aynıdır (104).

2.6.1.1.b. Düşük dereceli seröz karsinom (DDSK)

Çoğunlukla düşük dereceli sitolojik atipi gösteren malign tümörlerdir. DDSK seröz over karsinomlarının %3-5' lik kısmını oluştururlar (99). Görülme yaşı yüksek dereceli seröz karsinomlara (YDSK) göre bir dekat daha gençtir (106). Genellikle bilateral olarak görülürler. Görüntülemede kistik alanlar yanı sıra kalın duvarlı septalar

ya da nodüler komponent içerebilir. YDSK' ye göre papiller yapılar daha belirgindir. Kalsifikasyon sıklıkla mevcuttur (107).

Ovaryan kitle semptomatiktir ya da insidental olarak saptanır. Çoğu hasta tanı anında ileri evrededir. Asit ve diğer özellikler YDSK' ye benzemekle birlikte DDSK' de tümör volümü daha azdır (107). Mikroskopik olarak tek hücreler veya düzensiz şekilli küçük adacıklar şeklinde stromayı infiltre eden hücreler, mikropapilla ve daha nadir olarak makropapilla gibi farklı invazyon modelleri çoğunlukla bir aradadır (99). YDSK' nın aksine DDSK, sınırlı nükleer pleomorfizme sahip küçük uniform hücrelerden oluşur. Genelde mitotik aktivite düşüktür (<2-3 mitoz/10 BBA) (99).

YDSK' den farklı olarak DDSK' larda mikroskobik olarak yoğun psammoma cisimciği, immünohistokimyasal olarak daha az p53 boyanması vardır ve düşük Ki 67 proliferatif indekse sahiptir (89, 108, 109). DDSK genellikle gros olarak YDSK veya seröz borderline neoplazmlardan ayırt edilemez. YDSK ile karşılaştırıldığında, güvenilir bir gros özellik olmasa da, genellikle daha az belirgin hemoraji ve nekroz vardır. Ekstra ovaryan implantlar, bol miktarda psammoma cisimciği oluşumu ve stromal reaksiyon nedeniyle tipik olarak sert ve taşlıdır (110,111). DDSK' nin önemli bir kısmı BST/APST ile ilişkilidir (110).

Ayrıca, DDSK ve seröz borderline neoplazmlar YDSK' de görülen belirgin kromozomal instabilite veya yaygın DNA kopya değişiklikleri karsinogenez yolun göstermez (112,113). Bulgular, iki seröz önerilmesine yol açmıştır. Bu yollardan biri, p53 mutasyonlarının önemli rol oynadığı YDSK için tipiktir. İkinci yol ise KRAS ve BRAF' ın önemli rol oynadığı düşük dereceli seröz neoplazmlar için tipiktir. Bu çalışmalar ayrıca seröz borderline neoplazmları DDSK' nin öncü lezyonu olarak göstermiş ve DDSK' lerin YDSK' lere ilerlemediği hipotezini desteklemiştir (114).

İleri evrede DDSK' ler BRAF mutasyonlarını daha az gösterir. Overde sınırlı tümörün prognozu cerrahi eksizyonla bile oldukça iyidir. Beş yıllık sağkalım oranı %85' tir. DDSK' ler neoadjuvan veya adjuvan platin bazlı kemoterapiye iyi yanıt vermez, fakat dirençli de değildir (99).

2.6.1.1.c. Yüksek dereceli seröz karsinom (YDSK)

GLOBOCAN 2008 verilerine göre yılda yaklaşık 225.000 hasta YDSK tanısı almakta ve dünyada yılda 140.000 ölümle ilgili olduğu bilinmektedir (99). YDSK en sık görülen over kanseri türüdür ve tüm malign over neoplazmlarının yaklaşık %70-80' ini oluşturmaktadır (115). HGSC mikroskobik boyuttan 20 cm' den büyük çapa kadar değişebilir (93).

Tümörler genellikle bilateral, ekzofitik görünümdedir. YDSK' nın ortalama görülme yaşı 65' tir. %60 oranında bilateralite mevcuttur. Prognozu evreye bağlıdır ve ortalama beş yıllık sağkalım %30-40' tır. En sık semptomları karın ağrısı, asit ve büyük abdominal bir tümöre bağlı olarak distansiyon olmakla beraber nonspesifiktir (93, 99, 116). Görüntülemede vasküler pelvik kitle, asit, peritoneal, omental nodüller görülür. Serum CA-125 düzeyi ileri evrelerde orta düzeyde artmıştır (117).

Mitotik oran genellikle çok yüksektir ve YDSK eşiği 10 yüksek güçlü alan (HPF) başına ≥12 mitotik figür olarak tanımlanır; mitotik oran düşükse, DDSK veya diğer tanılar düşünülmelidir (93,89). YDSK' ler tipik olarak TP53 ve BRCA mutasyonlarına sahiptir. YDSK genelde hem overleri hem tüpleri içerir. Çoğunlukla orijin bölgesini tespit etmek mümkün olmamaktadır (118,119). Tüp ligasyonu YDSK riskinde %20 oranında düşüş sağlamaktadır (120).

YDSK' lu hemen hemen tüm hastalar sitotoksik kemoterapi alır. En önemli prognostik faktör evredir. Hastaların %75-80' i semptomatik hale gelene kadar ileri evre hastalığa ilerlemektedir. İleri evredeki hastalarda en önemli prognostik faktör evreleme ve cerrahi sonrası kalan tümör miktarıdır. Tümörün tamamen rezeke edilebildiği hastalar daha iyi bir prognoza sahiptir (99).

Epitelyal tümör tipleri içnde platin-bazlı kemoterapiye en fazla cevabı olan tümör tipidir. İleri evredeki hastaların %25' inden daha azında günümüz tedavi yöntemleriyle kür elde edilebilmektedir (121).

2.6.1.1.d. Primer müsinöz over tümörler

2.6.1.1.d.1. Müsinöz kistadenom/Adenofibrom

Primer ovaryan müsinöz tümörlerin %80' ini oluştururlar (122).

Kistadenomlar adenofibromlardan daha sık görülür. Ortalama görülme yaşı 50' dir. En sık görülen semptomlar karın ağrısı ya da pelvik ağrı ve abdominal veya pelvik kitle varlığıdır (99).

Genellikle tek taraflı görülürler. Makroskopik incelemede düzgün yüzeyli, uniloküle ya da multiloküle kistik tümörlerdir. Boyutları 30 cm' yi aşabilmekle beraber ortalama 10 cm civarındadır (122).

2.6.1.1.d.2. Borderline müsinöz tümör/Atipik proliferatif müsinöz tümör (BMT/ APMT)

Benign müsinöz tümörlerden daha fazla proliferasyon gösteren, hafif-orta derecede atipili, gastrointestinal tip müsin içeren epitel hücrelerinden oluşan tümörlerdir (99).

Makroskopik olarak birkaç cm' den 50 cm' ye kadar değişken boyutlarda görülebilirler. Çoğunlukla tek taraflı olup, dış yüzeyleri düzgün görünümdedir. Müsinöz içerikli multiloküle kistlerden oluşur (116).

Müsinöz borderline neoplazmların, müsinöz kistadenomlarda ve müsinöz karsinomlarda görülenlerle aynı KRAS mutasyonlarını barındırdığı gösterilmiştir. Bu moleküler veriler, over müsinöz neoplazisinde kistadenomdan sınırda neoplazmaya ve invaziv karsinoma kadar devam eden bir tümör progresyonunun morfolojik izlenimini daha da desteklemektedir (123).

Prognozu çok iyi olup, yeterince örneklenmemiş az sayıda vakada karsinoma ilerleme bildirilmiştir (124).

2.6.1.1.d.3. Müsinöz karsinom

İntrasitoplazmik müsin içeren gastrointestinal tip hücrelerden oluşan malign epitelyal tümörlerdir. Müsinöz karsinomlar tüm ovaryan karsinomların %3-4 kadarını oluşturur. Ortalama görülme yaşı 55' tir (99).

Abdominal şişkinlik ya da ağrı gibi semptomları vardır. Çoğu müsinöz karsinom tanı anında over ile sınırlıdır (evre 1) ve prognoz çok iyidir. İleri evre müsinöz karsinomlar çok nadirdir (125).

Diğer epitelyal over kanserlerinden farklı olarak müsinöz karsinomlar 40 yaş altı kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Primer over müsinöz karsinomları genelde unilateral olup ve 13 cm' i aşan boyutlara ulaşırken metastatik karsinomlar bilateral ve daha küçük boyutlu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca metastatik müsinöz karsinomlara psödomiksoma peritonei eşlik ettiği görülmektedir (126).

Makroskopik olarak düz beyaz kapsüllü mukus içeren multikistik tümörler olup over yüzey tutulumu çoğu olguda görülmez, ancak büyük tümörlerde rüptür ve/veya adezyonlar görülebilir (116).

Müsinöz neoplazmlarda tümör heterojenitesi yaygındır. Aynı kesitte benign ve borderline histoloji birlikte görülebilir. Müsinöz tümörler BMT/APMT' lerden gelişebileceği gibi teratom ya da transizyonel hücreli tümörlerden de gelişebilir (127). Genel olarak müsinöz karsinomların ise %77' si metastatik olup sadece %23' ü primer over kaynaklı olduğu görülmektedir (128,129).

Tanı sonrası 3 yıl veya daha erken bir zamanda rekürrens geliştirme eğilimindedirler. Kemoterapi ve radyoterapiye cevabı oldukça sınırlıdır (130).

2.6.1.1.e. Endometrioid tümörler

2.6.1.1.e.1. Endometriotik kist/Endometrioid kistadenom/Adenofibrom

Endometrioid kistadenomlar ise benign, ovaryan tip stroma ve endometrioid tip epitelle döşeli glandlardan oluşan tümörlerdir (116).

Dördüncü ve beşinci dekatlardaki ovaryan büyümenin yaygın nedenlerindendir. Endometrioid kistadenomlar, diğer büyük adneksiyal kitleler gibi ağrı ile ortaya çıkabilir. Endometrioid kistadenomlar genellikle uniloküle kistlerdir. Endometrioid adenofibromlar ise tipik olarak solid, beyaz renkli, düzgün yüzeyli olup bazen küçük kistlerle birlikte bulunur (99,116).

2.6.1.1.e.2. Borderline endometrioid tümör/Atipik proliferatif endometrioid tümör (BET/APET)

Endometrioid borderline tümörler nadirdir. Ortalama görülme yaşı 50' dir. Hastalar genellikle pelvik kitle ve ağrı ile prezente olur. Tümör insidental olarak da bulunabilir (116).

Bu tümörler sıklıkla endometriozis ve endometrioid adenofibromlarla ilişkilidir (99).

Makroskopik incelemede genellikle tek taraflı olup pürüzsüz bir dış yüzeye sahiplerdir. Geniş bir boyut aralığı olmakla birlikte ortalama boyut 9 cm' dir. Tümörler tipik olarak soliddir. Ancak daha nadir olarak kistik de olabilir (99).

2.6.1.1.e.3. Endometrioid karsinom

Over karsinomlarının %10-15' ini oluşturmaktadır. Uterus korpusun endometrioid karsinomunu andıran malign epitelyal tümörlerdir. Çoğunlukla beşinci ve altıncı dekatlarda görülür. Erken menopoz, yüksek parite, tubal ligasyon koruyucu faktörlerdir. Birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü ve hormon replasman tedavisi ve riski artıran faktörlerdir (99).

%15 oranında endometriozis lezyonları kaynaklı oldukları gösterilmiştir. Ayrıca %15-30 oranında senkron endometrioid tip endometrium kanseri veya endometrial hiperplaziyle birlikte görülmektedir (131,132).

Ortalama tanı yaşı 55-60 arasında olup endometriozis ilişkili olanlarda ortalam tanı yaşı 5-10 yaş daha gençtir (133).

Makroskopik incelemede ortalama boyutu 15 cm olup, dış yüzleri düzgün, pürüzsüz görünümdedir. Tipik olarak solid ve kistik kesit yüzeyleri vardır. Tamamı solid görünümde olabilir. Hemoraji ve nekroz görülebilir (99).

Derecelendirilmesi uterusun endometrial adenokarsinomunun derecelendirilmesi ile aynıdır. Çoğu ovaryan endometrioid karsinom iyi diferansiye olup düşük gradeli nükleer özellikler gösterir. Kötü diferansiye endometrioid karsinomlar mikroglandüler alanlar da içeren solid yapılarla karakterizedir. Kanama ve/veya nekroz belirgindir (134).

Evre 1 endometrioid karsinomlu hastaların beş yıllık sağkalımları %78, evre 2 hastaların %63, evre 3 hastaların %24 ve evre 4 hastaların %6' dır (99). Endometrioid karsinomlar nispeten kemosensitif olma eğilimindedir (düşük dereceli seröz veya berrak hücreli karsinomun aksine), bu da over karsinomunun diğer alt tiplerine göre daha iyi prognoza katkıda bulunur (135).

2.6.1.1.f. Berrak hücreli tümörler .

2.6.1.1.f.1. Berrak hücreli kistadenom/Adenofibrom

Değişken derecede fibromatöz stroma içeren, şeffaf veya oksifilik hücrelerle döşeli yuvarlak gland yapılarının görüldüğü benign epitelyal tümörlerdir. 18 ila 65 yaşları arasında görülür, çoğunlukla tek taraflıdır. Nadir olması nedenli insidansı bilinmemektedir (136).

2.6.1.1.f.2. Borderline berrak hücreli tümör/Atipik proliferatif berrak hücreli tümör

Tüm borderline over tümörlerinin %1' inden azını oluşturur (137). Ortalama boyutları 6 cm civarındadır. Pürüzsüz ve lobüle dış yüzeye sahiptirler. Süngerimsi kesit yüzüne

sahip berrak sıvı dolu küçük kistler görülür (116). Tanı anında hepsi overe sınırlıdır ve neredeyse tamamı tek taraflıdır (138).

2.6.1.1.f.3. Berrak hücreli karsinom

Berrak hücreli karsinomlar tüm over kanserlerinin %5' inden fazlasını ve epitelyal over kanserlerinin ise %10' luk kısmını oluşturmaktadır (139).

Prekürsör lezyon olarak endometriozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, endometrioid karsinomlarda olduğu gibi ortalama görülme yaşı 55-56' dır (126).

Bu tümörlerde evre en önemli prognostik faktördür, hastaların çoğu Evre 1' dir. Erken evrede tanı almasına rağmen, kemoterapiye az duyarlı olması ve yüksek rekürrens oranı nedeni ile 5 yıllık yaşam süresi düşüktür (140).

Berrak hücreli karsinomlar için onaylanmış bir derecelendirme sistemi yoktur. Şu anda hepsi yüksek dereceli olarak kabul edilmektedir. Evre tek önemli prognostik faktördür. Evre 1a tümörler çok iyi prognozludur (99).

Berrak hücreli karsinom ayrıca artmış vasküler trombotik olay ve paraneoplastik hiperkalsemi riski ile ilişkilidir (141, 142).

Berrak hücreli karsinomun endometriozis ile ilişkisine ek olarak, berrak hücreli karsinomlar sıklıkla berrak hücreli adenofibromlara bitişik olarak teşhis edilir ve bunlardan kaynaklanıyor gibi görünür (143, 144,145).

2.6.1.1.g. Transizyonel hücreli tümörler

2.6.1.1.g.1. Benign transizyonel hücreli tümörler

İnsidental tanı konur (146). Lastik kıvamlı, yuvarlak, solid kitlelerdir. Kesit yüzleri gri- beyaz, sarı renktedir. Kalsifikasyon görülebilir. Vakaların dörtte biri özellikle müsinöz olmak üzere diğer tümörlerle ilişkilidir (147).

2.6.1.1.g.2. Borderline transizyonel hücreli tümör/Atipik proliferatif transizyonel hücreli tümör

Makroskopik olarak ortalama 18 cm boyutlarında kistik tümörlerdir. Kistlere prodrüde olmuş papiller projeksiyonlar görülebilir. Solid alanlar içerebilir. Bu alanlar benign komponente aittir. Nadiren invazyon olmadan yüksek dereceli sitolojik özellikler içerebilir. Bu durumda tanı; intraepitelyal karsinom alanı içeren borderline transizyonel hücreli tümör/atipik proliferatif transizyonel hücreli tümör' dür. Müsinöz metaplazi sıklıkla görülür (148).

2.6.1.1.g.3. Malign transizyonel hücreli tümör

50 yaşın üzerindeki hastalarda abdominal kitle ya da ağrı şeklinde görülür. Bazen anormal vajinal kanama da görülebilir (149). Ortalama boyutları 16-20 cm arasındadır. Solid ya da kistik mural nodüller şeklindedir. %80 vaka tanı anında overe sınırlıdır. %12 vaka ise bilateraldir. Tümör düzensiz kitleler şeklindedir. Nadiren skuamöz hücreli olabilir. Kistik alanlar çok tabakalı, hiperkromatik, pleomorfik nükleus içeren epitelle çevrilidir. Mitotik aktivite belirgindir. Fibromatöz stroma nedeniyle bazen invazyon net olarak değerlendirilemeyebilir. Nadiren tümör direkt benign tansizyonel hücreli tümörden gelişebilir nadiren müsinöz adenokarsinom birlikteliği bulunabilir. Malign transizyonel hücreli tümörün benign ya da borderline alanlar içermemesi high grade seröz ya da high grade endometrioid karsinomun transizyonel hücre benzeri diferansiyasyonu ile ayırıcı tanıya girer (150).

2.6.1.1.f. Serömüsinöz Tümörler

2.2.6.1.1.f.1. Serömüsinöz kistadenom/adenofibrom

Benign epitelyal tümörlerin %1' i kadardır. Geç reprodüktif çağda pik yaparlar. Semptomları nonspesifiktir. İnsidental saptanırlar. Düzgün yüzeyli, unilateral kistlerdir. Seröz ya da müsinöz sıvı içerebilirler. Seröz ya da endoservikal tip müsinöz epitel birlikte görülür. Nadiren endometrioid ve skuamöz epitel de içerebilir (157).

2.6.1.1.f.2. Borderline serömüsinöz tümör/Atipik proliferatif serömüsinöz tümör

Geçmişte müsinöz tümörlerin alt grubu olarak kabul edilmekteydi. Çoğu hasta FIGO Evre I olarak kabul edilmektedir. Az bir kısmı implantlar ve/veya lenf nodu yayılımı nedeniyle ileri evre olabilir (151). Vakaların üçte biri endometriozisle ilişkilidir (152). Tümör çapı 8-10 cm arasındadır (153). Uniloküler, düzgün yüzeyli, yapışkan mayi içeren kistler şeklindedir. Endometriozis ilişkisinden dolayı kanamalı alanlar içerebilir. Kist içinde değişik oranlarda papiller yapılar görülebilir. Yapısal özellikleri seröz borderline/atipik seröz proliferatif tümörlere benzer (154).

2.6.1.1.f.3. Serömüsinöz karsinom

Yaygın değildir. %57 vakada peritonda endosalpingiozis odağı bulunur. Ortalama çapı 12 cm dir (151).

Tümörler uniloküler ya da multiloküler olup, solid alanlar içerebilir. Kistlerin iç ve dış yüzlerinde papiller yapılar görülür. Seröz tümörlere benzeyen stratifiye epitelle döşeli papiller yapılar görülür. Yaygın invazyon paterni ekspansil olup; infiltratif büyüme paterni de görülebilir. Mitotik aktivite değişkendir ancak genelde 10 büyük büyütmede %5' in altındadır (155).

2.6.1.1.h. Undiferansiye karsinom

Ortalama görülme yaşı 55 olup; tanı anında yüksek derecelidirler. Genellikle yoğun nekrozun eşlik ettiği solid kitlelerdir. Tümör sıklıkla coğrafi nekrozun eşlik ettiği tabakalar şeklindedir. Yuvalar, kordonlar, kümeler ya da tekli hücreler şeklinde; monoton, non-koheziv hücreler vardır. Genellikle yuvarlak olup; bazen iğsi şekilde görülebilirler. Mitotik aktivite yüksektir (156).

2.6.1.1.2. Epitelyal Over Tümörlerinde Tedavi

Epitelyal over tümörlerinin çoğu tanı anında ileri evredir. İleri evrede standart tedavi tümör yükünü azaltmak için yapılan sitoredüktif cerrahi ve platinium-taxana kombine kemoterapidir (157). Borderline tümörlerde konservatif cerrahi yeterli olmaktadır (158).

Over kanserlerinde standart cerrahi tedavi total abdominal histerektomi + bilateral salpingo ooferektomi + omentektomi' dir. Cerrahi evreleme için pelvik ve abdominal periton yüzeyi, diyafram, omentum, pelvik/paraaortik lenf nodunu da içerecek alanlardan örnekleme yapılmalıdır (159). Cerrahi ya da kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda hormonoterapi ve radyoterapi de alternatif olabilir (159).

2.6.1.2. Seks kord stromal over tümörleri (SKST)

Yumurtalık seks kord-stromal tümörleri, normalde oositleri çevreleyen hücrelere (gonadların sperm hücresi olmayan ve epitel olmayan bileşenleri) yol açan bölünen hücre popülasyonundan gelişen heterojen bir benign veya malign neoplazm grubudur (160).

Yumurtalık seks kord-stromal tümörleri, normalde yumurtalık stroması (örn. fibromlar) ve foliküller (örn. granüloza hücre tümörleri, Sertoli-Leydig hücre tümörleri) dahil olmak üzere destekleyici epitel hücrelerine yol açacak kök hücrelerden türer (37).

Ortalama tanı yaşı yaklaşık 50' dir. Histolojik tipleri arasında granüloza-stromal hücre (örn. granüloza hücreli tümör, fibroma, thecoma), Sertoli-stromal (örn. Sertoli-Leydig hücreli tümör) ve granüloza ve Sertoli-Leydig elemanları (örn. gynandroblastoma) bulunur (161).

Genellikle östrojen ve androjenler de dahil olmak üzere yumurtalık hormonları üreten hücrelerden oluşur. Bunlar östrojen fazlalığı semptomlarına veya diğer etkilere neden olabilir ve bu ve diğer tümör belirteçlerinin ölçümü tanıda rol oynayabilir. Nadiren Meigs sendromu ile ilişkili olabilirler. Meigs sendromu adneksiyal kitle, asit ve plevral efüzyon bulgularını içerir (161).

2.6.1.3. Germ hücreli over tümörleri

Yumurtalık germ hücreli tümörleri, yumurtalığın primordial germ hücrelerinden türer. Yalnızca %3'ü maligndir. Tipik olarak 10-30 yaş arasında görülmektedir. Sıklık sırasına göre en sık görülen germ hücreli malign tümörler disgerminom, immatür teratom ve yolk salk tümörleridir (37). Yumurtalık germ hücreli tümörleri (OGCT), yumurtalığın primordial germ hücrelerinden köken alır. Benign veya malign olabilirler (162).

2.7. Over Kanseri

Over kanserleri jinekolojik malignite kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olup oldukça metastatik kanserlerdir. Çeşitli morfolojik özellikler, genetik değişiklikler ve klinik sonuçlara sahip büyük bir neoplazm grubunu içerir (163).

Over kanserinin yaklaşık %95' inden epitelyal over kanseri sorumludur. Over, fallop tüpü ve periton epitelyal kanseri benzer histopatolojik özellikler ve benzer tedavi şemaları ile yönetildiği için tek bir klinik durum olarak kabul edilmektedir (12).

DSÖ over kanserlerinde "International Federation of Gynecology and Obstetrics" (FIGO) evreleme sistemi verilmiştir (164).

Tablo 12: FIGO Over Kanseri Evrelemesi 2014

Evre	Açıklama
Evre 1	Tümör overe veya fallop tüpüne sınırlı
IA	Tümör overe veya fallop tüpüne sınırlı, Tümör bir over (kapsül intakt) veya fallop tüpü ile sınırlı, over veya fallop tüp üzerinde tümör yok, asit/peritoneal yıkama sıvısı negatif
IB	Tümör her iki over (kapsül intakt) veya fallop tüpü ile sınırlı, over veya fallop tüp üzerinde tümör yok, asit/peritoneal yıkama sıvısı negatif
IC	Aşağıdakilerden herhangi biri ile birlikte bir veya her iki over ya da fallop tüpü ile sınırlı tümör
IC1	Cerrahi sırasında kapsül rüptürü
IC2	Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör
IC3	Asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği
II	Tümör bir veya iki overdedir ve pelvik girimin altındaki pelvise sınırlı yayılım
IIA	Uterus ve/veya tubalara yayılım
IIB	Diğer intraperitoneal pelvik dokulara yayılım
III	Pelvis dışında peritoneal ve/veya retroperitondaki lenf nodlarının tutulumu
IIIA	Pelvis dışı mikroskobik yayılım veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu
IIIA1	Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu
IIIA1(i)	Metastaz <10mm
IIIA1(ii)	Metastaz >10mm
IIIA2	Mikroskobik pelvis dışı yayılım, ± retroperitoneal lenf nodu tutulumu
IIIB	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım <2cm, ± retroperitoneal lenf nodu tutulumu. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
IIIC	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım >2cm, ± retroperitoneal lenf nodu tutulumu. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
IV	Peritoneal metastaz dışı uzak yayılım
IVA	Pozitif plevral efüzyon
IVB	Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı, abdomen dışı organlara yayılım (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)

Morfolojik, immünhistokimyasal ve moleküler verilere dayanarak over karsinomları Tip I ve Tip II over kanserleri olmak üzere iki gruba ayrılır (165).

Duolistik model denilen bu kavrama göre; Tip I tümörler; low grade seröz karsinom, low grade endometrioid karsinom, müsinöz karsinom, berrak hücreli ve transizyonel hücreli karsinomları içerir. Öncül lezyonlardan gelişir, klinik olarak agresif gidişli değildir. Erken evrede tanı alırlar ve overe sınırlıdırlar. Nadiren P53 mutasyonu

içerirler. Bu grup tümörlerde; KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA AR1D1A gibi spesifik sinyal yolaklarında rol alan genlerde mutasyon vardır (88,166).

Tip II tümörler high grade seröz karsinom, high grade endometrioid karsinom, karsinosarkomlar ve undiferansiye karsinomları içerir. Son derece agresif olup; tanı anında hastaların neredeyse tamamı ileri evrededir. Genetik instabilitesi yüksektir ve P53 mutasyonu sık görülür. Tip I tümörlerin aksine KRAS ve BRAF mutasyonları nadirdir. Tablo 13' de, Tip 1 ve Tip 2 over kanserlerinin davranışsal, genetik, histolojik ve öncül lezyon özellikleri karşılaştırılmıştır (166,167).

Tablo 13: Tip 1 ve Tip 2 over kanserlerinin davranışsal, genetik, histolojik ve öncül lezyon özellikleri

Over Kanseri Tipi	Tip 1 Over Kanseri	Tip 2 Over Kanseri
Davranış	Yavaş	Agresif
Genetik İstikrarsızlık	Az	Çok
P53 Mutasyonu	Nadir	Sık
BRCA 1 ve 2 Mutasyonu	Nadir	Sık
Histolojik Alt Tipler	- Endometrioid karsinom - Berrak hücreli karsinom - Müsinöz karsinom - Düşük dereceli seröz karsinom	- Yüksek dereceli seröz karsinom - Yüksek dereceli endometrioid adenokarsinom - Andiferansiye karsinom - Karsinosarkom
Öncül Lezyon	Benign neoplazi	Tubal displazi

Epitelyal tümörler genelde komşu dokuyu infiltre etmek için kollektif göç mekanizmasını kullanır. Over kanserlerinin yayılımında diğer epitelyal tümörlere göre farklılıklar mevcuttur (163).

İlk olarak anatomik bir bariyerin olmaması sebebiyle over karsinomu doğrudan periton boşluğuna yayılabilmektedir. Batın içi ve lenfatik yayılım, periton ve omentuma bağlanmayı sağlar (168).

İkinci olarak ise metastatik tümör hücreleri peritoneal stroma ve mezotelyum ile etkileşimi kolaylaştırmak için benignden malign fenotipe geçiş sırasında morfolojik ve moleküler değişikliklere uğrar (163).

2.7.1. Epidemiyoloji ve İnsidansı

Over kanseri; dünyada kadınlarda en sık görülen 8. kanserdir. Serviks ve endometrium kanserinden sonra en yaygın üçüncü jinekolojik malignitedir (3). Kanserden ölümlerin sekizinci en sık nedeni olup beş yıllık sağkalım oranları %45' in altındadır (12).

Dünyada 2020 yılında yaklaşık 314,000 kadın over kanseri teşhisi almış ve 207,000'den fazla insan over kanseri sebebiyle hayatını kaybetmiştir (3).

Over kanserinin sıklığı etnik kökene ve ülkelere göre değişmektedir. 2012 yılında, en yüksek insidans Avrupa' nın Kuzeyi ve ABD' de kaydedilmiş olup en düşük insidans Japonya' da bildirildi (170).

Gelişmekte olan ülkelerde toplumun yaşlanması ile birlikte kanser insidansını artıran; sigara kullanımının artması, fiziksel inaktivite, kötü beslenme, ilk doğumun geç yaşta olması ve düşük parite gibi etkenlerle kanserler daha sık görülmektedir (171).

ABD' de over kanseri endometrium kanserinden sonra en yaygın ikinci jinekolojik malignite olup jinekolojik kanserlere bağlı ölümün ilk nedenidir (4).

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye' de ise over kanseri tüm kanserler arasında yedinci sırada olup jinekolojik maligniteler içerisinde en sık görülen ikinci kanserdir (5).

Ülkemizde 2013-2017 yılları arasında 7136 hasta over kanseri tanısı almış olup; yaşa göre standardize edilmiş hızı 6,3 (100.000' de), tüm yaş gruplarına göre görülme sıklığı %3,3 olarak bildirilmiştir (172).

2.7.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Over kanserine predispozan faktörler; devamlı/sık ovülasyon, aşırı miktarda gonadotropin hormon salınımı, östrojen/progesteron dengesinin östrojene kayması ve aile hikayesi olarak sıralanabilir (173,174).

Endometriozis, pelvik inflamatuar hastalıklar, polikistik over hastalığı da over kanseri gelişmesinde risk oluşturmaktadır. Çalışmalar over kanserinin, özellikle yüksek gradeli seröz karsinomların over yüzey epitelinden ziyade, distal fallop tüpü epiteli veya tuboperitoneal bileşkeden köken aldığını göstermektedir (175,176).

2.7.2.1. Yaş, aile öyküsü ve genetik faktörler

Over kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. ABD' de yıllık insidansı 30 yaş altındaki kadınlarda <3/100.000 iken; 75-79 yaş grubunda ise 54/100.000' tür.

ABD’ de over kanserli kadınların ortalama tanı yaşı 63, ortalama ölüm yaşı 71’ dir (177).

Over kanseri için en önemli risk faktörlerinden biri ise ailede hastalık öyküsüdür. Birinci derece akrabalarında over kanseri öyküsü mevcut olan kadınların over kanserine yakalanma riski üç ila yedi kat artar (178).

Over kanserlerinin %25’ i kalıtsal genetik nedenli olup aile öyküsü olan kadınlarda over kanserlerinin yaklaşık %40’ ını BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları oluşturmaktadır (179).

BRCA (Breast Cancer Susceptibility) 1 ve 2’ nin sorumlu olduğu ailesel kanser sendromlarında over kanseri daha erken yaşlarda görülmektedir (180).

BRCA1 veya BRCA2 genleri tümör supresör genlerdir ve otozomal dominant (OD) geçiş göstermektedir (181). BRCA1/BRCA2 mutasyon taşıyıcılığı high grade seröz karsinomlarda daha sık görülür (182).

Irklar arası farklılık göstermektedir. BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılığı özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa' da yaşayan İsrail kökenli Yahudiler' de daha fazla görülmektedir (88). Bu gen mutasyonlarını taşıyan kadınlarda profilaktik salpingo-ooferektomi; over kanserini ve sebep olabilecek mortaliteyi ortadan kaldırmaktadır (183).

Lynch sendromu yani Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) ve Herediter Meme ve Over Karsinomu da ailesel over kanserleri içerisinde yer almaktadır. Herediter kaynaklı over kanser hastalarında hastalık daha erken yaşlarda başlamaktadır (184).

Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu hastaların kolon, endometrium ve over kanserine yakalanma riskinin yüksek olduğu otozomal dominant hastalıktır. Bu sendroma sahip hastalarda gelişen over kanserlerinin %85’ i berrak hücreli, %10’ u endometrioid ve %5’ i undiferansiye tümörlerdir (185).

Bu sendromda MMR genlerinde kalıtsal mutasyonlar oluşur (186). 80 yaşında bir kadında over kanser riski BRCA1 için %64, BRCA2 için %24, MMR genleri için

%3.7' dir (182). Endometrioid ve şeffaf hücreli kanser hücreleri ile komşuluğundaki endometrial epitelde ARIDA ve PIK3CA gen mutasyonları saptanmıştr (187,1188).

Li-Fraumeni sendromundaki TP53 tümör süpresör geni gibi diğer birçok tümör süpresör gendeki ve onkogenlerdeki mutasyonlar ile RAD51, BRIP1, CHEK2 ve PALB2 gibi DNA tamir mekanizmasında yer alan bazı genler de herediter over kanseriyle ilişkilendirilmiştir (189,190).

2.7.2.2. Reprodüktif ve hormonal faktörler

Erken menarş, geç menopoz yumurtlama döngülerinin sayısını artırarak over kanseri riskini artırmaktadır (178). Nulliparlarda over kanseri riski yaklaşık iki kat artmıştır. Bu risk doğum sayısı arttıkça azalsa da tamamlanmamış gebelikler riski azaltmaz (12). Gebelik, emzirme ve oral kontraseptif kullanımı gibi ovulasyonun baskılanan kadınlarda ise over kanseri insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir (191). Menopoz yaşındaki her beş yıllık artışın yaklaşık %6 artmış over kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. Bu risk artışı endometrioid ve şeffaf hücreli karsinomlar için sırasıyla %19 ve %37 ile en güçlü seviyede olup müsinöz tümörler ile geç menopoz yaşı arasında ise bir ilişki saptanmamıştır (12).

Endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom ile endometriozisin ilişkili olduğu düşünülmektedir (192).

Tüp ligasyonu ve histerektominin EOK' ne karşı koruyucu etkisinin, özellikle endometrioid ve berrak hücreli karsinom için ortaya çıktığını gösteren çalışmalar bu görüşü desteklemektedir (192). Yapılan çalışmalar obezitenin over kanseri riskinde artış yaptığını desteklemektedir (193).

2.7.2.3. İnflamasyon

Ovulasyonun neden olduğu yüzey hasarı, retrograd menstrüasyon ilişkili salpenjit veya vajina ve uterus boşluğu yoluyla yabancı madde girmesiyle oluşan

inflamasyonun over kanserinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (177,194, 195).

Asbest maruziyeti kronik inflamasyona sebep olarak over kanseri riskinde artışa neden olur. Asbestozisin epitelyal over kanserine bağlı ölüm riskinde artışa neden olduğu Camargo ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde ortaya konmuştur (196).

2.7.3. Epitelyal Over Kanserinin Histopatolojisi

Epitelyal karsinom, yumurtalık, fallop tüpü ve peritonun en yaygın histolojik malign neoplazm tipidir ve tüm yumurtalık kanserlerinin yüzde 90' ını oluşturur. Bazı alt tipler için noninvaziv veya sınırda neoplastik muadiller mevcuttur. Epitelyal yumurtalık, fallop tüpü ve periton karsinomlarının beş ana alt tipi ve bunların göreceli oranları tablo 14' te gösterilmiştir (197).

Tablo 14: EOK Histolojik alt tipleri ve görülme sıklıkları (197).

EOK Histolojik alt tip	% Değeri
YDSK (Yüksek Dereceli Seröz Karsinom)	70-80
Endometrioid Karsinom	10
Berrak Hücreli Karsinom	10
Müsinöz Karsinom	3
DDSK (Düşük Dereceli Seröz Karsinom)	<5

Overin borderline neoplazmları değişken proliferatif epitele ve benign kistadenom ile invaziv karsinom arasında bir biyolojik potansiyele sahiptir. Borderline neoplazmlar, seröz borderline neoplazm (en yaygın), müsinöz borderline neoplazm ve endometrioid borderline neoplazm dahil olmak üzere çok sayıda histolojik alt tip gösterebilir (197).

2.7.3.1.Yüksek dereceli seröz karsinom (YDSK)

Yüksek Dereceli Seröz Karsinom; yumurtalık, fallop tüpü ve peritonun en yaygın kanser türüdür. YDSK' nin çoğu tanı anında evre III veya IV' tür ve prognozu kötüdür (115, 198). Transizyonel hücreli karsinomun, epitelyumun morfolojik olarak malign

ürotelyuma benzediği bir YDSK alt kümesi olduğunu destekleyen moleküler kanıtlar mevcuttur (118).

2.7.3.2. Endometrioid karsinom

Endometrioid karsinomlar tipik olarak düşük derecelidir ve çoğunlukla erken evrede tespit edilir. Platin kemoterapisine nispeten duyarlıdırlar. Bu faktörler genel olarak seröz karsinomlara kıyasla daha iyi bir prognoza katkıda bulunur. Bununla birlikte, yüksek dereceli endometrioid karsinom muhtemelen ayrı bir neoplazm değil, daha ziyade YDSK' nin bir alt tipidir. Endometrioid over karsinomu, vakaların yüzde 15 ila 20' sinde endometrium karsinomu ile ilişkilidir. Bu tür vakalarda, primer bölgenin over mi yoksa uterus mu olduğu veya her iki bölgede de senkron neoplazm olup olmadığı belirlenmelidir (197).

2.7.3.3. Berrak hücreli karsinom

Epitelyal over neoplazmalarının %2,4' ünü ve yumurtalık karsinomlarının yaklaşık %8 ile %10' unu oluşturur. Berrak hücreli karsinomlu hastaların ortalama yaşı 57 olmakla birlikte, paraneoplastik hiperkalsemi ile ilişkilendirilen en yaygın epitelyal over neoplazmıdır. Berrak hücreli karsinomlar; çoğunlukla solid, tübülokistik ve papiller yapılarda görülür. Solid olan yapılar, fibrovasküler septalar veya berrak sitoplazmalı polihedral hücre tabakaları içerebilir. Hyalin içeriği ve homojen bir eozinofilik stroma, bu tümörün karakteristik bir özelliğidir. Mitotik aktivite sıklıkla belirgindir. Kanama ve nekroz da görülebilir (199).

2.7.3.4. Düşük dereceli seröz karsinom (DDSK)

Tipik olarak ileri evrede teşhis edilirler. Ancak bu neoplazmlar biyolojik olarak YDSK' den farklıdır ve yavaş büyüyen, platin bazlı kemoterapiye nispeten duyarsız olan indolent neoplazmlardır. DDSK sıklıkla noninvaziv seröz borderline komponent ile birlikte bulunur. Borderline seröz neoplazmlar DDSK' den daha yaygındır ve DDSK büyük olasılıkla seröz borderline neoplazmın ilerlemesini temsil eder (197).

2.7.3.5. Müsinöz karsinom

Overin primer müsinöz karsinomu nadirdir. Genellikle tek taraflıdır, erken evrede ortaya çıkar ve psödomiksoma peritonei' ye neden olmaz. Bununla birlikte,

yumurtalığın diğer müsinöz neoplazmları tüm yumurtalık neoplazmlarının yüzde 10 ila 15' ini oluşturur. Bunlar arasında iyi huylu müsinöz kistadenomlar, müsinöz borderline neoplazmlar ve en sık gastrointestinal sistemden kaynaklanan metastazlar yer alır (197).

2.7.4. Over Kanserinde Tarama ve Tanı

Over kanseri için henüz belirlenmiş bir tarama programı bulunmamaktadır. Bir adneksiyel kitle ile karşılaşıldığında; öncelikle hastanın bireysel özellikleri göz önünde bulundurularak görüntüleme yöntemleri ile kitlenin değerlendirilmesini önerilmektedir. Benign-malign ayrımını daha güvenli yapabilmek amacıyla birçok sonografik sınıflandırma sistemleri ve multimodal testler geliştirilmiştir. Over kanseri hastalarında erken tanı, yaşam süresi için çok önemli bir faktördür, ancak çoğunlukla ileri evrelerde tanı konulabilmektedir. Herediter kanser sendromları over kanseri için yüksek risklidir ve tarama programına almak gerekir (196).

The US Preventive Services Task Force (USPSTF), 2018 yılında yayınladığı tavsiye bildirisinde, over kanseri için yüksek riskli kalıtsal sendromları olmayan, asemptomatik kişilerde tarama yapılmaması yönündeki kararını devam ettirmektedir. Over kanserinin büyük çoğunluğunun sporadik görülmesi, erken evre ile ileri evre arasındaki geçiş süresinin belirsizliği, BRCA genlerindeki mutasyon dışında risk faktörlerinin tam bilinemiyor olması, belirli bir öncü lezyonun olmaması over kanserinde taramayı güçleştirmektedir. Düzenli pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi veya CA-125 ile erken tanı sınırlı şekilde yapılabilse de bu şekilde tarama yüksek sayıda yanlış pozitifliklere yol açmaktadır (196).

Birinci dereceden yakınında over ve meme kanseri olan veya BRCA gen mutasyonu taşıyan yüksek riskli kadınlarda, 6 ayda bir CA-125 ölçümüyle transvajinal ultrasonografi yapılması önerilmiştir. Bu kadınlarda fertilite tamamlanınca koruyucu olarak bilateral salpingoooferektomi yapılmasının yararlı olabileceği değerlendirilmiştir. Rutin taramanın genel popülasyonda yapılması ise önerilmemektedir. Yüksek riskli kadınlara (ailesel meme kanseri ve over kanseri öyküsü olanlar ile BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlar) rutin

pelvik muayene, serum CA-125 düzeyinin ölçülmesi ve sonografi önerilmektedir (200).

Kesin tanı laparotomi ve histopatolojik inceleme ile konulabilir. Over kanserinin erken evrede tanısının konulabilmesi için gereksiz yapılan laparotomiler ise hastanın morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Hem görüntüleme teknikleri hem de serum belirteçleri kullanılarak preklinik ve hastalığın erken evrede taranması yoluyla over kanseri sonuçlarının iyileştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir (197).

2.7.5. Over Kanserinde Evreleme

Yüksek dereceli over, tuba ve primer periton kanserlerinin histolojik ve morfolojik özellikleri birebir aynıdır (201).

Tümörün köken aldığı primer bölgenin tuba veya over kökenli mi yoksa çok daha nadir görülen periton kökenli mi olduğu ile ilgili karışıklıklar oluşmuştur. Bu nedenle 2014 yılında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) - Jinekolojik Onkoloji Komitesi, bu tümörleri aynı çatı altında toplayarak over kanseri evrelemesini bu doğrultuda değiştirmiş, yapılabiliyorsa tümörün köken aldığı bölgenin belirtilmesini aksi takdirde "belirsiz" olarak raporlanmasını önermiştir (202).

2.7.6. Over Kanserinde Prognostik Faktörler.

FIGO evreleme sistemi; over kanserlerinin gidişatını belirlemede çok güçlü bir prognostik parametredir. Evre I ve II tümörlerde 5 yıllık sağkalım %90 iken evre III-IV tümörlerde 5 yıllık sağkalım %30' un altındadır. Over tümörlerinde genç hastalar daha iyi prognoza sahiptir. Bu durum borderline, iyi diferansiye ve evre I tümörlerin bu yaş grubunda daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Over kanseri medyan yaşı 63 olmasına rağmen, tanı aldığı andaki yaş önemli bir bağımsız prognostik faktördür. 40 yaşından önce tanı alan hastaların genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalımlarının (PFS), daha iyi olduğu görülmüştür (203). Seröz ve berrak hücreli tip high grade; müsinöz, endometrioid tip ise low grade kanserler arasındadır (204).

Karsinomlarda prognozla yakından ilişkilidir. Ancak yapılan çalışmalarda derecelendirme sisteminin değişkenlik göstermesi ve bazılarında hepsinin

belirtilmemiş olması nedeniyle FIGO evreleme sistemi kadar kabul görmemiştir (205,206).

Prognoz tanı anında hastalığın evresi, histolojik tip, histolojik grade ve sitoredüktif cerrahi sonrası kalan rezidüel hastalığa bağlıdır (1,207). Prognozu belirleyen temel faktör ise tanı anında hastalığın yaygınlık derecesidir (16). Cerrahi tedavi sonrası rezidüel tümör volümü kontrol edilebilen tek prognostik faktördür (118).

Postoperatif CA-125 düzeylerinin yüksekliği ve normale dönme süresinin prognostik önemi vardır. Bu nedenle kemoterapi yanıtının değerlendirilmesinde CA-125 kullanılmaktadır (208).

2013' te yayınlanan bir meta-analizde gösterilmiştir ki CA-125' in yanı sıra progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu iyileşme ile ilişkili olup yüksek human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) seviyeleri ise kötü sağkalımı öngörmektedir (209).

BRCA1 ve 2 gen mutasyonlarını taşıyan hastalar ile sporadik over kanseri hastalarının karşılaştırıldığı iki çalışmada ise herediter kanseri olanların ilk basamak tedavide, platin bazlı kemoterapi ve lipozomal doksorubisine karşı tedavi yanıtının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların hem PFS hem de OS' lerinin sporadik hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum homolog rekombinasyon defekti nedeniyle, tümör hücrelerinin daha kemosensitif hale gelmesiyle ilişkili bulunmuştur (210,211).

Hastanın performans durumu bir diğer prognostik faktördür. Performans durumları daha iyi olan hastalar daha invaziv işlemleri ve daha agresif kemoterapi rejimlerini tolere edebilmekte ve bu sayede kemoterapiye daha iyi yanıt alınabilmektedir. Ayrıca

performans durumunun postoperatif komplikasyonlar üzerinde doğrudan etkisi olduğu da belirtilmiştir (212).

Ekstrapelvik yerleşimli, berrak hücreli ve müsinöz histolojik tiplerde, yüksek dereceli, fazla sayıda metastatik lenf nodu olan bir tümörde ise prognozun kötü olduğu belirtilmiştir (213).

Tümör histopatolojisi önemli prognostik faktörlerden biridir. Seröz karsinomlar için 5 yıllık sağkalım yaklaşık %30 olup epitelyal over kanserleri arasında en düşük orandır. Bir çalışmada evre ve yaş düzeltildikten sonra tanıdan sonraki ilk bir yılda müsinöz ve şeffaf hücreli kanser nedeniyle ölüm için rölatif risk, seröz tiplere göre daha yüksek olup bir yıldan sonra seröz karsinom nedenli ölüm rölatif riskinde artış gösterilmiştir. Bu müsinöz ve şeffaf hücreli tiplerin daha kemorezistan olup, seröz tiplerin sonradan kemoterapiye direnç geliştirmesiyle alakalandırılmıştır (214).

Over kanserinde erken evrede 5 yıllık sağ kalım oranları %90 civarındayken; ileri evrede bu oran %30 civarına düşmektedir. Cerrahi teknikler ve kemoterapideki gelişmeler sağkalım oranlarını arttırmıştır fakat istenilen seviyeye ulaşılamamıştır (9).

Over kanserinde erken evre vakalarda cerrahi ile tam kür sağlanabilir gibi görünse de; ; halsizlik, karın ağrısı, sırt ağrısı gibi erken evre bulgularının müphem olması ve birçok durumda da görülmesi, henüz kabul edilmiş etkin ve standart bir tarama yönteminin bulunmamaması nedeniyle vakaların sadece %19' u erken evrede yakalanabilmektedir (9).

Erken ve ileri evrede mortalite açısından bu kadar anlamlı fark olması over kanseri için başta CA-125 ve transvajinal ultrasonografi olmak üzere farklı modaliteler ile over kanseri için uygun bir tarama modeli oluşturmaya çalışılmıştır. Yalnız yapılan

çalışmalarda tarama amaçlı kullanılan rutin serum belirteçleri, sonografi ve pelvik muayenenin mortaliteyi azaltıcı etkisi olmadığı görülmüştür (215).

2.7.7. Over Kanserinde Koruyucu Faktörler

Over kanseri riskini azaltan durumlar: doğum kontrol hapı kullanımı, multiparite, emzirme, tüp ligasyonu, histerektomi, salpenjektomidir (180,216).

Laktasyonun özellikle ilk zamanlarında pulsatil GnRH (gonadotropin releasing hormone) ve LH (luteinizing hormone) salgılanmasını inhibe ederek ovulasyonun baskılanması ve östradiol üretiminin azalmasına yol açması bu konuda önemli bir etkendir (217,218).

Oral kontraseptif kullanımının riski düşürdüğü gösterilmiştir. Kullanılan her yıl için yaklaşık %11' lik bir düşme sağlarken, 5 yıllık kullanım sonucunda maksimuma ulaşarak %46' lık bir düşüş sağladığı saptanmıştır. Oral kontraseptiflerin EOK riskini azaltıcı etkisi ovulasyonu inhibe etmesine bağlı olabilir (219).

Finlandiya' da yapılan bir çalışmada menometroraji tedavisi amacı ile Levonorgestrollü RİA kullanan 30-49 yaş arası 98.000 kadın incelenmiş, bu kadınlarda over kanseri riskinde azalma olduğu belirtilmiştir (2209.

2.7.8.Over Kanserinin Tedavisi

2.7.8.1. Over kanserinde cerrahi ve evreleme

Over kanserinin esas tedavisi cerrahidir. Evrelemede gereken cerrahi basamaklar; total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, batın yıkama sıvısı sitolojisi, pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu, diafragma peritonunun muayenesi ve örneklemesi, omentektomi, batın içi ve pelvisin tam olarak muayene edilmesidir (221).

Cerrahi tedavi; primer sitoredüktif cerrahi (debulking), interval sitoredüktif cerrahi, sekonder sitoredüktif cerrahi yöntemleridir. Cerrahi yaklaşım ile cerrahi kür hedefinden ziyade tümörün rezeksiyonu sonrası uygulanacak olan kemoterapötik

rejimin etkinliğinin artırılması amaçlanmaktadır. Bu cerrahi yaklaşıma "sitoredüktif cerrahi" veya "debulking" denir (222).

Evre Ⅰ genç ve fertilite istemi olan hastalarda sitoloji ve şüpheli alanlardan biyopsi alınarak, omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılarak unilateral salpingooferektomi ile cerrahi tamamlanabilir. Sonrasında adjuvan kemoterapi verilebilir. Fertilite tamamlanınca ya da 35 yaşa kadar histerektomi ve diğer overe ooferektomi tavsiye edilmektedir (221).

Evre Ⅱ, Ⅲ ve Ⅳ olan hastalarda tedavi mümkün olduğunca primer sitoredüktif cerrahidir. Sitoredüktif cerrahi veya debulking, tümör rezeksiyonundan sonra uygulanacak kemoterapinin etkinliğinin arttırılması amaçlanan cerrahi yaklaşımdır (223).

Cerrahiden sonra gözle görülebilen rezidü tümör kalmamasına maksimal debulking (R0) denir. Optimal debulkingde (R1) ise rezidü tümörler ≤1 cm boyutlarındadır. Suboptimal debulkingde (R2) rezidü tümör >1cm boyutlarındadır. Rutin sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin over kanseri hastalarında genel sağkalımı iyileştirmediğini, aksine daha uzun çalışma süresi, artmış kan kaybı ve daha ciddi postoperatif komplikasyon oranları nedeniyle artmış perioperatif morbidite ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (223).

Laparotomiden önce tanı konulabilmişse, hastalığın cerrahi olarak tam çıkartılması mümkün olamayacaksa; önce kemoterapi ile tümör küçültüldükten sonra cerrahi işlem uygulanır. Cerrahi öncesi verilen kemoterapiye primer sistemik tedavi veya neoadjuvan kemoterapi denir (224).

Neoadjuvan kemoterapi verilmesindeki amaç sitoredüktif cerrahi sırasındaki morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve cerrahi ile maksimal ya da optimal sitoredüksiyona ulaşabilmeyi sağlamaktır. Cerrahi sonuçları iyileştirmesine rağmen

yapılan çalışmalarda sağkalım üzerine etkisi standart tedaviyle karşılaştırıldığında bulunamamıştır (225,226).

Kemoterapide, kemoterapötik alkilleyici ajanlar, platin bazlı kemoterapi ve kombinasyonları, paklitaksel, immünoterapi ve moleküler hedefli tedaviler mevcuttur (227).

Postoperatif dönemde paklitaksel ve karboplatin 3 hafta aralıklarla, hastanın tedaviye toleransı da değerlendirilerek en az 3 defa olacak şekilde mümkünse toplamda 6 kür şeklinde uygulanır. Genellikle kemoterapiye 2-4 hafta içerisinde başlanması tavsiye edilir çünkü mümkün olduğunca erken başlanması prognoz açısından çok önemlidir. İlk başta optimal sitoredüktif cerrahi yapılamayacaksa neoadjuvan kemoterapiyi takiben interval sitoredüktif cerrahi yapılır ve sonrasında adjuvan kemoterapi verilir. Tümöral boyut ve lokalizasyon, eşlik eden morbid durumlar, hastalığın kötü performansı gibi sebeplerden dolayı opere edilemeyen ve neoadjuvan kemoterapiye rağmen ilerleme sağlanamayan hastalarda cerrahi olmaksızın kemoterapi uygulanabilir (228).

Isıtılmış intraperitonal kemoterapi (HIPEC) operasyon esnasında ya da sonrasında doğrudan periton içerisine kemoterapik ajanlar verilerek uygulanan kemoterapidir. Yeterli sitoredüksiyon yapılamayan, sistemik kemoterapiye kısıtlı yanıt alınan, nüks saptanan uygun hastalarda uygulanabilir (228).

2.7.8.1. Over kanserinde cerrahi ve evreleme

Düşük malignite potansiyelli nonepitelyal over kanserinde ve Evre IA EOK varlığında fertilite koruyucu cerrahi düşünülebilir. Tek taraflı salpingo-ooferektomiye ek olarak evreleme için kapsamlı bir eksplorasyon sonrası şüpheli alanlardan biyopsi alınması,

omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, peritoneal sıvı örneklenmesi yapılmalıdır (229).

Endometrial biyopsi senkronize endometrial kanseri dışlamak için alınmalıdır. Diğer overin makroskopik olarak normal olduğu durumlarda over biyopsisi rutin değildir. Diğer overde mikroskobik metastaz olma olasılığı %0,8 bulunmuştur (229).

Fertilite isteğinin tamamlanmasının ardından cerrahi evreleme mutlaka tamamlanmalıdır. Tamamlayıcı cerrahi sonrası ortalama %30 oranında cerrahi evre artmış görülmektedir (230).

2.8. Oviduktal Glikoprotein (OVGP-1)

Memeli oviduktu, gametlerin nihai olgunlaşması, spermlerin kapasitasyonu, gametlerin ve embriyoların taşınması, döllenme ve erken bölünme aşaması embriyonik gelişimi için ovidukt içinde temel bir mikro ortam oluşturmak üzere önemli endokrin kaynaklı morfo-mantıksal, biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere uğrayan aktif bir salgı organıdır (231).

Memeli oviduktal salgı hücreleri, ovulasyon döneminde bol miktarda ovidukta özgü glikoprotein (OVGP-1) olarak bilinen önemli bir glikoproteini sentezleyip salgılar. Çeşitli memeli türlerinde yapılan birçok in vitro çalışmada, doğal OVGP1' in gamet ve erken embriyolarla etkileşime girdiğini göstermiştir. Bunun sonucu olarak spermin yumurtayı dölleme kapasitesini artırabilir, erken dönemdeki embriyoların bölünme oranını artırabilir ve polispermiyi önlemeye yardımcı olur. Oviduktal glikoprotein (OVGP-1) veya östrojene bağlı ovidukt proteini, oviduktin veya müsin-9 olarak da bilinen yumurta kanalına özgü glikoprotein, insanlarda OVGP-1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. OVGP-1, fallop tüpünün siliyer olmayan epitel hücreleri tarafından özel olarak salgılandığı düşünülen yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir (232,233).

Bu genin ekspresyonun düzenlenmesi östrojene bağlı olduğu düşünülmektedir. Gen ekspresyonu ve protein sekresyonu, geç foliküler gelişim sırasında embriyonik gelişimin erken bölünme aşamasında meydana gelir. İlk olarak yumurta kanalında östrojenle indüklenen salgı proteini olarak tanımlanan OVGP-1, sperm

kapasitasyonuna, fertilizasyona ve erken embriyonik gelişime yardımcı olur. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınların endometriumunda OVGP1 mRNA seviyeleri azaldığı tespit edilmiştir (234).

2.8.1.Oviduktal Glikoprotein-1 Proteininin Yapısı Ve Over Karsinogenezindeki Olası Rolü

Daha önce yapılan çalışmalarda OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin atipili kompleks hiperplazi ve endometriotid tip endometriyum kanseri olgularında artış gösterdiği izlenmiştir (235).

Son zamanlarda over kanserinde ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Over kanserlerinin çoğu tipinde malign trasnformasyonun öncüsü olduğu düşünülmektedir (236).

OVGP-1 protein ekspresyonu sağlıklı insan yumurtalık dokularında bulunmamaktadır. Fakat iyi huylu yumurtalık tümör sıvılarında, borderline yumurtalık tümörlerinde, evre I ve II seröz karsinomlarda ve müsinöz karsinomlarda geç evre yumurtalık kanserlerine kıyasla artmış OVGP-1 seviyesi saptanmıştır. OVGP-1' in saptanan bu ekspresyon profili, OVGP-1' in yumurtalık tümörlerinin erken evrelerde saptanması ve yumurtalık kanseri tanısının iyileştirilmesi için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olduğunu göstermektedir. OVGP-1' in yumurtalık kanserinin erken tanı markerı olarak kullanılabileceğini araştırmak için daha fazla çalışma gerekmektedir (237).

Bu bilgiler ışığında epitelyal seröz borderline ve yüksek gradeli epitelyal seröz karsinom nedenli opere olan olguların immünohistokimyasal olarak OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin hastalık tanısı ve prognozu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için etik onay, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulunun 27/03/2024 tarih ve 2024-420 sayılı kararı ile alınmıştır.

3.2. Olgu Seçimi

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğinde, Haziran 2020-Mayıs 2023 tarihleri arasında hastanemizde opere olan, patoloji preparatları hastanemiz patoloji arşivlerinde bulunan epitelyal seröz borderline ve yüksek grade seröz epitelyal karsinom tanısı almış ve benzer tarihlerde jinekolojik benign sebepler nedeniyle opere edilmiş ve ooferektomi yapılmış olgulara ait parafin blokları retrospektif olarak tarandı. Tanıları doğrulandıktan sonra, inceleme için yetersiz dokuya sahip olan hastalar ile hastanemizde bulunan mevcut parafin bloklarını konsültasyon amaçlı dış merkeze götüren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastanemiz patoloji arşivinde salpingooferektomi materyalleri mevcut olan toplam 89 hasta çalışmaya dahil edildi. 30 epitelyal yüksek gradeli seröz karsinom tanılı hastanın salpingooferektomi materyali, 29 epitelyal seröz borderline tanılı hastanın salpingooferektomi materyali ile kontrol grubu olarak seçilen 30 hastanın salpingooferektomi materyali OVGP-1 ekspresyon seviyelerinin immünohistokimyasal (ihk) olarak değerlendirilmesi amacıyla seçildi. Çalışmaya katılan hastalara ait patoloji arşivinden taranarak çalışmaya uygunluğu bulunan parafin bloklardan 3 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve ekspresyon gücü tayini için immünhistokimyasal boyama yapıldı.

3.3. İmmünhistokimyal Boyanma

İmmünohistokimya invitrogen markasına ait OVGP-1 antikoru immun boyama için kullanıldı. formalinle sabitlenmiş ve parafine gömülmüş dokuya uygulandı , 3 m

kalınlığında kesitler alındı. Etüvde 65 derece deparafinize edildi Ventana xt cihazında boyandı. Antikor dilüe oranı 1:100 hazırlandı.

Lamlar Ventana Medical System - Benchmark Ultra/ISH Staining modüle yerleştirildi ve Ultraview Universal DAB Detection Kit kullanılarak şu prosedürler uygulandı:

1) Parafin bloklardan kesitler 4 mikron kalınlığındaki pozitif şarjlı lamlara alındı.

2) 70 derece C' ilk etüvde 1 saat bekletildi.

3) Lamlar Benchmark Ventana Ultra marka immünohistokimya cihazına alındı.

4) Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH:8'de (cc1) iAntijen gerikazanımı yapıldı.

5) Antikor inkübasyonu XX dakika boyunca uygulandı yapıldı.

8) Arka plan boyama için Harris Hematoksilen (Ventana Medical Systems) 16 dakika uygulandı.

9) Bluing Reagent (mavileştirme solüsyonu) (Ventana Medical Systems) 4 dakika uygulandı.

10) Lamlar deterjanlı suyla yıkandı.

11) Lamlar absolü alkolde 2 kez çalkalandı.

12) Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı.

3.4. İmmünhistokimyasal değerlendirme

Hazırlanan preparatlar Nikon marka (model ECLIPSE Ci-L 718169) ışık mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı. (Nikon marka model

ECLIPSE Ci-L 716575) İmmünreaktivitenin boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi aşağıdaki tablodaki gibi puanlandı.

İmmünreaktivitenin Boyanma Yüzdesi

Boyanma / Yüzdesi Skor

Yok / Negatif 0

<%5 / 1

%5-50 / 2

>%50 / 3

İmmünreaktivitenin Boyanma Yoğunluğu

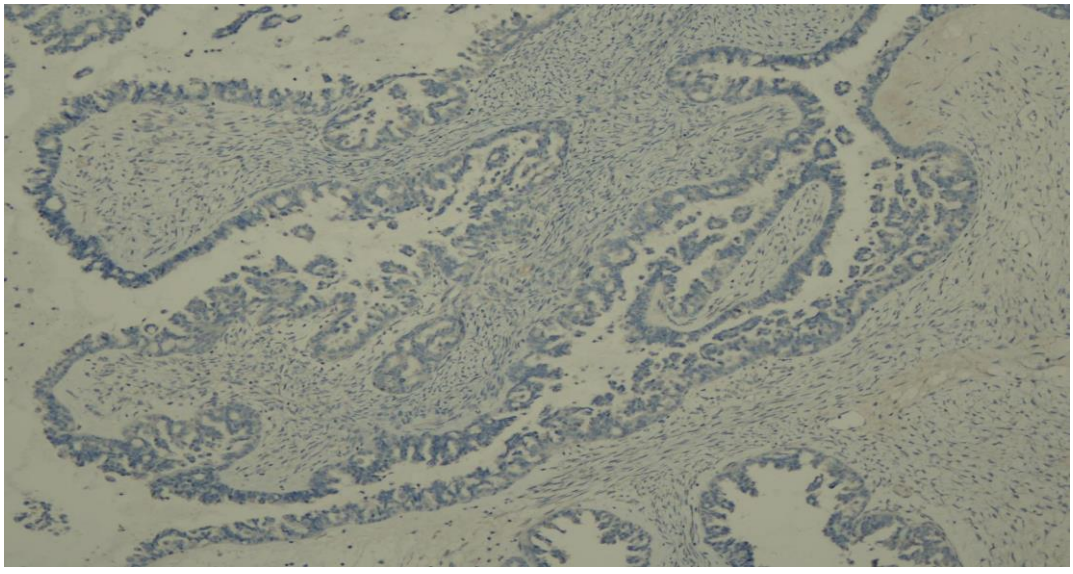
Boyanma Yoğunluğu / Skor

Yok / Negatif 0

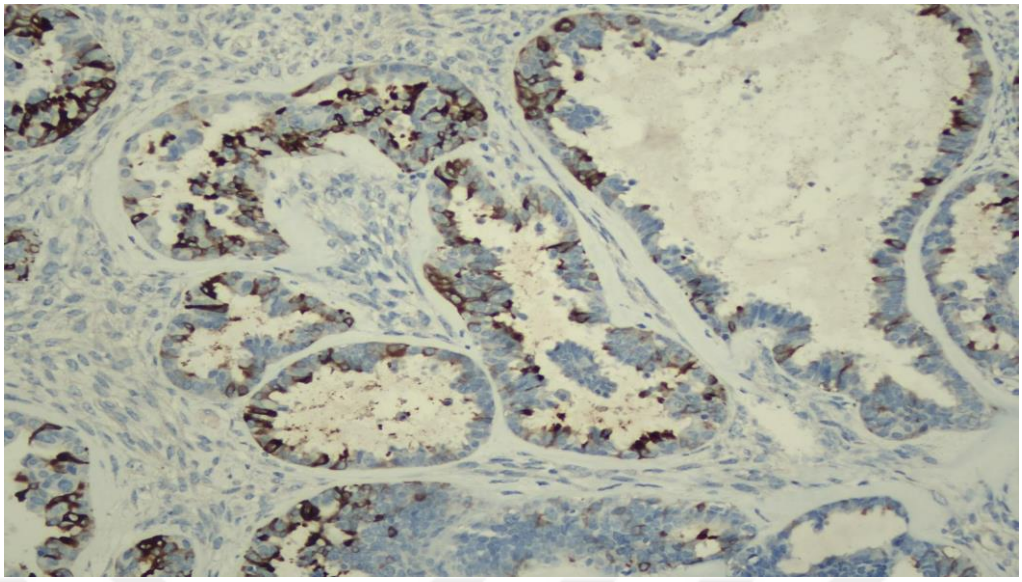
Zayıf Derecede / 1

Orta Derecede / 2

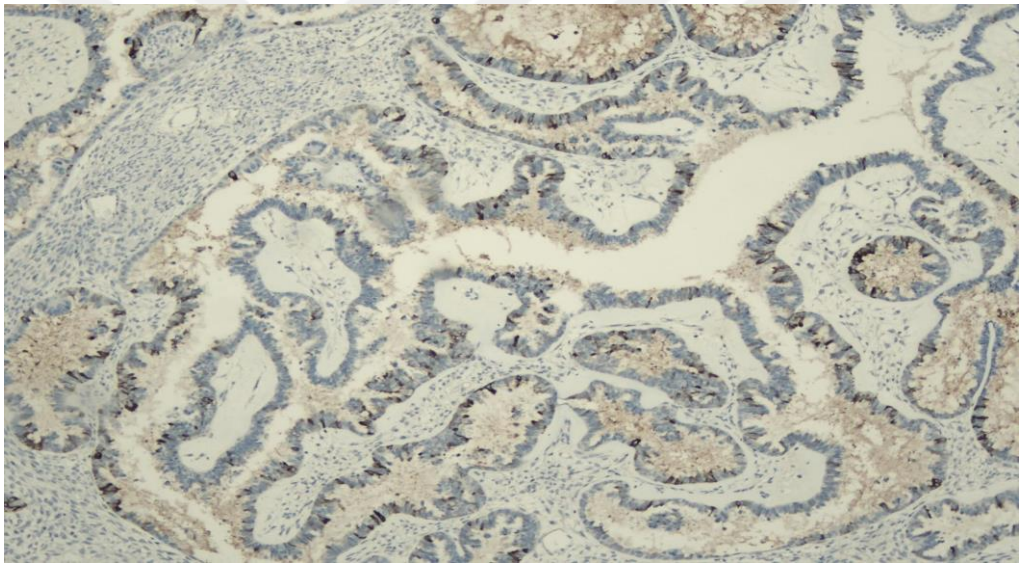
Güçlü Derecede / 3



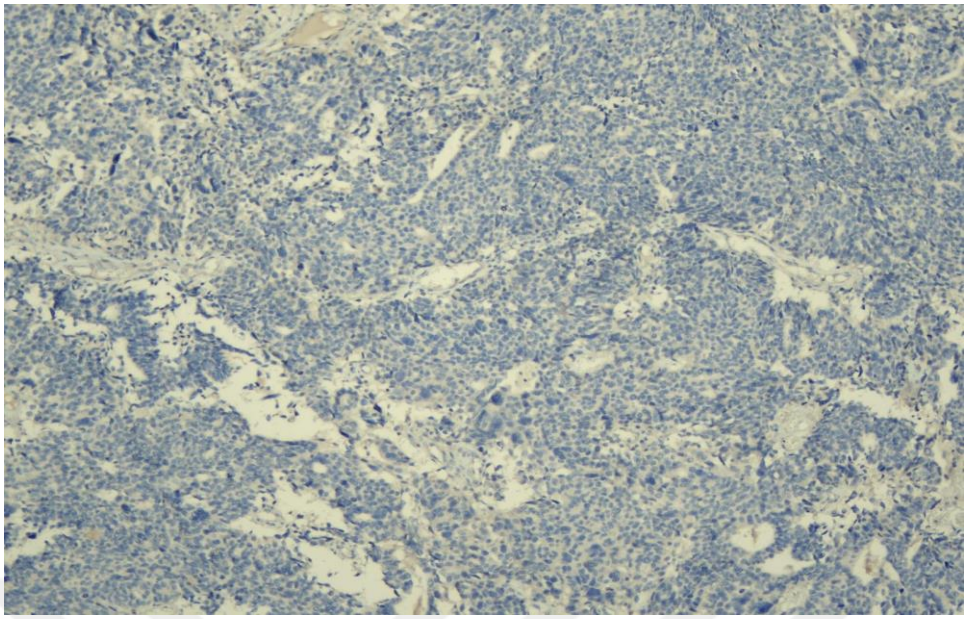
Şekil 2: OVGP*40 Negatif İmmunreaktivite



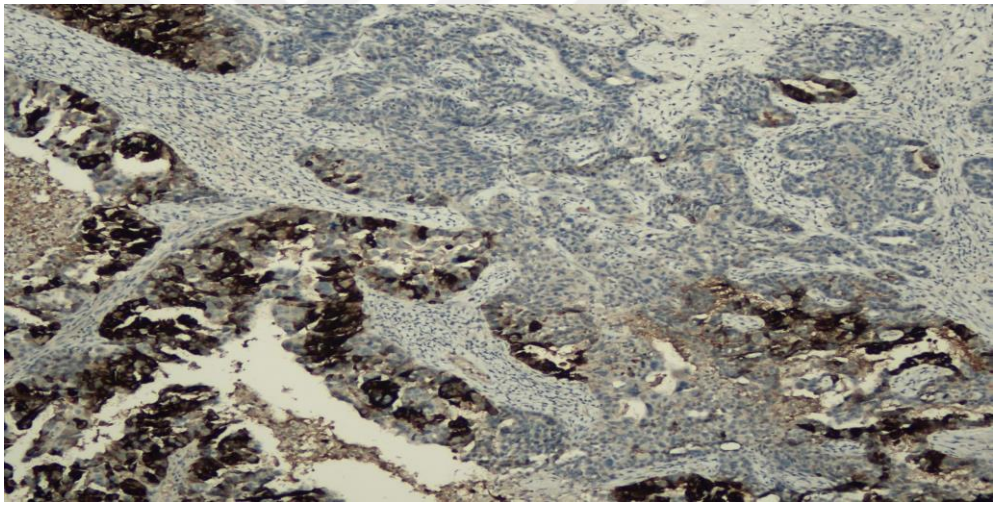
Şekil 3: OVGP*40 Kuvvetli İmmunreaktivite



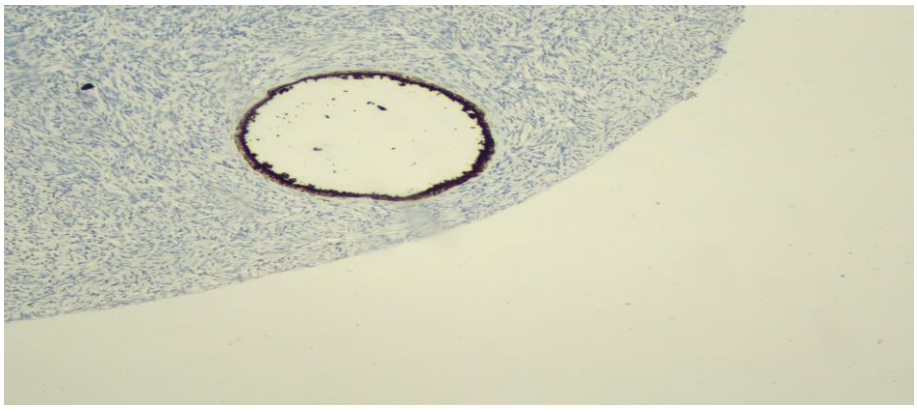
Şekil 4: OVGP*100 Fokal Orta Derecede İmmunreaktivite



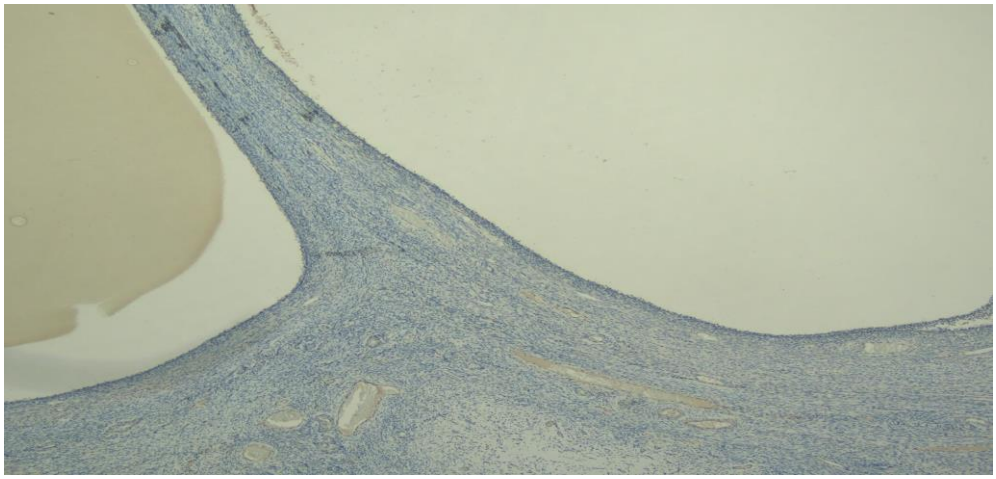
Şekil 5: OVGP*100 Negatif İmmunreaktivite



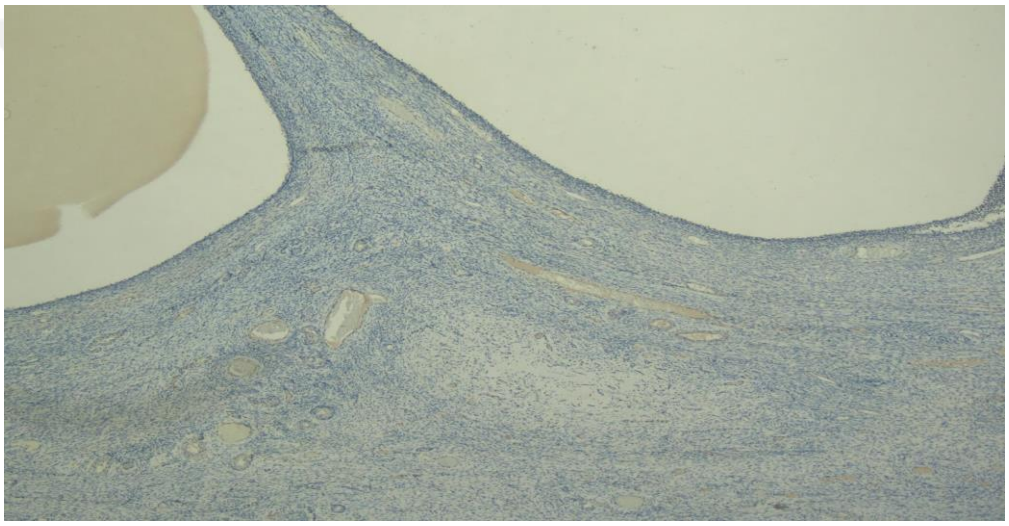
Şekil 6: OVGP*200 Kuvvetli İmmunreaktivite



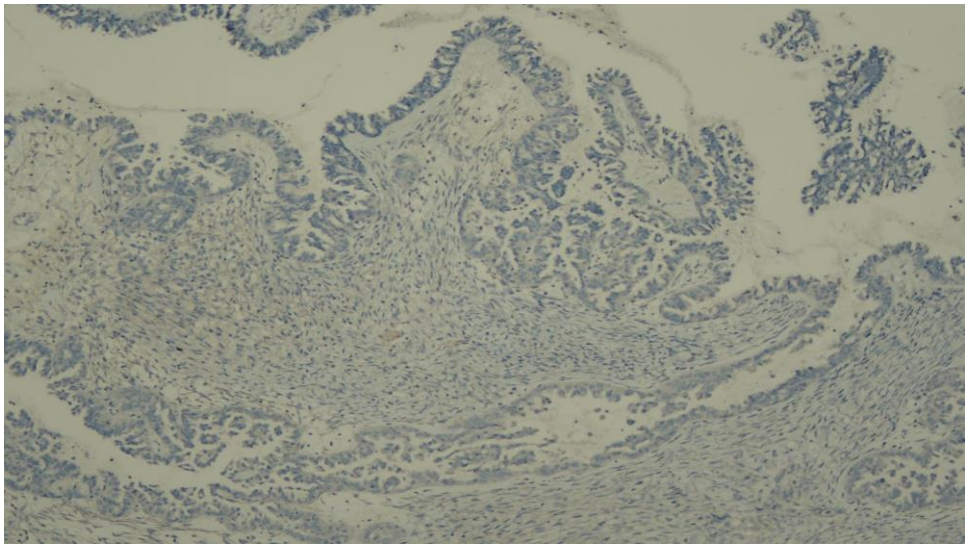
Şekil 7: OVGP*100 Kuvvetli İmmunreaktivite



Şekil 8: OVGP*100 Negatif İmmunreaktivite



Şekil 9: OVGP*100 Negatif İmmunreaktivite



Şekil 10: OVGP*100 Negatif İmmunreaktivite

3.5. İstatiksel analiz

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri SAS 9.4 programı (SAS Institute Inc. (2013). SAS® 9.4 Statements: Reference. Cary, NC: SAS Institute Inc.) kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler tanımlayıcı olarak raporlandı. Gruplar arası karşılaştırmalar icin, iki grup için Mann Whitney U-Testi, iki' den fazla grup için Kruskal Wallis H-Testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher's Exact Testi kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05' ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Salpingooferektomi materyali borderline seröz tümör olan 29 olgu, yüksek grade seröz epitelyal karsinom olan 30 olgu ve kontrol grubu olarak benign endikasyonlarla salpingooferektomi olmuş 30 olgu (n:30 premenopozal) çalışmaya dahil edildi. Çalışma toplam 89 hasta 3 grup olarak tamamlandı.

4. 1. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların tanımlayıcı özellikleri

Çalışma sonuçlarına göre, katılımcıların (n:89) yaş ortalaması 49.56 ± 11.99 olup, medyan yaşları 49 olarak belirlenmiştir.

Vücut kitle indeksi (BMI) değerleri incelendiğinde, katılımcıların (n:89) ortalama BMI değeri 28.07 ± 6.02 olarak bulunmuş ve medyan BMI değeri 27 olarak saptanmıştır.

OVGP-1 skorlarına ilişkin olarak, ortalama skor 1.15 ± 2.14 olup, medyan skor 0'dır ve skor dağılımı 0 ile 6 arasında değişmektedir.

Menopoz öncesi ve sonrası durumlarına bakıldığında, katılımcıların (n:89) %65.91' inin menopoz öncesi olduğu ve %34.09' unun menopoz sonrası olduğu belirlenmiştir.

Doğum sayıları incelendiğinde ise, katılımcıların (n:89) %14.12'sinin 0, %17.65'inin 1 ve %68.24'ünün ise 2 ve üzeri doğuma sahip olduğu görülmüştür.

OVGP_1 immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre, katılımcıların (n:89) %77.53'ünde 0-1%, %13.48'inde 1-50% ve %8.99'unda ise >50% boyama saptanmıştır.

OVGP1 ifadesi bakımından ise, katılımcıların (n:89) %75.28'i hafif, %3.37'si orta ve %21.35'i ise güçlü olarak değerlendirilmiş olup Tablo 15 te verilmiştir.

Tablo 15: Tum olgularin demografik ve klinik bulgularinin dagilimi

	Ortalama	Standard sapma	Medyan	Min-Max
Yas	49.56	11.99	49	22.0-81.0
BMI	28.07	6.02	27	19.00-58.00
Ovgp_1 score	1.15	2.14	0	0-6.00
	n	%		
Menapause				
Oncesi	58	65.91		
Sonrasi	30	34.09		
Parite				
0	12	14.12		
1	15	17.65		
2	58	68.24		
Ovgp_1_immunohisto boyama				
0-1%	69	77.53		
1-50%	12	13.48		
>50%	8	8.99		
Ovgp1				
Hafif	67	75.28		
Orta	3	3.37		
Kuvvetli	19	21.35		

4. 2. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Gruplara Göre Kendi İçerisinde Değerlendirilmesi

Çalışma sonuçlarına göre, katılımcıların yaş ortalaması 49.56 ± 11.99 olup, medyan yaşları 49 olarak belirlenmiştir. Vücut kitle indeksi (BMI) değerleri incelendiğinde, katılımcıların ortalama BMI değeri 28.07 ± 6.02 olarak bulunmuş ve medyan BMI değeri 27 olarak saptanmıştır. OVGP-1 skorlarına ilişkin olarak, ortalama skor 1.15 ± 2.14 olup, medyan skor 0' dır ve skor dağılımı 0 ile 6 arasında değişmektedir. Menopoz öncesi ve sonrası durumlarına bakıldığında, katılımcıların %65.91' inin menopoz öncesi olduğu ve %34.09' unun menopoz sonrası olduğu belirlenmiştir. Doğum sayıları incelendiğinde ise, katılımcıların %14.12' sinin 0, %17.65' inin 1 ve %68.24' ünün ise 2 ve üzeri doğuma sahip olduğu görülmüştür. OVGP-1 immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre, katılımcıların %77.53' ünde 0-1%, %13.48' inde 1-50% ve

%8.99' unda ise >50% boyama saptanmıştır. OVGP-1 ifadesi bakımından ise, %75.28' i hafif, %3.37' si orta ve %21.35' i ise güçlü olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 16: Karsinom Prognostik Risk Grupları ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

	Kontrol	BORDERLINE	YDSK	
	medyan (min-max)	medyan (min-max)	medyan (min-max)	p-value
Yas	49.0 (45.0-55.0)	40.0 (22.0-71.0)	58.0 (39.0-81.0)	**0.0003**
BMI	28.0 (19.0-41.0)	26.0 (19.0-58.0)	27.0 (19.0-38.0)	0.7967
Ovgp_1 score	0.0 (0.0-6.0)	0.0 (0.0-6.0)	0.0 (0.0-6.0)	**0.0021**
	n (%)	n (%)		p-value
Parite				**0.0015**
0	1 (3.33)	10 (35.7)	1 (3.7)	
1-2	4 (13.33)	6 (21.4)	5 (18.5)	
>2	25 (83.33)	12 (42.9)	21 (77.8)	
Menopoz				**<.0001**
Pre	30 (100.0)	19 (67.9)	9 (30.0)	
Post	0 (0.0)	9 (32.1)	21 (70.0)	
OVGP-1 immunohisto boyama				**0.0049**
0-1%	26 (86.67)	16 (55.2)	27 (90.0)	
1-50%	1 (3.33)	9 (31.0)	2 (6.7)	
>50%	3 (10.0)	4 (13.8)	1 (3.3)	
OVGP-1				**0.0087**
Hafif	24 (80.0)	16 (55.2)	27 (90.0)	
Orta	2 (6.67)	1 (3.5)	0 (0.0)	
Kuvvetli	4 (13.33)	12 (41.4)	3 (10.0)	

Analiz sonuçlarına göre, kontrol grubundaki katılımcıların yaş medyan değeri 49.0 (aralık: 45.0-55.0) iken, borderline grubunda 40.0 (aralık: 22.0-71.0) ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda ise 58.0 (aralık: 39.0-81.0) olarak belirlenmiştir (p=0.0003). BMI değerleri incelendiğinde, kontrol grubunda medyan 28.0 (aralık: 19.0-41.0), borderline grubunda 26.0 (aralık: 19.0-58.0) ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda 27.0 (aralık: 19.0-38.0) olarak bulunmuştur (p=0.7967). OVGP-1 skorlarına bakıldığında, kontrol, borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grupları için sırasıyla 0.0 (aralık: 0.0-6.0), 0.0 (aralık: 0.0-6.0) ve 0.0 (aralık: 0.0-6.0) medyan skorları tespit edilmiştir (p=0.0021).

Parite (doğum sayısı) açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda %3.33' ü 0, %13.33' ü 1-2 ve %83.33' ü >2 doğuma sahipken, borderline grubunda bu oranlar sırasıyla %35.7, %21.4 ve %42.9' dur. Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda ise %3.7, %18.5 ve %77.8 olarak belirlenmiştir (p=0.0015).

Menopoz durumu incelendiğinde, kontrol grubunun %100' ü pre-menopoz, %0' ı post-menopoz iken, borderline grubunda sırasıyla %67.9' u pre-menopoz, %32.1'i post-menopoz ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda %30.0'u pre-menopoz, %70.0'i post-menopozdur (p<.0001).

OVGP-1 immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre, kontrol grubunun %86.67' sinde 0-1%, %3.33' ünde 1-50% ve %10.0' unda >50% boyama saptanmıştır. Benzer şekilde, borderline grubunda bu oranlar sırasıyla %55.2, %31.0 ve %13.8, yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda ise %90.0, %6.7 ve %3.3 olarak bulunmuştur.

(p=0.0049). OVGP-1 ifadesi değerlendirildiğinde, kontrol grubunun %80.0' i hafif, %6.67' si orta ve %13.33' ü kuvvetli ifadeye sahipken, borderline grubunda bu oranlar %55.2, %3.5 ve %41.4 ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda %90.0, %0.0 ve %10.0 olarak belirlenmiştir (p=0.0087).

4. 3. Çalışmaya Dahil Olan Olguların Vaka(YDSK)/Kontrol Grubuna Göre Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 17. Kontrol ve vakaların (grup 2 ve 3 u bir arada vaka olarak dahil ettik) klinik ve demografik bulgular açısından karşılaştırılması

	Kontrol	Vaka (Borderline+ YDSK)	
	medyan (min-max)	medyan (min-max)	p-value
Yas	49.0 (45.0-55.0)	49.0 (22.0-81.0)	0.8654
BMI	28.0 (19.0-41.0)	27.0 (19.0-58.0)	0.5048
Ovgp_1 score	0.0 (0.0-6.0)	0.0 (0.0-6.0)	0.3851
	n (%)	n (%)	p-value
0	1 (3.33)	11 (20.0)	
1-2	4 (13.33)	11 (20.0)	
>2	25 (83.33)	33 (60.0)	
Ovgp_1_immunohisto boyama			0.1293
0-1%	26 (86.67)	43 (72.88)	
1-50%	1 (3.33)	11 (18.64)	
>50%	3 (10.0)	5 (8.47)	
Ovgp1			0.1944
Hafif	24 (80.0)	43 (72.88)	
Orta	2 (6.67)	1 (1.69)	
Kuvvetli	4 (13.33)	15 (25.42)	

Kontrol grubu ile vaka grubu (borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri) arasındaki karşılaştırmalara göre, yaş medyan değerleri sırasıyla 49.0 (aralık: 45.0-55.0) ve 49.0 (aralık: 22.0-81.0) olarak bulunmuş olup (p=0.8654). BMI değerleri incelendiğinde, kontrol grubu için medyan 28.0 (aralık: 19.0-41.0) iken, vaka grubu için bu değer 27.0 (aralık: 19.0-58.0) olarak saptanmıştır (p=0.5048). OVGP-1

skorlarına bakıldığında ise, kontrol ve vaka grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.3851).

Parite (doğum sayısı) açısından gruplar karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmustur. Kontrol grubunda %3.33' ü 0, %13.33' ü 1-2 ve %83.33' ü >2 doğuma sahipken, vaka grubunda bu oranlar sırasıyla %20.0, %20.0 ve %60.0 olarak belirlenmiştir (p=0.0477). OVGP-1 immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre, kontrol grubunun %86.67' sinde 0-1%, %3.33' ünde 1-50% ve %10.0' unda >50% boyama saptanmışken, vaka grubunda bu oranlar sırasıyla %72.88, %18.64 ve %8.47 olarak bulunmuştur (p=0.1293). OVGP-1 ifadesi değerlendirildiğinde, kontrol grubunun %80.0' i hafif, %6.67'si orta ve %13.33' ü kuvvetli ifadeye sahipken, vaka grubunda bu oranlar %72.88, %1.69 ve %25.42 olarak belirlenmiştir (p=0.1944).

4.4 Çalışmaya Dahil Edilen Borderline Seröz Epitelyal ve Yüksek Grade Seröz Epitelyal Kanseri Gruplarının Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi

Tablo 18: Prognostik Risk Gruplarının Kendi İçerisinde Demografik ve Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

	Borderline	Borderline	YDSK	YDSK	
	Ortalama (SS)	Medyan (Min-Max)	Ortalama (SS)	Medyan (Min-Max)	p-degeri
Yas	Ortalama (SS)	40.0 (22.0-71.0)	58.0 (11.36)	58.0 (39.0-81.0)	**0.0004**
ca125	42.06 (13.87)	49.0 (11.0-4921.0)	1191.6 (1856.0)	427.0 (18.0-8104.0)	**<.0001**
Takip suresi	258.0 (917.32)	481.0 (0-1247.0)	752.2 (425.2)	966.0 (19.0-1219.0)	0.1256
Nukse kadar gecen sure	564.7 (389.4)	567.5 (262.0-2920.0)	396.6 (146.7)	402.5 (141.0-681.0)	0.3775
Ovgp_1 score	1079.3 (1242.6)	0.0 (0.0-6.0)	0.43 (1.36)	0 .0 (0.0-5.0)	**0.0028**
	2.34 (2.68)	%	N	%	p-degeri
Parity	N				**0.0071**
0		35.7	1	3.7	
1-2	10	21.4	5	18.5	
>2	6	42.9	21	77.8	
Adneksiyal tutulum	12				**<.0001**
Yok		93.1	4	13.8	
Var	27	6.9	25	86.2	
Bcancer	2				1
Yok		92.9	23	95.8	
Var	13	7.1	1	4.2	
BRCA	1				1
Yok		66.7	8	66.7	
Var	2	33.3	4	33.3	
Extrapelvic peritoneal metastaz	1				
Yok		50	0	0	
Var	1	50	0	0	
Evre	1				**<.0001**
1		77.8	2	6.7	
2	21	3.7	2	6.7	
3	1	18.5	24	80	
4	5	0	2	6.7	
Malignant hücre	0				**0.0002**
Yok		96.4	13	52	
Var	27	3.6	12	48	
Menopoz	1				**0.004**
Oncesi	19	67.9	9	30	

Sonrasi	9	32.1	21	70	
Omentumda tutulum					**0.0008**
Yok	18	72	8	26.7	
Var	7	28	22	73.3	
Operation type					**0.001**
Primer	27	93.1	20	69	
İnterval	0	0	9	31	
Sekonder	2	6.9	0	0	
Over kanser					**<.0001**
Yok	23	85.2	7	23.3	
Var	4	14.8	23	76.7	

Borderline over kanseri ve yüksek grade seröz epitelyel over kanseri arasındaki karşılaştırmalara göre yaş değerleri incelendiğinde, ortalamalar sırasıyla 42.06 (standart sapma ± 13.87) ve 58.0 (standart sapma ± 11.36) olarak bulunmuştur. CA-125 seviyeleri bakıldığında, ortalamaları sırasıyla 258.0 (standart sapma ± 917.32) ve 1191.6 (standart sapma ± 1856.0) olarak saptanmıştır. Takip süresi değerleri için ise, ortalamaları sırasıyla 564.7 (standart sapma ± 389.4) ve 752.2 (standart sapma ± 425.2) olarak belirlenmiştir. Nüks süresi ise, ortalamaları sırasıyla 1079.3 (standart sapma ± 1242.6) ve 396.6 (standart sapma ± 146.7) olarak tespit edilmiştir. OVGP-1 skoru bakımından, ortalamaları sırasıyla 2.34 (standart sapma ± 2.68) ve 0.43 (standart sapma ± 1.36) olarak bulunmuştur. Parite (doğum sayısı) durumunda, sırasıyla %35.7 ve %3.7' lik oranlar kontrol edilirken, adneksiyal tutulum için %93.1 ve %13.8 oranları gözlemlenmiştir. Evre durumunda, %77.8 ve %6.7' lik oranlar saptanırken, malign hücre varlığı için %96.4 ve %52' lik oranlar bulunmuştur. Menopoz durumu incelendiğinde, sırasıyla %67.9 ve %30 oranları gözlemlenmiştir. Omentumda tutulum için %72 ve %26.7' lik oranlar tespit edilirken, operasyon tipi ve over kanseri varlığı açısından da farklılık gözlemlenmiştir (p-değerleri sırasıyla 0.001 ve <0.0001).

Tablo 19: Prognostik Risk Gruplarının Kendi İçerisinde Demografik ve Klinik Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

	Borderline	Borderline	YDSK	YDSK	
	N	%	N	%	p-degeri
Over kapsul					**<.0001**
Kapsulu asmamis	15	53.6	2	6.7	
Kapsulu asmis	7	25	24	80	
Kapsul fragmente	6	21.4	4	13.3	
Ovgp1					**0.004**
Hafid	16	55.2	27	90	
Orta	1	3.5	0	0	
Kuvvetli	12	41.4	3	10	
OVGP-1 immunohisto boyanma					**0.011**
0-1	16	55.2	27	90	
1-50	9	31	2	6.7	
>50	4	13.8	1	3.3	
Paraaortik lenfadenektomi					**0.0136**
Yok	14	93.3	12	54.6	
Var	1	6.7	10	45.5	
Pelvik lenfadenektomi					0.1713
Yok	15	83.3	14	60.9	
Var	3	16.7	9	39.1	
Prognosis					**0.0002**
Remisyon	21	95.5	10	47.6	
Nüks	0	0	10	47.6	
Progresyon	1	4.6	1	4.8	
Rezeksiyon tipi					**0.0237**
Komplet	29	100	24	80	
Optimal	0	0	4	13.3	
Suboptimal	0	0	2	6.7	
Statu					0.0525
Sag	28	100	25	83.3	
Olu	0	0	5	16.7	
Semptom					0.2522
Agri	20	86.9	17	65.4	
Siskinlik	2	8.7	6	23.1	
Non-spesifik	1	4.4	3	11.5	
Tedavi					**<.0001**
Yok	27	93.1	4	13.8	

Adjuvan KT	2	6.9	15	51.7	
Neoadjuvan KT	0	0	1	3.5	
Adjuvan ve Neoadjuvan KT	0	0	9	31	
Nuks tedavi					**0.0005**
KT	0	0	10	83.3	
Cerrahi	4	100	0	0	
KT ve cerrahi	0	0	2	16.7	
Uterin tutulum					**0.0017**
Yok	17	94.4	14	50	
Var	1	5.6	14	50	

Borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grupları arasında yapılan karşılaştırmalara göre, çeşitli klinik ve patolojik özelliklerde anlamlı farklılıklar görülmüştür. Örneğin, over kapsülü durumunda, borderline grubunda kapsülü aşmayan vakaların oranı %53.6 iken, yüksek grade seröz epitelyal over kanserinde bu oran %6.7 olarak tespit edilmiştir (p<.0001). OVGP-1 ifadesi açısından, hafif ifadeye sahip vakaların oranı borderline grubunda %55.2 iken, yüksek grade seröz epitelyal over kanserinde %90 olarak bulunmuştur (p=0.004). Benzer şekilde, OVGP-1 immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre de benzer farklılıklar gözlemlenmiştir (p=0.011).

Paraaortik lenfadenektomi yapılan vakaların oranı, borderline grubunda %93.3 iken, yüksek grade seröz epitelyal over kanserinde %54.6 olarak saptanmıştır (p=0.0136). Prognosis (prognoz) durumunda, remisyon oranı borderline grubunda %95.5 iken, yüksek grade seröz epitelyal over kanserinde %47.6 olarak belirlenmiştir (p=0.0002). Tedavi yaklaşımı açısından da önemli farklılıklar gözlemlenmiştir; örneğin, adjuvan kemoterapi uygulanan vakaların oranı, borderline grubunda %6.9 iken, yüksek grade seröz epitelyal over kanserinde %51.7 olarak tespit edilmiştir (p<.0001). Uterin

tutulum durumunda, vakaların %94.4' ünde tutulum olmadığı görülürken, yüksek grade seröz epitelyal over kanserinde bu oran %50 olarak saptanmıştır (p=0.0017).

Tablo 20: Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda yer alan bireylerin protein parametrelerinin menopoz durumuna göre boyanmasının değerlendirilmesi

	OVGP 1 boyanma			
	1	2	3	p-degeri
Menopoz				0.3621
Pre-menopoz	8 (88.9)	0 (0.0)	1 (11.1)	
Post-menopoz	19 (90.5)	2 (9.5)	0 (0.0)	

Tablo 21. Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda yer alan bireylerin protein parametrelerinin menopoz durumuna göre yoğunluğunun değerlendirilmesi

	OVGP 1 yoğunluk		
	1	3	p-degeri
Menopoz			1.000
Pre-menopoz	8 (88.9)	1 (11.1)	
Post-menopoz	19 (90.5)	2 (9.5)	

Tablo 22. Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda yer alan bireylerin protein parametrelerinin menopoz durumuna göre skor değerlendirilmesi

	OVGP 1 SCORE	
	Medyan (Min-Max)	p-degeri
Menopoz		1.000
Pre-menopoz	0.0 (0.0-3.0)	
Post-menopoz	0.0 (0.0-5.0)	

Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubundaki bireylerin protein parametreleri, menopoz durumuna göre değerlendirilmiştir. OVGP-1 boyanma sonuçlarına bakıldığında, pre-menopoz ve post-menopoz bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (p=0.3621). Benzer şekilde, OVGP-1 ifadesi açısından da menopoz durumuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=1.000).

OVGP-1 skoru medyan değerleri incelendiğinde ise, pre-menopoz ve post-menopoz bireyler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=1.000).

Tablo 23. Yüksek grade seröz epitelyal over kanseri grubunda yer alan bireylerin protein parametrelerinin kanser evre durumuna göre değerlendirilmesi

	OVGP 1 boyanma			
	1	2	3	p-degeri
Evre				1.000
1	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
2	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
3	21 (77.8)	2 (100.0)	1 (100.0)	
4	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	

OVGP-1 boyanma sonuçları, evre durumuna göre incelenmiştir. Evreler arasında OVGP-1 boyanma sonuçlarına ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=1.000). Evre 1, 2, 3 ve 4 için sırasıyla OVGP-1 boyanma sonuçları ve yüzdeleri şu şekildedir: Evre 1' de 2 (%7.4), Evre 2' de 2 (%7.4), Evre 3' te 21 (%77.8), Evre 4' te 2 (%7.4).

4.5. Verilerin İstastistiksel Analizi

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri SAS 9.4 programı (SAS Institute Inc. (2013). SAS® 9.4 Statements: Reference. Cary, NC: SAS Institute Inc.) kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler tanımlayıcı olarak raporlandı. Gruplar arası karşılaştırmalar icin, iki grup için Mann Whitney U-Testi, iki' den fazla grup için Kruskal Wallis H-Testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher's Exact Testi kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Adneksiyal kitlelerin bir bölümünü over kaynaklı kitleler oluşturur ve malign olanlarının ayırt edilmesi çok güçtür (238).

Kadınlarda en sık görülen 8. kanser over kanseridir, serviks ve endometrium kanserinden sonra en yaygın üçüncü jinekolojik malignitedir (169).

Kanserden ölümlerin sekizinci en sık nedeni over kanseridir. Over kanserinin beş yıllık sağkalım oranları % 45' in altındadır (12).

Olguların %75’ i ileri evrede Stage III-IV tanı almalarından dolayı tedavileri çok güç olmaktadır. Erken tanı için önerilebilen herhangi bir tarama olmaması nedeniyle; hastalarda sağkalımı etkileyen tek faktör cerrahi olarak tümör rezeksiyonunun başarısı ve bunun mümkünse ilk cerrahi girişim sırasında gerçekleşmesidir (238).

Over kanseri az sayıda erken semptom göstermesinden dolayı, ileri evrede ortaya çıkma ve buna bağlı olarak düşük sağkalım ile karakterizedir (8).

Çalışmada OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin hastaların klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca demografik olarak tanımlayıcı özelliklerin istatiksel olarak literatür bulgularıyla kıyaslanması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada yüksek gradeli ovaryan epitelyal tümör, borderline ovaryan epitelyal tümör ve benign nedenlerle opere edilmiş hastaların sağlıklı ve patolojik over doku örneklerinin immünohistokimyasal olarak OVGP-1 ekspresyon düzeyleri incelenmiştir.

Yüksek gradeli epitelyal seröz kanserin postmenopozal yaş grubunda sıklığı artmaktadır. Yüksek gradeli epitelyal seröz kanseri olgularının (n:30) %70’ i (n:21) postmenopozal dönemdedir. Çalışmada gruplar arası menopoz durumu ile istatiksel anlamlı farklılıklar olduğu bulunmuştur.

Parite (doğum sayısı) açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda(n:30) %3.33' ü 0, %13.33’ ü 1-2 ve %83.33' ü >2 doğuma sahipken, borderline grubunda(n:29) bu oranlar sırasıyla %35.7, %21.4 ve %42.9'dur. Yüksek grade seröz

epitelyal over kanseri grubunda(n:30) ise %3.7, %18.5 ve %77.8 olarak belirlenmiştir (p=0.0015).

Kontrol grubu(n:30) ile vaka grubu(borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri)(n:59) arasındaki karşılaştırmalara göre, yaş medyan değerleri sırasıyla 49.0 (aralık: 45.0-55.0) ve 49.0 (aralık: 22.0-81.0) olarak bulunmuş olup (p=0.8654).

BMI değerleri incelendiğinde, kontrol grubu(n:30) için medyan 28.0 (aralık: 19.0-41.0) iken, vaka grubu(borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri) (n:59) için bu değer 27.0 (aralık: 19.0-58.0) olarak saptanmıştır (p=0.5048).

OVGP-1 skorlarına bakıldığında ise, kontrol(n:30) ve vaka grupları(borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri)(n:59) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.3851).

Parite (doğum sayısı) açısından vaka(borderline ve yüksek grade seröz epitelyal over kanseri) (n:59) ve kontrol grubu (n:30) karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmustur.

Kontrol grubunda (n:30) %3.33' ü 0, %13.33' ü 1-2 ve %83.33' ü >2 doğuma sahipken, vaka grubunda(n:59) bu oranlar sırasıyla %20.0, %20.0 ve %60.0 olarak belirlenmiştir (p=0.0477).

6. SONUÇ

Over kanseri spesifik tarama ve tanı yönteminin olmaması, semptomlarının çoğunlukla ileri evrede ve müphem olması nedeniyle ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle moleküler düzeyde ve immünohistokimyasal düzeyde yapılan çalışmalar devam etmektedir. Hem görüntüleme teknikleri hem de serum belirteçleri kullanılarak preklinik ve hastalığın erken evrede taranması yoluyla over kanseri sonuçlarının iyileştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Elde edilen verilere göre; normal ovaryan doku, borderline seröz epitelyal tümör ve yüksek gradeli seröz epitelyal over karsinom dokusunda OVGP-1 ekspresyon düzeyleri ve ekspresyon gücü değişkenlik göstermektedir. Tek başına OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin ve ekspresyon gücünün salpingoooferektomi materyalinde seröz borderline tümör ve yüksek gradeli epitelyal seröz karsinom tümör varlığını saptamada ve prognoz tayininde etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKÇA

1.Terzic M, Aimagambetova G, Norton M, Della Corte L, Marín-Buck A, Lisón JF, vd. (2020). Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. J Obstet Gynaecol (Lahore) [Internet] 0(0):1–8.

2.Torre, L. A., Trabert, B., DeSantis, C. E., Miller, K. D., Samimi, G., Runowicz, C. D., ... & Siegel, R. L. (2018). Ovarian cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians, 68(4), 284-296.

3.Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 71(3), 209-249.

4.Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. CA: a cancer journal for clinicians, 72(1).

5. Gültekin, M., & Boztaş, G. (2014). Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 43, 12-32.

6.Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians, 65(2), 87-108.

7.Ayhan, A., & Dursun, P. (2004). Epitelial over kanserleri In: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A eds, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. İstanbul: Güneş kitabevi Lmd. Şti, 930-944.

8.Jacobs, I. J., & Menon, U. (2004). Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. Molecular & Cellular Proteomics, 3(4), 355-366.

9.Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians, 69(1), 7-34.

10.Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians, 68(1), 7-30.

11.Lacey, J. V., & Sherman, M. E. (2009). Ovarian neoplasia. Robboy's pathology of the female reproductive tract, 2, 601.

12.Webb, P. M., & Jordan, S. J. (2017). Epidemiology of epithelial ovarian cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 41, 3-14.

13.Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians, 68(1), 7-30.

14.Kipps, E., Tan, D. S., & Kaye, S. B. (2013). Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. Nature Reviews Cancer, 13(4), 273-282.

15. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. ve Jemal, A. (2014). Kanser istatistikleri, 2014. CA: klinisyenler için bir kanser dergisi , 64 (1).

16. Cronin, K. A., Ries, L. A., & Edwards, B. K. (2014). The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program of the National Cancer Institute. Cancer, 120, 3755-3757.

17. Jacobs, I. J., & Menon, U. (2004). Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. Molecular & Cellular Proteomics, 3(4), 355-366.

18. Zhao, Y. (2019). Döllenmenin Erken Olayları Sırasında Rekombinant Yumurta Kanalı Spesifik Glikoproteinin (OVGP1) Rolü (Doktora tezi, Queen's Üniversitesi (Kanada)).

17. Pinsky, P. F., Miller, E. A., Zhu, C. S., & Prorok, P. C. (2019). Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Journal of medical screening, 26(3), 127-134.

18. Paulsen, T., Kjaerheim, K., Kaern, J., Tretli, S., & Trope, C. (2006). Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. International Journal of Gynecologic Cancer, 16(Suppl 1).

19. Jacobs, I. J., & Menon, U. (2004). Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. Molecular & Cellular Proteomics, 3(4), 355-366.

20. Rodriguez, M., & Dubeau, L. (2001). Ovarian tumor development: insights from ovarian embryogenesis. European journal of gynaecological oncology, 22(3), 175-183.

21. Zhao, Y., Vanderkooi, S. ve Kan, FW (2022). Yumurta kanalına özgü glikoproteinin (OVGP1) gamet ve embriyoların biyolojik işlevlerini düzenlemedeki rolü. Histokimya ve hücre biyolojisi , 157 (3), 371-388.

21. Ayhan, A., Durukan, T., Günalp, S., Gürgan, T., Önderoğlu, L. S., Yaralı, H., & Yüce, K. (2008). Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi.

22. Ross, Michael H.; Pawlına, Wojciech (2014). Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. Çev. Ed: Baykal B, 2014, 6: 784-785.

23. Gartner, L. P., & Hiatt, J. L. (2006). Color textbook of histology e-book. Elsevier Health Sciences.

24. Sasano, H., & Sasano, N. (1989). What's new in the localization of sex steroids in the human ovary and its tumors?. Pathology-Research and Practice, 185(6), 942-948.

25. Ayhan, A., Durukan, T., Günalp, S., Gürgan, T., Önderoğlu, L. S., Yaralı, H., & Yüce, K. (2008). Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi.

26. Fritz, M.A. and L. (2011). Speroff, Clinical gynecologic endocrinology and infertility.,Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

26. Akbari, M. R., Zhang, S., Cragun, D., Lee, J. H., Coppola, D., McLaughlin, J., ... & Pal, T. (2017). Correlation between germline mutations in MMR genes and microsatellite instability in ovarian cancer specimens. Familial cancer, 16, 351-355.

27. Berek J. (2020). Reproductive Endocrinology. In: Berek and Novac's Gynecologic. P.192

28. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. (2010). Jinekolojik cerrahiye bakış: Y Ceylan, vd. (eds.). Williams Jinekoloji. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri, s.786-787.

29. Williams Jinekoloji, (2016). Kısım 5: 932,

30. Novak, E. (2007). Berek ve Novak'ın jinekolojisi. Lippincott Williams ve Wilkins.

31. Taylor, H. S., Pal, L., & Sell, E. (2019). Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins.

32. Hall DJ, Hurt WG. (1982). The adnexal mass. J Fam Pract, 14:135-7.

33. Hillard, P. A. (1998). Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA (eds). Novak Jinekoloji, 12. Baskı. Cev. Editoru: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 331-97.

34. Terzic, M., Aimagambetova, G., Norton, M., Della Corte, L., Marín-Buck, A., Lisón, J. F., ... & Cianci, A. (2021). Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 41(3), 340-347.

35. Eskander, R., Berman, M., & Keder, L. (2016). Evaluation and management of adnexal masses. Obstetrics and Gynecology, 128(5), e210-e226.

36. Muto, MG (2016). Adneksal kitlesi olan hastaya yaklaşım. Güncel (Ocak 2013) .

37. http://www.bsgdtphcm.vn/thamkhaotam/d/topic.htm?path=differential-diagnosis-of-the-adnexal-mass#H6

38.Rauh-Hain JA, Melamed A, Buskwofie A, Schorge JO. (2015). Adnexal mass in the postmenopausal patient. Clin Obstet Gynecol. 58(1):53-65. doi: 10.1097

38. Levine, D., Brown, DL, Andreotti, RF, Benacerraf, B., Benson, CB, Brewster, WR, ... & Smith-Bindman, R. (2010). US'de görüntülenen asemptomatik over ve diğer adneksal kistlerin yönetimi: Ultrasonda Radyologlar Derneği Mutabakat Konferansı Bildirisi. Radyoloji, 256 (3), 943-954.

39. Terzic, M., Aimagambetova, G., Norton, M., Della Corte, L., Marín-Buck, A., Lisón, J. F., ... & Cianci, A. (2021). Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 41(3), 340-347.

40. Toker, E. B., Özkul, A., & Yeşilbağ, K. (2022, December). Health Sciences Studies. In International Congress of Medical and Health Sciences Studies (p. 66).

41. Goff, B. A., Mandel, L., Muntz, H. G., & Melancon, C. H. (2000). Ovarian carcinoma diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 89(10), 2068-2075.

42. Sölétormos, G., Duffy, M. J., Hassan, S. O. A., Verheijen, R. H., Tholander, B., Bast, R. C., ... & Molina, R. (2016). Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers. International Journal of Gynecologic Cancer, 26(1).

43. Erbil M.K. (2007). Laboratuvar testleri ve klinik kullanımı GATA komutanlığı basımevi, Ankara ,2007 ss:123-27

44. Aggarwal, P., & Kehoe, S. (2010). Serum tumour markers in gynaecological cancers. Maturitas, 67(1), 46-53.

45. Andrew John Li, (2023). MD Adnexal mass: Role of serum biomarkers in diagnosing epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum.

46.https://www.uptodate.com/contents/adnexal-mass-role-of-serum-biomarkers-in-diagnosing-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-or-peritoneum. This topic last updated: Jan 11,

47. Bast Jr, R. C., Klug, T. L., John, E. S., Jenison, E., Niloff, J. M., Lazarus, H., ... & Knapp, R. C. (1983). A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. New England journal of medicine, 309(15), 883-887.

48. Yang, S. T., Chang, W. H., Chou, F. W., Liu, H. H., Lee, W. L., & Wang, P. H. (2023). Front-line chemo-immunotherapy for treating epithelial ovarian cancer: Part I CA125 and anti-CA125. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 62(6), 802-808.

49. Dochez, V., Caillon, H., Vaucel, E., Dimet, J., Winer, N., & Ducarme, G. (2019). Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. Journal of ovarian research, 12, 1-9.

50. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K042731.pdf (Accessed on August 20, 2012)

51. İdrisoğlu, C. (2022). Epitelyal over kanserli hastalarda sistemik inflamatuar indeks parametrelerinin platin direnci üzerine, nüks özelliklerine ve sağkalımlara etkisi.

52. El Bairi, K., Kandhro, A. H., Gouri, A., Mahfoud, W., Louanjli, N., Saadani, B., ... & Amrani, M. (2017). Emerging diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers for ovarian cancer. Cellular Oncology, 40, 105-118.

53. Ayhan A,Dursun P,Gültekin M,Taşkıran Ç. (2013). Jinekolojik Onkoloji, Güneş Kitabevi; 839-844

54. Jelovac, D. ve Armstrong, DK (2011). Yumurtalık kanserinin teşhis ve tedavisindeki son gelişmeler. CA: klinisyenler için bir kanser dergisi, 61 (3), 183-203.

55. Andrew John Li, (2023). MD Adnexal mass: Role of serum biomarkers in diagnosing epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum.
56. Barbara L. Hoffman, J.O.S., Lisa M. Halvorson, Cherine A. Hamid, Marlene M. Corton, Joseph I. (2016). Schaffer, Williams Gynecology. Third ed. Unites States of America: Mc Graw Hill.
57. Sørensen, S. S., & Mosgaard, B. J. (2011). Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. Dan Med Bull, 58(11), A4331.
58. Drapkin, R., Von Horsten, H. H., Lin, Y., Mok, S. C., Crum, C. P., Welch, W. R., & Hecht, J. L. (2005). Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. Cancer research, 65(6), 2162-2169.
59. Dini, M. M., & Miller, M. (1984). Biological markers in gynecologic cancers. An overview. IMJ. Illinois medical journal, 166(3), 166-171.
60. Murugaesu, N., Schmid, P., Dancey, G., Agarwal, R., Holden, L., McNeish, I., ... & Seckl, MJ (2006). Kötü huylu over germ hücre tümörleri: multimodalite tedavisinden sonra yeni prognostik belirteçlerin ve uzun vadeli sonuçların belirlenmesi. Klinik onkoloji dergisi, 24 (30), 4862-4866.
61. Allard, J., Somers, E., Theil, R., & Moore, R. G. (2008). Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology, 26(15_suppl), 5535-5535.
62. Huhtinen, K., Suvitie, P., Hiissa, J., Junnila, J., Huvila, J., Kujari, H., ... & Perheentupa, A. (2009). Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. British journal of cancer, 100(8), 1315-1319.
63.http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/220028-4403b1-02-Proposed%20HE4%20EIA%20Package%20Insert%20%20.pdf (Accessed on August 20, 2012).
64. Vázquez-Manjarrez, S. E., Rico-Rodriguez, O. C., Guzman-Martinez, N., Espinoza-Cruz, V., & Lara-Nuñez, D. (2020). Imaging and diagnostic approach of the adnexal mass: what the oncologist should know. Chinese Clinical Oncology, 9(5), 69-69.

65. Kaijser, J., Sayasneh, A., Van Hoorde, K., Ghaem-Maghami, S., Bourne, T., Timmerman, D., & Van Calster, B. (2014). Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update, 20(3), 449-462.

66. Yazbek, J., Raju, SK, Ben-Nagi, J., Holland, TK, Hillaby, K., & Jurkovic, D. (2008). Jinekolojik ultrasonografinin kalitesinin yumurtalık kanseri şüphesi olan hastaların yönetimindeki etkisi: randomize kontrollü bir çalışma. Lancet oncology , 9 (2), 124-131.

67. Utrilla-Layna, J., Alcázar, JL, Aubá, M., Laparte, C., Olartecoechea, B., Errasti, T., ... & Jurado, M. (2015). Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında üçüncü adım değerlendirmesi olarak üç boyutlu güç Doppler anjiyografisinin performansı. Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason , 45 (5), 613-617.

68. Aynacı, G. (2013). Adneksiyal kitlelerin benign malign ayrımında malignansi riski endeksine diğer parametrelerin katkısı.

69. Fleischer AC, Cullinan JA,Keple DM. Color Doppler Sonography of Pelvic Masses In:Fleischer AC, Manning F, Jeanty P,Romero R (eds). Sonography in Obstetrics and Gynecology. 5 th ed. Nashville: Appleton and Lange;791-8l3.

70. Jeong, Y. Y., Outwater, E. K., & Kang, H. K. (2000). Imaging evaluation of ovarian masses. Radiographics, 20(5), 1445-1470.

71. Thomassin-Naggara, I., Poncelet, E., Jalaguier-Coudray, A., Guerra, A., Fournier, L. S., Stojanovic, S., ... & Rockall, A. G. (2020). Ovarian-adnexal reporting data system magnetic resonance imaging (O-RADS MRI) score for risk stratification of sonographically indeterminate adnexal masses. JAMA network open, 3(1), e1919896-e1919896.

72. Smith, R.A., et al., (2017). Cancer screening in the United States, A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin, 2017. 67(2): p. 100-121

73. Van Calster, B., Van Hoorde, K., Valentin, L., Testa, AC, Fischerova, D., Van Holsbeke, C., ... & Timmerman, D. (2014). İyi huylu, sınırda, erken ve ileri evre invaziv ve sekonder metastatik tümörler arasında ayrım yapmak için ADNEX modelini kullanarak ameliyat öncesi yumurtalık kanseri riskini değerlendirme: prospektif çok merkezli tanı çalışması. Bmj , 349 .

74. Biggs, W. S., & Marks, S. T. (2016). Diagnosis and management of adnexal masses. American family physician, 93(8), 676-681.

75. Jacobs, I., Oram, D., Fairbanks, J., Turner, J., Frost, C., & Grudzinskas, J. G. (1990). A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 97(10), 922-929.

76. Testa, A., Kaijser, J., Wynants, L., Fischerova, D., Van Holsbeke, C., Franchi, D., ... & Timmerman, D. (2014). Strategies to diagnose ovarian cancer: new evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. British journal of cancer, 111(4), 680-688.

77. Moore, R. G., McMeekin, D. S., Brown, A. K., DiSilvestro, P., Miller, M. C., Allard, W. J., ... & Skates, S. J. (2009). A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecologic oncology, 112(1), 40-46.

78. Timmerman, D., Planchamp, F., Bourne, T., Landolfo, C., du Bois, A., Chiva, L., ... & Fotopoulou, C. (2021). ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE consensus statement on preoperative diagnosis of ovarian tumours. Facts, Views & Vision in Obgyn, 13(2), 107.

79. Kumari, S. (2018). Serum biomarker based algorithms in diagnosis of ovarian cancer: A review. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 33(4), 382-386.

80. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, Brewster WR, Coleman B, DePriest P, Doubilet PM, Goldstein SR, Hamper UM, Hecht JL, Horrow M, Hur HC, Marnach M, Patel MD, Platt LD, Puscheck E, Smith-Bindman R;(2010). Society of Radiologists in Ultrasound. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Ultrasound Q. 2010 Sep;26(3):121-31. doi: 10.1097/RUQ.0b013e3181f09099. PMID: 20823748

81. Van Calster, B., Van Hoorde, K., Froyman, W., Kaijser, J., Wynants, L., Landolfo, C., ... & Timmerman, D. (2015). Adneksal tümörlerin farklı alt tipleri arasında ayrım yapmak için IOTA grubundan ADNEX modelini uygulamaya yönelik pratik kılavuz. ObGyn'deki gerçekler, görüşler ve vizyon, 7 (1), 32.

82. Amor, F., Alcázar, J. L., Vaccaro, H., León, M., & Iturra, A. (2011). GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 38(4), 450-455.
83.https://radiopaedia.org/articles/ovarian-adnexal-reporting-and-data-system-ultrasound-o-rads-us
84. Basha, M. A. A., Metwally, M. I., Gamil, S. A., Khater, H. M., Aly, S. A., El Sammak, A. A., ... & Algazzar, H. Y. (2021). Comparison of O-RADS, GI-RADS, and IOTA simple rules regarding malignancy rate, validity, and reliability for diagnosis of adnexal masses. European radiology, 31, 674-684.
85. Reinhold, C., Rockall, A., Sadowski, E. A., Siegelman, E. S., Maturen, K. E., Vargas, H. A., ... & Thomassin-Naggara, I. (2021). Ovarian-adnexal reporting lexicon for MRI: a white paper of the ACR ovarian-adnexal reporting and data systems MRI committee. Journal of the American College of Radiology, 18(5), 713-729.
86. Van Calster, B., Valentin, L., Froyman, W., Landolfo, C., Ceusters, J., Testa, A. C., ... & Timmerman, D. (2020). Validation of models to diagnose ovarian cancer in patients managed surgically or conservatively: multicentre cohort study. Bmj, 370.
87. Pavlik, E. J., Ueland, F. R., Miller, R. W., Ubellacker, J. M., DeSimone, C. P., Elder, J., ... & van Nagell Jr, J. R. (2013). Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography. Obstetrics & Gynecology, 122(2 PART 1), 210-217.
88. Vrabie, CD, Petrescu, A., Waller, M. ve Dina, I. (2008). Yumurtalık tümörlerinin gelişiminde klinik faktörler ve biyobelirteçler. Rom J Morphol Embryol , 49 (3), 327-338.
89. Li, J., Fadare, O., Xiang, L., Kong, B., & Zheng, W. (2012). Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. Journal of hematology & oncology, 5, 1-11.
90. Kurman, R. J., & Shih, I. M. (2011). Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. Human pathology, 42(7), 918-931
91. Cannistra SA. (2004). Cancer of the ovary. N Engl J Med; 351:2519.
92. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, 5th ed, IARC, 2020.Vol4

93. Kurman, R. J., Ellenson, L. H., & Ronnett, B. M. (Eds.). (2011). Blaustein's pathology of the female genital tract (Vol. 1246). New York: Springer.
94. Carcangiu, M. L., Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., & Herrington, C. S. (2014). WHO classification of tumours of female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer.
95. Sankaranarayanan, R., & Ferlay, J. (2006). Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 20(2), 207-225.
96. Pal, T., Permuth-Wey, J., Kumar, A., & Sellers, T. A. (2008). Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. Clinical Cancer Research, 14(21), 6847-6854.
97. Meinhold-Heerlein, I., Fotopoulou, C., Harter, P., Kurzeder, C., Mustea, A., Wimberger, P., ... & Sehouli, J. (2015). Statement by the Kommission Ovar of the AGO: the new FIGO and WHO classifications of ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 75(10), 1021-1027.
98. Ellenson LH, Edyta CP. (2015).The Female Genital Tract. In: Vinay K, Abbas AK, Aster J, editors. Robbins & Cotran Pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia,
99. Longacre, T. A., Bell, D. A., Malpica, A., Kurman, R. J., Carcangui, M. L., Herrington, S., & Young, R. H. (2014). WHO classification of tumours of female reproductive organs.
100. Hauptmann, S., Friedrich, K., Redline, R. ve Avril, S. (2017). 2014 WHO sınıflandırmasında yumurtalık borderline tümörleri: gelişen kavramlar ve tanı kriterleri. Virchows arşivi, 470, 125-142.
101. Blaustein, A. (2011). Blaustein's pathology of the female genital tract. Springer Science & Business Media.
102. Ohishi, Y., Oda, Y., Kurihara, S., Kaku, T., Yasunaga, M., Nishimura, I., ... & Tsuneyoshi, M. (2009). Seröz borderline tümördeki hobnail benzeri hücreler eş zamanlı başlangıç halindeki berrak hücreli neoplazmaları temsil etmez. İnsan patolojisi, 40 (8), 1168-1175.
103. Bell, D. A., & Scully, R. E. (1990). Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. Human pathology, 21(4), 397-403.

104. Hannibal, C. G., Vang, R., Junge, J., Frederiksen, K., Kjaerbye-Thygesen, A., Andersen, K. K., ... & Kjaer, S. K. (2014). A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978–2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. Gynecologic oncology, 134(2), 267-273.

105. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2014.

106. Vang, R., Shih, IM ve Kurman, RJ (2009). Yumurtalık düşük dereceli ve yüksek dereceli seröz karsinomu: patogenez, klinikopatolojik ve moleküler biyolojik özellikler ve tanı sorunları. Anatomik patolojideki gelişmeler, 16 (5), 267-282.

107. Yemelyanova, A., Mao, T. L., Nakayama, N., Shih, I. M., & Kurman, R. J. (2008). Low-grade serous carcinoma of the ovary displaying a macropapillary pattern of invasion. The American journal of surgical pathology, 32(12), 1800-1806.

108. Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., ... & De Bono, J. S. (2009). Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. New England Journal of Medicine, 361(2), 123-134.

109. Heintz, A. P. M., Odicino, F., Maisonneuve, P., Quinn, M. A., Benedet, J. L., Creasman, W. T., ... & Beller, U. (2006). Carcinoma of the ovary. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 95, S161-S192.

110. Malpica, A., Deavers, M. T., Lu, K., Bodurka, D. C., Atkinson, E. N., Gershenson, D. M., & Silva, E. G. (2004). Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. The American journal of surgical pathology, 28(4), 496-504.

111. Malpica, A., Deavers, M. T., Tornos, C., Kurman, R. J., Soslow, R., Seidman, J. D., ... & Silva, E. G. (2007). Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. The American journal of surgical pathology, 31(8), 1168-1174.

112. Kuo KT, Guan B, Feng Y, et al. (2009). Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. Cancer Res, 69:4036.

113.. Bonome, T., Lee, J. Y., Park, D. C., Radonovich, M., Pise-Masison, C., Brady, J., ... & Birrer, M. J. (2005). Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary. Cancer research, 65(22), 10602-10612.

114.. Bodurka, D. C., Deavers, M. T., Tian, C., Sun, C. C., Malpica, A., Coleman, R. L., ... & Gershenson, D. M. (2012). Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. Cancer, 118(12), 3087-3094.

115.. Köbel, M., Kalloger, S. E., Huntsman, D. G., Santos, J. L., Swenerton, K. D., Seidman, J. D., & Gilks, C. B. (2010). Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. International Journal of Gynecological Pathology, 29(3), 203-211.

116. Nucci, MR, & Oliva, E. (2023). Tanısal Patoloji: Jinekolojik E-Kitap: Tanısal Patoloji: Jinekolojik E-Kitap. Elsevier Sağlık Bilimleri.

117. Zivanovic, O., Sima, C. S., Iasonos, A., Bell-McGuinn, K. M., Sabbatini, P. J., Leitao, M. M., ... & Chi, D. S. (2009). Exploratory analysis of serum CA-125 response to surgery and the risk of relapse in patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer. Gynecologic oncology, 115(2), 209-214.

118. Prat J,(2014). FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet; 124:1.

119. Erickson, B. K., Conner, M. G., & Landen Jr, C. N. (2013). The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. American journal of obstetrics and gynecology, 209(5), 409-414.

120. Gaitskell, K., Green, J., Pirie, K., Reeves, G., & Valerie Beral; on behalf of the Million Women Study Collaborators. (2016). Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. International Journal of Cancer, 138(5), 1076-1084.

121. Bookman, MA (2012). Epitelyal over kanserinde birinci basamak kemoterapi. Klinik obstetrik ve jinekoloji, 55 (1), 96-113.

122. Marko, J., Marko, K. I., Pachigolla, S. L., Crothers, B. A., Mattu, R., & Wolfman, D. J. (2019). Mucinous neoplasms of the ovary: radiologic-pathologic correlation. Radiographics, 39(4), 982-997.

123. Kurman, RJ ve Shih, IM (2008). Yumurtalık kanseri patogenezi: morfoloji ve moleküler biyolojiden alınan dersler ve bunların klinik etkileri. Uluslararası Jinekolojik Patoloji Dergisi, 27 (2), 151-160.

124. Chiesa, A. G., Deavers, M. T., Veras, E., Silva, E. G., Gershenson, D., & Malpica, A. (2010). Ovarian intestinal type mucinous borderline tumors: are we ready for a nomenclature change?. International journal of gynecological pathology, 29(2), 108-112.

125. Zaino, RJ, Brady, MF, Lele, SM, Michael, H., Greer, B., & Bookman, MA (2011). İleri evre yumurtalık mukus adenokarsinomu hem nadirdir hem de oldukça ölümcüldür: Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışması. Kanser, 117 (3), 554-562.

126. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, et al. (2020). What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. Dia.

127. Seidman, J. D., & Khedmati, F. (2008). Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. Archives of pathology & laboratory medicine, 132(11), 1753-1760.

128.Navarro Santana, B. F. (2023). Uso del sistema de imágenes de fluorescencia SPY élite en el cáncer de ovario. Estudio observacional. Papel de las ostomías de protección en la cirugía del cáncer de ovario. Metaanálisis y revisión sistemática (Doctoral dissertation).

129. De Leo, A., Santini, D., Ceccarelli, C., Santandrea, G., Palicelli, A., Acquaviva, G., ... & Pession, A. (2021). What is new on ovarian carcinoma: Integrated morphologic and molecular analysis following the new 2020 world health organization classification of female genital tumors. Diagnostics. 2021; 11 (4): 1–16. DOI: https://doi. org/10.3390/diagnostics11040697.

130. Schiavone MB, Herzog TJ, Lewin SN, Deutsch I, Sun X, Burke WM, Wright JD (2011). Natural history and outcome of mucinous carcinoma of the ovary. Am J Obstet Gynecol 205: 480-488.

131. Machado-Linde, F., Sánchez-Ferrer, M. L., Cascales, P., Torroba, A., Orozco, R., Silva Sánchez, Y., ... & Fiol, G. (2015). Prevalence of endometriosis in epithelial

ovarian cancer. Analysis of the associated clinical features and study on molecular mechanisms involved in the possible causality. Eur J Gynaecol Oncol, 36(1), 21-4.
132. Saglam O. (2022). Endometrioid carcinoma. PathologyOutlines.com website. https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorendometrioidcarcinoma.html. Accessed June 2nd, 2022.
133. Storey, D. J., Rush, R., Stewart, M., Rye, T., Al-Nafussi, A., Williams, A. R., ... & Gabra, H. (2008). Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. Cancer, 112(10), 2211-2220.
134. Köbel, M., Kalloger, S. E., Baker, P. M., Ewanowich, C. A., Arseneau, J., Zherebitskiy, V., ... & Gilks, C. B. (2010). Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible: a transcanadian study. The American journal of surgical pathology, 34(7), 984-993.
135. Tothill, R. W., Tinker, A. V., George, J., Brown, R., Fox, S. B., Lade, S., ... & Bowtell, D. D. (2008). Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. Clinical cancer research, 14(16), 5198-5208.
136. Delair DF KT, Köbel M, Shıh I. (2020). Clear cell cystadenoma and adenofibroma. In: Cheung AG, Gilks CB, Kim K-R, editors. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours. 5. ed. 2020.62
137. Driva, T. S., Schatz, C., & Haybaeck, J. (2023). Endometriosis-associated ovarian carcinomas: how PI3K/AKT/mTOR pathway affects their pathogenesis. Biomolecules, 13(8), 1253.
138. Uzan, C., Dufeu-Lefebvre, M., Fauvet, R., Gouy, S., Duvillard, P., Darai, E., & Morice, P. (2012). Management and prognosis of clear cell borderline ovarian tumor. International Journal of Gynecologic Cancer, 22(6).
139. Liu, H., Xu, Y., Ji, J., Dong, R., Qiu, H., & Dai, X. (2020). Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. Oncology letters, 19(3), 1947-1957.
140. Al-Barrak, J., Santos, JL, Tinker, A., Hoskins, P., Gilks, CB, Lau, H., & Swenerton, KD (2011). İleri veya tekrarlayan over berrak hücreli karsinomu olan kadınlarda palyatif tedavi sonuçlarını araştırmak. Jinekolojik onkoloji, 122 (1), 107-110.

141. Tan, D. S., & Kaye, S. (2007). Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. Journal of clinical pathology, 60(4), 355-360.
142. Jenison, E. L., Montag, A. G., Griffiths, C. T., Welch, W. R., Lavin, P. T., Greer, J., & Knapp, R. C. (1989). Clear cell adenocarcinoma of the ovary: a clinical analysis and comparison with serous carcinoma. Gynecologic oncology, 32(1), 65-71.
143. Veras, E., Mao, TL, Ayhan, A., Ueda, S., Lai, H., Hayran, M., ... & Kurman, RJ (2009). Yumurtalıkların kistik ve adenofibromatöz berrak hücreli karsinomları: patogenez ve davranışlarında farklılık gösteren belirgin tümörler: 122 vakanın klinikopatolojik analizi. Amerikan cerrahi patoloji dergisi, 33 (6), 844-853.
144. Yamamoto, S., Tsuda, H., Takano, M., Hase, K., Tamai, S., & Matsubara, O. (2008). Clear-cell adenofibroma can be a clonal precursor for clear-cell adenocarcinoma of the ovary: a possible alternative ovarian clear-cell carcinogenic pathway. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 216(1), 103-110.
145. Yamamoto, S., Tsuda, H., Takano, M., Kita, T., Kudoh, K., Furuya, K., ... & Matsubara, O. (2008). Trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin yumurtalık berrak hücreli karsinomunda ve onun olası öncüllerinde ekspresyonu. Modern Patoloji, 21 (2), 115-124.
146. Borah, T., Mahanta, R. K., Bora, B. D., & Saikia, S. (2011). Brenner tumor of ovary: An incidental finding. Journal of mid-life health, 2(1), 40-41.
147. Yoshida, M., Obayashi, C., Tachibana, M., & Minami, R. (2004). Coexisting Brenner tumor and struma ovarii in the right ovary: case report and review of the literature. Pathology international, 54(10), 793-797.
148. Roth, L. M., Dallenbach-Hellweg, G., & Czernobilsky, B. (1985). Ovarian Brenner tumors. I. Metaplastic, proliferating, and of low malignant potential. Cancer, 56(3), 582-591.
149. Nasioudis, D., Sisti, G., Holcomb, K., Kanninen, T., & Witkin, S. S. (2016). Malignant Brenner tumors of the ovary; a population-based analysis. Gynecologic oncology, 142(1), 44-49.
150. Ali, RH, Seidman, JD, Luk, M., Kalloger, S. ve Gilks, CB (2012). Yumurtalığın geçiş hücreli karsinomu, yüksek dereceli seröz karsinomla ilişkilidir ve kötü huylu

brenner tümöründen farklıdır. Uluslararası jinekolojik patoloji dergisi, 31 (6), 499-506.

151. Shappell, H. W., Riopel, M. A., Sehdev, A. E. S., Ronnett, B. M., & Kurman, R. J. (2002). Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. The American journal of surgical pathology, 26(12), 1529-1541.

152. Wu, C. H., Mao, T. L., Vang, R., Ayhan, A., Wang, T. L., Kurman, R. J., & Shih, I. M. (2012). Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. International journal of gynecological pathology, 31(4), 297-303.

153. Dubé, V., Roy, M., Plante, M., Renaud, MC, & Têtu, B. (2005). Mullerian tipi mukuslu over tümörleri: sınırda tümörler ve intraepitelyal, mikroinvaziv ve invaziv karsinomlar dahil 17 vakanın analizi. Uluslararası jinekolojik patoloji dergisi, 24 (2), 138-146.

154. Seidman, J. D., Soslow, R. A., Vang, R., Berman, J. J., Stoler, M. H., Sherman, M. E., ... & Copeland, L. J. (2004). Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. Human pathology, 35(8), 918-933

155. Rambau, P. F., McIntyre, J. B., Taylor, J., Lee, S., Ogilvie, T., Sienko, A., ... & Köbel, M. (2017). Morphologic reproducibility, genotyping, and immunohistochemical profiling do not support a category of seromucinous carcinoma of the ovary. The American Journal of Surgical Pathology, 41(5), 685-695.

156. Tafe, L. J., Garg, K., Chew, I., Tornos, C., & Soslow, R. A. (2010). Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. Modern Pathology, 23(6), 781-789.

157. Hollis, R. L., & Gourley, C. (2016). Genetic and molecular changes in ovarian cancer. Cancer biology & medicine, 13(2), 236.

158. Olszewska, H., Abacjew-Chmyłko, A., Sawicki, S., Olszewski, J., & Wydra, D. G. (2015). Conservative treatment of borderline ovarian tumors: the experience of one clinical center. Ginekologia Polska, 86(9).

159. Xiong, W., Cao, L. L., Jiang, L. P., Xia, H., & Liang, Z. Q. (2017). Clinical comparative analysis of comprehensive laparoscopic and laparotomic staging of early-stage epithelial ovarian cancer. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 52(2), 103-109.

160. Young, R. H. (2005). Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. Modern Pathology, 18, S81-S98.

161. Heilbrun, M. E., Olpin, J., & Shaaban, A. (2010). Imaging of benign adnexal masses: characteristic presentations on ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. Topics in Magnetic Resonance Imaging, 21(4), 213-223.

162. http://www.bsgdtphcm.vn/thamkhaotam/d/topic.htm?path=ovarian-germ-cell-tumors-pathology-clinical-manifestations-and-diagnosis

163.Vergara D, Merlot B, Lucot JP, et al.(2010). Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer. Cancer Lett. 2010;291(1):59-66.

164. Mutch, D.G. and J. Prat, (2014). FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer.

Gynecologic oncology, 133(3): p. 401-404.

165. Li J, Fadare O, Xiang L, Kong B, Zheng W. (2012). Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. Journal of hematology & oncology. ;5:8.

166. Kurman RJ, Shih Ie M. (2011). Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. Hum Pathol. 42(7):918-31

167. Kurman RJ, Shih Ie M. (2008). Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. Int J. Gynecol Pathol : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 27(2):151-60.

168. Naora H, Montell DJ. Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms. Nat Rev Cancer. 2005;5(5):355-66.

169. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71:209.

170. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. (2020). Epidemiology of ovarian cancer. Chin Clin Oncol. 9(4):47.

171. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. (2015). Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 65(2):87-108.

172. Şencan İ, Keskinkılıç B. (2017). Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2017.

173. Rooth, C., (2013). Ovarian cancer: risk factors, treatment and management. Br J Nurs, 22(17): p. S23-30.

174. Whittemore, A.S, Balise R.R, Pharoah P.D.P. (2004). Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Br J Cancer, 91(11): p. 1911-5.

175.Reade, C.J. (2014). The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. J Obstet Gynaecol Can, 36(2): p. 133-140.

176.Gharwan, H., K.P. Bunch, and C.M. (2015). Annunziata, The role of reproductive hormones in epithelial ovarian carcinogenesis. Endocr Relat Cancer, 22(6): p. R339-63.

177. Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, et al. (2019). Surface Epithelial Tumors of the Ovary. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein‟s Pathology of the Female Genital Tract. 7. ed.

178. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. (2017). Epidemiology of ovarian cancer: a review. Cancer Biol Med. 14(1):9-32.

179. Weiderpass, E. and J.E. (2015). Tyczynski, Epidemiology of patients with ovarian cancer with and without a BRCA1/2 mutation. Molecular diagnosis & therapy, 19 (6): 351-64

180. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins— Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol. 2016 Nov;128(5):e210-e226. doi: 10.1097/AOG.0000000000001768. PMID: 27776072.

181. Bulletins, A.C.o.P., (2009). Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Gynecol Oncol, . 113(1): p. 6-11.

182. Song H, Cicek MS, Dicks E, (2014). Harrington P, Ramus SJ, Cunningham JM, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. Hum mol genet. 23(17):4703-9.

183. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. (2016). Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. JAMA oncology. 2(4):482-90.

184. Lalwani N, P.S., Vikram R, Shanbhogue Ak, Huettner Pc, Fasih N, (2011). Histologic, Molecular, And Cytogenetic Features Of Ovarian Cancers. İmplications For Diagnosis And Treatment. Radiographics, 2011(31(3)): P. 625–46.

185. Folkins, A.K. and T.A. (2013). Longacre, Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. Histopathology, 62(1): p. 2-30.

186. Lee JH, Cragun D, Thompson Z, Coppola D, Nicosia SV, Akbari M, et al. Association between IHC and MSI testing to identify mismatch repair-deficient patients with ovarian cancer. Genetic testing and molecular biomarkers. 2014;18(4):229-35.

187. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. (2010) ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. N Engl J Med. 2010;363(16):1532-43.

188. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Iwaya K, Tamai S, Matsubara O. (2011). PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. J Pathol. 225(2):189-94.

189 Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. (2015). Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. Biomed Res Int. 2015:341723.

190. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. (2011). Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 108(44):18032-7.

191. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC.(2008). Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 11(3-4):301-21

192. Merritt, M.A., Et Al., (2013). Reproductive Characteristics İn Relation To Ovarian Cancer Risk By Histologic Pathways. Hum Reprod, 28(5): P. 1406-17.

193. Olsen, C.M., et al.,(2007). Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer, 43(4): p. 690-709.

194. Ness RB, Modugno F. (2006). Endometriosis as a model for inflammation-hormone interactions in ovarian and breast cancers. Eur J Cancer. 42(6):691-703.

195. Salvador S, Gilks B, Köbel M, et al. (2009). The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. Int J Gynecol Cancer. 19(1):58-64.
196. Clarke-Pearson Dl. (2009). Clinical Practice. Screening For Ovarian Cancer. The New England Journal Of Medicine.
197.http://www.bsgdtphcm.vn/thamkhaotam/d/topic.htm?path=epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-histopathology#H5702129
198. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 10:x16.
199. M. Cuatrecasas, L. Catasus, J. Jose´palacios, and J. Prat, (2009). "Transitional Cell Tumors of the Ovary A Comparative Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Analysis of Brenner Tumors and Transitional Cell Carcinomas," (Online). Available: www.gdb.org
200. Havrilesky, L.J., et al., (2008). Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. Gynecologic oncology, 110(3): p. 374-382
201.Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. (2010). SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. Gynecol Oncol. 119(1):7-17.
202.Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. (2021). Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2021;155:61-85.
203.Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Pfisterer J, et al. (2016) Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. Eur J Cancer. 66:114-24.
204. Gilks CB, Ionescu DN, Kalloger SE, Kobel M, Irving J, Clarke B, et al. (2008). Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. Hum Pathol. 39(8):1239-51.
205. Malkasian GD, Jr., Melton LJ, 3rd, O'Brien PC, Greene MH. (1984). Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary. Am j obstet Gynecol. 149(3):274-84.

206. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG. (1998). Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. Cancer. 82(5):893-901.

207. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, vd. (2014). Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiat between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: Prospective multicentre diagnostic study. BMJ. 349(October):1–14.

208. Lavin, P.T. Et Al. (1987). Ca125 For The Monitoring Of Ovarian Carcinoma During Primary Therapy. Obstet Gynecol, 69(2): P. 223-7.

209. Zhao D, Zhang F, Zhang W, Et Al. (2013). Prognostic Role Of Hormone Receptors İn Ovarian Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. Int J Gynecol Cancer 23:25.

210.Vencken P, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg MEL, Hooning MJ, et al. (Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. Ann Oncol.

211. Safra T, Borgato L, Nicoletto MO, Rolnitzky L, Pelles-Avraham S, Geva R, et al. (2011). BRCA mutation status and determinant of outcome in women with recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin. Mol Cancer Ther. 10(10):20.

212. Inci MG, Rasch J, Woopen H, Mueller K, Richter R, Sehouli J. (2021). ECOG and BMI as preoperative risk factors for severe postoperative complications in ovarian cancer patients: results of a prospective study (RISC-GYN-trial). Arch Gynecol Obstet. 304(5):132.

213. Hoskins Wj, Bundy Bn, Thigpen Jt, Omura Ga. (1992). The İnfluence Of Cytoreductive Surgery On Recurrence-Free İnterval And Survival İn Small-Volume Stage Iıı Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 47:159- 66.

214. Gaitskell K, Hermon C, Barnes I, Pirie K, Floud S, Green J, et al. (2022). Ovarian cancer survival by stage, histotype, and pre-diagnostic lifestyle factors, in the prospective UK Million Women Study. Cancer Epidemiol. 76:102074.

215. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2015). Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin.;65(1):5-29.

216. Hunn J, Rodriguez GC. (2012). Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. Clin Obstet Gynecol. Mar;55(1):3-23. doi: 10.1097/GRF.0b013e31824b4611. PMID: 22343225.

217. Rosenberg, L., et al., (1994). A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol, 139(7): p. 654-61

218. Kobayashi, H., et al., (2011). Risk of carcinoma in women with ovarian endometrioma. Front Biosci (Elite Ed), 2011. 3: p. 529-39

219. Schuler, S. et al. (2013). Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. Arch Gynecol Obstet, 287(6): p. 1187-204.

220. Soini, T., et al., (2014). Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. Obstet Gynecol, 124(2 Pt 1): p. 292-9.

221. Melamed A, Rizzo Ae, Nitecki R, Et Al. (2017). All-Cause Mortality After Fertility-Sparing Surgery For Stage I Epithelial Ovarian Cancer. Obstet Gynecol 130:71.).

222. T Onda*,1, H Yoshikawa2, T Yasugi1, M Yamada1, K Matsumoto1 and Y Taketani Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: a proposal for patient selection British J of Cancer (2005) 92,1026- 1032

223. Hess V. A'hern R. Nasiri N. et al, (2004). Mucinous Epithelial Ovarian Cancer: A Separate Entity Requiring Specific Treatment. J. Clin. Oncol. 15: Pp. 1040- 1044.

224. Bristow, R. E., Puri, I., ve Chi, D. S. (2009). Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecologic oncology, 112(1), 265-274.

225. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 363(10):943-53.

226. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA.(2012). Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. Cochrane Database Syst Rev. (8):CD005343.

227. (Banerjee ve Gore, 2012; Rocconi ve ark., (2021). Banerjee, S., ve Gore, M. (2012). Recent advances in systemic treatments for ovarian cancer. Cancer Imaging, 12(2), 305.

228.Orr B, Edwards Rp. (2018). Diagnosis And Treatment Of Ovarian Cancer. Hematology/Oncology Clinics Of North America.

229. Hengeveld EM, Zusterzeel PLM, Lajer H, et al. (2019). The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2019; 154:308.

230. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al.(2021). Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 19(2):191-226

231.Buhi WC. (2002). Characterization and biological roles of oviduct-specific, oestrogen-dependent glycoprotein. Reproduction. 123:355–62.

232. Rapisarda JJ, Mavrogianis PA, O'Day-Bowman MB, Fazleabas AT, Verhage HG. (1993). Immunological characterization and immunocytochemical localization of an oviduct-specific glycoprotein in the human. J Clin Endocrinol Metab. 76(6):1483-1488. doi:10.1210/jcem.76.6.8501154

233 Arias EB, Verhage HG, Jaffe RC. (1994). Complementary deoxyribonucleic acid cloning and molecular characterization of an estrogen-dependent human oviductal glycoprotein. Biol Reprod. 51(4):685-694. doi:10.1095/biolreprod51.4.685

234. Laheri S, Ashary N, Bhatt P, Modi D. (2018). Oviductal glycoprotein 1 (OVGP1) is expressed by endometrial epithelium that regulates receptivity and trophoblast adhesion. J Assist Reprod Genet. 35(8):1419-1429. doi:10.1007/s10815-018-1231-4

235. Mm W, A A, Hg V, et al. (2004). Gain of OGP, an estrogen-regulated oviduct-specific glycoprotein, is associated with the development of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 10(23). doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-1261

236. Woo MMM, Gilks CB, Verhage HG, Longacre TA, Leung PCK, Auersperg N. (2004). Oviductal glycoprotein, a new differentiation-based indicator present in early ovarian epithelial neoplasia and cortical inclusion cysts. Gynecol Oncol. 2004;93(2):315-319. doi:10.1016/j.ygyno.2004.01.047

237. https://link.springer.com/article/10.1007/s00418-021-02065-x

238. Sandri MT, Bottari F, Franchi D, Boveri S, Candiani M, Ronzoni S, et al. (2013). Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome. Gynecologic Oncology. Feb;128(2):233–8.