



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

MALİGN GERM HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİNDE KLİNİKO –PATOLOJİK ÖZELLİKLERİN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Yegana SADIGOVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR

ADANA- 2018



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

MALİGN GERM HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİNDE KLİNİKO –PATOLOJİK ÖZELLİKLERİN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Yegana SADIGOVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR

ADANA- 2018

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamın her aşamasında hep yanımda olan, bilgi, beceri ve büyük tecrübesinden faydalandığım ve bana desteğini hiç esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Karşılaştığım her türlü problemleri çözmede bana yardım eden iyi bir uzman gibi yetişmem için büyük çaba harcayan sayın hocam Doç. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ' e en içten teşekkürümü sunarım.

Asistanlık eğitim sürecinde eğitimime katkıda bulunan bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocalarıma; Eski Anabilim Dalı Başkanımız , emekli hocamız sayın Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN' e, sayın Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN' e, sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY' a, sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE' ye, sayın Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR' e, sayın Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT' a, sayın Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL' e ,sayın Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK' a, sayın öğretim üyesi Uz.Dr. Mete SUCUYA ve uzun süre birlikte çalıştığımız sayın Uz .Dr. Ganim KHATİB' e teşekkür ederim.

Tez çalışmamdaki istatistik verilerin analizlerini yapan hocam sayın Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU' na sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yegana Sadigova

ADANA , 2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Over Embriyolojisi	2
2.2. Overin Anatomisi	2
2.3. Overin Histolojisi	3
2.4. Over Tümörleri	4
2.4.1. Epidemiyoloji	4
2.4.2. Etiyoloji	5
2.4.3. Malign Epitelyal Over Tümörleri	5
2.4.3.1. Seröz Epitelyal Over Kanseri	5
2.4.3.2. Müsinöz Epitelyal Over Kanseri	6
2.4.3.3. Endometriyoid Epitelyal Over Kanseri	6
2.4.3.4. Berrak Hücreli Over Kanseri	6
2.4.3.5. Transisyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri	7
2.4.3.6. Mikst Tümörler	7
2.4.3.7. İndiferansiye Over Kanserleri	7
2.4.4. Over Tümörlerinde Tanı	7
2.4.4.1 Tanı Yöntemleri	7
2.4.4.2. Pelvik Muayene	7
2.4.4.3. Tümör Belirteçleri	8
2.4.4.3.1. CA- 125 (Kanser antijen- 125)	9
2.4.4.3.2. AFP (Alfa-feto protein)	9

2.4.4.3.3. LDH-1 (Serum laktik dehidrogenaz izoenzim 1).....	9
2.4.4.3.4. İnhibin	9
2.4.4.3.5. HE-4	10
2.4.4.4. Ultrasonografi	10
2.4.4.5. Renkli Doppler USG	11
2.4.4.6. Diğer Görüntüleme Yöntemleri	12
2.5. Malign Over Germ Hücreli Tümörler	12
2.5.1. Epidemiyoloji ve Klinik	14
2.5.2. Evrelendirme	14
2.5.3. Malign Over Germ Hücre Tümör Alt Grupları.....	16
2.5.3.1. Disgerminom.....	16
2.5.3.2. Yolk Sak Tümörü	17
2.5.3.3. Embriyonel Karsinom	18
2.5.3.4. Mikst Germ Hücreli Tümör	18
2.5.3.5. Poliembriyom	18
2.5.3.6. Ovaryan Koryokarsinom	18
2.5.4. Malign Over Germ Hücreli Tümör Tedavisi	19
2.5.4.1. Cerrahi Tedavi.....	20
2.5.4.2. Kemoterapi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Popülasyonunun Seçilimi.....	24
3.2. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
KAYNAKÇA.....	60
ÖZGEÇMİŞ	68

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Malign Ovaryan Germ Hücreli Tümörlerin Histolojik Sınıflandırılması	13
Tablo 2. Over Kanseri İçin FIGO 2014 Evrelendirilmesi	15
Tablo 3. Çalışma Popülasyonunun Klinik ve Demografik Özellikleri	26
Tablo 4. MOGHT Hastalarının Karakteristik Özellikleri	27
Tablo 5. Risk Faktörlerine Göre Ortalama ve Ortanca OS ve DFS Süreleri	30
Tablo 6. Toplam Sağkalımı Öngören Bağımsız Etkenler	53
Tablo 7. Hastalıksız Sağkalımı Öngören Bağımsız Etkenler	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Tümör Lokalizasyonu ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	33
Şekil 2. Tümör Diferansiasyonu ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	34
Şekil 3. Lenfadenektomi Türü ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	35
Şekil 4. Sitoredüksiyon ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	36
Şekil 5. Cerrahi Evre ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	37
Şekil 6. Histolojik Alt Tür ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	38
Şekil 7. Nüks ile Toplam Sağkalım Arasındaki İlişki	39
Şekil 8. Fertilitite Koruyucu Cerrahi ile Diğer Cerrahi Türlerinin Toplam Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki	40
Şekil 9. İlk KT Türü BEP Olan Hastalar İle Diğer Kemoterapötik Ajanların Kullanıldığı Hastaların Toplam Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki	41
Şekil 10. Metastaz Varlığı ile Toplam Sağkalım Arasındaki İlişki	42
Şekil 11. Tümör Çapı İle Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	43
Şekil 12. Tümör Belirteçlerindeki Artış ile Toplam Sağkalım Arasındaki İlişki	44
Şekil 13. Tümör Diferansiasyonu ile Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	45
Şekil 14. Lenfadenektomi ile Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	46
Şekil 15. Sitoredüksiyon ile Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	47
Şekil 16. Cerrahi Evre ile Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	48
Şekil 17. Histolojik Alt Tür İle Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	49
Şekil 18. Fertilitite Koruyucu Cerrahi ile Diğer Cerrahi Türlerinin Toplam Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki	50
Şekil 19. Sistemik Hastalık Öyküsü ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	51
Şekil 20. Tümör Belirteçlerindeki Artış İle Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki	52

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Alfa -Fetoprotein
BEP	: Bleomycin-Etoposide-Cisplatine
BPLND	: Bilateral Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu
BPPALND	: Bilateral Pelvik Para-aortik Lenf Nodu Disseksiyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
β-Hcg	: Beta Human Koryonik Gonadotropin
DFS	: Hastalıksız Sağkalım
FIGO	: Federation of Gynecologists and Obstetricians (Jinekolog ve Obstetrisyenler Federasyonu)
FKC	: Fertilité Koruyucu Cerrahi
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf Nodu
LND	: Lenf Nodu Disseksiyonu
MOGHT	: Malign Over Germ Hücreli Tümör
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OS	: Toplam Sağkalım
POMB/ACE	: Cisplatin-Vincristine-Methotrexate-Bleomycin-Actinomycin D- Cyclophosphamide-Etoposide
RT	: Radyoterapi
RR	: Rölatif Risk
TA	: Transabdominal
TAH+BSO	: Total Abdominal Histerektomi+ Bilateral Salpingo-ooferektomi
TV	: Transvajinal
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

Malign Germ Hücreli Over Tümörlerinde Klinik –Patolojik Özelliklerin Prognosta Etkisi

Malign over germ hücreli tümörler (MOGHT), tüm over kanserlerinin %5'sinden sorumludur. Primitif germ hücrelerinden köken alan germ hücreli over tümörlerinin en önemli özellikleri – genç hastalarda görülmesi, yaklaşık 1/3 nün malign olması, üçüncü dekad sonrası az görülmesi ve tanı anında olguların yaklaşık yarısından fazlasının erken evrede olmasıdır.

Amaç: MOGHT uzun sağkalımla ilişkili olması, farklı gidişatları, ve biyolojik özellikleri nedeni ile diğer over tümörlerinden ayrı incelenmelidir. Bu çalışmamızda amacımız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında son 25 yılda MOGHT tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri ile birlikte prognostik parametrelerin de incelenmesi ve bulguların sağkalıma etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç Ve Yöntem : Kliniğimizde Nisan 1992- Kasım 2017 tarihleri arasında opere edilen ve takipleri yapılan 115 MOGHT tanılı hastanın onkolojik dosyaları, klinik ve patolojik kayıtları incelendi. Hastaların klinik özellikleri, operasyon bilgileri, frozen ve final patoloji karşılaştırma sonuçları, tedavileri ve takip bulguları incelenerek bu verilerin sağkalıma etkileri araştırıldı. İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences for Windows 20 (IBM SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier testi ile yapıldı. Malign germ hücreli over tümörlerdeki gruplandırılmış risk faktörlerinin Toplam Sağkalım (OS) ve Hastalıksız Sağkalım (DFS) süreleri hem ortalama hem de ortanca cinsinden belirtildi ve Log-Rank testi ile istatistiksel anlamlılık değerlendirildi. Sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler, geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 115 hastanın yaş ortalaması 27.5 +_ 14.3 tür. Ortalama takip süresi 71.04 aydır. Hastaların 40'ı (%34.7) Disgerminom, 37'si (%32.1) İmmatur Teratom, 15'i (%13.04) Endodermal sinüs tümörü, 17'si (%14.8) Mikst Germ Hücreli Tümör histopatolojisine sahip idi. Hastaların 69' u(%60) tanı anında reproduktif dönemde, 70'i (%61) nullipar olduğu belirlenmiştir. En sık başvuru şikayeti ağrı (%47) ve anormal uterin kanama (%27) olmuştur. 55 hastaya (%47.8) FKÇ, 38'ne (%33) tam evreleme cerrahisi, 22'ne (%19.8) ise dış merkezde operasyon yapıldıktan sonra kliniğimizde tamamlayıcı cerrahi uygulanmıştır. Postoperatif dönemdeki gebelik oranlarına baktığımızda 79 hastanın fertilite istemi olmasına rağmen sadece 55'ine fertilite koruyucu cerrahi yapılmış olup 19'unda (%34.5) gebelik meydana gelmiş ve onların 15'inde terme ulaşan canlı doğum elde edilmiştir. Çalışmaya alınan 115 hastanın 5 yıllık sağkalımı %74 dur. Olguların yaklaşık 61'i (%53) Evre 1, 19'u (%16) Evre 2, 28'i (%24.3) Evre 3, 6'sı (%5.2 si) Evre 4 olmuştur. Tümör lokalizasyonu 15 (%13) hastada bilateral olmuştur. Tümör dokusunun histopatolojik diferansiyasyonu ise 48 (%41.7) hastada iyi, 28 (%24.3) hastada ise kötü olarak diferansiye edilmiştir. 71 (%61.7) hastaya lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. 69 olguda (%60) tanı anında metastaz saptanmamıştır.

Sonuç: Kliniğimizde 1480 over kanseri olgusunun 115 (%7) ni MOGHT oluşturmaktadır. Çalışmamız kapsamında yapılan tek yönlü analizlerde ; tümör lokalizasyonu, sitoreduksiyon yapılamamış olması, ileri evre hastalık, kötü

diferansiyasyon, metastaz saptanmış olması, mikst germ hücre histolojik tipi, hastaların sistemik hastalığının bulunması (diyabet, hipertansiyon, astım vb.) kötü prognostik faktörler olarak belirlendi. Çok yönlü analizlerde hastalıksız sağkalıma etki eden faktörler ileri evre, tümörün mikst germ hücre histolojisinde olması ve suboptimal sitoredüksiyondur. Çalışmamızda, mikst germ hücreli over tümörlerinin hem hastalıksız hem de toplam sağkalım sürelerinin, diğer histolojik türlere göre belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Fertilitate koruyucu cerrahi sonrası gebelik oranlarının yüksek bulunması ise hastalar için umutvericidir.

Anahtar Kelimeler: MOGHT, germ hücreli, Disgerminom, İmmatur Teratom, Toplam Sağkalım, Hastalıksız Sağkalım, Prognostik Faktörler



ABSTRACT

Effect Of Clinico-Pathological Features On Prognosis in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors

Malignant over germ cell tumors (MOGCT) are responsible for 5% of all over cancers. The most important features of over germ cell tumors originating from primitive germ cells are their occurrences in younger patients, malignancy of about 1/3 of them, low prevalence after third decade and more than half of the cases to be diagnosed at early stage.

Objective: MOGCT should be investigated separately from other over tumors for its association to long-term survival, different pathways, and biological characteristics. In this study, we aimed to investigate the clinical and demographic characteristics of the patients who were followed up for MOGCT in the last 25 years in the University of Çukurova Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology and to research the prognostic parameters and the effect of findings on survival.

Materials And Methods: Oncology files, clinical and pathological records of 115 MOGCT patients treated and followed-up between April 1992 and November 2017 were reviewed in our clinic. Clinical characteristics, operative information, frozen and pathologic findings, treatment and follow-up data of the patients were examined and the effect of these parameters on survival was investigated. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Survival analyzes were performed using the Kaplan-Meier test. Total Survival (OS) and Disease-Free Survival (DFS) durations of grouped risk factors in malignant over germ cell tumors were noted both as mean and median, and statistical significance was assessed by using Log-Rank test. Independent factors predicting survival rate were studied using Cox regression analysis with backward selection method.

Findings: The average age of the 115 patients included in the study was 27.5 ± 14.3 . The average follow-up period is 71.04 months. Among patients 40 (34.7%) had Dysgerminoma, 37 (32.1%) had Immature Teratom, 15 (13.04%) had Endodermal sinus tumor and 17 (14.8%) had Mixed Germ Cell Tumor histopathology. 69 of patients (60%) were diagnosed at the reproductive period and 70 (60.9%) were diagnosed as nulliparous at the time of diagnosis. The most common complaint was pain (47%) and abnormal uterine bleeding (27%). Fertility Protective Surgery (FPS) was performed in 55 patients (47.8%), complete staging surgery was performed in 38 patients (33%), and restaging surgery in 22 (19.8%) patients was performed in our clinic after operations were carried out in the external center. When we look at pregnancy rate in the postoperative period, although 79 patients wanted to stay fertile, only 55 underwent FPS, after which 19 (34.5%) of patients became pregnant and 15 of them had live births. The 5-year survival rate of the 115 patients studied is equal to 74%. Approximately 61 (53%) of the cases were Stage 1, 19 (16%) Stage 2, 28 (24.3%) Stage 3 and 6 (5.2%) Stage 4. Tumor localization was bilateral in 15 patients (13%). Histopathological differentiation of tumor tissue was good in 48 (41.7%) patients and poor in 28 (24.3%) patients. 71 (61.7%) patients underwent lymph node dissection. In 68 cases (60%), metastases were not detected at the time of diagnosis.

Result: Of 1480 over-cancer cases in our clinic, 115 (7%) consist of MOGCT. During one-way analysis carried out within our study; tumor localization, non-performance of cytoreduction, advanced stage disease, poor differentiation, metastasis, mixed germ cell histological type, systemic disease of patients (diabetes, hypertension, asthma etc.) were determined as poor prognostic factors. Factors affecting disease-free survival in multivariate analyzes are advanced stage, tumor being mixed germ cell histology, and suboptimal cytoreduction. In our study, both disease-free and total survival period of mixed germ cell ovarian tumors were shown to be significantly lower than other histologic types. The high pregnancy rates after fertility surgery are hopeful for patients.

Key Words: MOGCT, Overall Survival, Disease-Free Survival, Dysgerminoma, Immature Teratom, Prognostic Factors



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Malign over germ hücreli tümörler (MOGHT), tüm over kanserlerinin %5'sinden sorumludur. Sıklıkla adölesan dönem ve erken erişkin dönemde ortaya çıkmalarından dolayı cerrahisi özellik arz etmektedir.

Histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın güncel sınıflamasına göre, MOGHT'ler; Primitif Germ-Hücreli Tümörler, Bifazik/Trifazik Teratomlar ve Monodermal Teratom ve Bifazik/Trifazik Teratom ile ilişkili Somatik-Tip Tümörler olmak üzere üç kısımda incelenmektedir[1]. Ancak, rutin uygulamada MOGHT'ler; disgerminomlar ve disgerminom dışı MOGHT olarak iki grupta incelenmektedir[1].

1960'lı yılların ortalarından önce, ilerlemiş non-disgerminatöz hastalık tanısı alan neredeyse tüm kadınlar hayatlarını kaybetmekteydi. Yüksek derecede radyosensitif disgerminomlarda dahil, radyoterapi alan tüm kadınlarda fertilite ortadan kaybolmaktaydı. Radyoterapiye eşlik eden efektif kemoterapi kombinasyonu MOGHT prognozuna ciddi oranda katkı sağlamıştır [1].

Uygun kemoterapinin uygun zamanda başlanması, ilerlemiş MOGHT'lü kadınlarda en önemli prognostik faktör olarak bilinmektedir. MOGHT'lerin cerrahi tedavisindeki güncel görüş, geniş metastatik hastalık varlığında dahi, fertilitenin korunmasıdır [2].

MOGHT'lerin nadir görülmeleri, prognostik faktörleri belirlemeye yönelik çalışmaları ilginç kılmaktadır. Bu tez çalışmasının amacı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 1992-2017 yılları arasında MOGHT tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri ile birlikte, prognostik parametrelerin de incelenmesi ve sağkalıma etki eden faktörlerin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Embriyolojisi

Gebeliğin 5. haftasında ilk gonad gelişimleri saptanmaktadır. İntrauterin gelişmenin 4. haftasında, yolk sac bölgesindeki endoderm yapısının arasında görülen hücrelere, primitif germ hücreleri adı verilmektedir. Vitellus kesesinin dorsal kısmı, embriyo içine doğru hareket eder ve birleşme eğilimi gösterir. Bu eğilimin ardından, primordiyal germ hücreleri, gonadal kabartılara doğru göç ederler. 6. haftada, primitif germ hücreleri, mezenkim içine girer ve primer seks kordonları ile birleşir. Dişi ve erkek bireyde, 7. haftaya kadar herhangi bir morfolojik farklılaşma görülmez. Buraya kadarki döneme farklılaşmamış evre denir.

Dişi embriyoda, gelişimin 7. haftasında medulladaki seks kordları gerilemeye başlarken, kortikal kordlar meydana gelmektedir. Kortikal kordlar, yüzeye yakın yerleşimli olup, 4. ayda primitif germ hücrelerini çevreleyen izole hücre topluluklarına ayrılırlar. Germ hücreleri oogoniya farklılaşırken, çevreleyen epitel hücreleri folikül hücreler adını alır. Oogoniyaların çoğu mitoz bölünme ile çoğalırken, bazıları daha büyük hücreler olan primer oositlere farklılaşır. Primer oositler oluşuktan hemen sonra, birinci mayoz bölünmenin profazına girerler ve puberteye kadar profazın diploten evresinde duraklarlar. Embriyolojik gelişimin ikinci ile beşinci ayları arasında, oogoniyalar bölünerek sayıları yaklaşık 7.000.000'a ulaşır. Doğuma kadar birçoğu atreziye uğrar ve doğumda yaklaşık 700.000 ile 2.000.000 arası primer oosit bulunur. Pubertenin başlangıcında, sayıları 400.000 civarındadır ve bir kadının üreme çağı boyunca yaklaşık 450 tanesi ovulasyona uğrar [3].

2.2. Overin Anatomisi

Uterin adneksleri oluşturan iki temel yapı overler ve fallop tüpleridir. Yaş, menstrüel siklus zamanı ve ekzojen hormon baskılanma miktarı overlerin hormonal aktivitesini esas olarak etkileyen parametrelerdir.

Overler, dışta bir korteks ve içte bir medulladan oluşur. Korteksi oluşturan parçalar; follikül, korpus luteum ve korpus albicansı içeren, özelleşmiş bir stromadır. Mezotelyum tarafından korteks örtülmektedir. Medüller parça ise, kan damarları ve fibromusküler doku tarafından oluşturulmaktadır. Uterus ile uteroovaryan ligament ile

birleşen over, yanlarda overin damar ve sinirlerini içeren, overin asıcı ligamenti olarak da tanımlanan infundibulopelvik ligament aracılığı ile pelvik duvara bağlanmaktadır.

Overlerin kan dolaşımı, renal arterlerinin başladığı yerin tam altından abdominal aortanın ön yüzünden çıkan ovaryan arterler ve uterin arterlerin ovaryan dallarından gelir. Ovaryan venler, arterler gibi aynı retroperitoneal seyri izlerler. Sağ ovaryan ven inferior vena kavaya boşalırken, sol ovaryan ven, sol böbrek venine boşalır.

Overlerin lenfatik drenajı, ovaryan damarları izleyerek, alt abdominal aortadaki paraaortik lenf nodlarına drene olurlar.

Overlerin innervasyonu, infundibulopelvik ligamentteki ovaryan damarların boyunca seyreden, renal pleksusun uzantıları tarafından sağlanmaktadır [4].

2.3. Overin Histolojisi

Over, germinal epitel olarak da bilinen, dıştan tek katlı kübik/prizmatik bir epitel tabakası ile kuşatılmıştır. Yaş artışı ile birlikte, kübik/prizmatik epitel, yassı epitele dönüşmektedir.

Korteks ile medulla arasında keskin bir hat yoktur. Kan, lenf ve sinir paketinin bulunduğu hilus bölgesinin devamı medulla olarak da isimlendirilir. Hilus içindeki gevşek bağ dokusunda Wolff kanal artıkları da bulunmaktadır.

Kortekste ise, stroma ve folliküller bulunmaktadır. Destekleyici yapı olarak da isimlendirilen stromanın içinde bulunan folliküller; gelişim aşamalarına göre korteksin farklı bölgelerine lokalizelerdir. Bu folliküller şu şekilde sınıflandırılabilir;

- Primordiyal folliküller
- Primer folliküller
- Unilaminar primer folliküller
- Multilaminar primer folliküller
- Sekonder (antral) folliküller
- Tersiyer (Graaff) folliküllerdir.

Puberteden önce bütün folliküller primordiyal folliküllerdir. Pubertenin başlamasıyla birlikte hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormonların (GnRH-LHRH) etkisiyle, hipofiz ön lobundan FSH ve LH salınımı başlar [5].

Folikül gelişimi esnasında hücreler arası boşluklarda follikül sıvısı toplanmaya başlar ve bu boşluklar birleşerek antrumu oluştururlar. Bu aşamaya sekonder (veziküler) follikül ismi verilir. Gelişim devam ederek granuloza tabakası hücreleri follikül duvarında bir alanda yoğunlaşır ve oositi de içeren kumulus ooforus adı verilen bir tepelik oluştururlar. Bu yapı follikül antrumuna doğru uzanır ve oosit büyümesi sona erer. Ovulasyondan önceki son aşama olan Graaf follikülü ortalama 2,5 cm çaptadır ve overin dış yüzünden görülebilen saydam bir vezikül şeklindedir. Ovulasyon sonrasında granuloza ve teka hücrelerinde luteinizasyon artar ve korpus luteum oluşur. Siklus sonunda çevre bağ doku regrese olmuş korpus luteumu sarar ve zamanla skar dokusuna (korpus albicans) dönüşür.

2.4. Over Tümörleri

2.4.1. Epidemiyoloji

Over kanseri; meme, akciğer, kolorektal ve uterus kanserlerini takiben kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tüm popülasyonun %4'ünde görülmesine ek olarak, genital kanserlerin de yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadır. Tüm dünyadaki insidansı ise % 1.7'dir [6].

Mortalite istatistikleri açısından bakıldığında, Birleşik Devletler'de akciğer, meme, kolorektal ve pankreas kanserinin ardından gelen over kanserinin tüm dünyadaki mortalite oranı ise 8. sıradadır. 5 yıllık yaşam beklentisi lokalize hastalık için %92 iken, uzak metastaz durumunda %27'ye inebilmektedir. Teşhis konulduğunda ise hastaların %61'i uzak metastazlı olarak raporlanmaktadır [7]. Tanı konma yaş ortalaması 63 olup, sıklıkla post-menapozal kadınlarda görülmektedir.

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığının 2016'daki verilerine bakıldığında, over kanseri, kadınlarda en sık görülen 7. kanser türüdür. Toplam kanser tanıları içinde oranı ise % 3.4'tür [8].

Histolojik alt tiplerinden epitelyal kanserler 50 yaş üstünde, malign germ hücreli tümörler ise daha çok 20 yaş altı kadınlarda görülmektedir [9].

2.4.2. Etiyoloji

Over kanserine predispozan faktörler; aile hikayesi, devamlı/sık ovülasyon, aşırı miktarda gonadotropin hormon salınımı, ve östrojen/progesteron dengesinin östrojene kayması olarak sıralanabilir [10, 11]. Ancak aile hikâyesi önemli bir etken faktördür. Birinci derece akrabalarda iki veya daha fazla kişinin over ya da meme kanseri tanısı alması hereditör over kanseri açısından risk oluşturmaktadır [11]. Bu bireylerde over kanserine yakalanma riski % 7 kadardır.

Östrojen progesteron dengesizliği ile ilişkili olarak; nulliparlarda veya infertilitede sıklığın artmış olması nedeni ile reproduktif öykü ile yakın ilişkilidir. Zira ovaryan aktivite bu kişilerde artmıştır. Menarş ve menapoz yaşı ile over kanseri arasında herhangi bir ilişki yoktur. Oral kontraseptif kullanımı, emzirme, gebelik öyküsü riski azaltan faktörlerdir. Gebelik sayısının her artışı, hastalık riskinde % 0.4'lük bir azalmayı da beraberinde getirir. Minimum beş yıl oral kontraseptif kullanımı, hastalığa yakalanma riskini yarı yarıya azaltmaktadır. Histerektomi % 30-50 ye kadar bir oranla over kanserine yakalanma riskini azaltmaktadır [12].

Endometriozis, polikistik over hastalığı, pelvik inflamatuvar hastalıklar over kanseri gelişmesinde risk oluşturmakla birlikte mekanizması açıklanamamıştır. Ancak, giderek artan sayıda kanıt; over kanseri, özellikle yüksek grade'li seröz karsinomların over yüzey epitelinden ziyade, distal fallop tüpü epiteli veya tuboperitoneal bileşkeden köken aldığını göstermektedir [13, 14]. Bu görüşe ek olarak, over karsinogenezi sonucu oluşan metaplastik/displastik değişikliklerin normal over epitelinden ziyade, fallop tüpü epiteli başta olmak üzere, Müllerian kanaldan köken alan diğer yapılara da çok benzediği gösterilmiştir [15].

2.4.3. Malign Epitelyal Over Tümörleri

2.4.3.1. Seröz Epitelyal Over Kanseri

Tüm epitelyal over kanserlerinin yaklaşık yarısı seröz tipte olup, en sık görülen malign over tümörü olarak da bilinmektedir. Sıklıkla 60 yaşından büyük bireylerde görülmekte olup, olguların üçte ikisinde çift taraflı olarak saptanmaktadır. Tanı anında olguların yaklaşık %85'i ileri evrededir. Makroskopik olarak da büyük olup, çapları 20

cm'e ulaşabilmektedir. Psammoma cisimcikleri bu kanser türünde görülmekte olup, varlığının saptanması iyi prognoza işaretir [16-18].

2.4.3.2. Müsinöz Epitelyal Over Kanseri

Epitelyal over tümörleri ailesinde bulunan müsinöz over tümörleri, köken olarak endoservikal veya daha yoğun olarak intestinal epitele morfizim göstermektedir [19]. Bu tümörler esas olarak mukus salgılamakta olup, over tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadırlar. Mukus salgılayan hücrelerden oluşur ve over malignansilerinin % 5-10 kadarını oluşturur. Kistik kavite kısmı içerisinde papiller projeksiyonlar içerebilir ve geniş solid, nekrotik ve hemorajik alanlara sahiptir. Daha çok 4-7. dekatta görülmekle birlikte ortalama görülme yaşı 53'tür. Çoğunlukla unilateral olsa da % 6-20 oranında bilateral de gözlenebilir. Geç ekstrapitoneal rekürrens özellikle akciğerlerde müsinöz tümör için karakteristiktir [19, 20].

2.4.3.3. Endometriyoid Epitelyal Over Kanseri

Endometriyoid epitelyal over kanseri çoğunlukla solid olup kistik de olabilir. İkinci en sık malign epitelyal ovaryan tümörlerdir. Over kanserlerinin % 10-25 kadarını oluşturlar. Ortalama görülme yaşı altıncı dekad dönemindedir. % 13-28 kadarı bilateral görülebilir. Seröz ve müsinöz kanserlere oranla daha iyi prognoza sahiptir. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer ve % 20-25 primer endometriyal kanserler bu tümöre eşlik edebilir. Bu tümörün saptanmasında, hekimlerin over kanseri metastazından ziyade primer endometriyum kanserini akla getirmeleri gerekmektedir [19, 21].

2.4.3.4. Berrak Hücreli Over Kanseri

Berrak, kanca benzeri (peg-like) veya iri başlı çivi (hobnail) benzeri hücrelerden oluşur. Kanser solid veya kistik olabilmekle birlikte; lümene polipoid şeklinde uzanır. Tüm malign over tümörlerinin %5'inden sorumludur. Sıklıkla yaşamın 5. dekatında, nullipar kadınlarda görülmektedir. Berrak hücre tanılı vakaların %50-70'inde endometriyozis öyküsü mevcut iken; %15-20'sinde bilateralite mevcuttur. Sağkalım diğer türlere göre daha düşüktür [19, 21].

2.4.3.5. Transisyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri

Mesanenin internal kısmını çevreleyen hücrelere benzeyen (transisyonel epitel/uroepitelyum) hücrelere sahiptir. % 10 kadarı bilateral gözlenebilir. % 70-100'lük kısmı ileri evrede teşhis edilir. Benign transisyonel hücrelere sahip değilse transisyonel hücreli karsinom, sahipse malign Brenner tümör olarak adlandırılır [19].

2.4.3.6. Mikst Tümörler

Birden fazla histolojik tipi barındırırlar. Seröz epitelyal komponentin bulunması prognoz açısından daha kötüdür.

2.4.3.7. İndiferansiye Over Kanseri

Yüksek düzey nükleer grade ve sitoplazmik farklılaşması bulunmayan, yüksek gradeli malign hücreli tümörlerdir. Over kanserlerinin %5'inden sorumludur. Genellikle 60 yaş kadınlarda görülen bu over kanserinde bilateralite yüksektir [22].

2.4.4. Over Tümörlerinde Tanı

2.4.4.1 Tanı Yöntemleri

Over kanserlerinde; birçok vakada ayırımın yapılması zordur; çünkü tek başına uygulanan morfolojik skorelama sistemleri ile malign ve benign tümörler birbirinden ayırt edilemez.

Bu tarz cerrahi girişim ileri deneyim gerektirmektedir ve bu yüzden özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerde uygulanmalıdır. Adneksial kitlelerin genel kadın popülasyonundaki yüksek prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, cerrahi girişim gerektiren kitlelerin hepsinin sadece bu özelleşmiş merkezler tarafından değerlendirilmesi pek olası gözükmemektedir.

2.4.4.2. Pelvik Muayene

Normal muayenede overlerin değerlendirilmesi zor olabilir. Rutin pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansının oldukça düşük olduğu açıktır (1/10.000).

Over kanserinin öncelikle bulunduğu overi büyüttüğü düşünülürse postmenopozal dönemde palpabl over, kanserin ilk belirtisi olabilir [23].

2.4.4.3. Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri, tümör varlığında tespit edilebilen biyokimyasal maddelerdir. Genel olarak ya tümöral doku tarafından yapılırlar ya da diğer hücrelerle etkileşme sonucu normal vücut hücrelerden salınmaktadırlar. Belirtecın kana verilebilmesi için çoğunlukla hücre grubundan damar sistemine ulaşması veya hücre membranının seçiciliğini yitirmiş olması gerekmektedir. Tümör belirteçleri serumdan, idrardan, vücut sekresyonlarından kitleden ve/veya lokal sıvı koleksiyonundan bakılabilir.

İdeal tümör belirteci tümöre özgü olanıdır. Ancak sadece tümör varlığında ortaya çıkan tümöre özgü olan bir belirteç henüz bulunamamıştır. Tümör belirteçlerinin büyük kısmı tümör hücreleri tarafından üretildiği için, kandaki seviyeleri tümörün kitlesi ile yakından ilgilidir [24].

Tümör belirteçlerinin kandaki seviyeleri;

- Mevcut tümör hücrelerinin miktarı
- Tümöral kitle tarafından belirtecın sentezlenme hızı
- Belirtecın yapım-yıkım döngüsü özellikleri
- Kan dolaşımına katılan belirtecın miktarı ve biyokimyasal yapısı ile ilişkilidir.

1982 yılında Waldmann ve Herberman'ın sınıflandırmasına göre tümör belirteçleri gruplandırılmıştır.

1. Onkofetal antijenler (AFP, CEA)
2. Plasental antijenler (HCG, HPL)
3. Serum proteinleri (CA-125, CA 15-3, CA 19-9)
4. Endokrin hormonlar (Östrojen, androjenler)

Tümör belirteçleri sonuçları değerlendirilirken uygun referans aralıkları bilinmelidir. Tedavi öncesi başlangıç değeri bilinmelidir. Referans aralığı içerisindeki artışlar anlamlı olabilir.

Ölçümler arasında ne kadar değişimin önemli olduğu bilinmelidir ve eski sonuçlarla birlikte değerlendirme yapılması daha doğru olabilir [25].

2.4.4.3.1. CA- 125 (Kanser antijen- 125)

Bast ve arkadaşları tarafından ilk olarak kliniğe uygulanan ve 30 yıldır kullanımda olan Ca.125; over kanseri tanı ve takibinde kullanılan bir belirteçtir [26]. Immünglobulin G₁ yapısında olan Ca.125; monoklonal antikorla saptanabilmektedir. İnsan vücudundaki yarılanma ömrü 25 gün civarındadır [27, 28]

2.4.4.3.2. AFP (Alfa-feto protein)

Poliipeptid yapıda bir onkofetal antijendir. Yarılanma ömrü yaklaşık 5 gündür. Erişkinde endodermal kökenli malign neoplazilerde örneğin embriyonal karsinomlarda ve overin endodermal sinüs tümörü (yolk sac tümörü) gibi gonadal tümörlerde pozitif olarak saptanabilir.

AFP seviyesi ile hastanın prognozu arasında bir korelasyon yok gibi görünmektedir ve CEA gibi AFP de hastalığa spesifik değildir. Bir over neoplazisi şüphesi bulunan bir hastada AFP varlığı kuvvetle endodermal sinüs tümörünü düşündürür. Nadiren bazı gastrik, pankreatik, kolon ve bronş kanserlerinde AFP yükselmektedir [29].

2.4.4.3.3. LDH-1 (Serum laktik dehidrogenaz izoenzim 1)

Overin germ hücreli tümörlerinde %80' lere varan oranlarda yükselme olabileceği saptanmıştır. Disgerminom alt tipinde bu oran %95' lere çıkabilmektedir [29].

2.4.4.3.4. İnhibin

İnhibin A ve İnhibin B iki alt tipe sahip olmakla beraber normal menstrual döngüde salınımlarında İnhibin B foliküler, İnhibin A ise luteal fazda daha ön plandadır.

Hipofizden FSH salgısını inhibe eden glikoprotein yapıda bir belirteçdir. Günümüzde overin granüloza hücreli tümörlerinin tanı ve tedavisinde standart belirteç olarak kabul görmüştür.

Ayrıca gynandroblastom ve virilizan stromal over tümörleri gibi nadir tümörlerinde takibinde kullanılabilir [30, 31].

Ayrıca müsinöz kistadenokarsinomların %89’unda, müsinöz borderline kistik tümörlerin %77’sinde, seröz tümörlerin %18’inde ve endometroid over kanserlerinin %10’unda inhibin seviyelerinde artış saptanmıştır [32].

2.4.4.3.5. HE-4

Human epididimis protein (HE4), Whey Asidik Proteinleri (WAP) ailesindendir. Aynı zamanda WFDC2 (WAP-4 disülfid core domain) olarak da isimlendirilir. İki adet whey asidik protein zinciri ile 8 sistein rezidüsünden oluşan 4 disülfid bağı içerir. 20. kromozom üzerinde lokalizedir [33].

DNA mikroyarray yöntemi ile yapılan çalışmalarda over kanserli hastalarda HE4 geninin overeksprese olduğu ancak bunun normal böbrek akciğer, prostat ve testis dokularında da arttığı tespit edilmiştir[34]. Schummer ve ark.[35], ilk defa primer olarak bazı over kanserlerinde eksprese olduğu için over kanserinde potansiyel bir tümör belirteci olduğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda HE4’ün, over kanseri[36-38] ve endometriyum kanseri [39] için potansiyel bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. HE4’ün özellikle seröz ve endometroid over kanserlerinde overeksprese olduğu tespit edilmiştir[36]. HE4’ün özellikle over kaynaklı endometriyozis ile malign over tümörlerini ayırımında CA 125’e göre üstün olduğu bildirilmektedir[40].

2.4.4.4. Ultrasonografi

Tanıdaki değeri ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilen yöntemdir. Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle jinekolojide çok büyük kitleler hariç TV USG, TA USG’ye tercih edilmektedir.

TV USG;

- Adneksiyal kitlenin varlığının tespitinde önemlidir.
- Boyutu, yapısı, kontörü, içeriği hakkında bilgi verir.
- Komşu organ ve yapılarla ilişkiyi belirler.

Adneksiyal kitlelerin ultrasonografik değerlendirmesinde amaç, malign kitlelerin olası n tanılarını koymak ve bu kitlelerin malign/benign ayrımını etkin biçimde yapmaktır. Çoğu adneksiyal kitle, geleneksel gray-scale sonografi veya renkli Doppler eşliğinde tanısı konulabilir. Histolojik değerlendirme veya tedavi için bazı vakalarda manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.

Grey-scale sonografide görülen adneksiyal kitle değerlendirmesinde ilk basamak kitlenin basit bir kist olup olmadığıdır. Eğer kitle basit bir kist ise, malignite çoğu zaman dışlanmaktadır. Ancak kitle halen bir neoplazi olma şüphesini taşıymaktadır.

İkinci basamak ise, kitlenin normal fizyolojiye ait özellikleri taşıyıp taşımadığının değerlendirilmesidir. Bu fizyolojik özelliklerin şüpheli tespiti durumunda, sonografik takip önerilmektedir.

nc basamak, endometrioma, dermoid kist, peritoneal inklüzyon kisti gibi bazı kitlelerin kendilerine has özelliklerinin gösterilmesidir.

Malignite için şüpheli adneksiyal kitlelerin özellikleri aşağıda belirtildiği gibi sıralanmıştır.

- Hiperekoik olmayan, sıklıkla nodüler veya papiller görünümlü solid komponent
- 2 ile 3 mm arasında, düzensiz, ince septaların varlığı
- Solid komponentte Doppler görüntüleme ile akımın gösterilmesi
- Asit varlığı
- Peritoneal kitleler, genişlemiş lenf nodları veya donuk bağırsak (ultrasonografide tespiti zordur) [41].

2.4.4.5. Renkli Doppler USG

Son yıllarda overlerin doppler ile incelenmesi over kanserinin erken tanısında yeni bir aşama kaydedilmiştir. Tümör vasküler yapılar da neden olduğu değişiklerden dolayı damar içinde düşük dirençli akımın oluşmasına yol açar.

Tümör damarlarındaki akım yüksektir (> 20 cm/sn). Rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ise düşüktür. Yapılan alışmalar RI'nin 0.4 ve/veya PI'nin 1'den küçük olması halinde malignite riskinin yüksek olduğunu göstermektedir [42].

Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da renkli akım doppler USG tek başına malignite tanısı koydurabilecek bir yöntem değildir. İnflamatuvar oluşumlarda,

korpus luteumda, hızlı metabolik döngüye sahip büyüyen bazı benign tümörlerde de düşük dirençli akım gözlenebilir.

Henüz hiçbir tarama metodu belirgin olarak over kanserinde mortaliteyi azaltmayı başaramamıştır.

2.4.4.6. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

BT, MRI adneksial kitlelerin değerlendirilmesinde değerlidir. Ancak TV USG'ye göre pahalı, zaman alan ve daha zor uygulanabilen yöntemlerdir. BT, over kanseri evrenmesinde, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilecek bir yöntemdir.

MRI'nin jinekoloji ve obstetride kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasında direkt multiplanar inceleme yeteneği, yüksek yumuşak doku kontrastı, damar yapılarının kontrast madde verilmeden değerlendirilebilmesi ve radyasyon etkisi bulunmadığından hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir.

MRI, en iyi USG tamamlayıcısı veya şüpheli sonografik bulguyu takiben kitlenin yapısının ortaya konulması ve nitelendirilmesi açısından problem çözücü bir görüntüleme yöntemidir, ayrıca hastalığın evrenmesi ve takibinde de kullanılabilir [29].

Bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünü karşılaştıran birçok çalışma vardır, ancak hangisinin tercih edilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir fikir birliğine varılmış değildir. Kurtz ve ark'ı, MRI'nin adneksial kitlelerin tanısında BT ve USG'ye üstün olabileceğini, ancak bu üç yöntemin de kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığını bulmuşlardır [43].

2.5. Malign Over Germ Hücreli Tümörler

Malign over germ hücreli tümörler (MOGHT), tüm over kanserlerinin %5'sinden sorumludur.

MOGHT'ler için 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün açıkladığı sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem Tablo 1'de gösterilmiştir [1].

Tablo 1. Malign Ovaryan Germ Hücreli Tümörlerin Histolojik Sınıflandırılması

Primitif Germ-Hücreli Tümörler

Disgerminomlar

Yolk-Sak Tümörleri

Poliveziküler Vitelin Tümörleri

Glandüler Varyant

Hepatoid Varyant

Embriyonel Karsinom

Poliembriyoma

Non-gestasyonel Ovaryan Koryokarsinoma

Mikst Germ Hücreli Tümörler

Bifazik/Trifazik Teratomlar

İmmatür Teratom

Monodermal Teratom ve Bifazik/Trifazik Teratom ile İlişkili Somatik-Tip Tümörler

Tiroid Tümör Grubu

Karsinoid Grubu

Nöroektodermal Tümör Grubu

Karsinom Grubu

Melanositik Grubu

Sarkom Grubu

Sebase Tümör Grubu

Pituiter-Tip Tümör Grubu

Retinal anlage Tümör Grubu

Diğerleri

MOGHT'lerin klinik olarak en iyi sınıflandırılması, disgerminom ve non-disgerminamatöz tümörler olarak bildirilmiştir. Non-disgerminamatöz tümör grubunda en sık görülen tümörler, yolk-sak tümörleri, immatür teratom ve mikst germ hücreli tümörlerdir.

2.5.1. Epidemiyoloji ve Klinik

Her ne kadar tüm malign ve benign ovaryan neoplazilerin %20-25'i germ-hücre kaynaklı olsa da, bu tümörlerin yaklaşık %3'ü maligndir [44]. Batı ülkelerinde MOGHT; tüm over tümörlerinin %5'inden daha az bir oranını oluştursa da, Asya ülkeleri ve Afrika toplumunda bu oran %15'e kadar çıkabilmektedir. Yaşamın ilk iki dekadında, ovaryan tümörlerin yaklaşık %70'si germ-hücre kökenli olup, bunların yaklaşık üçte biri malign karakterlidir [44, 45]. Malign ovaryan germ hücre tümörleri ayrıca üçüncü dekatta da görülmekte; yaşamın daha sonraki dönemlerinde ise saptanma sıklığı giderek azalmaktadır.

Bu tümörler genellikle adölesan dönemdeki kızlarda görülmekte olup, abdominal ağrı ve palpe edilebilen pelvi-abdominal kitle sık rastlanan semptomlardır. Kadınların yaklaşık %10'unda, kitle hızlıca büyür; kapsüler distansiyon, nekroz, hemoraji, over tümörünün rüptür ve/veya torsiyonuna bağlı akut batın tablosu ile de başvurular görülmektedir. İlk değerlendirme; serum tümör belirteçleri, pelvik ultrasonografi ile ekstra-ovaryan metastaz şüphesinde abdomen-pelvis bilgisayarlı tomografisini içermektedir. MOGHT'lerin akciğer ve mediastene yayılabilmelerinden ötürü, akciğer radyografisinin de çekilmesi önemlidir. Tümör belirteçleri, serum α -fetoprotein (AFP), laktat dehidrogenaz (LDH), β -insan koryonik gonadotropin (β -hCG) ve CA 125'i içermelidir. Yolk sak tümörleri esasen AFP salarken, ovaryan koryokarsinomu ise β -hCG sekrete etmektedir. Embriyonel karsinom ve poliembriyomlar ise hem β -hCG hem de AFP sekrete etmektedir. İmmatür teratomların yaklaşık üçte biri AFP salmaktadır. Mikst-germ hücreli tümörler, tümör türü ve içerik miktarına göre farklı tümör belirteçleri salabilirler [46-48]. Artmış serum tümör belirteçleri, ilk tanıda, tedavi izlemi ve tedavi sonrası hatanın takibinde jinekolog-onkoloğa yardımcı olmaktadır.

2.5.2. Evrelendirme

Over, fallop tüpleri ve primer peritoneal karsinom için 2014 yılında yayına sunulan FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) evrelendirme sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir [49].

Tablo 2. Over Kanseri İçin FIGO 2014 Evrelendirilmesi

FIGO Evresi	Açıklama
I	Tümör overlere sınırlıdır
IA	Tümör bir overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok
IB	Tümör her iki overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok
IC	Tümör bir ya da her iki overe sınırlıdır ve aşağıdakilerden herhangi biri
IC1	Cerrahi saçılma
IC2	Operasyon öncesi kapsül rüptüre veya over veya fallopian tüp yüzeyinde tümör
IC3	Assit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre
II	Tümör bir veya iki over veya fallopian tüplere sınırlı, pelvik uzanım (pelvik girim aşağısında) veya peritoneal kanser
IIA	Uzanım uterus ve/veya overler ve/veya fallopian tüplerde
IIB	Uzanım diğer intraperitoneal dokularda
III	Tümör, sitolojik veya histolojik olarak pelvis dışı peritona yayılmış ve/veya retroperitoneal lenf nodu metastazı ile birlikte bir veya iki over veya fallopian tüpleri içeriyor
IIIA1	Pozitif retroperitoneal lenf nodu mevcudiyeti (histolojik olarak doğrulanmış)
IIIA1i	En büyük çapı 10 mm'e kadar olan metastaz
IIIA2	Mikroskopik ekstraperitoneal (pelvik girim üzerinde) peritoneal tutulum ve/veya pozitif retroperitoneal lenf nodu
IIIB	Pelvis ötesinde en geniş yerinde < 2 cm makroskopik metastaz ve/veya pozitif retroperitoneal lenf nodu
IIIB1ii	En büyük çapı 10 mm'den büyük olan metastaz
IIIC	Pelvis ötesinde en geniş yerinde > 2 cm makroskopik metastaz (parankim tutulumu olmadan karaciğer ve dalak kapsül tutulumu dahil) ve/veya pozitif retroperitoneal lenf nodu
IV	Uzak Metastaz; Pozitif sitoloji ile birlikte plevral effüzyon; karaciğer veya splenik parankim metastaz; ekstra-abdominal organlara (inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodları) metastaz; ve ince bağırsakların transmural tutulumu

2.5.3. Malign Over Germ Hücre Tümör Alt Grupları

2.5.3.1. Disgerminom

Her ne kadar disgerminomlar, tüm over kanserleri içinde sık görülmeyen bir alt grup olsa da (yaklaşık %2'lik bir kısım); MOGHT'lerin yaklaşık % 32.8'ini disgerminom oluşturmaktadır [50]. Vakaların çoğunluğu (%75'i) adölesan ve genç erişkin dönemde görülmektedir. Bu dönem tüm over malign tümörlerin yaklaşık 1/3'ünün görüldüğü yaş grubu olarak da bildirilmiştir [51]. Genç kadınlarda sık görülmelerinden dolayı, gebelik döneminde en sık tanı alan malign over neoplazilerinden birisi olarak da bilinmektedir. Buna karşın, disgerminom her yaşta görülmektedir, 7 ay ve 70 yaşında disgerminom tanısı alan olgular literatürde bildirilmiştir.

Disgerminomlar, malign olarak değerlendirilse de, histolojik atipinin derecesi değişken olup, sadece üçte biri agresif paterne sahiptir. Neoplazi, differansiye olmamış germ hücreleri, berrak sitoplazmalı geniş veziküler hücreleri, iyi tanımlanmış hücre sınırları ve merkez yerleşimli nükleusu içermektedir. Genel görünüm "haşlanmış yumurtaya benzemektedir. Stroma, granülom içeren küçük lenfosit kümeleri tarafından infiltre edilmiştir. Disgerminom, testis seminomun overdeki karşılığı olarak tanımlanmıştır; histolojik olarak benzer görünümleri mevcuttur.

Disgerminomlar, Y koromozomu bulunan kadınlarda gonadoblastom (seks kord storma ve germ hücrelerinden oluşan benign / in situ germ hücreli ovaryan neoplazisis) zemininden gelişebilir. Bu gruptaki hastalarda; saf gonadal disgenezi 46 XY, mikst gonadal disgenezi 45X/46XY veya komplet androjen insensitivitesi saptanmıştır. Hastaların nadir bir kısmında Turner sendromu saptanmıştır.

Bu tip gonadal tümörler ilk olarak 1953 yılında iki hastada saptanmıştır; bu tarihten sonra gonadoblastom terimi ortaya atılmıştır [52]. Bu tümörler testosteron veya östrojen üretmektedirler. Klinik bulgular, genital yapılarda gelişme anomalileri, primer amenore veya virilizasyon olarak bildirilmiştir. Gonadoblastomu vakaların operasyon materyallerinden karyotiplendirilme yapılması; bu tümörlerin içerdiği farklı tip malign germ hücre içeriklerini saptamak açısından önemlidir [53, 54].

Disgerminom, sıklıkla hızlı büyüyen bir tümör olduğundan dolayı hastalar sıklıkla abdominal genişleme ve hemoperiton veya torsiyona bağlı ağrı ile başvurumaktadırlar. Tümör hormonal olarak aktif ise; menstrüel anomaliler görülebilir.

Disgerminomlar, plasental alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz üreten sinsityotrofoblastik dev hücreleri içermektedir [55, 56]. Bu belirteçlerin seri ölçümleri, hastaların takibinde kullanılabilir. Buna ek olarak, disgerminomların %3-5'i hCG üretmektedir. Disgerminomlar genellikle AFP üretmeseler de; vaka serilerinde sınırda yükseklikler (<16 ng/mL) tanımlanmıştır.

Disgerminom vakaların %75'i evre 1 olarak raporlanmıştır; karşı taraf over tutulumu ise hastaların %10-15'inde görülmüştür [57, 58]. Bilateral over hastalığı diğer MOGHT'lere nazaran disgerminomlarda daha sıktır.

Cerrahi, kesin tanı, evrelendirme ve başlangıç tedavisi için yapılır. Kapsül tutulumu veya rüptürü olmayan tek taraflı neoplazi (Evre 1), basit salpingo-ooferektomi, %95 oranında küratiftir.

2.5.3.2. Yolk Sak Tümörü

Yolk sak tümörleri, MOGHT'lerinin yaklaşık %14 ile 20'sini oluşturmaktadır [50, 59]. Bu neoplaziler genellikle genç kadınlarda görülmekte; tanı anındaki yaşın ortancası 23 yıl olup, hastaların üçte biri premenarş dönemindeydir [60, 61].

Histolojik olarak, neoplazi, tek tabakalı düz küboidal hücreleri, retiküler stroma ve yayılmış globüller ile çevrelenmiş tübül ve aralıklardan oluşmaktadır [62]. Merkezi damar yapıları ile invajine papiller yapılar (Schiller- Duval cisimcikleri) aralıklarda saptanmaktadır [63].

Yolk sak tümörlü hastalar, disgerminoma benzer biçimde abdominal ağrı ve pelvik kitle ile başvururlar. Ağrı akut olup, apandisit ile karışabilir.

Tümör büyümesi çok hızlı ve agresif olabilir. AFP düzeyleri, hastaların önemli bir yüzdesinde artmıştır; bundan dolayı, hem tedavi hem de tedavi sonrası izlemde kullanılabilir [64, 65]. LDH düzeyleri de ayrıca artmaktadır [66].

2.5.3.3. Embriyonel Karsinom

Embriyonel karsinom, MOGHT'lerin %4'ünü oluşturmaktadır [50, 67]. Testisin embriyonel karsinomuna benzemekte olup, en agresif over malign neoplazileri arasında sayılmaktadır. Tanı yaşı ortalama 15'tir.

Histolojik olarak, bu neoplazi, papiller veya gland-benzeri yapılar içermektedir. Çok sayıda atipik mitotik yapılar da sıklıkla saptanmakta olup, bu atipik yapılar, yüksek proliferatif aktivitenin göstergesidir. Sinsital hücrelere benzeyen çok çekirdekli dev hücreler de görülebilir; bu hücreler hCG üretmektedir.

Embriyonel karsinomlu hastalar kliniğe abdominal ağrı ile birlikte abdominal/pelvik kitle şikayeti ile başvururlar. hCG ile birlikte AFP üretimi de görülmektedir [68].

2.5.3.4. Mikst Germ Hücreli Tümör

Mikst germ hücreli tümörler iki veya daha fazla ovaryan germ hücre tümörü içeren tümörlerdir. MOGHT'lerin %5.3'ünü oluşturmaktadır [50]. En sık görülen formu, disgerminom ile yolk sak tümörünün birlikte oluşturduğu formdur. Disgerminom komponentinin bulunduğu vakalarda; karşı taraf over tutulumu ise %10 oranındadır. İçerdikleri doku türlerine göre çeşitli tümör belirteçleri sekrete ederler.

2.5.3.5. Poliembriyom

Poliembriyom, morfolojik olarak normal embriyoma benzeyen embriyoid cisimlerinden oluşmaktadır. Bu malign germ hücre tümörü çok nadir olup, çoğu vakalarda immatür teratom gibi diğer germ hücre yapıları ile birliktelik göstermektedir. Sıklıkla genç kızlarda görülmekte olup, yalancı puberte bulguları ile de başvuran olgular mevcuttur [69].

Aşırı lokal infiltrasyon ve uzak metastaz varlığı, bu tümörü çok agresif bir tümör haline getirir. Serum β -hCG ve AFP konsantrasyonlar da artış göstermektedir.

2.5.3.6. Ovaryan Koryokarsinom

Nongestasyonel Ovaryan Koryokarsinom, nadir görülen bir MOGHT'dir [70]. Over kökenli olanlara nazaran plasental kökenli Ovaryan Koryokarsinomlar daha sık olup, over kökenli Ovaryan Koryokarsinomların hesaplanmış insidansı 369 milyonda 1

olarak değerlendirilmektedir. Tüm MOGHT'lerin %2.1'ini oluşturmaktadırlar [50]. Over Ovaryan Koryokarsinomu, malign germ hücrelerinin ekstraembriyonik farklılaşmasından oluşmaktadır. Yüksek derecede farklılık gösteren germ hücre epitel neoplazisi, trofoblastik yapılara farklılaşmakta ve sıklıkla diğer malign germ hücre elementlerini de içermektedir.

Nongestasyonel over koryokarsinomu, gebelik ile ilişkili primer gestasyonel Ovaryan Koryokarsinom ile histolojik olarak eştir [71-73]. Bu iki eş yapı DNA analizi ile birbirlerinden ayrılır; tümörde mevcut paternal DNA, tümörün plasental koryokarsinom olduğuna işaret eder [74].

Tüm Ovaryan Koryokarsinomlar hCG sekrete ederler; sekrete edilen hCG genç kızlarda izoseksüel prekoks ve uterus kaynaklı düzensiz vajinal kanamalara yol açar. Tedavi takibinde serum hCG düzeyleri kullanılmaktadır.

Gestasyonel Ovaryan Koryokarsinomlar gibi, Ovaryan Koryokarsinomları da erken dönemde akciğer, karaciğer, beyin, kemik, vajen ve diğer organlara hematojen metastaz yapma eğilimindedir. Gestasyonel ovaryan koryokarsinomlardan farklı olarak, ovaryan koryokarsinomlar, görece olarak kemorezistandır.

2.5.4. Malign Over Germ Hücreli Tümör Tedavisi

Sıklıkla adölesan dönem ve erken erişkin döneminde ortaya çıkmalarından dolayı cerrahisi önem arzetmektedir. 1960'lı yılların ortalarından önce, ilerlemiş non-disgerminatöz hastalık tanısı alan neredeyse tüm kadınlar hayatlarını kaybetmekteydiler. Yüksek derecede radyosensitif disgerminomlarda dahi, radyoterapi alan tüm kadınlarda fertilite ortadan kaybolmaktaydı. Radyoterapiye eşlik eden efektif kemoterapi kombinasyonu MOGHT prognozuna ciddi oranda katkı sağlamıştır [1].

Geçmişte testis germ hücre kanserleri için yapılan çok sayıda randomize kontrollü çalışmaların, MOGHT'li hastaların tedavi planlamasında onkologa güçlü kanıtlar sağladığı da bilinmektedir [75, 76]. Uluslararası Kadın ve Doğum Federasyonu (FIGO) evrelemesine göre Evre 1 non-disgerminatöz hastalık tanısı alan kadınlarda, vinkristin, daktinomisin ve siklofosfamid (VAC rejimi) tedavi kombinasyonunun %86'lık bir kür sağladığı gösterilse de [77], metastatik hastalığı olan kadınlarda mortalite oranlarının %50 ile %70 arasında değiştiği gösterilmiştir [77, 78]. Sisplatin-içeren ilaçların tedavi rejimine girdiği 1980'li yıllarda yürütülen 5 yıllık survi

çalışmalarında, disgerminomlar için %100'e yakın survi görülürken, non-disgerminomatöz MOGHT için bu oran %85 olarak kaydedilmiştir [79-81]. Uygun kemoterapinin uygun zamanda başlanması, ilerlemiş MOGHT'lü kadınlarda en önemli prognostik faktör olarak bilinmektedir. MOGHT'lerin cerrahi tedavisindeki güncel görüş, geniş metastatik hastalık varlığında dahi, fertilitenin korunmasıdır [2].

2.5.4.1. Cerrahi Tedavi

MOGHT tedavisi için önerilen yöntemlerde çalışmadan çalışmaya farklılık görülmektedir. Literatürdeki yayınların çoğunda MOGHT'ler tek taraflıdır. Bu durumun istisnası olarak da, Yale Üniversitesi'nde yürütülen 26 vaka sayılı bir çalışma örnek gösterilebilir. Bu çalışmada ise, bilateral MOGHT oranı % 23.1 olarak bildirilmiştir [82]. Yine benzer yayında pür disgerminomlarda bilateralite oranının %10-15 arasında değiştiği vurgulanmıştır [83]. Bilateral tutulum, bir overden diğer overe metastaz yapan ilerlemiş tümörlerde de gösterilmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda MOGHT'lü kadınların %5 ile 10'unda karşı overinde benign kistik teratom saptandığını da açığa çıkarmıştır. Bundan dolayı, benign dermoid kistin saptandığı olgulardaki normal over dokusunun korunduğu over kistektominin-yapılması önerilmektedir [65, 82, 84].

Karşı taraf over ve uterusun korunduğu, tek taraflı salpingo-ooforektominin; MOGHT'lü hastalarda uygun cerrahi teknik olduğu bildirilmektedir [1, 46, 65, 83, 85-89]. Para-aortik lenf nod metastazı gibi ilerlemiş olgularda, karşı taraf over tutulumunun olmadığı durumlarda üreme fonksiyonunun korunması mümkündür [82, 84-86]. Çok sayıda geniş ölçekli çalışmalar; histerektomi ile birlikte/histerektomisiz bilateral salpingo-ooforektomi ile karşılaştırıldığında, unilateral salpingo-ooforektomi gibi daha konservatif cerrahilerin eşit yaşam şansı gösterdiğini vurgulamıştır [65, 78, 83, 90-93]. Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun verilerine göre, VAC ile tedavi edilen 70 primer lezyonun 44'ü Evre 1 olarak raporlanmış iken, Evre IB olarak raporlanan herhangi bir olgu yoktur. Bu çalışmada, her iki overin de alınmasının sağkalıma katkısının olmadığı gösterilmiştir [78].

Geçmiş 25 yılda edinilen deneyimler de, MOGHT'li kadınlarda over fonksiyonu ve fertilitenin korunmasına yönelik konservatif cerrahi yaklaşımın devam ettirilmesi gerektiğini perçinlemiştir [94].

Cerrahi sırasında, karşı taraf overin rutin biyopsisinden sakınmak gerekmektedir. Her ne kadar gizli bilateralite rapor edilmiş olsa da, karşı taraf over biyopsisinin, ovaryan yetmezlik veya peritoneal adhezyonlara bağlı gelecek dönem infertiliteye yol açabileceği bildirilmiştir [83]. MOGHT'lü hastalarda, metastaz harici (Evre 1B gibi) bilateral over tutulumu nadir görülmektedir. Karşı taraf overdeki rekürrens lokal rezeksiyon veya kemoterapiyi takiben kistektomi ile tedavi edilebileceği gibi; fertilitenin korunması gereken olgularda kısmi normal fonksiyonlu over dokusu bırakılarak da cerrahi işlem yürütülebilir. Bundan dolayı erken dönem MOGHT'lü kadınlarda karşı taraf ovaryan kama rezeksiyonunun rutin olarak yapılması önerilmemektedir. Benign pelvik hastalıklar için yürütülen konservatif cerrahileri takiben over fonksiyonlarının incelendiği uzun dönem çalışmada [95]; takip periyodu sırasında ovulatuvar ve menstürel fonksiyonlar üzerine herhangi bir belirgin etkinin olmadığı gösterilmiştir. Bilateral makroskopik tutulum varlığında; tek veya çift taraflı ovaryan kistektomi; postoperatif kemoterapi ile birlikte yapıldığında olumlu sonuç veren tedavidir [96].

2.5.4.2. Kemoterapi

-Disgerminomun-erkeklerdeki karşılığı ve görülme sıklığı 10 kat daha fazla olan testis seminomunda yapılan çalışmalar neticesinde MOGHT'lerde uygulanan kombinasyon kemoterapisindeki güncel gelişmeler ortaya çıkmıştır. MOGHT'lerde ilk uygulanan kombinasyon kemoterapisi VAC(Vinkristin-Adriamisin-Siklofosfamid) rejimidir. Yüksek yanıt oranına karşın, ilerlemiş MOGHT tanılı VAC uygulanan kadınların %50'sinden fazlası bu hastalık nedeniyle yaşamlarını kaybetmişlerdir [77, 78]. Sisplatin-bazlı kemoterapinin kullanıma girmesi, testiküler tümörlerde sağkalımında belirgin bir artışa yol açmıştır [97, 98] . PVB rejimi olarak da bilinen, sisplatin, vinblastin ve bleomisin kombinasyon kemoterapisinin de VAC'a göre daha etkin sonuçlar verdiği gösterilmiştir [99-103]. Güncel uygulama, bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) kombinasyon kemoterapisidir. Platin-bazlı kemoterapi uygulanan kadınlardaki sağkalım oranlarının %87'den %98'e kadar değiştiği gösterilmiştir.

Antineoplastik ajanların uzun dönem kullanılmasının yan etkilerinden birisi olan over fonksiyonlarında azalma, uzun süredir dikkatlice incelenen bir klinik antitedir. Bu çalışmalar sıklıkla, Hodgkin hastalığı, lösemi, trofoblastik hastalıklar ve meme

karsinomu üzerine yoğunlaşmıştır [104-106]. Kemoterapi sonucu overlerde gözlenen histolojik değişiklikler, kortikal fibrozis, follikül sayısında azalma ve bozulmuş folliküler olgunlaşma olarak belirtilmektedir [107, 108]. Bu değişiklikler serum gonadotropinlerde artışa ve serum östradiol düzeyinde azalmaya yol açar. Alkile edici ajanlar amenoreye yol açsalar da; hormonal fonksiyon ile ilişkili sekonder seks karakterleri daha az etkilenmektedir [109]. Busulfan [110], klorambusil [111] ve siklofosfamid [112], düzensiz menstrüel sıklusa ve amenoreye yol açmaktadır. Metotreksat, vinkristin gibi vinka alkaloidleri ve daktinomisin gibi antrasiklin antibiyotiklerini over fonksiyonunu daha az etkilediği gösterilmiştir [1, 84]. Kümülatif ilaç dozu, tedavi süresi ve tedavi anındaki yaş değişkenlerinin over disfonksiyon sıklığını etkilediği gösterilmiştir. Low ve ark. yaptığı çalışmada, kemoterapi sırasında kadınların %62'sinin amenoreik kaldığı gösterilse de, tedavi bitiminde kadınlarda normal menstrüel siklusun %92 oranında görüldüğünü bildirmiştir. MD Anderson Kanseri Merkezi'nde yürütülen bir diğer çalışmada da, MOGHT'li kadınların %68'inde MOGHT kemoterapisinin bitmesini takiben normal menstrüel siklusların görüldüğü gösterilmiştir. Wu ve ark. [84] Pekin'de yürüttükleri çalışmada ise, MOGHT için kemoterapi alan hastaların %95'inde tedavi sonrası düzenli menstrüel siklusun bulunduğu saptanmıştır. Pektasides ve ark. [113] yaptığı başka bir çalışmada ise; MOGHT için sisplatin, vinkristin, metotreksat, bleomisin, aktinomisin D, siklofosfamid, etomisin (POMB/ACE) kombinasyon kemoterapisi alan kadınlarda; tedavi sonrası normal menstrüel siklusun görülme süresinin ortancasının 4.5 ay olduğu, POMB/ACE kombinasyon kemoterapisi ile dahi hastalarda kalıcı gonadal disfonksiyonun görülmediği saptanmıştır. Çok sayıda çalışmada [114-116]; prepubertal ovaryumun kemoterapinin yan etkilerine karşı daha dirençli olduğu öne sürülmüştür.

Kemoterapinin yan etkilerinden birisi de fertilite üzerinedir. Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoması ve lösemi'de kombinasyon kemoterapisini takiben başarılı gebeliklerin görüldüğü gösterilmiştir [117]. MOGHT'li hastalarda yapılan çok sayıda çalışmada da, kemoterapiyi takiben reproduktif kapasitenin korunduğu ve başarılı gebeliklerin görüldüğü gösterilmiştir.

Bu tez çalışmasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 1998-2017 yılları arasında tanı alan malign germ hücre

kanserli hastaların, demografik özellikleri ve sağkalım istatistiklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonunun Seçilimi

Bu tez çalışması; 1992-2017 yılları arası, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda malign germ hücre tümör tanısı alan hastalarda yürütülmüştür.

115 hastanın klinik özellikleri (yaş, medeni durum, parite, tümör belirteçleri, operasyon türü, başvuru şikayetleri, ek hastalıklar, sistemik hastalıklar, ailede kanser öyküsü, fertilite isteği,) operasyon bilgileri (uygulanan cerrahi prosedür, sitoredüksiyon optimizasyonu, asit varlığı, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar), patolojik bulguları (tümör çapı, histopatolojik tipi, evresi, metastaz varlığı), adjuvan tedavi modaliteleri (radyoterapi, kemoterapi, kemoterapi tipi) ve takip bilgileri (ilk tanı-son takip tarihleri, nüks varlığı, nüks tarihi, sekonder cerrahi gereksinimi, postoperatif gebelik durumu) irdelendi ve sağkalıma etkileri incelendi. Transfüzyon gerektirecek kadar kanama olması, barsak ve üriner sistem yaralanmaları, transfüzyon gerektirmeyen büyük damar yaralanmaları, anesteziye bağlı komplikasyonlar ile intraoperatif komplikasyonlar altında gruplandırıldı. Gözle görülür rezidü tümörün kalmadığı veya tümör nodüllerinin 1 cm' den küçük olduğu hastaların sitoredüksiyonu optimal olarak kabul edildi. Operasyon tarihinden itibaren, nüksün tespit edildiği ana kadar olan zaman, hastalıksız sağkalım olarak değerlendirildi. Buna göre, cerrahi prosedürün optimal olmayıp rezidü tümörün kaldığı hastalarda, operasyon sırasında tespit edilip çıkarılamayan uzak metastazları olanlarda ve hemen operasyon sonrasında yapılan görüntüleme yöntemlerinde tespit edilen uzak metastazları olanlarda, hastalıksız sağkalım sıfır olarak kabul edildi. Toplam sağkalım ise, patolojik tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım süreleri ay olarak belirtildi.

İrdelenen parametrelere baktığımızda, hastaların yaşı belirtildi. Parite; nullipar-multipar olarak sınıflandırıldı. Başvuru şikayetleri; karın ağrısı, kitle varlığı, anormal kanama, tesadüfi saptanma ve diğer olarak beş kategoride irdelendi. Ek hastalık öyküsü; ek hastalık var-ek hastalığı olmaması şeklinde 2 kategoride sınıflandırıldı. Aile öyküsü; ailede kanser öyküsü var- ailede kanser öyküsü yok şeklinde sınıflandırıldı. Fertilite isteği; fertilite isteği yok- fertilite isteği var olarak sınıflandırıldı. Cerrahi tipleri; Fertilite koruyucu cerrahi- TAH+BSO veya TAH+BSO+omentektomi+BPPALND-

restaging olarak dört kategoride sınıflandırıldı. İntraoperatif komplikasyonlar; Komplikasyon yok, Kanama, Üriner Sistem Yaralanması, Gastrointestinal Sistem Yaralanması ve Diğer olmak üzere beş kategoriye ayrılmıştır.

Adjuvan tedavi modaliteleri RT; var-yok, KT; var-yok olarak sınıflandırıldı. KT alanlarda KT tipi; BEP-BEP dışı olarak iki şekilde sınıflandırıldı. İlk tanı tarihi ile son takip tarihleri belirtildi. Postoperatif gebelik durumu; var-yok olarak değerlendirildi. Nüks varlığı; var-yok olarak değerlendirildi. Varsa nüks tarihi belirtildi.

Çalışmaya alınma kriterleri, 1992-2017 yılları arası, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda malign germ hücre tümör tanısı almak iken, çalışmadan çıkarılma kriterleri ise, çalışma için irdelenen değişkenlerdeki veri eksikliği olarak nitelendirilmiştir.

Çalışmaya 115 hasta alınmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences for Windows 20 (IBM SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Normal dağılıma uyan veriler, ortalama $\pm$ standart sapma ile ifade edilirken, normal dağılıma uymayan veriler ortanca ile gösterildi. Kategorik değişkenler ise yüzde (%) ile ifade edildi.

Sağkalım analizleri Kaplan-Meier testi ile yapıldı. Malign germ hücreli over tümörlerdeki gruplandırılmış risk faktörlerinin Toplam Sağkalım (OS) ve Hastalıksız Sağkalım (DFS) süreleri hem ortalama hem de ortanca cinsinden belirtilmiş olup, Log-Rank testi ile istatistiksel anlamlılık değerlendirildi.

Sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler, geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi. Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Sayı: 70, Karar No 16, 10/11/2017).

4. BULGULAR

Çalışmaya 115 hasta alınmış olup, hastaların yaş ortalaması 27.5 ± 14.3 'tür.

Tablo 3'de çalışma popülasyonunun klinik ve demografik özellikleri gösterilmiştir. Hastaların %60.9'u nullipar iken, hastaların en sık başvuru şikayeti karın ağrısı olarak bildirilmiştir. Hastaların %60'ı, tanı anında reproduktif dönemde dir.

Tablo 3. Çalışma Popülasyonunun Klinik ve Demografik Özellikleri

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Medeni Durum		
Evli	58	50.4
Bekar	57	49.6
Parite		
Nullipar	70	60.9
Parite (+)	45	39.1
Başvuru Şikayeti		
Ağrı	54	47.0
Ele Gelen Kitle	27	23.5
Anormal Kanama	8	7.0
Tesadüfen Saptanan	8	7.0
Diğer	18	15.5
Ek Hastalık Öyküsü		
Sistemik Hastalık Yok	84	73.0
Sistemik Hastalık Var	31	27.0
Ailede Kanser Öyküsü		
Yok	92	80.0
Var	23	20.0
Ailede kanser Türü		
Meme	9	37.5
Uterus	7	29.2
Yumurtalık	3	12.5
Diğer	5	20.8
Doğurganlık/ Menapozal Dönem		
Prepubertal	3	2.6
Adölesan	28	24.3
Reproduktif Dönem	69	60.0
Perimenapozal Dönem	5	4.3
Postmenapozal Dönem	10	8.7

Hastaların % 49.6'sında (n:57) herhangi bir tümör marker artışı saptanmaz iken, hastaların %17.4'ünde AFP artışı, %16.5'unda Ca.125 artışı gözlenmiştir. Tümör lokalizasyonları incelendiğinde, bilateral tümör sıklığı %13'tür. Çalışma grubunun tümörlerinin karakteristik özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. MOGHT Hastalarının Karakteristik Özellikleri

	Sayı	Yüzde
Tümör Marker Artış Durumu		
Artış Yok	57	49.6
AFP Artışı	20	17.4
LDH Artışı	8	7.0
β -hCG Artışı	4	3.5
Ca.125 Artışı	19	16.5
AFP + β -hCG Artışı	1	0.9
AFP + Ca 125 Artışı	4	3.5
β -hCG + Ca 125 Artışı	2	1.7
Lokalizasyon		
Sağ	52	45.2
Sol	48	41.7
Bilateral	15	13.0
Grade		
Yok, Belirtilmemiş	27	23.5
İyi (grade 1)	48	41.7
Intermediate (grade 2)	12	10.4
Kötü (grade 3)	28	24.3
Fertilite İstemi		
Yok	36	31.3
Var	79	68.7
Cerrahi Tipi		
Fertilite Koruyucu Cerrahi (USO±BPPALND±Omentektomi)	55	47.8
TAH+BSO	5	4.3
TAH+BSO+Omentektomi+BPPALND	33	28.7
Restaging	22	19.2
Lenfadenektomi		
Yapılmadı	35	30.4
PLND	9	7.8
PPALND	71	61.7

Tanı Anındaki Metastaz		
Yok	69	60.0
Lenf nodu metastazı	15	13.0
Uzak Metastaz	1	0.9
Periton Metastazı	9	7.8
LN+Uzak Metastaz+Periton Metastazı	5	4.3
LN+ Periton Metastazı	16	13.9
Frozen ve Final Patoloji Kıyaslanması		
	Frozen	Final Patoloji
Disgerminom	29	29
İmmatur teratom	19	28
Mikst Germ Hücreli Tümör	8	8
Gonadoblastom	2	2
Endodermal Sinüs Tümörü	9	9
İntraoperatif Komplikasyon		
Komplikasyon Yok	88	76.5
Kanama	22	19.1
Üriner Sistem Yaralanması	0	0.0
GİS Yaralanması	0	0.0
Diğer	5	4.4

Hastaların %53'ü (n:61) Evre 1 olarak tanı alırken, Evre 2 tanısı alan hasta sayısı 19'dur (%16.5). Evre 3 tanısı alan 29 hasta varken (%25.2) evre 4 tanısı alan hasta sayısı 6'dır (%5.2). Hastaların %34.8'i disgerminom tanısı alırken (n:40), immatür teratom tanısı alan 37 hasta vardır. Endodermal sinüs tümör tanılı 16 hasta (%13.9) varken, mikst tümör tanılı 17 hasta (%14.8) vardır. Çalışma popülasyonunda ovaryan koryokarsinom tanısı alan hasta yoktur. Gonadoblastom tanılı 2, embriyonel karsinom tanılı 3 hasta vardır. Postmenapozal dönemdeki hastaların (n:8) % 62.5'i mikst germ hücre tanısı almıştır.

76 Hastanın frozen ve final patoloji sonuçları karşılaştırıldı. 29 disgerminom, 8 mikst germ hücreli tümör, 9 endodermal sinüs tümörü ve 2 gonadoblastom histopatolojisine sahip hastaların frozen sonucu ve final patoloji sonuçları arasında fark saptanmamış olup, 28 immatür teratom tanılı hastanın 9 tanesinde frozen tanısı matur teratom iken final patoloji immatur teratom olarak gelmiştir. % 32 oranındaki bu fark, bir çok olguda operasyonda çıkarılan büyük matür teratom ile uyumlu kitlenin içindeki

küçük immatur alanların saptanması ve bazen bu alanların frozen kesitlerine denk gelmemesi ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmada 5 hasta radyoterapi alırken, 110 hastada radyoterapi uygulanmamıştır. Kemoterapi alan 89 hasta varken kemoterapi almayan hasta sayısı 22dir (%20). Kemoterapi rejimleri incelendiğinde; kemoterapi alan hastanın 78'u tek BEP tedavisi almışken, kombinasyon kemoterapisinde paclitaxel alan 11 hasta vardır.

Hastaların % 17.3'ünde (n=20) nüks saptanmıştır. 16 hastada pelvis nüksü görülürken, 1 hastada akciğer, 3 hastada ise çoklu lokalizasyonda nüks saptanmıştır.

Diğer intraoperatif komplikasyonlarda ise; 2 hastada transfüzyon gerektirmeyen büyük damar yaralanması, 3 hastada ise anesteziye bağlı komplikasyonlar görülmüştür. Anesteziye bağlı komplikasyon görülen 3 hastanın 1'inde anestezik ilaca bağlı gelişen cilt reaksiyonu görülürken, 2 hastada kardiyoloji bölümü ile takip edilen kardiyak problemler görülmüştür.

Malign germ hücreli tümör nedenli yaşamını kaybeden hasta sayısı 31, başka bir nedenden dolayı yaşamını kaybeden hasta sayısı 7'dir.

Fertilite istemi olan 79 hastadan sadece 55 tanesine fertilite koruyucu cerrahi yapılmıştır. Fertilite koruyucu cerrahi yapılan 55 hastanın 19'unda (%34.5) postoperatif dönemde gebelik meydana gelmiştir. Gebelik oluşan hastalardan 3 tanesinin gebeliği erken haftalarda düşükle sonuçlanmış, 1 tanesinde erken doğum nedeni ile bebek eksitus olmuş, 9 tanesinde tek, canlı ve sağlıklı doğum gerçekleşmiş, 6 hastada ise birden fazla canlı doğum olmuştur. Postoperatif gebelik olan hastaların takibi sırasında nüks gelişen hasta olmamıştır.

Risk faktörlerine göre ortalama ve ortanca OS ve DFS Süreleri Tablo 5'de gösterilmiştir

Tablo 5. Risk Faktörlerine Göre Ortalama ve Ortanca OS ve DFS Süreleri

Risk Faktörü	Exitus /Yaşayan	% Yaşayan	OS			DFS		
			Ortalama (Ay)	Ortanca (Ay)	p*	Ortalama (Ay)	Ortanca (Ay)	p*
Parite								
Nullipar	19/51	%72.50	131.07	270.00		172.70	270.00	
Parite (+)	19/26	%57.80	184.84	181.00	0.083	98.40	63.00	0.046
Sistemik Hastalık Öyküsü								
Hastalık (-)	17/67	%77.10	196.34	270.00		167.86	270.00	
Hastalık (+)	19/12	%38.70	99.04	63.00	<0.001	86.09	49.00	0.005
Ailede Kanser Öyküsü								
Öykü (-)	25/66	%72.50	182.90	270.00		160.48	270.00	
Öykü (+)	13/11	%43.50	117.51	72.00	0.037	93.51	49.00	0.058
Lokalizasyon								
Sağ	13/38	%74.50	178.54			148.90		
Sol	16/33	%66.70	178.33	207.00		145.54	154.00	
Bilateral	9/6	%40.00	75.11	28.00	0.012	74.52	28.00	0.188
Grade								
Yok, Belirtilmemiş	6/20	%76.90	158.68	207.00		145.19	154.00	
İyi	8/40	%83.30	224.67	270.00		192.60	270.00	
Intermediate	4/9	%66.70	67.66			44.41	28.00	
Kötü	20/8	%28.60	59.58	18.00	<0.001	46.85	13.00	<0.001
Fertilite İstemi								
Fertilite İstemi Yok	19/17	%44.40	108.28	72.00		88.49	49.00	

Fertilite İstemi Var	10/69	%76.90	196.92	270.00	0.001	173.43	270.00	0.006
Lenfadenektomi								
Lenfadenektomi (-)	4/31	%88.60	239.62	270.00		209.793	270.00	
PLND	3/6	%66.70	175.50	152.00		144.77		
P+PALND	32/39	%55.70	122.33	125.00	0.003	98.81	59.00	0.006
Sitoredüksiyon								
Optimal Cerrahi (-)	17/6	%22.70	50.46	16.00		25.88	8.00	
Optimal Cerrahi (+)	21/71	%77.20	195.56	270.00	<0.001	171.66	207.00	<0.001
Cerrahi Evre								
Evre 1	4/57	%93.40	253.30	270.00		223.52	270.00	
Evre 2	6/12	%63.20	137.20	207.00		118.41	207.00	
Evre 3	8/22	%21.40	66.77	25.00		38.17	12.00	
Evre 4	5/1	%16.70	45.79	16.00	<0.001	38.70	13.00	<0.001
Histopatolojik Alt Tür								
Disgerminom	12/28	%70.00	190.99	270.00		171.18	270.00	
İmmatür Teratom	4/33	%89.20	183.36			161.85		
Endodermal Sinüs Tümör	7/8	%53.30	103.18	172.00		63.61	24.00	
Mikst Germ Hücreli Tümör	13/4	%23.50	58.64	11.00	<0.001	50.44	9.00	<0.001
Nüks Varlığı								
Nüks Yok	10/85	%89.47	228.17	270.00		228.17	270.00	
Nüks Var	15/5	%33.33	79.93	36.00	<0.001	22.43	12.00	<0.001
TOPLAM	38/77	%67.00	167.23	181.00		143.58	142.00	
*p: Log Rank Test								

Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların 5 yıllık sağkalım yüzdesi % 55.70 olarak saptanmıştır. Sistemik Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu yapılan 9 hastanın 5 yıllık sağkalım yüzdesi %66.70 olarak bulunmuştur. PALND yapılan hastaların hem OS hem de DFS'leri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur (OS: $p:0.003$; DFS: $p:0.006$)

Çalışmaya alınan hastaların evreleri arttıkça hem OS hem de DFS'leri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (OS ve DFS için $p<0.001$).

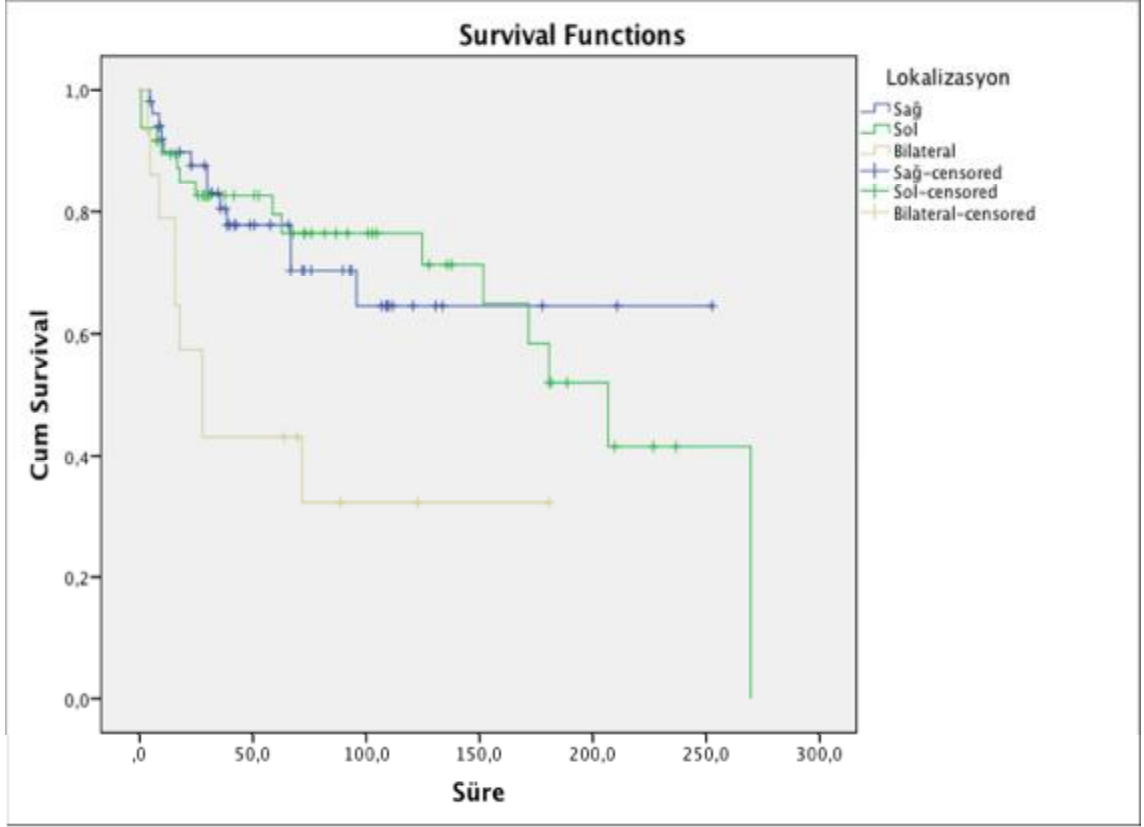
Optimal cerrahi yapılan hastaların OS ve DFS süreleri, optimal cerrahi uygulanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksektir (OS ve DFS için $p<0.001$)

Histopatolojik alt türlere göre OS ve DFS süreleri karşılaştırıldığında; mikst germ hücreli tümör tanılı hastaların hem OS hem de DFS sürelerinin diğer alt türlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktür. (OS ve DFS için $p<0.001$).

Fertilite Koruyucu Cerrahi (FKC) uygulanan 55 hastanın 52'sinde (%92.85) 5 yıllık sağkalım görülürken, fertilite koruyucu cerrahi uygulanmayan 60 hastada 5 yıllık sağkalım oranı % 41.66 olarak saptanmıştır. Fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastaların 5 yıllık toplam sağkalım süreleri ile, fertilite koruyucu cerrahi uygulanmayan hastaların toplam sağkalım süreleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (FKC_{OS}:258.66; Diğer_{OS}: 101.28; $p:0.00$). Fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastaların hastalıksız sağkalım süreleri, fertilite koruyucu cerrahi uygulanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksektir (FKC_{DFS}:227.30 Diğer_{OS}:93.62; $p:0.00$)

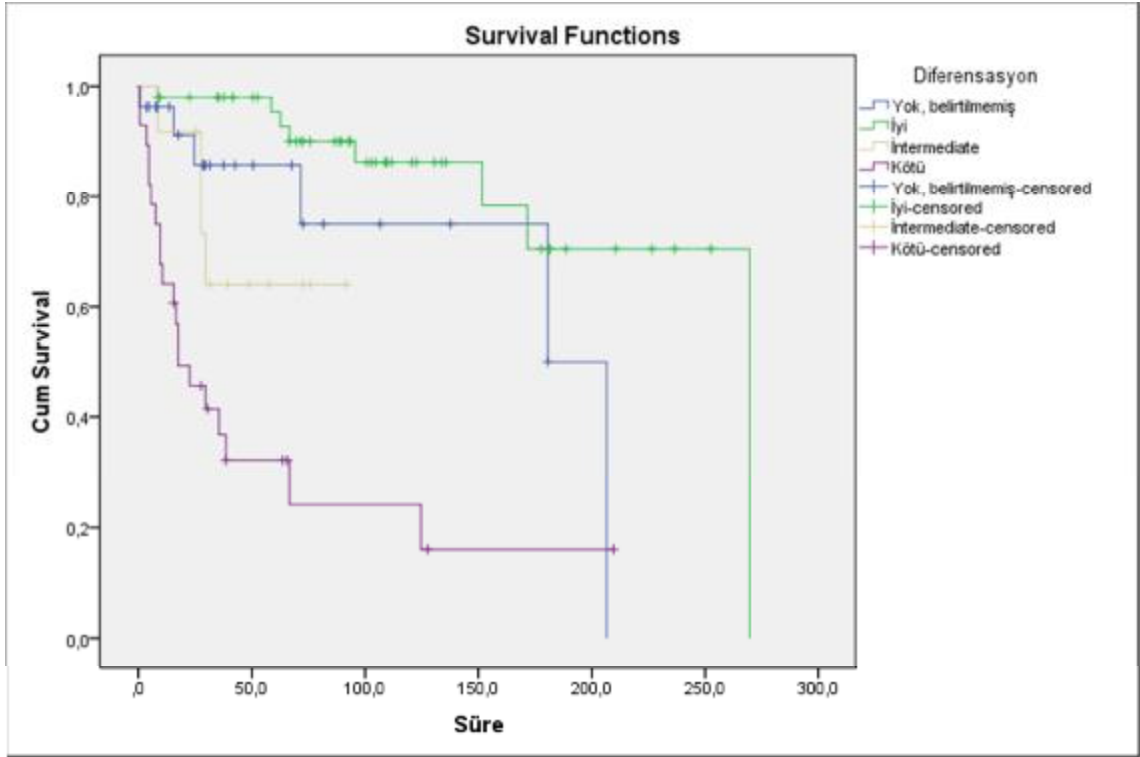
Çalışmaya alınan 115 hastanın 5 yıllık sağkalımı %74.00'dır. Bu hastaların OS değerlerinin ortalaması 167.23 ay iken, DFS sürelerinin ortalaması 143.58'dir. Ortalama takip süresi 71.04 ay'dır.

Tümör lokalizasyonuna göre toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; bilateral yerleşimli tümörü olan hastaların toplam sağkalım süresinin, unilateral yerleşimli tümörü olan hastaların toplam sağkalım süresine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük olduğu bulunmuştur. ($X_{Bilateral(+)}$: 75.11 ± 20.98 , $X_{Sağ(+)}$: 178.54 ± 17.64 , X_{Sol} : 178.33 ± 18.30 ; $p:0.012$). Tümör lokalizasyonu ile toplam sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 1'de gösterilmiştir.



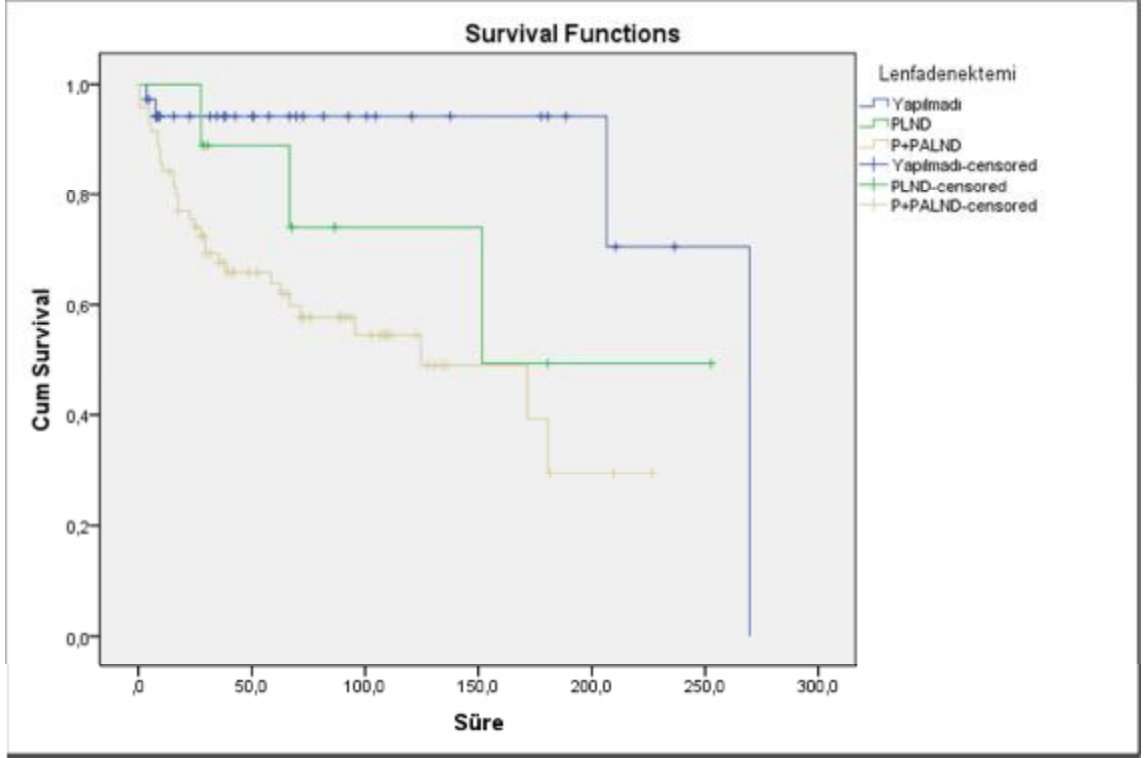
Şekil 1. Tümör Lokalizasyonu ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Tümör diferansiasyonuna göre toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; tümör diferansiasyonu kötü olan hastaların toplam sağkalım süresinin, diğer hastaların toplam sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. ($X_{Kötü(+)}: 59.58 \pm 16.14$, $X_{Yok, Belirtilmemiş(+)}: 158.68 \pm 20.60$, $X_{İyi}: 224.67 \pm 16.36$; $X_{Intermediate}: 67.66 \pm 9.84$ $p < 0.001$). Tümör diferansiasyonu ile toplam sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 2’de gösterilmiştir.



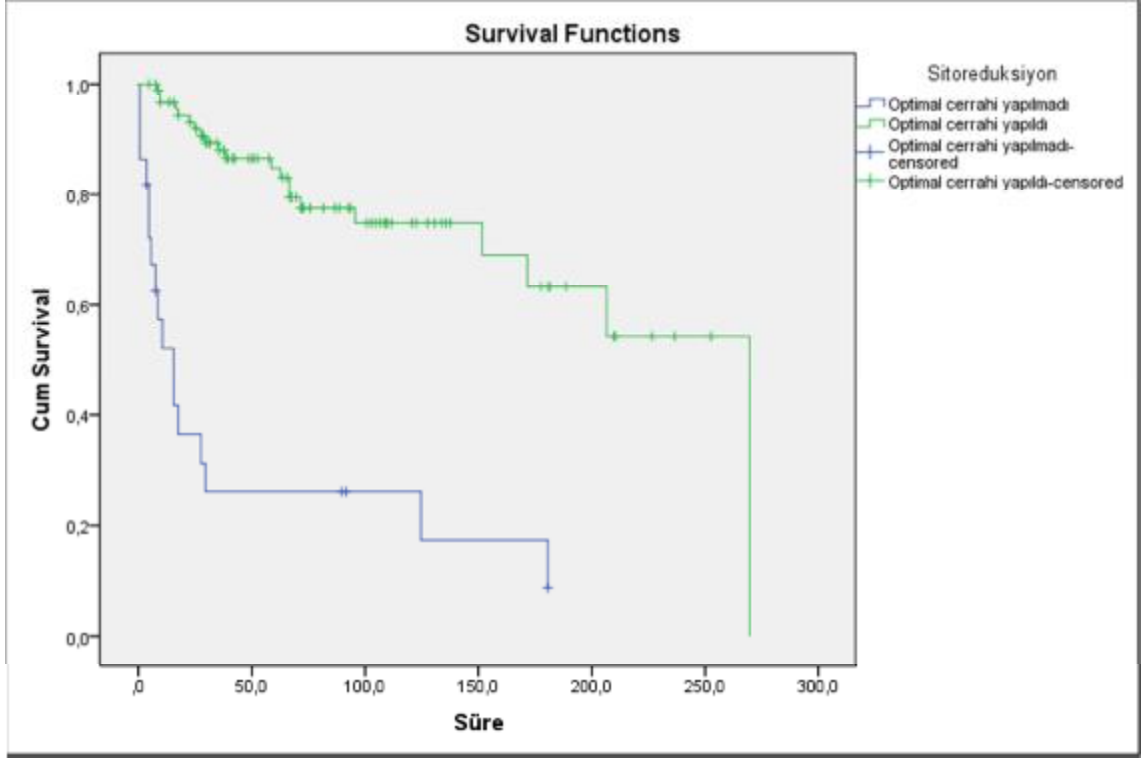
Şekil 2. Tümör Diferansiasyonu ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Lenfadenektomi ile hastaların toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; P+PALND uygulanan hastaların toplam sağkalım süresinin (98.8 ± 13.5), diğer hastaların toplam sağkalım sürelerine (144.77 ± 40.34) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Lenfadenektomi(-): 209.79 ± 23.02 p:0.006). Lenfadenektomi türü ile toplam sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 3'te gösterilmiştir.



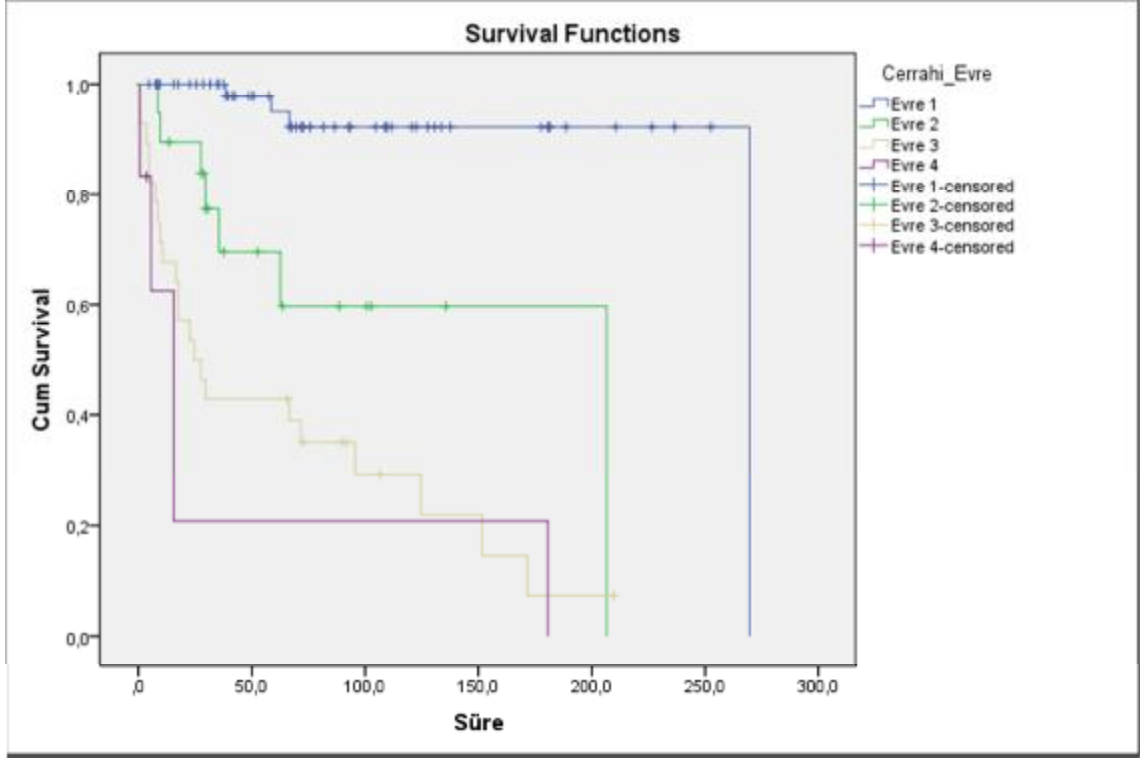
Şekil 3. Lenfadenektomi Türü ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Sitoredüksiyon ile hastaların toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; optimal cerrahi uygulanmayan hastaların toplam sağkalım süresinin, optimal cerrahi uygulanan hastaların toplam sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. ($X_{\text{OptimalCerrahi(-)}}:25.88\pm11.51$, $X_{\text{OptimalCerrahi(+)}}:171.66\pm15.16$, $p:0.006$). Sitoredüksiyon ile toplam sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 4’de gösterilmiştir.



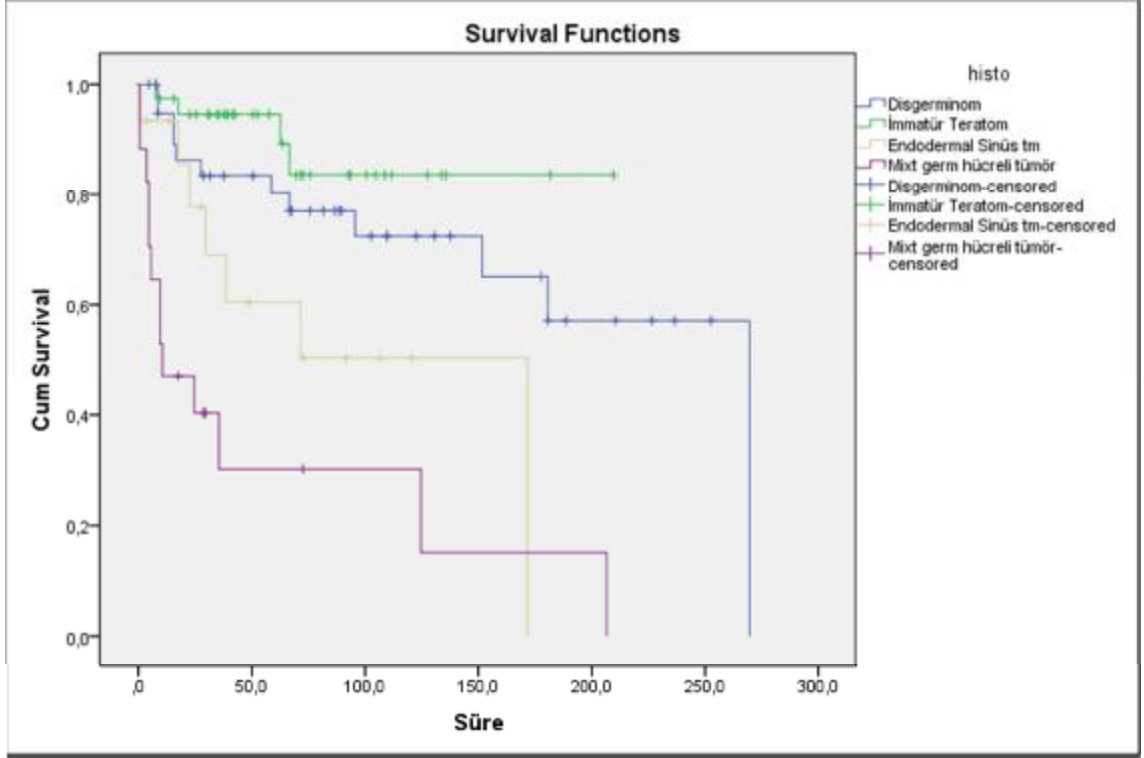
Şekil 4. Sitoreduksiyon ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Cerrahi evre ile hastaların toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; Evre 3 hastaların toplam sağkalım süresinin, Evre 4 hastalarının toplam sağkalım süresine göre daha az olduğu, Evre 3 ve Evre 4 hastaların toplam sağkalım sürelerinin, Evre 1 ve Evre 2 hastaların toplam sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. ($X_{\text{Evre1}}: 253.30 \pm 10.72$, $X_{\text{Evre2}}: 137.20 \pm 24.80$, $X_{\text{Evre3}}: 66.77 \pm 13.75$, $X_{\text{Evre4}}: 45.79 \pm 35.21$; $p < 0.001$). Cerrahi evre ile toplam sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 5'te gösterilmiştir.



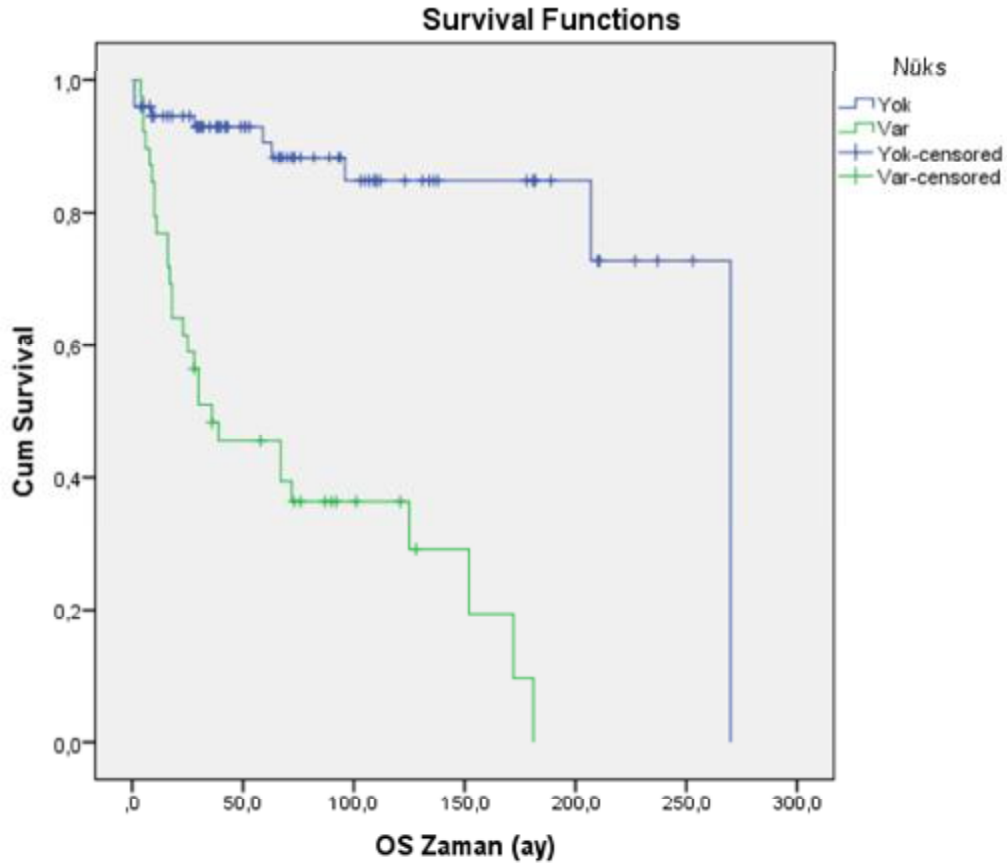
Şekil 5. Cerrahi Evre ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Histolojik alt tür ile hastaların toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; Mikst germ hücreli tümör tanılı hastaların toplam sağkalım süresinin, diğer hastaların toplam sağkalım süresine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. ($X_{\text{Mikst}}: 50.44 \pm 21.38$, $X_{\text{Endodermal}}: 103.18 \pm 22.18$, $X_{\text{Disgerminom}}: 190.93 \pm 20.13$, $X_{\text{Immatürteratom}}: 183.36 \pm 12.51$; $p < 0.001$). Histolojik alt tür ile toplam sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 6'da gösterilmiştir.



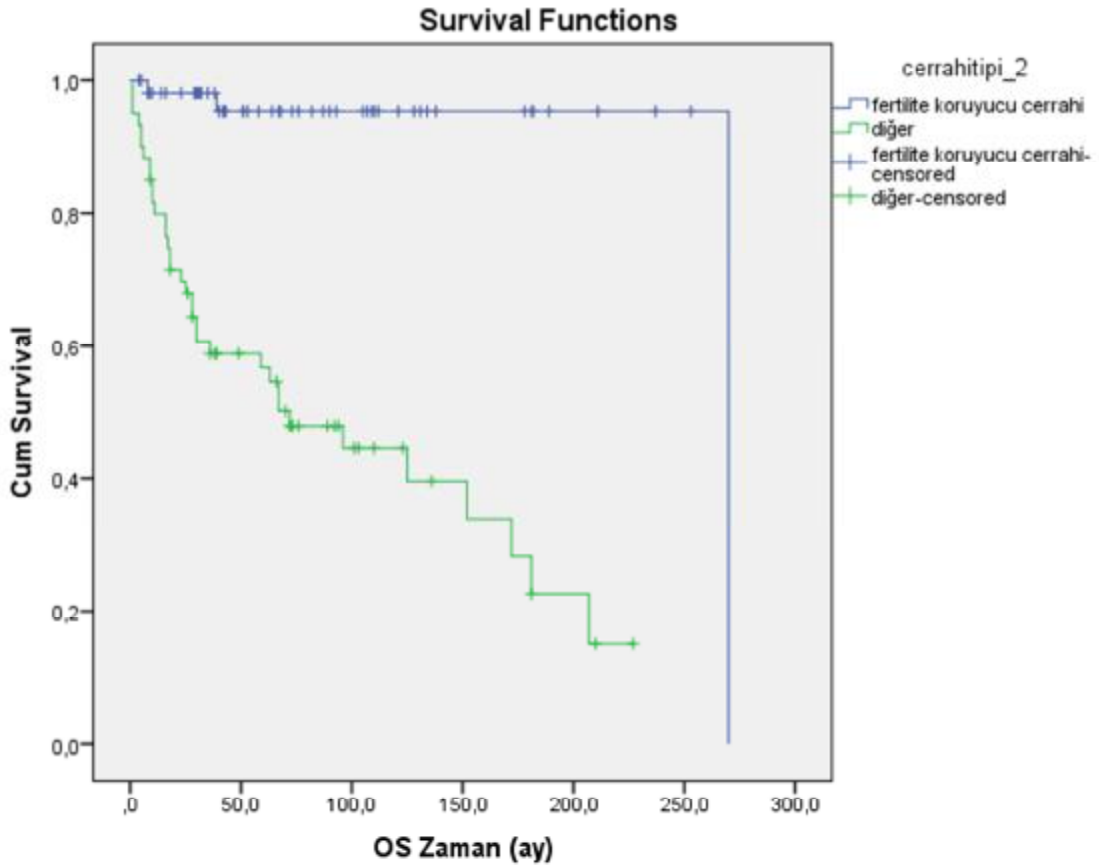
Şekil 6. Histolojik Alt Tür ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Hastalık nüksü ile hastaların toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; Nüks görülen hastaların toplam sağkalım süresinin, nüks görülmeyen hastaların toplam sağkalım süresine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. ($X_{Nüks(+)}: 73.93 \pm 11.66$, $X_{Nüks(-)}: 228.17 \pm 13.82$; $p < 0.001$). Nüks ile toplam sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 7’de gösterilmiştir.



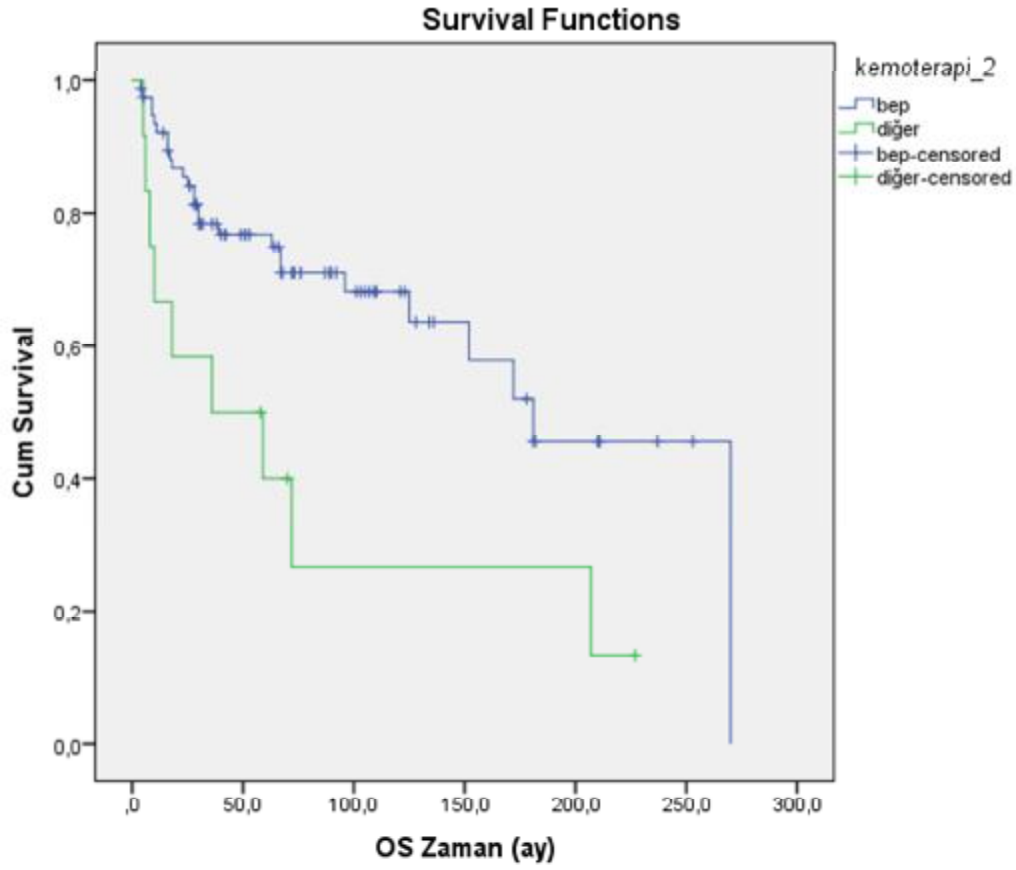
Şekil 7. Nüks ile Toplam Sağkalım Arasındaki İlişki

Fertilite koruyucu cerrahi veya diğer cerrahi işlemlere göre toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastaların toplam sağkalım süresi diğer cerrahi işlemlerin uygulandığı hastaların toplam sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur. ($X_{FKC(+)}:258.66 \text{ ay} \pm 9.65$, $X_{FKC(-)}:101.28 \text{ ay} \pm 12.48$; $p:0.00$). Fertilite koruyucu cerrahi ile diğer cerrahi işlemlerin toplam sağkalım süreleri (OS) arasındaki ilişki Şekil 8’de gösterilmiştir.



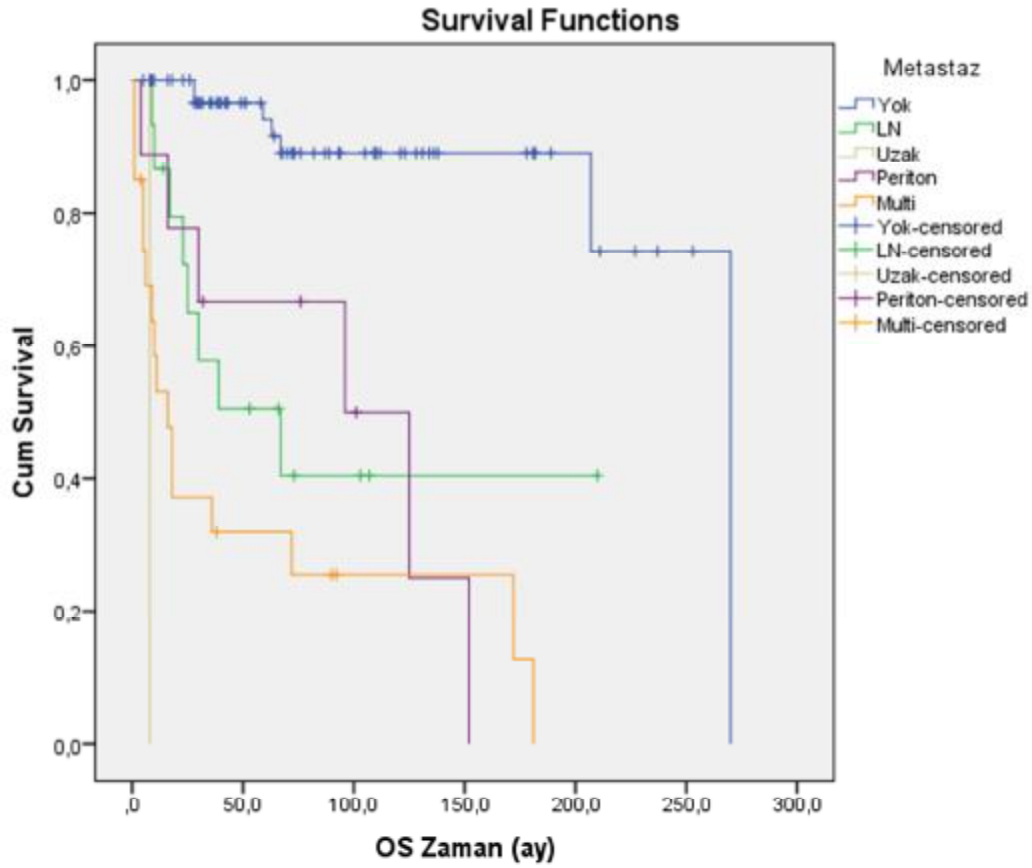
Şekil 8. Fertilite Koruyucu Cerrahi ile Diğer Cerrahi Türlerinin Toplam Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki

Birinci basamak KT rejimi olarak BEP alan hastalar ile diğer kemoterapötik ajanlarla tedavi olan hastaların toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; BEP alan hastaların toplam sağkalım süreleri, diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzundur ($X_{BEP(+)}: 170.11 \text{ ay} \pm 15.93$, $X_{BEP(-)}: 80.28 \text{ ay} \pm 26.86$; $p: 0.008$). İlk KT türü BEP olan hastalar ile diğer kemoterapötik rejimler ile tedavi olan hastaların toplam sağkalım süreleri (OS) arasındaki ilişki Şekil 9’da gösterilmiştir.



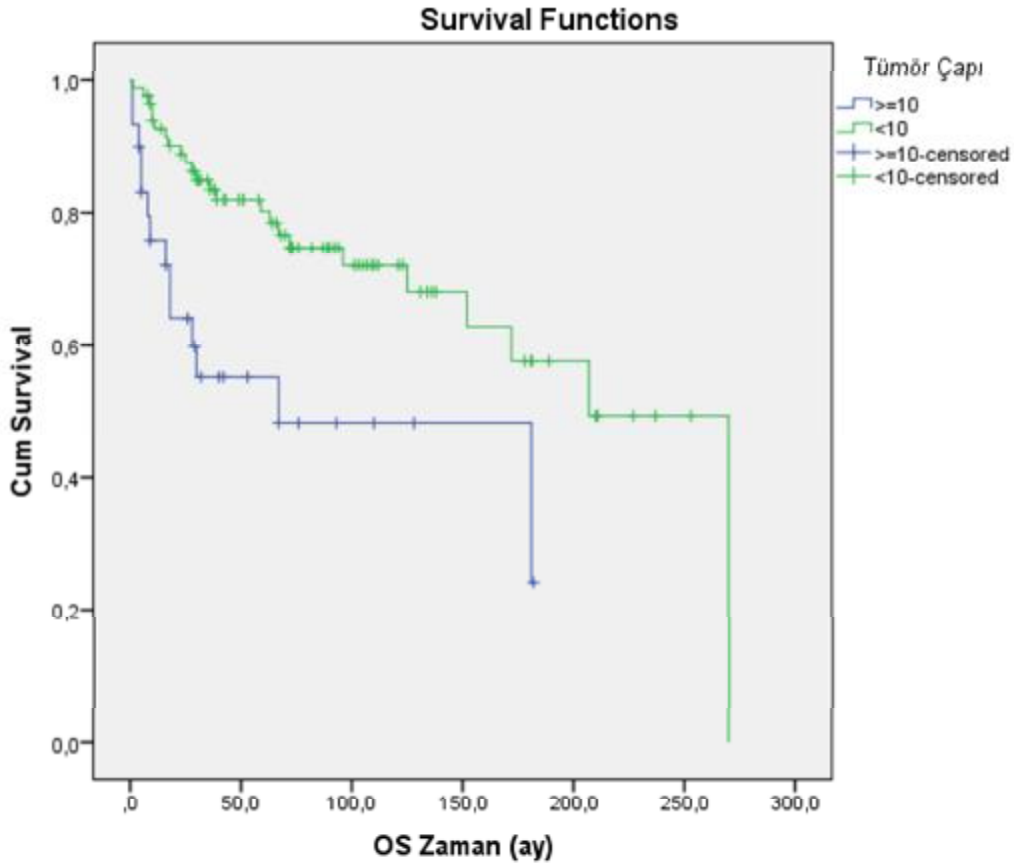
Şekil 9. İlk KT Türü BEP Olan Hastalar İle Diğer Kemoterapötik Ajanların Kullanıldığı Hastaların ile Toplam Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki

Metastaz varlığında göre, toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde, uzak metastazı olan hastaların sağkalım süreleri, diğer metastazlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde kısadır ($X_{\text{Lenf Nodu}}: 102.65 \text{ ay} \pm 24.92$; $X_{\text{Uzak}}: 8.00 \text{ ay} \pm 0.00$; $X_{\text{Periton}}: 90.80 \text{ ay} \pm 21.07$; $X_{\text{Multi (LN+ Uzak , LN+Periton,LN+Periton+Uzak)}}: 56.86 \text{ ay} \pm 17.28$; $p: 0.000$). Metastaz ile toplam sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 10'da gösterilmiştir.



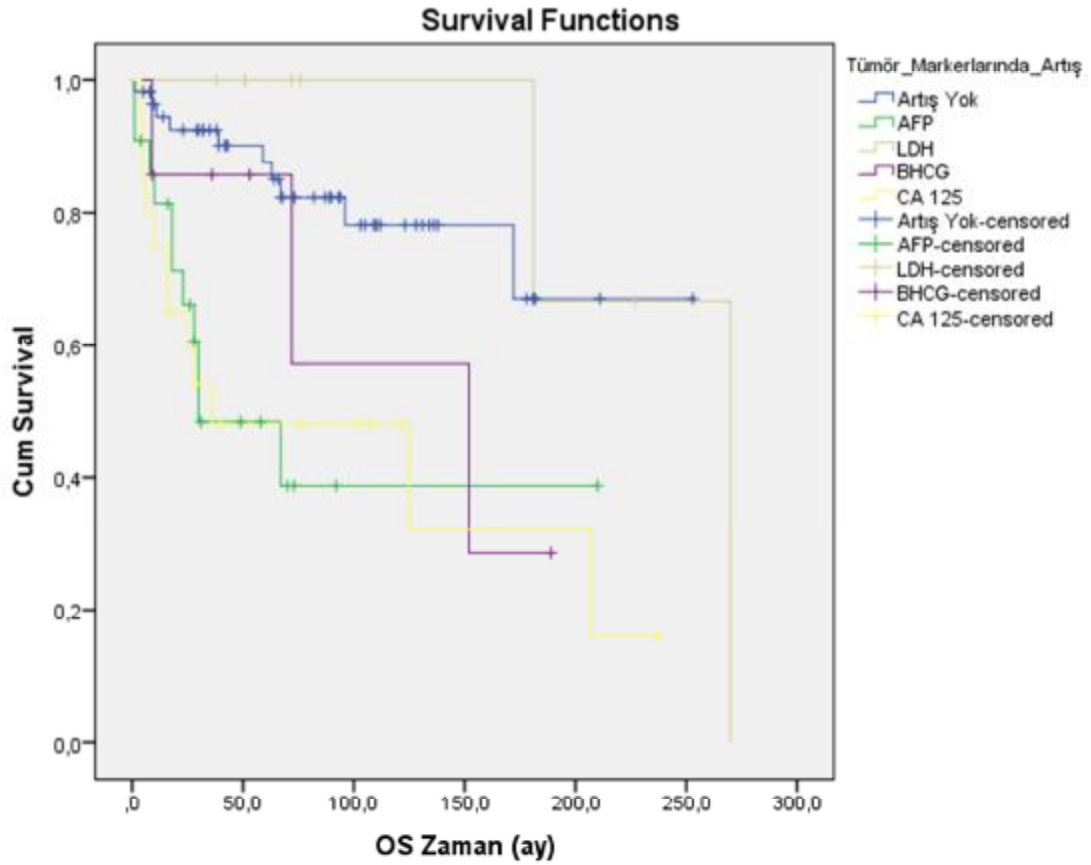
Şekil 10. Metastaz Varlığı ile Toplam Sağkalım Arasındaki İlişki

Tümör çapına göre, toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde, tümör çapı 10 cm'den büyük ve eşit olan hastaların OS sürelerinin, tümör çapı 10 cm altı olan hastaların OS sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktür. uzak metastazı olan hastaların sağkalım süreleri, diğer metastazlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde kısadır ($X_{\text{Çap} \geq 10 \text{cm}}: 98.04 \text{ ay} \pm 16.81$; $X_{\text{Çap} < 10 \text{cm}}: 183.00 \text{ ay} \pm 15.00$; $p < 0.001$). Tümör çapı ile OS arasındaki ilişki Şekil 11'de gösterilmiştir.



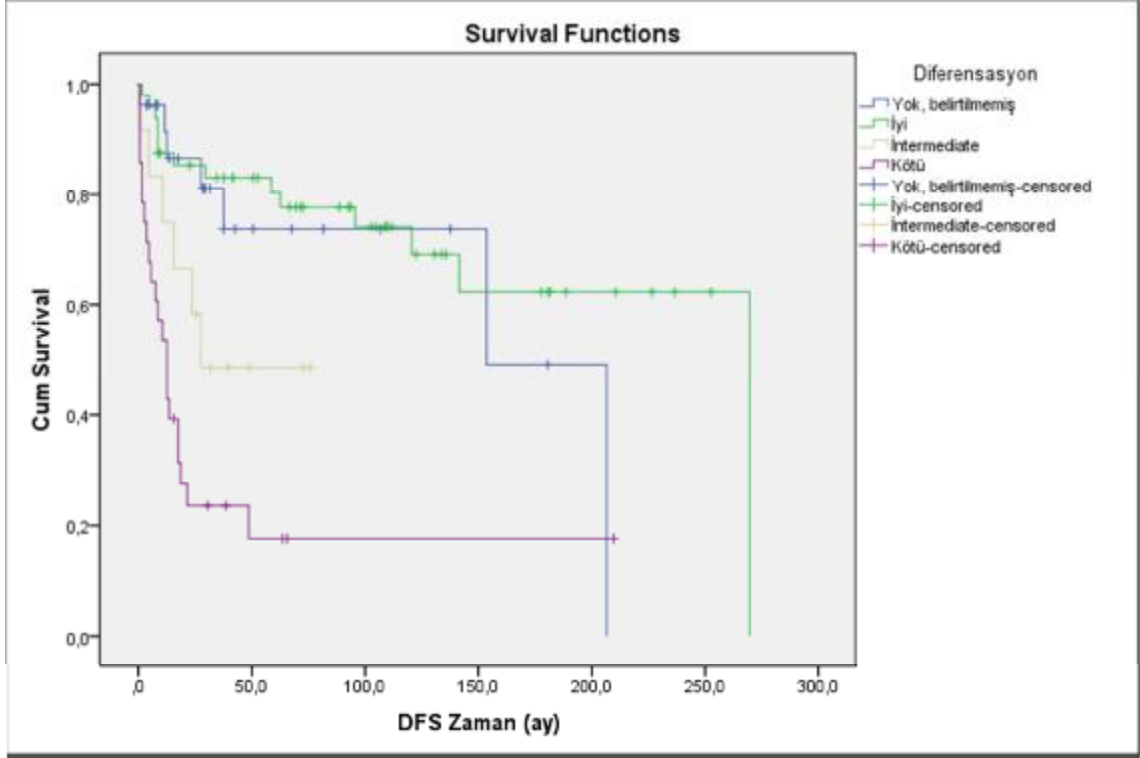
Şekil 11. Tümör Çapı İle Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Tümör belirteçlerindeki artışa göre, OS süreleri incelendiğinde; AFP artışı olan bireylerin toplam sağkalım süreleri, diğer belirteçlerin artış gösterdiği bireylerin toplam sağkalım sürelerine göre anlamlı biçimde düşüktür ($X_{\text{ArtışYok}}$: 199.29 ay $\pm$ 15.21; X_{AFP} : 97.04 ay $\pm$ 22.66; X_{LDH} : 240.33 $\pm$ 34.25; $X_{\beta\text{-hCG}}$: 119.28 $\pm$ 29.55; X_{Ca125} : 99.45 $\pm$ 23.97; $p < 0.001$). Tümör belirteçlerindeki artış ile OS arasındaki ilişki Şekil 12’de gösterilmiştir.



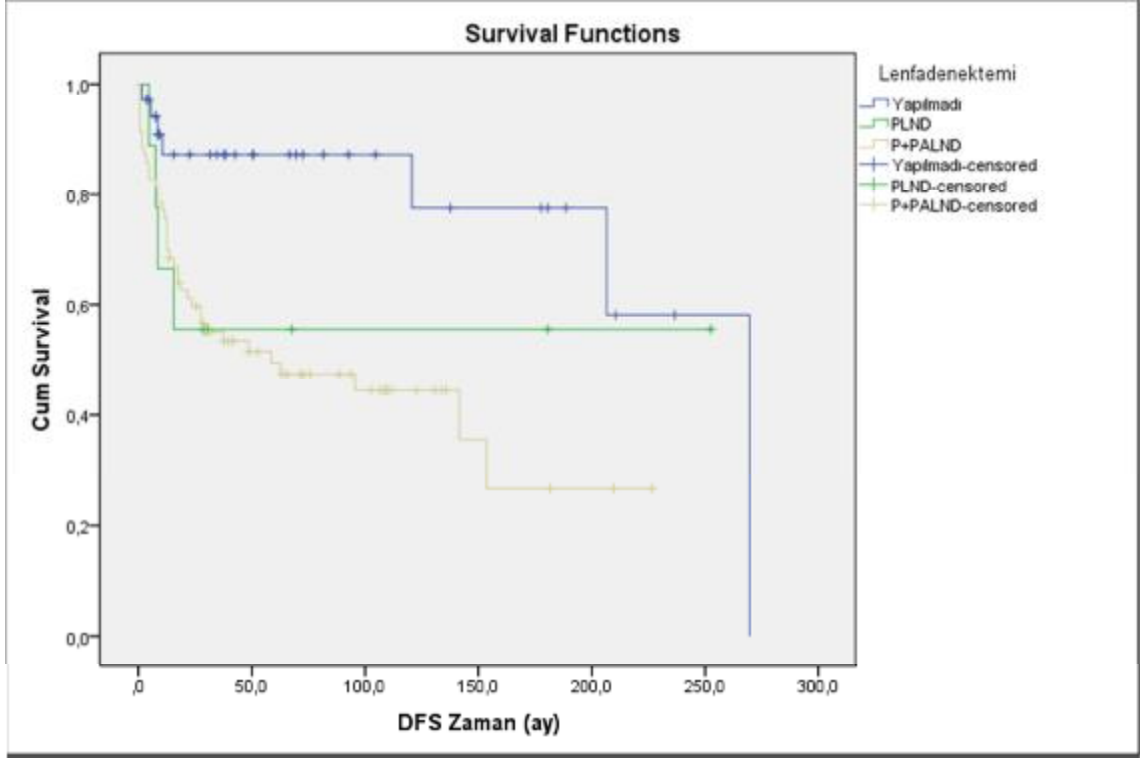
Şekil 12. Tümör Belirteçlerindeki Artış ile Toplam Sağkalım Arasındaki İlişki

Tümör diferansiasyonuna göre, DFS süreleri değerlendirildiğinde; tümör diferansiasyonu kötü olan hastaların hastalıksız sağkalım süresinin, diğer hastaların hastalıksız sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. ($X_{Kötü(+)}$: 46.85 ± 15.58 , $X_{Yok, Belirtilmemiş(+)}$: 145.19 ± 22.04 , $X_{İyi}$: 192.60 ± 18.75 ; $X_{Intermediate}$: 44.41 ± 9.23 $p < 0.001$). Tümör diferansiasyonu ile hastalıksız sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 13’de gösterilmiştir.



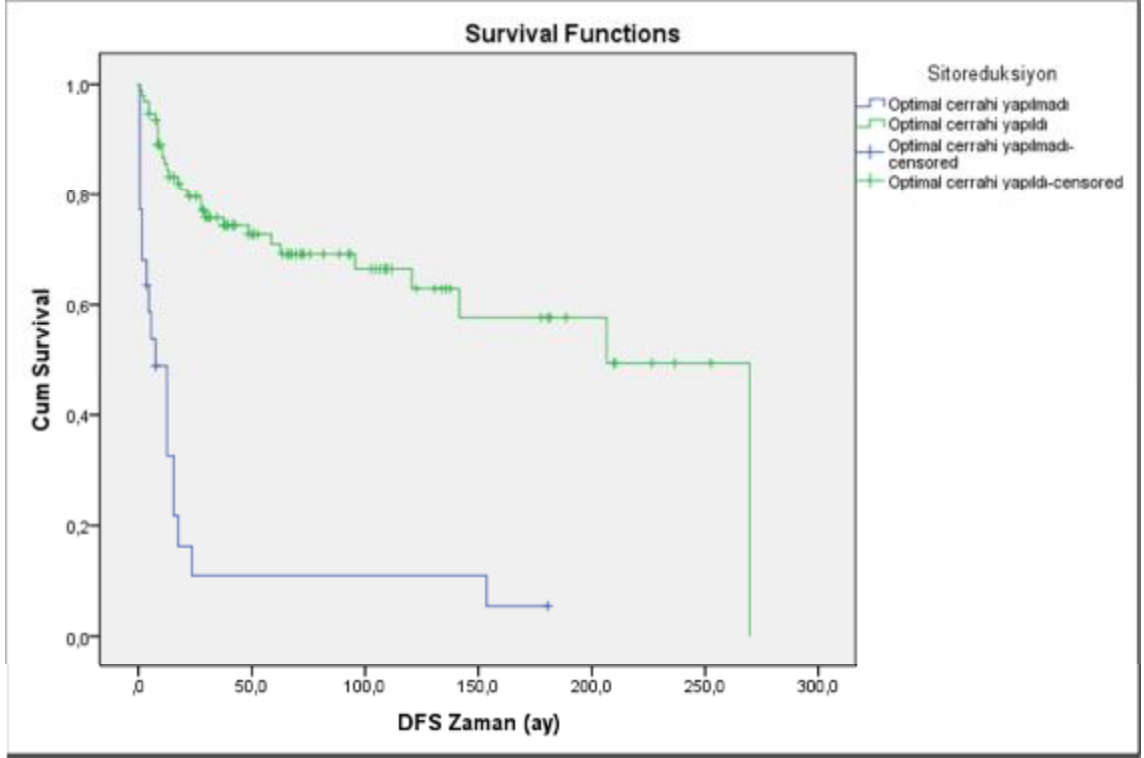
Şekil 13. Tümör Diferansiasyonu ile Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Lenfadenektomi ile hastaların hastalıksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; P+PANLD uygulanan hastaların hastalıksız sağkalım süresinin, diğer hastaların hastalıksız sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. ($X_{P+PANLD}$: 98.81 ± 13.52 , $X_{PNLD(+)}$: 144.77 ± 40.34 , $X_{Lenfadenektomi(-)}$: 209.79 ± 23.02 p:0.006). Lenfadenektomi ile hastalıksız sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 14’de gösterilmiştir.



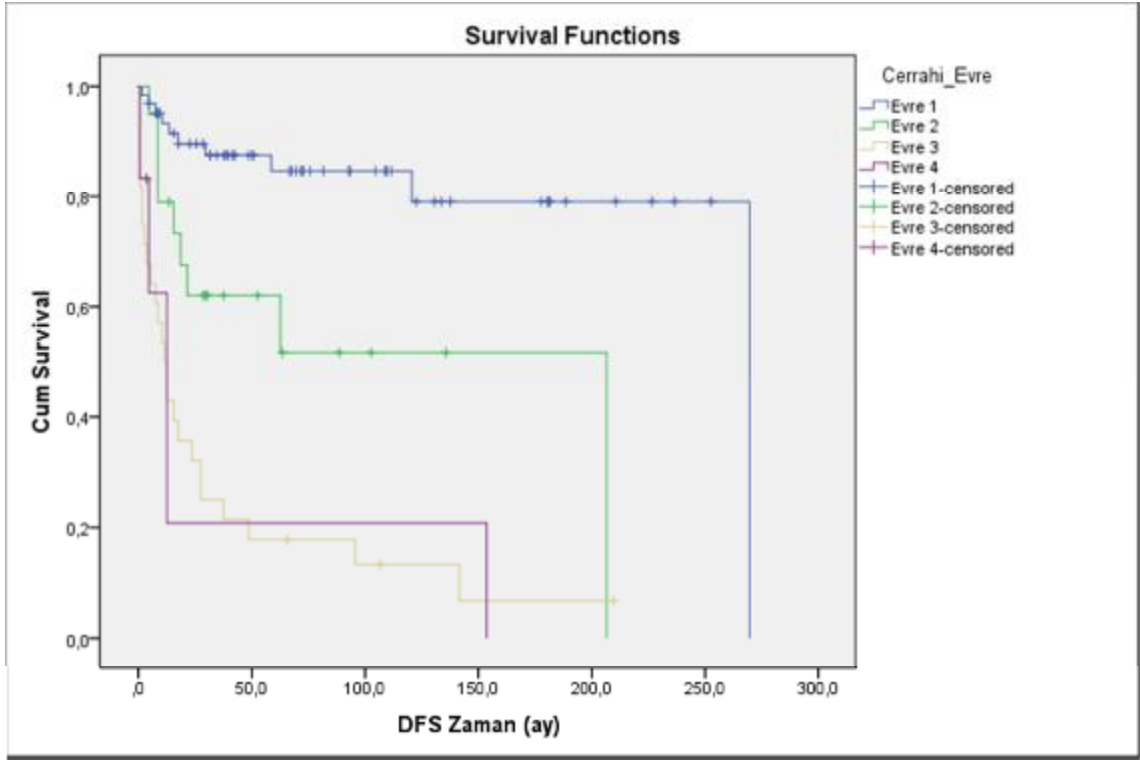
Şekil 14. Lenfadenektomi ile Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Sitoredüksiyon ile hastaların hastalıksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; optimal cerrahi uygulanmayan hastaların hastalıksız sağkalım süresinin, optimal cerrahi uygulanan hastaların hastalıksız sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. ($X_{\text{OptimalCerrahi(-)}}$: 25.88 ± 11.51 , $X_{\text{OptimalCerrahi(+)}}$: 171.66 ± 15.16 , $p < 0.001$). Sitoredüksiyon ile hastalıksız sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 15’de gösterilmiştir.



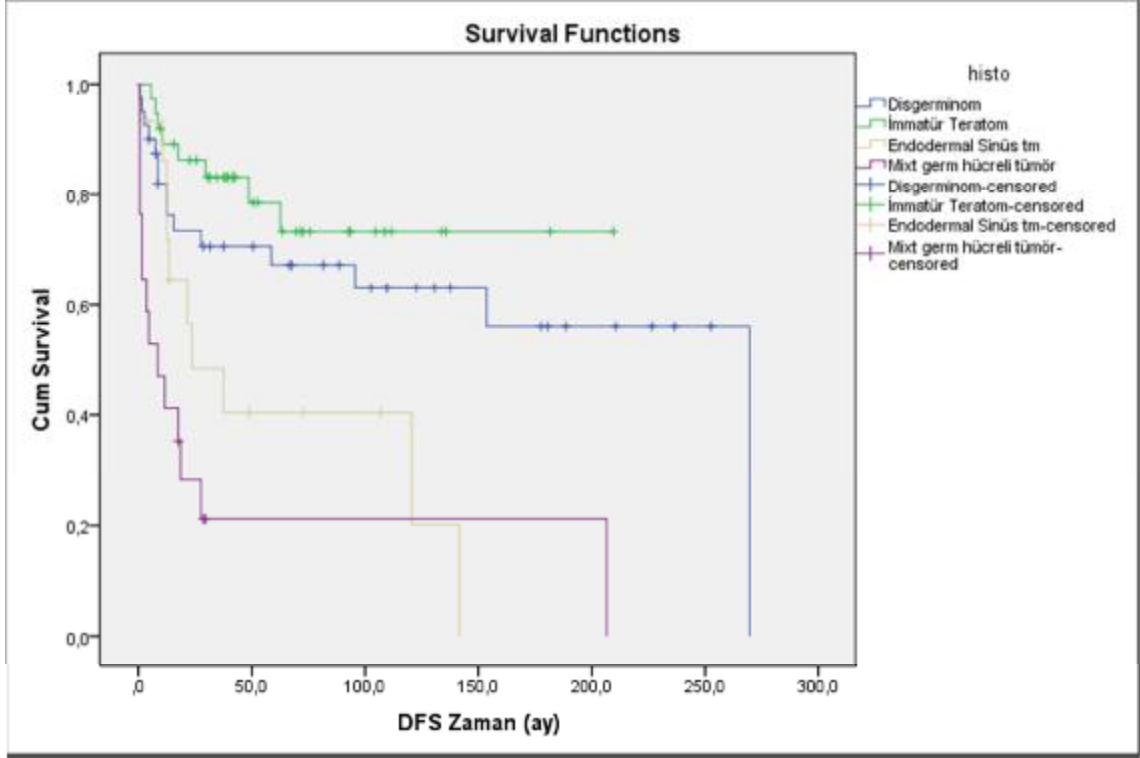
Şekil 15. Sitoreduksiyon ile Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Cerrahi evre ile hastaların hastalıksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; Evre 3 hastaların hastalıksız sağkalım süresinin, Evre 4 hastalarının hastalıksız sağkalım süresine göre daha az olduğu, Evre 3 ve Evre 4 hastaların hastalıksız sağkalım sürelerinin, Evre 1 ve Evre 2 hastaların hastalıksız sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. ($X_{\text{Evre1}}: 223.52 \pm 15.30$, $X_{\text{Evre2}}: 118.41 \pm 25.04$, $X_{\text{Evre3}}: 38.17 \pm 11.51$, $X_{\text{Evre4}}: 38.70 \pm 30.02$; $p < 0.001$). Cerrahi evre ile hastalıksız sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 16'de gösterilmiştir.



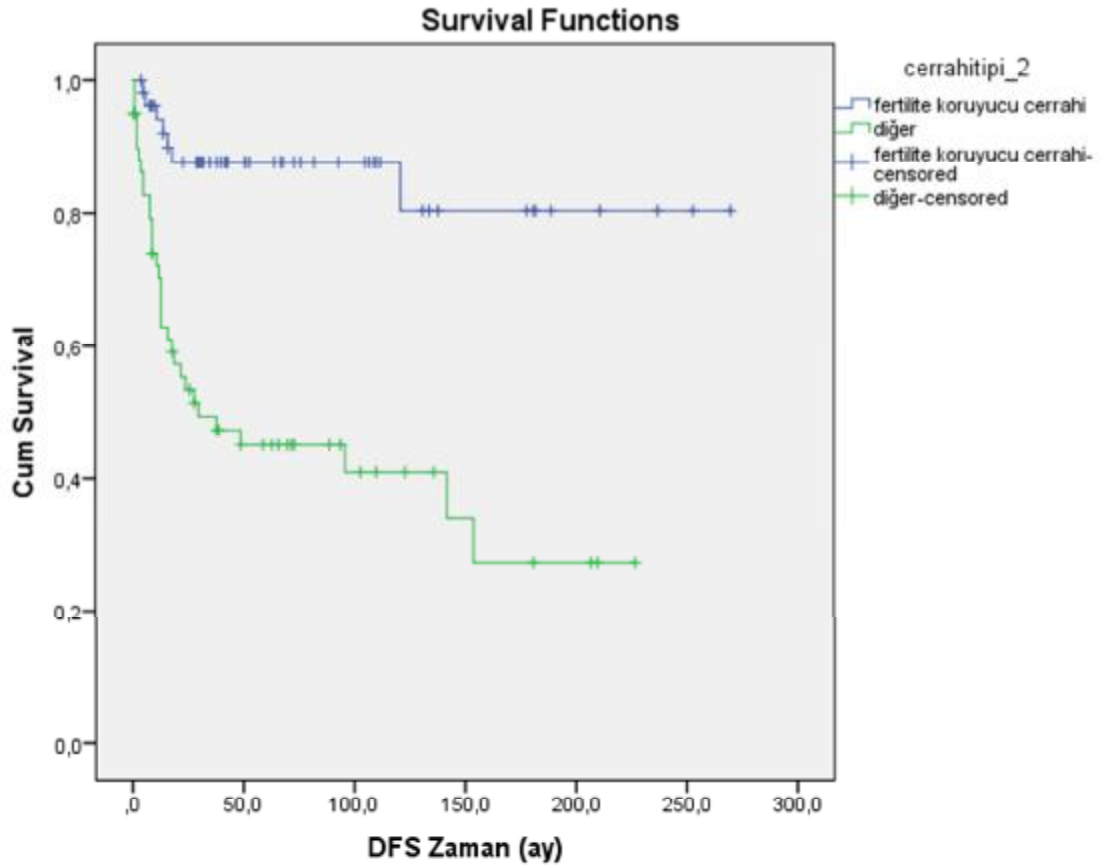
Şekil 16. Cerrahi Evre ile Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Histolojik alt tür ile hastaların hastalıksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; Mikst germ hücreli tümör tanılı hastaların hastalıksız sağkalım süresinin, diğer hastaların hastalıksız sağkalım süresine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. ($X_{\text{Mikst}}: 50.44 \pm 21.38$, $X_{\text{Endodermal}}: 63.61 \pm 16.69$, $X_{\text{Disgerminom}}: 171.18 \pm 21.48$, $X_{\text{Immatürteratom}}: 161.85 \pm 15.04$; $p < 0.001$). Histolojik alt tür ile hastalıksız sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 17’de gösterilmiştir.



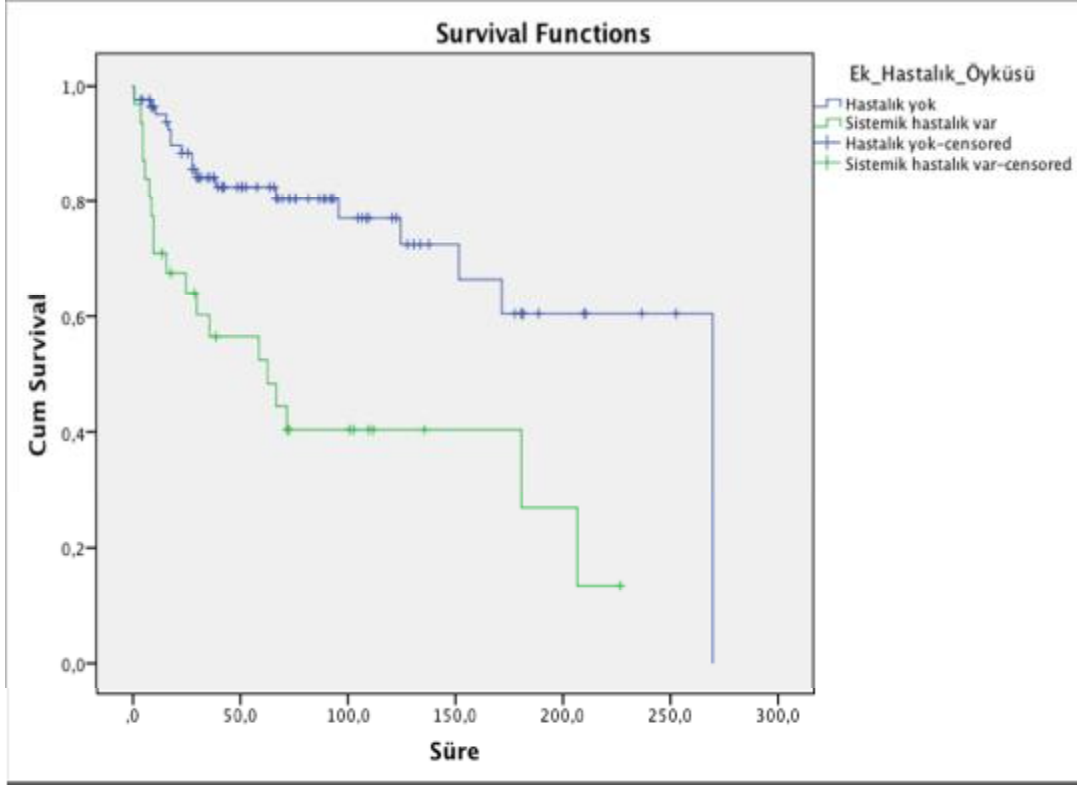
Şekil 17. Histolojik Alt Tür ile Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Fertilite koruyucu cerrahi veya diğer cerrahi işlemlere göre hastalıksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastaların hastalıksız sağkalım süresi diğer cerrahi işlemlerin uygulandığı hastaların hastalıksız sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur. ($X_{FKC(+)}:227.30$ ay ± 15.59 , $X_{FKC(-)}:93.62$ ay ± 14.25 ; $p:0.00$). Fertilite koruyucu cerrahi ile diğer cerrahi işlemlerin hastalıksız sağkalım süreleri (DFS) arasındaki ilişki Şekil 18’de gösterilmiştir.



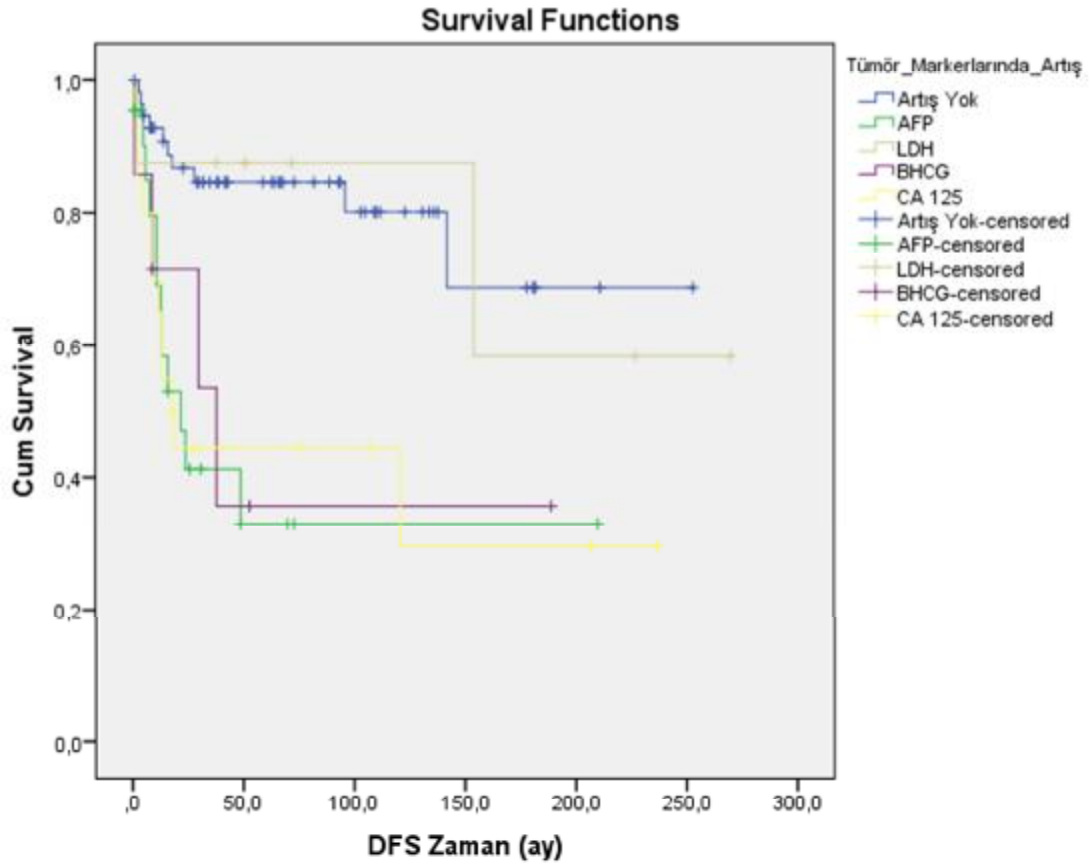
Şekil 18. Fertilite Koruyucu Cerrahi ile Diğer Cerrahi Türlerinin Toplam Sağkalım Süreleri Arasındaki İlişki

Sistemik hastalık öyküsü varlığına göre, toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; sistemik hastalığı olanların sağkalım süresi ile ek hastalığı bulunmayan hastaların toplam sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ($X_{\text{sistemikhastalık}(+)}$:99.04 $\pm$ 17.41, $X_{\text{sistemikhastalık}(-)}$:196.34 $\pm$ 15.57; $p<0.001$). Sistemik hastalık öyküsü ile toplam sağkalım süresi arasındaki ilişki Şekil 19’da gösterilmiştir.



Şekil 19. Sistemik Hastalık Öyküsü ile Toplam Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

Tümör belirteçlerindeki artışa göre, DFS süreleri incelendiğinde; AFP artışı olan bireylerin toplam sağkalım süreleri, diğer belirteçlerin artış gösterdiği bireylerin toplam sağkalım sürelerine göre anlamlı biçimde düşüktür ($X_{\text{ArtışYok}}$: 196.19 ay $\pm$ 17.88; X_{AFP} : 80.49 ay $\pm$ 22.48; X_{LDH} : 202.66 $\pm$ 38.49; $X_{\beta\text{-hCG}}$: 81.07 $\pm$ 33.14; X_{Ca125} : 93.40 $\pm$ 25.43; $p < 0.001$). Tümör belirteçlerindeki artış ile OS arasındaki ilişki Şekil 20’de gösterilmiştir.



Şekil 20. Tümör Belirteçlerindeki Artış İle Hastalıksız Sağkalım Süresi Arasındaki İlişki

İlk KT rejimi BEP olan hastalar ile ilk basamakta diğer kemoterapötik ajanlarla tedavi olan hastaların hastalıksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; BEP alan hastaların toplam sağkalım süreleri ile diğer kemoterapötik rejimler ile tedavi olan hastaların hastalıksız sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. ($X_{BEP(+)}: 147.16 \text{ ay} \pm 16.32$, $X_{BEP(-)}: 84.16 \text{ ay} \pm 29.26$; $p: 0.10$).

Parite durumuna göre, toplam sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; nullipar hastaların sağkalım süresi ile parite (+) hastaların toplam sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($X_{nullipar}: 184.84 \text{ ay} \pm 17.22$, $X_{parite(+)}: 131.07 \text{ ay} \pm 15.85$; $p: 0.083$)

Tümör lokalizasyonuna göre, hastalıksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; lokalizasyon ile hastalıksız sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. ($X_{Bilateral(+)}: 74.52 \pm 21.67$, $X_{Sağ(+)}: 148.90 \pm 20.20$, $X_{Sol}: 145.54 \pm 19.60$; $p: 0.188$).

Tümör çapına göre, hastalıksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde, tümör çapı 10 cm'den büyük ve eşit olan hastaların DFS sürelerinin, tümör çapı 10 cm altı olan hastaların DFS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($X_{\text{Çap} \geq 10 \text{cm}}$: 97.41 ay $\pm$ 17.25; $X_{\text{Çap} < 10 \text{cm}}$: 171.19 ay $\pm$ 15.23; $p=0.156$).

Sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler (yaş, bilateralite, evre, grade, Fertilitte koruyucu cerrahi durumu, tümör çapı, histoloji, sitoreduksiyon gibi) hem OS hem de DFS açısından, geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Yaş anlamsız olduğu halde biyolojik düzeltme faktörü olarak modelde tutuldu. OS'yi öngören bağımsız etkenler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Toplam Sağkalımı Öngören Bağımsız Etkenler

Risk Faktörü	RR*	(%95 GA)**		p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	0,973	,941	1,005	0,097
Ek Hastalık Öyküsü	3,318	1,122	9,809	0,030
Bilateralite	2,389	,991	5,760	0,052
Evre	3,845	1,519	9,732	0,004
Histoloji Disgerminom (referans)	-	-	-	0,009
Histoloji İmmatür Teratom	0,624	,189	2,058	0,438
Histoloji Endodermal Sinüs tümör	1,463	,519	4,125	0,472
Histoloji Mixt germ hücreli tümör	3,406	1,439	8,061	0,005
FKC	2,907	1,131	7,468	0,027
Sitoreduksiyon	3,487	1,467	8,289	0,005
* RR: Hazard Oranı ile Gösterilen Rölatif Risk				
**RR'ye ait %95 Güven Aralığı				

Hastaliksız Sağkalımı öngören bağımsız etkenler ise Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaliksız Sağkalımı Öngören Bağımsız Etkenler

Risk Faktörü	RR*	(%95 GA)**		p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	0,986	,955	1,017	0,376
Ek Hastalık Öyküsü	2,011	,748	5,406	0,166
Bilateralite	1,611	,671	3,866	0,286
Evre	3,855	1,560	9,529	0,003
Histoloji Disgerminom (referans)	-	-	-	0,022
Histoloji İmmatür Teratom	1,066	,388	2,930	0,901
Histoloji Endodermal Sinüs tümör	2,013	,776	5,221	0,150
Histoloji Mixt germ hücreli tümör	3,745	1,507	9,309	0,004
FKC	0,973	,414	2,289	0,950
Sitoreduksiyon	2,879	1,238	6,700	0,014
* RR: Hazard Oranı ile Gösterilen Rölatif Risk				
**RR’ye ait %95 Güven Aralığı				

Bizim çalışmamızda, toplam sağkalıma etki eden faktörler; sistemik hastalık varlığı, yüksek evre, tümörün mikst germ hücreli tümör histolojisinde olması, FKC uygulanmamış olması ve sitoreduksiyonda optimal cerrahi uygulanmaması olarak bulunmuştur. Bu değişkenlerin RR’leri, sırasıyla 3.31, 3.40, 2.90 ve 3.48 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler ise, yüksek evre (RR:3.85), tümörün mikst germ hücreli tümör histolojisinde olması (RR:3.74) ve sitoreduksiyonda optimal cerrahi uygulanmamasıdır (RR:2.9).

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, MOGHT'lerin klinik,ve patolojik özellikleri ile prognoza etki eden faktörler retrospektif olarak incelenmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 27.5'dir. Murugaesu ve ark. [118] 113 hastada yürüttükleri çalışmada ise, hasta grubunun yaş ortancası 24 olarak belirtilmiştir. Umezu ve ark [119] çalışmasında ise, sadece yolk sak tümör tanılı 36 hasta incelenmiş ve bu hastaların %50'sinin 20 yaş altı olduğu bildirilmiştir. SEER programı olarak da bilinen, 1978-2010 yılları arasında yürütülmüş olan Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuç Deneyimi programında ise, 2541 hasta incelenmiş olup, bu hastaların yaş ortancası 22 bulunmuştur [120]. Yaş ortalamamız yukarıda belirtilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Reprodüktif dönemin ağırlıkta olması ve bu dönem kadınlarının da fertilité beklentilerinin yüksek olması, çalışmamızı önemli kılmaktadır.

Her ne kadar literatürde, retrospektif olarak tüm malign over germ hücreli tümörler incelse de, spesifik alt grup ve yaş aralığına odaklanan derleme çalışmaları da mevcuttur. Boussios ve ark. yaptıkları güncel bir çalışmada, postmenapozal kadınlarda malign germ hücre tümörleri hakkında literatür derlemesi yapılmıştır. [121] Postmenapozal kadınlarda artan mikst malign germ hücre tümör sıklığı, bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Çalışmamızda, hastaların %50.4'ünün evli olduğu tespit edilmiştir. SEER çalışmasında, evli bireylerin oranının %29 olduğu saptanmıştır [120]. Çalışmamızda toplumumuzun sosyal yapısı sonucu erken yaşta evlilik oranı literatürde belirtilen oranlardan daha yüksek bulunmuştur.

Akut abdominal ağrı, en sık başvuru semptomudur. Bunu kronik abdominal ağrı, asemptomatik kitle, anormal vajinal kanama ve abdominal distansiyon takip etmektedir [122]. Bizim çalışmamızda en sık başvuru semptomları, literatürle uyumlu olarak ağrı ve ele gelen kitle olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise, hastaların %85'inin abdominal ağrı ve palpabl pelvik-abdominal kitle ile başvurduğu bildirilmiştir [46]. Bizim çalışmamızda bu oran %70.5'dir. Tangjitgamol ve ark. yaptıkları çalışmada ise, hastaların %94.5'inin pelvik/abdominal kitle ve abdominal ağrı şikayetleri ile kliniğe başvurduklarını bildirmişlerdir[123]. Ülkemizde Çiçin ve ark. yaptıkları çalışmada ise

abdominal kitle, hastalarda en sık görülen semptomdur (%56) [124]. Genç kadınların akut abdominal ağrı gibi bir şikayet ile başvurmaları durumunda, ayırıcı tanıda nadir fakat önemli bir neden olarak MOGHT akla gelmelidir.

Çalışmamızda, hastaların %34.8'i disgerminom tanısı alırken (n:40), ikinci sırada bulunan immatür teratom tanılı 37 hasta vardır. 16 hastada endodermal sinüs tümörü tanısı konulurken, 17 hastaya mikst germ hücreli tümör tanısı konulmuştur. Literatüre bakıldığında, çalışmaların genellikle disgerminom ve non-disgerminom şeklinde gruplandırıldığı görülmektedir. SEER çalışmasında, 2541 hastanın yaklaşık 1/3'ünün disgerminom tanısı aldığı (n:815) görülmektedir [120]. Tangjitgamol ve ark. yaptıkları çalışmada ise, hastaların %37.7'si disgerminom tanısı almış olup, 34 hastada endodermal sinüs karsinomu tanısı konmuştur(%27.4) [123]. Ülkemizde yapılan çalışmada da disgerminom tanı sıklığı %56 olarak raporlanmıştır [57].

Çalışmamızda hastaların %44'ü Evre 1, %29.7'si Evre 3, %20.9'u Evre 2 ve %5.5'i Evre 4 olarak raporlanmıştır. Literatürdeki bulgular farklılık göstermektedir. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada hastaların %20.4'ü Evre 1 iken [118], Tayland'da yapılan başka bir çalışmada, bizim bulgularımıza benzer sıklıklar elde edilmiştir [123]. Güney Kore'de yapılan 5 yıllık bir çalışmada ise hastaların %79'unun Evre 1 ve 2 olduğu gösterilmiştir [125]. Bu durum da, çalışmalara alınan bireylerin özellikleri, çalışmaların yürütüldüğü sağlık kuruluşlarındaki farklılık gibi nedenlerden olduğu düşünülmektedir.

Çok sayıda çalışma, fertilite-koruyucu cerrahinin MOGHT yönetiminde güvenilir, uygulanabilirliği kolay ve etkin bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir [125]. Tewari ve ark. yaptıkları çalışmada [126] geniş rezeksiyonlu cerrahi seçeneklerinin sağkalıma etkilerinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, Zanagnolo ve ark [127] yaptıkları çalışmada; fertilite koruyucu cerrahi çalışma popülasyonunun %71'ine uygulanmıştır. Yang ve ark. yaptıkları güncel çalışmada ise, fertilite koruyucu cerrahi uygulanan kadınlardaki tanısal faktörler irdelenmiş; radikal ve fertilite koruyucu cerrahi uygulanan kadınlar arasında hastalıksız sağkalım, toplam sağkalım ve mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir [128] . Bizim çalışmamızda ise, Yang'ın çalışmasından farklı olarak, fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda hem OS hem de DFS'nin diğer

gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde fertilite koruyucu cerrahinin sağkalıma olumlu etkisine dair çeşitli yayınlar da mevcuttur[41] .

Fertilite koruyucu cerrahiye takiben gebelik oluşumu ile ilgili olumlu sonuçlar literatürde de görülmektedir. Low ve ark [84] yaptıkları çalışmada, konservatif cerrahi ile tedavi edilen 74 MOGHT hastalarını retrospektif olarak incelemişlerdir. 47 hasta (%67.5) adjuvan kemoterapi almış olsa da, bu hastaların %90'ından daha fazlası, kemoterapi sonrası normal menstrüel fonksiyonunu kazanmış olup, 14 hastada konjenital anomalisi olmayan canlı doğum meydana gelmiştir. Tangir ve ark[129] 64 fertilite koruyucu cerrahi uygulanan toplam 106 gebelik bildiren bir seri yayınlamışlardır. 64 hastanın 38'inde gebelik isteği mevcut olup, 29'unda (%45.3) en az bir gebelik meydana gelmiştir. Bizim çalışmamızda, FKC yapılan ve fertilite isteği olan hastaların %34.5'inde (n:19) gebelik meydana gelmiştir.

Bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) kombinasyonunun, over germ hücreli tümörleri için artık standart bir tedavi rejimi haline geldiği bilinmektedir [99, 130]. Çalışmamızda, hastaların 78'inin BEP kombinasyon kemoterapisi aldığı görülmüştür. Lai ve ark. yaptıkları çalışmada, Evre 1A-IV arası 93 hastanın tamamında BEP rejimi uygulanmış ve 5 yıllık toplam sağkalım %97 olarak bulunmuştur [131]. Williams ve ark yaptıkları çalışmada ise, BEP rejiminin 5 yıllık sağkalımı %96 olarak saptanmıştır [130]. Bizim çalışmamızda İlk KT rejimi olarak BEP alan hastalardaki 5 yıllık sağkalım oranı %85.00 olarak saptanmıştır. Mangili ve ark. çalışmasında ise BEP alan hastalardaki sağkalım oranı %88.8 olarak belirtilmiştir[132] , Neeyalavira ve ark. [133] yaptıkları çalışmada sağkalım oranı %86.2 olarak belirtilmiştir.

Hastalarımızın %17.3'ünde nüks saptanmıştır. Bu oran, literatürde verilen oranlara göre hafif düzeyde yüksektir. Tangjitgamol ve ark. [123] çalışmasında nüks oranı %12 olarak bildirilmiştir. Topuz ve ark. yaptıkları çalışmada da nüks oranı %11 olarak gösterilmiştir. [57]. Yang ve ark. yaptıkları çalışmada da nüks oranı %10.3 olarak bildirilmiştir [128]. Lee ve ark. yaptıkları çalışmalarda da, bizim çalışmamızdan yüksek oranlar görülmektedir(%20) [125].

Çalışmamızda, 5 yıllık sağkalım oranı %74; OS ve DFS süreleri ise sırasıyla 167.23 ile 143.58 aydır. Literatürdeki çalışmaların 5 yıllık sağkalım oranları %87-97 arasında değişmektedir [80, 127, 131, 134-136]

MOGHT'lerin nadir görülmeleri, prognostik faktörleri belirlemeye yönelik çalışmaları ilginç kılmaktadır. Ancak, literatürdeki geniş veri tabanlı çalışmaların ışığında, [118, 131] FIGO evresi, rezidü hastalık varlığı, histolojik tür ve tümör marker artışlarının MOGHT'lü hastalardaki prognostik parametreler olduğu öne sürülebilir.

Lai ve ark. ileri FIGO evresi ve nondisgerminom/immatur teratom histolojisinin, tedavi başarısızlığındaki artmış risk ile yakın ilişkili olduğunu ve immatür teratom histolojisinin daha kötü toplam sağkalım ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür [131].

Murugaesu ve ark. yaptıkları çalışmada ise, ilerlemiş FIGO evresine ek, hem hCG hem de AFP artışının sağkalım ile ciddi ilişkisini göstermişlerdir [118].

Kurman ve ark. yaptıkları vaka serisinde ise, Evre 1 tanılı kadınlarda malignitenin histolojik alt yapısı ve tümör boyutunun prognozda belirleyici olduğunu belirtmişlerdir [92].

Gordon ve ark. yaptıkları çalışmada da benzer sonuçların altını çizmiştir [137]. Diğer bir çalışmada ise, tümör çapının 10 cm'den büyük olması, 20 yaştan genç olma, çoklu mitozun görülmesi, anaplazi ve disgerminomda medullar paternin bulunmasının kötü prognoza işaret ettiği vurgulanmıştır [138].

Bizim çalışmamızda, toplam sağkalıma etki eden faktörler; sistemik hastalık varlığı, yüksek evre, tümörün mikst germ hücreli tümör histolojisinde olması, FKC uygulanmamış olması ve sitoredüksiyonda optimal cerrahi uygulanmaması olarak bulunmuştur. Bu değişkenlerin RR'leri, sırasıyla 3.31, 3.40, 2.90 ve 3.48 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda hastalısız sağkalıma etki eden faktörler ise, yüksek evre (RR:3.85), tümörün mikst germ hücreli tümör histolojisinde olması (RR:3.74) ve sitoredüksiyonda optimal cerrahi uygulanmamasıdır (RR:2.9).

Çalışmamız, hastanemiz bünyesinde 25 yıl boyunca tıbbi kayıtları mevcut olan 115 hastada retrospektif olarak yürütülmüştür. Literatürde malign germ hücreli over tümörü gibi, nadir görülen bir malignite türünde hem bu denli uzun süreli hem de yüksek hasta sayılı çalışmalar nadirdir. Bu bizim çalışmamızın bir avantajıdır. Çalışmamızın olumsuz taraflarından birisi, metastaz gösteren hastaların ileri kayıtlarının elde edilmesindeki güçlülüdür. Retrospektif çalışma tasarımıındaki olumsuz faktörlerden birisi olan verimli tıbbi kayıtlara ulaşmadaki güçlük ise, çalışmamızın bir diğer olumsuz faktörü olarak nitelendirilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. MOGHT'ler nadir görülseler de, genç kadınlarda görülmeleri ve reproduktiviteye etki etmeleri açısından önemlidir.
2. Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım düzeyi %78'dir.
3. Sistemik hastalık varlığı olan kişiler; nüks varlığı olan kişiler; yüksek evre ve diferansiasyonu olan kişilerin hem hastalıksız sağkalım süreleri hem de toplam sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktür.
4. Ailede kanser öyküsü olan bireylerin toplam sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktür.
5. Parite (+) olan kişilerin hastalıksız sağkalım düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktür.
6. Çalışmamızda, mikst germ hücreli over tümörlerinin hem hastalıksız hem de toplam sağkalım sürelerinin, diğer histolojik türlere göre belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir.
7. MOGHT'lerde ilk basamak KT rejimi olan BEP uygulanan kişilerde 5 yıllık sağkalım düzeyi %85'tir.
8. Toplam sağkalıma etki eden faktörler, sistemik hastalığın bulunması, ileri evre hastalık , Tümörün Mikst Germ hücre histolojisinde olması, FKC uygulanmamış olması ve sitoredüksiyonda optimal cerrahi uygulanmamış olmasıdır.
9. Hastalıksız sağkalıma etki eden faktörler ise, yüksek evre, tümörün mikst germ hücre histolojisinde olması ve sitoredüksiyondur.
10. Fertilite koruyucu cerrahi sonrası gebelik oranlarının yüksekliği, hastalar açısından umut vericidir.

KAYNAKÇA

1. **Low, J.J., A. Ilancheran, and J.S. Ng**, Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, **2012**. 26(3): p. 347-55.
2. **Fishman, D.A. and P.E. Schwartz**, Current approaches to diagnosis and treatment of ovarian germ cell malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **1994**. 6(1): p. 98-104.
3. **TW, S.**, Langman's Medical Embryology. **2006**: Lippincott Williams & Wilkins.
4. **Schorge JO, S.J., Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG.**, Jinekolojik cerrahiye bakış. **2010**, *Williams Jinekoloji*.
5. **Köker,İ.**, Kadın üreme organları anatomisi, in Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. **2008**, *Güneş Tıp Kitabevleri*: Ankara.
6. **Greenlee, R.T.** Cancer statistics, **2001**. *CA Cancer J Clin*, 2001. 51(1): p. 15-36.
7. **Siegel, R.** Cancer statistics, **2014**. *CA Cancer J Clin*, 2014. 64(1): p. 9-29.
8. **Sağlık İstatistikleri Yıllığı. 2016** [cited 2018 16.04]; Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/13183,sy2016turkcepdf.pdf?0>.
9. **Holschneider, C.H. and J.S. Berek**, Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*, **2000**. 19(1): p. 3-10.
10. **Rooth, C.**, Ovarian cancer: risk factors, treatment and management. *Br J Nurs*, **2013**. 22(17): p. S23-30.
11. **Whittemore, A.S, Balise R.R, Pharoah P.D.P.** Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*, **2004**. 91(11): p. 1911-5.
12. **Green, A, Purdie D., Bain C.** Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer*, **1997**. 71(6): p. 948-51.
13. **Reade, C.J.** The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can*, **2014**. 36(2): p. 133-140.
14. **Gharwan, H., K.P. Bunch, and C.M. Annunziata**, The role of reproductive hormones in epithelial ovarian carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*, **2015**. 22(6): p. R339-63.
15. **Kurman, R.J. and M. Shih Ie**, The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, **2010**. 34(3): p. 433-43.
16. **FA, T.**, Tumours of the ovary and peritoneum, in WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs., **D.P. Tavassoli FA**, Editor. **2003**, *IARC Press*: Lyon. p. 113-197.
17. **Partridge, E.E., J.L. Phillips, and H.R. Menck**, The National Cancer Data Base report on ovarian cancer treatment in United States hospitals. *Cancer*, **1996**. 78(10): p. 2236-46.
18. **Dorigo O, B.V.**, Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, in Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment,, N.L. *DeCherney AH*, Editor. **2003**: California. p. 49.

19. **Chen, V.W.** Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*, **2003**. 97(10 Suppl): p. 2631-42.
20. **JD, S.**, Surface Epithelial tumors of the Ovary, in *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, **K. R.**, Editor. **2002**: New York. p. 791-904.
21. **FIGO** (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, **2006**. 95 Suppl 1: p. S1-257.
22. **Sethi, D., Ahluvalia C., Sharma U.** A synchronous presentation of two different ovarian tumors: a rare occurrence. *Ann Med Health Sci Res*, **2013**. 3(2): p. 268-70.
23. **Cancer Genome Atlas Research, N.**, Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, **2011**. 474(7353): p. 609-15.
24. **Plebani, M., Basso D., Panozzo M.P.** Tumor markers in the diagnosis, monitoring and therapy of pancreatic cancer: state of the art. *Int J Biol Markers*, **1995**. 10(4): p. 189-99.
25. **Schultz, K.A.** Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *J Oncol Pract*, **2016**. 12(10): p. 940-946.
26. **Bast, R.C., Jr.** Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9, and carcinoembryonic antigen. *Am J Obstet Gynecol*, **1984**. 149(5): p. 553-9.
27. **Bast, R.C., Jr.** Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*, **1981**. 68(5): p. 1331-7.
28. **Fisken, J. Leonard R.C., Steward M.** The prognostic value of early CA125 serum assay in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer*, **1993**. 68(1): p. 140-5.
29. Pelvik Kitlelerin Malignite Riski Değerlendirilmesinde Kanseri Antijeni 125 (CA 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP) ve Folat Reseptör Alfa (FOLR α) Ölçümünün Yeri, in *Kadın Hastalıkları ve Doğum*. **2017**, Bülent Ecevit: Zonguldak.
30. **Kauppara, A., M. Santala**, New endocrine tumor markers of gynecologic malignancies. A review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, **1999**. 78(10): p. 833-7.
31. **Gordon, M.D. and K. Ireland**, New developments in sex cord-stromal and germ cell tumors of the ovary. *Clin Lab Med*, **1995**. 15(3): p. 595-610.
32. **Healy, D.L. Burger H.G, Mamers P.** Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N Engl J Med*, **1993**. 329(21): p. 1539-42.
33. **Moore, R.G., McMeekin D.S., Brown A.K.** A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, **2009**. 112(1): p. 40-6.
34. **Wang, K.** Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray. *Gene*, **1999**. 229(1-2): p. 101-8.
35. **Schummer, M., Ng M.W., Bumgarner R.E.** Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene*, **1999**. 238(2): p. 375-85.
36. **Drapkin, R.** Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*, **2005**. 65(6): p. 2162-9.

37. **Lamy, P.J., Rogues S., Viglianti C.** [HE4, a novel marker for epithelial ovarian cancer: evaluation of analytical performances]. *Ann Biol Clin (Paris)*, **2010**. 68(3): p. 325-9.
38. **Liao, J.B., Yip Y.Y., Swisher E.M.** Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms: Clinical correlates. *Gynecol Oncol*, **2015**. 137(3): p. 430-5.
39. **Moore, R.G.** Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*, **2008**. 110(2): p. 196-201.
40. **Huhtinen, K. Sutvitie P., Hiisa J.** Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*, **2009**. 100(8): p. 1315-9.
41. **DP, M.,** Ultrasound Differentiation of Benign Versus Malignant Adnexal Masses, in UpToDate, G. B, Editor.: *UpToDate*, **2018**, Waltham, MA.
42. **Elnakat, H. and M. Ratnam,** Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms: implications in targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, **2004**. 56(8): p. 1067-84.
43. **Kurtz, A.B.** Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*, **1999**. 212(1): p. 19-27.
44. **Selvaggi, S.M.,** Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. *Arch Pathol Lab Med*, **2000**. 124(3): p. 477.
45. **Goodman, M.T. and Y.B. Shvetsov,** Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **2009**. 18(1): p. 132-9.
46. **Gershenson, D.M.,** Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol*, **2007**. 25(20): p. 2938-43.
47. **Imai, A., T. Furui, and T. Tamaya,** Gynecologic tumors and symptoms in childhood and adolescence; 10-years' experience. *Int J Gynaecol Obstet*, **1994**. 45(3): p. 227-34.
48. **Obata, N.H., Nakashima N., Kawai M.** Gonadoblastoma with dysgerminoma in one ovary and gonadoblastoma with dysgerminoma and yolk sac tumor in the contralateral ovary in a girl with 46XX karyotype. *Gynecol Oncol*, **1995**. 58(1): p. 124-8.
49. **Prat, J. and F.C.o.G. Oncology,** FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*, **2015**. 26(2): p. 87-9.
50. **Smith, H.O. Berwick M. Wiggins C.** Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol*, **2006**. 107(5): p. 1075-85.
51. **La Vecchia, C., H.B. Morris, and G.J. Draper,** Malignant ovarian tumours in childhood in Britain, 1962-78. *Br J Cancer*, **1983**. 48(3): p. 363-74.
52. **Scully, R.E.,** Gonadoblastoma; a gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex-hormone production. *Cancer*, **1953**. 6(3): p. 455-63.
53. **Krasna, I.H. Lee M.L.** Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. *J Pediatr Surg*, **1992**. 27(11): p. 1376-80.
54. **De Arce, M.A.** Further evidence consistent with Yqh as an indicator of risk of gonadal blastoma in Y-bearing mosaic Turner syndrome. *Clin Genet*, **1992**. 41(1): p. 28-32.

55. **Levato, F., Martinello R.** LDH and LDH isoenzymes in ovarian dysgerminoma. *Eur J Gynaecol Oncol*, **1995**. 16(3): p. 212-5.
56. **Schwartz, P.E. and J.M. Morris**, Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol*, **1988**. 72(3 Pt 2): p. 511-5.
57. **Topuz, S., İyibozkurt A.C., Akhan S.E.** Malignant germ cell tumors of the ovary: a review of 41 cases and risk factors for recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol*, **2008**. 29(6): p. 635-7.
58. **Chiodi, S., Spinelli S.** Menstrual patterns, fertility and main pregnancy outcomes after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Obstet Gynaecol*, **2016**. 36(6): p. 783-788.
59. **Fujita, M., Inoue M., Tanizama O.** Retrospective review of 41 patients with endodermal sinus tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*, **1993**. 3(5): p. 329-335.
60. **George, S.H., R. Garcia, and B.M. Slomovitz**, Ovarian Cancer: The Fallopian Tube as the Site of Origin and Opportunities for Prevention. *Front Oncol*, **2016**. 6: p. 108.
61. **Shah, J.P., Kumar S, Bryant C.S.** A population-based analysis of 788 cases of yolk sac tumors: A comparison of males and females. *Int J Cancer*, **2008**. 123(11): p. 2671-5.
62. **Kurman, R.J. and H.J. Norris**, Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer*, **1976**. 38(6): p. 2404-19.
63. **Talerman, A.**, Germ cell tumors of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **1997**. 9(1): p. 44-7.
64. **Talerman, A., W.G. Haije, and L. Baggerman**, Serum alphafetoprotein (AFP) in diagnosis and management of endodermal sinus (yolk sac) tumor and mixed germ cell tumor of the ovary. *Cancer*, **1978**. 41(1): p. 272-8.
65. **Gershenson, D.M.** Endodermal sinus tumor of the ovary: the M. D. Anderson experience. *Obstet Gynecol*, **1983**. 61(2): p. 194-202.
66. **Kawai, M., Kano T., Kikkawa F.** Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*, **1992**. 45(3): p. 248-53.
67. **Abu-Rustum, N.R. and C. Aghajanian**, Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Semin Oncol*, **1998**. 25(2): p. 235-42.
68. **Ueda, G., Abe Y., Yoshida M.**, Embryonal carcinoma of the ovary: a six-year survival. *Int J Gynaecol Obstet*, **1990**. 31(3): p. 287-92.
69. **Chapman, D.C., R. Grover, and P.E. Schwartz**, Conservative management of an ovarian polyembryoma. *Obstet Gynecol*, **1994**. 83(5 Pt 2): p. 879-82.
70. **Liggins, C.A., L.T. Ma, and M.P. Schlumbrecht**, Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: A diagnostic dilemma. *Gynecol Oncol Rep*, **2016**. 15: p. 16-9.
71. **Wheeler, C.A., Davis S., Degefu S.** Ovarian choriocarcinoma: a difficult diagnosis of an unusual tumor and a review of the hook effect. *Obstet Gynecol*, **1990**. 75(3 Pt 2): p. 547-9.
72. **Steigrad, S.J., A.P. Cheung, and R.A. Osborn**, Choriocarcinoma co-existent with an intact pregnancy: case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*, **1999**. 25(3): p. 197-203.
73. **Mood, N.I., Samadi N., Sarmadi S.** Pure ovarian choriocarcinoma: report of two cases. *J Res Med Sci*, **2009**. 14(5): p. 327-30.

74. **Tempfer, C.** Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 032/049, December 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, **2016**. 76(2): p. 134-144.
75. **Krege, S.** European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol*, **2008**. 53(3): p. 478-96.
76. **Krege, S.** European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol*, **2008**. 53(3): p. 497-513.
77. **Gershenson, D.M., Copeland L.J, Kavanagh J.J.** Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *Cancer*, **1985**. 56(12): p. 2756-61.
78. **Slayton, R.E., Park R.C., Silverberg S.G.** Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer*, **1985**. 56(2): p. 243-8.
79. **Segelov, E. Campbell J., Ng M.** Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol*, **1994**. 12(2): p. 378-84.
80. **Williams, S.D.** Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med*, **1987**. 316(23): p. 1435-40.
81. **Dimopoulos, M.A.** Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, **1998**. 70(1): p. 70-4.
82. **Schwartz, P.E. , Setsuko C., Chambers M.D.** Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience. *Gynecol Oncol*, **1992**. 45(1): p. 26-31.
83. **Gershenson, D.M.,** Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol*, **1994**. 55(3 Pt 2): p. S62-72.
84. **Low, J.J., Perrin L.C.** Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer*, **2000**. 89(2): p. 391-8.
85. **Perrin, L.C., Low J.J.** Fertility and ovarian function after conservative surgery for germ cell tumours of the ovary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, **1999**. 39(2): p. 243-5.
86. **Khi, C.** Malignant ovarian germ cell tumors: the KK Hospital experience. *Eur J Gynaecol Oncol*, **2002**. 23(3): p. 251-6.
87. **Morice, P.** Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*, **2011**. 21(5): p. 951-63.
88. **Parkinson, C.A., Hatcher H.M.,Earl H.M.** Multidisciplinary management of malignant ovarian germ cell tumours. *Gynecol Oncol*, **2011**. 121(3): p. 625-36.
89. **Pectasides, D., E. Pectasides, and D. Kassanos,** Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev*, **2008**. 34(5): p. 427-41.
90. **Kovacs, N.A., Petrov A.S.,Lainer K.A.** Frozen in Time: The History of Proteins. *Mol Biol Evol*, **2017**. 34(5): p. 1252-1260.

91. **Kurman, R.J. and H.J. Norris**, Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum Pathol*, **1977**. 8(5): p. 551-64.
92. **Kurman, R.J. and H.J. Norris**, Malignant mixed germ cell tumors of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 30 cases. *Obstet Gynecol*, **1976**. 48(5): p. 579-89.
93. **Norris, H.J., H.J. Zirkin, and W.L. Benson**, Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer*, **1976**. 37(5): p. 2359-72.
94. **Chan, J.K., Tewari K.S., Waller S.** The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol*, **2008**. 98(2): p. 111-6.
95. **Sayegh, R. and C.R. Garcia**, Ovarian function after conservational ovarian surgery: a long-term follow-up study. *Int J Gynaecol Obstet*, **1992**. 39(4): p. 303-9.
96. **Gershenson, D.M.**, Chemotherapy of ovarian germ cell tumors and sex cord stromal tumors. *Semin Surg Oncol*, **1994**. 10(4): p. 290-8.
97. **Roth, B.J., Griest A., Kubilis P.S.** Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: long-term follow-up. *J Clin Oncol*, **1988**. 6(8): p. 1239-47.
98. **Einhorn, L.H. and J. Donohue**, Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med*, **1977**. 87(3): p. 293-8.
99. **Gershenson, D.M.** Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol*, **1990**. 8(4): p. 715-20.
100. **Gershenson, D.M.** Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vinblastine, bleomycin, and cisplatin. *Cancer*, **1986**. 57(9): p. 1731-7.
101. **Williams, S.D., Blessing J.A.**, Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med*, **1989**. 111(1): p. 22-7.
102. **Davis, T.E., C.L. Loprinzi, and D.A. Buchler**, Combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for endodermal sinus tumor of the ovary. *Gynecol Oncol*, **1984**. 19(1): p. 46-52.
103. **Sessa, C.** Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in endodermal sinus tumor of the ovary. *Obstet Gynecol*, **1987**. 70(2): p. 220-4.
104. **Andrieu, J.M. and M.E. Ochoa-Molina**, Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease. *Cancer*, **1983**. 52(3): p. 435-8.
105. **Koyama, H., Wada T., Nishizawa Y.** Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*, **1977**. 39(4): p. 1403-9.
106. **Siris, E.S., B.G. Leventhal, and J.L. Vaitukaitis**, Effects of childhood leukemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *N Engl J Med*, **1976**. 294(21): p. 1143-6.
107. **Whitehead, E.** The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer*, **1983**. 52(6): p. 988-93.
108. **Miller, J.J., 3rd, G.F. Williams, and J.C. Leissring**, Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide, including ovarian destruction. *Am J Med*, **1971**. 50(4): p. 530-5.

109. **Schilsky, R.L., Lewis B.J., Sherins R.J.** Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med*, **1980**. 93(1): p. 109-14.
110. **Kwon, S.K.** Causes of amenorrhea in Korea: Experience of a single large center. *Clin Exp Reprod Med*, **2014**. 41(1): p. 29-32.
111. **Ezdinli, E.Z. and L. Stutzman,** Chlorambucil Therapy for Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA*, **1965**. 191: p. 444-50.
112. **Qureshi, M.S. , Pennington J.H., Goldsmith H.J.** Cyclophosphamide therapy and sterility. *Lancet*, **1972**. 2(7790): p. 1290-1.
113. **Pektasides, D., Rustin G.J., Newland E.S.** Fertility after chemotherapy for ovarian germ cell tumours. *Br J Obstet Gynaecol*, **1987**. 94(5): p. 477-9.
114. **Arneil, G.C.,** Cyclophosphamide and the prepubertal testis. *Lancet*, **1972**. 2(7789): p. 1259-60.
115. **De Groot, G.W., C. Faiman, and J.S. Winter,** Cyclophosphamide and the prepubertal gonad: a negative report. *J Pediatr*, **1974**. 84(1): p. 123-5.
116. **Penso, J.** Testicular function in prepubertal and pubertal male patients treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *J Pediatr*, **1974**. 84(6): p. 831-6.
117. **Falcone, T. and M.A. Bedaiwy,** Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **2005**. 17(1): p. 21-6.
118. **Murugaesu, N., Schmid P.,Dancey G.** Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol*, **2006**. 24(30): p. 4862-6.
119. **Umez, T., Kajiyama H.,Terauchi M.** Long-term outcome and prognostic factors for yolk sac tumor of the ovary. *Nagoya J Med Sci*, **2008**. 70(1-2): p. 29-34.
120. **Solheim, O.** Prognostic factors in malignant ovarian germ cell tumours (The Surveillance, Epidemiology and End Results experience 1978-2010). *Eur J Cancer*, **2014**. 50(11): p. 1942-50.
121. **Boussios, S.** Malignant Ovarian Germ Cell Tumors in Postmenopausal Patients: The Royal Marsden Experience and Literature Review. *Anticancer Res*, **2015**. 35(12): p. 6713-22.
122. **Penick ER, H.C., Maxwell GL, Marcus CS,** Germ Cell, Stromal and Other Ovarian Tumors, in *Clinical Gynecologic Oncology*, D. PJ, Editor., Elsevier: Philadelphia. p. 290-400.
123. **Tangjitgamol, S., Hanprasertpong J,** Malignant ovarian germ cell tumors: clinico-pathological presentation and survival outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, **2010**. 89(2): p. 182-9.
124. **Cicin, I.** Malignant ovarian germ cell tumors: a single-institution experience. *Am J Clin Oncol*, **2009**. 32(2): p. 191-6.
125. **Lee, K.H., Lee I.H., Kim B.G.** Clinicopathologic characteristics of malignant germ cell tumors in the ovaries of Korean women: a Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer*, **2009**. 19(1): p. 84-7.
126. **Tewari, K.** Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol*, **2000**. 95(1): p. 128-33.
127. **Zanagnolo, V., Sartori E.,Galleri G.** Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*, **2004**. 25(3): p. 315-20.

128. **Yang, Z.J.** An Analysis of Prognostic Factors in Patients with Ovarian Malignant Germ Cell Tumors Who Are Treated with Fertility-Preserving Surgery. *Gynecol Obstet Invest*, **2016**. 81(1): p. 1-9.
129. **Tangir, J. , Zeltermann D.** Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol*, **2003**. 101(2): p. 251-7.
130. **Williams, S.** Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, **1994**. 12(4): p. 701-6.
131. **Lai, C.H., Chang T.C.** Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol*, **2005**. 96(3): p. 784-91.
132. **Mangili, G., Sigismondi C, Gadducci AO** outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*, **2011**. 21(8): p. 1414-21.
133. **Neeyalavira, V. and P. Suprasert,** Outcomes of malignant ovarian germ-cell tumors treated in Chiang Mai University Hospital over a nine year period. *Asian Pac J Cancer Prev*, **2014**. 15(12): p. 4909-13.
134. **Billmire, D., Vinocur C, Rescorla F,O** outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg*, **2004**. 39(3): p. 424-9; discussion 424-9.
135. **Zanetta, G.,** Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol*, **2001**. 19(4): p. 1015-20.
136. **Skof, E., Grasic Kuhar C , Cerar O ,** Survival and fertility of patients with malignant ovarian germ cell tumours. *European journal of gynaecological oncology*, **2004**. 25(6): p. 702-706.
137. **Gordon, A., D. Lipton, and J.D. Woodruff,** Dysgerminoma: a review of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol*, **1981**. 58(4): p. 497-504.
138. **Scully, R.E.,** Ovarian tumors. A review. *Am J Pathol*, **1977**. 87(3): p. 686-720.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Yegana SADİGOVA
Doğum Tarihi/Yeri : 13.06.1980 / BELGOROD, Rusya
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Çukurova / Adana
Telefon : 0 (553) 563 03 59
Fax : -
E-mail : yegana1445@mail.ru
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Azarbaycan Tıp Üniversitesi
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Katıldığı Kongre, Kurs ve Sempozyumlar : TÖMER Türkçe Kursu, Antalya (07.08.2014)
: Asistan Uyum Kursu, Adana (22.10.2014)
: Pelvik Taban Hastalıkları Sempozyumu, Adana (13.03.2015)
: Neonatal Resüsitasyon Programı, Adana (13.10.2015)
: V. Üreme Tıbbi ve Cerrahisi Derneği Kongresi (28.10.2015)
: VII. Üreme Tıbbi ve Cerrahisi Derneği Kongresi (31.10.2017)
: Asistan Okulu, Konya (21.12.2017)
Alınan Burslar : Azerbaycan Yurtdışında Eğitim Devlet Programı Bursu
Yabancı Diller : Türkçe, İngilizce, Rusca