



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI'NDA 2000-2011 YILLARI
ARASINDA RAPORLANAN ENDOMETRİUM VE OVER
TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih ÇELİK

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI'NDA 2000-2011 YILLARI
ARASINDA RAPORLANAN ENDOMETRİUM VE OVER
TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih ÇELİK

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Gülgün ERDOĞAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. F.Şeyda KARAVELİ ve tez danışmanı hocam Doç.Dr. Gülgün ERDOĞAN olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Bana katlanmak zorunda kalan birlikte asistanlık yaptığım kardeşlerime, teknisyen ve idari personele, tezin istatistiksel çalışmasında yardımcı olan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalından sayın Deniz ÖZEL'e, tez verilerine katkılarından dolayı hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalından Uz.Dr. Tayfun TOPBAŞ'a,

Tabi ki benim bugünlere gelmemde en büyük katkısı ve desteğı olan annem ve babama, beni her konuda destekleyen her zaman yanımda olan eşim Nilgün'e, oğlum Metin ve kızım Nefise'ye, kayınvalidem Emine Üçyüz'e,

sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Çizelgeler Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Endometrial Karsinomlar	3
2.1.1. Endometrial kanserlerin morfolojik özellikleri	4
2.1.2. Endometrial kanserlerin morfolojik tipleri	4
2.1.3. Endometrial karsinomlarda derecelendirme	9
2.1.4. Endometrial karsinomlarda evreleme	10
2.1.5. Endometrial karsinomlarda prognostik faktörler	11
2.1.6. Malign mesodermal (Müllerian) mikst tümör	13
2.2. Over Yüzey Epitel Tümörleri	16
2.2.1. Over tümörleri etyolojisi ve epidemiyolojisi	16
2.2.2. Overin yüzey epitelyal tümörlerinin morfolojik tipleri	18
2.2.3. Over tümörlerinin sınıflandırılması	31
2.2.4. Over tümörlerinin TNM ve FIGO klasifikasyonu	33
2.2.5. Over kanserlerinde prognostik faktörler	34
3. HASTALAR VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	38
4.1. Endometrium	38
4.1.1. Tümör tiplerine göre klinikopatolojik parametrelerin incelenmesi	42
4.1.2. Tümör grade ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması	44
4.1.3. Tümör evreleri ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması	46
4.1.4. Uzak organ metastazı yapan tümörlerle klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması	46
4.1.5. Tümör tiplerine göre sağ kalım ilişkisi	47
4.1.6. Evre 1+2, Evre 3+4 arasında sağ kalım ilişkisi	48
4.1.7. 60 yaş ve 60 yaş üstü, 60 yaş altı hastaların sağ kalım ilişkisi	48
4.1.8. 40 yaş ve 40 yaş üstü, 40 yaş altı hastaların sağ kalım ilişkisi	49
4.1.9. Malign mikst Müllerian tümör ile ilgili klinikopatolojik parametrelerin incelenmesi	50

4.2. Over	50
4.2.1. Seröz adenokarsinom ve diğer karsinomların klinikopatolojik karşılaştırılması	56
4.2.2. Tümör evrelerinin klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırılması	58
4.2.3. Over kapsül bütünlüğünün klinikopatolojik parametrelerle incelenmesi	59
4.2.4. Tümör gradenin klinikopatolojik parametrelerle incelenmesi	60
4.2.5. Tümör omentum tutulumunun klinikopatolojik parametrelerle incelenmesi	61
4.2.6. 40 yaş ve 40 yaş üzeri, 40 yaş altı hastaların klinikopatolojik parametrelerle incelenmesi	62
4.2.7. Borderline tümörlerle ilgili klinikopatolojik parametreler	63
4.2.8. Seröz karsinom, borderline tümör ve diğer karsinomlar arasındaki sağ kalım analizi	63
4.2.9. Sağkalım süresi analizi	64
4.2.10. Tümör uzak organ metastazı sağ kalım ilişkisi	65
4.2.11. Over kapsül bütünlüğü sağ kalım ilişkisi	65
4.2.12. Evre 1+2, evre 3+4 sağ kalım ilişkisi	66
4.2.13. 40 yaş üstü ve 40 yaş altı hastaların sağ kalım analizi	66
4.2.14. 60 yaş üstü ve 60 yaş altı hastaların sağ kalım analizi	67
5. TARTIŞMA	68
5.1. Endometrium	68
5.2. Over	72
6. SONUÇLAR	77
6.1. Endometrium	77
6.2. Over	80
7. ÖZET	85
8. ABSTRACT	87
9. KAYNAKLAR	89

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BBA	Büyük büyütme alanında
BMOT	Borderline müsinöz over tümörleri
EBMT	Endoservikal tip borderline müsinöz tümör
EH	Endometrial hiperplazi
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
HE	Hemotoksilen eozin
İBMT	İntestinal tip borderline müsinöz kistik tümör
İMK	İntestinal tip müsinöz karsinom
İMOT	İntestinal tip müsinöz over tümörleri
MMMT	Malign Mesodermal (Müllerian) mikst tümör
MOT	Müsinöz over tümörleri
MSI	Mikrosatellit instabilite
NOS	Not otherwise specified
PA	Paraaortik
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
PE	Pelvik
SCC	Squamous cell carcinoma
TAH+BSO	Total Abdominal Histerektomi + Bilateral salpingooferektomi
TCC	Transitional cell carcinoma
WHO	World Health Organization

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Klinikopatolojik değerler	39
4.2. Histopatolojik değerler	39
4.3. Histopatolojik değerler	42
4.4. Tümör tiplerinin 60 yaş altı, 60 yaş ve üstü hastalarla karşılaştırılması	42
4.5. Tümör tiplerinin myometriyal tümör invazyonlarıyla karşılaştırılması	43
4.6. Tümör tiplerinin evrelerle karşılaştırılması	43
4.7. Tümör tiplerinin omentum tutulumuyla karşılaştırılması	43
4.8. Tümör tiplerinin batin sıvısı tutulumu ile karşılaştırılması	44
4.9. Tümör tiplerinin tümör uzak metastazıyla karşılaştırılması	44
4.10. Tümör grade, myometriyal invazyonun karşılaştırılması	44
4.11. Tümör grade, tümör evre ve omentum tutulumu karşılaştırılması	45
4.12. Tümör grade, tümör uzak metastaz ve batin sıvısı tutulumunun karşılaştırılması	45
4.13. Tümör evre batin sıvısı tutulumu karşılaştırılması	46
4.14. Tümör evre lokal nüks karşılaştırılması	46
4.15. Tümör uzak organ metastazı myometriyal invazyon, batin sıvısı tutulumu karşılaştırılması	46
4.16. Tümör uzak organ metastazı ex, remisyonunda ve takipsiz hastalarla ilişkisi	47
4.17. Klinikopatolojik değişkenler	51
4.18. Histopatolojik değişkenler	52
4.19. Histopatolojik değişkenler	53

4.20.	Histopatolojik değişkenler	54
4.21.	Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların tümör lokalizasyonlarıyla karşılaştırılması	56
4.22.	Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların tümör grade ile karşılaştırılması	56
4.23.	Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların tümör evreleriyle karşılaştırılması	56
4.24.	Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların lenf düğümü metastazlarıyla karşılaştırılması	57
4.25.	Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların tümör omentum tutulumlarıyla karşılaştırılması	57
4.26.	Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların batın sıvısı tutulumlarıyla karşılaştırılması	57
4.27.	Tümör evresi tümör lokalizasyonunun karşılaştırılması	58
4.28.	Tümör evresi tümör grade karşılaştırılması	58
4.29.	Tümör evresi batın sıvısı tutulumu, lokal nüks, tümör uzak metastaz karşılaştırılması	59
4.30.	Over kapsül bütünlüğü, omentum tutulumu, grade karşılaştırılması	59
4.31.	Over kapsül bütünlüğü lokal nüks karşılaştırılması	60
4.32.	Tümör grade tümör omentum tutulumu, batın sıvısı tutulumunun karşılaştırılması	60
4.33.	Tümör grade tümör omentum tutulumu, batın sıvısı tutulumunun karşılaştırılması	60
4.34.	Tümör grade uzak metastaz karşılaştırılması	61
4.35.	Tümör omentum tutulumunun tümör lokalizasyonu, batın sıvısı tutulumu, uzak metastaz ile karşılaştırılması	61
4.36.	40 yaşı ve 40 yaşı üzeri, 40 yaşı altı hastaların tümör grade, tümör lokalizasyonu ile karşılaştırılması	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Tümör yaş ortalaması	38
4.2. Tümör oranları	40
4.3. Tümör tiplerine göre sağ kalım ilişkisi	47
4.4. Evrelere göre sağ kalım ilişkisi	48
4.5. 60 yaş ve 60 yaş üstü, 60 yaş altı hastaların sağ kalım ilişkisi	48
4.6. 40 yaş ve 40 yaş üstü, 40 yaş altı hastaların sağ kalım ilişkisi	49
4.7. Tümör batın sıvısı tutulumu sağ kalım ilişkisi	49
4.8. Tümör yaş ortalamaları	51
4.9. Tümör oranları	53
4.10. Seröz karsinom, diğer karsinomlar ve borderline tümörler arasındaki sağ kalım analizi	63
4.11. Sağkalım süresi analizi	64
4.12. Tümör lokalizasyonu sağ kalım ilişkisi	64
4.13. Tümör uzak metastazı sağ kalım ilişkisi	65
4.14. Over kapsül bütünlüğü sağ kalım analizi	65
4.15. Evre 1+2, evre 3+4 sağ kalım ilişkisi	66
4.16. 40 yaş ve 40 yaş üzeri, 40 yaş altı hastaların sağ kalım analizi	66
4.17. 60 yaş ve 60 yaş üzeri, 60 yaş altı hastaların sağ kalım analizi	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium karsinomları kadın genital sisteminin en sık görülen karsinomlarıdır (1,2). Dünya’da her yıl yaklaşık 150.000 yeni vaka tanı almaktadır. İnsidans siyahlara oranla beyazlarda 2 kat daha fazladır (2). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2008 yılı verilerine göre görülme oranı yüzbinde 8.6 olarak verilmiştir (3). En yüksek görülme sıklığı 55-60 yaş arası kadınlardır. Kırk yaşından genç kadınlarda sık görülmez (1). Obesite, nulliparite, polikistik ovarian sendrom endometrium karsinomlarında risk faktörüdür. Bu risk faktörlerinin insidansları 40 yaş ve altındaki yaşlarda daha yüksektir (4,5). Son yıllarda, klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar endometrial karsinogeneziste dualistik modelin varlığını ortaya koyan veriler sağlamıştır. Bu modelde, tip I ve tip II olmak üzere iki tip endometrial karsinom vardır (2,6). Tip I karsinom prototipi, en sık görülen endometrium karsinomu olan, endometrioid subtipidir. Premenapozal-perimenapozal beyaz kadınlarda görülür, karşılanmamış östrojen ve endometrial hiperplazi ile ilişkilidir (2,7). Östrojen sekrete eden tümörü olan kadınlarda, östrojen yerine koyma tedavisi alanlarda, postmenopozal kadınlarda adrenal ve ovaryan androjen prekürsörlerinden vücut yağında büyük miktarda östrojen sentezlenmesi ile artmış kanser riski vardır (8,9). Diğer düşük dereceli karsinomlardan, müsinöz ve skuamöz diferansiasyon gösteren endometrioid karsinomlarda, endometrial hiperplazi ve östrojenik stimülasyon ile ilişkili olup, tip 1 karsinomlardır. Tip II karsinomlar ise östrojenik stimülasyon ile ilişkili değildir ve genel olarak yüksek dereceli, derin invaziv tümörlerdir ve seröz karsinomlar bu gruba en iyi örnektir. Berrak hücreli karsinomların bazıları seröz karsinomlar ile aynı özellikleri paylaşmakta olup, Tip II karsinom olarak değerlendirilmektedir. Bununla beraber yeni bilgiler, berrak hücreli karsinomların heterojen bir grup olduğunu ve bazı özelliklerin Tip I tümörlerle örtüştüğünü belirtmektedir (2).

Over tümörleri kadınlarda sık görülen neoplazmlardır. Kadın genital sistem kanserlerinin %30’unu oluşturur. Güneydoğu Asya ve Afrika gibi az gelişmiş ülkelerde endometriyum ve serviks kanserlerinden sonra üçüncü sırada iken, sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde (Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda vb.) daha yüksek oranda görülür (10). Amerika Birleşik Devletleri’nde kadınlarda en sık görülen 6. kanserdir (10,11). Yılda 204.000 yeni vaka ve 125.000 ölüm

görülüyor (11). Kadınlarda görülen kanserlerin %6'sını oluşturur. Over kanserlerinde erken tanı oranı düşük olduğundan görülme sıklığı ile orantısız bir kanser ölüm riskine sahiptir (10). Kadın genital sistem kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturur. Bu tümörlerin %20'si benign olup, en sık 20-45 yaş arası genç kadınlarda görülürken malign tümörler 40-65 yaş arasındaki kadınlarda sıktır (1). Over kanserleri için risk faktörleri diğer genital tümörlere oranla daha belirsiz olsa da nulliparite, aile öyküsü ve kalıtsal mutasyonlar tümör gelişimine neden olur (1). Over kanserli kadınlarda prognoz kötüdür. Avrupa'da 5 yıllık yaşam oranı ortalama %32'dir (10).

Bizim amacımız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2000-2011 yılları arasında tanı almış uterus epitelyal tümörleri, mikst epitelyal ve mezenkimal tümörlerden malign müllerian mikst tümör ve overin yüzeyel epitelyal tümörlerinin 11 yıllık süre ile geriye dönük Hastanemiz veri tabanı (medi-pis, medi-soft, medi-hasta) ve Hastanemiz Kadın Doğum Bölümünden elde edilen hasta verileri incelenerek tümörlerin demografik, histopatolojik ve sağ kalım ilişkilerinin literatür verileriyle karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrial Karsinomlar

Endometrium karsinomları kadın genital sisteminin en sık görülen karsinomlarıdır (1,2). Dünya’da her yıl yaklaşık 150.000 yeni vaka tanı almaktadır ve kadınlarda görülen kanserler arasında 5. sıradadır. İnsidans siyahlara oranla beyazlarda 2 kat daha fazladır (2). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2008 yılı verilerine göre görülme oranı yüzbinde 8.6 olarak verilmiştir (3). En yüksek görülme sıklığı 55-60 yaş arası kadınlardır. Kırk yaşından genç kadınlarda sık görülmez (1). Obesite, nulliparite, polikistik ovarian sendrom endometrium karsinomlarında risk faktörüdür. Bu risk faktörleri insidansları 40 yaş ve altındaki yaşlarda daha fazla görülür (3,4). Son yıllarda, klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar endometrial karsinogenezi dualistik modelin varlığını ortaya koyan veriler sağlamıştır. Bu modelde, Tip I ve Tip II olmak üzere iki tip endometrial karsinom vardır (2,6). Tip I premenapozal-perimenapozal beyaz kadınlarda görülür, karşılanmamış östrojen ve endometrial hiperplazi ile ilişkilidir (2,7). Östrojen sekrete eden tümörü olan kadınlarda, östrojen yerine koyma tedavisi alanlarda, postmenopozal kadınlarda adrenal ve ovaryan androjen prekürsörlerinden vücut yağında büyük miktarda östrojen sentezlenmesi ile artmış kanser riski vardır. Mikrosatellit insitabilite (MSI) ve PTEN tümör süpresör gen mutasyonu hiperplazi ve kanserde yaygındır (2,8,12). PTEN mutasyonu %30-50, MSI %28, PIK3CA gen %36-39, KRAS gen %26 ve CTNNB1 (b katenin) gen %13-22 olguda saptanmıştır (8,9). Ovaryan agenezisi olan ve hayatın erken dönemlerinde kastrasyon yapılanlarda ise EH ve kanser nadir görülür. Tüm bu bulgular endometriumda hiperplazi ve kanser arasındaki ilişkiyi destekler (1), müsinöz ve skuamöz diferansiasyon gösteren düşük dereceli endometrioid karsinom gibi düşük dereceli karsinomlar endometrial hiperplazi ve östrojenik stimülasyon ile ilişkili olup, Tip I karsinomlardır. Tip II genel olarak yüksek dereceli, derin invaziv, seröz ya da berrak hücreli karsinomlardır (2). Seröz tipte %90 oranda p53 tümör süpresör gen mutasyonu görülür. KRAS, PTEN mutasyonları nadirdir ve mikrosatellit insitabilite kesin olarak gösterilememiştir (1). Ekzojen ya da endojen hiperöstrojenizm ile ya da endometrial hiperplazi ile ilişkisizdir ve agresif davranış gösterir (13).

Herediter non polipozis kolorektal kanser sendromlu (Lynch sendrom) hastalar yaşamları boyunca %40-60 oranında endometrial kanser gelişme riski taşırlar. Herediter non polipozis kolorektal kanser sendromla ilişkili kanser sıklıkla endometrioid dışıdır. Herediter non polipozis kolorektal kanser sendromla ilişkili endometrioid karsinomlar sporadik endometrioid karsinoma göre histolojik olarak farklı özellik taşırlar (14).

Cowden sendromu otozomal dominant geçişlidir. PTEN gen mutasyonu içerir. Cowden sendromu'nda meme, tiroid ve endometriyum malignansilerinin görülme riski artar. Cowden sendromlu hastalarda endometriyum karsinomu gelişme riski %5-10 oranında izlenirken, genel popülasyonda %2,6'dır (2).

Endometrium karsinomu asemptomatik olabilir ama genellikle anormal vajinal kanama ve aşırı akıntı sık görülen klinik bulgularıdır (1).

2.1.1. Endometrial kanserlerin morfolojik özellikleri

Makroskopik olarak endometrium karsinomu lokalize, polipoid veya tüm endometrium yüzeyini kaplayan diffüz bir tümör olarak görülür (1). Özellikle kötü diferansiye olanlarda fokal hemoraji ve nekroz yaygındır. Sıklıkla hiperplazi veya polip eşlik eder (15). Yayılım genellikle doğrudan myometrium invazyonu ile uterus çevresindeki yapılara doğrudan komşuluk yoluyla gerçekleşir. Zamanla bölgesel lenf düğümlerine yayılan tümör, geç evrelerde akciğer, karaciğer, kemik ve diğer organlara metastaz yapabilir (1).

2.1.2. Endometrial kanserlerin morfolojik tipleri

Endometrial karsinomların DSÖ 2003 sınıflaması (13).

1. Endometrioid adenokarsinom
 - Skuamöz diferansiyasyon gösteren varyant
 - Villoglandüler varyant
 - Sekretuar varyant
 - Silyalı hücreli varyant
2. Müsinöz adenokarsinom
3. Seröz adenokarsinom
4. Berrak hücreli adenokarsinom
5. Mikst tip adenokarsinom
6. Skuamöz hücreli karsinom (SCC)

7. Transizyonel hücreli karsinom
8. Andiferansiye karsinom.

2.1.2.1. Endometrioid adenokarsinom

Endometrial karsinomun en sık görülen tipidir, tüm vakaların 3/4'ünden fazlasını oluşturur (2). Ortalama 59 yaşta çoğunlukla post menapozal kadınlarda görülür. 40 yaş altında %1-8 oranında endometriyum karsinomu izlenir (2,16). Otuz ve 15 yaş altında az sayıda vaka bildirilmiştir (2,17). Genç kadınlarda tümör genellikle düşük dereceli ve minimal invazivdir. Çoğu seride hastaların büyük kısmı polikistik over hastalığının (düzensiz menstrasyon, infertilite, obezite, hirsütizm) klinik bulgularını gösterir. Endometriyum yüzeyi kabarık, parlak, ten rengi izlenir. Tümör derin invaziv olduğunda genellikle ekzofitiktir. Nekroz çoğunlukla kötü diferansiye karsinomlarda izlenir. Endometrioid olarak adlandırılmasının nedeni proliferatif fazdaki endometriumu benzemesidir (2). Çoğunluğu küboidal veya alçak kolumnar epitelle döşeli iyi diferansiye, irregüler kompleks glandüler yapılardan oluşur. Glandüler yapılar birbirinden ince bir stromayla ayrılır ya da tamamen sırt sırtadır (13). Endometrioid karsinom PANCK, EMA, CA125, BerEP4 ve B72.3 eksprese eder. CEA ile nadir olarak apikal membranlarda boyanma izlenir, müsinöz differansiyasyon gösterenlerde daha diffüz ekspresyon görülür. Yaklaşık tüm endometrioid karsinomlar CK7 ile pozitif, CK20 ile negatiftir. Nadiren müsinöz varyantlar CDX2 eksprese eder. Vimentin ile kuvvetli pozitiflik izlenir (2).

2.1.2.2. Skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid adenokarsinom

Endometrioid adenokarsinomlar, %10 ya da daha fazla değişen miktarlarda skuamöz diferansiyasyon gösteren neoplastik epitel içerirler (2). Skuamöz diferansiyasyon gösteren ya da göstermeyen endometrial adenokarsinomlar arasındaki fark klinik olarak önemli değildir. Yine de skuamöz diferansiyasyonu tanımak gereklidir. Skuamöz ya da morüler elemanlar (sitoplazmik sınırları belirgin olmayan, belirgin keratinizasyon göstermeyen hücrelerin sıklıkla yuvarlak kontürlü tabaka benzeri proliferasyonu) solid komponentin parçası sayılıp derece yükseltilmemelidir (13,18). İyi diferansiye tümörlerde skuamöz epitel kümeleri gland lümenlerinde sınırlıdır. Hücreler oval-iğsi şekilli olup intersellüler köprüleşmelere sahiptir. Keratin formasyonu sıktır. Mitoz nadirdir. Yüksek dereceli tümörlerde skuamöz kısım daha atipiktir ve gland dışına uzanır (2).

2.1.2.3. Villoglandüler karsinom

İkinci en sık görülen endometrioid adenokarsinom varyantıdır (13). Ortalama 61 yaşta görülür. Hafif-orta derecede atipi gösteren oval nükleuslu stratifiye kolumnar hücrelerle döşeli, ince santral korları olan villöz yapılar ile karakterizedir. Mitotik aktivite değişkendir. Anormal mitotik figür nadirdir. Myometrial invazyon genellikle yüzeyseldir. Endometrioid karsinomdan daha iyi diferansiyedir. Genellikle tipik endometrioid karsinomla birlikte bu nedenle endometrioid karsinomun varyantı sayılır (2,139).

2.1.2.4. Sekretuar karsinom

Oldukça nadirdir, endometrial kanserlerin sadece %1-2'sini oluşturur (2). Ortalama görülme yaşı 55-58'dir. Erken ya da orta sekretuar endometriuma benzer subnükleer ya da supranükleer sitoplazmik vakuol içeren hücrelerle döşeli, iyi gelişmiş glandlardan oluşur. Nükleus genellikle minimal atipi gösterir ve karsinom tanısı konfluent, kribriform yada villoglandüler paternle konur. Nükleus genellikle grade 1'dir (13).

2.1.2.5. Silyalı hücreli karsinom

Endometrioid karsinomun nadir bir varyantıdır. Genellikle 42-79 yaş aralığında görülür. Kribriform patern sergiler. Glandlar tubal epitele benzer silyalı, belirgin eozinofilik sitoplazmalı hücrelerle döşelidir. İrregüler nükleer membran, kaba kromatin ve belirgin nükleolus görülür. Çoğu endometrioid karsinom ile birlikte ara sıra müsinöz karsinomla birliktelik gösterir (2,13).

2.1.2.6. Müsinöz karsinom

Endoserviksin müsinöz karsinomuna benzer nadir bir tiptir. Endometrial karsinomların %1-9'unu oluşturur. 47-89 yaş aralığında izlenir (2). Endometrial karsinomların çoğu fokal müsin içerir ancak müsinöz karsinom bol miktarda müsin içeren, bazalde yerleşmiş nükleuslara sahip hücrelerden oluşur (13). Hücreler uniform, kolumnar olup, minimal stratifikasyon gösterir. Kribriform alanlar nadirdir. Müsin ile dolu kistik glandüler alanlar ve ekstraselüler, nötrofil içeren müsin gölcükleri ile çevrili papiller çıkıntılar tipiktir. Nükleer atipi hafif ya da orta derecededir. Mitotik aktivite belirgin değildir. Düşük dereceli ve minimal invaziv olma eğilimindedir. Prognoz çok

iyidir. İntrasitoplazmik müsin HE (hemotoksilen eozin) ile granüler, köpüksü görülürken, PAS, alcien blue, müsikarmen ile de ayrılabilir (2).

2.1.2.7. Seröz karsinom

Tip II endometrial karsinomdur (2,19). Genellikle yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometriumdan gelişir (2,20). Ortalama 60 yaşında görülmekle birlikte, 39-93 yaşları arasında izlenir. Overin seröz karsinomuna benzer papiller patern yaygın bulgusudur. Glandüler ve solid alanlar olabilir (2,13,21). Sıklıkla kompleks, geniş, kaba fibrovasküler koru döşeyen pleomorfik, belirgin atipi sergileyen epitelyal hücrelerden oluşur. Mitoz sıktır ve atipik mitozlar içerir. Psammom cisimcikleri %30-50 oranında görülebilir. Belirgin nükleer atipi her zaman vardır ve tümörü seröz karsinom olarak adlandırmak için gereklidir. Uterin ve adneksial, lenfatik ve damarlara invazyon gösteren oldukça agresif bir tümördür. Prognoz kötüdür (13).

2.1.2.8. Berrak hücreli karsinom

Tip II endometrial karsinomdur, görülme sıklığı %1-6 arasında değişir. Solid, papiller, tübüler ve kistik patern sergileyebilir. Solid patern eozinofilik hücrelerle karışık berrak hücre kitlelerinden oluşur (2,13). Papiller, tübüler ve kistik patern ise dominant olarak hobnail hücreler ve arada şeffaf ve eozinofilik hücreleri içerir. Papiller alanlarda psammom cisimcikleri görülebilir. Şeffaf sitoplazma glikojen varlığı nedeniyledir. Nükleer atipi her zaman belirgindir. Mitotik aktivite yüksektir, anormal mitozlar görülür. Yüksek grade'li olma ve derin invazyon yapma eğiliminde olup, agresif gidişlidir (2,22). Genellikle PanCK, EMA, CA125, BerEB4, B72.3, CK7 ve vimentin ekspresyonu görülür, CK20 ve WT1 genellikle negatiftir, CEA ile boyanma izlenmez. PR, ER tipik olarak negatiftir ve p53, p16 ve Ki67 ekspresyonu endometrioid ve seröz karsinom arasında intermediate grupta yer alır (2,23,24).

2.1.2.9. Mikst tip karsinom

Endometrial Tip I (endometrioid karsinom, onun varyantları ya da müsinöz karsinom) ve Tip II karsinomun (seröz ya da berrak hücreli) karışımından oluşur. Bu tanı için bir komponent, tümörün en az %10'unu oluşturmalıdır (13). Mikst seröz ve endometrioid karsinom en az %25 seröz komponent içerirse pure seröz karsinom gibi davranır (2).

2.1.2.10. Skuamöz hücreli karsinom

Herhangi bir yerde görülen SCC ile aynı özellikte primer endometrium karsinomudur. Ortalama 67 yaşında görülür. Endometrit, piyometra, endometriumun benign skuamöz metaplazisi ile ilişkilidir. Bu tanının verilebilmesi için aynı zamanda endometriumda adenokarsinom olmamalı, serviksin primer odak olmadığından emin olunmalıdır (2,25).

2.1.2.11. Transizyonel hücreli karsinom

Tümörün %90'dan fazlası ürotelyal/transizyonel hücelere benzer. Oldukça nadirdir. 15 vaka bildirilmiştir (26). Papiller ve polipoid olup, çapı ortalama 3.5 cm'dir. Sıklıkla grade 2-3'tür (14). Ortalama 62 yaşında 41-83 yaş arasında görülür. Yaşlı hastalarda görülür ve agresif davranış sergiler. Sıklıkla diğer bir karsinom tipiyle genellikle skuamöz, bazen endometrioid ya da seröz karsinomla birlikte (2,26).

2.1.2.12. Andiferansiye karsinom

Endometriyum adenokarsinomlarının %2'sinden azını oluşturur. Genellikle postmenapozal kadınlarda izlenir. Andiferansiye karsinom %50 oranda küçük hücreli (veya intermediate) tip, %50 oranında küçük hücreli dışı tip olarak ayrılır.

Küçük hücreli dışı andiferansiye tipte glandüler diferansiyasyon görülmez. Nöroendokrin diferansiyasyon minimal görülebilir veya görülmez. Bez yapılarının olmaması grade 3 endometriyum adenokarsinomlarından ayrılmasını sağlar. Tümör solid tabakalar halinde monoton, orta büyüklükte, orta derecede atipi izlenen epitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Mitoz sık görülür. Rabdoid hücreler az sayıda vakada izlenmiştir.

Küçük hücreli andiferansiye karsinomlarda ortalama 60 yaşında izlenir. Klinik olarak agresif tümörlerdir. Tümör tabakalar, yuvalar ve rozetler yapan küçük ve orta büyüklükte, belirsiz sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu hücrelerden oluşur. Yüksek mitotik aktivite gösterir (14).

2.1.2.13. Diğer nadir endometrial kanser tipleri ve metastazları

Primer endometrium tümörü olarak camsı hücreli karsinom, yolk sac tümör, dev hücreli karsinom, koryokarsinom, adenoid kistik karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, Ewing sarkom, periferel primitif nöroektodermal tümör çok

nadir olarak bildirilmiştir. Meme karsinomu uterusu en sık metastaz yapan ekstrasjenital tümördür. Mide tümörü, malign melanom, akciğer tümörü, kolon tümörü, pankreas tümörü ve böbrek tümörü de gittikçe azalan sıklıkla uterusu metastaz yapabilir (2,13).

2.1.3. Endometrial karsinomlarda derecelendirme

Tümörün diferansiyasyon derecesi grade olarak da bilinmektedir. Endometrial karsinomlarda önemli bir prognostik göstergedir (15). Derecelendirme yapısal patern ve nükleer özelliklere göre yapılır. Yapısal grade solid alanların varlığına göre belirlenir. Nükleer derecelendirme nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı, nükleolusun boyutuna göre yapılır (2). Endometrial karsinomların derecelendirilmesi aşağıda verilmiştir (2,15).

2.1.3.1. Yapısal derecelendirme

Grade 1 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün %5'den azını oluşturur.

Grade 2 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün %6-50'sini oluşturur.

Grade 3 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün %50'den fazlasını oluşturur.

Skumöz diferansiyasyon alanları solid tümör alanları olarak sayılmamalıdır (15). Yapısal grade, belirgin nükleer atipi (nükleer grade 3) varlığında bir grade arttırılır (2). Seröz adenokarsinom ve şeffaf hücreli adenokarsinomlarda grade verilmez (15). Yapısal ve nükleer grade belirgin uyumsuzluk gösteriyorsa tümörün seröz karsinom olabileceğinden şüphelenilmelidir. Tümörün içinde belirgin yapısal grade farklılığı görülebilir (2).

2.1.3.2. Nükleer derecelendirme

Grade 1: Nükleus oval-yuvarlak, kromatin dağılımı düzgün, nükleus belirgin değildir.

Grade 2: İrregüler oval nükleus, kromatin kümelenmesi ve orta büyüklükte nükleolus dikkati çeker.

Grade 3: İri-pleomorfik nükleus, kaba kromatin ve iri düzensiz nükleolus izlenir (2,27).

2.1.4. Endometrial karsinomlarda evreleme

Önceleri uterin korpus tümörleri; uterusun ultrasonografik incelemesi, fraksiyone küretaj ve pelvik muayeneye dayanan tümör volüm ve yayılımının klinik olarak değerlendirilmesiyle evrelendirilmekteydi. 1988’de FIGO histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodu örneklerini değerlendirerek tümörleri uterusu sınırlılığı, uterin serviks ve pelvik organlara uzanımı, pelvis dışına ve uzak alanlara yayılımına göre dört evreye ayırmıştır (2,13).

2.1.4.1. Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 1988

Evre IA Tümör endometriumda sınırlıdır

Evre IB Tümör miyometriumun yarısından azını invaze etmiştir.

Evre IC Tümör miyometriumun yarısından fazlasını invaze etmiştir.

Evre IIA Tümör endoservikal glandları tutmuştur

Evre IIB Tümör serviks stromasını tutmuştur.

Evre IIIA Tümör serozayı, adneksleri tutmuştur ya da periton sitolojisi pozitifdir.

Evre IIIB Vajinal metastaz vardır.

Evre IIIC Pelvik-paraaortik lenf nodlarına metastaz vardır.

Evre IVA Mesane ve/veya barsak mukozası tutulmuştur.

Evre IVB İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodu ya da uzak metastaz vardır

20 yıl boyunca geçerliliğini koruyan FIGO 1988 evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir (2).

2.1.4.2. Endometrium korpus tümörlerinde patolojik evreleme, FIGO, 2009 (2)

IA: Miyometriyal invazyon yok ya da %50’den az

IB: %50 ya da daha fazla myometriyal invazyon

Evre II: Servikal stromal invazyon vara.

IIIA: Seroza ve/veya adneks invazyonu.

IIIB: Vajinal ve/veya parametriyal tutulum.

IIIC1: Pelvik lenf nodu metastazı

IIIC2: Paraaortik lenf nodu metastazı

IVA: Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu

IVB: Uzak metastaz; intraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastazı dahil.

a-Endoservikal gland katılımı evre 1 olarak kabul edilir.

b-Pozitif peritoneal sıvı sitolojisi ayrı olarak raporlanmalı, evreyi etkilemez.

2.1.5. Endometrial karsinomlarda prognostik faktörler

Evre: Hastalığın teşhis anında ne ölçüde olduğunu yansıtmaktadır.

Myometrial invazyon, adneksiyel tutulum, intraperitoneal metastaz, peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz tümörün evrelendirilmesinde önemlidir (2,13).

Histolojik Grade: Önemli bir prognostik göstergedir. Grade arttıkça 5 yıllık sağkalım oranı azalmaktadır (13). Evre 1 ve 2 endometrioid karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranları grade 1’de %92.1, grade 2’de %87.5, grade 3’de %74.5 bulunmuştur (2,28). Histolojik grade yaş, evre, myometrial invazyon derinliği gibi diğer prognostik faktörlerle büyük bir uyum gösterir (2).

Histolojik Tip: Biyolojik davranışın ve olası sağ kalım süresinin önemli bir göstergesidir (27). Seröz ve şeffaf hücreli tip daha agresiftir (18,29). Seröz karsinomlarda uterus dışına yayılım, derin myometrial invazyon ve vasküler invazyon sıktır. Şeffaf hücreli karsinomlar da oldukça agresif davranış sergiler (27). Prognoz açısından bakıldığında 5 yıllık sağ kalım oranları Tip 1 tümörler için %80-90 iken, Tip 2 tümörler için %10-30 oranındadır (30). Grade 1 endometrioid karsinomda, sekretuar karsinomda ise prognoz mükemmeldir (8).

Miyometrial İnvazyon: Myometrial invazyon derinliği düşük evreli olgularda bağımsız prognostik parametredir (27). İnvazyon derinliği arttıkça sağkalım oranları azalmaktadır (27).

Lenfovasküler İnvazyon: Endometrioid adenokarsinomlarda vasküler invazyon nadir olmasına rağmen sıklığı derin myometrial invazyon, agresif hücre tipleri ve azalmış histolojik diferansiasyonla birlikte artmaktadır. Lenfatik invazyon, myometrial invazyon derinliği ve histolojik grade, bağımsız olarak rekürrensin ve tümöre bağlı ölümün güçlü bir göstergesidir (2,27).

Periton Sitolojisi: Periton sıvısı pozitifliğinin sıklıkla, yüksek derece, derin myometrial invazyon ve ektrauterin yayılım gibi yüksek risk faktörleri ile birlikte görüldüğü, bağımsız prognostik faktör olmadığı ancak diğer yüksek risk faktörleri ile

birlikte saptandığı zaman prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu görüşü ağırlıktadır. Uterus içine sınırlı evre 1 ya da 2 tümörlerde tek başına periton sıvısı pozitifliğinin tedaviyi yönlendirmede etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle revize edilen FIGO evrelemede periton sıvısı pozitifliği Evre 3 kategorisinden çıkarılmış ve ayrıca belirtilmesi önerilmiştir (31).

Ploidi: Endometrial adenokarsinomların 2/3'ü diploid hücrelerden oluşurlar. Diploid tümörler daha az agresif hücre tipleri, yüzeysel invazyon, düşük histolojik grade diferansiasyon ile birlikte olma eğilimindedirler. Sağkalım süreleri daha uzundur (27,32).

Steroid Reseptörler: Endometrial karsinomların çoğu östrojen ve progesteron reseptörü içerir. Tümördeki steroid reseptör miktarı histolojik grade, FIGO evresi ve sağ kalım süresi ile korelasyon gösterir. Düşük rekürrens olasılığı ve uzun sağkalım süresinin göstergesidir (27). Ancak steroid hücre reseptörlerinin bağımsız prognostik faktör olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Son dönem yapılan çalışmalarda steroid reseptörleri ile sağ kalım arasında ilişki saptanmamıştır (33). Genel olarak bakıldığında steroid reseptörlerinin bağımsız bir prognostik parametre olmadığı, ancak özellikle östrojen reseptör varlığı ile myometrial invazyon derinliği ve diferansiasyon arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmektedir. Kronik östrojen stimülasyonu ile birlikte olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir (30).

Proliferasyon Markerları: Ki-67 seröz ve şeffaf hücreli karsinomda daha fazla eksprese edilir, grade ve mitoz ile korelasyon gösterir. PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) azalmış sağkalım oranının göstergesidir (34).

Bcl-2 ve Apoptoz Markerları: Bcl-2 basit endometrial hiperplazide yüksek miktarda eksprese edilirken atipik hiperplaziden adenokarsinoma doğru giderek azalır. Bcl-2 kaybı derin invazyon, negatif östrojen ve progesteron reseptör durumu, FIGO evresinin yüksekliği ve agresif hücre tipleri gibi kötü prognostik faktörler ve aynı zamanda rekürrens ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (27).

p53 Overekspresyonu: Tümör tipi, derecesi ve evresi ile ilişkilidir (35). Normal hücrelerde p53 proteini yüksek oranda bulunmaz, çünkü fizyolojik koşullarda ubiquitin aracılı proteoliz nedeniyle 20-30 dakika gibi çok kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Ultraviyole ışınları, radyasyon, kimyasal mutasyonlar veya viruslar nedeniyle mutasyona uğrayan p53 geni anormal p53 proteini üretmeye başlar. Yarılanma ömrü daha uzun olan

bu anormal p53 proteini hücre çekirdeğinde birikir (35). Endometrial karsinomların daha kötü prognozlu tipleri olan seröz ve berrak hücreli histolojik tiplerinde p53 mutasyonu endometrioid tipe göre daha yüksek oranda bulunmuştur (8,13,30,35).

HER2/*neu* Ekspresyonu: Bu onkogenin aşırı ekspresyonu kötü sağ kalım oranlarıyla birliktelik gösterir (35).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü: Bu markerın ekspresyonu mikroskopik grade ve kısa sağ kalım oranları ile korelasyon gösterir (30).

Mikrosatellit instabilite (MSI): Mikrosatellitler tekrarlayan DNA sekanslarıdır. Tekrarın sık olması nedeniyle replikasyon sırasında hasara daha açık bölgelerdir. DNA mismatch tamir genlerinde meydana gelen mutasyonlar mikrosatellit hasarlarının giderilememesi ile sonuçlanır. MSI sporadik endometrioid endometriyal karsinomlarda %30 oranında saptanmaktadır ve iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (36,37). MSI saptanan endometriyal karsinomlarda PTEN mutasyonu olasılığı daha fazla, aksine p53 mutasyonu daha azdır.

Anjiogenezis ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü: Tümörün büyümesi ve yayılımı yeni damar oluşumuna bağlıdır. Yeni damar oluşumu, tümör hücrelerinden, ekstraselüler matriksten ve konak hücrelerden salınan anjiogenik faktörlerle sağlanır. Yüksek mikrodamar yoğunluğu diğer risk faktörlerinden bağımsız önemli bir azalmış sağkalım göstergesidir (27).

Yaş, İrk ve Sosyoekonomik Düzey: Genç kadınlarda tümör daha az invaziv ve daha düşük derecede olma eğilimindedir. Beyaz kadınlarda prognoz daha iyidir (2).

2.1.6. Malign mesodermal (Müllerian) mikst tümör

Malign mesodermal (Müllerian) mikst tümör (MMMT) uterin malign tümörlerin %5'den azını oluşturur (38). Uterusda en sık korpusda, daha nadir olarak da serviksde lokalize olurlar. Bu tümörler sarkomlar içinde sınıflandırılmaktayken son yıllardaki klinik, patolojik ve biyolojik bulgular bu tümörlerin yüksek dereceli endometrial karsinomlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (39). MMMT'ler tanım olarak yüksek dereceli malign epitelial ve mezenkimal tümör komponentinden oluşur. Bu bifazik görünimleri nedeniyle histopatogenezi tartışmalıdır. İmmünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar genel olarak karsinosarkomların monoklonal olduğunu desteklemektedir ve bu tümörlerin metaplastik karsinomları temsil ettiği hipotezi büyük

oranda kabul edilmektedir. MMMT'lerden elde edilen hücre serileri epitelial, mezenkimal ya da her iki komponente farklılaşabilme yeteneğindedir (40).

Genellikle postmenapozal dönemde tanı konulmakla birlikte, genç kadınlarda da görülebilir (ortalama yaş 65) (13). MMMT için tanımlanan risk faktörleri endometrial karsinomlar için tanımlanan risk faktörleri ile benzerdir (obezite, nulliparite, eksternal östrojen kullanımı gibi) (41). Uzun süreli tamoksifen kullanımı da bu tümörlerin gelişimine katkıda bulunabilecek bir faktör olarak tanımlanmaktadır (42).

MMMT'ler tipik olarak polipoid olup tüm endometrial kaviteyi doldururlar. Birçoğu myometriumu invaze ederek uterus dışına yayılım gösterirken bazıları polip olarak kalır. Tümörün önemli kısmını kıkırdak ya da kemik oluşturuyorsa sert kıvamda olabilir. Nekroz ve kanama alanları içerebilir (38).

MMMT'ler malign epitelial ve mezenkimal elemanlardan oluşan bifazik tümörlerdir (2). Karsinomatöz ve sarkomatöz komponentler kolayca birbirinden ayrılabilir. Bazı olgularda komponentlerden biri oldukça az oranda olabilir ve olası yanlış tanıyı önlemek için tümörün çok sayıda örnekle incelenmesi önerilmektedir (38).

Histopatolojik olarak hem epitelial, hem mezenkimal tümör komponentleri yüksek derecelidir. Epitelial komponent endometrioid (sıklıkla skuamöz elemanlar eşlik eder) ya da nonendometrioid (seröz, şeffaf hücreli, daha az olarak müsinöz veya undiferansiye adenokarsinom) olabilir. Farklı çalışmalarda endometrioid karsinomların en sık görülen karsinomatöz komponent olduğu belirtilmekle birlikte (43) yakın dönemde yapılan çalışmalarda MMMT'lerde karsinomatöz komponentin en sık seröz karsinom ve spesifiye edilemeyen yüksek dereceli karsinomdan oluştuğu bildirilmektedir (44). Polipoid ve nonpolipoid MMMT'leri karşılaştıran bir başka çalışmada ise tüm seride nonendometrioid epitelial komponent baskın olmakla birlikte, polipoid olanlarda %90 oranında endometrioid diferansiyasyon saptanmıştır (45). Serviksten köken alan tümörlerde ise epitelial komponenti in situ ya da invaziv skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır. Daha az oranlarda ise adenokarsinom, adenoid bazal veya adenoid kistik karsinom görülebilmektedir. Tümöre komşu endometriumda endometrial hiperplazi ya da endometrial intraepitelial karsinom; komşu servikal epitelde ise skuamöz intraepitelial neoplazi izlenebilir.

Sarkomatöz komponent ise homolog ya da heterelog olabilir. Homolog ise yüksek dereceli undiferansiye sarkom, fibrosarkom ve daha az olarak leiomyosarkom veya

endometrial stromal sarkomdan oluşur. Heterolog mezenkimal komponent olguların yarısında görülebilir ve sıklıkla rabdomyoblastik veya kondroid diferansiyasyon gösterir. Daha az olarak da liposarkom, osteosarkom, nöral/nöroektodermal ve/veya angiomatoid diferansiyasyon saptanabilir (38). Servikal tümörlerde homolog sarkomatöz elemanlar ve miksoid değişiklikler oldukça baskın olabilir (14).

Hematoksilen-eozin kesitlerde iyi tanımlanamayan tümörün değişik komponentlerini saptamak için immünohistokimyasal belirleyiciler kullanılabilir. Genel olarak epitelial komponent pansitokeratin, epitelial membran antijen ve vimentin pozitif olup mezenkimal komponent vimentin pozitifdir, aktin ve desmin ekspresyonu da saptanabilir. Sarkomatöz komponent sitokeratin ve epitelial membran antijen pozitifliği gösterebilir. Homolog sarkom komponenti sıklıkla CD10 ve CD34 pozitifdir. Heterolog komponenti oluşturan rabdomyoblastik alanlar desmin ve myogenin pozitifdir (14).

MMMT’lerde p16 overekspresyonunda bildirilmektedir. 30 MMMT’de p16 ekspresyonu epitelial ve mezenkimal komponentde değerlendirilmiş endometrioid karsinom komponentinin %60, seröz karsinom komponentinin %100 oranında p16 ile yoğun olarak boyandığı saptanmıştır. Aynı çalışmada homolog sarkom alanlarının %61,5, heterolog sarkom alanlarının ise %78,6 oranında p16 pozitifliği gösterdiği saptanmıştır (46).

MMMT’lerin histogenezi ile ilgili olarak 3 ana teori ileri sürülmektedir (16):

Birinci teori olan “kollizyon teorisi”ne göre bu tümörler senkron biklonal tümörlerdir. İkinci teori “Kompozisyon teorisi” olup, buna göre stromal elemanlar nonneoplastiktir. Ancak metastazların sıklıkla malign epitelial ve mezenkimal komponentleri ya da sadece mezenkimal elemanları içerebilmesi nedeni ile bu teori terk edilmiştir. En çok kabul gören üçüncü “Kombinasyon teorisi”ne göre ise tüm elemanlar tek bir stem hücre klonundan köken almaktadır. Bu teoriye göre sarkomatöz komponent karsinom içinde subklonların gelişimi ile oluşmaktadır.

Epitelial ve mezenkimal komponentin mikrodiseksiyonundan sonra yapılan monoklonalite çalışmalarında birçok MMMT’de X kromozom inaktivasyon patterninin, bu tümörlerin monoklonal kökenli olduklarını destekleyecek şekilde, her iki komponentte de aynı olduğu saptanmıştır. Ancak %15 kadar olguda ise her iki komponentde farklar olduğunun görülmesi bazı olguların kollizyon tümörleri olabileceklerini destekleyen bir bulgudur (47).

MMMT'lerde moleküler değişiklikler ile ilgili veriler son derece az olup, az sayıda olgunun incelenmesine dayanmaktadır ve alışmalar MMMT'lerdeki genetik değişikliklerin nonendometrioid karsinomlara daha çok benzediğini göstermektedir. TP53 mutasyonları ve aşırı ekspresyonları olguların %60'ında görülmekle birlikte karsinomatöz komponentin Tip II karsinom olduğu durumda p53 pozitifliği immünhistokimyasal olarak %70'e çıkmaktadır (46).

MMMT'ler genellikle ileri evrede tanı alması nedeni ile son derece kötü prognozlu olup 5 yıllık yaşam oranı %35'den azdır (43). Lenfovasküler tümör invazyonu olması, myometrial invazyon derinliği, epitelial komponentin grade ve histolojik alt tipi erken klinik evredeki hastalarda occult metastazları tahmin etmede önemli faktörlerdir (43).

2.2. Over Yüzey Epitel Tümörleri

2.2.1. Over tümörleri etyolojisi ve epidemiyolojisi

Over tümörleri tüm dünyada kadınlarda 6. sıklıkla görülen neoplazmlardır. Kadınlarda görülen kanserlerin %6'sını oluşturur. Güneydoğu Asya ve Afrika gibi az gelişmiş ülkelerde endometriyum ve serviks kanserlerinden sonra üçüncü sırada iken, sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranda görülür (10). Over kanserlerinde erken tanı oranı düşük olduğundan görülme sıklığı ile orantısız bir kanser ölüm riskine sahiptir (10). Kadın genital sistem kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturur. Bu tümörlerin %20'si benign olup, en sık 20-45 yaş arası genç kadınlarda görülürken malign tümörler 40-65 yaş arasındaki kadınlarda sıktır (1).

Over kanserleri için risk faktörleri diğer genital tümörlere oranla daha belirsiz olsa da nulliparite, aile öyküsü ve kalıtsal mutasyonlar tümör gelişimine neden olur (1). Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalarda; gebelik, oral kontraseptif kullanımı, emzirme ve erken menapoz gibi nedenlerle ovülasyon sayısının azalmasının over kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Postmenapozal kadınlarda 10 yıldan fazla uzun süreli östrojen replasman tedavisi ise riski arttırmaktadır (10). Erken menarş, geç menapoz, gonadal disgenez, endometriyozis de risk faktörleri arasındadır (1).

Genetik faktörler incelendiğinde; 70 yaşın altında over kanseri olan kadınların %5'inde BRCA1 mutasyonu görülmüştür. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları olan kadınlarda 70 yaşına kadar over kanserine yakalanma riski %20-60'dır. Bu kanserlerin büyük kısmı seröz kistadenokarsinomlardır. Ayrıca over kanser hastalarının %30'unda

kötü prognozla ilişkili olan HER2/neu (ERB-B2) onkogeni ekspresyonu yüksek düzeydedir. Over kanserlerinin %50'sinde p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonları görülür (1). Over kanserli kadınlarda prognoz kötüdür. Avrupa'da 5 yıllık yaşam oranı ortalama %32'dir (10).

2.2.1.1. Overin yüzey epitelyal-stromal tümörleri

Bu grup tümörler overin en yaygın tümörleridir. Histolojik olarak bir veya daha fazla farklı tipte epitel ile değişen miktarda stroma içerirler (10). Bu tümörler için erken tanı yönteminin olmaması nedeni ile jinekolojik kanserler içinde en önemli ölüm nedenidir (8).

Yüzey epitelyal-stromal tümörler tüm over neoplazmlarının %30'unu oluşturur (10).

Yüksek parite ve oral kontraseptif kullanımı koruyucu faktörler iken postmenapozal kadınlarda 10 yıl veya daha fazla süreli yüksek dozda östrojen replasman tedavisi over kanser riskini arttırmaktadır. Batı stili yaşam, özellikle obezite artmış risk ile ilişkilidir (10).

Erken tanı için uyarı veren semptomlar ve tanısal bir testin olmaması nedeniyle hastaların %70'i ileri evrede tanı alır. Ultrasonografide solid ya da kistik lezyonların varlığı saptanabilse de ultrasonografi, manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi tetkikleri ile benign-borderline ve malign tümörlerin ayırımı mümkün değildir. Cerrahi eksplorasyon evrelemede standart yaklaşımdır (10).

Overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerinin orijini overi saran mezotelyal yüzey hücreleri ve/veya bu yüzeyin yüzeyel over korteksine invajinasyonu ile oluşan inklüzyon kistleridir (10). Yeni çalışmalar ışığında özellikle kalıtsal over karsinomu gelişme riski taşıyan BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan kadınların profilaktik amaçla yapılan salpingooferektomi materyallerinin incelenmesi sonucu elde edilen veriler incelendiğinde BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınların tubalarında %5-10 oranında "Seröz tubal intraepitelyal karsinom" saptanmış ve bunların %80'i fimbria yerleşimli bulunmuştur. BRCA1 veya 2 mutasyonu varlığında gelişen karsinomların çoğu yüksek dereceli seröz karsinom olarak görülmüştür. Over yüksek dereceli seröz karsinomlar ve seröz tubal intraepitelyal karsinomlarda benzer p53 mutasyonu vardır. Sporadik over seröz karsinomları ve periton seröz karsinomlarının %70'inde seröz tubal intraepitelyal karsinom saptanması, seröz karsinomlar ve tuba epitelinde bulunan sekretuar hücrelerin

benzer immunfenotipe sahip olması over seröz tümörlerinin tuba fimbriasından köken aldığı hipotezini desteklediği belirtilmiştir (48,49).

Genetik olarak BRCA1 gen mutasyonu (17. kromozomun uzun kolunda lokalize) ve BRCA2 gen mutasyonu (13. kromozomun uzun kolunda lokalize), Lynch tip II sendromu ve herediter nonpolipozis kolon kanseri olan hastalarda overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerine yatkınlık vardır (8,10).

Over kanserli hastaların yaklaşık %70-75'inde tanı anında pelvis dışına yayılım vardır.

Over kanserlerinin yayılımı lokal büyüme, intraabdominal ve/veya lenfatik yol ile olur. Kan dolaşımı ile yayılım nadirdir (10).

2.2.2. Overin yüzey epitelyal tümörlerinin morfolojik tipleri

2.2.2.1. Seröz tümörler

Seröz tümörler tüm over tümörlerinin %30'unu oluşturmaktadır. Epitelyal over tümörleri içerisinde en sık görülendir. Primer malign over tümörlerinin %40'ını oluşturur. Seroz tümörlerin %50-70'i benign, %10-15'i borderline ve %20-35'i malign formdadır. Benign tümörlerin %15-20'si, borderline tümörlerin %20-50'si ve invaziv seroz karsinomların %65'i bilateralidir. Benign ve borderline tümörler 4. ve 6. dekatta, invaziv seroz karsinomlar 5-7. dekadlarda (45-65) sık görülür.

Seröz tümörlerde görülen hücre tipleri, tuba uterina'nın sekretuar, silialı, interkalar ya da intraepitelyal vakuollü hücreleri şeklindedir (1,10).

2.2.2.2. Benign seröz tümörler

Benign seröz tümörler overin özellikle korteksinde veya yüzeyinde ortaya çıkar (%8). Özellikle yaşlı kadınlarda sıklıkla bilateralidir. Genellikle asemptomatiktir ve diğer jinekolojik hastalıkların ultrasonografi ile araştırılması sırasında tesadüfen bulunur. En yaygın semptomlar ağrı, vajinal kanama ve abdominal şişmedir. Kistik, papiller ve adenofibrom olmak üzere 3 şekilde görülür. Makroskopik olarak ortalama 10 cm çapında olmakla birlikte, 30 cm'ye kadar büyüyebilir. Genellikle unilokule, nadiren multilokule olur. Serozal inklüzyon kistleri ve over yüzeyindeki papiller yapılardan ayırım için lezyonun 1 cm'den büyük olması gerekmektedir. Dış yüzeyi düzgündür ve iç yüzünde küçük papiller çıkıntılar olabilir. Kistin içeriği sulu ve çok nadiren bulanık veya

kanlıdır. Adenofibromlar solid, kesit yüzü süngerimsi olup, renksiz sıvı içerir. Kistik adenofibromlar solid ve kistik alanlar içerir. Yüzey papillomları overin yüzeyinde değişen boyutlarda siğilimsi çıkıntılar olarak görülür (10).

2.2.2.3. Borderline seröz tümörler

Düşük malign potansiyelli over tümörü olarak da isimlendirilirler. Tümör sıklıkla asemptomatiktir; fakat nadiren abdominal şişme veya kistik tümörün torsiyonu ya da rüptürü esnasında ağrı olabilir. Seröz borderline tümörlü genç kadınlarda yüksek oranda infertilite görülür (10). Büyük multilokule kistik tümörlerdir. Kistin iç yüzü papiller yapılar içerir. %40–70 olguda dış yüze doğru ekzofitik olarak büyümüş papiller yapılar görülür. Solid büyüme adenofibromatoz borderline tümörlerde bulunur ve seyrekir. Nekroz ve kanama alanı içermezler. Seröz borderline tümörlerin evrelendirilmesinde karsinomlar için olan TNM/FIGO sistemi kullanılır (10). Seröz borderline tümörlerde epitel proliferasyonu, proliferatif spektrumun alt ucunda (fokal proliferatif aktivite gösteren seroz kistadenom) yer alırken mikropapiller seroz karsinom spektrumun yüksek gradeli ucunda bulunabilir. Seröz borderline tümörler tipik ve mikropapiller tip olarak ayrılır. Tipik olan form, seröz borderline tümörlerin %90'ını oluşturur. Papillalar fibrovasküler ve ödemli görünümündedir. Sıralanması artmış kolumnar hücreler ile döşelidir. Nükleer atipi hafif olup, mitoz 10 büyük büyütme alanında (BBA) 4'ü geçmez, bizar ve dev hücre görülmez. Psammom cisimcikleri ve stromal lenfositik infiltrasyon görülebilir; fakat stromal invazyon yoktur (10,50). Mikropapiller paternli borderline seroz tip ya da mikropapiller seroz karsinom olarak isimlendirilen tümörler küçük bir kısmı oluşturur (%5-10). Bu grupta ekzofitik büyüme, bilateralite ve peritoneal implantlar daha sık görülmektedir. Fibroblastik stromal komponentin belirgin olduğu adenofibrom ya da kistadenofibrom varyantlarında glandları ve/veya kistleri döşeyen epitelyum seröz borderline tümör görünümündedir (12). Stromadan zengin tümörlerde osseoz metaplazi görülebilir. Borderline tümörlerin %10'unda stromal mikroinvazyon görülür. Mikroinvazyon tümörün bir veya daha fazla odakta maksimal doğrusal boyutu 3 mm'yi veya 10 mm²'yi aşmayan invazyondur. Mikroinvazyon iki paternde görülür. Bunlar stromal reaksiyonun görülmediği ve inflame ya da miksoid stromanın bulunduğu paterndir. Borderline seröz tümörlerde mikroinvazyon prognozu değiştirmez. Peritoneal implantlar borderline seröz tümörlerde %20–59 oranında bildirilmektedir. Omentum

invaziv implantların en sık rastlandığı alandır. İnvaziv implantlar benign epitelyal inklüzyonlar ve endosalpingiozis odağından ayırt edilmelidir (10).

Lenf düğümü tutulumu paraaortik ve pelvik lenf nodları başta olmak üzere %20 oranında gösterilmiş olup, klinik seyir üzerine etkisi yoktur. p53 mutasyonu mikropapiller seröz tümörlerde rastlanmaz, buna karşın invaziv seröz karsinomlarda %88'dir. Seröz borderline tümörlerin yaklaşık %95'i diploid DNA histogramı gösterir. Borderline seröz tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %90–95, 10 yıllık sağ kalım %75-90'dır. Evre III seröz borderline tümörlerde (örneğin abdominal kavitede ve peritonda implantlar varsa) 5 yıllık sağkalım %55–75 arasındadır (10). Tedavide genç hastalarda unilateral salpingoofektomi ve evreleme için laparotomi yapılır. Fertilite korunmak isteniyorsa over dokusu bırakılır, konservatif cerrahi uygulanır. Yaşlı, bilateral tutulum ya da peritonal implantı olan hastalarda Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingoofektomi (TAH+BSO) + omentektomi uygulanır (10,50).

2.2.2.4. Seröz adenokarsinom

Overin invaziv epitelyal tümörlerinden iyi differansiye tümörler tuba epiteline benzer görünümde hücre gruplarından oluşurken az differansiye tümörlerde ise şiddetli nükleer atipi içeren anaplastik epitelyal hücreler dikkati çeker. Makroskopik olarak mikroskopik boyutlardan, 20 cm ya da daha fazla boyutlara dek ulaşabilir. İyi diferansiye karsinomlar çoğunlukla kistik multilokulerdir, yumuşak kolay parçalanabilen papillalar kavileri doldurabilir. Eksternal yüzey düzgündür, bazen yüzey papillaları içerir. Daha az differansiye tümörler solid nekrotik ve hemorajik alanlar gösterebilir. Orta derece differansiye seröz karsinomlarda papillalar daha sık ve incedir. İnce mikropapiller yapıların birleşmesi sonucu tipik olarak dantele benzer görünüm ortaya çıkar. Aradaki yarıklar ince, uniform ve radial dizilim gösterir. Az diferansiye seröz karsinomlar küçük uniform hücreler ya da bazen içi hücrelerden oluşan solid patern gösterir. Kitlelerin kenarında hücreler palizad oluşturmazlar nadiren mikropapiller yapılar bulunur. Bizar dev hücrelerin bulunması önemli bir ayırıcı tanı kriteridir (10,50).

Seröz karsinomların patogenezinde over yüzey epitelinin invaginasyonu ya da epitelyal inklüzyonların proliferasyonu ağırlık olarak düşünülmektedir. İleri evre seröz over karsinomlarının %60'ında P53 gen mutasyonu saptanmıştır. KRAS'ın mediatoru olan BRAF gen mutasyonu seröz over karsinomlarında görülürken, KRAS gen mutasyonu nadiren görülür (10). Seröz karsinomlarda CK7 pozitif ve CK20 negatiftir.

Seröz karsinomların derecelendirilmesinde “Gynecologic Oncology Group (GOG)” kriterleri kullanılırken son yıllarda Malpica ve arkadaşları “two-tier system” ismini verdikleri ikili derecelendirme sistemini önermişlerdir. Bu sisteme göre tümörler; primer olarak nükleer atipi, ikincil olarak da mitoz oranlarına göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki gruba ayrılır. Düşük dereceli olan grupta hafif-orta derecede nükleer atipi ile 10 BBA’da 12 ya da daha az sayıda mitoz vardır. Yüksek dereceli tümörlerde ise belirgin nükleer atipi ve 10 BBA’da 12’den fazla mitoz görülür (51).

Seröz karsinomların immunohistokimyasal boyanma özellikleri Sitokeratin (AE1/AE3,LAM5.2) %100, EMA %100, CA125 antigen %85, OV-TL3 %85, B72.3 antigen %85, Ber-EP4 %85, S100 protein %80, Mov 18 %80, OV-632 %75, GFAP %60, Leu M1 (CD.15) %45, Vimentin %40, CEA %10 pozitifdir (10,50).

Ayrıcı tanıda over seröz karsinomlarını, primer peritoneal seröz adenokarsinomlardan ayırmak gerekmektedir. GOG (Gynecologic Oncology Group) kriterlerine göre, primer peritoneal seröz adenokarsinom tanısı için overdeki tümörün yüzeysel olması ya da overdeki invazyonun boyutlarının 5x5 mm’nin altında olması gerekmektedir (11). Mikroskobik olarak solid, glanduler ve papiller tipler içerirler. İyi differansiye seröz karsinomlarda papillalar belirgin olup, immatur veya desmoplastik stroma bulunur. Psammom cisimleri over tümörlerinin %60-70’inde bulunur. Psammom cisimleri dokunun %75’inden fazlasını oluşturuyorsa psammokarsinom yada psammomatoz karsinom olarak isimlendirilir (10). Prognoz olguların %40’ında 5 yıllık sağkalım mevcuttur. Vakaların %85’inde yaygın metastatik hastalık mevcut olup, bu grupta 5 yıllık sağkalım %10-20’dir. Over veya pelvise sınırlı hastalarda ise 5 yıllık sağkalım %80’dir (10).

2.2.2.5. Müsinöz over tümörleri

Müsinöz over tümörleri (MOT), tüm over tümörlerinin yaklaşık %15’ini oluşturur. Tüm benign over tümörlerinin %10’unu müsinöz kistadenomlar, tüm over karsinomlarının %2.5-10’unu müsinöz karsinomlar oluşturmaktadır, ancak son yıllarda müsinöz karsinom oranının %10’lardan çok daha düşük olduğu düşüncesi baskın olmuştur (52).

Tüm MOT’lerinin yaklaşık %80’i benign, kalanının büyük bir bölümü borderline kategoride çok az bir kısmı maligndir (52).

Genel sınıflamada “yüzey epiteli-stromal tümörler” başlığı altında kabul edilse de yaklaşık %5’inin germ hücre kökenli olduğu, özellikle endoservikal alt tiptekilerin endometriozis kökenli olabileceği, bir kısmının da Brenner tümöründe bir metaplastik değişim sonucu gelişebileceği bilinmektedir (52).

Müsinöz kistadenomlar üçüncü ve dördüncü dekatta, borderline müsinöz over tümörleri (BMOT) 35-50 yaş aralığında sıkça görülürler. MOT’leri ilk iki dekatta sık olmasalar da diğer epitelyal over tümörlerine kıyasla ilk iki dekatta daha sık görülebirlirler (52).

MOT’leri diğer epitelyal tümörlere kıyasla, stroma hücrelerinin lüteinizasyonuna bağlı (hiperöstrojenizm, karsinoid sendrom, Zollinger-Ellison sendromu gibi) hormonal klinik bulguları daha fazla gösterebilirler (52).

Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda MOT görülme olasılığı vardır ve bu sendromda serviksin minimal deviasyon adenokarsinomu da sık görüldüğünden, zaman zaman serviks tümörünün overe metastazındarn ayırt etmek güç olur (52).

2.2.2.6. İntestinal tip müsinöz over tümörleri (İMOT)

Tüm over tümörleri içinde en büyük boyutta olanlarıdır, 30 cm’in üstünde boyuta ulaşabilirler. Büyük boyutlu olanların benign olma olasılığı daha yüksektir. Çoğu zaman çok sayıda ince duvarlı kist gözü (multilokulasyon) içerirler, adenofibrom türünde ise solid alan da görülebilir. Makroskopik olarak benign, borderline ve malign olanları ayırt etmek olası olmadığından ve multilokulasyondan dolayı çok fazla sayıda örnek almak gereklidir. Daha solid görünen alanlardan daha fazla örnekleme önerilir. Genellikle tek taraflıdır, benign olanların %2-5’i, borderline ya da malign olanların da %5-10’u bilateraldir. Bilateral over müsinöz adenokarsinomunda metastaz olasılığını daha ön planda düşünmek gereklidir (52).

2.2.2.7. İntestinal tip müsinöz kistadenom (Benign)

Kistik değişim gösteren gland yapıları, arada fibrovasküler kor içeren papiller yapılar ile karakterizedir. Epitel hücrelerinin çekirdekleri bazal yerleşimli, uniform görünümlüdür, sitoplazmada müsin içeren yüksek silendrik özelliكتedir. Goblet ve diğer barsak tipi epitel hücreleri görülebilir. Borderline alanlar, tümörün %10’undan azını oluşturursa “fokal proliferative ya da fokal atipili” ön eki getirilir. Glandlar arası stromada müsin kaçağına bağlı olarak iltihabi yanıt, zaman zaman granüloma benzer

alanlar görülebilir. Ayrıca stromada luteinize hücreler, iltihabi hücre infiltrasyonu, düz kas metaplazisi, kalsifikasyonlar gözlenebilir. Adenofibrom özelliğindeki tümörlerde stroma baskındır (52).

2.2.2.8. İntestinal tip borderline müsinöz kistik tümör (İBMT)

Burada benign tümörlerden farklı olarak tümörün %10'undan fazlasını tutan bir hücresel atipi vardır. Glandlar daha kalabalık ve kompleks özelliktedir. Papiller yapılar filiform özelliktedir, dallanmalar gösterse de seröz tümörlerdeki hiyerarşik (ağaç benzeri) özellikte değildirler. Kesit özelliğine bağlı olarak yalancı bir kribriform görünüm gözlenebilir. Hücresel atipi hafif ya da orta derecededir. Genellikle 4 sıradan fazla olmayan hücresel tabakalanma izlenir. Mitozlar da sıklıkla görülebilir. Ağır atipi gösteren İBMT'ler, intraepitelyal (intraglanduler) karsinom alanlı İBMT olarak da adlandırılır. İBMT'lerde yaygın stromal invazyon görülmez. Bu ekspansif (nadiren destruktif) invazyon 3 mm'den ya da 10 mm²'den daha küçük ise mikroinvazyon olarak isimlendirilir.

İBMT olgusunda karsinom varlığını dışlamak için oldukça fazla sayıda örneklem yapmak gerekir (52).

2.2.2.9. İntestinal tip müsinöz karsinom (İMK)

Genellikle ekspansif, seyrek olarak da infiltratif invazyon görülebilir. İnfiltratif invazyon ise desmoplastik bir stromal yanıt üreten, infiltratif şekilli ve daha küçük boyutlu glanduler yapılar ya da epitel hücre adalarından oluşan invazyondur. İMK'larda, kistik kitlenin içinde yer yer İBMT alanları, benign alanlar ve intraepitelyal karsinom alanları bulunur. İMK tanısına ulaşabilmek için kompleks konfluent glanduler yapılanmanın yanı sıra, kribriform yapılar, adenopapiller yapılar gözlenebilir. Hücrelerde belirgin nükleer atipinin yanı sıra, sitoplazmik müsin azalması, hücre sıralanma artışı gözlenir. İMK'larda arada goblet hücreleri görülürse de genellikle hücreler bir tipe (intestinal ya da endoservikal) sokulamayacak özelliktedir. Gland lümenlerinde debris bulunması, küçük infiltratif glandlar, taşlı yüzük hücreli alanlar genellikle overe metastaz yapan müsinöz tümörlerde gözlenir, primer İMK'larda oldukça nadirdir. İMK'ların büyük çoğunluğu (eğer teratomdan gelişmediyse) CK7(+)/K20(+) immun boyanma gösterir. CDX2 yaklaşık üçte birinde pozitifdir. Bunun dışında CEA ile pozitiflik olağandır (52).

2.2.2.10. Prognoz

İstisnalar dışında İMK'ların çoğu evre 1 tümörlerdir ve evre 1b durumunda bile %100 sağ kalım beklenir. Geçmişte ileri evre İMK olarak kabul edilen tümörlerin güncel yöntemlerle aslında overe başka bir bölgeden metastaz olduğu bilinmektedir. Aynı şekilde geçmişte psödomiksoma peritonei yapan over müsinöz tümörü kabul edilen olguların da aslında apandiks kökenli tümörler olduğu gerçeği ortaya çıkmıştır. Burada çok nadir de olsa, matür kistik teratomdan çıkan bazı over müsinöz tümörlerinin psödomiksoma peritonei'ye yol açabileceği hatırlanmalıdır. İntraepitelyal karsinom alanlı ve mikroinvazyonlu İBMT'lerin de olumsuz biyolojik seyir göstermesi beklenmez. Öte yandan, nadir olan destrüktif stromal invazyon içeren İMK'ların evresine göre olumsuz biyolojik seyir göstermesi olasıdır. İMK'larda gradeleme mümkündür, ancak büyük çoğunluğu grad 1 oldukları için pratik bir anlamı yoktur (52).

2.2.2.11. Endoservikal tip borderline müsinöz tümör (EBMT)

Müllerien tip olarak da adlandırılır. Çünkü, çoğu aslında seröz komponent de içerir, hatta bu nedenle seromüsinöz borderline tümör olarak da adlandıranlar vardır. Tüm over müsinöz borderline tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluştururlar. Ortalama yaş İBMT'lere göre daha küçüktür (35-39 yaş). Çoğu evre 1 tümördürler. Pelvik endometriozisle birliktelik (%30-50) vardır, bazı olguların bir endometrioid kistten geliştiği mikroskopik olarak da görülebilir. İBMT'lere göre daha küçük boyutludurlar, daha az kist içerirler, daha sık (%40'a kadar oranlar verilmekte) bilateralite gösterirler. Yapısal özellikleri seröz borderline tümörleri andırır. Kalın stromalı papiller yapılarda hiyerarşik dallanmalar gözlenir. Buradan epitel tabakalanmaları gösterirler, hücrelerin bir kısmında sitoplazmik müsin seçilir, ancak özellikle papiller yapıların uç ve çevresindeki hücrelerde eozinofilik sitoplazma görülür. Nükleer atipi hafif-orta düzeydedir. Mitozlar seçilir ama sık değildir. Nadiren skuamöz alanlar bulunabilir. Papiller yapı stroması bazen ödemlidir, dikkat çekici olarak stromada bolca nötrofil bulunur ve nötrofiller epitel tabakası içine hatta luminal müsin içine de girerler. Mikroinvazyon gözlenebilir aynı seröz borderline tümörlerdeki gibi tanımlanırlar. EBMT'lerde, intestinal tipin aksine östrojen ve progesteron reseptörü (ER), (PR), CA 12.5 pozitifliği görülürken, CK20 ve CDX2 negatiftir. Aynı seröz borderline tümörlerde olduğu gibi peritoneal implantlar ve lenf düğümü tutulumları görülebilir, bunların prognozu olumsuz etkilemesi pek de beklenen bir durum değildir (52).

Ayrıcı tanısında seröz borderline tümörler varsa da bu ayırım biraz da akademiktir ve müsinöz epitelin yokluğuna dayanır. İBMT'lerden morfolojik ve immunhistokimyasal özellikleri ile ayrılırlar (52).

Endoservikal tip müsinöz over karsinomu, seromüsinöz karsinom olarak da adlandırılabilir, ancak bunlar çok çok nadirdirler (52).

2.2.2.12. Müsinöz over tümörlerinde mural nodüller

Oldukça nadir görülürler. Benign, borderline ya da malign müsinöz over tümörüne eşlik edebilirler. Görülen bu nodüller, sarkom benzeri bir yapı, anaplastik karsinom, iğsi hücreli sarkom, leiomyom yapısında ya da yukarıdakilerin karışımı şeklinde olabilir.

Sarkom benzeri olanların çoğu kez multipldirler, 6 cm'e kadar büyüyebilirler, genellikle kist lümenine çıkıntılı olabilirler. Nükleer pleomorfizm içeren poligonal ve iğsi hücrelerden çok sayıda osteoklast tipi veya epulis tipi dev hücrelerden oluşurlar. Diğer tipik özellikleri hemoraji, nekroz ve çok sayıda akut ve kronik yangı içermeleridir. Bazen nodül içinde sıkışmış şekilde müsinöz epitel izlenir. Vasküler invazyon görülmez. Pleomorfik hücreler vimentinle immün reaksiyon verirken sitokeratinlerle fokal boyanır. Osteoklast tipi hücreler CD 68 ile pozitif immün reaksiyon verir (52).

2.2.2.13. Overin müsinöz karsinomlarına dair genetik özellikler

Over müsinöz karsinomlarının %75'inden fazlasında KRAS mutasyonları vardır ve bu mutasyonlar eşlik eden benign ve borderline kısımlarda da görülmüştür. Ayrıca *MUC2*, *MUC3* ve *MUC17* gibi müsin gen ekspresyonları, *CDX1* and *CDX2* ve *LGALS4* gibi intestinal gen ekspresyonları saptanmıştır (11).

2.2.2.14. Endometrioid adenokarsinom

Eski literatürlerde %15-20, hatta %25 oranında over kanserlerinin endometrioid olduğu söylenirken (11), katı kriterler uygulanmasıyla bu oran yaklaşık %10-15 oranındadır. Ortalama 55-58 yaşlarında görülür (11). Tümör çapı 12-20 cm, ortalama 15 cm boyutlarındadır. Evre dağılımı önemli ölçüde seröz karsinomdan farklıdır. FIGO verilerine göre hastaların %52'si evre 1-2, evre 1-2 olanların %13'ü bilateral olarak saptanmıştır. Endometriozis en az %15-20 oranında bulunmuştur (11).

Endometrioid karsinomların kesit yüzü, kistik, solid, kist içerisinde yumuşak kolay parçalanmış materyal ve kanlı sıvı içerebilir. Kistlerde bazen mukus veya yeşilimsi sıvı bulunabilir. Geniş nekroz ve kanama alanları az görülür (11).

Grade 1 tümörler ve daha yüksek gradeli tümörlerin iyi differansiye alanları invaziv glandüler, kribriform ve villoglanduler patern içerir. Bu paternler musin içermeyen yuvarlak, oval veya tübüler bezler bulundurur. Lümeninde bazen eozinofilik kolloide benzer müsin izlenebilir. Çoğu endometrioid karsinomlar ekspansil ve konfluent patern, daha az olarak ta infiltrativ invazyon gösterir. Skuamöz diferansiyasyon endometrioid karsinomların %50'sini oluşturur. Bazı skuamöz hücreler berrak sitoplazmalıdır. Endometrioid karsinomda standart olmamakla birlikte, derecelendirmede WHO derecelendirme sistemi kullanılır (11). Overdeki endometrioid karsinom varyantları uterus korpusundaki varyantlara benzerdir. Bunlar skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom, silyalı, sekretuar varyanttır (11). Sekretör patern de glandları döşeyen hücreler subnükleer glikojen vakuolleri içerir (52). Diğer bir varyant sertoliform endometrioid karsinom veya sex kord stromal tümöre benzeyen endometrioid karsinom olarak adlandırılır. Bu tümörde karakteristik olarak sex kord stromal tümör (sertoli-leydig hücreli tümör) baskındır. İyi diferansiye sertoli hücreli tümöre benzer kübital ve alçak kolumnar epitel içeren küçük tübüler bezlerden oluşur. Daha az sıklıkta görülen varyantlar ise diğer varyantlarla birlikte görülen indifferansiye nöroendokrin komponent, adenoid kistik benzeri ve bazoloid tipler, oksifilik endometrioid karsinom ve silyalı hücreli varyanttır (11).

Endometrioid karsinom sitoplazmik boyanma gösteren epitelial markerlarla (CK7 %97, CK20 %13) ve membranöz markerlardan EMA ile pozitif boyanır. Ayrıca diğer markerlardan vimentin %31, B72.3 %86, CEA %30 ve OC-125 %76 oranında pozitif boyanır. Tipik endometrioid karsinom ile sertoliform endometrioid karsinomun immunohistokimyasal profilinin benzer olduğu görülmüştür. Çoğu vakada ER, PR pozitifdir (11). WT1 ve P16 genellikle negatiftir (11,53,54,55), ama WT1 %17-29 vakada pozitif (11,56,57), P16 %50'ye kadar fokal pozitif olabilir (11,58). BRCA1 genellikle nükleer pozitif boyanır (11,59).

2.2.2.15. Berrak hücreli karsinom

Ortalama 50-53 yaşlarında görülür. Hastalar çoğunlukla pelvik ve abdominal kitle şikayetiyle başvururlar. Vasküler trombotik olaylar (%18-46 hastada) ve paraneoplastik

hiperkalemi (%2-10) ilişkili olduğu görülür (11,60). Endometriozis ile diğer over tümörlerinden daha fazla ilişkilidir. Berrak hücreli karsinomların %35-60 FIGO evre 1, %9-22 evre 2'dir (11,61). %8 bilateral, %4 evre 1 olgular bilateralidir (11,62).

Tümör boyutu 30 santimetreye kadar ulaşır. Ortalama 13-15 cm çapındadır. Solid, fibröz bal peteği görünümünde olanlar genellikle benign, kalın duvarlı uniloküle kistler içerisine sarı-bej lumene protrüde olan nodüller bulunduran veya multiloküle içerisinde müsinöz ve suya benzer sıvı içeren kistik kitle görünümü genellikle atipik proliferatif berrak hücreli tümörü düşündürür. Çoğu tümör endometriozisten gelişir ve endometriotik kist özelliklerini gösterir. Çikolata-kahverengi sıvı ve kalın, polipoid veya nodüler alanlar içeren duvar yapısı veya geniş solid alanlar içeren malign odak izlenir.

Berrak hücreli karsinomda sıklıkla beraber görünen birçok paternler bulunur. Bu paternler papiller, tübülokistik ve solid paternlerdir. Az sayıda olguda adenofibromatöz komponent dikkati çekmiştir. Kistik tümörler çoğunlukla papillerdir. Oysa tübülokistik patern içeren tümörler adenofibromatöz tümör olma eğilimindedir. Kistik patern çoğunlukla endometriozisle ilişkilidir. Solid patern içeren berrak hücreli karsinom ince fibrovasküler septalar ve yoğun fibrotik stroma ile berrak sitoplazması ayrılan çok sayıda polihedral hücre tabakalarından oluşur. Papiller patern de fibrotik ve daha çok hyalinize papillalardan oluşur. Hyalinize papilla korları bu tümör için karakteristik özelliştir.

Tübülokistik paternde ise çeşitli boyutta kistler ve tübüller izlenir. Tümörlerin büyük kısmı paternlerin hepsini içerir (11,63). Berrak hücreli karsinomda çoğu hücreler hafif granüler eozinofilik sitoplazma içerir. Eğer bu özellik hücrelerin çoğunluğunda izlenirse oksifilik berrak hücreli karsinom olarak isimlendirilir. Hepatoid karsinom oksifilik berrak hücreli karsinomun seröz ve müsinöz komponent içeren bir varyantı olabilir (11,64). Hücrelerde ki berrak sitoplazmalar glikojen ve intra sitoplazmik müsin inklüzyonları içerir. Berrak hücreli karsinom da çoğunlukla PAS pozitif hyalin globülleri vardır. Nükleuslar küçük, yuvarlak, geniş ve nükleol belirginliği olan pleomorfik görünümde izlenebilir. Berrak hücreli karsinom yüksek dereceli olarak kabul edilir. Mitotik aktivite düşük olma eğilimindedir (11,63).

Berrak hücreli karsinom özellikle CK7, CAM5.2, EMA, LeuM1 ve B72.3 ve keratin içeren epitelyal markerlarla diffüz kuvvetli boyanır. Alfa fetoprotein, CK20, p53 ve CD10 genellikle negatiftir (11,65,66). CEA çoğu vakada negatiftir (11,67). Östrojen

reseptör (11,67), progesteron reseptörü negatiftir. Vimentin %50 vakada pozitif, OC125 genellikle pozitifdir (11,68,69). BRCA1 çoğunlukla pozitifdir (11,70).

2.2.2.16. Malign transitional hücreli tümörler

Malign brenner tümörü ve transitional hücreli karsinom

Bazı araştırmacılar iki klinikopatolojik tip malign transitional hücreli tümör tanımlamışlar. Bir tanesi benign veya atipik proliferatif brenner komponent içeren malign brenner tümörü, diğeri benign veya atipik proliferatif brenner komponent taşımayan transitional hücreli karsinomdur (11).

Malign brenner tümörü ortalama 63 yaşında, transitional hücreli karsinom ortalama 56 yaşında görülür. Malign brenner tümör boyutu 25 cm'e ulaşırken ortalama 14 cm'dir. Evre 1 tümörlerin %16'sı bilateral, evre dağılımı evre 1 %64, evre 2 %12, evre 3 %18, evre 4 %6 olarak saptanmıştır. TCC ileri evre %53 oranında görülmüş. Ortalama tümör boyutu 10 cm'dir (71).

TCC solid ve kistik özellikleri bakımından yüksek dereceli seröz karsinoma benzerdir. Kistler de polipoid, kolay parçalanan mural nodüller izlenir. Kist sıvısı müsinöz veya suya benzerdir. Hemoraji ve nekroz belirgindir, kumlu kalsifikasyon görülebilir. Malign Brenner tümörü, benign Brenner komponenti kist duvarı içinde solid fibröz bir nodül olarak izlenebilir. Bazen malign Brenner tümörünün tamamı solid olabilir (11).

TCC çoğunlukla seröz karsinom olmak üzere diğerkarsinomlarla beraber bulunur. Over karsinomları, %10'a kadar TCC varlığında pure kabul edilir. TCC paterni %50'den fazla ise tanı TCC'dir. Kalın, künt ve fibrovasküler korlarla birlikte papiller kıvrımlar oluşturan ve transitional tip epitele benzer epitelle döşeli olması TCC'nin karakteristik özelliğidir. Kist duvarları benzer atipik transitional epitelle döşelidir. Solid patern vakaların yarısında izlenmektedir. Çoğu vakada büyük kistler, mikrokistler ve nekroz görülmektedir. Glandular veya squamöz diferansiyasyon %20'den az bulunmaktadır. Stromal invazyon görülür. İnfiltrasyon papilla tabanında rastgele kist duvarına invazyon şeklindedir.

Malign Brenner ile benign Brenner benzer solid özellikler gösterir ancak epitel yuvaları daha açılı ve invaziv büyüme paterni gösterir. Stromal desmoplazi genellikle bulunur. Yarık benzeri fenestrasyon TCC'nin yarısında izlenir (11,71). Yüksek dereceli

pleomorfik nükleer özellikler ve bizar dev hücreler üçte birinde görülür bu durum seröz karsinomun transisional varyantını daha fazla desteklemektedir. Solid tip malign Brenner tümöründe açılı ve düzensiz kümeler, hafif ve orta atipi görülür. Mitotik aktivite belirgin olabilir. Malign Brenner tümöründe TCC'ye göre daha az kalsifikasyon izlenirken psammom daha fazla izlenmektedir (11).

TCC'de WT1, p16, p53, CK7 pozitifdir (72). Üriner sistem TCC'sinin aksine CK20 negatiftir. EGFR, Ras ve cyclinD1 zayıf reaktif veya negatif (11). CEA, CA19-9, uroklakin3, trombomodülin küçük bir grupta pozitifdir (11,73). İmmunohistokimyasal veriler malign Brenner için çok sınırlıdır (11).

2.2.2.17. Skuamoz hücreli karsinom

Saf invaziv skuamoz hücreli karsinom çok nadirdir, over karsinomlarının %0.5'ini oluşturur. Overin invaziv skuamoz hücreli karsinomu çoğunlukla matür kistik teratomun malign transformasyonu ile oluşur ve malign transformasyon içeren germ hücreli tümör olarak sınıflandırılır. Endometrioid karsinomun nadir olarak metaplastik skuamoz komponenti pure skuamoz hücreli karsinomu taklit edebilir. Hastaların çoğu ileri evredir ve 1 yıl içerisinde ölür (11).

2.2.2.18. Mikst epitelyal tümör

Over epitelyal neoplazilerinde iki epitelyal hücre tipinin en az %10 olması mikst epitelyal tümör olmasını garanti eder. Bununla birlikte, mikst epitelyal tümör heterojen grup içerir. Heterojen grup içinde minör komponent göz ardı edilip baskın karaktere göre sınıflanabilir. Ancak minör karakter malign veya baskın tümörden derecesi yüksek ise göz ardı edilemez. Evreye göre gruplandırıldığında esas olarak tüm hücre tipleri aynıdır. Bu yüzden baskın komponente göre sınıflandırılabilir (11).

Seröz ve endometrioid diferansiyasyon birlikte görülebilir. Kötü diferansiye seröz ve endometrioid karsinom iç içe geçen özellikler gösterir ve bu özellikler gözlemciye bağlıdır.

Daha önce tartışıldığı üzere yüksek grade seröz ve endometrioid karsinomları ayırmada klinik ve moleküler özelliklerin kullanılması önerilmez. Endometrioid berrak hücreli diferansiyasyon sıklıkla karışmaz. Müsinöz komponent benign transisyonel hücreli neoplasmlarda gözlenir. Atipik proliferatif tümörler içinde mikst tipte en sık görülen tümör ise mülleriyan müsinöz ya da endoservikal benzeri atipik proliferatif

müsinöz tümör olarak da adlandırılan serömüsinöz tümördür. Bu tümörlerdeki seröz yapısal özellikler ve müsinöz sitolojik özellikler sıklıkla diğer hücre tipleriyle karışır (11).

2.2.2.19. İndiferansiye karsinom

İndiferansiye karsinomlar overin diğer yüzeyel epitelyal neoplazilerindeki hücre tiplerinden kolayca ayrılabilen özellikleri yoktur. Bu sebeple herhangi bir bez, papilla, psammom cisimciği gibi bileşenler tümörün bu tanıdan uzaklaştırır. Dört tip primer ovaryan indiferansiye karsinom vardır: İndiferansiye karsinom NOS, küçük hücreli dışı nöroendokrin karsinom, hiperkalsemik tip küçük hücreli karsinom ve akciğer tipi küçük hücreli karsinom. Bu tümör tiplerinin toplamı invaziv karsinomların %1'inden daha azını kapsar. İndiferansiye karsinom tanısında akciğerden metastaz yapmış karsinomları dışlamak önemlilik arz eder.

Veri azlığına rağmen indiferansiye karsinom NOS nadir görülen diğer üç tipe göre daha sık görülmektedir. 40 yaşından genç kadınlarda indiferansiye karsinomun hiperkalsemiyle ilişkili küçük hücreli tipi en sık görülen tiptir. İndiferansiye karsinomun klinik ve patolojik özellikleri çoğu yönden yüksek grade seröz karsinoma benzer. Ortalama görülme yaşı 60'dır. %78'i evre 3 ve 4 olarak izlenmektedir. Bu tümör, yüksek gradeli nükleer özelliklere sahip, geniş ve eozinofilik sitoplazmalı büyük pleomorfik hücrelerin oluşturduğu solid alanlardan oluşmaktadır. Epitelyal markerlar (EMA, CAM 5.2 ve B72.3) pozitifdir. Hemen hemen tüm vakalarda CK7 pozitif, CK 20 negatif, CEA %21, OC-125 %79 boyanır. Genel 5 yıllık sağ kalım %22 olup, evre 3 ve 4 hastaların 5 yıllık sağ kalımı %14'dür. Genel sağ kalım seröz karsinoma göre daha kötü olmasına rağmen, evreye göre düzenlendiğinde belirgin bir kötü prognoz görülmemektedir (11).

Küçük hücreli dışı nöroendokrin karsinom sıklıkla başka bir yüzey epitelyal karsinom tipiyle, sıklıkla müsinöz karsinom ile ilişkilidir. İndiferansiye küçük hücreli karsinom hiperkalsemi ile ilişkili tipik bir neoplazidir. Akciğer tipi indiferansiye küçük hücreli karsinom akciğer tipi son derece nadir olarak görülür (11).

2.2.3. Over tümörlerinin sınıflandırılması (WHO–2002) (10)

- **Yüzey epitelyal-stromal tümörler**
- ***Seröz tümörler***
- Malign
 - Adenokarsinom
 - Yüzey papiller adenokarsinomu
 - Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
- Borderline
 - Papiller kistik tümör
 - Yüzey papiller tümörü
 - Adenofibrom, kistadenofibrom
- Benign
 - Kistadenom
 - Papiller kistadenom
 - Yüzey papillomu
 - Adenofibrom ve kistadenofibrom
- ***Müsinöz tümörler***
- Malign
 - Adenokarsinom
 - Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
- Borderline
 - İntestinal tip
 - Endoservikal benzeri
- Benign
 - Kistadenom
 - Adenofibrom ve kistadenofibrom
- Müsinöz kistik tümör ve mural nodüller
- Müsinöz kistik tümör ve psödomiksoma peritonei
- ***Endometrioid tümörler***
- Malign
 - Adenokarsinom - NOS
 - Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
 - Malign müllerian miks tümör (karsinosarkom)
 - Adenosarkom
 - Endometrioid stromal sarkom (düşük grade)
 - İndiferansiye over sarkomu

- Borderline
 - Kistik tümör
 - Adenofibrom, kistadenofibrom
- Benign
 - Kistadenom
 - Adenofibrom, kistadenofibrom
- ***Berrak hücreli tümörler***
- Malign
 - Adenokarsinom
 - Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
- Borderline
 - Kistik tümör
 - Adenofibrom, kistadenofibrom
- ***Transizyonel hücreli tümörler***
- Malign
 - Transizyonel hücreli karsinom (non-Brenner tip)
 - Malign Brenner tümörü
- Borderline
 - Brenner tümörü
 - Prolifere tip
- Benign
 - Brenner tümörü
 - Metaplastik tip
- ***Skuamöz hücreli tümörler***
 - Skuamöz hücreli karsinom
 - Epidermoid kist
- ***Miks epitelyal tümörler (spesifik komponentleri)***
 - Malign
 - Borderline
 - Benign
- ***İndiferansiye ve klasifiye edilemeyen tümörler***
 - İndiferansiye karsinom
 - Adenokarsinom - NOS

2.2.4. Over tümörlerinin TNM VE FIGO klasifikasyonu

TNM Kategori	FIGO Kategori	
T		Primer tümör
TX		Primer tümör değerlendirilememiştir
T0		Primer tümöre ait bulgu yoktur
T1	I	Tümör overlere sınırlıdır
T1a	IA	Tümör bir overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit veya batin yıkama sıvısında malign hücre yok
T1b	IB	Tümör her iki overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit veya batin yıkama sıvısında malign hücre
T1c	IC	Tümör bir ya da iki overe sınırlıdır. Kapsül rüptürü, over yüzeyinde tümör varlığı, asit ya da batin yıkama sıvısında malign hücre varlığından herhangi birinin varlığı
T2	II	Tümör bir veya her iki overdedir. Pelvik yayılım mevcuttur
T2a	IIA	Uterus ve/veya tubada tümör yayılımı ve/veya tümör implantı. Asit ya da batin yıkama sıvısında malign hücre yok
T2b	IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım, asit veya batin yıkama sıvısında malign hücre yok
T2c	IIC	Pelvik tutulum (2a veya 2b) ve asit veya batin yıkama sıvısında malign hücreler var
T3 ve/veya N1	III	Tümör bir veya her iki overdedir ve pelvis dışında intraperitoneal metastazlar mevcuttur ve/veya bölgesel lenf nodları tutulmuştur. Karaciğer kapsül metastazı T3/stage III olarak kabul edilir
T3a	IIIA	Mikroskopik olarak periton metastazının varlığı
T3b	IIIB	Makroskopik olarak 2 cm'den küçük periton metastazının varlığı
T3c ve/veya N1	IIIC	Makroskopik olarak 2 cm'den büyük periton metastazının varlığı ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı
M1	IV	Uzak metastaz mevcuttur (peritoneal metastaz uzak metastaz kabul edilmez), karaciğer parankim metastazı M1/Evre IV, pozitif plevral effüzyon M1/Evre IV kabul edilir.

(TNM/FIGO Evreleme Sistemi–2002)

N	Bölgesel lenf nodları,	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.	N1	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut.
M	Uzak metastaz	MX	Uzak metastaz değerlendirilememekte.
M0	Uzak metastaz yok.	M1	Uzak metastaz mevcut

2.2.4.1. Evre grupları

Evre IA	T1A	N0	M0
Evre IB	T1B	N0	M0
Evre IC	T1C	N0	M0
Evre IIA	T2A	N0	M0
Evre IIB	T2B	N0	M0
Evre IIC	T2C	N0	M0
Evre IIIA	T3a	N0	M0
Evre IIIB	T3b	N0	M0
Evre IIIC	T3c	N0	M0
Herhangi 1 T		N1	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.2.5. Over kanserlerinde prognostik faktörler

1. *Yaş*: Genç hastalarda borderline, iyi differansiye ve evre I tümörlerin daha yüksek oranda görülmesi nedeniyle prognoz daha iyidir (8).
2. *BRCA1 mutasyonu ve aile hikayesi*: BRCA1 mutasyonu sonucu gelişen over kanserleri daha iyi klinik gidişe sahiptir (74). Over kanserlerinin %95'ini oluşturan sporadik over kanserlerinde ise BRCA1 mutasyonu saptanmamıştır. Buna karşılık 17. kromozomda BRCA1 geninin de yer aldığı bölgede allelik kayıp olduğu anlaşılmıştır (75).
3. *Tümör yayılımı*: En önemli prognostik belirleyicidir (8).
4. *Asid*: Kötü prognostik işarettir (8).
5. *Karsinoma karşı borderline tümörler*: Bordeline musinoz ve endometoid tümörler ile seroz ve sero-musinoz borderline tümörlerin yaklaşık %20'sinde nüks oranı neredeyse sıfıra yakındır. Borderline tümörlerde mikroinvazyon, peritoneal kavitede tutulum ve nüks olduğunda dahi prognoz çok iyidir (8). Bir çalışmada evre I borderline tümörlerde sağ kalım %99 iken, şaşırtıcı olarak ileri evre tümörlerde bu oran %92'dir (76).
6. *Tümör grade ve atipi*: Grade 1 veya iyi diferansiye tümörlerde papiller ve glandüler yapılar mevcut olup, solid komponent %5'den azdır. Nukleusda hafif

polarite kaybı, stratifikasyon, anizonukleozis ve hiperkromazi mevcuttur. Grade 2 veya orta derecede diferansiye karsinomlarda kompleks papiller yapılar ve glandüler yapılar mevcuttur. Solid alanlar %5-50 arasında görülür. Nükleer atipi artmıştır. Grade 3 veya az diferansiye tümörlerde solid komponent baskındır ve belirgin nükleer pleomorfizm mevcuttur (77). Karsinomlar için tümör grade'i yaşam süresi ile bağlantılı olup, mikroskopik tipten daha önemlidir (8).

7. *Psammom cisimcikleri*: Stromada, tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın sonucu olarak papiller yapılarda dejenerasyon ve sonrasında kalsifiye odaklar (psammom cisimcikleri) oluşur (10,78). Aure ve ark. Psammom cisimlerinin immünolojik bir cevap sonucu oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (79).

İyi differansiyasyon göstergesi oldukları için bu yapıya sahip seröz tümörler daha iyi prognoz gösterirler. En uç örnek olan psammokarsinomlar, borderline tümörlerden farklı davranış göstermez (8).

8. *Over kapsül rüptürü*: Bu intraoperativ komplikasyonun yaşam süresi üzerine ikna edici bir etkisi yoktur (8).
9. *DNA ploidi*: Düşük evreli over kanserleri diploid olmaya, yüksek evreli kanserler ise aneuploidi olma eğilimindedir. Diploid tümürlü hastaların sağ kalımı aneuploidi olanlardan belirgin olarak daha uzundur ve ortalama 5 yıla 1 yıl olarak kabul edilmektedir (80).
10. *CA-125*: Serum değeri erken evrelerde over kanserini tespit edememesinden dolayı sınırlıdır (81). Ek olarak serum CA-125 değerlerindeki yükselme endometriomalar, overin inflamatuvar hastalıkları ve seroz kistadenomlar gibi benign over tümörlerinde de görülmektedir. Bu belirteçler ayrıca pankreas, kolon, mide, meme, akciğer gibi jinekolojik kökenli olmayan kanserlerde de yükselmektedir (82). Ayrıca CA-125'in tarama testlerinde kullanımının giderek azalmasında CA-125 değerinin endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık ve gebelik gibi birçok benign durumda yükselmesi etkili olmuştur. Bu serum belirteci hastaların rekurenslerinin takibinde önemlidir. Bağımsız bir prognostik faktör olduğu düşünülür (8,83).
11. *İntratümoral T hücreleri*: İyi prognoz göstergesidir (8).
12. *Tümör anjiogenezis*: Artan peritümöral damar yoğunluğu kötü prognostik göstergedir (84).

13. *Cerrahi sonrası residual volum*: Evrensel kabul görmüş prognostik bir parametredir (11).
14. *Diğer belirteçler*: Yağ asid sentaz (OA-519), nm23 (metastaz supressor geni), P-glikoprotein (çoklu ilaç rezistansından sorumlu), CD24, HER-2 overekspresyonu bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (8).
15. *p53*: Birçok çalışmada kötü prognostik belirteç olduğu iddia edilir (8).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2000-2011 yılları arasında tanı almış uterus epitelyal tümörleri, mikst epitelyal ve mezenkimal tümörlerden malign müllerian mikst tümör ve overin yüzeysel epitelyal tümörlerinin, 11 yıllık süre ile geriye dönük Hastanemiz veri tabanı (medi-pis, medi-soft, medi-hasta) ve Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünden elde edilen hasta verileri taranarak incelendi. Uterus tümörlerinden 452, over tümörlerinden 205 adet vaka incelemeye alındı. Konsültasyon amaçlı gelen vakalar da incelemeye dahil edildi.

Uterus tümörlerinde yaş, histopatolojik tanı, invazyon derinliği, tümör diferansiyasyon derecesi, tümör evresi, lenf düğümü diseksiyonu durumu, lenf düğümü diseksiyon bölgesi, batın sıvısı sitolojisi, omentum tutulumu, post operatif dönemde aldıkları tedaviler, radyolojik ve patolojik olarak saptanmış uzak organ metastazları ve nüks durumları, son başvuru durumları incelenmiştir.

Over tümörleride yaş, histopatolojik tanı, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, tümör diferansiyasyon derecesi, tümör evresi, lenf düğümü diseksiyonu durumu, lenf düğümü diseksiyon bölgesi, batın sıvısı sitolojisi, omentum tutulumu, post operatif dönemde aldıkları tedaviler, radyolojik ve patolojik olarak saptanmış uzak organ metastazları ve nüks durumları, son başvuru durumları incelenmiştir.

Saptanan veriler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı danışmanlığında SPSS-18 kullanılarak gerekli analizleri yapılmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında Kaplan-Meier Ki-kare ve Life Table testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

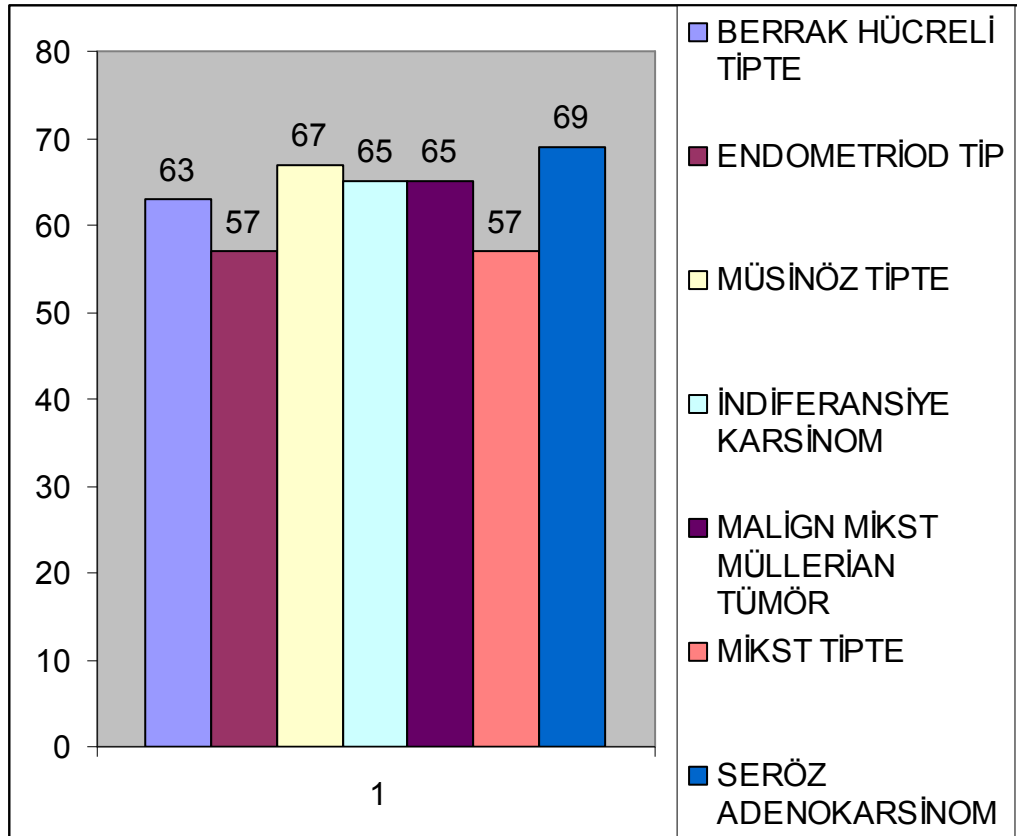
4.1. Endometrium

Çalışmaya 01 Ocak 2000-31 Aralık 2011 tarihleri arasında 11 yıllık sürede endometrium adenokarsinomu nedeniyle opere olup, patoloji raporu yazıldığı saptanan 452 vaka alınmıştır.

Vakaların yaş aralığı 24 ile 88 arasında değişmekte ve hastaların yaş ortalaması 58'dir.

Hastaların 17 (%3,8)'si 40 yaş altında tanı alırken, 435 (%96,2)'i 40 yaş ve üzerinde tanı almıştır.

Hastaların 240 (%53,1)'i 60 yaş altında tanı alırken, 212 (%46,9)'si 60 yaş ve üzerinde tanı almıştır (Çizelge 4.1).



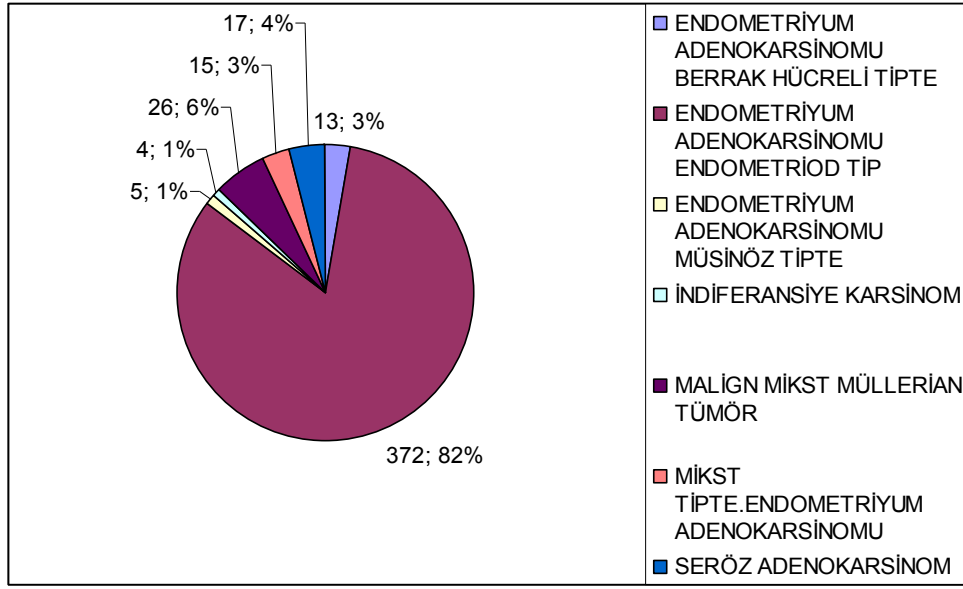
Şekil 4.1. Tümör yaş ortalaması.

Çizelge 4.1. Klinikopatolojik değerler.

Klinikopatolojik değerler	n:452
Yaş	ort:58
	min:24
	max:88
Evre-yaş	
Evre1+2	57yaş (24-88)
Evre3+4	60 Yaş (31-83)
Yaş grupları	
<40	17 (%3,8)
>=40	435 (%96,2)
<60	240 (%53,1)
>=60	212 (%46,9)
Sağkalım süresi	
	ort:26ay
	min:0
	max:159 ay
Sağkalım süresi	
Ex	17ay (0-46)
Remisyonda	37 ay(0-159)
Yıl –sağkalım oranı	
0	129 (%28,5)
1	82 (%18,1)
2	70 (%15,5)
3	52 (%11,5)
4	34 (%7,5)
5	19 (%4,2)
6	24 (%5,3)
7	17 (%3,8)
8	8 (%1,8)
9	9 (%2)
10	5 (%1,1)
11	2 (%0,4)
13	1 (%0,2)
YAŞ	
Berrak hücreli tipte	63 Yaş (40-74)
Endometriod tip	57 Yaş (24-88)
Müsinöz tipte	67 Yaş (47-70)
İndiferansiye karsinom	65 Yaş (57-79)
Malign mikst müllerian tümör	65 Yaş (26-83)
Mikst tipte	57 Yaş (44-82)
Seröz adenokarsinom	69 Yaş (50-84)

Çizelge 4.2. Histopatolojik değerler.

Histopatolojik değerler	n:452
Omentum tutulumu	
Var	20 (%5)
Yok	379 (%95)
Takip dışı	53 (%11,7)
Batın sıvısı sitolojisi tutulum	
Var	35 (%8,2)
Yok	394 (%91,8)
Takip dışı	23 (%5,1)
Uzak metastaz	
Var	34 (%9)
Yok	343 (%91)
Takip dışı	75 (%16,6)
Lokal nüks	
Var	8 (%2,1)
Yok	367 (%97,9)
Takip dışı	77 (%17)
Survavıl	
Ex	9 (%2)
Remisyonda	223 (%49,3)
Takip dışı	220 (%48,7)
Tedavi	
KT	34 (%11,3)
KT+RT	50 (%16,7)
RT	104 (%34,7)
Yok	112
Takip dışı	152 (%33,6)
Evre	
Evre 1	307 (%70,7)
Evre 2	36 (%8,3)
Evre 3	79 (%18,2)
Evre 4	12 (%2,8)
Takip dışı	18 (%4)
Evre	
Evre 1+2	343 (%79)
Evre 3+4	91 (%21)
Takip dışı	18 (%4)



Şekil 4.2. Tümör oranları.

Vakalardan 215'inde (%48,6) 1/2'den az myometriyal invazyon, 198'inde (%44,8) 1/2'den fazla myometriyal invazyon görülürken, 29'unda (%6,4) myometriyal invazyon görülmemiştir, 10 vakanın verilerine ulaşılammıştır.

Vakalardan 201'i (%44,5) grade 1, 157'ü (%34,7) grade 2, 70'i (%15,5) grade 3 olarak saptanmış, 24'ünün (%5,3) verilerine ulaşılammıştır (Çizelge 4,3).

Lenf düğümü diseksiyon oranları incelendiğinde %93,9 (419) oranında lenf düğümü diseksiyonu yapılmış, %6,1 (27) oranında lenf düğümü diseksiyonu yapılmamış, 6 hastanın verilerine ulaşılammıştır. Lenf düğümleri pelvik, paraaortik, pelvik+paraaortik lenf düğümleri metastazları ve metastaz olmayanlar olarak incelendi. Pelvik lenf düğümü metastazı %8,3 (35), paraaortik lenf düğümü metastazı %2,1 (9), pelvik+paraaortik lenf düğümü metastazı %5,5 (23), metastaz olmayanlar %84 (353) oranlarında izlendi, 32 hastanın verilerine ulaşılammıştır (Çizelge 4.3.).

Hastaların omentum metastaz oranı %5 (20), metastaz izlenmeyen %95 (379)'tir ve verisine ulaşılammayan 53 hasta vardır (Çizelge 4.2).

Batın sıvısı sitolojisine baktığımızda; %8,2 (35) hastada batın sıvısı tutulumu izlenirken, %91,8 hastada tutulum izlenmemiştir, 23 hastada verilere ulaşılammıştır (Çizelge 4.2).

Tümör evreleri FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) tümör evreleme sistemine göre, %47,2 (205) evre 1A, %23,5 (102) evre 1B, %8,3 (36) evre 2, %3,7 (16)

evre 3A, %0,2 (1) evre 3B, %7,1 (31) evre 3C1, %7,1 (31) evre 3C2, %2,8 (12) evre 4B oranındadır, 18 hastanın verilerine ulaşılammıştır (Çizelge 4.3).

Uzak metastaz ve uzak metastaz izlenmeyenler arasındaki oranlara bakıldığında %9 (34) uzak metastaz, %91 (343) uzak metastaz izlenmeyen vaka bulunmaktadır. Tüm vakaların 75'i takip dışıdır (Çizelge 4.2).

Lokal nüks vakaların %2,1'inde (8) nüks izlenirken, %97,9 (367) vakada nüks izlenmemiştir. Tüm vakaların %17'si (77) takip dışıdır (Çizelge 4.2).

31.12.2011 tarihi itibarıyla hastaların %2'si (9) ölmüş, %49,3'ü (223) remisyonda, %48,7'si (220) takipten çıkmıştır. Ölenler ortalama 17 ay yaşamış, remisyonda olanlar ortalama 37 ay takip edilmiş, belirli bir süre takip olan ve daha sonra takipten çıkanlar ise ortalama 12 ay takip edilmişlerdir (Çizelge 4.2).

Hastalara tedavi olarak %11,3'üne (34) kemoterapi, %16,7'sine (50) kemoterapi+ radyoterapi, %34,7'sine (104) radyoterapi uygulanmış, %37,3'üne (112) tedavi uygulanmamıştır, 152 hasta takip dışıdır (Çizelge 4.2).

Evreler tek tek incelendiğinde evre 1 %70,7 (307), evre 2 %8,3 (36), evre 3 %18,2 (79), evre 4 %2,8 (12) oranında izlenmiştir. %4'ü (18) takip dışıdır (Çizelge 4.2).

Ortalama sağkalım süresi 26 aydır. 452 hastanın sağkalım süresi yıl ilişkisine baktığımızda 0 yıl %28,5 (129), 1 yıl %18,1 (82), 2 yıl %15,5 (70), 3 yıl %11,5 (52), 4 yıl %7,5 (34), 5 yıl %4,2 (19), 6 yıl %5,3 (24), 7 yıl %3,8 (17), 8 yıl %1,8 (8), 9 yıl %2 (9), 10 yıl %1,1 (5), 11 yıl %0,4 (2), 13 yıl %0,2 (1) oranında hastalar sağ olarak izlenmiştir (Çizelge 4.1).

Tümörler TİP 1 (endometriyum adenokarsinomu endometriyoid tip, endometriyum adenokarsinomu müsinöz tip), TİP 2 (endometriyum adenokarsinomu berrak hücreli tip, indiferansiye karsinom, mikst tipte endometriyum adenokarsinomu, seröz adenokarsinom) ve malign mikst müllerian tümör olarak gruplandırılmışlardır.

Çizelge 4.3. Histopatolojik değerler.

Histopatolojik değerler	n:452
İnvazyon	
< 1/2	215 (%48,6)
> 1/2	198 (%44,8)
Yok	29 (%6,6)
Kayıp veri	10 (%2,2)
Grade	
1	201 (%47)
2	157(%36,7)
3	70 (%16,4)
Evre	
1A	205(%47,2)
1B	102(%23,5)
2	36(%8,3)
3A	16(%3,7)
3B	1(%0,2)
3C1	31(%7,1)
3C2	31(%7,1)
4B	12(%2,8)
TAKİP DIŞI	18(%4)
Lenf düğümü diseksiyonu	
Var	419(%93,9)
Yok	27(%6,1)
Takip dışı	6(%1,3)
Lenf düğümü metastazı	
PA	9(%2,1)
PE	35(%8,3)
PE+PA	23(%5,5)
Yok	353(%84)
Takip dışı	32(%7,1)

4.1.1. Tümör tiplerine göre klinikopatolojik parametrelerin incelenmesi

452 hastanın TİP 1 %83,4'ünü (377 hasta), TİP 2 %10,8'i (49 hasta), malign mikst müllerian tümör %5,8 (26 hasta) oranlarında izlenmiştir.

Çizelge 4.4. Tümör tiplerinin 60 yaş altı, 60 yaş ve üstü hastalarla karşılaştırılması.

	YAŞ 60		Total	P
	60 YAŞ ALTI	60 YAŞ VE ÜSTÜ		
TİP 1	214	163	377	0,009
	56,80%	43,20%	100,00%	
TİP 2	18	31	49	
	36,70%	63,30%	100,00%	
	232	194	426	
	54,50%	45,50%	100,00%	

TİP 1 tümörler 60 yaş altında hastalarda (%56,80) fazla görülürken, 60 yaş ve üstü hastalarda TİP 2 tümörler (%63,30) daha fazla görülmüştür (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.5. Tümör tiplerinin myometriyal tümör invazyonlarıyla karşılaştırılması.

	İNVAZYON		Total	P
	< 1/2 ve YOK	> 1/2		
TİP 1	216	155	371	0,031
	58,20%	41,80%	100,00%	
TİP 2	20	29	49	
	40,80%	59,20%	100,00%	
	236	184	420	
	56,20%	43,80%	100,00%	

TİP 1 tümörler myometriyal invazyon olmayan ve myometriyal invazyon 1/2'den az izlenen hastalarda (%58,20) daha fazla izlenirken, TİP 2 tümörler myometriyal invazyon 1/2'den fazla olan hastalarda (%59,20) daha fazla izlenmiştir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.6. Tümör tiplerinin evrelerle karşılaştırılması.

	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3+4	Total	P
TİP 1	274	30	61	365	<0,001
	75,10%	8,20%	16,70%	100,00%	
TİP 2	20	4	21	45	
	44,40%	8,90%	46,70%	100,00%	
	294	34	82	410	
	71,70%	8,30%	20,00%	100,00%	

TİP 1 tümörlerde (%75,10) evre 1 daha fazla izlenirken, TİP 2 tümörlerde (%46,70) evre 3+4 daha fazla görülmüştür (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.7. Tümör tiplerinin omentum tutulumuyla karşılaştırılması.

	OMENTUM T.		Total	P
	VAR	YOK		
TİP 1	7	322	329	0,002
	2,10%	97,90%	100,00%	
TİP 2	6	39	45	
	13,30%	86,70%	100,00%	
	13	361	374	
	3,50%	96,50%	100,00%	

TİP 2 tümörlerde (%13,30) TİP 1 tümörlere (%2,10) göre omentum tutulumu daha fazla oranda izlenmiştir (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.8. Tümör tiplerinin batın sıvısı tutulumu ile karşılaştırılması.

	SİTOLOJİ T		Total	P
	VAR	YOK		
TİP 1	15	342	357	<0,001
	4,20%	95,80%	100,00%	
TİP 2	12	37	49	
	24,50%	75,50%	100,00%	
	27	379	406	
	6,70%	93,30%	100,00%	

TİP 1 tümörlerde (%4,20) daha az batın sıvısında tutulum izlenirken, TİP 2 tümörlerde (%24,50) daha fazla oranda tutulum görülmüştür (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.9. Tümör tiplerinin tümör uzak metastazıyla karşılaştırılması.

	UZAK M.		Total	P
	VAR	YOK		
TİP 1	19	301	320	0,001
	5,90%	94,10%	100,00%	
TİP 2	9	29	38	
	23,70%	76,30%	100,00%	
	28	330	358	
	7,80%	92,20%	100,00%	

TİP 2 tümörlerde (%23,70) TİP 1 tümörlere (%5,90) göre daha fazla oranda uzak organ metastazı izlenmiştir (Çizelge 4.9).

4.1.2. Tümör grade ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması

Çizelge 4.10. Tümör grade, myometriyal invazyonun karşılaştırılması.

GRADE	İNVAZYON			Total	P
	< 1/2	> 1/2	Yok		
1	120	49	26	195	<0,001
	61,50%	25,10%	13,30%	100,00%	
2	64	87	2	153	
	41,80%	56,90%	1,30%	100,00%	
3	20	41	0	61	
	32,80%	67,20%	0,00%	100,00%	
	204	177	28	409	
	49,90%	43,30%	6,80%	100,00%	

Grade 1 tümörlerde (%61,50) myometriyal tümör invazyonu 1/2'den daha az görülme oranı fazla izlenirken, grade 2 (%56,90) ve grade 3 (%67,20) tümörlerde

myometriyal tümör invazyonu 1/2'den fazla görülme oranı daha fazla izlenmiştir (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.11 Tümör grade, tümör evre ve omentum tutulumu karşılaştırılması.

GRADE	EVRE		Total	P	OMENTUM T.		Total	P
	EVRE 1+2	EVRE 3+4			VAR	YOK		
1	181	15	196	<0,001	1	167	168	<0,001
	92,30%	7,70%	100,00%		0,60%	99,40%	100,00%	
2	119	34	153		2	144	146	
	77,80%	22,20%	100,00%		1,40%	98,60%	100,00%	
3	33	35	68		12	53	65	
	48,50%	51,50%	100,00%		18,50%	81,50%	100,00%	
	333	84	417		15	364	379	
	79,90%	20,10%	100,00%		4,00%	96,00%	100,00%	

Grade 1 ve grade 2 tümörlerde evre 1+2 (%92,30, %77,80) tümörler daha fazla görülürken, grade 3 tümörlerde evre 3+4 (%51,50) tümörler fazla izlenmiştir.

Grade 3 tümörlerde (%18,50) omentum tutulumu grade 1 (% 0,60) ve grade 2 (%1,40) tümörlere göre daha fazla izlenmiştir (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.12. Tümör Grade, tümör uzak metastaz ve batın sıvısı tutulumunun karşılaştırılması.

GRADE	UZAK M.		Total	P	SİTOLOJİ T		Total	P
	VAR	YOK			VAR	YOK		
1	8	160	168	<0,001	3	184	187	<0,001
	4,80%	95,20%	100,00%		1,60%	98,40%	100,00%	
2	8	132	140		8	146	154	
	5,70%	94,30%	100,00%		5,20%	94,80%	100,00%	
3	13	37	50		16	51	67	
	26,00%	74,00%	100,00%		23,90%	76,10%	100,00%	
	29	329	358		27	381	408	
	8,10%	91,90%	100,00%		6,60%	93,40%	100,00%	

Grade 3 (%26) tümörlerde uzak organ metastazı grade 1 (%4,80) ve grade 2 (%5,70) tümörlere göre daha fazla görülmüştür. Ayrıca batın sitolojisi pozitifliği grade 3 tümörlerde daha fazla orandadır (Çizelge 4.12).

4.1.3. Tümör evreleri ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması

Çizelge 4.13. Tümör evre batın sıvısı tutulumu karşılaştırılması.

	SİTOLOJİ T		Total	P
	VAR	YOK		
EVRE 1+2	8	321	329	<0,001
	2,40%	97,60%	100,00%	
EVRE 3+4	21	68	89	
	23,60%	76,40%	100,00%	
	29	389	418	
	6,90%	93,10%	100,00%	

Evre 3+4 tümörlerde (%23,60), evre 1+2 tümörlere (%2,40) göre batın sıvısı tutulumu daha fazla izlenmiştir (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.14. Tümör evre lokal nüks karşılaştırılması.

	LOKAL NÜKS		Total	P
	VAR	YOK		
EVRE 1+2	4	292	296	0,049
	1,40%	98,60%	100,00%	
EVRE 3+4	4	67	71	
	5,60%	94,40%	100,00%	
	8	359	367	
	2,20%	97,80%	100,00%	

Evre 3+4 tümörlerde (%5,60) lokal nüks oranı evre 1+2 tümörlere (%1,40) göre daha fazla görülmüştür (Çizelge 4.14).

4.1.4. Uzak organ metastazı yapan tümörlerle klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması

Çizelge 4.15. Tümör uzak organ metastazı myometriyal invazyon, batın sıvısı tutulumu karşılaştırılması.

UZAK METASTAZ	İNVAZYON			Total	P	SİTOLOJİ T		Total	P
	< 1/2	> 1/2	Yok			VAR	YOK		
VAR	7	21	2	30	<0,001	7	26	33	0,02
	23,30%	70,00%	6,70%	100,00%		21,20%	78,80%	100,00%	
YOK	177	139	24	340		16	317	333	
	52,10%	40,90%	7,10%	100,00%		4,80%	95,20%	100,00%	
	184	160	26	370		23	343	366	
	49,70%	43,20%	7,00%	100,00%		6,30%	93,70%	100,00%	

Uzak organ metastazı olan hastaların çoğunda myometriyal tümör invazyonu 1/2'den fazladır (%70).

Uzak organ metastazı olan hastaların çoğunda (%78) batin sıvısı tutulumu izlenmedi (Çizelge 4.15).

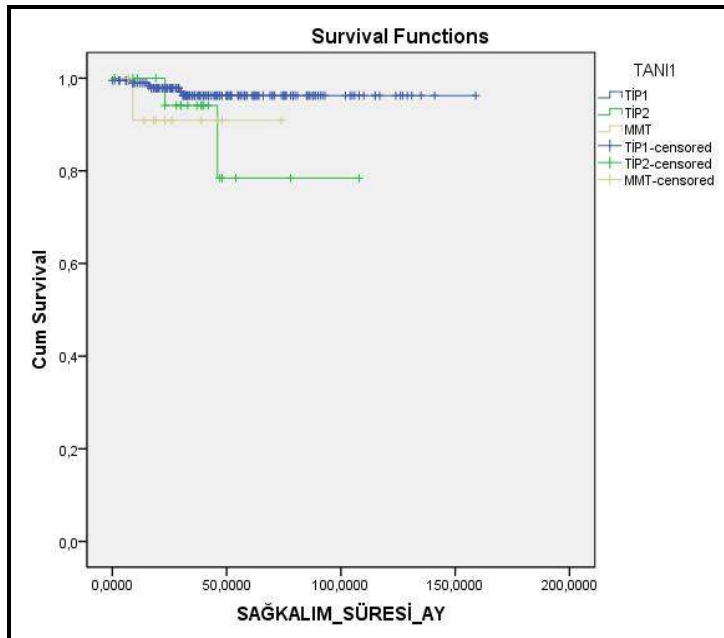
Çizelge 4.16. Tümör uzak organ metastazı ex, remisyonda ve takipsiz hastalarla ilişkisi.

UZAK METASTAZ	SURVİVEL			Total	P
	Ex	Remisyonda	Takipsiz		
VAR	6	13	15	34	<0,001
	17,60%	38,20%	44,10%	100,00%	
YOK	3	209	131	343	
	0,90%	60,90%	38,20%	100,00%	
	9	222	146	377	
	2,40%	58,90%	38,70%	100,00%	

Uzak organ metastazı olmayan (%60,90) hastaların çoğunlukla remisyonda olduğu izlendi (Çizelge 4.16).

4.1.5. Tümör tiplerine göre sağ kalım ilişkisi

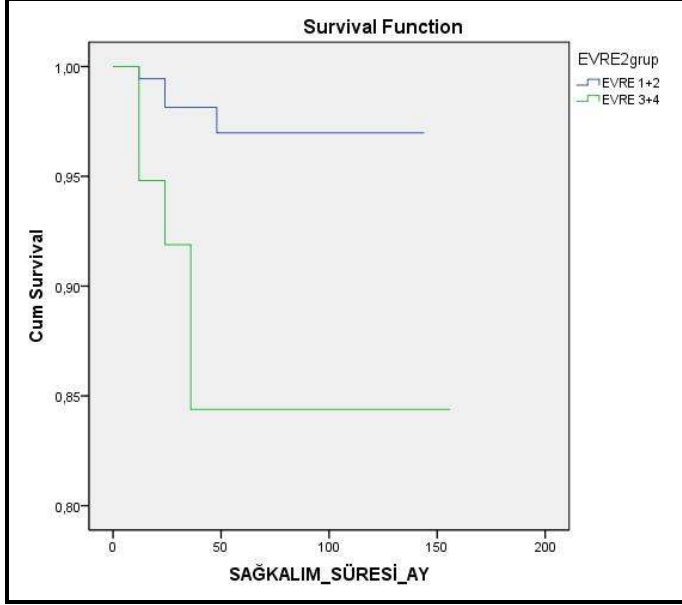
Çalışmamızda Tip 1 tümörlerin sağ kalım oranlarının Tip 2 tümör sağ kalım oranlarına grafiye göre daha iyi çıktığı gözlenmiştir, fakat p (3,287) değeri anlamlı çıkmamıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Tümör tiplerine göre sağ kalım ilişkisi.

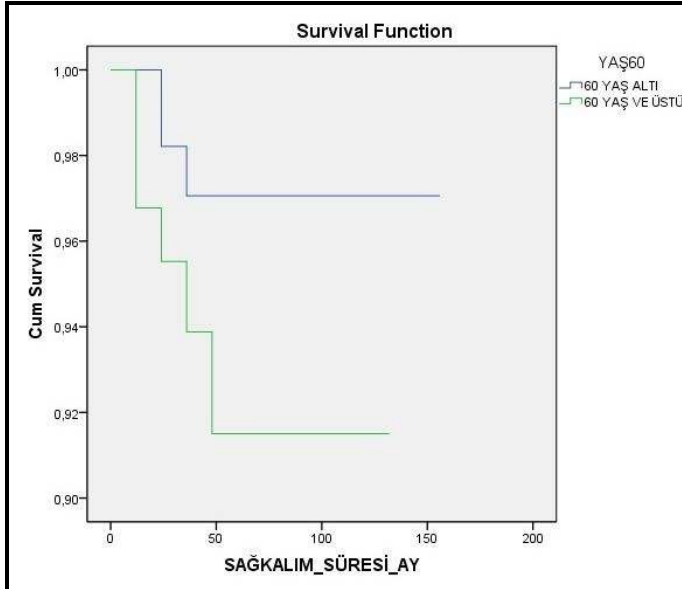
4.1.6. Evre 1+2, Evre 3+4 arasında sağ kalım ilişkisi

Evre 1+2 ve evre 3+4 olan hastalardan takip dışı olan hastalar çıkarıldığında evre 1+2 hastaların, evre 3+4 hastaların sağ kalımlarından daha iyi olduğu ve daha anlamlı olduğu görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Evrelere göre sağ kalım ilişkisi.

4.1.7. 60 yaş ve 60 yaş üstü, 60 yaş altı hastaların sağ kalım ilişkisi

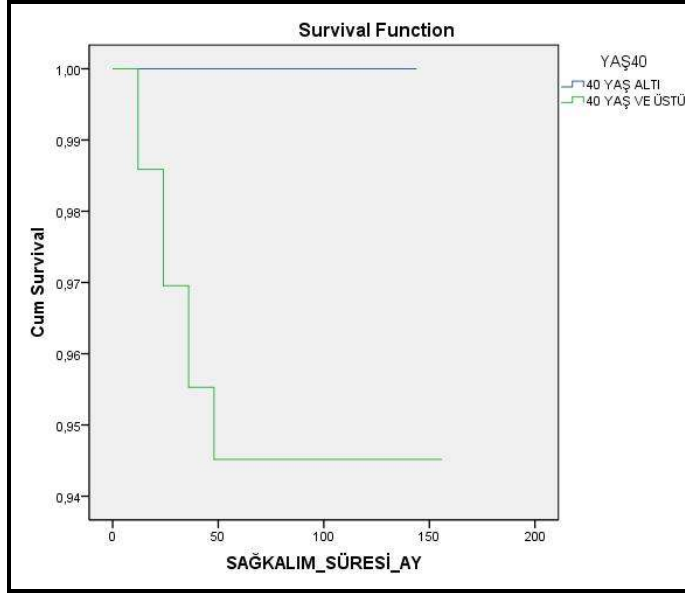


Şekil 4.5. 60 yaş ve 60 yaş üstü, 60 yaş altı hastaların sağ kalım ilişkisi.

İstatistiksel olarak anlamsız çıksa da, 60 yaş ve 60 yaş üstü hastaların sağ kalımlarının 60 yaş altı hastalara göre sağ kalımlarından daha kötü olduğu grafide izlenmektedir (Şekil 5.5).

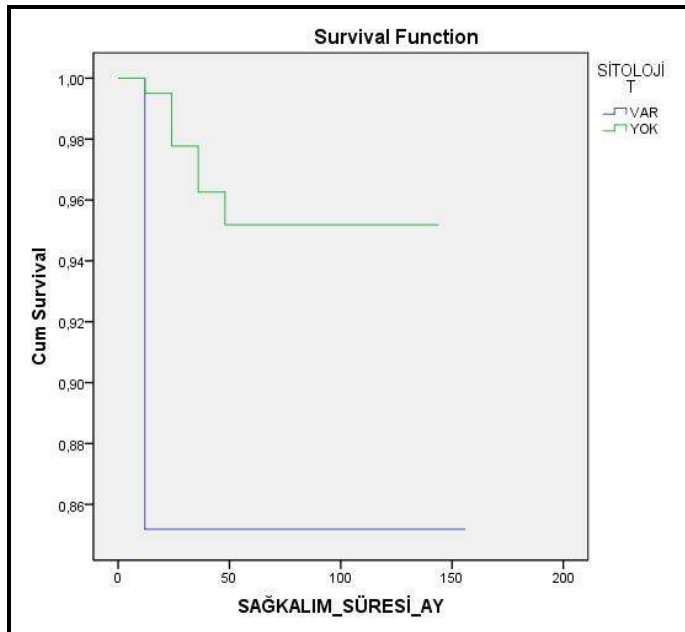
4.1.8. 40 yaş ve 40 yaş üstü, 40 yaş altı hastaların sağ kalım ilişkisi

Çalışmamıza alınan 40 yaş ve 40 yaş üstü hastaların sağ kalımlarının 40 yaş altı hastalara göre daha kötü olduğu grafide görülmektedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. 40 yaş ve 40 yaş üstü, 40 yaş altı hastaların sağ kalım ilişkisi.

4.1.8. Batın sıvısı tutulumu sağ kalım ilişkisi



Şekil 4.7. Tümör batın sıvısı tutulumu sağ kalım ilişkisi.

Sitoloji pozitif olan hastalarda belirgin derecede sağ kalımın azalmış olduğu izlendi ($p:0,013$) (Şekil 4.7).

4.1.9. Malign mikst Müllerian tümör ile ilgili klinikopatolojik parametrelerin incelenmesi

Malign mikst müllerian tümör 60 yaş üstünde (%69,2) yüksek oranda izlenmiştir (p:0,002).

Malign mikst Müllerian tümöre myometriyal invazyon açısından bakıldığında myometriyal invazyonun 1/2'den daha fazla (%63,6) izlendiği görülmüştür (p:0,013).

Malign mikst Müllerian tümör daha çok grade 3 (%53,8) olarak izlenmiştir (p:<0,001).

Malign mikst Müllerian tümör vakalarının hepsine lenf düğümü diseksiyonu yapılmış, büyük çoğunluğunda (%72,4) lenf düğümü metastazı izlenmemiştir.

Malign mikst müllerian tümör vakalarında batın sıvısı tutulumu (%65,2), omentum tutulumu (%72), uzak organ metastazı (%68,4) ve lokal nüks (%94,7) yüksek oranda izlenmemiştir.

Malign mikst müllerian tümör vakalarına çoğunlukla (%47,1) kemoterapi ve radyoterapi tedavisi birlikte kullanılmıştır.

4.2. Over

01 Ocak 2000-31 Aralık 2011 tarihleri arasında 11 yıllık sürede over yüzey epitelyal tümörleri nedeniyle opere olup, patoloji raporu yazılan 205 vaka çalışmaya alınmıştır.

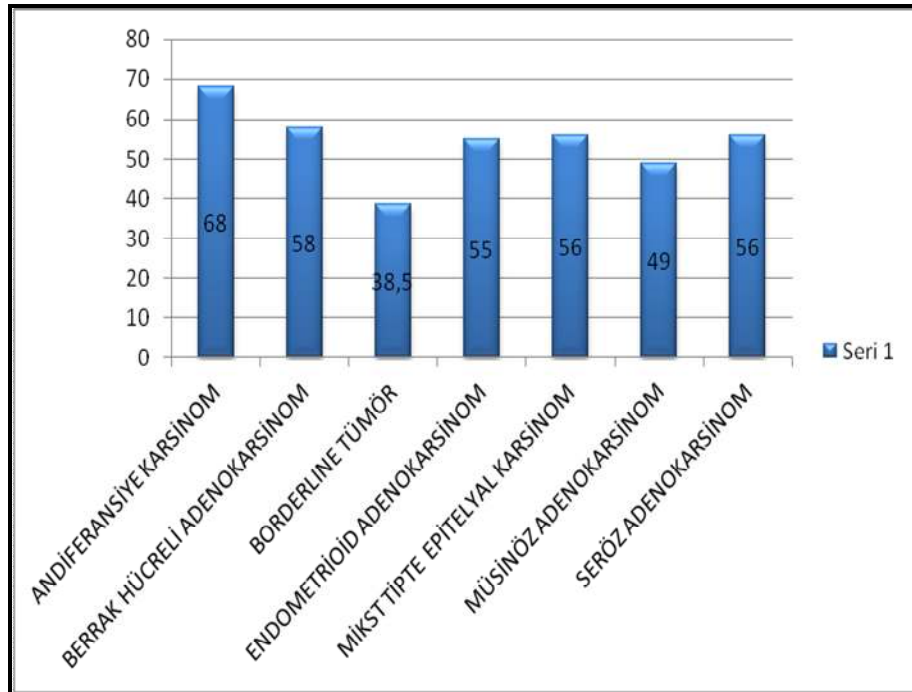
Vakaların yaş aralığı 27 ile 83 arasında değişmekte ve hastaların yaş ortalaması 55'dir.

Hastaların 22 (%10,7)'si 40 yaş altında tanı alırken, 183 (%89,3)'ü 40 yaş ve üzerinde tanı almıştır.

Hastaların 129 (%62,9)'u 60 yaş altında tanı alırken, 76 (%37,1)'si 60 yaş ve üzerinde tanı almıştır (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Klinikopatolojik değişkenler.

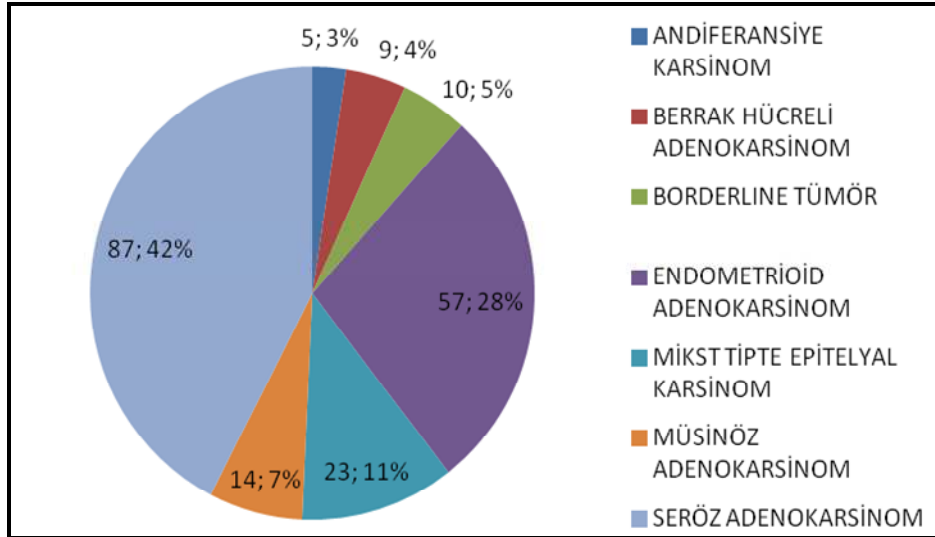
Klinikopatolojik değişkenler	n:205
Yaş	min:27
	max:83
	ort:55
Yaş grupları	
<40	22 (%10,7)
>=40	183 (%89,3)
<60	129 (%62,9)
>=60	76 (%37,1)
Tanı-yaş	
Andiferansiye karsinom	68 yaş (78-56)
Berrak hücreli adenokarsinom	58 yaş (37-79)
Borderline tümör	38,5 yaş (28-53)
Endometrioid adenokarsinom	55 yaş (36-83)
Mikst tipte epitelyal karsinom	56 yaş (39-77)
Müsinöz adenokarsinom	49 yaş (27-71)
Seröz adenokarsinom	56 yaş (30-78)
Sağkalım süresi	
Ex	28 ay (4-114)
Remisyonda	41,5 ay (8-160)



Şekil 4.8. Tümör yaş ortalamaları.

Çizelge 4.18. Histopatolojik değişkenler.

Histopatolojik değişkenler	n:205
Tümör çapı	min:0,1cm
	max:30cm
	ort:6cm
Tanı:	
Andiferansiye karsinom	5(%2,4)
Berrak hücreli adenokarsinom	9(%4,4)
Borderline tümör	10(%4,9)
Endometrioid adenokarsinom	57(%27,8)
Mikst tipte epitelyal karsinom	23(%11,2)
Müsinöz adenokarsinom	14(%6,8)
Seröz adenokarsinom	87(%42,4)
Tümör lokalizasyonu	
Sağ	54(%27,1)
Sağ+sol	106(%53,3)
Sol	39(%19,6)
Kayıp veri	6(%2,9)
Tümör çapı	
<2 cm	13(%6,6)
>=2 cm	185(93,4)
Kayıp veri	7(%3,4)
<6 cm	89(%44,9)
>=6 cm	109(%55,1)
Kayıp veri	7(3,4)
Kapsül bütünlüğü	
Var	85(%43,1)
Yok	112(%56,9)
Kayıp veri	8(%3,9)
Grade	
1	28(%14,6)
2	33(%17,2)
3	131(%68,2)
Kayıp veri	13(%6,3)
Evre	
1	26(%13,9)
2	8(%4,3)
3	147(%78,6)
4	6(%3,2)
Kayıp veri	18(%8,8)



Şekil 4.9. Tümör oranları.

Çizelge 4.19. Histopatolojik değişkenler.

Histopatolojik değişkenler	n:205
Omentum tutulumu	
> 2 cm	103 (%52,8)
< 2 cm	37 (%19)
Yok	55 (%28,2)
Kayıp veri	10 (%4,9)
Sitoloji tutulumu	
Var	107 (%56)
Yok	84 (%44)
Kayıp veri	14 (%6,8)
Nüks	
Var	17 (%12)
Yok	125 (%88)
Kayıp veri	63 (%30,7)
Uzak metastaz	
Var	88 (%60,7)
Yok	57 (%39,3)
Kayıp veri	60 (%29,3)
Tedavi	
KT	124 (%96,9)
KT+RT	2 (%1,6)
Yok	2 (%1,6)
Kayıp veri	77 (%37,6)
Survavıl	
Ex	25 (%12,2)
Remisyonunda	63 (%30,7)
Takipsiz	117 (%57,1)

Tümör boyutu ortalama 6 cm (0-30)'dir (Çizelge 4.18). Tümör boyutlarına bakıldığında indifferansiye karsinom ortalama 9,75 cm (3-13), berrak hücreli adenokarsinom ortalama 4 cm (1-11), borderline tümör ortalama 4 cm (2-20), endometrioid adenokarsinom ortalama 8 cm (1-27), mikst tipte epitelyal karsinom ortalama 7 cm (2-30), müsinöz adenokarsinom ortalama 11 cm (1-26), seröz adenokarsinom ortalama 5,5 cm (0,1-25) boyutlarındadır.

Over tümörleri lokalizasyonlarına göre bakıldığında sağ %27,1 (54), sağ+sol %53,3 (106), sol %19,6 (39), lokalizasyon belirtilmeyen %2,9 (6) oranında izlenmiştir (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.20. Histopatolojik değişkenler.

Histopatolojik değişiklikler	n:205
Tanı-tümör çapı	
Andifferansiye karsinom	9,75 cm (3-13)
Berrak hücreli adenokarsinom	4 cm (1-11)
Borderline tümör	4 cm(2-20)
Endometrioid adenokarsinom	8 cm(1-27)
Mikst tipte epitelyal karsinom	7 cm(2-30)
Müsinöz adenokarsinom	11 cm(1-26)
Seröz adenokarsinom	5,5 cm(0,1-25)
Evre	
1+2	34 (%18,2)
3+4	153 (%81,8)
Kayıp veri	18 (%8,8)
Lenf düğümü diseksiyonu	
Var	163 (%82,7)
Yok	34 (%17,3)
Kayıp veri	8 (%3,9)
Lenf düğümü metastazı	
PA	17 (%10,4)
PE	20 (%12,3)
PE+PA	46 (%28,2)
Yok	80 (%49,1)
Kayıp veri	42 (%20,5)

Tümör kapsül bütünlüğü korunmuş %43,1 (85), kapsül bütünlüğü olmayan %56,9 (197) vaka ve kapsül bütünlüğüne ait bilgisine ulaşılamayan %3,9 (8) oranında vaka görülmüştür (Çizelge 4.18).

Grade 1 %14,6 (28), grade 2 %17,2 (33), grade 3 %68,2 (131), derecesine ulaşılamayan %6,3 (13) oranında görülmüştür (Çizelge 4.18).

Evre 1A %10,2 (19), evre 1B %1,6 (3), evre 1C %2,1 (4), evre 2A % 1,1 (2), evre 2B %2,1 (4), evre 2C %1,1 (2), evre 3A %3,2 (6), evre 3B %5,3 (10), evre 3C %70,1 (131), evre 4 %3,2 (6) verisine ulaşılamayan %8,8 (18) oranında vaka izlenmiştir.

Lenf düğümü diseksiyonu %82,7 (163) oranında yapılırken, %17,3 (34) oranında diseksiyon yapılmamış ve %3,9 (8) oranında veri bulunamamıştır (Çizelge 4.20).

Bölgelere göre lenf düğümü metastazlarını incelediğimizde paraaortik %10,4 (17), pelvik %12,3 (20), pelvik+paraaortik %28,2 (46), lenf düğümü diseksiyonu yapılmayan %49,1 (80), veri bulunamayan %20,5 (42) oranlarında izlenmiştir (Çizelge 4.20)

Omentum tutulumu: 2 cm üzeri %52,8 (103), 2 cm altı %19 (37), tutulum olmayan %28,2 (55), verisine ulaşılamayan 10 hasta görülmüştür (Çizelge 4.19).

Batın sıvısından hazırlanan sitolojide %56 (107) oranında tutulum izlenirken, %44 (84) oranında tutulum izlenmemiş, 14 hastanın verisine ulaşılamamıştır (Çizelge 4.19).

Nüks tümör %12 (17) izlenirken, %88 (125) nüks izlenmemiştir. Tüm vakalar arasında %30,7 (63) oranında verisine ulaşılamayan vaka bulunmaktadır (Çizelge 4.19).

Uzak organ metastazı %60,7 (88) izlenirken, %39,3 (57) uzak organ metastazı izlenmemiştir. Tüm vakalar arasında %29,3 (60) hastanın verisine ulaşılamamıştır (Çizelge 4.19).

Kemoterapi %96,9 (124), %1,6 (2) kemoterapi+radyoterapi tedavisi izlenirken, %1,6 (2) oranında tedavi uygulanmamış, tüm vakalar arasında %37,6 (77) oranında hastanın verisine ulaşılamamıştır (Çizelge 4.19).

Ölen %12,2 (25) oranında, %30,7 (63) oranında remisyonda, %57,1 (117) oranında takip dışı hasta izlenmiştir (Çizelge 4.19).

Ölen hastaların ortalama sağkalım süresi 28 ay, remisyonda hastaların sağkalım süresi ortalama 41,5 ay, takip dışı hastaların ortalama sağkalım süresi 11 ay'dır.

Tümörler seröz adenokarsinom 87 (%42,4), diğer karsinomlar 108 (%52,7), borderline tümör 10 (%4,9) olarak ayrılmışlardır. Borderline tümörler ayrı olarak değerlendirilmiştir.

4.2.1. Seröz adenokarsinom ve diğer karsinomların klinikopatolojik karşılaştırılması

Çizelge 4.21. Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların tümör lokalizasyonlarıyla karşılaştırılması.

	LOKALİZASYON			Total	P
	sağ	sağ+sol	sol		
Seröz adenokarsinom	13	59	13	85	0,003
	15,30%	69,40%	15,30%	100,00%	
Diğer karsinomlar	34	47	23	104	
	32,70%	45,20%	22,10%	100,00%	
	47	106	36	189	
	24,90%	56,10%	19,00%	100,00%	

Seröz adenokarsinom (%69,40), diğer karsinomlar (%45,20) yüksek oranda bilateral lokalizasyonunda izlenmiş olup, seröz adenokarsinom daha sık bilateral görülmüştür (Çizelge 4.21).

Çizelge 4.22. Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların tümör grade ile karşılaştırılması.

	GRADE			Total	P
	1	2	3		
Seröz adenokarsinom	4	13	68	85	0,005
	4,70%	15,30%	80,00%	100,00%	
Diğer karsinomlar	20	20	63	103	
	19,40%	19,40%	61,20%	100,00%	
	24	33	131	188	
	12,80%	17,60%	69,70%	100,00%	

Seröz adenokarsinom (%80), diğer karsinomlar (%61,20) çoğunlukla grade 3 olarak görülmüş olup, seröz karsinomlar daha fazla oranda grade 3 olarak izlenmiştir (Çizelge 4.22).

Çizelge 4.23. Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların tümör evreleriyle karşılaştırılması.

	EVRE 1+2	EVRE 3+4		P
Seröz adenokarsinom	6	78	84	0,002
	7,10%	92,90%	100,00%	
Diğer karsinomlar	24	75	99	
	24,20%	75,80%	100,00%	
	30	153	183	
	16,40%	83,60%	100,00%	

Seröz adenokarsinom (%92,90) ve diğer karsinomlar (%75,80) yüksek oranda evre 3+4 olarak izlenirken, seröz adenokarsinom daha fazla oranda evre 3+4 olarak görülmüştür (Çizelge 4.23).

Çizelge 4.24. Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların lenf düğümü metastazlarıyla karşılaştırılması.

	LENF D.MET.				Total	P
	PA	PE	PE+PA	YOK		
Seröz adenokarsinom	10	10	27	24	71	0,014
	14,10%	14,10%	38,00%	33,80%	100,00%	
Diğer karsinomlar	7	10	19	52	88	
	8,00%	11,40%	21,60%	59,10%	100,00%	
	17	20	46	76	159	
	10,70%	12,60%	28,90%	47,80%	100,00%	

Seröz adenokarsinomda daha çok pelvik ve paraaortik lenf düğümü metastazı (%38) izlenirken, diğer karsinomlardan (%21,60) daha fazla oranda metastaz izlenmiştir (Çizelge 4.24).

Çizelge 4.25. Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların tümör omentum tutulumlarıyla karşılaştırılması.

	OMENTUM T.			Total	P
	> 2	< 2	YOK		
Seröz adenokarsinom	55	14	16	85	0,023
	64,70%	16,50%	18,80%	100,00%	
Diğer karsinomlar	48	23	35	106	
	45,30%	21,70%	33,00%	100,00%	
	103	37	51	191	
	53,90%	19,40%	26,70%	100,00%	

Seröz adenokarsinomda %64,7 oranda, diğer karsinomlarda %45,30 oranda 2 cm'nin üzerinde omentum tutulumu izlenmiştir ve seröz adenokarsinomda bu oran daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.25).

Çizelge 4.26. Seröz adenokarsinomlar ve diğer karsinomların batın sıvısı tutulumlarıyla karşılaştırılması.

	SİTOLOJİ t		Total	P
	Var	Yok		
Seröz adenokarsinom	56	25	81	0,002
	69,10%	30,90%	100,00%	
Diğer karsinomlar	49	56	105	
	46,70%	53,30%	100,00%	
	105	81	186	
	56,50%	43,50%	100,00%	

Seröz adenokarsinomda (%69,10) yüksek oranda batın sıvısı tutulumu izlenirken, diğer karsinomlarda (%53,30) batın sıvısı tutulumu daha az oranda izlenmiştir (Çizelge 4.26).

4.2.2. Tümör evrelerinin klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırılması

Çizelge 4.27. Tümör evresi tümör lokalizasyonunun karşılaştırılması.

	LOKALİZASYON			Total	P
	sağ	sağ+sol	sol		
Evre1+2	17	8	9	34	<0,001
	50,00%	23,50%	26,50%	100,00%	
Evre3+4	30	93	26	149	
	20,10%	62,40%	17,40%	100,00%	
	47	101	35	183	
	25,70%	55,20%	19,10%	100,00%	

Evre 3+4 tümörler (%62,4) daha çok bilateral görülme eğilimindeyken, evre 1+2 tümörler (%50) sağ over lokalizasyonunda daha sık görülmektedir (Çizelge 4.27).

İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, evre 1+2 (%58,8) ve evre 3+4 (%57) tümörlerin tümör çapları çoğunlukla 6 cm ve üzeri çıkmıştır.

Çizelge 4.28. Tümör evresi tümör grade karşılaştırılması.

	GRADE			Total	P
	1	2	3		
Evre 1+2	19	11	4	34	<0,001
	55,90%	32,40%	11,80%	100,00%	
Evre 3+4	7	20	125	152	
	4,60%	13,20%	82,20%	100,00%	
	26	31	129	186	
	14,00%	16,70%	69,40%	100,00%	

Evre 1+2 tümörlerin (%55,9) çoğunluğu grade 1 olarak izlenirken, evre 3+4 tümörlerin (%82,20) çoğunluğu grade 3 olarak izlenmiştir (Çizelge 4.28).

Çizelge 4.29. Tümör evresi batın sıvısı tutulumu, lokal nüks, tümör uzak metastaz karşılaştırılması.

	SİTOLOJİ T			P	LOKAL NÜKS			P	UZAK M.			P
	var	yok	Total		var	yok	Total		var	yok	Total	
evre 1+2	6	26	32	<0,001	0	27	27	0,024	10	17	27	0,003
	18,80%	81,30%	100,00%		0,00%	100,00%	100,00%		37,00%	63,00%	100,00%	
evre 3+4	96	52	148		17	92	109		76	36	112	
	64,90%	35,10%	100,00%		15,60%	84,40%	100,00%		67,90%	32,10%	100,00%	
	102	78	180		17	119	136		86	53	139	
	56,70%	43,30%	100,00%		12,50%	87,50%	100,00%		61,90%	38,10%	100,00%	

Evre 3+4 tümörlerin (%64,9), evre 1+2 tümörlere (%18,8) göre batın sıvısı tutulumunun fazla olduğu izlenmiştir.

Evre 3+4 tümörlerin (%15,6) lokal nüks izlenirken, evre 1+2 tümörlerde izlenmemiştir.

Evre 3+4 tümörlerin (%67,9), evre 1+2 tümörlere (%37) göre uzak organ metastazı oranının fazla olduğu görülmüştür (Çizelge 4.29).

4.2.3. Over kapsül bütünlüğünün klinikopatolojik parametrelerle incelenmesi

Çizelge 4.30. Over kapsül bütünlüğü, omentum tutulumu, grade karşılaştırılması.

KAPSÜL B.	GRADE			Total	P	OMENTUM T.			Total	P
	1	2	3			> 2	< 2	YOK		
Var	19	17	43	79	<0,001	30	16	35	81	<0,001
	24,10%	21,50%	54,40%	100,00%		37,00%	19,80%	43,20%	100,00%	
Yok	7	15	86	108		72	20	15	107	
	6,50%	13,90%	79,60%	100,00%		67,30%	18,70%	14,00%	100,00%	
	26	32	129	187		102	36	50	188	
	13,90%	17,10%	69,00%	100,00%		54,30%	19,10%	26,60%	100,00%	

Kapsül bütünlüğü içermeyen tümörler (%79,6) daha fazla grade 3 olarak izlenmiştir.

Kapsül bütünlüğü içermeyen tümörler de omentum tutulumu yüksek oranda izlenmiş olup, daha çok 2 cm üzerinde omentum tutulumu (%67,3) görülmüştür.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kapsül bütünlüğü içermeyen tümörler de batın sıvısı tutulumu yüksek oranda (%60,4) görülmüştür (Çizelge 4.30).

Çizelge 4.31. Over kapsül bütünlüğü lokal nüks karşılaştırılması.

KAPSÜL B.	LOKAL NÜKS		Total	P
	Var	Yok		
Var	2	60	62	0,004
	3,20%	96,80%	100,00%	
Yok	15	64	79	
	19,00%	81,00%	100,00%	
	17	124	141	
	12,10%	87,90%	100,00%	

Kapsül bütünlüğü içermeyen tümörlerde lokal nüks oranı (%19) yüksek görülmüştür.

4.2.4. Tümör gradenin klinikopatolojik parametrelerle incelenmesi

Çizelge 4.32. Tümör grade lenf düğümü metastazı karşılaştırılması.

GRADE	LENF D.MET.				Total	P
	PA	PE	PE+PA	YOK		
1	1	3	1	19	24	0,004
	4,20%	12,50%	4,20%	79,20%	100,00%	
2	1	5	6	17	29	
	3,40%	17,20%	20,70%	58,60%	100,00%	
3	15	12	39	42	108	
	13,90%	11,10%	36,10%	38,90%	100,00%	
	17	20	46	78	161	
	10,60%	12,40%	28,60%	48,40%	100,00%	

Grade 3 tümörlerde (%61,1) lenf düğümü tutulumu grade 2 (%41,4) ve grade 1 tümörlere (%20,1), grade 2 tümörlerde grade 1 tümörlere göre daha fazla oranda tutulum izlenmiştir (Çizelge 4.32).

Çizelge 4.33. Tümör grade tümör omentum tutulumu, batin sıvısı tutulumunun karşılaştırılması.

GRADE	OMENTUM T.			Total	P	SİTOLOJİ T		Total	P
	2<	2>	YOK			var	yok		
1	4	3	19	26	<0,001	8	17	25	0,001
	15,40%	11,50%	73,10%	100,00%		32,00%	68,00%	100,00%	
2	14	8	10	32		13	18	31	
	43,80%	25,00%	31,30%	100,00%		41,90%	58,10%	100,00%	
3	85	24	22	131		84	44	128	
	64,90%	18,30%	16,80%	100,00%		65,60%	34,40%	100,00%	
	103	35	51	189		105	79	184	
	54,50%	18,50%	27,00%	100,00%		57,10%	42,90%	100,00%	

Grade 2 (%64,9) ve grade 3 (%43,8) tümörlerde omentum tutulumu daha çok 2 cm'in üzerinde izlenirken, grade 1 (%73,1) tümörlerde omentum tutulumu yüksek oranda izlenmemiştir.

Grade 3 (%65,6) tümörler de batın sıvısı tutulumu fazla izlenirken, grade 1 (%32) ve grade 2 (%41,9) tümörlerde daha az oranda tutulum izlenmiştir (Çizelge 4.33).

Çizelge 4.34. Tümör grade, uzak metastaz karşılaştırılması.

GRADE	UZAK M.		Total	P
	var	yok		
1	2	14	16	<0,001
	12,50%	87,50%	100,00%	
2	14	10	24	
	58,30%	41,70%	100,00%	
3	70	30	100	
	70,00%	30,00%	100,00%	
	86	54	140	
	61,40%	38,60%	100,00%	

Grade 2 (%58,3) ve grade 3 (%70) tümörlerde yüksek oranda uzak organ metastazı izlenirken, grade 1 (%12,5) tümörlerde uzak organ metastazı az oranda izlenmiştir (Çizelge 4.34).

4.2.5. Tümör omentum tutulumunun klinikopatolojik parametrelerle incelenmesi

Çizelge 4.35. Tümör omentum tutulumunun tümör lokalizasyonu, batın sıvısı tutulumu, uzak organ metastazı ile karşılaştırılması.

OMENTUM T.	LOKALİZASYON			Total	P	SİTOLOJİ t		Total	P	UZAK M.		Total	P
	sağ	sağ+sol	sol			var	yok			var	yok		
> 2	14	73	14	101	<0,001	69	29	98	<0,001	52	21	73	0,016
	13,90%	72,30%	13,90%	100,00%		70,40%	29,60%	100,00%		71,20%	28,80%	100,00%	
< 2	8	18	9	35		22	15	37		18	13	31	
	22,90%	51,40%	25,70%	100,00%		59,50%	40,50%	100,00%		58,10%	41,90%	100,00%	
YOK	26	13	14	53		15	40	55		17	22	39	
	49,10%	24,50%	26,40%	100,00%		27,30%	72,70%	100,00%		43,60%	56,40%	100,00%	
	48	104	37	189		106	84	190		87	56	143	
	25,40%	55,00%	19,60%	100,00%		55,80%	44,20%	100,00%		60,80%	39,20%	100,00%	

Omentum tutulumu 2 cm'den fazla olan tümörler (%72,3) ile omentum tutulumu 2 cm'den az olan tümörlerde (%51,4) daha çok bilateral tutulum görülmüştür.

Omentum tutulumu 2 cm'den fazla olan tümörler (%70,4) ve omentum tutulumu 2 cm'den az olan tümörlerde (%59,5) yüksek oranda batın sıvısı tutulumu izlenmiştir.

Omentum tutulumu 2 cm'den fazla olan tümörler (%71,2) ve omentum tutulumu 2 cm'den az olan tümörlerde (%58,1) yüksek oranda uzak organ metastazı görülmüştür (Çizelge 4.35).

4.2.6. 40 yaş ve 40 yaş üzeri, 40 yaş altı hastaların klinikopatolojik parametrelerle incelenmesi

Çizelge 4.36. 40 yaş ve 40 yaş üzeri, 40 yaş altı hastaların tümör grade, tümör lokalizasyonu ile karşılaştırılması.

YAŞ	GRADE			Total	P	LOKALİZASYON			Total	P
	1	2	3			sağ	sağ+sol	sol		
< 40	5	6	8	19	0,036	9	5	8	22	0,008
	26,30%	31,60%	42,10%	100,00%		40,90%	22,70%	36,40%	100,00%	
> =40	23	27	123	173		45	101	31	177	
	13,30%	15,60%	71,10%	100,00%		25,40%	57,10%	17,50%	100,00%	
	28	33	131	192		54	106	39	199	
	14,60%	17,20%	68,20%	100,00%		27,10%	53,30%	19,60%	100,00%	

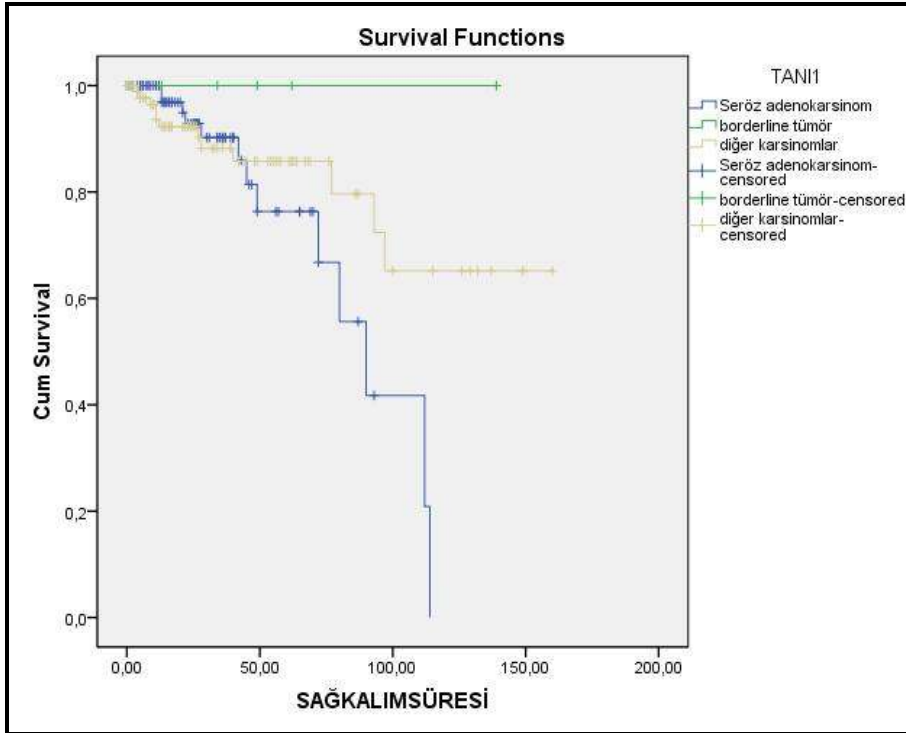
Kırk yaş ve kırk yaş üstü görülen tümörlerin çoğunluğu (%71,1) grade 3 olarak izlenmiştir.

Kırk yaş ve kırk yaş üstü görülen tümörler daha çok bilateral (%57,1) izlenmiş, 40 yaş altı görülen tümörler daha çok unilateral görülmüştür (Çizelge 4.36).

4.2.7. Borderline tümörlerle ilgili klinikopatolojik parametreler

- Borderline tümörler 40 yaş altında %50 oranında izlenmiştir ($p<0,001$).
- Borderline tümörler 60 yaş altında %100 oranında izlenmiştir ($p:0,045$).
- Borderline tümörler tek taraf over de %100 oranda görülmüştür ($p<0,001$).
- Borderline tümörler de tümör çapı 6cm'in altında %77,8 oranında izlenmiştir ($p:0,024$).
- Borderline tümörler de lenf düğümü metastazı izlenmemiştir ($p:0,022$).
- Borderline tümörler de omentum tutulumu görülmemiştir ($p:0,001$).

4.2.8. Seröz karsinom, borderline tümör ve diğer karsinomlar arasındaki sağ kalım analizi

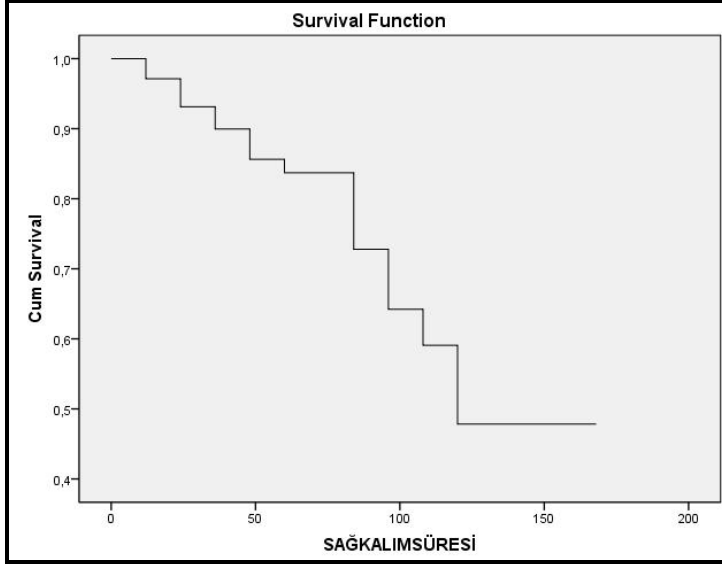


Şekil 4.10. Seröz karsinom,diğer karsinomlar ve borderline tümörler arasındaki sağ kalım analizi.

Seröz adenokarsinom, diğer karsinomlar ve borderline tümörler arasında yapılan sağ kalım analizinde p (3,56) değeri anlamsız çıkmıştır. Ancak grafide seröz adenokarsinomların sağ kalımlarının diğer karsinomlara göre daha kötü olduğu görülmüş, borderline tümörlerin ise sağ kalımlarının çok iyi olduğu izlenmiştir.

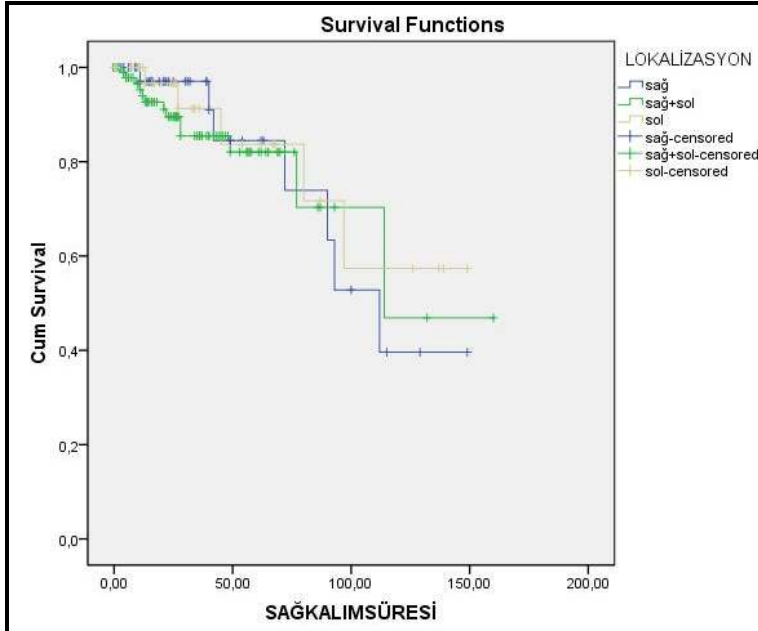
4.2.9. Sağkalım süresi analizi

Sağkalım süresi analizinde sıfır ay %97 (204), 12 ay %93 (138), 24 ay %90 (101), 36 ay %86 (71), 48 ay %84 (51), 60 ay %84 (37), 72 ay %73 (24), 84 ay %64 (19), 96 ay %59 (13), 120 ay %48 oranında hastalar sağ olarak izlenmiştir Şekil 4.11’de görülmektedir.



Şekil 4.11. Sağkalım süresi analizi.

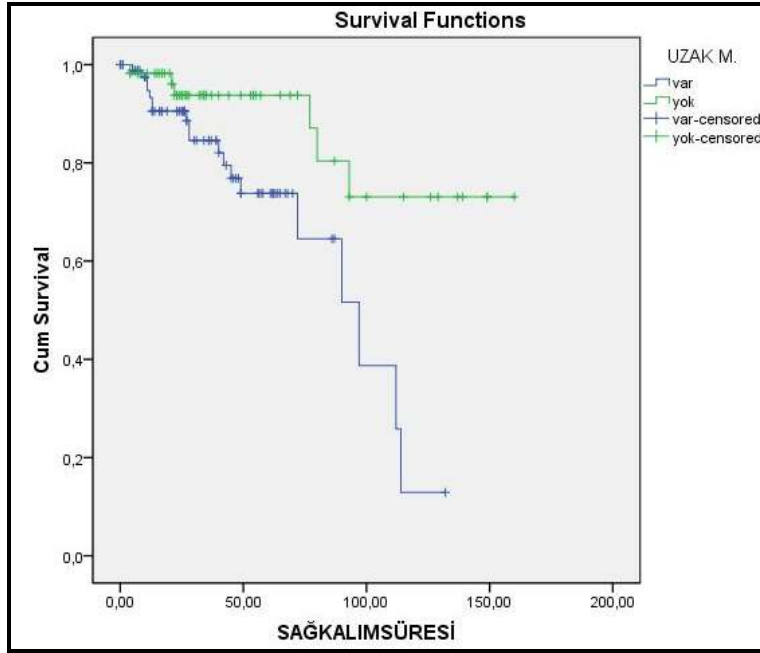
Tümör lokalizasyonu sağ kalım ilişkisi



Şekil 4.12. Tümör lokalizasyonu sağ kalım ilişkisi.

Grafide tümör lokalizasyonlarının (sağ over, sağ ve sol over, sol over) sağ kalım ilişkisinde anlamlı bir fark izlenmemiştir (Şekil 4.12).

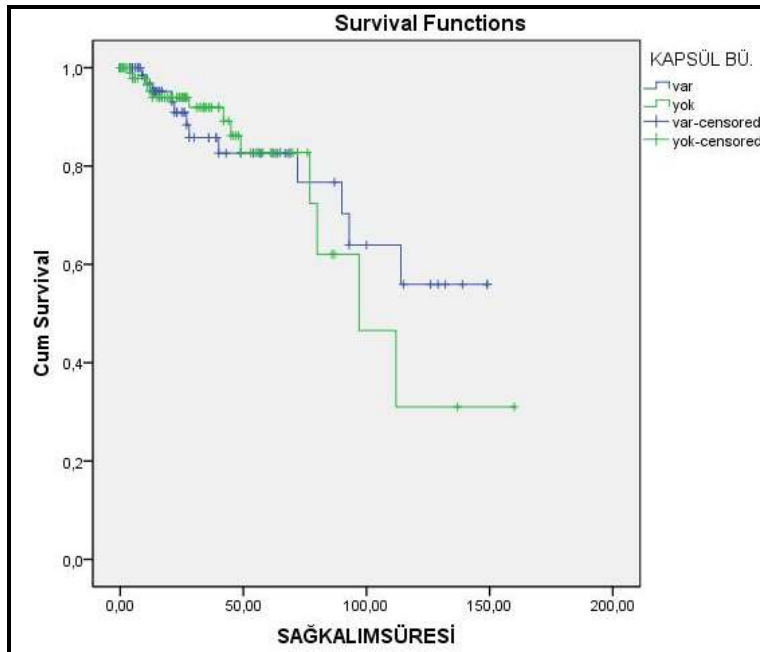
4.2.10. Tümör uzak organ metastazı sağ kalım ilişkisi



Şekil 4.13. Tümör uzak metastazı sağ kalım ilişkisi.

Uzak organ metastazı olan hastaların uzak organ metastazları olmayan hastalara göre sağ kalımlarının daha kötü olduğu izlenmektedir ($p:0,004$) (Şekil 4.13)

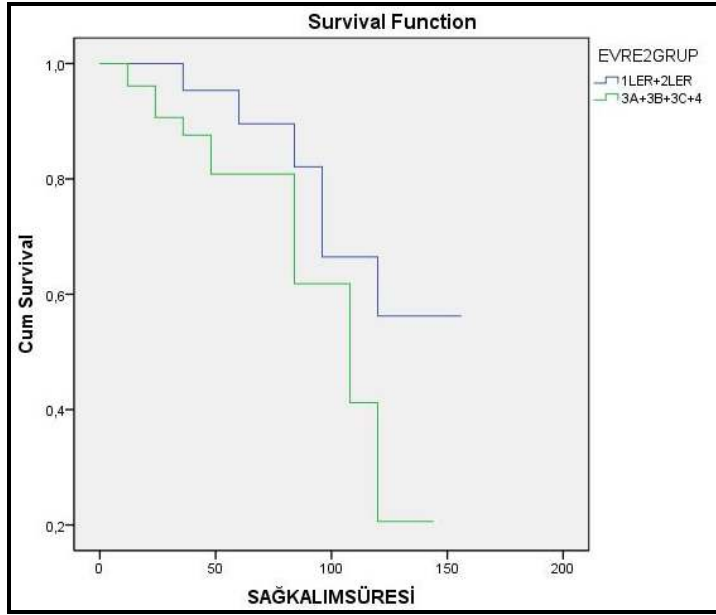
4.2.11. Over kapsül bütünlüğü sağ kalım ilişkisi



Şekil 4.14. Over kapsül bütünlüğü sağ kalım analizi.

İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, over kapsül bütünlüğü olan hastaların kapsül bütünlüğü olmayan hastalara göre sağ kalımlarının daha iyi olduğu izlenmektedir (Şekil 4.14).

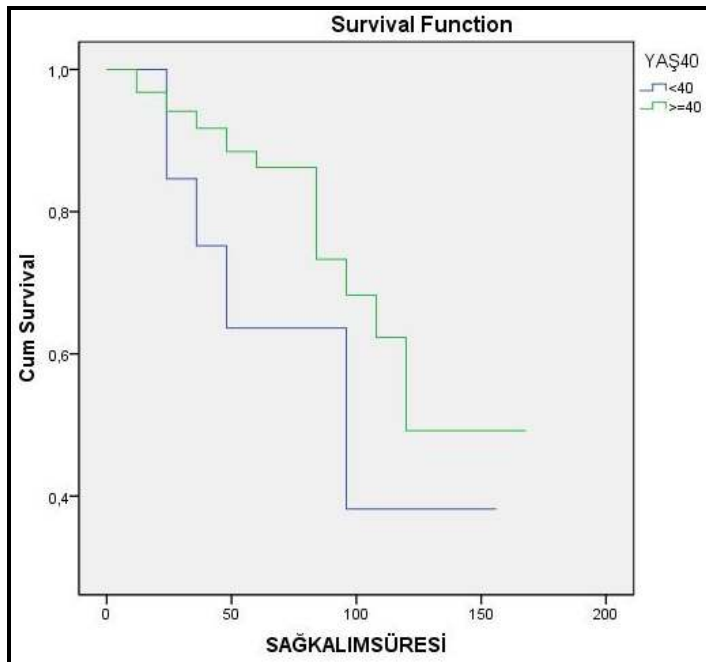
4.2.12. Evre 1+2, evre 3+4 sağ kalım ilişkisi



Şekil 4.15. Evre 1+2, evre 3+4 sağ kalım ilişkisi.

Evre 1 ve 2 tümörlü hastaları sağ kalımları evre 3 ve 4 tümörü olan hastalara göre daha iyidir (Şekil 4.15). Evre 1 ve 2 tümörlü hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %60, Evre 3 ve 4 tümörlü hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %57 olarak izlenmiş, fakat anlamlı bulunmamıştır.

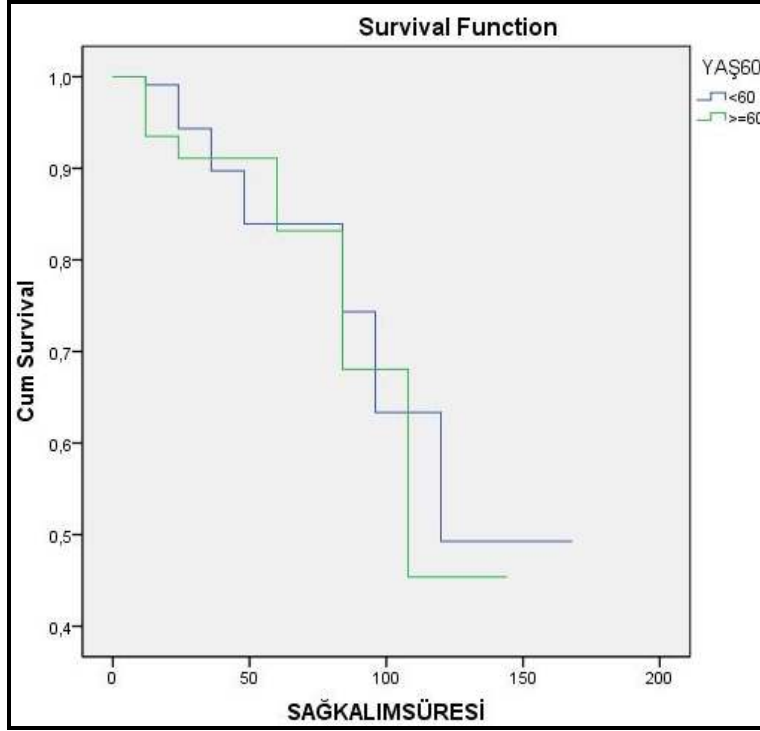
4.2.13. 40 yaş üstü ve 40 yaş altı hastaların sağ kalım analizi



Şekil 4.16. 40 yaş ve 40 yaş üzeri, 40 yaş altı hastaların sağ kalım analizi.

İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, 40 yaş altı izlenen tümörlerin sağ kalımı 40 yaş ve 40 yaş üstü görülen tümörlere göre daha kötüdür (Şekil 4.16).

4.2.14. 60 yaş üstü ve 60 yaş altı hastaların sağ kalım analizi



Şekil 4.17. 60 yaş ve 60 yaş üzeri, 60 yaş altı hastaların sağ kalım analizi.

İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, 60 yaş ve 60 yaş üstü hastaların sağ kalımı 60 yaş altı hastalara göre daha kötüdür (Şekil 4.17).

5. TARTIŞMA

5.1. Endometrium

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir (1,2). Tüm dünyada her yıl yaklaşık 150.000 yeni vaka tanı almaktadır ve bu veri endometrium kanserlerini kadınlarda görülen kanserler arasında 5. sıraya yerleştirmektedir. En yüksek görülme sıklığı 55-60 yaş arası kadınlardır. Kırk yaşından genç kadınlarda sık görülmez. Dört yüz elli iki olgudan oluşan bizim serimizde yaş ortalaması 58 (24-88)'dir. Aurea Abe Cairo ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaş 63'tür. Literatürde yer alan diğer serilerde ise yaş ortalaması 55-60 olarak izlenmiştir (1,85,86). Bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasının diğer çalışma ve literatürle korele olduğunu gördük.

Endometriyum adenokarsinomu endometrioid tip görülme yaşı bizim çalışmamızda ortalama 57 (24-88) yaş olarak izlendi. Literatürde yer alan diğer çalışmalarda da ortalama yaş 59-60 olarak bildirilmiştir (2,16,14). Bu bulgu, bizim çalışmamızın sonuçlarının, endometrioid alt tip için literatürde bildirilen ortalama görülme yaşı ile uyumlu olduğu sonucunu ortaya koymuştur.

Endometriyum adenokarsinomu endometrioid tip bizim serimizde en fazla görülen (%82,3) alt tip olup, literatürlerde de en fazla görülen alt tiptir (2,14).

Endometriyum adenokarsinomu berrak hücreli tipte vakalarımızda ortalama yaş 63 (40-74) olup, Alberto Mendivil ve arkadaşlarının çalışmasında 68 olarak bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda da genellikle 60 yaş üstünde görülmüştür (2,14,87,88,89). Sonuçta literatür bilgileri ile yaklaşık benzer değerler elde ettik.

Endometriyum adenokarsinomu berrak hücreli tip, vakalarımız içinde %2,9 oranında izlenirken, Creasman ve arkadaşları %2,2 oranında görmüşlerdir. Literatürde %1-6 arasında değişen değerler vardır (2,14,87,88,90). Literatür bilgileri bizim çalışmamızla benzer oranlar içermektedir.

Endometriyum adenokarsinomu müsinöz tip vakalarımız arasında ortalama 67 (47-70) yaşta izlendi. Literatürde ise 47-89 arası geniş bir aralıkta görülmüştür, bizim yaş grubumuz bu yaş aralığının içerisinde yer almaktadır (2,91).

Endometriyum adenokarsinomu müsinöz tip, vakalarımızın %1,1'ini oluşturmaktadır. Acharya S ve arkadaşlarının çalışmasında %0,6 oranında, literatürde

diğer çalışmalarda da %1-9 oranında görülmüştür ve bizim çalışmamızdaki oran literatürle uyumlu olarak bulunmuştur (2,14,91,92,93).

Seröz adenokarsinom vakalarımızın yaş ortalaması 69 (50-84)'dur. Literatür bilgilerine göre seröz karsinomlarda ortalama yaş 60 (39-93) olarak bildirilmiştir (2). Bizim serimizdeki yaş ortalamasının daha yüksek olma nedeni, diğer çalışmalarda daha genç popülasyonda da seröz adenokarsinom vakalarının olması ve vaka sayılarının bizim serimize göre daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Seröz adenokarsinom vakalarımızda %3,8 oranında görüldü. Literatürde %5-10 arasında değişen oranlarda görülmüştür (2,14,94). Bizim çalışmamızda daha az oranda görülmesinin nedeni vaka sayısının daha az olması ve ırksal farklılıklar gibi nedenlerden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

İndiferansiye karsinom vakalarımızda ortalama 65 (57-79) yaşta izlenirken, Shaymaa Al Looh ve arkadaşlarının çalışmasında 50-59 yaşları arasında olduğu bildirilmiştir. Literatürde 3. ve 8. dekat gibi geniş bir aralıkta olabilirliğinden söz edilmiş olup bizim sonucumuz ile korelidir (2,95,96).

İndiferansiye karsinom vakalarımızda %0,9 oranında görüldü. Altrabulsi B ve arkadaşları ve başka bir çalışmada %9 oranında, Ronnet BM ve arkadaşlarının çalışmasında ise %1-2 oranında görülmüştür (14,22,97,98). Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalarla benzer sonuç alınmakla birlikte, literatürdeki farkın vaka sayısının değişkenliğinden kaynaklandığı düşünüldü.

Tip 1 karsinomlar bizim vakalarımızda %83,4 oranında görüldü. Dominik Denshlag ve arkadaşlarının yayınında %75-80 oranında izlenmiş olup (99), bizim çalışmamız ile benzer veriler elde edildiği söylenebilir.

Tip 2 karsinomlar vakalarımızda %10,8 oranında izlendi. Dominik Denshlag ve arkadaşlarının yayınında %10-15 oranında görülmüştür ve (99) bizim çalışmamız ile benzer oranlarda tip 2 karsinom izlenmiştir.

Çalışmamızda tip 1 tümörler myometriyal invazyon olmayan ve myometriyal invazyon 1/2'den az izlenen hastalarda (%58,20) daha fazla izlenirken, tip 2 tümörler myometriyal invazyon 1/2'den fazla olan hastalarda (%59,20) daha çok izlenmiştir. Bokhman JV'nin çalışmasında tip 1 tümörlerde yüzeysel invazyon %69,4 izlenirken, tip 2 tümörlerde derin invazyon %65,7 oranında izlenmiştir. Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlarla bu çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (2,100).

Dr N Uygun ve arkadaşlarının yapmış olduğu 141 endometrium karsinomlu vakada, myometriyum invazyonu ve grade ilişkisine bakılmış, grade 1 ve grade 2 vakalarda invazyonu olmayan ve yüzeysel invazyonları olanların sayısı ile derin invazyon olanların arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamış, grade 3 vakalarda myometrial derin invazyonun belirgin olarak yüksek olduğunu saptamışlar. Bizim çalışmamızda Grade 1 tümörlerde (%61,50) myometriyal tümör invazyonu 1/2'den daha az görülme oranı fazla izlenirken, grade 2 (%56,90) ve grade 3 (%67,20) tümörlerde myometriyal tümör invazyonu 1/2'den fazla görülme oranı daha çok izlenmiştir. Biz de çalışmamızda grade 3 tümörlerde daha fazla olmakla birlikte grade 2 tümörlerde de myometriyal invazyonun 1/2'den fazla olduğunu gördük (101).

Bokhman JV'nin 366 hastayla yaptığı çalışmasında tip 1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranını %85,6 izlemişken, tip 2 tümörlerde 5 yıllık sağ kalım oranını %58,8 oranında izlemiştir (100). Bizim çalışmamızda tip 1 tümörlerin sağ kalım oranları tip 2 tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, grafiğe bakıldığında daha iyi olduğu söylenebilir. Bu sonucun guruplar arası sayısal dengenin olmaması nedeniyle olduğu düşünüldü.

Keys HM ve arkadaşlarının çalışmasında evre 1B-2 hastalarda adjuvan tedavi almayanlarda %15-20 oranında rekürrens izlenmiş (102,103). Bizim çalışmamızda hastaların operasyondan sonra çoğunun farklı merkezlerde tedavilerine devam etmeleri nedeniyle, hastanemiz veri tabanından verilerine ulaşılammış olup, anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Zang Gong-yi ve arkadaşlarının, evre 1B-2 (FIGO 1988) 239 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, ortalama yaş 54 (26-82) olarak bildirilmiştir. Biz çalışmamızda 452 hasta arasında evre ayrımı yapmadan yaş ortalamasını 58 (24-88) olarak bulduk, yaklaşık benzer bir ortalama izledik. Aynı çalışmada 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı, 60 yaş altındaki hastalarda %94, 60 yaş üstü hastalarda %81,7 (p:0,005) olarak bulunmuştur (103). Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamsız çıkmış olmakla birlikte, 60 yaş üstü hastaların sağ kalım oranları, 60 yaş altı hastalara göre daha kötü bulundu.

Bizim serimizde 40 yaş altı hastalarda sağ kalım, istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da daha iyi olduğu gözlemlendi. Kırk yaşın altındaki tümörlerde rekürrens, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı ve derin myometrial invazyon; 40 yaşın üzerindeki tümörlere oranla daha az sıklıkla meydana gelmektedir (104,105). Handan Ö ve

arkadaşlarının yaptığı 50 kişilik bir çalışmada bu sonuçla uyumlu izlenmiştir. Bizim verilerimizde bu verileri desteklemektedir (106).

Chan JK ve arkadaşlarının çalışmasında National Cancer Institute, USA verilerine göre 5 yıllık sağ kalım evre 3 endometriyal karsinomlarda %74 - %63, evre 4'te %53 - %27, evre 1'de grade 3 tümörlerde bile %90 - %85 oranında izlenmiştir. Evre artışı ile azalan bir sağ kalım oranı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise farklı evrelerde 5 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmamakla birlikte evre 3+4 hastaların, evre1+2 hastalara göre daha kötü seyrettiği grafiksel olarak izlenmiştir (107).

Milgrom ve arkadaşlarının çalışmasında, evre 3 endometriyum karsinomlu 196 hastanın, batın sıvısı tutulumu olan hastaların ve batın sıvısı tutulumu olmayan hastalar ile karşılaştırılması sonucunda, 5 yıllık sağ kalım ilişkisine bakıldığında, tutulumu olan hastaların sağ kalım oranının %34, tutulum olmayan hastaların ise %72 olduğu izlenmiş ve batın sıvısı tutulumunun sağ kalımı kötü etkilediği söylenmiştir. Bizim çalışmamızda da sitoloji pozitif olan hastalarda belirgin derecede sağ kalımın azalmış olduğu izlendi (p:0,013) (108).

Shuurman TN ve arkadaşlarının çalışmasında, lenf düğümü diseksiyonu yapılan evre 2 tümörü olan endometriyum karsinomlu hastaların 10 yıllık hastalıksız sağ kalım oranlarının %65-%77, 5 yıllık toplam sağ kalım %72-%70 olduğunu bildirmiş (109). Bizim çalışmamızda 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalım çalışıldı ve anlamlı sonuç elde edilmedi. Anlamlı sonuç çıkmamasının nedeni ise takipsiz hasta sayısının fazla olması ve bu yüzden ölen hasta sayısının doğru belirlenememesi olduğu düşünüldü.

Malign mikst müllerian tümör vakalarımızda ortalama 57 (44-82) yaşında izlendi. Tunc M ve arkadaşları 48-78 yaş aralığında görmüşler (2,110). Bizim vakalarımızla Tunc M ve arkadaşlarının vakaları benzer yaş aralığında izlenmiştir.

Malign mikst müllerian tümör vakalarımızda %3,3 oranında izlenirken, Lopez Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında %5'in altında izlendiği görülmüştür (152). Bu çalışma ile bizim çalışmamızdaki oranlar birbiriyle korele olarak bulunmuştur.

5.2. Over

Over tümörleri tüm dünyada kadınlarda 6. sıklıkla görülen neoplazmlardır. Kadınlarda görülen kanserlerin %6'sını oluşturur. Sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranda görülür (10). Over kanserlerinde erken tanı oranı düşük olduğundan görülme sıklığı ile orantısız bir kanser ölüm riskine sahiptir (10). Kadın genital sistem kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturur. Bu tümörlerin %20'si benign olup, en sık 20-45 yaş arası genç kadınlarda görülürken malign tümörler 40-65 yaş arasındaki kadınlarda sıktır (1,10,11). Bizim çalışmamızda, 205 malign over yüzey epitelyal tümör vakasının verileri incelenmiş olup, ortalama görülme yaşı 55 (27-83) olarak bulunmuştur. Hastaların 22 (%10,7)'si 40 yaş altında tanı alırken, 40 yaş ve 40 yaş üstünde 189 (%89,4) hasta tanı almış, bunlardan 76'sı (%37,1)'sı 60 yaş ve üzerinde tanı almıştır. Bizim sonucumuz literatür verileriyle uyumludur.

Seröz karsinomlar vakalarımızda ortalama 56 (30-78) yaşta görülürken, literatürde 45-65 yaş arasında izlenmektedir (1,10) Seröz karsinomlarda literatür ve bizim vakalarımız arasında tümör görülme aralığı yaklaşık olarak benzer olarak izlendi.

Endometrioid adenokarsinom vakalarımızda ortalama 55 (36-83) yaşında görüldü. Literatürde 55-58 yaşında görülmüştür bu sonuç literatür verileri ile koreledir (11,16).

Berrak hücreli karsinom vakalarımızda ortalama 58 (37-79) yaşında izlenirken, Pather ve arkadaşlarının çalışmalarında 50-53 yaşlarında görülmüştür (11,60) Literatürde bizim çalışmamıza göre tümörün daha erken yaşta görülmesinin nedeni bizim berrak hücreli karsinom sayımızın az olması olarak düşünüldü.

İndiferansiye karsinom vakalarımızda ortalama 68 (78-56) yaşında görüldü. Literatürde, Silva ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama 54 (39-72) yaşında izlenmiştir. Bu farklılığın vakalarımızın sayısının azlığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Borderline tümörlü hastaların vakalarımızda ortalama 38,5 (28-53) yaşında izlendi. İki ayrı çalışmada Sherman ve arkadaşları, Kramer JI ve arkadaşları ortalama 40 yaşında görmüşler (112,113). Bizim vakalarımızla araştırmacıların çalışmalarının korele olduğunu söylenebilir.

Müsinöz adenokarsinom vakalarımızda %6,8 oranında izlenirken, literatürde %2,5-10 oranında, başka bir çalışmada ise %3 oranında olduğu belirtilmiştir (11,52). Endometrioid tip ise vakalarımızda %27,8 oranında görüldü ve literatürlerde %15-25

oranında olduğu rapor edilmiştir (11,16,50). Seröz adenokarsinomlar ise bizim çalışmamızda %42,4 oranında izlendi. Literatürde tüm epitelyal over karsinomları arasındaki sıklığının %40-45 oranında olduğu, ayrıca başka bir çalışmada ise %53 oranında varlığı bildirilmiştir (11,52). Tümörlerin literatür verileriyle bizim çalışmamızdaki sıklıkları yaklaşık olarak aynı oranda izlendi.

Berrak hücreli karsinom vakalarımızda %4,4 oranında görüldü. Literatürlerde %5 oranında (50,52), Seidman JD ve arkadaşlarının çalışmasında yaklaşık %15 oranında, Kobel M ve arkadaşlarının çalışmasında %12,2 oranında izlenmiştir (114,115,116). Kobel M ve arkadaşlarının çalışmasında 1984-2000 yılları arasında tanı almış 2555 over kanseri vakasından 1009 vakaya bakılmış ve %12,2 oranında berrak hücreli karsinom izlenmiş. Bizim vakalarla olan bu farkın incelenen toplam vaka sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşündük.

İndiferansiye karsinom vakalarımızda %2,4 oranında görüldü. Literatürde %5'den az izlenmiştir (16,50,52). Literatürle vakalarımızın oranlarının benzer olduğu görüldü.

Borderline over tümörleri vakalarımızda %4,9 oranında izlenirken, Lenhard ve arkadaşlarının çalışmasında %10-20 oranında (117), Quirk JT ve arkadaşları çalışmalarında %18,8 (118), Kaeran ve arkadaşlarının çalışmasında %12 (119) oranında görülmüştür. Quirk JT ve arkadaşları çalışmalarında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1992-1999 yılları arasındaki over kanserlerinin insidanslarına bakılmış, 23484 vakada, 3929 hasta borderline tümör olarak görülmüş. Kaeran ve arkadaşlarının çalışmasında ise Norveç'te 1970-1982 yılları arasında 370 hastada borderline over tümörü tespit edilmiştir. Bizim vakalarımızda 205 hastada 10 tane izlenmiş olup incelenen toplam hasta sayımızın az olması nedeniyle farklı sonuç çıktığını düşündük.

Tümör boyutlarına bakıldığında tümör tipi ile tümör boyutu arasında bir ilişki bulunmamakla birlikte, ortalama tümör çapı 6 cm olarak bulunmuştur. Müsinöz karsinomlar literatürde ortalama 18-22 cm boyutlarında izlendiği belirtilmiş (11). Bizim çalışmamızda da en büyük ortalama müsinöz karsinoma ait olup, 1-26 cm arasında izlendi ve ortalama 11 cm olarak bulundu.

Over karsinomları lokalizasyonlarına göre bakıldığında sağ %27,1 (54), sağ+sol %53,3 (106), sol %19,6 (39), lokalizasyon belirtilmeyen %2,9 (6) oranında izlenmiştir. Bilateral olma sıklığı en fazla olmakla beraber, tek taraflı tümörlerde sağ over baskınlığı vardır. Literatürde seröz adenokarsinomların bilateral görülme oranının fazla olduğu, endometrioid karsinomun bilateral görülme oranı %28 olarak görülmüştür (50)

Çalışmamızda seröz adenokarsinom (%69,40), diğer karsinomlar (%45,20) yüksek oranda bilateral over lokalizasyonunda izlenmiş olup, seröz adenokarsinom daha sık bilateral görülmüştür. Bu bulgularla bilateral görülme oranının yüksek olduğunu, literatürle uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Over karsinomlarının büyük bir kısmı (%68,2) bizim sonuçlarımızda yüksek grade'li bulunmuştur. Evre dağılımı incelendiğinde bizim çalışmamızda hastaların büyük bir kısmı evre 3C (%70,1)'dir. Literatürde erken uyarıcı semptomların ve tanı koydurucu testlerin yetersiz olması sebebiyle %70 hastanın ileri evrede tanı aldığı söylenmektedir (10). Bu durum bizim çalışmamızda da benzer şekilde izlenmiştir.

Seröz adenokarsinom (%92,90) ve diğer karsinomlar (%75,80) yüksek oranda evre 3+4 olarak izlenirken, seröz adenokarsinom daha fazla oranda evre 3+4 olarak görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak over tümörleri tanı anında büyük oranda ileri evrededir ayrıca seröz tümörler diğerleriyle karşılaştırıldığında daha fazla oranda yüksek evrede tespit edilmişlerdir.

Bizim serimizde omentum tutulumu 2 cm üzeri olanlar tüm vakaların yaklaşık yarısını oluşturmakta (%52,8), ayrıca batın sitolojisinde tümör varlığı da %56 oranda izlenmektedir. Literatürde batın sıvısı pozitif olan olguların daha kötü prognozlu olduğu belirtilmekte olup, bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı sonuç çıkmamıştır (11).

Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, 40 yaş altı izlenen tümörlerin sağ kalımı 40 yaş ve 40 yaş üstü görülen tümörlere göre daha kötüdür. H Kajiya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 1 tümörlerde 40 yaş ve 40 yaş altı hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %89,8, 40 yaş üstü hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %90,6 oranında izlenmiş, anlamlı bir fark izlenmemiştir (120). Bizim çalışmamızla bu çalışma arasındaki farkın, bizim çalışmamızda tüm evre gruplarının birlikte bulunmasından kaynaklandığını düşündük.

İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, 60 yaş ve 60 yaş üstü hastaların sağ kalımı 60 yaş altı hastalara göre daha kötüdür. Rooet MA ve arkadaşlarının yayınında 65 yaş üstü hastaların kötü prognoz gösterdiği bildirilmiş (121,122).

Seidman ve arkadaşları evre 1 epitelial over kanserlerinin 10 yıllık sağ kalım oranını %95-99 oranında bulmuşlardır (121,122). Bizim çalışmamızda takipsiz hastaların fazla olması nedeniyle 10 yıllık sağ kalım analizi anlamlı çıkmadı. Ancak evre 1+2 tümörlerin evre 3+4 tümörlere göre belirgin olarak sağ kalım grafiğinde daha iyi seyrettiğini izledik.

Howlader N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranı %40'ın üzerinde, erken evre tümörlerde yaklaşık %90, ileri evre tümörlerde yaklaşık %25 olarak izlenmiştir (123,124). Trillsch ve arkadaşları çalışmalarında 5 yıllık sağ kalım oranı evre 1-2 tümörlerde %100, evre 3-4 tümörlerde %86-92 oranında izlenmiş (125). Çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım takipsiz hastaların fazla olduğundan anlamsız çıksa da, erken evre tümörler grafiksel olarak bizim çalışmamızda çok daha iyi sağ kalım göstermektedir.

Literatürde seröz adenokarsinom vakalarında 5 yıllık sağ kalım %40'dır. Vakaların %85'inde yaygın metastatik hastalık olup, bu grupta sağkalım %10-20'dir. Over ve pelvise sınırlı hastalarda ise 5 yıllık sağkalım %80'dir (10). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla birlikte, yaşam analizi grafiğinde, seröz adenokarsinomların sağ kalımlarının diğer karsinomlara göre daha kötü olduğu görülmüş, ayrıca uzak organ metastazı olan hastalarda grafiksel olarak uzak organ metastazı olmayan hastalara göre sağ kalımlarının daha kötü olduğu izlenmiştir.

Soliman PT ve arkadaşlarının çalışmasında endometrioid adenokarsinomlarda 5 yıllık sağ kalım %70-92 oranda bulunmuştur (126). Oyama ve arkadaşları çalışmalarında endometrioid adenokarsinomlarda 5 yıllık sağ kalım %78 evre 1, %63 evre 2, % 24 evre 3, %6 evre 4 oranında görülmüş (127). Canola T ve arkadaşları berrak hücreli adenokarsinomla ilgili çalışmalarında 5 yıllık sağ kalım evre1 hastalarda %69, evre 2 hastalarda %55, evre 3 hastalarda %14, evre 4 hastalarda %4 oranında izlemişler (128). Bizim çalışmamızda Evre 1 ve 2 tümürlü hastaların 5yıllık sağ kalım oranı %60, Evre 3 ve 4 tümürlü hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları ise %57 olarak izlenmiştir. Özellikle evre 3 ve 4 hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları hakkında sağlıklı bilgi, takipten çıkan hastaların çokluğu nedeniyle verilememiştir. Seröz adenokarsinom, diğer karsinomlar olarak over yüzey epitel tümörlerini ayırdığımızda, 5 ve 10 yıllık sağ kalım analizlerinde anlamlı sonuç elde edemedik ama seröz adenokarsinomların sağ kalım grafiğine göre sağ kalımlarının daha kötü olduğunu gördük.

Çok sayıda çalışmada borderline over tümörlerinin sağ kalımının %90-100 oranında olduğu belirtilmiş (125,129-134). Bizim çalışmamızda sağ kalım analizinde anlamlı sonuca ulaşamadık. Fakat sağ kalım grafiğine göre borderline tümörlerin sağ kalımlarının çok iyi olduğunu gördük.

Biz bu çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2000-2011 yılları arasında tanı almış uterus epitelyal tümörleri, malign

müllerian mikst tümörler ve overin yüzeysel epitelyal tümörlerinin, 11 yıllık süre ile geriye dönük hastanemiz veri tabanı kullanılarak klinikopatolojik bilgileri derlendi ve sağ kalım analizleri yapıldı.

Sonuç olarak over ve endometriyum epitelyal tümör verilerinin literatür verileriyle genel de benzer olduğunu gördük. Farklılıkların, tüm verilerine ulaşılabilir vaka sayımızın yetersiz olması, gruplar arası sayısal dengenin sağlanamaması, takipten çıkan hasta sayısının fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca mevcut hasta sayısı ile, daha sağlıklı hasta veri kaydının yapılması durumunda, istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sonuç elde edilebileceğini vurguluyoruz.

6. SONUÇLAR

6.1. Endometrium

- 1- Çalışmaya 01 Ocak 2000-31 Aralık 2011 tarihleri arasında 11 yıllık sürede endometrium anedokarsinomu opere olup, patoloji raporu yazıldığı saptanan 452 vaka alınmıştır.
- 2- Vakaların yaş aralığı 24 ile 88 arasında değişmekte ve hastaların yaş ortalaması 58'dir.
- 3- Hastaların 17 (%3,8)'si 40 yaş altında tanı alırken, 435 (%96,2)'i 40 yaş ve üzerinde tanı almıştır.
- 4- Hastaların 240 (%53,1)'i 60 yaş altında tanı alırken, 212 (%46,9)'si 60 yaş ve üzerinde tanı almıştır.
- 5- Endometriyum adenokarsinomu endometrioid tip ortalama 57 yaş (24-88 yaş), seröz adenokarsinom ortalama 69 yaş (50-84 yaş)'ta izlenmiştir.
- 6- Histopatolojik tanıları incelenen 452 hastanın 372'si (%82,3) endometriyum adenokarsinomu endometrioid tip, 13'ü (%2,9) endometriyum adenokarsinomu berrak hücreli tipte, 5'i (%1,1) endometriyum adenokarsinomu müsinöz tipte, 4'ü (%0,9) indifferansiye karsinom, 17'si (%3,8) seröz adenokarsinom, 15'i (%3,3) mikst tipte endometriyum adenokarsinomu, 26'sı (%5,8) malign mikst müllerian tümör tanısı verilmiştir.
- 7- Vakalardan 215'inde (%48,6) 1/2'den az myometriyal invazyon, 198'inde (%44,8) 1/2'den fazla myometriyal invazyon görülürken, 29'unda (%6,4) myometriyal invazyon görülmemiştir, 10'unun (%2,2) verilerine ulaşılamamıştır.
- 8- Vakalardan 201'i (%44,5) grade 1, 157'si (%34,7) grade 2, 70'i (%15,5) grade 3 olarak saptanmış, 24'ünün (%5,3) verilerine ulaşılamamıştır.
- 9- Lenf düğümü diseksiyon oranları incelendiğinde %93,9 (419) oranında lenf düğümü diseksiyonu yapılmış, %6,1 (27) oranında lenf düğümü diseksiyonu yapılmamış, 6 hastanın verilerine ulaşılamamıştır.
- 10- Lenf düğümleri pelvik, paraaortik, pelvik+paraaortik lenf düğümleri metastazları ve metastaz olmayanlar olarak incelendi. Pelvik lenf düğümü metastazı %8,3 (35), paraaortik lenf düğümü metastazı %2,1 (9), pelvik+paraaortik lenf düğümü

- metastazı %5,5 (23), metastaz olmayanlar %84 (353) oranlarında izlendi. Otuz iki hastanın verilerine ulaşılamamıştır.
- 11- Hastaların omentum metastaz oranı %5 (20), metastaz izlenmeyen %95 (379)'tir ve verisine ulaşılamayan 53 hasta vardır.
 - 12- Batın sıvısı sitolojisine baktığımızda, %8,2 (35) hastanın batın sıvısı tutulumu izlenirken, %91,8 hastada tutulum izlenmemiş, 23 hastanın verilerine ulaşılamamıştır.
 - 13- %9 (34) uzak metastaz, %91 (343) uzak metastaz izlenmeyen vaka bulunmaktadır. Tüm vakaların %16,6'sı (75) takip dışıdır.
 - 14- Vakaların %2,1'inde (8) nüks izlenirken, %97,9 (367) vakada nüks izlenmemiştir. Tüm vakaların %17'si (77) takip dışıdır.
 - 15- 31.12.2011 tarihi itibarıyla hastaların %2'si (9) ölmüş, %49,3'ü (223) remisyonda, %48,7'si (220) takipten çıkmıştır. Ölenler ortalama 17 ay yaşamış, remisyonda olanlar ortalama 37 ay takip edilmiş, belirli bir süre takip olan ve daha sonra takipten çıkanlar ise ortalama 12 ay takip edilmişlerdir.
 - 16- Hastalara tedavi olarak %11,3'üne (34) kemoterapi, %16,7'sine (50) kemoterapi+ radyoterapi, %34,7'sine (104) radyoterapi uygulanmış, %37,3'üne (112) tedavi uygulanmamıştır. Tüm hastaların %33,6'sı (152) takip dışıdır.
 - 17- Evreler tek tek incelendiğinde; evre 1 %70,7 (307), evre 2 %8,3 (36), evre 3 %18,2 (79), evre 4 %2,8 (12) oranında izlenmiştir. Tüm hastaların %4'ü (18) takip dışıdır.
 - 18- Ortalama sağkalım süresi 26 aydır.
 - 19- Ölenlerin %44,4'ü (4) evre 1, %22,2'si (2) evre 3, %33,3'ü (3) evre 4'tür. Remisyonda olanların %75,2'si (164) evre 1, %8,7'si (19) evre 2, %14,2'si (31) evre 3, %1,8'i (4) evre 4'tür. Takip dışı olanların % 67,1'i (139) evre 1, %8,2'si (17) evre 2, %22,2'si (46) evre 3, %2,4'ü (5) evre 4'tür.
 - 20- Tip 1 tümörler 60 yaş altında hastalarda (%56,80) fazla görülürken, 60 yaş ve üstü hastalarda tip 2 tümörler (%63,30) daha fazla görülmüştür.
 - 21- Tip 1 tümörler myometriyal invazyon olmayan ve myometriyal invazyon 1/2'den az izlenen hastalarda (%58,20) daha fazla izlenirken, tip 2 tümörler myometriyal invazyon 1/2'den fazla hastalarda (%59,20) fazla izlenmiştir.
 - 22- Tip 1 tümörlerde (%49,60) en fazla grade 1 tümör görülürken, tip 2 tümörler (%55) en fazla grade 3 tümör olarak görülmüştür.

- 23- Tip 2 tümörlerde (%13,30) tip 1 tümörlere (% 2,10) göre omentum tutulumu daha fazla oranda izlenmiştir.
- 24- Tip 1 tümörlerde (%4,20) daha az batın sıvısında tutulum izlenirken, tip 2 tümörlerde (%24,50) daha fazla oranda tutulum görülmüştür.
- 25- Tip 2 tümörlerde (%23,70) tip 1 tümörlere (%5,90) göre daha fazla oranda uzak organ metastazı izlenmiştir.
- 26- Malign mikst müllerian tümör 60 yaş üstünde (% 69,2) yüksek oranda izlenmiştir (p:0,002).
- 27- Malign mikst müllerian tümöre myometriyal invazyon açısından bakıldığında myometriyal invazyonun 1/2'den daha fazla (%63,6) görülme oranının yüksek olduğu görülmüştür (p:0,013).
- 28- Malign mikst müllerian tümör daha çok grade 3 (%53,8) olarak izlenmiştir (p: <0,001).
- 29- Malign mikst müllerian tümör vakalarının hepsine lenf düğümü diseksiyonu yapılmış, büyük çoğunluğunda (%72,4) lenf düğümü metastazı izlenmemiştir.
- 30- Malign mikst müllerian tümör vakalarında batın sıvısı tutulumu (%65,2), omentum tutulumu (%72), uzak organ metastazı (%68,4) ve lokal nüks (%94,7) yüksek oranda izlenmemiştir.
- 31- Malign mikst müllerian tümör vakalarına çoğunlukla (%47,1) kemoterapi ve radyoterapi tedavisi birlikte kullanılmıştır.
- 32- Grade 1 tümörlerde (%61,50) myometriyal tümör invazyonu 1/2'den daha az görülme oranı fazla izlenirken, grade 2 (%56,90) ve grade 3 (%67,20) tümörlerde myometriyal tümör invazyonu 1/2'den fazla görülme oranı daha çok izlenmiştir.
- 33- Grade 1 (%92,30) ve grade 2 (%77,80) tümörler evre 1+2 tümörlerde daha fazla görülürken, grade 3 tümörler (%51,50) evre 3+4 tümörlerde fazla izlenmiştir.
- 34- Grade 3 tümörler (%18,50) de omentum tutulumu grade 1 (%0,60) ve grade 2 (%1,40) tümörlere göre daha fazla izlenmiştir.
- 35- Grade 3 (%26) tümörlerde uzak organ metastazı grade 1 (%4,80) ve grade 2 (%5,70) tümörlere göre daha fazla görülmüştür.
- 36- Evre 3+4 tümörlerde (%23,60), evre 1+2 tümörlere (%2,40) göre batın sıvısı tutulumu daha fazla izlenmiştir.
- 37- Evre 3+4 tümörlerde (%5,60) lokal nüks oranı evre 1+2 tümörlere (%1,40) göre daha fazla görülmüştür.

- 38- Uzak organ metastazı olan hastaların çoğunda myometriyal tümör invazyonu 1/2'den fazladır (%70).
- 39- Uzak organ metastazı olmayan (%60,90) hastaların çoğunlukla remisyonda olduğu izlendi.
- 40- Tip 1 tümörlerin sağ kalımları tip 2 tümörlere göre daha iyi çıkmıştır. Ama p (3,287) değeri anlamlı çıkmamıştır.
- 41- İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, Evre 1+2 hastaların, evre 3+4 hastalara göre sağ kalımlarının daha iyi olduğu görülmüştür.
- 42- İstatistiksel olarak anlamsız çıksa da, 60 yaş ve 60 yaş üstü hastaların sağ kalımlarının 60 yaş altı hastalara göre sağ kalımlarının daha kötü olduğu izlenmiştir. 40 yaş ve 40 yaş üstü hastaların sağ kalımlarının 40 yaş altı hastalara göre daha kötü olduğu görülmüştür.
- 43- Sitoloji pozitif olan hastalarda belirgin derecede sağ kalımın azalmış olduğu izlenmiştir (p:0,013).

6.2. Over

- 1- 01 Ocak 2000 - 31 Aralık 2011 tarihleri arasında 11 yıllık sürede over yüzey epitelyal tümörleri nedeniyle opere olup, patoloji raporu yazılan 205 vaka çalışmaya alınmıştır.
- 2- Vakaların yaş aralığı 27 ile 83 arasında değişmekte ve hastaların yaş ortalaması 55'dir.
- 3- Hastaların 22 (%10,7)'si 40 yaş altında tanı alırken, 183 (%89,3)'ü 40 yaş ve üzerinde tanı almıştır.
- 4- Hastaların 129 (%62,9)'u 60 yaş altında tanı alırken, 76 (%37,1)'si 60 yaş ve üzerinde tanı almıştır.
- 5- İndiferansiye karsinom %2,4 (5), berrak hücreli adenokarsinom %4,4 (9), borderline tümör %4,9 (10), endometrioid adenokarsinom %27,8 (57), mikst tipte epitelyal karsinom %11,2 (23), müsinöz adenokarsinom %6,8 (14), seröz adenokarsinom %42,4 (87) oranlarında izlenmiştir.
- 6- Tümör boyutlarına bakıldığında indiferansiye karsinom ortalama 9,75 cm (3-13), berrak hücreli adenokarsinom ortalama 4 cm (1-11), borderline tümör ortalama 4 cm (2-20), endometrioid adenokarsinom ortalama 8 cm (1-27), mikst tipte epitelyal

- karsinom ortalama 7 cm (2-30), müsinöz adenokarsinom ortalama 11 cm (1-26), seröz adenokarsinom ortalama 5,5 cm (0,1-25) boyutlarındadır.
- 7- İndiferansiye karsinom ortalama 68 (56-78) yaş, berrak hücreli adenokarsinom ortalama 58 (37-79) yaş, borderline tümör ortalama 38,5 (28-53) yaş, endometrioid adenokarsinom ortalama 55 (36-83) yaş, mikst tipte epitelyal karsinom ortalama 56 (39-77) yaş, müsinöz adenokarsinom ortalama 49 (27-71) yaş, seröz adenokarsinom ortalama 56 (30-78) yaş olarak izlenmiştir.
 - 8- Tümör boyutu ortalama 6 cm (0-30)'dir.
 - 9- Over tümörleri lokalizasyonlarına göre bakıldığında sağ %27,1 (54), sağ+sol %53,3 (106), sol %19,6 (39), tüm vakalarda lokalizasyon belirtilmeyen %2,9 (6) oranında hasta izlenmiştir.
 - 10- Tümör kapsül bütünlüğü korunmuş %43,1 (85), kapsül bütünlüğü olmayan %56,9 (197), tüm vakalarda kapsül bütünlüğüne ait bilgisine ulaşılamayan %3,9 (8) oranında vaka görülmüştür.
 - 11- Grade 1 %14,6 (28), grade 2 %17,2 (33), grade 3 %68,2 (131), tüm vakalarda derecesine ulaşılamayan %6,3 (13) oranında vaka görülmüştür.
 - 12- Evre 1 %13,9 (26), evre 2 %4,3 (8), evre 3 %78,6 (147), evre 4 %3,2 (6), tüm vakalarda evresine ulaşılamayan %3,2 (6) oranında vaka izlenmiştir.
 - 13- Lenf düğümü diseksiyonu %82,7 (163) oranında yapılırken, %17,3 (34) oranında diseksiyon yapılmamış ve tüm vakalarda %3,9 (8) oranında veri bulunamamıştır.
 - 14- Bölgelere göre lenf düğümü metastazlarını incelediğimizde paraaortik %10,4 (17), pelvik %12,3 (20), pelvik+paraaortik %28,2 (46), lenf düğümü diseksiyonu yapılmayan %49,1 (80), tüm vakalarda veri bulunamayan %20,5 (42) oranlarında vaka izlenmiştir.
 - 15- Omentum tutulumu: 2 cm üzeri %52,8 (103), 2 cm altı %19 (37), tutulum olmayan %28,2 (55), tüm vakalarda verisine ulaşılamayan %4,9 (10) oranında vaka görülmüştür.
 - 16- Batın sıvısından hazırlanan sitolojide %56 (107) oranında tutulum izlenirken, %44 (84) oranında tutulum izlenmemiştir. Tüm vakalarda %6,8 (14) oranında hastanın verisine ulaşılamamıştır.
 - 17- Vakalarda %12 (17) nüks tümör izlenirken, %88 (125) nüks izlenmemiştir. Tüm vakalarda %30,7 (63) oranında verisine ulaşılamayan vaka bulunmaktadır.

- 18- Uzak organ metastazı %60,7 (88) oranda izlenmiştir, %29,3 (60) hastanın verisine ulaşamamıştır.
- 19- Uygulanan tedavi değerlendirildiğinde %96,9 (124) kemoterapi, %1,6 (2) kemoterapi+radoterapi tedavisi izlenirken, %1,6 (2) oranında tedavi uygulanmamış, tüm vakalarda %37,6 (77) oranında hastanın verisine ulaşamamıştır.
- 20- Sonuçta %12,2 (25) oranında ölen, %30,7 (63) oranında remisyonda, %57,1 (117) oranında takip dışı hasta izlenmiştir.
- 21- Ölen hastaların ortalama sağkalım süresi 28 ay, remisyonda hastaların sağkalım süresi ortalama 41,5 ay, takip dışı hastaların ortalama sağkalım süresi 11 ay'dır.
- 22- Tümörler seröz adenokarsinom 87 (%42,4) hasta, diğer karsinomlar 108 (%52,7) hasta, borderline tümör 10 (%4,9) hasta olarak ayrılmışlardır.
- 23- Seröz adenokarsinom (%69,40), diğer karsinomlar (%45,20) yüksek oranda bilateral over lokalizasyonunda izlenmiş olup, seröz adenokarsinom daha sık bilateral görülmüştür.
- 24- Seröz adenokarsinom (%92,90) ve diğer karsinomlar (%75,80) yüksek oranda evre 3+4 tümör olarak izlenirken, seröz adenokarsinom daha fazla oranda evre 3+4 karsinom olarak görülmüştür.
- 25- Seröz adenokarsinomda daha çok pelvik ve paraaortik lenf düğümü metastazı (%38) izlenirken, diğer karsinomlardan (%21,60) daha fazla oranda metastaz izlenmiştir.
- 26- Seröz adenokarsinom (%64,70) ve diğer karsinomlarda (%45,30) omentum tutulumunun boyutu 2 cm'nin üzerinde fazla izlenirken, seröz adenokarsinom daha yüksek oranda izlenmiştir.
- 27- Seröz adenokarsinomda (%69,10) yüksek oranda batın sıvısı tutulumu izlenirken, diğer karsinomlarda (%53,30) daha az oranda batın sıvısı tutulumu izlenmiştir.
- 28- İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, lokal nüks yapan tümörler de bilateral görünme (%56,30), 6 cm ve üzeri boyutta (%70,6) izlenme oranı fazladır.
- 29- İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, evre 1+2 (%82,4) ve evre 3+4 (%91,5) tümörler çoğunlukla 40 yaş ve üzerinde izlenmiştir.
- 30- Evre 1+2 tümörlerin (%55,9) çoğunluğu grade 1 olarak izlenirken, evre 3+4 tümörlerin (%82,20) çoğunluğu grade 3 olarak izlenmiştir.

- 31- Evre 3+4 tümörlerin (%64,9), evre 1+2 tümörlere (%18,8) göre batın sıvısı tutulumunun fazla olduğu izlenmiştir.
- 32- Kapsül bütünlüğü içermeyen tümörler (%79,6) daha fazla grade 3 olarak izlenmiştir.
- 33- Kapsül bütünlüğü içermeyen tümörler de omentum tutulumu yüksek oranda izlenmiş olup, daha çok 2 cm üzerinde omentum tutulumu (%67,3) görülmüştür.
- 34- İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kapsül bütünlüğü içermeyen tümörler de batın sıvısı tutulumu yüksek oranda (%60,4) görülmüştür.
- 35- Kapsül bütünlüğü içermeyen tümörler de lokal nüks oranı (%19) yüksek görülmüştür.
- 36- Grade 3 tümörlerde (%61,1) lenf düğümü tutulumu grade 2 (%41,4) ve grade 1 tümörlere (%20,1), grade 2 tümörler de grade 1 tümörlere göre daha fazla oranda tutulum izlenmiştir.
- 37- Grade 2 (%64,9) ve grade 3 (%43,8) tümörlerde omentum tutulumu daha çok 2 cm'in üzerinde izlenirken, grade 1 (%73,1) tümörlerde omentum tutulumu yüksek oranda izlenmemiştir.
- 38- Grade 3 (%65,6) tümörlerde batın sıvısı tutulumu fazla izlenirken, grade 1 (%32) ve grade 2 (%41,9) tümörlerde daha az oranda tutulum izlenmiştir.
- 39- Grade 2 (%58,3) ve grade 3 (%70) tümörlerde yüksek oranda uzak organ metastazı izlenirken, grade 1 (%12,5) tümörlerde uzak organ metastazı az oranda izlenmiştir.
- 40- Omentum tutulumu 2 cm'den fazla olan tümörler (%70,4) ve omentum tutulumu 2 cm'den az olan tümörlerde (%59,5) yüksek oranda batın sıvısı tutulumu izlenmiştir.
- 41- Omentum tutulumu 2 cm'den fazla olan tümörler (%71,2) ve omentum tutulumu 2 cm'den az olan tümörlerde (%58,1) yüksek oranda uzak organ metastazı görülmüştür.
- 42- Borderline tümörler 40 yaş altında %50 oranında izlenmiştir (p:<0,001).
- 43- Borderline tümörler 60 yaş altında %100 oranında izlenmiştir (p:0,045).
- 44- Borderline tümörler tek taraf overde %100 oranda görülmüştür (p:<0,001).
- 45- Borderline tümörlerde tümör çapı 6 cm'in altında %77,8 oranında izlenmiştir (p:0,024).
- 46- Borderline tümörler de lenf düğümü metastazı izlenmemiştir (p:0,022).
- 47- Borderline tümörler de omentum tutulumu görülmemiştir (p:0,001).

- 48- Seröz adenokarsinom, diğer karsinomlar ve borderline tümörler arasında yapılan sağ kalım analizinde p (3,56) değeri anlamsız çıkmıştır. Seröz adenokarsinomların sağ kalımlarının diğer karsinomlara göre daha kötü olduğu görülmüş, borderline tümörlerin ise sağ kalımlarının çok iyi olduğu izlenmiştir.
- 49- İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, evre 1 ve 2, evre 3 ve 4 arasındaki sağ kalım ilişkisinde evre 3 ve 4 tümörlerin sağ kalımının evre 1 ve 2 tümörlere göre daha kötü olduğu izlenmiştir.
- 50- İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, 40 yaş altı hastaların 40 yaş ve 40 yaş üstü hastalara göre sağ kalımlarının daha kötü olduğu izlenmiştir.
- 51- İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da 60 yaş ve 60 yaş üstü hastaların sağ kalımlarının 60 yaş altı hastalara göre nisbeten daha kötü olduğu izlenmiştir.
- 52- Tümör lokalizasyonlarının (sağ over, sağ ve sol over, sol over) sağ kalım ilişkisinde anlamlı bir fark izlenmemiştir.
- 53- Uzak organ metastazı olan hastaların uzak organ metastazları olmayan hastalara göre sağ kalımlarının daha kötü olduğu izlenmektedir (p:0,004).
- 54- İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, over kapsül bütünlüğü olan hastaların kapsül bütünlüğü olmayan hastalara göre sağ kalımlarının daha iyi olduğu izlenmektedir.
- 55- Evre 1 ve 2 tümörlü hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %60 izlenmiş, anlamlı bulunmamıştır
- 56- Evre 3 ve 4 tümörlü hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %57 olarak izlenmiştir, anlamlı bulunmamıştır.

7. ÖZET

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI'NDA 2000-2011 YILLARI ARASINDA RAPORLANAN ENDOMETRİUM VE OVER TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. En sık 55-60 yaş arası kadınlarda görülür. Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki tip endometrial karsinom tanımlanmış olup, tip 1 tümörler karşılanmamış östrojen ve endometrial hiperplazi ile ilişkilidir. Müsinöz ve endometrioid karsinom gibi düşük dereceli karsinomlar tip 1, yüksek dereceli, derin invaziv, seröz ya da berrak hücreli karsinomlar ise tip 2'dir.

Over tümörleri kadınlarda sık görülen neoplazmlardır. Kadın genital sistem kanserlerinin %30'unu oluşturur. Over kanserlerinde erken tanı oranı düşük olduğundan görülme sıklığı ile orantısız bir kanser ölüm riskine sahiptir. Malign tümörler 40-65 yaş arasındaki kadınlarda sıktır. Literatürde 5 yıllık yaşam oranı ortalama %32'dir.

Biz bu çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2000-2011 yılları arasında tanı almış, endometrium karsinomları, malign müllerian mikst tümör ve overin yüzey epitelyal tümörlerinin, 11 yıllık süre ile geriye dönük, hastanemiz veri tabanı ve Hastanemiz Kadın Doğum Bölümünden elde edilen hasta verilerini inceleyerek, demografik, histopatolojik ve sağ kalım ilişkilerini inceledik ve literatür verileriyle karşılaştırdık.

Endometrium karsinomu tanısı alan 452 vaka inceledik ve ortalama yaşı 58 bulduk. Bu hastalardan 17'si 40 yaş altında olup, histopatolojik olarak 372'si endometriyum adenokarsinomu endometrioid tip, 17'si seröz adenokarsinom, 26'sı malign mikst müllerian tümör tanısı almıştır. Vakaların 201'i (%44,5) grade 1 olup, evreler incelendiğinde en yüksek oranda evre 1 (%70) görülmüştür. Ortalama sağkalım süresi 26 aydır. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, tip 1 tümörlerin sağ kalımları tip 2 tümörlere göre daha iyi, evre 1+2 hastaların evre 3+4 hastalara göre sağ kalımlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Ayrıca 40 yaş altı hastaların sağ kalımları 40 yaş üstü hastalara göre daha iyidir.

Over yüzey epitelyal tümör tanısı alan 205 vaka çalışmaya alınmıştır. Vakaların yaş ortalaması 55'dir, %62,9'u 60 yaş altında tanı almıştır. Histopatolojik alt tiplerden seröz adenokarsinom %42,4 (87), endometrioid adenokarsinom %27,8 (57) oranlarında

izlenmiştir. Tümörler lokalizasyonlarına göre bakıldığında en fazla bilateral tümör görülmüştür. Grade 3 tümörler %68,2 (131) oranda izlenmiştir ve en fazla evre 3 tümör görülmüştür (%78,6). Evre 1 ve 2 tümörlü hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %60, evre 3 ve 4 tümörlü hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları ise %57 olarak izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da evre 3 ve 4 tümörlerin sağ kalımının, evre 1 ve 2 tümörlere göre daha kötü olduğu görülmüştür. Seröz adenokarsinomların diğer karsinomlara göre sağ kalım grafiğinde prognozunun daha kötü olduğu, ayrıca borderline tümörlerin sağ kalım grafiğine göre prognozlarının çok iyi olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak; araştırdığımız over ve endometriyum epitelyal tümörlerinin klinikopatolojik verileri ve sağ kalım analizlerinin literatür verileriyle genelde benzer olduğunu gördük. Farklılıkların, tüm verilerine ulaşılabilir vaka sayımızın yetersiz olması, gruplar arası sayısal dengenin sağlanamaması, takipten çıkan hasta sayısının fazla olmasından kaynaklandığını düşündük.

Anahtar sözcükler: Uterus, endometrium, over, klinikopatolojik parametreler, sağ kalım.

8. ABSTRACT

RETROSPECTIVE REVIEW OF ENDOMETRIAL AND OVARIAN CANCER WERE REPORTED BY AKDENIZ UNIVERSITY DEPARTMENT OF MEDICAL PATHOLOGY BETWEEN 2000 - 2011

The most common female genital tract cancer is the endometrial cancer. This cancer is most commonly seen in women aged 55-60. Endometrial carcinoma is defined as type I and type II. Type I is related to unopposed of estrogens and endometrial hyperplasia. Low-grade carcinomas such as mucinous and endometrioid carcinoma are type I, on the other hand high-grade, deeply invasive, serous or clear cell carcinomas are type II.

Ovarian tumors are common neoplasms in women and represent 30 percent of female genital system cancers. There is no correlation between the incidence and the mortality of ovarian cancers because the rate of early diagnosis of ovarian cancer is low. Malignant tumors are common in women between the ages of 40-65. The average five-year survival rate is 32% in the literature.

In present study, we analyzed retrospectively the demographic, histopathological and survival relations of patients who were diagnosed as uterine epithelial tumor, malignant mixed Mullerian tumor and ovarian surface epithelial tumor at Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Pathology between 2000-2011, by examining patient data obtained from database and obstetrics and gynecology department of our hospital, and compared with the literature data.

In this study, we examined 452 patients diagnosed with uterine epithelial tumors, with an average age of 58. 17 patients were under 40 years old and among all the patients, 372 were diagnosed with endometrioid type of endometrial adenocarcinoma, 17 patients with serous adenocarcinoma and 26 patients with malignant mixed Mullerian tumor. 201 cases (44.5%) were grade I and stage I, observed as the most common stage (70%). Average survival time was 26 months. The survival rates of type I tumors were better than type II, and patients stage I or II had better survival rates than the patients stage III or IV, but no statistically significant difference was found. Additionally, patients under 40 years old had a better survival rates than patients over 40 years old.

205 patients who were diagnosed with ovarian surface epithelial tumors were included the study. The mean age of these patients was 55 and 62,9 percent of these patients were diagnosed before the age 60. Among these patients, 87 (42,4%) had serous adenocarcinoma and 57 (27,8%) had endometrioid adenocarcinoma. Bilateral tumors were the most common tumors, with respect to the localization of tumors. The most common stage was stage III (78,6%). Grade 3 tumors was observed in the 68,2 percent (131) of patients. Five year survival rates was 60% for the patients with stage I and II tumors, while 57% for stage III and IV. Survival rates of stage III and IV tumors were worse than stage I and II, but the difference was not statistically significant. Serous adenocarcinomas had a worse prognosis than other carcinomas and borderline tumors had much better prognosis than the others.

As a result, clinicopathological data and survival analysis of ovarian and endometrial epithelial tumors which we analyzed were mostly similar with the literature. The differences were due to the insufficient number of patients with fully accessible data, failure to achieve a numerical balance between groups and large number of patients who were lost to follow up.

Key words: Uterus, endometrium, ovary, clinicopathological parameters, survival.

9. KAYNAKLAR

- 1- Kumar, Abbas, Fausto. The female genital tract. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed, China: Elsevier Saunders 2005; 1059-117.
- 2- Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Soslow RA, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma in: Kurman RJ Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. USA: Springer 2011; 393-453.
- 3- www.saglik.gov.tr: erisim tarihi:08.07.2013.
- 4- Arora V, Quinn MA. Endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012; 26(3): 311-24.
- 5- Tran BN, Connell PP, Waggoner S. Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. Am J Clin Oncol 2000; 23: 476-80.
- 6- Hendrickson MR, Ross JC, Kempson RL. Toward the development of morphologic criteria for well differentiated adenocarcinoma of the endometrium. Am J Surg Pathol 1983; 7: 819-38.
- 7- Ramirez NC, Lawrence WD. Uterus. In: Weidner, Cote, Suster, Weiss. Modern Surgical Pathology. Hong Kong: Saunders 2003; 2: 1327-77.
- 8- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Female Reproductive System 10th Ed. A Times Mirror Company, Mosby 2011; 1399-636.
- 9- Ali IU. Gatekeeper for endometrium: the PTEN tumor suppressor gene. J Nat Cancer Inst 2000; 861-3.
- 10- Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the ovary and peritoneum. In: Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon IARC Press 2003; 113-97.
- 11- Ronnett BM, Cho KR, Seidman JD, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of Ovary in: Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the female genital tract. 6th ed. USA: Springer 2011; 679-785.
- 12- Matias-Guiu X, Catusus L, Bussaglia E. Molecular Pathology of endometrial hiperplasia and carcinoma Hum Pathol 2001; 32: 569-77.
- 13- Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. In: Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon IARC Press 2003; 217-57.
- 14- Clement PB, Young RH. Endometrial hyperplasia and Carcinoma, Atlas of Gynecologic Surgical Pathology 2th ed 2008; 161-235.
- 15- Zaino RJ. Endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Fox H, Wells M. Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology, Volume 1. 5th ed, Spain: Churchill Livingstone 2003; 443-95.

- 16- Fujii H. Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity. *Cancer Res* 2000; 60: 114–20.
- 17- Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 741–5.
- 18- Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. The uterine corpus. In: Mills, Carter, Greenson, Oberman, Reuter, Stoler. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Volume 2.* 5th ed, Lippincott Williams&Wilkins 2010; 2184-277.
- 19- Larson DM, Berg R, Shaw G. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 356-60.
- 20- Burkley CH, Fox H. Carcinoma of the endometrium (endometrial müllerian epithelial tumours). In: Burkley CH, Fox H. *Biopsy Pathology of the Endometrium.* 2th ed, Italy: Arnold 2002; 145-72.
- 21- Darvishian F. Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1568–78.
- 22- Ronnett BM, Seidman JD, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Pathology of the endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Coukos G, Rubin SC. *Cancer of the Uterus.* USA: Marcel Dekker 2005; 93-147.
- 23- Reid-Nicholson M. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol* 2006; 19: 1091–100.
- 24- Vang R. Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 252–9.
- 25- Anderson MC, Robboy SJ, Russell P, Morse A. Endometrial carcinoma. In: Robboy SJ, Anderson MC, Russell P. *Pathology of the Female Reproductive Tract.* China: Churchill Livingstone 2002; 331-59.
- 26- Burkley CH, Fox H. Carcinoma of the endometrium (endometrial müllerian epithelial tumours). In: Burkley CH, Fox H. *Biopsy Pathology of the Endometrium.* 2th ed, Italy: Arnold 2002; 145-72.
- 27- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ. Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55–65.
- 28- Creasman WT. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83(Suppl 1): 79–118.
- 29- Labonte S, Tetu B, Boucher D, Larue H Transitional cell carcinoma of the endometrium associated with a benign ovarian Brenner tumor: a case report. *Hum Pathol* 2001; 32: 230-2.
- 30- Wheeler DJ, Bell KA, Kurman RJ. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathological corralation. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(6): 797-806.

- 31- Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001; 82(3): 470–3.
- 32- Larson DM, Berg R, Shaw G. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 356-60.
- 33- Jeon YT, Park I, Kim YB. Steroid receptor expression in endometrial cancer: Clinical significance and epidemiological implication. *Cancer Lett* 2006; 239: 198-204.
- 34- Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2004; 44: 472-9.
- 35- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86(1): 38–44.
- 36- Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Path* 2004; 35(6): 649-62.
- 37- Maxwell GL, Risinger JI, Alvarez AA. Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 417-22.
- 38- Lopez-Garcia MA, Palacios J. Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas. *Diagn Pathol* 2010; 27: 274-86.
- 39- Soslow RA, Bissonnette JP, Wilton A. Clinicopathologic analysis of 187 high grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 979-87.
- 40- Gorai I, Doi C, Minaguchi H. Establishment and characterization of carcinosarcoma cell line of human uterus. *Cancer* 1993; 71: 775-86.
- 41- Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman ME. Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malign mixed mullerian tumors. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 253-7.
- 42- Mc Cluggage WG, Abdulkader M, Price JH. Uterine carcinosarcomas in patients receiving tamoxifen. A report of 19 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 280-4.
- 43- Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA. Carcinosarcoma (malign mixed mesodermal tumor) of uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 1-19.
- 44- Ferguson SE, Tornos C, Hummer A. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1653-61.
- 45- Djordjevic B, Gien LT, Covens A ve ark. Polypoid or non-polypoid? A novel dichotomous approach to uterine carcinosarcomas. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 32-6.
- 46- Buza N, Tavassoli FA. Comparative analysis of p16 and p53 expression in uterine malign mixed mullerian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28: 514-21.

- 47- Wada H, Enomoto T, Fujita M. Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res* 1997; 57: 5379-85.
- 48- Crum CP. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. *Mol Oncol* 2009; 3(2): 165-70. doi: 10.1016/j.molonc.2009.01.004. Epub 2009 Feb 3
- 49- Kurman RJ1, Shih IEM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42(7): 918-31. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.
- 50- Clement PB, Young RH. Ovarian Surface Epithelial–Stromal Tumors. In: Mills, Carter, Greenson, Oberman, Reuter, Stoler. *Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology. Volume 2.* 5th ed, Lippincott Williams&Wilkins 2010; 2278-308.
- 51- Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system, *Am J Surg Pathol* 2004; 28(4): 496-504.
- 52- Clement PB, Young RH. Surface Epithelial–Stromal Tumors, *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology*, 2th ed 2008; 304-57.
- 53- Acs G, Pasha T, Zhang PJ. WT1 is differentially expressed in serous, endometrioid, clear cell, and mucinous carcinomas of the peritoneum, fallopian tube, ovary, and endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 110–8.
- 54- Highlander B, Repasky E, Shrikant P. Expression of Wilm’s tumor gene (WT1) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 12–7.
- 55- McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 101–20.
- 56- Zhao C, Bratthauer GL, Barner R. Diagnostic utility of WT1 immunostaining in ovarian Sertoli cell tumor. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1378–86.
- 57- Zhao C, Bratthauer GL, Barner R. Comparative analysis of alternative and traditional immunohistochemical markers for the distinction of ovarian Sertoli cell tumor from endometrioid tumors and carcinoid tumor: a study of 160 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 255–66.
- 58- Vang R, Gown AM, Farinola M. p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPVrelated endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 653–63.
- 59- Thrall M, Gallion HH, Kryscio R. BRCA1 expression in a large series of sporadic ovarian carcinomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(suppl 1): 166–71.
- 60- Tan DSP, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 355–60.

- 61- Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G. Advanced stage clear-cell epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 285–91.
- 62- Timmers PJ, Zwinderman AH, Teodorovic I. Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 88–93.
- 63- Veras E, Mao TL, Ayhan A. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 844–53.
- 64- Tochigi N, Kishimoto T, Supriatna Y. Hepatoid carcinoma of the ovary: a report of three cases admixed with a common surface epithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 266–71.
- 65- Baker PM, Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 39–55.
- 66- Han G, Gilks CB, Leung S. Mixed ovarian epithelial carcinomas with clear cell and serous components are variants of high-grade serous carcinoma: an interobserver correlative and immunohistochemical study of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 955–64.
- 67- Howell NR, Zheng W, Cheng L. Carcinomas of ovary and lung with clear cell features: can immunohistochemistry help in differential diagnosis? *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 134–40.
- 68- Sangoi AR, Soslow RA, Teng NN. Ovarian clear cell carcinomas with papillary features: a potential mimic of serous tumor of low malignant potential. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 269–74.
- 69- McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 101–20.
- 70- Thrall M, Gallion HH, Kryscio R. BRCA1 expression in a large series of sporadic ovarian carcinomas: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(suppl 1): 166–71.
- 71- Eichorn JH, Young RH. Transitional cell carcinoma of the ovary: a morphologic study of 100 cases with emphasis on differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 453–63.
- 72- Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 556–67.
- 73- Logani S, Oliva E, Amin MB. Immunoprofile of ovarian tumors with putative transitional cell (urothelial) differentiation using novel urothelial markers: histogenetic and diagnostic implications. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1434–41.
- 74- Ben DY, Chetrit A. National Israeli Study of Ovarian Cancer. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 463-6.

- 75- Takahashi H, Behbakht K, McGovern PE, Chiu HC, Couch FJ, Weber BL, et al. Mutation analysis of the BRCA1 gene in ovarian cancers. *Cancer Res.* 1995; 55 (14): 2998-3002.
- 76- Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential. Are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 120-7.
- 77- McGuire WP, Brady MF, Ozols RF. The Gynecologic Oncology Group Experience in Ovarian Cancer. *Annals of Oncology* 1999; 10: 9-34.
- 78 Atasu T, Sahmay S (ed). *Overin Selim Tümörleri*. In: *Jinekoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2001; 339-47.
- 79- Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Psammoma bodies in serous carcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 113.
- 80- Ertan O, Uslu T. *Jinekolojik Onkoloji* Editorler 1.baskı 1998, Bolum 2: 47-53.
- 81- Van Nagell JR. Tumor markers in gynecologic malignancies. In: Griffiths CT, Fuller AF, eds. *Gynecologic Oncology*. Boston: Martinus Nijhoff Publishers 1983; 63-79.
- 82- Norum LF, Erikstein B, Nustad K. Elevated CA-125 in breast cancer – A sign of advanced disease. *Tumour Biol* 2001; 22(4): 223-8.
- 83- Saksela E. Prognostic markers in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 156-61.
- 84- Kohn EC. Angiogenesis in ovarian carcinoma: a formidable biomarker. *Cancer* 1998; 80: 2219-21.
- 85- Cairo AA. Endometrial Carcinoma treatment *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(3): 281-6.
- 86- Rose PG. Endometrial Carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 640-9.
- 87- Agoff SN, Mendelin JE, Grieco VS. Unexpected gynecologic neoplasms in patients with proven or suspected BRCA-1 or –2 mutations: implications for gross examination, cytology, and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 26:171–8.
- 88- Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control* 2009; 16(1): 46-52.
- 89- Matthews RP, Hutchinson-Colas J, Maiman M. Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women. *Gynecol Oncol* 1997; 65(2): 206-12.
- 90- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P. Carcinoma of the corpus uteri: FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(suppl 1): 105-43.
- 91- Ramalingam P, Malpica A, Silva EG. The use of cytokeratin 7 and EMA in differentiating ovarian yolk sac tumors from endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1499–505.
- 92- Acharya S, Hensley ML, Montag AC. Rare uterine cancers. *Lancet Oncol* 2005; 6(12): 961-71.

- 93- DiSaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 6th ed. St. Louis, MO: Mosby Inc 2002.
- 94- Abeler VM, Kjorstad KE. Serous papillary carcinoma of the endometrium: a histopathological study of 22 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 266–71.
- 95- Al-Loh S, Al-Hussaini M. Undifferentiated endometrial carcinoma: a diagnosis frequently overlooked. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137(3): 438-42.
- 96- Garg K, Shih K, Barakat R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(12): 1869–77.
- 97- Dunton CJ, Balsara G, McFarland M. Uterine papillary serous carcinoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46(2): 97-102.
- 98- Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology* 2007; 39(1): 134–8.
- 99- Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 108(34-35): 571-7.
- 100- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1): 10-7.
- 101- Uygun N, Calay Z, Öz F. Endometrial Adenokarsinom. *Türk Patoloji Dergisi* 1990; 6-1: 11-6.
- 102- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2004; 92: 744–51.
103. Zhang GY, Wu LY, Li B, Huang MN, Zhang R, Li XG. Retrospective analysis of prognostic variables and clinical outcomes in surgically staged intermediate risk endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(2): 309-16
- 104- Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet&Gynecol* 1984; 64: 417-20.
- 105- Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet&Gynecol* 1986; 68: 741-5.
- 106- Özdemir BH, Sertçelik A. Endometriyum adenokanseri: 50 Vakanın Histolojik Histokimyasal Değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1997; 50(3): 131-9.
- 107- Chan JK, Wu H, Cheung MK. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 282–8.
- 108- Milgrom SA1, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, Positive peritoneal cytology is highly predictive of prognosis and relapse patterns in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer.

- Gynecol Oncol 2013; 130(1): 49-53. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.013. Epub 2013 Apr 16.
- 109- Schuurman TN, Stiekema A, Schagen van Leeuwen JH, Verheijen RH. Systematic lymphadenectomy in patients with clinical stage II endometrial carcinoma: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012; 33(5): 530-3.
 - 110- Tunc M. Endometrium adenocarcinoma with choriocarcinomatous differentiation: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 489–91.
 - 111- Lopez-Garcia MA, Palacios J. Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas. *Semin Diagn Pathol* 2010; 27(4): 274-86.
 - 112- Sherman ME, Mink PJ, Curtis R. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 2004; 100: 1045–52.
 - 113- Kramer JL, Greene MH. Epidemiology of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. In: Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, et al, eds *Gynecologic cancer. Controversies in management*, 1st ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2004: 327–40.
 - 114- Offman SL, Longacre TA. Clear cell carcinoma of the female genital tract (not everything is as clear as it seems). *Adv Anat Pathol* 2012; 19(5): 296-312.
 - 115- Kobel M, Kalloger SE, Huntsman DG. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29: 203–11.
 - 116- Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 41–4.
 - 117- Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 189–94.
 - 118- Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 519–23.
 - 119- Kaern J, Tropé CG, Abeler VM. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 1993; 71: 1810–20.
 - 120- Kajiyama H1, Shibata K, Mizuno M. Long-term survival of young women receiving fertility-sparing surgery for ovarian cancer in comparison with those undergoing radical surgery. *Br J Cancer* 2011; 105(9): 1288-94. doi: 10.1038/bjc.2011.394. Epub 2011 Oct 4.
 - 121- Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*. 2009; 80(6): 609-16.
 - 122- Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000; 31(5): 539-57.

- 123- Salani R, Bristow RE. Surgical management of epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55(1): 75-95.
- 124- Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD: 1975-2008. 2010.
- 125- Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 1115–24.
- 126- Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 456–62.
127. Oyama T, Kashiwabara K, Yoshimoto K, Arnold A, Koerner F. Frequent overexpression of the cyclin D1 oncogene in invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer Res* 1998; 58: 2876-80.
- 128- Canola T, Kirkis EJ, Meckes PF, Pitts SB. Interdisciplinary group approach to occupational safety and health administration standard: reductions in cost and duplication of effort. *Am J Infect Control* 1994; 22: 182-7.
- 129- du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O. Borderline tumors of the ovary: a systematic review [German]. *Geburtsh Frauenheilk* 2009; 69: 807–33.
130. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2928–37.
131. Cadron I, Amant F, Van Gorp T. The management of borderline tumours of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 488–93.
132. Gershenson DM. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 513–27.
133. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(Suppl. 1): 161–92.
134. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26(3): 325-36.