

T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİNE 2006-2021
YILLARINDA BAŞVURAN GRANÜLOZA
HÜCRELİ OVER TÜMÖR TANILI HASTALARIN
SAĞKALIMINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

TIPDA UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR: Dr. Leyla Abdizada

TEZ DANIŞMANI:

Prof.Dr.Yavuz Salihoğlu

İSTANBUL 2022



T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİNE 2006-2021
YILLARINDA BAŞVURAN GRANÜLOZA
HÜCRELİ OVER TÜMÖR TANILI HASTALARIN
SAĞKALIMINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

TIPDA UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR: Dr. Leyla Abdizada

TEZ DANIŞMANI:
Prof.Dr.Yavuz Salihoğlu

İSTANBUL 2022

İçindekiler

1.BEYAN	i
2.TEŞEKKÜR.....	ii
3.ÖZET	iii
4.ABSTRACT	vi
5.TABLO DİZİNİ	viii
Tablo:1 Over kanseri evreleme cerrahisindeki adımlar	viii
Tablo:2 Hastaların demografik bilgileri	viii
Tablo:3 Hastaların klinik özellikleri ,operasyon bilgileri	viii
Tablo:4 Hastaların preoperatif postoperatif kan değerleri,tümör markerları	viii
Tablo:5 Hastaların patolojik spesmenlerinin özellikleri	viii
Tablo:6 Hastaların nüks ,mortalite ve takip süreleri genel bilgiler	viii
Tablo:7 Nüks olan ve nüks olmayan grupta hastaların genel demografik verilerinin karşılaştırılması	viii
Tablo:8 Tümör markerlarının nüks üzerinde etkisi.....	viii
Tablo:9 Nüks olan ve nüks olmayan grupta hastaların genel klinik verilerinin karşılaştırılması	viii
Tablo:10 Hastaların patoloji spesmenlerinin özelliklerinin nüks üzerinde etkisi	viii
Tablo:11 Nüksün mortalite üzerine etkisi	viii
Tablo:12 Hastaların demografik verilerinin mortalite üzerine etkisi	viii
Tablo:13 Hastaların klinik verilerinin mortalite üzerine etkisi	viii
Tablo:14 Hastaların preoperatif postoperatif kan değerleri,tümör markerlarının mortalite üzerinde etkisi	viii
Tablo:15 Hastaların patoloji spesmenlerinin özelliklerinin mortalite üzerine etkisi	viii
Tablo:16 Postop inhibin düzeyi ve inhibin takibinin nüks üzerinde etkisi	viii
Tablo:15 Tümör tipi , batın yıkantı sıvısı , omentum tutulumu ve endometrial patoloji varlığının mortalite üzerine etkisi	viii
Tablo:16 Kemoterapi tedavisi, postop komplikasyon oranı , hastanede kalış süresinin mortalite üzerine etkisi	viii
Tablo:17 Tek değişkenli modelde hastalıksız sağkalım analizi	viii
6.ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
Resim 1: Over tümörlerinin kökeni.....	ix
Resim 2: Sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda nüks grafiği.....	ix
Resim 3 Nüks saptanan hastalarda inhibin düzeyi dağılımı.....	ix
Resim 4 Nüks saptanan hastaların evre dağılımı	ix
Resim 5 Nüks saptanan ve saptanmayan vakalarda BYSA tutulumu	ix

Resim 6 Tanı yaşının mortalite üzerinde dağılımı	ix
Resim 7 Menopoz durumunun mortalite üzerinde etki grafiği	ix
Resim 8 Tanı yaşının kümülatif sağkalım oranına etkisi	ix
Resim 9 Menopoz durumunun kümülatif sağkalım oranına etkisi	ix
Resim 10 Tümör boyutunun kümülatif sağkalım oranına etkisi	ix
7.KISALTMALAR	x
8.GİRİŞ VE AMAÇ	1
9.GENEL BİLGİLER.....	2
9.1.1 SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER.....	3
9.1.1.2 KLİNİK	5
9.1.1.3 HİSTOPATOLOJİ	6
9.1.1.4 TEDAVİ.....	8
9.1.1.4.1 CERRAHİ TEDAVİ	8
9.1.1.4.2 ADJUVAN TEDAVİ.....	11
9.2 GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖRLER.....	11
9.2.1 PROGNOTİK FAKTÖRLER	12
9.2.2 GÖRÜNTÜLEME	12
9.2.3 TÜMÖR MARKERLARI	12
9.2.4 TEDAVİ.....	13
9.2.5 TEDAVİ SONRASI TAKİP	14
9.2.6 Nüks olan vakalarda Yönetim	14
9.2.6.1 SİSTEMİK TEDAVİ	15
9.2.6.2 HORMONAL TEDAVİ.....	15
9.2.6.3 RADYOTERAPİ.....	15
9.2.7 PROGNOZ	15
10 Gereç ve Yöntem	17
10.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
11 BULGULAR.....	19
12 TARTIŞMA	48
13 SONUÇ VE ÖNERİLER	52
14 KAYNAKLAR.....	53
15 ÖZGEÇMİŞ	63

1.BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr Leyla Abdizada



2.TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir kadın doğum doktoru olabilmem için emek veren başta İTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Alkan Yıldırım olmak üzere, İTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Y.Salihoğlu'na ve Doç.Dr. Hamdullah Sözen'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve klinik yaklaşımlarından faydalandığım, Prof.Dr.Funda Güngör Uğurlucan, Doç.Dr. Özlem Dural, Doç.Dr.C.Yaşa'ya çok sevdiğim uzmanlarım Op.Dr Harika Yumru,Op.Dr M.Baktıroğlu ,Op.Dr.Y.Minareci, Op.Dr.Engin Çelik,Op.Dr.T.Sivrikoz,Op.Dr.Lütfiye Uygur,Op.Dr.Şule İnce,Op.Dr.Eylem Yoğurtçuoğluna; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki değerli asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve yardımcı personelimize, bu zorlu asistanlık sürecinde beraber öğrendiğimiz, eğlendiğimiz değerli eşkıdemlerim Dr.Melis Cantürk, Dr. Mehtap Akın'a, asistanlığa başladığım ilk günden beri desteğini hiç esirgemeyen, her daim imdadıma yetişen değerli arkadaşım Dr.Cansu Erel'e, Dr.Ferit Allahverdiyev'e ve asistanlıkta güç ve motivasyon kaynağımız Özgür Köneş'e, bu zorlu yollarda en büyük destekçim annem Metanet Süleymanova'ya, babam Telman Khidirov'a ,biricik kardeşim Murad Khidirzade'ye , mesleği sevdiren değerli hocam Prof.Dr.Erdal İnce başta olmakla Ankara Tıp hocalarıma ve Türkiye'ye gelmemde ve bu eğitimi başlamamda büyük emekleri olan Prof.Dr.Feyhan Ökten'e Teşekkür ediyorum.

Dr. Leyla Abdizada İstanbul, 2022

3.ÖZET

Giriş ve Amaç: Seks kord stromal tümörlerin (SKST) insidansı 100.000 kadında 0.2'dir (2). Ortalama tanı yaşı 50'li yaşlardadır. Overin granüloza hücreli tümörü, tüm over kanseri hastalarının %2-3'ünü oluşturur (31). İyi bir prognoza sahip, nadir görülen malignitelerdir (32).

Bu çalışmada kliniğimize başvuran granüloza hücreli over tümörü tanısı alan hastaların demografik özelliklerini tanımlamak , tanısında kullanılan MR ,CA125, inhibin gibi tümör markerlarının gerekliliği saptamak ,nüks eden vakalarda yapılan cerrahinin ve verilen adjuvan kemoterapi ve nüks cerrahi sonuçlarının hastalıksız sağ kalım üzerine etkisini araştırmak böylece prognostik faktörlerin nüks ve mortalite üzerinde etkisini saptamak planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif yapılan bu çalışmaya jinekolojik onkoloji bölümüne Granüloza hücreli over kanseri nedeni ile takipli 2006-2021 yılları arasında opere edilmiş, 18 -67 yaş arası, takip süresi 24–420 ay arası olan nüks ve nüks olmayan hastalar dahil edildi. Serimizde toplam 62 hasta (20 nüks, 40 nüksetmeyen hasta) mevcuttu. Kategorik veriler sıklık ve oran (n,%) ile belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Kolmogorov-Simirnov Testi ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Non-parametrik nicel bağımsız veriler Mann-Whitney U testi analiz edildi. Kategorik bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare Testi kullanıldı. Ki-Kare Testi koşulları sağlanmadığında Fischer-Exact Testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel anlamlı kabul edildi. Sağ kalım, Cox Regresyon Analizi ve Kaplan Meier Eğrisi ile değerlendirildi. Analizlerde SPSS 28.0 istatistik programı kullanıldı.

Bulgular: Bölümümüzde takipli olan over kanserlerinin dosya taramasında toplam 62 granüloza hücreli over kanseri tanılı hasta analiz edildi. Hastaların takip süresi medyan değeri 162 ay (24 –420 ay) idi. Tanı yaşı medyan değeri 40 (18-67) yaş idi.

Polikliniğe başvuru sebebi en sık karın ağrısıydı(23 hasta %37.2, 1 over kist rüptürü, 1 over torsiyonu). Bunu takiben adneksiyel kitle (20,%32.3) , anormal uterin kanama (16 hasta %25.8, 9 postmenopozal kanama 1 hasta sekonder amenore, 6 hasta premenopozal anormal uterin kanama) karın şişliği (3 , %4.8) ile başvurdular.

Nüks olan ve olmayan grupta tanı yaşı, gravida, parite, abortus sayısı, menopoş oranı, tümör boyutu, grade dağılımı, tümör free oranı, intraoperatif rüptür varlığı, operasyon tipi, laparoskopik/laparotomik yaklaşımla opere edilmesi, asit varlığı, CA125 oranı, omentum tutulumu, endometrial patoloji varlığı, tümörün histolojik tipi (erişkin, juvenil, az diferansiye) lenfadenektomi yapılması arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Nüks olan grupta sigara kullanım oranı nüks olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

Nüks olan grupta evre nüks olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

Nüks olan grupta BYSA tutulumu nüks olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p < 0.05$)

Nüks olan grupta takipte yüksek inhibin oranı nüks olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p < 0.05$)

Mortalite olan ve olmayan grupta tümör boyutu, evre, grade dağılımı, tümör free cerrahi oranı, operasyon tipi, intraoperatif rüptür varlığı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Mortalite olan ve olmayan grupta preop , postop hemoglobın değeri, preop trombosit değeri, CA125 yüksekliği, inhibin kalretinin pozitifliği , postop inhibin düzeyinde anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Mortalite olan ve olmayan grupta omentum tutulumu, BYSA tutulumu, lenfadenektomi oranı arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Postop kemoterapi alan hastalarda mortalite olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Mortalite olan ve olmayan grupta postop komplikasyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Hastanede kalış Süresi mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 18)

Tek değişkenli modelde tanı yaşı, menopoş durumu, radyoterapi, hastanede kalış süresi, tümör boyutunun nüks ve mortalite üzerine anlamlı etkisi gözlenmiştir. ($p < 0.05$)

Sonuç ve Öneriler:

GHT'lerde evre en önemli prognostik faktör gibi görünmektedir. Tümör çapı intraoperatif rüptür gibi prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ve prognostik faktörler olarak belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler : Yumurtalık granüloza hücreli tümörler, Prognostik faktörler, Nüks, Mortalite, Sağkalım



4.ABSTRACT

Objective: The incidence of SCST's was 0.20 per 100,000 women . The average age at diagnosis was 50 years .Granulosa cell ovarian tumors accounted for 2-3% of malignant ovarian neoplasms. Ovarian granulosa cell tumors are rare malignancies with a relatively favorable prognosis.In this study we aimed to define the dermographic characteristics of the patients diagnosed with granulosa cell ovarian tumor, to determine the necessity of tumor markers such as CA125, inhibin used in the diagnosis, or MR used in the diagnosis, to investigate the effects of surgery performed in primary and recurrent cases and the results of adjuvant chemotherapy on disease-free survival, thus investigating the effects of prognostic factors on relapse-free survival. It was planned to determine the effect on mortality and mortality.

Methods: In this retrospective study, patients who were followed up in the gynecological oncology department for granulosa ovarian cancer, operated between 2006 and 2021, aged 18 to 67, followed up between 24 and 420 months, with and without recurrence were included. There were 62 patients (20 relapsed, 40 non-relapsed) in our series. In the descriptive statistics of the data, data with normal distribution were expressed as mean $\pm$ standard deviation, otherwise the median (minimum, maximum). Categorical data were expressed by frequency and ratio (n,%). The normal distribution of the variables was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test and the Shapiro-Wilk test. Non-parametric quantitative independent data were analyzed using the Mann-Whitney U test. Chi-square test was used in the analysis of categorical independent data. The Fischer-Exact Test was used when the Chi-Square Test conditions were not met. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. Survival was evaluated with Cox Regression Analysis and Kaplan Meier Curve. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, New York, USA) version 28.0 statistical program was used for the analysis.. Clinical and pathological characteristics were analyzed.

Results:A total of 62 patients with granulosa cell ovarian cancer were analyzed in the file screening of ovarian cancers followed in the department. The median follow-up period of the patients was 162 months (24 –420 months). The median age at diagnosis was 40 (18-67) years.

The most common reason for admission to the outpatient clinic was abdominal pain (23 patients 37.2%, 1 ovarian cyst rupture, 1 ovarian torsion). Following this, they presented with adnexal mass (20, 32.3%), abnormal uterine bleeding (16 patients 25.8%, 9% postmenopausal bleeding, 1 patient secondary amenorrhea, 6 patients premenopausal abnormal uterine bleeding) and abdominal distension (3 , 4.8%).

Age at diagnosis, gravida, parity, number of abortions, and menopause rate did not differ significantly in the group with and without relapse ($p > 0.05$).

Side distribution, tumor size, grade distribution, tumor free rate, presence of intraoperative rupture, type of operation, and operation with laparoscopic/laparotomic approach did not differ significantly in the relapsed and non-recurring groups ($p > 0.05$).

Presence of ascites, CA125 ratio, omental involvement, presence of endometrial pathology, histological type of tumor (adult, juvenile, poorly differentiated, etc.) in the relapsed and non-relapsed groups did not differ significantly between performing lymphadenectomy ($p > 0.05$).

Smoking rate was significantly higher in the relapsed group than in the non-relapsed group ($p < 0.05$).

Stage was significantly higher in the relapsed group than the non-relapsed group ($p < 0.05$).

BYSA uptake was significantly higher in the relapsed group than in the non-relapsed group. ($p < 0.05$)

The high inhibin rate at follow-up was significantly higher in the relapsed group than in the non-relapsed group. ($p < 0.05$)

Tumor size, stage, grade distribution, tumor free rate, operation type, presence of intraoperative rupture did not differ significantly between the groups with and without mortality ($p > 0.05$).

There were no significant differences in preoperative and postoperative hemoglobin levels, preoperative thrombocyte levels, CA125 elevation, positive inhibin calretinin levels, and postoperative inhibin levels in the group with and without mortality ($p > 0.05$).

There was no significant difference between omental involvement, CBA involvement, and lymphadenectomy rate in the group with and without mortality ($p > 0.05$).

No significant difference was observed in the patients who received postoperative chemotherapy in the groups with and without mortality ($p > 0.05$).

The postoperative complication rate did not differ significantly between the groups with and without mortality ($p > 0.05$).

Duration of Hospitalization was significantly ($p < 0.05$) higher than the non-mortality group. (Table 18)

In the univariate model, significant effects of age at diagnosis, menopausal status, number of abortions, radiotherapy, length of hospital stay, tumor size were observed on recurrence and mortality ($p < 0.05$). However, in multivariate analysis, only initial stage was found to be a significant prognostic factor.

Conclusion: Stage seems to be the most important prognostic factor in GCTs. New studies are needed to evaluate prognostic factors such as , tumor diameter, and intraoperative rupture.

Keywords: Ovarian granulosa cell tumors, Prognostic factors, Recurrence, Mortality, Survival

5.TABLO DİZİNİ

Tablo:1 Over kanseri evreleme cerrahisindeki adımlar

Tablo:2 Hastaların demografik bilgileri

Tablo:3 Hastaların klinik özellikleri ,operasyon bilgileri

Tablo:4 Hastaların preoperatif postoperatif kan değerleri,tümör markerları

Tablo:5 Hastaların patolojik spesmenlerinin özellikleri

Tablo:6 Hastaların nüks ,mortalite ve takip süreleri genel bilgiler

Tablo:7 Nüks olan ve nüks olmayan grupta hastaların genel demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo:8 Tümör markerlarının nüks üzerinde etkisi

Tablo:9 Nüks olan ve nüks olmayan grupta hastaların genel klinik verilerinin karşılaştırılması

Tablo:10 Hastaların patoloji spesmenlerinin özelliklerinin nüks üzerinde etkisi

Tablo:11 Nüksün mortalite üzerine etkisi

Tablo:12 Hastaların demografik verilerinin mortalite üzerine etkisi

Tablo:13 Hastaların klinik verilerinin mortalite üzerine etkisi

Tablo:14 Hastaların preoperatif postoperatif kan değerleri,tümör markerlarının mortalite üzerine etkisi

Tablo:15 Hastaların patoloji spesmenlerinin özelliklerinin mortalite üzerine etkisi

Tablo:16 Postop inhibin düzeyi ve inhibin takibinin nüks üzerinde etkisi

Tablo:15 Tümör tipi , batın yıkantı sıvısı , omentum tutulumu ve endometrial patoloji varlığının mortalite üzerine etkisi

Tablo:16 Kemoterapi tedavisi, postop komplikasyon oranı , hastanede kalış süresinin mortalite üzerine etkisi

Tablo:17 Tek değişkenli modelde hastalıksız sağkalım analizi

6.ŞEKİLLER DİZİNİ

Resim 1: Over tümörlerinin kökeni

Resim 2: Sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda nüks grafiği

Resim 3:Nüks saptanan hastalarda inhibin düzeyi dağılımı

Resim 4 :Nüks saptanan hastaların evre dağılımı

Resim 5 :Nüks saptanan ve saptanmayan vakalarda BYSA tutulumu

Resim 6 :Tanı yaşının mortalite üzerinde dağılımı

Resim 7 :Menopoz durumunun mortalite üzerinde etki grafiği

Resim 8 :Tanı yaşının kümülatif sağkalım oranına etkisi

Resim 9 :Menopoz durumunun kümülatif sağkalım oranına etkisi

Resim 10: Tümör boyutunun kümülatif sağkalım oranına etkisi



7.KISALTMALAR

GHT- Granüloza hücreli tümörler

SKST-seks kord stromal tümörler

PET-Pozisyon emisyon tomografisi

FSH-folikül stimüle edici hormon

LH -luteinize edici hormon

VEGF-vasküler endotelial growth factor

LND-Lenf nodu diseksiyonu



8.GİRİŞ VE AMAÇ

Overin granüloza hücreli tümörleri (GHT'ler) yaygın olmayan, tüm yumurtalık kanserlerinin %2-3'ünü oluşturan düşük grade malignitelerdir (37). Hastalığın doğal seyrinin uzun olması, geç nüks eğilimi ve olumlu bir genel prognoz ile karakterize edilirler (2,37). Hastalık overde sınırlıysa tek başına cerrahi birincil seçenektir. Bununla birlikte, yüksek risk faktörü veya daha ileri evre hastalığı olan hastalarda platin bazlı kombine kemoterapi rejimi önerilir(27).

GHT'lerdeki prognostik faktörler, hastalığın evresini, tanı anındaki hastanın yaşını ve ilk ameliyattan sonra rezidüel hastalığın olup olmadığını içerir(37,67). Bununla birlikte, hastalığın nispeten nadir görülmesi ve standardize yönetimin olmaması nedeniyle bu prognostik faktörlerin tekrarlanabilirliğini belirlemek zor olmuştur(13).

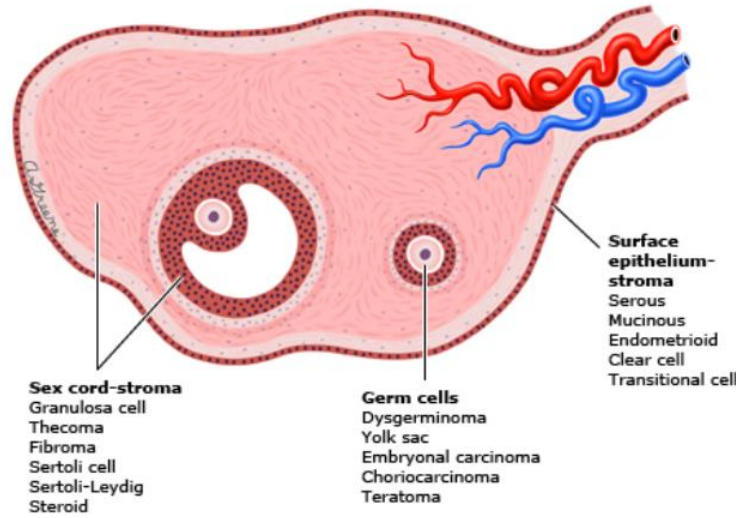
Bu retrospektif çalışmada erişkin tip over granüloza hücreli tümörlerde nüks ve sağ kalım ile ilgili prognostik faktörleri gözden geçirmeyi amaçladık. Literatürde daha önce yumurtalık GHT'lerinin prognoza odaklanan birkaç makale yayınlanmıştır (92). Ancak, bu makaleler genellikle sınırlı sayıda vakayı içeriyordu ve cerrahi tedavi standardize değildi. Bu makalenin özgünlüğü, bugüne kadar yayınlanan en büyük serilerden birini temsil eden hasta sayısından ve tek bir enstitüde jinekolojik onkologlar tarafından tek tip cerrahi evrelemeden oluşan cerrahi yönetimden gelmektedir.

9.GENEL BİLGİLER

Over kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer gelişmiş ülkelerde 2. en yaygın jinekolojik malignitedir (uterin karsinomdan sonra) ve jinekolojik kanser ölümlerinin en yaygın nedenidir.

Over malignitelerinin çoğunluğu (%95) epitel hücrelerinden türetilir (alt tipler yüksek grade seröz, düşük grade seröz, endometrioid, berrak hücreli ve müsinöz), geri kalanı overin diğer hücre tiplerinden kaynaklanır .(germ hücreli tümörler, seks kord-stromal tümörler) (1).

Origins of ovarian tumors



Many epithelial ovarian carcinomas, such as high-grade serous carcinomas, originate in the fallopian tube epithelium.

Resim 1. Over tümörlerinin kökeni (UpToDate2022)

9.1. SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER

Amerika Birleşik Devletleri ulusal kanser veri tabanında, SKST insidansı 100.000 kadında 0.2'dir (2). Ortalama tanı yaşı 50'li yaşlardadır. (Epitelyal over kanserinde 61). İnsidansı siyahi kadınlarda beyaz kadınlara göre daha yüksektir. (100.000'de 0,44'e karşı 0,18). Bir retrospektif çalışmada, son doğumda ileri yaş (≥ 40 yaş) ve son doğumdan sonra kısa süre geçmişse (<10 yıl) bu SKST riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Malign SKST'ler, over malign neoplazmlarının %8'inden azını oluşturur. Over karsinomlarının aksine, çoğu seks kord stromal tümörlerde *BRCA* germline mutasyonları veya meme kanserine genetik yatkınlık yoktur. Bir istisna, ailesinde meme veya over kanseri öyküsü olan kadınlarda daha sık görülen granüloza hücreli tümörlerdir (4) .

9.1.1 PATOGENEZ

Overin seks kord stromal tümörleri oositleri çevreleyen gonadal stromayı oluşturan Granüloza , Teka, Sertoli, Leydig hücreleri ve fibroblastların bölünen hücrelerinden kaynaklanır. Morfolojik olarak, seks kord stromal tümörler Granüloza, Teka, Sertoli veya Leydig hücre diferansiyasyonundan kaynaklanan ve gonadal stromal farklılaşmaya sahip bazı alanlar içerir. Fibroblastik farklılaşma diğer stromal diferansiyasyon hücrelerini ( rneğin kıkırdak veya iskelet kası) veya epitelyal diferansiyasyon alanlarını ("heterolog elementler") içerebilirler. Bunun nedeni, bu neoplazmaların ortaya çıktığı bölünen hücre popülasyonunun hala çeşitli farklılaşmaya sahip olabilme yeteneğidir. Çoğu overin hücre tiplerinden oluşur, ancak testis (Sertoli hücresi) ve mikst over ve testis (gynandroblastoma) hücre tipleri de oluşturabilir.

Seks kord-stromal tümörler

Saf stromal tümörler

- Fibrom
- Hücresel fibrom
- Tekoma
- Sklerozan peritonit ile ilişkili lüteinize tekoma
- Fibrosarkom
- Sklerozan stromal tümör
- Taşlı yüzük stromal tümör
- Mikrokistik stromal tümör
- Leydig hücre tümörü
- Steroid hücre tümörü
- Steroid hücre tümörü, malign

Saf seks kordu tümörleri

- Yetişkin granüloza hücreli tümör
- Juvenil granüloza hücreli tümör
- Sertoli hücre tümörü
- Halka tübüllü seks kordu tümörü

Karışık seks kord-stromal tümörler

- Sertoli-Leydig hücreli tümör
 - iyi farklılaşmış
 - Orta derecede diferansiye
 - Heterolog komponentler içeren
 - Kötü diferansiye
 - Heterolog komponent içeren
 - Retiform
 - Heterolog komponent içeren
 - Seks kord-stromal tümörler, NOS

Resim 2

9.1.2 KLİNİK

Seks kord stromal tümörlü hastalar genellikle epitelyal veya germ hücreli over neoplazmaları olan hastalarla aynı klinik semptomlarla (kitle kaynaklı abdominal veya pelvik semptomlar veya muayene veya görüntülemeye raslantısal bir adneksiyal kitle) başvururlar. Bazı seks kord stromal tümörlerininse karakteristik klinik sunumları olabilir.

Bazı seks kord stromal tümörler androjen, östrojenler veya hormonal profile ilgili klinik belirtilere neden olabilen diğer steroid hormonları salgılar . Östrojen fazlalığının belirtileri arasında anormal uterin kanama, endometriyal neoplazm veya çocuklarda erken puberte gibi semptomlar yer alır. Hem adneksiyal kitle hem de anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda seks kord stromal tümörlerin yanı sıra primer endometrium kanserinin overe metastazı ve ya overin malign neoplazmaları akla gelmelidir.

Androjen fazlalığının (virilizasyon) belirtileri arasında hirsutizm, akne, alopesi (erkek tipi kellik), menstrüel anormallikler (oligomenore, amenore), klitoromegali ve ses kalınlaşması yer alır (5,6).

Ovaryen fibromu , asidi veya plevral efüzyonu olan hastalarda Meigs Sendromu olabilir (7) . Sıvı birikimi muhtemelen kapiller geçirgenliği artıran vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi maddelerle ilişkilidir (8,9). Tümörün çıkarılması asit ve plevral efüzyonu ortadan kaldırır. (10). CA 125 seviyeleri yüksek olan birkaç Meigs Sendromu vakası bildirilmiştir (11). Bu nedenle, ne asit, ne plevral efüzyon , ne de yüksek CA 125 pelvik kitlesi olan bir hastada mutlaka ileri epitelyal over karsinomunun göstergesi değildir.

Sklerozan peritonit ile ilişkili luteinize tekoma hastalarında genellikle akut karın şişkinliğine ve ağrıya neden olan masif asit bulunur. Bazı hastalarda bağırsak tıkanıklığı olabilir.

Adneksiyal kitlelerin büyük çoğunluğu bu etkilere neden olmadığından, hem adneksiyal kitle hem de endokrin semptomları olan hastalarda tipik olarak bir seks kord

stromal tümörden şüphelenilir. Bu gibi durumlarda, laboratuvar testleri birçok kombinasyonu içerir ,örneğin, virilizasyon varsa total testosteron, östrojen fazlalığı belirtileri varsa estradiol ve muhtemelen inhibin A ve B ve alfa-fetoprotein gibi SKST tümör belirteçleri istenir.

Adneksiyal kitlesi ve anormal uterin kanaması olan premenopozal hastalarda ve TVUSG'de kalınlaşmış (>4 ila 5 mm) endometriumu olan postmenopozal hastalarda endometriyal örnekleme yapılmalıdır, çünkü bu semptomlar aşırı östrojen üretimi ve etkisine bağlı olabilir. Örneğin, endometriyal örnekleme ile granüloza hücreli tümörleri olan hastaların %25 ila 50'sinde endometriyal hiperplazi/intraepitelyal neoplazi, %5 ila 10'unda karsinom tespit edilmiştir. (12,13,14). Tekoma hastalarında, hastaların yaklaşık %20 ila 25'inde endometrial karsinom bulunur ve %15'inde bir öncül lezyon bulunur.

Adneksiyal kitlesi olan tüm hastalarda, ultrason bulguları malignite kriterlerini karşılıyorsa, over kitlesinin histolojisini belirlemek ve rezeke etmek için cerrahi yapılır. Malignite bulgusu yok ancak kitleyle ilişkili başka riskler varsa (örn. torsiyon) veya kitle semptomlara neden oluyorsa, kitleyi çıkarmak için de cerrahi yapılır. Seks kord stromal tümörlü hastalar genellikle bu kriterlerden birden fazlasını karşılar. Malign bir neoplazmdan şüphelenildiğinde, tüm over çıkarılmalıdır. Over biyopsisi veya kistektomi, neoplastik hücrelerin potansiyel olarak yayılmasına ve prognozu etkileyen evrenin değişmesine, ileri evre olmasına neden olur.

Overin seks kord stromal tümör tanısı histolojik bir tanıdır. Östrojen veya androjen fazlalığı veya yüksek serum tümör belirteç seviyeleri ile birlikte adneksiyal kitlenin varlığı sadece bu tümörler için bir şüphe oluşturur , spesifik histolojik tip ve malignite riski cerrahi olarak numunenin incelenmesini gerektirir. Pek çok uzman jinekolojik patolog, intraoperatif frozen incelemeye dayanarak seks kord stromal tümörlerin kesin tanısını sağlayamaz çünkü bunlar nadirdir ve epitelyal over neoplazmı (özellikle endometrioid neoplazm) zannedilebilir ve ya tam tersi olarak raporlanabilir.

Seks kord stromal tümörlerin genom analizi, bu tümörlerin teşhisinde veya hedefe yönelik tedavisinde net bir klinik role sahip değildir ancak araştırılmaktadır (15,16).

9.1.3 HİSTOPATOLOJİ

Yayılma paterni ve uzak metastaz olasılığı histolojik alt tipe göre büyük ölçüde değişir, ancak nodal metastazlar nadirdir (17,18). Örnek olarak, çoğunlukla granüloza

hücreli veya Sertoli-Leydig hücreli neoplazmaları olan 87 hastadan oluşan retrospektif bir seride, pozitif lenf nodu olan hiçbir hasta yoktu (19). Evre III ve IV hastalığı olan hastalarda bölgesel yayılım batın içindeydi. (örn. diyafram ve omentum).

Daha yaygın over karsinomlarının aksine, kötü huylu seks kord stromal tümörler genellikle erken evrede tanı alır ve histoloji genellikle düşük gradlıdır; bununla birlikte, bazı tümörler agresiftir ve mortalite riski yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri ulusal kanser veri tabanı verilerini kullanarak yapılan bir sürveyans çalışmasında tanı anında evre dağılımı overde sınırlı (%57), çevre organlara veya dokulara yayılmış (%15) ve uzak mesafe metastazlar (%22) olarak bildirilmiştir.(2).

Mikst seks kord-stromal tümörler, Sertoli-Leydig hücreli tümörler nadirdir. Dört alt tipi vardır: iyi , orta, kötü diferansiye ve retiform. Orta diferansiye, kötü ve retiform tipler heterolog komponente sahip olabilir.

Orta veya kötü diferansiye neoplazmalarda, artmış mitotik indeks nedenli yoğun hücreli alanlar görülür.

Bir çalışmada, *FOXL2* immün boyama, genel olarak overin seks kord stromal tümörleri için duyarlı (%80) ve spesifik (%99) bir belirteç olarak tanımlanmış, Sertoli-Leydig hücreli ve kötü diferansiye tümörler için daha zayıf duyarlılığa (%50) olduğu bildirilmiştir. (15). Alfa-inhibin ve kalretinin ile birlikte *FOXL2* morfoloji tek başına belirsiz olduğunda seks kord stromal tümörleri seks kord stromal olmayanlardan ayırt etmeye yardımcı olmak için bir immünomarker paneli olarak kullanılabilir.

Sertoli-Leydig hücreli tümörlerde somatik *DICER1* mutasyonları yaygındır. Bir çalışmada, rase 3B alanındaki *DICER1* mutasyonları, *ek germline DICER1* mutasyonlarına sahip 4 tümör dahil olmak üzere 43 Sertoli-Leydig hücreli tümörün 26'sında (yüzde 60) bulundu (20).

DICER1 germline mutasyonları, bir çocukluk kanseri olan plöropulmoner blastoma (PPB) ile de ilişkilendirilmiştir. PPB'li 325 çocuktan oluşan bir seride, 3 çocuk ve aile üyelerinden 3'ü Sertoli-Leydig hücreli tümörlere sahipti, bu da Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin ailesel PPB sendromunun bir tezahürü olabileceğini ve *DICER1* mutasyonlarının ilk sunumu olabileceğini düşündürdü (21).

Germline DICER1 mutasyonları ile ilişkilendirilen diğer klinik durumlar arasında diğer epitelyal olmayan over kanserleri, akciğer kistleri, kistik nefroma, tiroid nodüler hiperplazi ve farklılaşmış karsinomlar ve botyroid sarkomlar yer alır (22).

Sertoli-Leydig hücreli tümörler tipik olarak iyi huyludur, ancak daha yüksek gradlı hastalıkta malign davranış daha olasıdır. Androjenik etkiler yaygındır; östrojenik etkiler daha az görülür.

Gynandroblastoma, 2014 WHO sınıflandırma sisteminde artık tanımlanmamaktadır. Bununla birlikte, tecrübeli uzman jinekolojik patologlar hala gynandroblastomun var olduğuna, ancak son derece nadir olduğuna inanmaktadır. Tanı anındaki hasta yaşı 16 ila 65 (ortalama 30 yıl) arasında değişmektedir. (23). Bu tümörler androjen ve (daha az yaygın olarak) östrojen üretir. Gynandroblastomlar genellikle, Sertoli-Leydig ve Granüloza hücre diferansasyonu olan iyi huylu, küçük neoplazmalardır (24). Tanı, minör bileşenin (Sertoli-Leydig veya granulosa) en az % 10'unu içeren neoplazmalar için ayrılmalıdır.

9.1.4 TEDAVİ

9.1.1.4.1 CERRAHİ TEDAVİ

Adneksiyel kitlesi olan tüm hastaların ultrason bulguları kitlenin malign olma olasılığının gösteriyorsa tanı ve primer tedavi için operasyon planlanmalıdır. Tümör markerları değerlendirilmeli, virilizasyon veya östrojen fazlalığı belirtileri olan hastalarda olası bir endometriyal neoplazmı saptamak için endometriyal örnekleme yapılmalıdır.

Ooferektomi, benign bir seks kord stromal tümörler için yeterli tedavidir. Hasta overinin korunmasını istiyorsa kistektomi yapılabilir. Bir istisna, perimenopozal veya postmenopozal dönemde tekoma saptanan hastalardır. Tekomalar benign olmasına rağmen, genellikle östrojenik etkilere sebep olur ve böylelikle senkron bir endometrial neoplazma neden olabilir (örn., endometriyal kanser, endometrial stromal sarkom) bu yüzden hastalar için bilateral salpingo-ooferektomi ile total histerektomi önerilmektedir. (25,26). Ancak, fertilitenin korunması veya ekzojen hormon replasmanından kaçınılmak istenildiğinde genç hastalarda tek taraflı ooferektomi bir seçenektir (27).

Malign seks kord stromal tümörlerin yönetimi daha agresiftir ve histolojik tanıya göre değişir. Kesin tanı genellikle ameliyat öncesi veya ameliyat sırasında yapılamadığından, cerrahın hangi cerrahi seçeneği kullanacağı konusu yanılma payı hesaba katılarak yapılan histolojik bilgilere, ameliyat bulgularına (örneğin, over dışında tümör olması) ve hastanın tercihlerine dayanarak ameliyat sırasında karar vermesine dayanır . Nadir

görülen neoplazmalar oldukları için uzman jinekolojik patologlar bile intraoperatif frozen inceleme ile kesin tanı koyamayabilirler. Epitelyal neoplazmalar (özellikle endometrioid karsinom) seks kord stromal tümörleri taklit edebilir ve tanı kesin değilse, patolog bunu ameliyat ekibine iletmelidir.

İntraoperatif frozen kesit belirsiz olduğunda, fertilitiyi korumak isteyen tek taraflı over kitlesi olan genç bir hasta konservatif cerrahi (ooferektomi) tercih edebilirken, tek taraflı over kitlesi olan postmenopozal bir hasta bilateral salpingo-ooferektomi ile birlikte bir histerektomi tercih edebilir. Konservatif cerrahi tercih eden hastalarda, tam olmayan evreleme ile ilgili konular ve kesin tanı malign neoplazm ise daha ileri cerrahi ihtiyacı tartışılmalıdır.

Malign over seks kord stromal tümörleri, laparotomik veya laparoskopik cerrahi ile evrelendirilebilir. Tüm primer over kanserleri için evreleme sistemi aynıdır ,histolojiden bağımsızdır.(seks kord stromal tümörler,germ hücreli over tümörleri,epitelyal over kanserleri). Evre, prognozu belirlemede ve postoperatif tedavi önerilerine rehberlik etmede en önemli faktördür (28).

Tam cerrahi evreleme genellikle over karsinomu olan hastalardakine benzerdir. Anlamlı bir fark, seks kord stromal tümör tanısı doğrulanmış veya şüphelenilen hastaların çoğunda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmamasını önerilir, çünkü bu tümörlerde lenf nodu metastazları nadirdir (19) ve lenfadenektomi yaşam kalitesini kötü etkileyen etkileyen lenfödem ile sonuçlanabilir (17,18). Bunun yerine, pelvik ve paraaortik nodlar palpe edilmeli ve lenfadenektomi, palpe edilebilen lenf nodu mevcutsa veya seks kord stromal kesin histolojik tanısı olanlarla sınırlandırılmalıdır.

Total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi, over kanserinin cerrahi evreleme ve tedavisinin bir bileşenidir, ancak overde sınırlı genç hastalar için doğurganlığın korunması kabul edilebilir bir seçenektir. Örneğin Granüloza hücreli ve Sertoli-Leydig hücreli tümörler genellikle bir overde sınırlıdır. Doğurganlığı korumak veya ekzojen hormon replasmanından kaçınmak isteyen belirgin evre I hastalığı olan hastalar için, tam cerrahi evreleme için tek taraflı salpingo-ooferektomi ve diğer prosedürlerle birlikte uterusun korunması uygundur.(27,29,30)

Tablo 4. Over kanseri evrelemesinde adımlar

1.Sitolojik değerlendirme için batın yıkantı sıvısı alınmalı
2.Asit yoksa salin verilerek ve verilen sıvı geri alınarak Douglas çıkmazı,parakolik alanlar ve diyafram altından örnek alınmalı
3.Tüm abdominal organlar ve yüzeyler sistematik değerlendirilmeli,bağırsak, karaciğer, safra kesesi, diyafram, mezenter, omentum ve tüm periton vizualize ve palpe edilmelidir.
4.Şüpheli alanlardan ve adezyonlardan biyopsi alınmalı,şüpheli alan yoksa, tümör overle sınırlıysa Douglas peritonundan, parakolik alanlardan, mesaneden ve bağırsak mezenterinden çoklu biyopsiler alınmalıdır. İleri evre hastalık varsa bu biyopsilere gerek yoktur.
5. Diyaframdan biyopsi alınmalı veya sitoloji için kazınmalıdır. Bir laparoskop ve biyopsi aleti kullanılabilir.
6.İnfrakolik omentektomi ile omentum çıkarılmalıdır.
7. Pelvik nodları değerlendirmek için retroperiton incelenmeli, şüpheli nodlar çıkarılmalı ve frozen incelemeye gönderilmelidir.
8. Paraaortik nodlar incelenmeli büyümüş lenf nodları çıkarılmalıdır. İnferior mezenterik arterin üstündeki nodlar de rezeke edilmelidir.
9. Şüpheli nodların yokluğunda, mikroskobik evre III hastalık olasılığını dışlamak için pelvik ve paraaortik nodlardan yine de örnek alınmalıdır.
10. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapılır. (Bazı kadınlar için fertilite koruyucu cerrahi bir seçenek olabilir.)

9.1.4.2 ADJUVAN TEDAVİ

Adjuvan tedavi tedaviyi destekleyecek veri eksikliği nedeniyle kişiselleştirilmelidir. Overin SKST'lerinin nadir görülmesi nedeniyle prospektif, randomize klinik çalışma verileri yoktur.

9.2 GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖRLER

Overin granüloza hücreli tümörü, tüm over kanseri hastalarının %2-3'ünü oluşturur (31). Mikroskopik görünüm olarak 2 alt tipi vardır: erişkin (vakaların % 95'i) ve juvenil tip (vakaların % 5'i). Erişkin tip esas olarak 50-55 yaş arası kadınlarda görülürken, juvenil tip ergenlerde ve 30 yaşın altındaki genç kadınlarda görülür (32). Erişkin alt tipinin granüloza hücreleri, yuvarlak, dikdörtgen, soluk veya klasik "kahve çekirdeği" şeklinde görünür; atipi ve mitoz tipik olarak sık değildir. Hücreler, merkezinde bir boşluk olan etrafında küçük kümeler veya rozetler halinde görülebilir. "Call-Exner cisimcikleri" olarak adlandırılan bu görünüm, primordial foliküllere benzerler ve yaygın olarak mevcut olduklarında bir mikrofoliküler patern oluştururlar (33).

Juvenil alt tip, makrofoliküler veya kistik bir yapıya sahiptir ve sık mitozlu olgunlaşmamış granüloza hücrelerinden oluşur; Call-Exner cisimcikleri ve kahve çekirdeği görünümü nadirdir.

Stroma içinde luteinize hücreler olan teka hücreleri, vakaların yaklaşık %70'inde mevcuttur. Teka hücreleri, zayıf bir androjen olan androstenedion üretir ve granüloza hücreleri androstenedionu estradiole dönüştürür.

FOXL2 granüloza hücrelerinin gelişiminde kritik derecede önemli olan bir transkripsiyon faktörünü kodlar (34,35). *FOXL2*'deki somatik mutasyonlar, yetişkin alt tip granüloza hücreli tümörlerin % 97'sinde tanımlanmıştır (34,36). Buna karşılık, mutasyon, 10 juvenil alt tip granüloza hücreli tümörden sadece 1'inde ve 14 tekomdan 3'ünde (%21) tanımlanırken, diğer tiplerdeki seks kord stromal tümörlerde ve diğer yumurtalık neoplazmalarında bulunmamıştır.

9.2.1 PROGNOTİK FAKTÖRLER

Prognostik önemleri için bir dizi histolojik özellik incelenmiştir. Yetişkin neoplazmalarında, hücrel atipi, yüksek mitotik indeks (4 ila 10 mitoz) ve Call-Exner cisimciklerinin yokluğu, erken nüksün tek anlamlı histolojik belirleyicileridir (27,37,38). Anormal karyotip, p53 aşırı ekspresyonu ve ploidi prognostik değere sahip görünmemektedir (39,40).

Paritenin prognozu etkileyip etkilemediği sorusu cevapsız kalmıştır. Bu soruyu ele alan çalışmalar çelişkilidir: bir çalışmada doğum yapmış kadınlarda daha kötü bir prognoz bulmuştur, (41) ve 9 çalışmada (42-50) paritenin prognoz üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda BMI 30 kg/m²'nin üzerinde olan obez kadınlar ve ailesinde meme veya yumurtalık kanseri öyküsü olan kadınlar GHT'lere daha duyarlı bulunmuşlar (4).

9.2.2 GÖRÜNTÜLEME

BT primer over malignitesini %81 duyarlılık ,%87 özgüllükle bulur (51). BT'de GHT'ler hipoekoik kitle , kompleks hemorajik kist ve ya kompleks multilobar kist 'üzüm salkımı' görünümü şeklinde görülür (52,53).

Kontrastlı MR primer over malignitesini belirlemede %100 duyarlılık ve %94 özgüllük taşır (54). MR'da GHT'ler solid kitle,kistik kitle ve kanama şeklinde görülür (53). Kanama GHT'de (%60) yaygın bir bulgudur ve kanamanın görünümü aşağıdakilere bağlıdır. Kanama GHT'lere spesifik bir bulgu değildir, ayırıcı tanıda malign epitelyal tümör, endometrioma, ektopik gebelik, hematosalpinks ve atipik hemorajik kistik teratom akla gelmelidir (52,53).

PET çalışmalarında değişken bir FDG tutulumu vardır. GHT'lerin, çoğu düşük FDG tutulumu gösterir.Bu, değişkenlik GHT'lerin metabolik aktivitesi ile ve tümör genotipi ile ilgili olabilir (55). Bu nedenle, PET primer GHT'lerin tanısında sıklıkla yanlış negatif sonuçlarla ilişkilidir (56).

9.2.3 TÜMÖR MARKERLARI

İnhibin -granüloza hücreli tarafından üretilen ve FSH'yı inhibe eden heterodimerik bir polipeptit hormondur. İnhibin salgılanması menstrüel siklusun foliküler fazında FSH ve LH tarafından uyarılır .

Gebe olmayan kadınlarda over tek inhibin kaynağıdır, gebe kadında gebelik sırasında plasenta da bu hormonu üretir. Menopoz sonrası kadınlarda inhibin seviyeleri düşer. Lappohn ve ark. (57) GHT'li hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 2 kadında yüksek inhibin değerleri ve düşük FSH seviyelerini reziduel tümör varlığı ve nüksle ilişkilendirildi.

Başka bir çalışmada inhibin, östradiolle mukayesede hastalık aktivitesinin daha güvenilir bir belirteciydi. Hem premenopozal hem postmenopozal kadınlarda önemli bir marker olduğu vurgulanmıştır (58).

Yüksek inhibin seviyeleri GHT'ler için spesifik değildir ve epitel hücreli (müsin tip) over kanserinde de gözlenebilir (59). İnhibin B GHT'lü hastalarda sıklıkla yükselir (60-62).

CA125-Juvenil tip granüloza vakalarında yüksek serum CA-125 seviyeleri bildirilmiştir, (63,64,65) ancak tanı değeri hala belirsizdir (63).

9.2.4 TEDAVİ

GHT'ler çoğunlukla evre IA olduğundan ve tanı anında bir overde sınırlı olduğundan GHT'leri olan çoğu hasta için cerrahi tek başına kabul edilebilir tedavidir (27). Hastalısız sağ kalım oranları yaklaşık %90'dır. Tekrarlayan GHT'lerinin yönetimi, tedavisi kadar önemli bir sağlık sorunudur. Evre IC ve daha ileri evre hastalığı olanlar için, rekürrens riski yüksek olduğundan adjuvan kemoterapi önermektedir. (66). NCCN yönergeleri de evre IC hastalığı olan hastalarda adjuvan kemoterapiyi önermektedir (28).

Bazı merkezler, evre IC ila IV hastalığı olan tüm hastalar için adjuvan tedavi önerirken, diğerleri bu öneriyi, daha genç hastalara kıyasla hastalık nüksü riski daha yüksek olan, tanı anında 40 yaşın üzerindeki hastalar için saklı tutar (67). Bazı merkezler adjuvan tedaviyi yalnızca ameliyattan sonra rezidüel hastalığı olan hastalar için önerir, bazı merkezlerse ileri evre hastalara adjuvan tedaviyi önermez, yalnızca nüks ettiğinde kemoterapi verir.

Adjuvan kemoterapi, ilerlemiş granüloza hücreli tümörleri olanlarda daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS) ile ilişkilendirilmiş olsa da, genel bir sağkalım faydasını destekleyen hiçbir kanıt yoktur.

İleri evre juvenil granüloza hücreli tümörleri olan çocuklar için adjuvan kemoterapinin uzun süreli tam remisyona katkıda bulunduğu görülmektedir ve

genellikle evre IC ve daha ileri evrede hastalığı olan , yüksek mitotik indeksi (≥ 20) olanlar için önerilir. (68-74). Erişkin tip granüloza hücreli tümörlerde düşük proliferasyon hızı ve geç nüks olduğundan bu konuda öneriyi yapmak zordur. Evre I granüloza hücreli tümörleri olan ve çoğu (%98) adjuvan kemoterapi almayan 160 hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada 7 yıllık medyan takipte, %32'si nüks etmiş, ancak nüks olan (24 yıl) ve nüks etmeyen (22 yıl) hastalarda medyan genel sağkalım benzerdir.(75). Çoğu hasta (%86) cerrahi olmayan tedavi de almış olsa da, nüks etmede ana tedavi yöntemi cerrahi idi. MITO-9 çalışmasında (76) tekrarlayan granüloza hücreli tümörleri olan 35 hasta arasında, primer tedavide adjuvan kemoterapi alması, nüksüz sağkalımda (48 aya karşı 73 ay) iyileşmelerle ilişkilendirilmiş, ancak genel sağkalımla ilişkilendirilmemiştir.

9.2.5 TEDAVİ SONRASI TAKİP

Jinekolojik Onkologlar Derneği ve NCCN'nin önerilerinde aşağıdakiler yer alır ; (28,37)

- 1)Anamnez alma ve fizik muayene : İlk 2 yıl boyunca her 2 ila 4 ayda bir, sonrasında her 6 ayda bir.
- 2)Tümör marker isteme–:Tanı anında bir veya daha fazla tümör markerı yükselmiş hastalar için, aynı belirtiçler ilk 2 yıl boyunca her 2 ila 4 ayda bir , sonrasında her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır.

Görüntülemenin rutin kullanımı önerilmiyor. Bilgisayarlı tomografi veya diğer görüntülemeler genellikle semptomları olan veya tümör markerında yükselme olan hastaların değerlendirilmesi için öneriliyor.

9.2.6 Nüks olan vakalarda Yönetim

Hastaların optimal yönetimi hakkında çok az veri vardır. Bununla birlikte, tümör rezektabl görünüyorsa bazı çalışmalardan elde edilen veriler cerrahi tedavinin sağkalımı artırabileceğini gösteriyor. (38,76). Rekürren erişkin granüloza hücreli tümörlü 16 hastadan oluşan bir seride, 13 hastada maksimum debulking elde edildi ameliyat sonrasında rezidüel tümörün olması progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda azalma ile ilişkilendirildi (77).

9.2.6.1 SİSTEMİK TEDAVİ

Hastaların büyük kısmına adjuvan sistemik tedavi önerilir. Ameliyat olamayan(hastanın performans durumu veya nüks tümör yaygınlığı nedeniyle) veya birden fazla nüks yaşayan hastalar için genellikle tek başına tıbbi tedavi önerilir. Bleomisin , etoposid ve sisplatin (BEP) veya paklitaksel artı karboplatin (PC) bu hastalar için en sık kullanılan platin bazlı rejimlerdir (27,78,79,80). Tipik olarak, daha önce BEP kullanılmışsa, nükste PC seçilir ve bunun tersi de geçerlidir.(ancak toksisite endişeleri nedeniyle 40 yaşından büyük hastalarda BEP'den sıklıkla kaçınılır (80,81,82).

9.2.6.2 HORMONAL TEDAVİ

Deneyisel veriler ve küçük klinik seriler, LH agonistleri (örn., leuprolid) gibi hormonal ajanların, gonadotropin sekresyonunun baskılanması yoluyla granüloza hücreli tümörlerde etkili olabileceğini düşündürmektedir (83,84,85,86,87). Ancak, başka çalışmalar etkinliği belgelemede başarısız olmuştur (88,89).

Granüloza hücreli tümörleri olan 8 hastayla ilgili bir raporda , VEGF'e bağlanan bir monoklonal antikör olan bevacizumab , 1 hastada tam bir klinik yanıt, 2 hastada kısmi yanıt ve diğer 2 hastada da stabil hastalık indüklediği saptandı(90).

9.2.6.3 RADYOTERAPİ

RT, rekürren nüks GHT'leri olan hastalarda klinik yanıtı ve uzun süreli remisyonları indükleyebilir (13,77,88).

9.2.7 PROGNOZ

Yumurtalık granüloza hücreli tümörlerin prognozu, tanı anındaki hastalığın evresine ve cerrahi sonrası rezidüel hastalığın varlığına bağlıdır (13,37,91,92,93). Tamamen rezeke edilmiş evre I hastalık için 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık % 90'dır (37,91,94), ancak tümör boyutu büyük(10-15 cm) ve intraoperatif

rüptür olan hastalarda çalışılan bazı serilerde olumsuz sonuçlar bulunmuştur (26,37,38,66,95,96).

Hücresel atipi, yüksek mitotik indeks (10 yüksek büyütme alanı başına 4 ila 10 mitoz) ve Call-Exner cisimciklerinin yokluğu, erken nüksün anlamlı histolojik öngördürücüleridir(28,37,38). Anormal karyotip, p53 aşırı ekspresyonu ve ploidi prognostik olarak önemli diye değerlendirilmemiştir.(39,40). Pozitif sitoloji, tümör çapı , ploidi ile ilgili faktörlerin prognostik etkisi hakkında çelişkili raporlar vardır. Bu alanda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yumurtalık granüloza hücreli tümörleri metastatik potansiyele ve geç nüks eğilimine sahiptir. Evre I hastalığı olan 37 hastanın bir raporunda, 5, 10 ve 20 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %94, 82 ve 62 idi (94). Nüks için medyan süre, ilk tanıdan sonra yaklaşık 4-6 yıldır; ancak 40 yıl sonra geç nüksler bildirilmiştir(9,28,37,94,95,97). Bu nedenle, seri fizik muayeneler ve serum tümör belirteçleri (özellikle inhibin) ile uzun süreli sürveyans çalışmaları yapılmalıdır(29).



10. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Tıp fakültesi Jinekolojik onkoloji anabilim dalında İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 28/01/2022 tarihinde (Karar No:02) onay alınarak retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya Jinekolojik onkoloji bölümüne granüloza over kanseri nedeni ile takipli 2006- 2021 yılları arasında opere edilmiş, 18 - 67 yaş arası, takip süresi 24 –420 ay arası olan nüks ve nüks olmayan hastalar dahil edildi. Serimizde toplam 62 hasta (20 nükseden ,40 nüksetmeyen hasta) mevcuttu.



10.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde normal dağılıma sahip veriler ortalama $\pm$ standart sapma, aksi halde medyan (minimum, maksimum) ile belirtildi. Kategorik veriler sıklık ve oran (n,%) ile belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov Testi ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Non-parametrik nicel bağımsız veriler Mann-Whitney U testi analiz edildi. Kategorik bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare Testi kullanıldı. Ki-Kare Testi koşulları sağlanmadığında Fischer-Exact Testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel anlamlı kabul edildi. Sağ kalım, Cox Regresyon Analizi ve Kaplan Meier Eğrisi ile değerlendirildi. Analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, New York, ABD) versiyon 28.0 istatistik programı kullanıldı.

11. BULGULAR

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Jinekolojik Onkoloji bölümünden takipli hastalarda İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 12/05/2022 tarihinde (Karar No:07) onay alınarak retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya Jinekolojik Onkoloji Bölümüne granüloza hücreli over kanseri tanısı ile takipli 2006- 2021 yılları arasında takibe gelen 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi.6 aydan kısa süreli takipte kalan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bölümde takipli olan over kanserlerinin dosya taramasında toplam 62 granüloza hücreli over kanseri tanılı hasta analiz edildi.

Hastaların takip süresi medyan değeri 162 ay (24 –420 ay) idi.

Tanı yaşı medyan değeri 40 (18-67) yaş idi. Ortalama gravida değeri,2.5,parite değeri 2'ydi. Hastaların ortalama BMI 30.4 $\pm$ 5.7 idi. % 59,7 hastada komorbid hastalıklar mevcuttu.Bu hastalıklar sıklıkla diyabet hipertansiyon ,koroner arter hastalığı astımdı. Bir hastada Dicer 1 mutasyonu ve 1 hastada da Peutz -Jeghers sendromu mevcuttu. Hastaların %8.1'i sigara kullanıyordu. 19 hasta (%30.7) menopozdaydı. (TABLO 2)

Tablo-2

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Tanı Yaşı	18.0 - 67.0	40.0	41.7 ± 14.1
Gravida	0.0 - 9.0	2.5	3.1 ± 2.6
Parite	0.0 - 5.0	2.0	1.9 ± 1.7
Abortus	0.0 - 3.0	0.0	0.8 ± 1.0
BMI	19.0 - 40.0	29.5	30.4 ± 5.7
Kororbid Hastalık	(-)		25 40.3 %
	(+)		37 59.7 %
Menopoz durumu	(-)		43 69.3 %
	(+)		19 30.7 %
Sigara Kulllanımı	(-)		57 91.9 %
	(+)		5 8.1%

Polikliniğe başvuru sebebi en sık karın ağrısıydı(23 hasta %37.2, 1 over kist rüptürü,1 over torsiyonu). Bunu takiben adneksiyel kitle (20,%32.3) , anormal uterin kanama (16 hasta %25.8, 9 postmenopozal kanama 1 hasta sekonder amenore,6 hasta premenopozal anormal uterin kanama) karın şişliği (3 , %4.8) şikayeti ile başvurdular. Tümör 62 hastanın 57 sinde (%91) tek taraflı idi. Hastaların çoğunda sağ overde görüldü. (%59.7,sağ vs %32.3,sol) Sadece 1 hastada bilateral olarak saptandı. 5 hastada (%8.1) asit mevcuttu. 33 hastanın MR raporu malign(%53.2) , 1 hastanın (%1.6) benign olarak yorumlandı. Tümör boyutu 13.7 , ± 7.5 cm'di. 44 hasta (%71)evre 1, 1 hasta evre 2 (%1.6), 9 hasta(%14.5) evre 3 olarak saptandı. En sık grade 3 tümör görüldü (25,%40.3). 18 hastada grade 2 ,12 hastada(%19.4) grade 1 olarak saptandı. 6 hastaya laparoskopi 56 hastaya laparotomi yapılmıştır.Bunlardan 17 hastaya pelvik paraaortik lenf nodu

örnekleme dahil evreleme cerrahisi, 7 hastaya pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme olmadan evreleme cerrahisi, 13 hastaya USO, 10 hastaya USO+ omentektomi, 9 hastaya TAH +BSO ,2 hastaya TAH+USO, 2 hastaya BSO+omentektomi,4 hastaya kistektomi,1 hastaya BSO+ pelvik tümöral kitlelerin çıkarılması ,1 hastaya subtotal histerektomi + BSO yapılmıştır. 29 hastaya frozen yapılmış, %97'sinde GHT tanısı konulmuş, 1 hastada masif over odemi nedeni SKST ? fibrotekom ? olarak raporlanmıştır. 6 hasta (%9.7) suboptimal, 48 hasta(%77.4)tümör free olarak opere edilmişti.Suboptimal opere edilen 6 hastanın birinde hasta rüptüre tümör nedeni opere edildiğinden suboptimal cerrahi olarak kabul edildi. 11 hastada (%17.7) intraoperatif rüptür mevcuttu.10 hastaya lenfadenektomi yapılmıştı.(% 16.1) (TABLO 3)



Tablo-3

		Min-Mak	Medyan	Ort.±	n-%
Başvuru sebebi	Karın ağrısı Adneksiyel kitle Anormal uterin kanama Karın şişliği				23 (%37.2) 20 (%32.2) 16 (%25.8) 3 (%4.8)
Taraf	Sağ Sol Bilateral Bilinmiyor				37 (%59.7) 20 (%32.3) 1 (%1.6) 4 (%6.4)
Asit varlığı	Var Yok				5 (%8.1) 57 (91.7)
Tümör boyutu		2.5-26.0	13.0	13.7 ±7.5	
Evre	I II III Bilinmiyor				44 (%71) 1 (%1.6) 9 (%14.5) 8 (%12.9)
Grade	I II III Bilinmiyor				12 (%19.4) 18 (%29) 25 (%40.3) 7 (%11.3)
MR sonucu	Benign Malign Bilinmiyor(Yapılmamış)				1 (%1.6) 33 (%53.2) 28 (%45.2)
Rezidü tümör varlığı	Suboptimal Tümör free Bilinmiyor				6 (%9.7) 48 (%77.4) 8 (%12.9)
Operasyon şekli	L/S Laparotomi				6 (%9.7) 56 (%90.3)
Operasyon tipi	Kistektomi USO USO+omentektomi BSO+omentektomi BSO+Pelvik tümöral kitlelerin çıkarılması Subtotal histerektomi+BSO TAH+USO TAH+BSO Evreleme lenf nodu dahil Evreleme lenf nodu diseksiyonu olmadan				4 (%6.4) 9 (%14.5) 10 (%16.1) 2 (%3.2) 1 (%1.6) 1 (%1.6) 2 (%3.2) 9 (%14.6) 17 (%27.4) 7 (%11.4)
İntraoperatif rüptür varlığı	Var Yok Bilinmiyor				35 (%56.5) 11 (%17.7) 16 (%25.8)
Lenfadenektomi	Var Yok Bilinmiyor				31 (%50) 10 (%16.1) 21(%33.9)

Hastaların Preop Hb ortalaması 11.9 ± 2.0 , Postop Hb ortalaması 10.3 ± 1.7 , Preop trombosit sayısı 316.800 ± 82.8 'di. Sadece 5 hastada (%16.1) CA125 yüksek saptanmıştır.(TABLO 4)

Tablo-4

		Ort. $\pm$ ss	n- %
%Preop Hemoglobin		11.9 $\pm$ 2.0	
Postop Hemoglobin		10.3 $\pm$ 1.7	
Preop Trombosit Sayısı		316.8 $\pm$ 82.8	
Preop CA125	Normal		32 51.6%
	Yüksek		5 16.1%
	<i>Bakılmamış</i>		25 40.3

44 hastada erişkin tip GHT(%71), 5 hastada juvenil tip GHT (%8.1), 2 hastada az diferansiye tip GHT (3.2),2 hastada mikst tip (1 hasta granüloza+ sertoli, 1 hasta granüloza+matur kistik teratom),1 hasta sınıflandırılmayan tip olarak değerlendirilmiş, 8 hastanın operasyonu dış merkezde yapıldığından ilkin patoloji raporuna ulaşılammıştır.

5 juvenil hücreli granüloza tümörlü hastamızdan sadece 1'inde DİCER 1 mutasyonu saptandı.18 yaşında olması nedeni USO+omentektomi+ BYSA yapılmış.Evre 3 c olarak değerlendirilmişti.Patoloji raporu mikst jinandroblastom (sertoli,leydig,granüloza hücreli tümör) değerlendirilmiş, aynı zamanda literatürde daha önce belirtilmemiş hem DİCER1 mutasyonu hem FOXL2 pozitifliyi saptanmıştır.

5 hastada BYSA(%8.1) tutulumu , 3 hastada (%4.8) omentum tutulumu mevcuttu.

Lenf nodu diseksiyonu yapılan hiçbir hastada lenf nodu pozitifliği saptanmadı.

Spesmenlerin patolojik değerlendirilmesinde 11hastada(%17.7) kalretinin, 12 hastada (%19.6) inhibin pozitif saptandı. 8 hastada (%12.9) endometrial patoloji saptandı. 1 hastada eş zamanlı endometrioid adenokarsinom (%12.5) , 3 hastada endometrial polip (%37.5) , 3 hastada basit atipisiz hiperplazi (%37.5), 1 hastada atipili kompleks hiperplazi (%12.5) saptandı. 61 hastada (%98.4) nüks batında lokalize saptandı. 26 hasta (%41.9) adjuvan kemoterapi aldı. Sadece 1 hastada granüloza hücreli tümör dışında rektum kanseri saptandığından radyoterapi aldı.(TABLO 5)



Tablo-5					
		Min-Mak	Medyan	Ortalama±	n-%
BYSA tutulumu	Var Yok Bilinmiyor(Yapılmamış)				5 (%8.1) 34(%54.8) 23(%37.1)
Lenf Nodu pozitifliği	Var Yok LND yapılmamış				0 (%0) 24(%38.7) 38(%61.3)
Omentum Tutulumu	Var Yok Omentektomi yapılmadı				3 (%4.8) 43(%69.4) 16(%25.8)
Tümör tipi	Erişkin Granüloza Juvenil granüloza Az diferansiye tip granüloza Mikst(Granüloza+Sertoli) Mikst(granüloza+matür kistik teratom) Sınıflandırılmayan Bilinmiyor				44 (%71) 5 (%8.1) 2 (%3.2) 1 (%1.6) 1 (%1.6) 1 (%1.6) 8 (%12.9)
Nüks yeri	Batın Vagen				19 (%95) 1 (%5)
Kalretinin	(+) (-) Bakılmamış				6 (%9.7) 11(%17.7) 45(%72.6)
İnhibin	(+) (-) Bakılmamış				12(%19.6) 4 (%6.4) 46 (%74)
Endometrial patoloji varlığı	Var Yok				8 (%12.9) 54(%87.1)
Kemoterapi	(+) (-)				26(%41.9) 36(%58.1)
Radyoterapi	(+) (-) Almadı				1 (%1.6) 61(%98.4)

20 hastada(%32.3) nüks saptandı.Nüks saptanan hastalardan 8 hastada(%53.3) takipte inhibin düzeyi yüksekti. Hastaların hastanede kalma süre ortalaması 3 ± 0.5 'ti. 7 hasta (%11.3) ex oldu.(Tablo 6)

Tablo-6

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Nüks	(-)			42 67.7%
	(+)			20 32.3%
Nüks vakalarda takipte inhibin düzeyi	Yüksek			8 53.3%
	Normal			7 46.7%
Mortalite	Yaşıyor			55 88.7%
	Ölü			7 11.3%
Hastanede Kalış Süresi		3.0 - 4.0	3.0	3.3 ± 0.5
Takip Ayı		24.0 - 420.0	162.0	194.2 ± 109.2

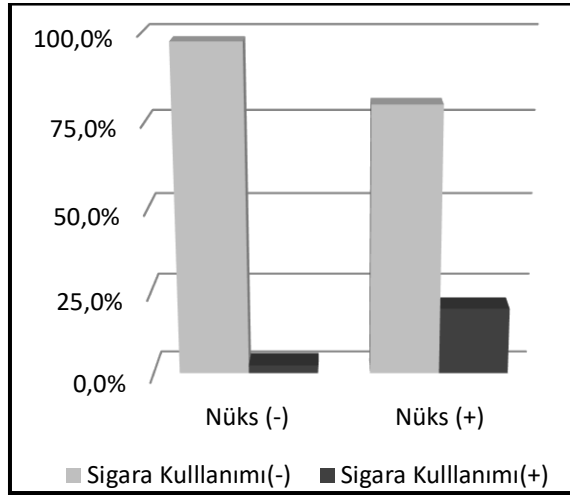
Nüks olan ve olmayan grupta tanı yaşı,gravida,parite,abortus sayısı,BMI oranı,menopoz oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Nüks olan grupta sigara kullanım oranı nüks olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.034$). (TABLO 7) (Resim 2)

Tablo-7

		Nüks (-)		Nüks (+)		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tanı Yaşı		45.9 ± 16.8		41.7 ± 14.1		0.339 ^m
Gravida		3.1 ± 2.8		3.1 ± 2.6		0.873 ^m
Parite		2.1 ± 1.8		1.9 ± 1.7		0.787 ^m
Abortus		0.9 ± 1.4		0.8 ± 1.0		0.947 ^m
BMİ		27.4 ± 6.5		30.4 ± 5.7		0.058 ^m
Sigara Kulllanımı	(-)	41	97.6%	16	80.0%	0.034 ^{X²}
	(+)	1	2.4%	4	20.0%	
Menopoz	(-)	27	64.3%	15	78.9%	0.252 ^{X²}
	(+)	15	35.7%	4	21.1%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Resim 2



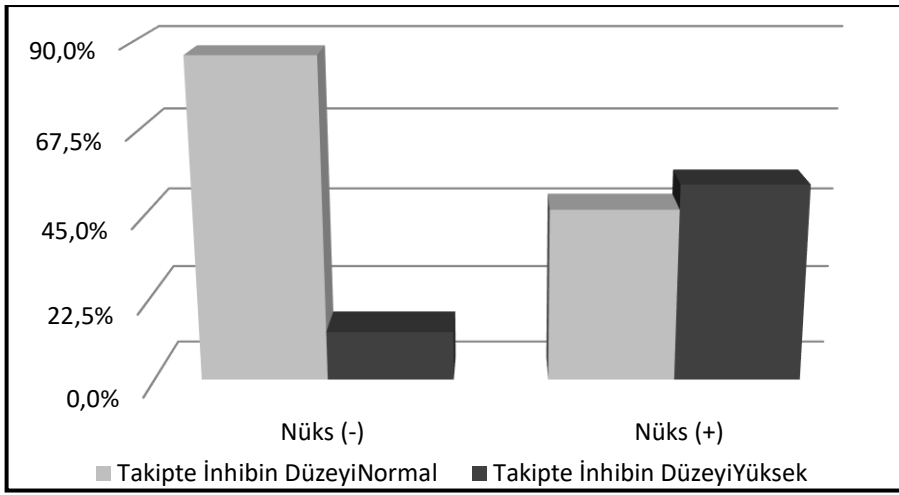
Nüks olan ve olmayan grupta CA125 düzeyi arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p = 0.567$). Nüks olan grupta takipte yüksek inhibin oranı nüks olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p=0.004$) (TABLO 8)(Resim 3)

Tablo-8

		Nüks (-)		Nüks (+)		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Preop CA125	Normal	26	83.9%	6	100.0 %	0.567 ^{X²}
	Yüksek	5	16.1%	0	0.0%	
Takipte İnhibin Düzeyi	Normal	26	86.7%	7	46.7%	0.004 ^{X²}
	Yüksek	4	13.3%	8	53.3%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Nüks olan ve olmayan grupta taraf dağılımı, asit varlığı, tümör boyutu , grade dağılımı, rezidüel tümör oranı, intraoperatif rüptür varlığı, operasyon tipi, laparoskopik/laparotomik yaklaşımla opere edilmesi arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Nüks olan grupta evre dağılımı nüks olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.048$). (TABLO 9) (Resim 4)



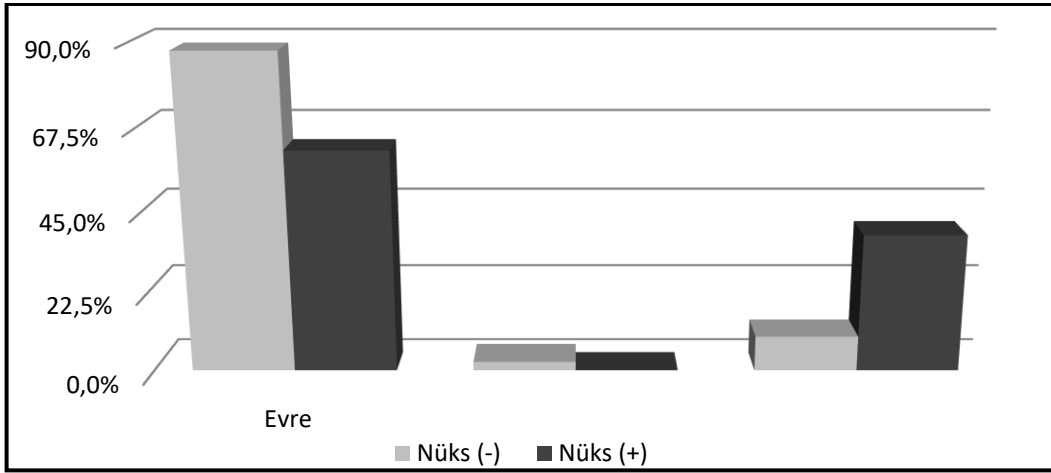
Resim 3

Tablo-9

		Nüks (-)		Nüks (+)		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümör Boyutu		9.9 ± 5.4		13.7 ± 7.5		0.105 ^m
Evre	I	36	87.8%	8	61.5%	0.048 ^{X₂}
	II	1	2.4%	0	0.0%	
	III	4	9.8%	5	38.5%	
Grade	I	10	24.4%	2	14.3%	0.261 ^{X₂}
	II	15	36.6%	3	21.4%	
	III	16	39.0%	9	64.3%	
Asit varlığı	(-)	38	90.5%	19	95%	1.000 ^{X₂}
	(+)	4	9.5%	1	5%	
Taraf	<i>Sağ</i>	25	62.5%	12	66.7%	0.991 ^{X₂}
	<i>Sol</i>	15	37.5%	5	27.8%	0.672 ^{X₂}
	<i>Bilateral</i>	0	0	1	5.5%	0.310 ^{X₂}
Rezidüel tümör Varlığı	Rüptüre Tümör	1	2.6%	0	0.0%	0.056 ^{X₂}
	Suboptimal	1	2.6%	4	25.0%	
	Tümör Free	36	94.7%	12	75.0%	

Operasyon Tipi	L/S	5	11.9%	1	5.0%	0.654 ^X ₂
	L/T	37	88.1%	19	95.0%	
<i>Evreleme Lenf Nodu Dahil</i>		16	38.1%	1	5.0%	
<i>USO</i>		3	21.4%	6	20.0%	
<i>USO+Omentektomi</i>		9	21.4%	1	5.0%	
<i>TAH+ BSO</i>		2	4.8%	7	35.0%	
<i>Evreleme Lenf Nodu Olmadan</i>		5	11.9%	2	10.0%	
<i>Kistektomi</i>		4	9.5%	0	0.0%	
<i>BSO+Omentektomi</i>		2	4.8%	0	0.0%	
<i>TAH+USO</i>		1	2.4%	1	5.0%	
<i>BSO+Pelvik Tümöral Kitlelerin Çıkarılması</i>		0	0.0%	1	5.0%	
<i>Subtotal Histerekomi +BSO</i>		0	0.0%	1	5.0%	
Intraoperatif Rüptür	(-)	29	76.3%	6	75.0%	0.706 ^X ₂
	(+)	9	23.7%	2	25.0%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)



Resim 4

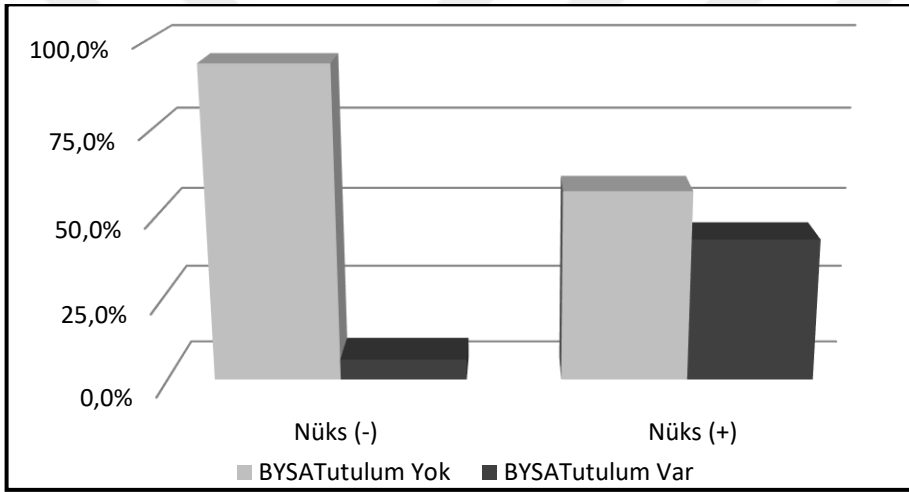
Nüks olan ve olmayan grupta lenfadenektomi yapılması, omentum tutulumu, endometrial patoloji varlığı, tümörün histolojik tipi (erişkin, juvenil, az diferansiye vs), inhibin kalretinin pozitifliği arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Nüks olan grupta BYSA tutulumu nüks olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p = 0.032$) (TABLO 10) (Resim 5)

Tablo-10

		Nüks (-)		Nüks (+)		p
		n	%	n	%	
Lenfadenektomi	(-)	24	77.4%	7	70.0%	0.635 χ^2
	(+)	7	22.6%	3	30.0%	
Omentum Tutulumu	(-)	38	97.4%	5	71.4%	0.056 χ^2
	(+)	1	2.6%	2	28.6%	
BYSA	Tutulum Yok	30	93.8%	4	57.1%	0.032 χ^2
	Tutulum Var	2	6.3%	3	42.9%	
İnhibin	(-)	3	%27.3	1	%20	1.000 χ^2
	(+)	8	%72.7	4	%80	
Kalretinin	(-)	5	45.5%	1	16.7%	0.333 χ^2
	(+)	6	54.5%	5	83.3%	
Endometrial Patoloji	(-)	28	80.0%	13	92.9%	0.271 χ^2
	(+)	7	20.0%	1	7.1%	
Tip						
Erişkin		30	71.4%	14	70.0%	0.854 χ^2
Juvenil		4	9.5%	1	5.0%	1.000 χ^2
Az Diferansiye Granuloza		1	2.4%	0	0.0%	1.000 χ^2
Az Diferansiye Tip		0	0.0%	1	5.0%	1.000 χ^2
Mikst (Granüloza+ Sertoli)		1	2.4%	0	0.0%	1.000 χ^2
Mikst Seks Kord Stromal Tümör		1	2.4%	0	0.0%	1.000 χ^2

Sınıflandırılmayan	1	2.4%	0	0.0%	1.000 χ^2_2
Bilinmiyor	4	9.5%	4	20.0%	

χ^2 Ki-kare test (Fischer test)



Resim 5

Nüks olan ve olmayan grupta mortalite oranı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (p >0.05).(TABLO 11)

Tablo-11

		Nüks (-)		Nüks (+)		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Mortalite	(-)	36	85.7%	19	95.0%	0.280 ^x ₂
	(+)	6	14.3%	1	5.0%	

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test (Fischer test)

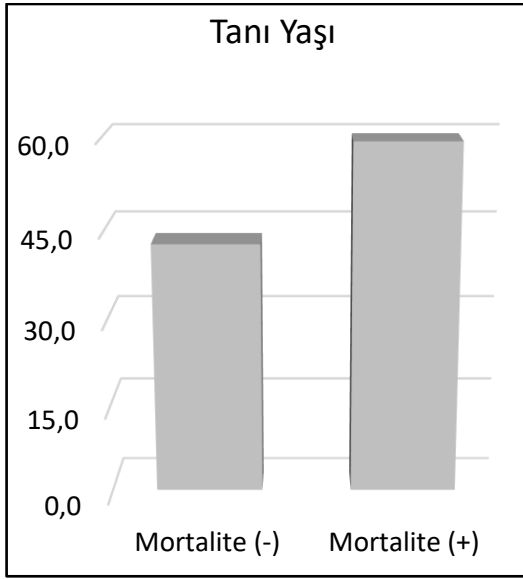
Mortalite olan ve olmayan grupta gravida, parite, abortus oranı, BMİ oranı, komorbid hastalık oranı , sigara kullanımı arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0.05).(TABLO 12)

Mortalite olan ve olmayan tanı yaşı ve menopoz oranı arasında anlamlı farklılık göstermiştir. (p < 0.05). (Resim 6) (Resim 7)

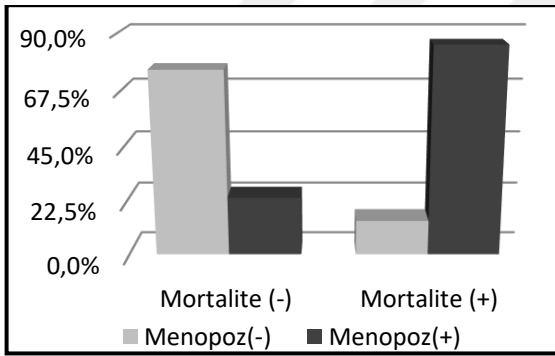
Tablo-12

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tanı Yaşı		42.6	± 15.5	59.4	± 12.4	0.013 ^m
Gravida		2.9	± 2.6	5.0	± 3.1	0.065 ^m
Parite		1.9	± 1.7	3.1	± 1.9	0.076 ^m
Abortus		0.7	± 1.1	1.9	± 1.9	0.060 ^m
Obezite BMI		28.0	± 6.4	31.2	± 5.3	0.154 ^m
Kororbid Hastalık	(-)	24	43.6%	1	14.3%	0.136 ^{X₂}
	(+)	31	56.4%	6	85.7%	
Sigara Kulllanımı	(-)	50	90.9%	7	100.0 %	1.000 ^{X₂}
	(+)	5	9.1%	0	0.0%	
Menopoz	(-)	41	75.9%	1	14.3%	0.001 ^{X₂}
	(+)	13	24.1%	6	85.7%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)



Resim 6



Resim 7

Mortalite olan ve olmayan grupta tümör boyutu, evre, grade dağılımı,tümör free oranı,taraf tutulumu,asit varlığı,operasyon tipi,intraoperatif rüptür varlığı anlamlı farklılık göstermemiştir(p >0.05).(TABLO 13)

Tablo-13

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümör Boyutu		10.5 ± 6.1		14.2 ± 5.9		0.126 ^m
Evre	I	40	83.3%	4	66.7%	0.306 ^{X₂}
	II	0	0.0%	1	16.7%	
	III	8	16.7%	1	16.7%	
Grade	I	12	24.5%	0	0.0%	0.081 ^{X₂}
	II	17	34.7%	1	16.7%	
	III	20	40.8%	5	83.3%	
Tümör B	Rüptüre Tümör	1	1.8%	0	0.0%	0.127 ^{X₂}
	Suboptimal	3	5.5%	2	28.6%	
	Tümör FRee	44	80.0%	4	57.1%	
Asit varlığı	(-)	50	90.9%	7	100%	1.000 ^{X₂}
	(+)	5	9.1%	0	0.0%	
Taraf	Sağ	34	64.1%	3	60%	1.000 ^{X₂}
	Sol	18	34.0%	2	40%	1.000 ^{X₂}

	<i>Bilateral</i>	1	1.9%	0	0	1.000 ^{X₂}
Operasyon Tipi	L/S	6	10.9%	0	0.0%	1.000 ^{X₂}
	L/T	49	89.1%	7	100.0%	
<i>Evreleme Lenf Nodu Dahil</i>		14	25.5%	3	42.9%	
<i>USO</i>		9	23.6%	0	0.0%	
<i>USO+Omentektomi</i>		10	18.2%	0	0.0%	
<i>TAH+ BSO</i>		7	12.7%	2	28.6%	
<i>Evreleme Lenf Nodu Olmadan</i>		6	10.9%	1	14.3%	
<i>Kistektomi</i>		4	7.3%	0	0.0%	
<i>BSO+Omentektomi</i>		2	3.6%	0	0.0%	
<i>TAH+USO</i>		2	3.6%	0	0.0%	
<i>BSO+Pelvik Tümöral Kitlelerin Çıkarılması</i>		1	1.8%	0	0.0%	
<i>Subtotal Histerekomi +BSO</i>		1	1.8%	0	0.0%	
(-)		31	75.6%	4	80.0%	
Intraoperatif Rüptür	(+)	10	24.4%	1	20.0%	1.000 ^{X₂}

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Mortalite olan ve olmayan grupta preop, postop hemoglobın değeri, preop trombosit değeri, CA125 yüksekliği, takipte inhibin düzeyinde anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0.05).(TABLO 14)

Tablo-14

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p	
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%			
Preop Hemoglobin		11.8	± 2.1	9.9	± 0.3	0.057	m
Postop Hemoglobin		10.2	± 1.8	9.2	± 0.9	0.187	m
Preop Trombosit Sayısı		305.1	± 82.9	324.0	± 131.5	0.868	m
Preop CA125	Normal	29	87.9%	3	75.0%	0.456	X ₂
	Yüksek	4	12.1%	1	25.0%		
Takipte inhibin düzeyi	Normal	30	73.2%	3	75.0%	1.000	X ₂
	Yüksek	11	26.8%	1	25.0%		

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Mortalite olan ve olmayan grupta lenfadenektomi, omentum tutulumu, BYSA tutulumu, tümörün histolojik tipi, endometrial patoloji varlığı, inhibin, kalretinin pozitifliği oranı arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0.05).(TABLO 15)

Tablo-15

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
		n	%	n	%	
Lenfadenektomi	(-)	29	76.3%	2	66.7%	1.000 ^X ₂
	(+)	9	23.7%	1	33.3%	
Omentum Tutulumu	(-)	38	92.7%	5	100.0 %	1.000 ^X ₂
	(+)	3	7.3%	0	0.0%	
BYSA tutulumu	<i>Tutulum yok</i>	31	86.1%	3	100.0 %	1.000 ^X ₂
	<i>Tutulum var</i>	5	13.9%	0	0.0%	
İnhibin	(-)	4	26.7%	0	0.0%	1.000 ^X ₂
	(+)	11	73.3%	1	100.0 %	
Kalretinin	(-)	6	11.9%	0	0.0%	1.000 ^X ₂
	(+)	10	88.1%	1	100.0 %	
Tip						
Erişkin		40	72.7%	4	57.1%	1.000 ^X ₂
Juvenil		5	9.1%	0	0.0%	1.000 ^X ₂
Az Diferansiye Granuloza		1	1.8%	0	0.0%	1.000 ^X ₂
Az Diferansiye Tip		1	1.8%	0	0.0%	1.000 ^X ₂
Mikst (Granüloza+ Sertoli)		1	1.8%	0	0.0%	1.000 ^X ₂
Mikst Seks Kord Stromal Tümör		1	1.8%	0	0.0%	1.000 ^X ₂

Sınıflandırılmayan		1	1.8%	0	0.0%	1.000 ^X ₂
Bilinmiyor		5	9.1%	3	42.9%	
Endometrial Patoloji	(-)	36	81.8%	5	100.0 %	0.575 ^X ₂
	(+)	8	18.2%	0	0.0%	

^X₂ Ki-kare test (Fischer test)

Mortalite olan ve olmayan grupta postop adjuvan kemoterapi alması ve postop komplikasyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0.05).(TABLO 16)

Tablo-16

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Kemoterapi	(-)	32	58.2%	4	57.1%	0.958 ^{X₂}
	(+)	23	41.8%	3	42.9%	
Postop Komplikasyon	(-)	50	100.0 %	6	100.0 %	1.000 ^{X₂}
	(+)	0	0.0%	0	0.0%	
Hastanede Kalış Süresi		4.3 ± 3.0		9.2 ± 3.6		0.005 ^m
Takip Ayı		127.1 ± 92.3		104.3 ± 118.8		0.252 ^m

^m Mann-whitney u test / ^X₂ Ki-kare test (Fischer test)

Hastanede Kalış Süresi mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 16)

Tek değişkenli modelde tanı yaşı, menopoş durumu, abortus sayısı, radyoterapi, hastanede kalış süresi, tümör boyutu ve nüksün mortalite üzerine anlamlı etkisi gözlenmiştir. ($p < 0.05$) (TABLO 17)

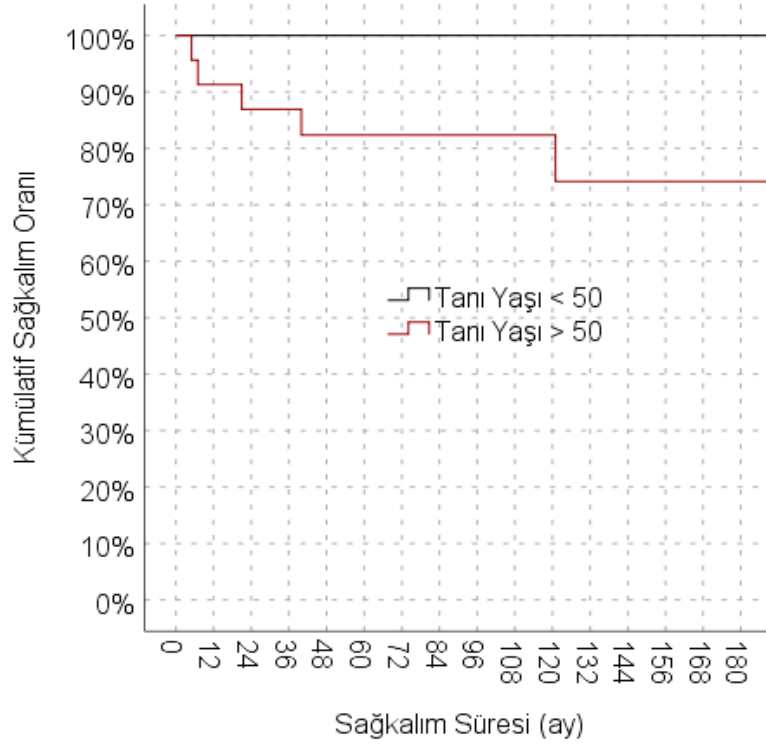


Tablo-17

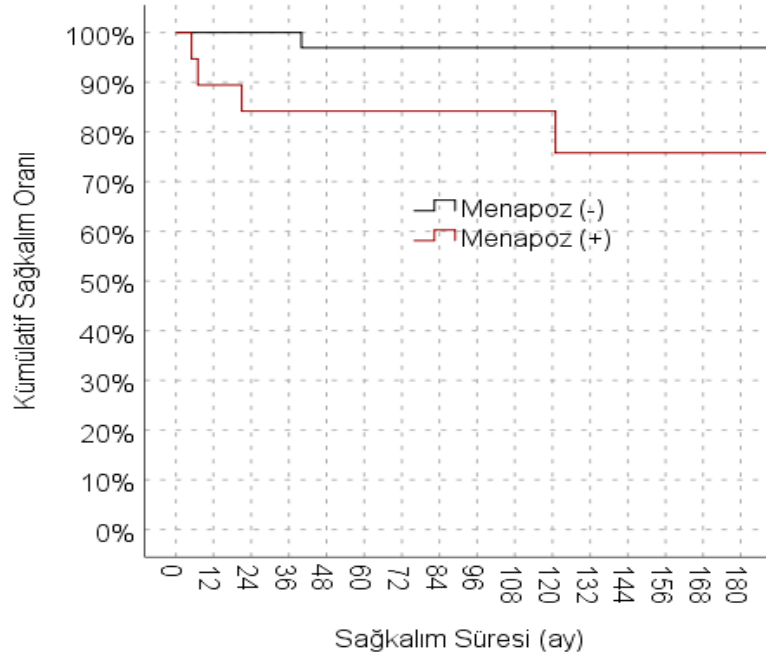
	Tek Değişkenli Model		
	HR	% 95 GA	p
Tanı Yaşı	1.08	1.02 - 1.15	0.012
Menopoz	11.22	1.34 - 94.02	0.026
Obezite BMİ	1.06	0.93 - 1.21	0.412
Gravida	1.29	0.98 - 1.69	0.070
Parite	1.41	0.94 - 2.10	0.097
Abortus	1.87	1.14 - 3.06	0.013
Asit Varlığı	0.04	0.00 - >200	0.697
Tanı Yılı	1.09	0.94 - 1.27	0.268
Ek Hastalık	3.42	0.40 - 29.05	0.261
Taraf	0.99	0.19 - 5.16	0.993
Tümör Free /Optimal	0.43	0.08 - 2.41	0.334
Operasyon Tipi L/S- L/T	22.93	0.00 - >200	0.684
İntraoperatif Rüptür	0.82	0.09 - 7.34	0.858
Preop Hemoglobin	0.65	0.38 - 1.10	0.105
Postop Hemoglobin	0.74	0.38 - 1.44	0.380
Preop Trombosit Sayısı	1.00	0.99 - 1.01	0.590
Sigara Kullanımı	0.04	0.00 - 378.10	0.481
Preop CA125	2.01	0.21 - 19.39	0.545
Preop Ca15.3	0.04	0.00 - >200	0.766
Postop İnhibin Düzeyi	0.05	0.00 - >200	0.902
Frozen Sonucu	21.26	0.00 - >200	0.823
Omentum Tutulumu	0.05	0.00 - >200	0.740
Evre	1.04	0.39 - 2.76	0.941
Grade	4.03	0.62 - 26.02	0.143
Mr Sonucu	21.08	0.00 - >200	0.836
Bysa	0.04	0.00 - >200	0.673

Takipte İnhibin Düzeyi	0.51	0.05 - 5.65	0.582
Toplam Nüks Sayısı	0.69	0.32 - 1.48	0.342
Nüks Yılı	0.88	0.69 - 1.11	0.276
İnhibin	31.53	0.00 - >200	0.725
Kalretinin	40.44	0.00 - >200	0.672
Virilizasyon	0.05	0.00 - >200	0.850
Endometrial Patoloji	0.04	0.00 - >200	0.570
Anormal Uterin Kanama	1.47	0.29 - 7.49	0.640
Radyoterapi	60.50	3.78 - >200	0.004
Hastanede Kalış Süresi	1.28	1.05 - 1.56	0.014
Lenfadenektomi	1.48	0.13 - 16.33	0.749
Tümör Boyutu	5.43	1.21 - 47.61	0.026
Nüks	0.114	0.012 - 0.998	0.041

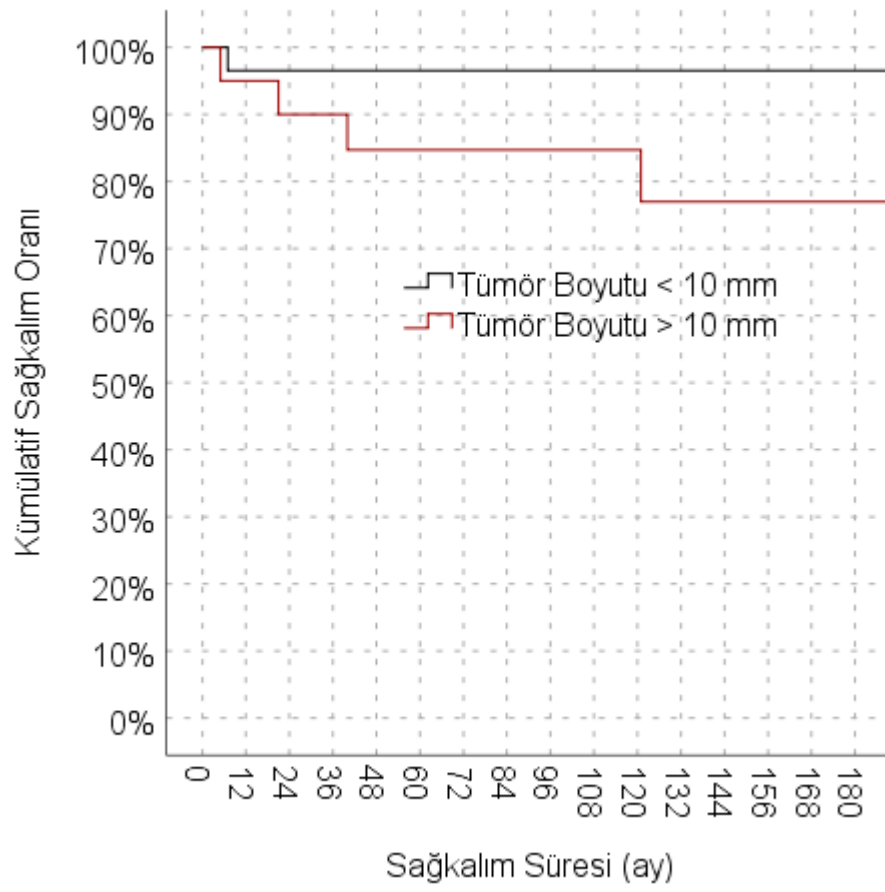
Cox Regresyon



Resim 8



Resim 9



Resim 10

12 TARTIŞMA

Granüloza hücreli tümörler, potansiyel olarak kötü huylu over SKST'lerinin en yaygın türüdür, tüm over malign neoplazmlarının %2 ila %5'ini, malign seks kord stromal tümörlerin %90'ını oluştururlar. Hastalığın nadir görülmesi yavaş ilerlemesi geç nüksetmesi prognostik faktörlerin tayinini zorlaştırıyor (70,71,98,99).

Bizim çalışmamız hasta takip süresinin en uzun olduğu çalışmalardan biridir. Hastaların takip süresi medyan değeri 162 (24 –420) ay idi. Bu süre diğer yeni çalışmalardan uzundur. Sehouli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada takip süresi 75 aydı (38).

Granüloza hücreli tümörler bimodal yaş dağılımına sahiptir ancak en yüksek insidans postmenopozal dönemde olup, medyan tanı yaşı 50-55 civarındadır (13).

Bizim çalışmamızda hastalar hem juvenil hem adult tip histoloji içerdiğinden medyan tanı yaşı 40 olarak değerlendirildi.

5 juvenil hücreli granüloza tümörlü hastamızdan sadece 1'inde DİCER mutasyonu saptandı. 18 yaşında olması nedeni USO+omentektomi+ BYSA yapılmış. Evre 3C olarak değerlendirilmişti. Patoloji raporu mikst jinandroblastom (Sertoli, Leydig, Granüloza hücreli tümör) değerlendirilmiş, aynı zamanda literatürde daha önce belirtilmemiş hem DİCER1 mutasyonu hem FOXL2 pozitifliği saptanmıştır.

Goulvent ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DİCER 1 mutasyonlu tümörleri olan 5 hastadan ikisinde nüks saptandı (100). Bu da DİCER1 mutasyonlarının varlığının daha agresif bir seyir ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (32).

Literatürde en sık görülen bulgular içinde GHT'nin en sık başvuru semptomları vajinal kanama (%16.7-46) ve adneksiyel kitle (%28.4) , karın ağrısı %17.6-%44.3'ü ve amenore % -3.9-10'unda görülmüştür (101,102).

Bizim polikliniğimize en sık başvuru sebebi karın ağrısıydı (23 hasta %37.2, 1 over kist rüptürü, 1 over torsiyonu). Bunu takiben hastalar raslantısal adneksiyel kitle (20,%32.3) , anormal uterin kanama (16 hasta %25.8, 9 postmenopozal kanama 1 hasta sekonder amenore, 6 hasta premenopozal anormal uterin kanama) karın şişliği (3 , %4.8) ile başvurmuşlardır.

Epitelyal over kanserinde sık bir tümör markerı olan CA-125, granüloza hücreli tümör tanılı hastalarda artmaz .Hastalarımızın sadece %16,1'inde CA-125 seviyesi yüksekti.CA125 analizimiz literatürle uyumlu olarak normal ve yüksek CA125 değerlerine sahip hastaların nüks sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini ortaya koydu (103).

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GHT ön tanısıyla opere edilen bütün hastaların frozen incelemesi SKST tanısı veya şüphesi yüksek SKST olarak tanımlandı (63).

Cerrahi, primer ve nüksetmiş GHT'lerinin tedavisinde her zaman birincil tedavi seçeneğidir. Omentektomi, Douglas'ın incelenmesi , diyafragma ve periton biyopsisi, parakolik alanların değerlendirilmesi,batın yıkantı sıvısının alınmasını içeren tam evreleme ameliyatı kritik öneme sahiptir. Sitoredüktif cerrahi ileri evre ve nüks tümörler için en etkili tedavidir (31,104,105).

Bizim çalışmamızda da 17 hastaya pelvik paraaortik lenf nodu örnekleme dahil evreleme cerrahisi, 7 hastaya pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme olmadan evreleme cerrahisi yapılmıştır. Bu hastalardan sadece 3 hastada(%12) nüks saptanmıştır. 9 hastaya USO yapılmış bunlardan 6 hasta (%66) nüksetmiştir. 10 hastaya USO+ omentektomi,1 hastada (%10) nüks saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda lenfadenektominin hem hastalıksız sağkalım (DFS) hem de OS üzerinde hiçbir etki gösterilememiştir (106).Biz de çalışmamızda lenfadenektominin nüks ve sağkalım üzerinde bir etki göstermediğini literatürle uyumlu bir şekilde bulduk.

En son uluslararası kılavuzlar, lenfadenektominin ihmal edilebileceğini ve yalnızca görüntülemeye büyümüş lenf nodu saptandıysa veya intraoperatif incelemede lenf nodu metastazından şüpheleniliyorsa yapılması gerektiği açıkça belirtilmiştir (17,18).

Eriksson ve arkadaşları ikincil sitoredüktif cerrahide minimal invaziv cerrahiye laparotomi yaklaşımıyla karşılaştırmışlar ve tam debulking oranını sırasıyla %95 ve %93 bulmuşlardır (107). Bizim çalışmamızda da laparoskopik ve ya laparatomik cerrahi yapılmasının nüks üzerinde anlamlı farkı bulunmadı.

Ali Ayhan ve ark. yaptığı çalışmalarda tanı anında 60 yaşın altında olan hastaların ortalama sağkalım süreleri daha uzundu (108). Biz de tanı yaşı($p=0.013$) ve menopoza olma durumunu($p=0.001$) mortalite üzerinde istatistiksel anlamlı bulduk. Tanı yaşı > 50 olan grupta (256 ay) öngörülen yaşam süresi tanı yaşı < 50 olan gruptan (369 ay) anlamlı ($p= 0.034$) olarak daha düşüktü. Tek değişkenli modelde tanı yaşı, menopoza durumunun mortalite üzerine anlamlı etkisi gözlenmiştir. ($p < 0.05$)(TABLO 18)

Evre evrensel olarak önemli bir prognostik değişken olarak kabul edilmektedir. 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %94 ve %88 olarak bildirilmiştir (37).

Biz de bu çalışmada genel sağkalım oranları %82.5 olarak saptadık..Evre 1 saptanan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %89 , evre 2-3 saptanan hastaların sağkalım oranları %66.7'ydi.

Bizim çalışmamızda 62 hastanın %37.1'inde anormal uterin kanama şikayeti vardı. Bu hastaların histerektomi materyelinde %12 sinde endometrial patoloji saptandı. 1 hastada eş zamanlı endometrioid adenokarsinom(%12.5) , 3 hastada endometrial polip (%37.5) , 3 hastada basit atipisiz hiperplazi (%37.5), 1 hastada atipili kompleks hiperplazi (%12.5) saptandı. Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulundu (108).

Nüks oranları da evre ile yakından ilişkilidir. Evre 1A %20 nüks oranı ile ilişkilidir, evre 2-4 hastalığı olanlarsa %44.8'lik bir nüks oranına sahiptir (109,111).

Biz de literatürde verilen oranlara benzer oranlar bulduk.Çalışmamızda Evre 1 hastalar %18 , evre 2-4 hastalar %50 nüks oranına sahipti.

Rezidüel hastalığı olan hastalarda nüks ve mortalite oranları daha yüksek olmasına rağmen, bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.Ancak bizim çalışmamızda nüks olan hastaların %80 ninin tekrar nüksetmesi rezidüel tümör varlığına işaret etmektedir.

Çalışmamızda en uzun hastalısız sağkalım intervali 167 aydı. İlk tanıdan 20 ve 27 yıl sonra nüks eden hastalık gözlenmiştir.Literatürde 37 yıl sonra nüks eden vakalar mevcut.Yavaş seyirli geç nüksetme özelliği granüloza hücreli tümörlerin önemli özelliklerindendir.,

Nüks olan grupta takipte inhibin düzeyi anlamlı olarak yüksekti.

Sağkalım değerlendirilmesinde tanı yaşının önemli olması menopoza durumu istatistiksel anlamlı bulundu.

Çapı 10-15 cm'den büyük olan tümörler, evreden bağımsız olarak yüksek nüks oranları ve daha kısa progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. (91,95,96,110). Bizim çalışmamızda tümör boyutu ile nüks arasında anlamlı fark bulunamadı ancak tümör boyutu > 10 cm olan grupta (300 ay) öngörülen yaşam süresi tümör boyutu < 10 cm olan gruptan (324 ay) anlamlı ($p= 0.049$) olarak daha düşüktü.

13 SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın retrospektif çalışma olması 9 hastanın ilk operasyonunun dış merkezde yapılması nedeni veri kaybının olması çalışmamızın kısıtlılıklarıydı. Ancak hasta sayımız literatürdeki majör çalışmalarla karşılaştırılabilir düzeydeydi. Takip süremiz literatürdeki en uzun takip süresi olduğundan ve granüloza hücreli tümörlerin yavaş seyretmesi geç nüksetmesi en önemli özelliği olduğundan literatüre büyük katkı sağlayacağını düşünüyoruz.



14 KAYNAKLAR

- 1)Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed, Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.
- 2)Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol* 2005; 97:519.
- 3) Sköld C, Bjørge T, Ekbom A, et al. Pregnancy-related risk factors for sex cord-stromal tumours and germ cell tumours in parous women: a registry-based study. *Br J Cancer* 2020; 123:161.
- 4)Boyce EA, Costaggini I, Vitonis A, et al. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2009; 115:221.
- 5)Varras M, Vasilakaki T, Skafida E, Akrivis C. Clinical, ultrasonographic, computed tomography and histopathological manifestations of ovarian steroid cell tumour, not otherwise specified: our experience of a rare case with female virilisation and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27:412.
- 6)Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C, et al. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics* 1998; 18:1523.
- 7)Brun JL. Demons syndrome revisited: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007; 105:796.
- 8)Boggess JF, Soules MR, Goff BA, et al. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997; 64:64.
- 9)Ishiko O, Yoshida H, Sumi T, et al. Vascular endothelial growth factor levels in pleural and peritoneal fluid in Meigs' syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98:129.
- 10)MEIGS JV. Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax; Meigs' syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 67:962.
- 11)Timmerman D, Moerman P, Vergote I. Meigs' syndrome with elevated serum CA 125 levels: two case reports and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1995; 59:405.

- 12)Berek JS, Hacker NF. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 6th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia 2015.
- 13)Schumer ST, Cannistra S.A. Granulosa cell tumor of the ovary. *J. Clin. Oncol.* 2003;21:1180–1189. doi: 10.1200/JCO.2003.10.019.
- 14)Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:431.
- 15)Al-Agha OM, Huwait HF, Chow C, et al. FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:484.
- 16)Kommos S, Gilks CB, Penzel R, et al. A current perspective on the pathological assessment of FOXL2 in adult-type granulosa cell tumours of the ovary. *Histopathology* 2014; 64:380.
- 17)Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009; 113:86.
- 18)Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2006; 103:31.
- 19)Thrall MM, Paley P, Pizer E, et al. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2011; 122:242.
- 20)Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 2012; 366:234.
- 21)Schultz KA, Pacheco MC, Yang J, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors, pleuropulmonary blastoma and DICER1 mutations: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Gynecol Oncol* 2011; 122:246.
- 22)Mirshahi UL, Kim J, Best AF, et al. A Genome-First Approach to Characterize DICER1 Pathogenic Variant Prevalence, Penetrance, and Phenotype. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e210112.
- 23) Martin-Jimenez A, Condom-Munró E, Valls-Porcel M, et al. [Gynandroblastoma of the ovary. Review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1994; 23:391.
- 24)Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Gynandroblastoma of the ovary: a case report with an immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch* 1997; 430:77.

- 25) Press MF, Scully RE. Endometrial "sarcomas" complicating ovarian thecoma, polycystic ovarian disease and estrogen therapy. *Gynecol Oncol*. 1985 Jun;21(2):135-54. doi: 10.1016/0090-8258(85)90246-x. PMID: 2985476.
- 26) Björkholm E, Silfverswärd C. Theca-cell tumors. Clinical features and prognosis. *Acta Radiol Oncol*. 1980;19(4):241-4. doi: 10.3109/02841868009130159. PMID: 6257044.
- 27) Gershenson DM. Management of Early Ovarian Cancer: Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors, *Gynecologic Oncology* *Gynecol Oncol* 1994; 55:S62.
- 28) Miller BE, Barron BA, Wan JY, et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997; 79:1951.
- 29) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancer. Version 1.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ (Accessed on January 29, 2020).
- 30) Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007; 104:396.
- 31) Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv1–iv18.)
- 32) Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours*. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014. Available at: <https://www.iarc.fr/news-events/iarc-publications-who-classification-of-tumours-of-female-reproductive-organs-fourth-edition>
- 33) Young R, Clement PB, Scully RE. The ovary. In: *Surgical Pathology*, Sternberg SS (Ed), Raven Press, New York 1989. p.1687.
- 34) Shah SP, Köbel M, Senz J, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 2009; 360:2719.
- 35) Buza N, Wong S, Hui P. FOXL2 Mutation Analysis of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: Genotype-Phenotype Correlation With Diagnostic Considerations. *Int J Gynecol Pathol* 2018; 37:305.
- 36) Köbel M, Gilks CB, Huntsman DG. Adult-type granulosa cell tumors and FOXL2 mutation. *Cancer Res* 2009; 69:9160.

- 37)Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52:50.
- 38)Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res* 2004; 24:1223.
- 39)Ala-Fossi SL, Mäenpää J, Aine R, et al. Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997; 66:475.
- 40)Roush GR, el-Naggar AK, Abdul-Karim FW. Granulosa cell tumor of ovary: a clinicopathologic and flow cytometric DNA analysis. *Gynecol Oncol* 1995; 56:430.
- 41) Kim SJ, Rosen B, Fan I, et al. Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2017; 116(7): 964- 971.
- 42)Besevic J, Gunter MJ, Fortner RT, et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer survival in the EPIC cohort study. *Br J Cancer*. 2015; 113(11): 1622- 1631.
- 43)Jacobsen BK, Vollset SE, Kvale G. Reproductive factors and survival from ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1993; 54(6): 904- 906.
- 44)Kolomeyevskaya NV, Szender JB, Zirpoli G, et al. Oral contraceptive use and reproductive characteristics affect survival in patients with epithelial ovarian cancer: a cohort study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015; 25(9): 1587- 1592.
-
- 45)Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer*. 2006; 119(12): 2907- 2915.
- 46)Nagle CM, Bain CJ, Green AC, Webb PM. The influence of reproductive and hormonal factors on ovarian cancer survival. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2008; 18(3): 407- 413.
- 47)Robbins CL, Whiteman MK, Hillis SD, et al. Influence of reproductive factors on mortality after epithelial ovarian cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(7): 2035- 2041.
- 48)Shafir AL, Babic A, Tamimi RM, Rosner BA, Tworoger SS, Terry KL. Reproductive and hormonal factors in relation to survival and platinum resistance among ovarian cancer cases. *Br J Cancer*. 2016; 115(11): 1391- 1399.

- 49) Yang L, Klint A, Lambe M, et al. Predictors of ovarian cancer survival: a population-based prospective study in Sweden. *Int J Cancer*. 2008; 123(3): 672- 679.
- 50) Zhang M, Holman CD. Tubal ligation and survival of ovarian cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012; 38(1): 40- 47.
- 51) Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte M-F, Hricak H (2005) Indeterminate Ovarian Mass at US: Incremental Value of Second Imaging Test for Characterization—Meta-Analysis and Bayesian Analysis. *Radiology* 236 (1):85–94.
<https://doi.org/10.1148/radiol.12361041618>
- 52) Stein M, Koenigsberg M, Han M (1996) US case of the day. Adult-type granulosa cell tumor. *Radiographics* 16 (1):200-203.
<https://doi.org/10.1148/radiographics.16.1.200>
- 53) Kim SH, Kim SH (2002) Granulosa cell tumor of the ovary: common findings and unusual appearances on CT and MR. *J Comput Assist Tomogr* 26 (5):756–761
- 54) Adusumilli S, Hussain HK, Caoili EM, Weadock WJ, Murray JP, Johnson TD, Chen Q, Desjardins B (2006) MRI of Sonographically Indeterminate Adnexal Masses. *AJR Am J Roentgenol* 187 (3):732–740. <https://doi.org/10.2214/ajr.05.0905>
- 55) Gunyeli I, Bozkurt KK, Yalcin Y, Tatar B, Cerci SS, Erdemoglu E (2014) Granulosa cell tumor and concurrent endometrial cancer with (18)F-FDG uptake. *Hell J Nucl Med* 17 (2):153-155
- 56) Caoduro C, Ungureanu CM, Singeorzan CM, Angoue O, Blagosklonov O, Boulahdour H (2013) Granulosa cell tumor of the ovary with high FDG uptake. *Clin Nucl Med* 38 (7):553–556. <https://doi.org/10.1097/rlu.0b013e318292aa65>
- 57) Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, et al: Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med* 321:790-793, 1989
- 58) Boggess JF, Soules MR, Goff BA, et al: Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 64:64-69, 1997
- 59) Healy DL, Burger HG, Marnett P, et al: Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N Engl J Med* 329:1539-1542, 1993

- 60) Petraglia F, Luisi S, Pautier P, et al: Inhibin B is the major form of inhibin/activin family secreted by granulosa cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1029-1032, 1998
- 61) Robertson DM, Cahir N, Burger HG, et al: Inhibin forms in serum from postmenopausal women with ovarian cancers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:381-386, 1999
- 62) Yamashita K, Yamoto M, Shikone T, et al: Production of inhibin A and inhibin B in human ovarian sex cord stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 177:1450-1457, 1997
- 63) Zhao D, Song Y, Zhang Y, Li B. Outcomes of fertility-sparing surgery in ovarian juvenile granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29(4): 787– 91.
- 64) Powell JL, Kotwall CA, Shiro BC. Fertility-sparing surgery for advanced juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014; 27(4): e89– 92.
- 65) Gaughran J, Datta A, Hamilton J, Holland T, Sayasneh A. Juvenile granulosa cell tumour in the third trimester of pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020; 9(2): 861– 5. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20200395>.
- 66) Auranen A, Sundström J, Ijäs J, Grénman S. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:1011.
- 67) Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:402.
- 68) Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003; 21:2357.
- 69) Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9:543.
- 70) Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:575.
- 71) Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Göbel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997; 65:447.
- 72) Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa cell tumors. *Klin Padiatr* 2002; 214:173.

- 73) Schneider DT, Jänig U, Calaminus G, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors--a clinicopathological study of 72 cases from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Virchows Arch* 2003; 443:549.
- 74) Plantaz D, Flamant F, Vassal G, et al. [Granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents. Multicenter retrospective study in 40 patients aged 7 months to 22 years]. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49:793.
- 75) Wilson MK, Fong P, Mesnage S, et al. Stage I granulosa cell tumours: A management conundrum? Results of long-term follow up. *Gynecol Oncol* 2015; 138:285.
- 76) Mangili G, Sigismondi C, Frigerio L, Candiani M, Savarese A, Giorda G, Lauria R, Tamberi S, Greggi S, Lorusso D. Recurrent granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary: a MITO-9 retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):38-42. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.047. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23623833.
- 77) Karalok A, Ureyen I, Tasci T, et al. Maximum surgical effort is warranted for recurrent adult granulosa cell tumors of ovary. *Tumori* 2016; 102:404.
- 78) Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 72:131
- 79) Colombo N, Sessa C, Landoni F, et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986; 67:265.
- 80) Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22:3517.
- 81) Tresukosol D, Kudelka AP, Edwards CL, et al. Recurrent ovarian granulosa cell tumor: a case report of a dramatic response to Taxol. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5:156.
- 82) Powell JL, Connor GP, Henderson GS. Management of recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2001; 81:113.
- 83) Martikainen H, Penttinen J, Huhtaniemi I, Kauppila A. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. *Gynecol Oncol* 1989; 35:406.
- 84) Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996; 41:393.
- 85) Emons G, Schally AV. The use of luteinizing hormone releasing hormone agonists and antagonists in gynaecological cancers. *Hum Reprod* 1994; 9:1364.

- 86)Briasoulis E, Karavasilis V, Pavlidis N. Megestrol activity in recurrent adult type granulosa cell tumour of the ovary. *Ann Oncol* 1997; 8:811.
- 87)Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ, Reid GC. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 96:865.
- 88) Savage P, Constenla D, Fisher C, et al. Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10:242.
- 89)Maxwell GL, Soisson AP, Miles P. Failure of gonadotropin releasing hormone therapy in patients with metastatic ovarian sex cord stromal tumors. *Oncology* 1994; 51:356.
- 90) Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009; 114:431.
- 91) Chan JK, Zhang M, Kaleb V, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005; 96:204.
- 92)Cronjé HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:323.
- 93) Lee YK, Park NH, Kim JW, et al. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:642.
- 94)Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol* 2001; 81:456.
- 95) Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55:231.
- 96) Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1979; 7:136.
- 97) Crew KD, Cohen MH, Smith DH, et al. Long natural history of recurrent granulosa cell tumor of the ovary 23 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 96:235.
- 98) Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005; 18 Suppl 2:S81.

- 99) Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: a review. *Indian J Surg Oncol*. 2013; 4(1):37-47.
- 100) Goulvent, T, Ray-Coquard, I, Borel, S, Haddad, V, Devouassoux-Shisheboran, M, Vacher-Lavenu, M-C, Pujade-Lauraine, E, Savina, A, Maillet, D, Gillet, G, Treilleux, I & Rimokh, R (2016) *Histopathology* 68, 279– 285.
DOI: 10.1111/his.12747 *DICER1* and *FOXL2* mutations in ovarian sex cord–stromal tumours: a GINECO Group study
- 101) Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2011;22(3):188-195. doi:10.3802/jgo.2011.22.3.188. 11.
- 102) Hauspy J, Beiner ME, Harley I et al. Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 1;79(3):770-4
- 103) Bayramoğlu, D., Çintesun, E., Şahin, G., Karabağlı, P., Bayramoğlu, Z., and Çelik, Ç. "Granulosa Cell Tumors of the Ovary: A Retrospective Tertiary Center Experience" *J Clin Obstet Gynecol* 31.4 (2021): 111-119
- 104) Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Version 1.2020. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer*. NCCN; 2020. Available at: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian_blocks.pdf
- 105) Sessa C, Schneider DT, Planchamp F, et al. ESGO-SIOPE guidelines for the management of adolescents and young adults with non-epithelial ovarian cancers. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7): e360- e368.
- 106) Erkılnç S, Taylan E, Karataşlı V, et al. Does lymphadenectomy effect postoperative surgical morbidity and survival in patients with adult granulosa cell tumor of ovary? *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(5): 1019- 1025.
- 107) Eriksson, Ane Gerda Z., et al. "Minimal access surgery compared to laparotomy for secondary surgical cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma: perioperative and oncologic outcomes." *Gynecologic Oncology* 146.2 (2017): 263-267.

108) Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(3):158-63

109) Uygun, K., Aydiner, A., Saip, P., Basaran, M., Tas, F., Kocak, Z., et al. (2003) Granulosa Cell Tumor of the Ovary: Retrospective Analysis of 45 Cases. *American Journal of Clinical Oncology*, 26, 517-521.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.coc.0000037918.88451.6A>

110) Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer.* 1975;35:231–41.

111)YM Kim , MH Jung , KR Kim , JH Kim , YT Kim , JH Nam , JE Mok DOI: 10.1080/00016340500324233