



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**MALİGN OVER TÜMÖRLERİNDE FROZEN İNCELEME İLE
TÜMÖR DOKULARINDA YAPILAN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
ANALİZLERİN TANISAL KORELASYONU VE
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet BALOĞLU

Tez Danışmanı:

Yrd. Doç. Dr. Ebru İNCİ COŞKUN

MALATYA 2018

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**MALİGN OVER TÜMÖRLERİNDE FROZEN İNCELEME İLE
TÜMÖR DOKULARINDA YAPILAN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
ANALİZLERİN TANISAL KORELASYONU VE
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet BALOĞLU

Tez Danışmanı:

Yrd. Doç. Dr. Ebru İNCİ COŞKUN

MALATYA 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET	III
ABSTRACT	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TEŞEKKÜR.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OVER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.1. Overin Anatomisi	3
2.1.2. Overin Embriyolojisi	4
2.1.3. Overin Histolojisi	5
2.2. OVER KANSERLERİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER.....	7
2.2.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi	7
2.2.2. Over Kanseri Etyolojisi	12
2.2.3. Over Kanserinde Tanı	12
2.2.4. Over Kanserinde Semptomlar	16
2.2.5. Over Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri	16
2.2.6. Over Kanserinde Belirteçler	17
2.2.7. Over Kanserinde Histopatoloji ve Moleküler Patoloji	18
2.2.8. Malign Over Kanserlerinin Genel Özellikleri	22
2.2.9. Over Kanserinde Grade	28
2.2.10. Over Kanserinde Evreleme	28
2.2.11. Over Kanserinde Prognoz	30
2.2.12. Over Kanserinde Tedavi.....	33
2.2.13. Sağkalım	37
3. MATERYAL-METOD	38
3.1. Frozen İnceleme	38
3.2. İmmünohistokimyasal Analiz	39

3.3. İstatistiksel Analiz	39
4. SONUÇLAR	40
5. TARTIŞMA	43
6. KAYNAKÇA	47



ÖZET

Malign Over Tümörlerinde Frozen İnceleme ile Tümör Dokularında Yapılan İmmünohistokimyasal Analizlerin Tanısal Korelasyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmamızın amacı malign over kanserlerinde tümörün histopatolojik subtipinin frozen inceleme ile korelasyonunu belirlemek ve immünohistokimyasal analizin overyan malignitelerdeki yerini değerlendirmektir.

Materyal Metot: Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışma evreni İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde overde kitle nedeni ile opere edilmiş kadın hastalar olup, 412 hasta dosyası taranarak; hastaların operasyon özgeçmişi, laboratuvar sonuçları ve patoloji raporları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Patoloji sonuçları malign over kanseri gelmiş ve immünohistokimyasal olarak analiz edilmiş toplam 55 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda malign over kanseri olan hastaların ortalama tanı yaşı $52,33 \pm 15,5$; ortanca tanı yaşı 52,4 (min:14-max:82) olarak tespit edilmiştir. Hastaların pelvik kitle nedeniyle yapılan cerrahi sonrası patoloji raporları incelendiğinde 55 hastadan 34 (%61,8) hastanın endometriyal tip, 9 (%16,3) hastanın seks kord stromal tip, 3 (%5,4) hastanın germ hücreli tip, 9 (%19,3) hastanın metastatik over kanseri olduğu görülmüştür. Çalışmamızda sağkalım oranları epitelyal over kanseri için %70,6 seks kord stromal tümör için %100, germ hücreli tümör için %100 ve metastatik tümörler için %44,4 olarak bulunmuştur.

Sonuçlar: Malignensi şüphesi bulunan hastaların muayene ve görüntüleme tetkiklerindeki hızlı gelişmeye rağmen tanı ve uygun tedavi planlaması için histopatoloji oldukça önemlidir. Özellikle jinekolojik onkoloji alanında uzman merkezlerde opere olan hastaların sonuçları çok daha iyi seyretmiştir. Buradaki en önemli iki faktör, tümör yükünün cerrahi olarak maksimum oranda ortadan kaldırılması için gerekli olan cerrahi tecrübe ve de iyi bir frozen patoloji incelemesidir. İmmünohistokimyasal yöntemler kanser tanı ve tedavisinde çok önemli ilerlemeler sağlamış olup, hedefe yönelik kanser tedavisinin anahtar noktası olacak niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, malign, immünohistokimya

ABSTRACT

Evaluation of Diagnostic Correlation of Frozen Section Examination Immunohistochemical Analyzes in Malignant Ovarian Tumors and Clinicopathologic Features

Aim: The aim of this study is to determine the correlation of histopathological subtype with the frozen section examination and the importance of immunohistochemical analysis for the ovarian malignancies.

Material and methods: Our work is a retrospective study. The study sampling is female patients who are operated to malign mass in Turgut Özal Medical Center of İnönü University and 412 patient files are scanned; The patients' operation history, laboratory results and pathology reports were evaluated retrospectively. A total of 55 patients with pathologic malignant ovarian cancer and immunohistochemically analyzed were included in the study.

Findings: The mean age of the patients with malignant ovarian cancer was $52,33 \pm 15.5$; the median age at diagnosis was 52.4 (min: 14-max: 82). When the pathologic reports of the patients due to pelvic mass were examined, 34 patients (61.8%) of 55 patients had endometrial type, 9 (16.3%) patients had sex cord stromal type, 3 (5.4%) patients had germ cell type, 9 (19.3%) were found to have metastatic overcancer. In our study, survival rates were found to be 70.6% for epithelial overcancer, 100% for sex cord stromal tumor, 100% for germ cell tumor and 44.4% for metastatic tumors.

Result: Histopathology is the most important factor for the diagnosis and appropriate treatment planning despite the rapid development of examination and screening of patients with suspected malignancy. In particular, the results of the patients who were operated and treated in the centers of which is specialized in gynecologic oncology have been much better. The two main factors are the surgical experience required to maximum surgical remove of the tumor burden and a advanced pathological examination.

Key Words: Ovarian cancer, malignant, immunohistochemistry

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.1 Kadın Kanserlerinin Sıklık Sırasına Göre Dünyadaki İnsidans ve Mortalite Sayıları	1
Tablo 2.1 Tüm Yaş Grubundaki Kadınlar İçin En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayı ve Yüzde Dağılımları	8
Tablo 2.2 Over Kanserinde Kullanılan Tümör Belirteçleri	18
Tablo 2.3 Malign Over Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması.....	22
Tablo 2.4 İnhibin A ve B'nin Granüloza Hücreli Over Tümöründe Sensitivite ve Spesifitesi	25
Tablo 2.5 Over Kanserlerinde FIGO Evrelemesi.....	29
Tablo 2.6 Over Tümörleri Cerrahi Evrelendirmesinde GCG Prosedürleri	34
Tablo 4.1 Hastaların Tümör Histolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı	40
Tablo 4.2 Tümör Alt Tipleri Yaş Dağılımı ve Sağkalım	40
Tablo 4.3 Kesin Tanısı Malign Over Tümörü Olan Hastaların Histolojik Alt Tipleri ve Frozen Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.4 Malign Over Tümörlerinin İmmünohistokimyasal Boyanma Özelliklerine Göre Dağılımı.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Dişi üreme organlarının arteryal beslenmesi	4
Şekil 2.2. Over tümörlerinin 3 ana tipinin kökenleri	5
Şekil 2.3. Overin histolojisi ve foliküllerinin gelişim şeması	6
Şekil 2.4. Over kanseri histotiplerine örnekler	21
Şekil 5.1. NEDD4-aracılı degradasyon ve tanımlanmış NEDD4 regülatörlerinin şematik çizimi	45



KISALTMALAR

WHO	: World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü
IARC.	: International Agency for Research on Cancer/Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
CA-125	: Cancer Antigen-125
CA19-9	: Carbohydrate Antigen 19-9/ Karbonhidrat Antijeni 19-9
CEA	: Carcinoembryonic Antigen/ Karsinoembriyonik Antijen
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin/ İnsan Koryonik Gonadotropin
FIGO	: Federation of International Gynecology and Obstetrics/Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
WT-1	: Wilms Tümör1
ER	: Estrogen Receptor/Östrojen reseptörü
PR	: Progesterone Receptor/Progesteron reseptörü
FSH	: Follicle stimulating hormone/Folikül Uyarıcı Hormon
EGF	: Epidermal Growth Factor/Epidermal Büyüme Faktörü
TGF-alfa.	: Transforming growth factor alpha/Transforme Edici Büyüme Faktörü
EİGCs.	: Epitelyal inklüzyon glandları ve kistleri
HNPCC	: Herediter non-polipozis kolorektal kanser
OKS.	: Oral kontraseptif
BMI	: Vücut kitle indeksinde
DNA	: Deoksiribonükleik asit
STIC	: Seröz tubal intraepitelyal karsinomdan
UKCTOCS.	: The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
USG	: Ultrasonografi
TV-USG	: Transvajinal Ultrasonografi
UKFOCCS	: The United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study
NCCN	: The National Comprehensive Care Network
RMI	: Risk of malignancy/Malignensi Risk İndeksi

NICE	: The UK National Institute for Health and Clinical Excellence
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Magnetik rezonans
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
LPA	: Lizofosfatidik asit
RASO	: Risk azaltıcı salpingooferektomi
STİK	: Seröz tubal intraepitelyal karsinom
AJCC	: The American Joint Committee on Cancer
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
X-Ray	: Direkt grafi
PDGF	: Platelet derived growth factor
PDGFR-alfa	: Platelet derived growth factor alfa receptor
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
GCG	: Jinekolojik kanser organizasyonu (Gynaecological Cancer Group)
ICON	: International Collaborative Ovarian Neoplasm
AFP	: Alfa fetoprotein
hCG	: Human chorionic gonadotropin
WHI	: Woman's Health Initiative/kadın sağlığı inisiyatifi
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynaecologists/Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olup yol gösteren, fikirleriyle ufkumu genişleten, hem mesleki hem de manevi değerleri açısından örnek aldığım saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanı'mız Doç. Dr. Abdullah Karaer'e, eğitimim boyuncaengin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleğine tutkuyla bağlılığını kendime rehber edindiğim, göstermiş olduğu fedakarlığının kelime karşılığını bulamadığım sayın tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ebru İnci Coşkun'a, ihtisasımda emeği geçen, zorlu yolda daima bana sabırla destekte bulunan çok değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Ercan Yılmaz'a, Yrd. Doç. Dr. Görkem Tuncay'a, Yrd. Doç. Dr. Senem Arda Düz'e, Yrd. Doç. Dr. Rauf Melekoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Işıl Köleli'ye teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım. Eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yoğun iş yüküne rağmen yüzlerinden gülümsemeyi eksik etmeyen tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına verdikleri her türlü destek ve eşsiz dostluktan dolayı teşekkür eder, şükranlarımı sunarım. Tezimin hazırlanma sürecinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Saim Yoloğlu, Yrd. Doç. Dr. Saadet Alan ve Araştırma Görevlisi Şeyma Yaşar'a emek ve zaman ayırdıkları için teşekkür ederim.

Büyük fedakarlıklarla beni yetiştiren, daima yanımda olan canım aileme, sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili eşim Yasin'e ve onu yetiştiren değerli ailesine, varlığıyla hayatımıza renk katan kızım Duru'ya sonsuz sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Demet BALOĞLU

Malatya-2018

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC)'nın 2012'de yayınlanan Globocan veri tabanına göre over kanserleri, dünya genelinde kadınlarda görülen en sık kanser sıralamasında yedinci sırada yerini almaktadır. Ülkemiz için de benzer sonuçlar yayınlayan IARC over kanserinin en mortal kadın genital sistem kanseri olduğunu açıklamıştır. Dünyada görülen tüm kadın malignansilerinin görülme sıklığı ve mortalite sayısı Tablo 1.1'de sunulmuştur (1).

Tablo 1.1 Kadın Kanserlerinin Sıklık Sırasına Göre Dünyadaki İnsidans ve Mortalite Sayıları (1).

Kanser	İnsidans	Mortalite
Meme	1.672.000	521.000
Kolorektal	614.000	320.000
Akciğer	583.000	491.000
Serviks	527.000	265.000
Mide	320.000	254.000
Uterus Korpusu	319.000	76.000
Over	238.000	151.000
Tiroid	229.000	27.000
Karaciğer	228.000	224.000
Non-hodgkin lenfoma	168.000	84.000

Over kanseri; spesifik semptom içermemesinden dolayı geç dönemde kendini göstermesi ve etkin bir tarama yönteminin olmaması nedeniyle de tüm dünya ve Türkiye'de ölüm oranı en yüksek olan jinekolojik kanser olma özelliğini sürdürmektedir.

Kadınlarda over kanserine yakalanma riski yaşamları boyunca 1/63'tür (2,3). Prognozunun kötü olması sebebiyle beklenen 5 yıllık sağkalım oranı da %41 civarındadır.

Tekrarlama riski yüksek olan over malignensilerinin etyopatogenezi ile ilgili çalışmalardan alınan sonuçlar, tümörün erken tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde oldukça önemlidir. Uygulanacak tedavi modalitesinin hastalığın morbidite ve mortalitesi üzerine etkileri düşünöldüğünde histopatolojik değeriendirme ve subtipin belirlenmesi bir diğeri önemli noktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. OVER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

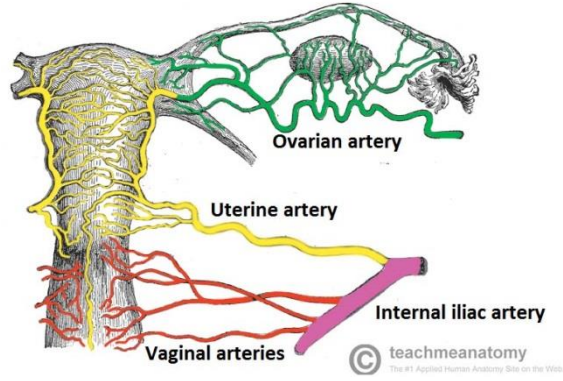
2.1.1. Overin Anatomisi

Pelvis minörün dış-yan duvarında, sağ ve sol fossa ovaricaya (Waldeyer fossası) yerleşmiş durumda bir çift over bulunur. Overlerin hormonal fonksiyonları, büyüklükleri, yüzey düzgünlüğü gibi özellikleri; yaş, menstrüal siklus düzeni, eksojen hormon stimülasyonu gibi bazı nedenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Nulliparlarda; badem şeklinde, gri-pembe renkte, yaklaşık 3x1,5x1 cm büyüklüğünde ve 3-5gr ağırlığında bir çift bezdir (4,5).

Uterooveryan ligament ile uterusun kornusuna, infundibulopelvik ligament ile pelvik yan duvara bağlanan overlerin, çevrelerinde yer alan organlara bağlı olarak pozisyonları değişebilir.

Aortanın dalı olan arterya ovarika infundibulopelvik ligamentin içerisinden seyrederek hilum ovarii'den overlere girer, uterin arterin overyan dalı ile birlikte overlerin kanlanmasını sağlar. Arterlere eşlik eden venöz pleksuslar (pampiniformis venöz ağı) birleşerek vena ovarikayı oluşturur. Sol overyan ven; sol renal vene, sağ overyan ven ise direkt olarak vena cava inferior'a dökülür (6).

Overin lenfatik drenajı overin kan damarlarını izleyerek paraaortik lenf nodlarına drene olur. İnervasyonları plexus ovaricus'tan (parasempatikleri nervus vagus, sempatikleri torakal 10-12 medulla spinalis segmentlerinden) sağlanır. Yansıyan ağrısı torakal 10-11 dermatomlarında hissedilir (4).



Şekil 2.1. Dişi üreme organlarının arteriyal beslenmesi

2.1.2. Overin Embriyolojisi

Overlerin gelişimi üç temel hücre üzerinden başlar.

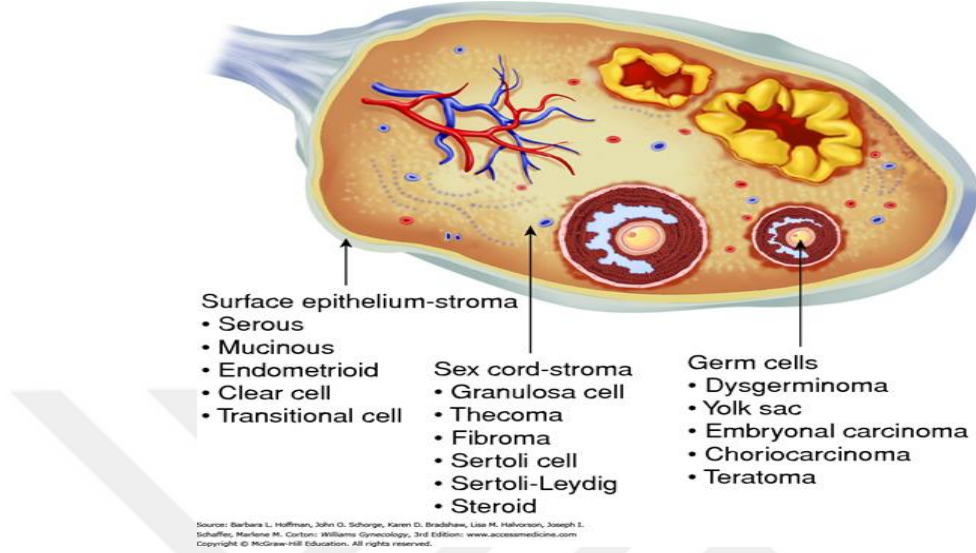
- 1) Yolk sak içindeki endodermden köken alan primordial germ hücreleri; primer oogonia oluşumundan sorumludur.
- 2) Çölomik epitel hücreleri; granüloza hücrelerinin gelişiminde görev alır.
- 3) Gonodal kabartılardan köken alan mezankimal hücreler over stroma gelişimini sağlar.

Spermatozoa ve oositin prekürsörü primordial germ hücreleri gebeliğin en erken üçüncü haftasında yolk sak içinde belirir ve gebeliğin altıncı haftasında dorsal mezenter içinde gonadal kabartılara doğru göç eder. Burada gonadal kabartıları örten dorsal çölom epitelini indükleyerek, primitif seks kordlarını oluşturur (7)

Primordial germ hücreleri bu kordonların içine yerleşir. Primitif seks kord sekinci haftada regrese olarak primitif germ hücrelerini çevreleyen izole hücre grupları şeklinde ayrılırlar. Germ hücreleri oogonyaya farklılaşırken onu çevreleyen epitel hücreleri de folikül hücreleri adını alır. Matür folikülleri çevreleyen mezenkimal hücreler teka interna tabakasını oluşturur. Daha sonra primitif seks kordonları medulla bölgesine girerek rete ovariyi meydana getirir (8, 9, 10).

Gelişmekte olan gonadların dış kısmı korteks, iç kısmı ise medulla olarak ayırt edilir.

Ovaryumlar 3. ayda gubernakulum vasıtasıyla pelviste overyan fossaya göç eder. Gubernakulum, overyumun kaudal yüzünü uterusu bağlayan peritoneal bağ olup uteroovaryan ve round ligamanı oluşturur (11).



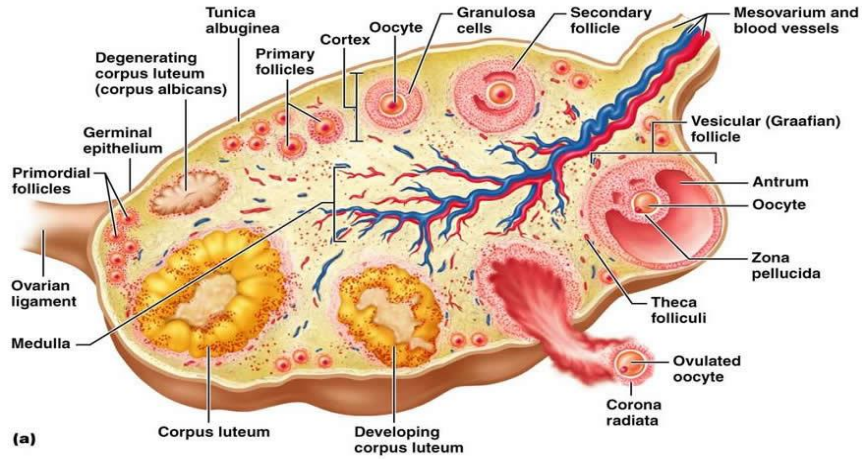
Şekil 2.2. Over tümörlerinin 3 ana tipinin kökenleri

2.1.3. Overin Histolojisi

Overin dış yüzeyi tek katlı yassı veya kübik epitel içeren germinatif epitelyum (modifiye peritoneal hücreler) ile döşelidir (12). Bu epitel 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi gösterir ve immünohistokimyasal olarak keratin, Ber-EP4, WT-1, kalretinin, desmoplakin, vimentin, TGF-alfa, Beta katenin, ER, PR, FSH, EGF antikorları ile immünreaktiftir (13,14).

Germinal epitelin altında, overlerin pembemsi-gri renkli görünmesini sağlayan, 100 mikron kalınlıkta yoğun kollajen fibrillerden oluşan tunika albuginea vardır (15).

Overlerin iç kısımda gevşek formda mezenkimal dokudan oluşan zengin kan damarları, sinirleri ve bunları çevreleyen epitel benzeri hücreleri içeren medulla (substantia medullaris) tabakası bulunur. Dışta korteks (substantia corticalis) denilen, zengin hücresel bağ doku içinde gömülü ovaryum foliküllerini içeren tabakası bulunur. Korteks ile medulla arasındaki geçiş keskin değildir (16).



Şekil 2.3. Overin histolojisi ve foliküllerinin gelişim şeması

Kortekste dış yüze yakın lokalize olan, genellikle küçük boyutlu ve yaş ile sayıları artan epitelyal inklüzyon glandları ve kistleri (EİGCs) bulunur. Bu kist ve glandlar silyalı tubal tip kolumnar hücreler ile örtülüdür. EİGCs lümeninde ve çevresinde nadir psammom cisimleri görülebilir. Benzer glandlar over dışında da yerleşebilir, bu durum endosalpingiozis olarak adlandırılır. EİGCs silyalı kolumnar epitel dışında nadiren farklı tip mülleryan epitel (endometrioid, müsinöz, nonspesifik kolumnar veya yassı epitel) ile döşeli olabilir. Yüzey epitelinin ürotelyal diferansiyasyon ve/veya metaplastik potansiyeli de bulunur (17,18).

Yüzey epiteli, EİGCs ile epitelyal over tümörlerinin ilişkisini gösteren belirteçler: E-kadherin, P53, CA125, CA19-9, CEA, hCG, MH99, plasental laktojen, Alfa-2 Glikoprotein, Beta-1 Glikoprotein, Plasental Alkalen Fosfataz, İntegrin ve Vitronektindir. Adı geçen antikorlar her üç epitelde birden pozitifdir (19).

Fibroblastik hücrelerden gelişmiş olan farklı hücre tipleri overin stromasında yer alır (20,21). Foliküllerin etrafında ki stromada iğsi, dar sitoplazmalı, halkasal patern yapan dağınık düz kas hücreleri mevcuttur (22). Bu düz kas hücreleri sitoplazmik vimentin, aktin ve desmin immünreaktiftir.

Medüller stromada bulunan lüteinize stromal hücreler poligonaldır. Geniş eozinofilik/berrak sitoplazmalarında lipid içerirler. Çekirdekleri santral yerleşimli olan bu hücreler; İnhibin, Kalretinin, Melan-A, CD10, nadiren Testesteron immünreaktiftirler (23).

Over korteksinde bulunan primordial foliküllerin atrezi ve folikülogenezis nedeniyle zamanla sayıları azalır. Üreme çağında primordial foliküllerin matürleşmeye başlamasıyla her siklusta bir preovülatuar folikül gelişir. Böylece diğer foliküller atreziye uğrar. Granüler hücrelerin proliferasyonu ile preantral foliküller oluşur. Granüler hücrelerin sekrete ettiği mukopolisakkaritten zengin sıvı folikülde kavite oluşturarak antral folikülü meydana getirir. Oosit granüler hücrelerin proliferasyonu ile kaviteye doğru protrüde şekilde matür folikülü oluşturur (24).

2.2. OVER KANSERLERİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.2.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi

İnsidans ve Mortalite

Globocan 2012 verilerine göre; dünyada her yıl 238.719 over kanseri tanısı alan kadından 151.917'si aynı yıl içerisinde over kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. (Globocan 2012) TC. Sağlık Bakanlığı 2012 verilerine göre over kanseri kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 7. sırada, kadın genital organ kanserleri arasında görülme sıklığı açısından endometriyum kanserinden sonra ikinci sıradadır. Türkiye'de görülen kadın malignitelerinin görülme sıklığı Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Yıllık insidansı %6,6 olan over kanseri mortalite açısından bakıldığında jinekolojik kanserler arasında ilk sıradadır

Tablo 2.1 Tüm Yaş Grubundaki Kadınlar İçin En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayı ve Yüzde Dağılımları

Kanser	Toplam Sayı	Yüzde (%)
Meme	6.646	25
Tiroid	8.013	12
Kolorektal	5.342	8
Uterus korpusu	3.794	6
Akciğer	3.368	5
Mide	2.516	4
Over	2.361	4
Non-hodkign	1.936	3
Beyin-sinir sistemi	1.587	2
Serviks	1.548	2
Diğer	20.088	30

Over kanserlerinde malign karakter her yaş grubunda görülebilse de sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Tanı alma yaşı ortalaması 63 iken görülme insidansında özellikle 65-75 yaş arasında pik izlenmekte, 80 yaşından sonra ise hızlı bir azalma gözlenmektedir (25). Vakaların % 50 si 65 yaşın üzerindedir.

Postmenopozal dönemde görülen over neoplazilerinde malignite riski %30-60'tır. Premenopozal dönemde görülen over neoplazilerinde bu risk %5-18 oranında izlenmektedir. Over malignite histolojik alt tiplerinden 20 yaş altında germ hücreli tümörler, 50 yaş üzerinde epitelyal tümörler sık görülmektedir (26). Alt tipleri arasında en sık gözlenen epitelyal over kanserinin dünya genelindeki sıklığı %90 iken ülkemizdeki sıklığı %69'dur.

Over kanseri ile ilgili epidemiyolojik risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

Yaş Faktörü

Çok sayıda çalışma ilerleyen kadın yaşını over kanseri açısından önemli bir risk faktörü olarak göstermiştir. Her 10 yılda bir görülme sıklığı artmaktadır. Artan yaşla birlikte prognozun kötüleştiği, 50 yaşın altında ise prognoz nispeten daha iyi olduğu bilinmektedir (27).

Genetik Faktörler

Over kanserlerinin %10'unda otozomal dominant geçişli; site-spesifik over kanseri, hereditör meme/over kanseri ve hereditör non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC, Lynch Sendromu 2) olmak üzere üç tipi tanımlanmıştır. Ailesel özellik gösteren over kanserlerinin tanı alma yaşı sporadik kanserlere göre 10 yaş daha erkendir (28).

Birinci derece akrabalarda iki veya daha fazla kişinin over ya da meme kanseri tanısı alması otozomal dominant geçiş gösteren hereditör over kanseri açısından risk oluşturmaktadır (29).

DNA tamirinde görevli proteinlerin kodlanmasında, hücre siklusu kontrol mekanizmalarında önemli rol oynayan BRCA genlerinde mutasyon ile gelişen kanserlerin hemen hepsi yüksek derecelidir (30).

BRCA 1 gen mutasyonu olan ve aile öyküsünde yüksek risk olan hastalarda yaşam boyu over kanseri gelişme riski %29-46, BRCA 2 gen mutasyonu olanlarda ise %12-20 arasında bildirilmiştir.

Over kanserlerin %2'sinden otozomal dominant geçişli, birçok organda kanser gelişme riskini arttıran HNPCC sendromu sorumludur. DNA tamir genlerinde defekt içeren bu gruptaki over kanserleri nispeten düşük evrededir (31).

American College Of Obstetricians And Gynaecologists (ACOG) 1994 yılında yayınladığı bir guideline'da kalıtsal over kanseri sendromlarından birini taşıyan kadınlara profilaktik bilateral ooferektomi önermektedir.

Hormonal Faktörler

Ovülasyona maruziyeti arttırması nedeniyle erken menarş ve geç menopoz önemli risk faktörleridir. Buna karşılık, postmenopozal östrojen replasman tedavisi risk artışına neden olmaktadır (33, 34). Yakın zamanda yapılan çalışmalar hormon replasman tedavilerinin 5-10 yıl arasında kullanılmasının riski 1,5-2 kat arttırdığını göstermiştir. Risk spesifik olarak progesteron olmaksızın sadece östron tedavisi alanlarda artmaktadır. Bununla birlikte Woman's Health Initiative (WHI) tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada progesteron-östrojen kombine tedavisinin plaseboya göre riski (1.58) daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (35).

Ovülasyon sayısı ile over kanseri gelişimi arasındaki direkt ilişki epidemiyolojik verilerle ortaya konulmaktadır. Over yüzey epitelinin uzun süreli stimülasyonunun travmatize epitelde proliferasyonu uyararak malign dönüşüme yol açtığı varsayılmaktadır.

Nulliparite over kanseri için önemli risk faktörleri arasındadır. Ovülasyonun sürekliliği nedeniyle infertil kadınlarda risk iki kat daha fazla artmaktadır (36). Özellikle borderline over tümörleri infertil hastalarda daha sık görülmektedir.

Yapılan 8 vaka kontrol çalışmasında ovülasyon indüksiyonu amacı ile yardımcı üreme tedavileri sırasında kullanılan ilaçların invaziv over kanserini artırıcı etkisine rastlanılmamıştır (37).

Diğer taraftan 2200 kadın hastanın dahil edildiği geniş bir vaka kontrol çalışmasında invaziv over kanser sıklığının özellikle nulligravitlerde (OR=27) 3 kat arttığı (OR=2.8 CI 95% 1.3-6.1) gösterilmiştir.

Oral kontraseptif (OKS) kullanımı gonadotropinlerin salgılanmasını azalttığı, içerdiği progestinin over yüzeyindeki apoptozisi artırması, ovarian stromal aktiviteyi baskılaması, mensrüyasyonu azaltması gibi muhtemel nedenlerle over kanseri gelişimini azaltmaktadır (38). WHO tarafından yapılan bir çalışmada beş yıl ve daha fazla süre oral kontraseptif kullananlarda %3-50 arasında azalma gösterilmiştir (35, 39). Over kanseri riskini azaltmada yeri kanıtlanmış tek kemopreventif yöntem olması nedeniyle yüksek riskli gruplarda OKS kullanımı önerilmelidir (40).

Artan parite sayısı ve yine amenoreyi uzatarak over stromal aktivitesini engellediği için laktasyon over kanser riskini azaltıcı faktörler arasındadır (41). Laktasyon süresi uzadıkça risk azalmaktadır. Gebeliğin koruyucu etkisi özellikle endometrioid ve berrak (clear cell) hücreli karsinomda görülmektedir.

Retrograd menstrüasyon sonucu gelişen endometriozis alanlarından epitelyal, özellikle endometrioid ve clear cell over kanseri gelişiminin arttığı yönünde epidemiyolojik ve klinik çalışma sonuçları vardır. Endometriozisli kadınlarda over kanseri riskinin iki kat arttığını gösteren prospektif çalışmalar ve vaka kontrolü çalışmalar da mevcuttur (42).

Vücut kitle indeksinde (BMI) aşırı artış over kanseri için %20-40 gibi orta derecede risk faktörüdür. Adölesan ve erken dönem erişkinlerde artmış BMI ile over

kanser riskini gösteren çok az çalışma olmakla birlikte premenopozal dönem BMI artışının riski arttırdığı gösterilmiştir (35).

Çevresel Faktörler

Over kanseri dağılımında belirgin coğrafik ve etnik farklılıklar gözlenmiştir. Tüm ırk ve etnik gruplar içinde en yüksek over kanser riski beyaz ırka sahip kadınlarda izlenmektedir (43). Kafkas Irkında, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika gibi sanayileşmiş ülkelerde görülme sıklığı artmaktadır. Bu farklılık büyük bir ihtimalle üremeyle ilgili genetik faktörler ve diyet gibi çevresel faktörlere bağlıdır. Bu hipotezi doğrulayacak şekilde düşük sosyoekonomik çevrelerden gelişmiş ülkelere göç eden kadınların bir sonraki nesillerinde kanser riski o bölgedeki yerel kadınlarla benzer olmaktadır.

Diyet ile over kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayacak çalışma oldukça kısıtlıdır. Son çalışmalarda batıda yaygın olan yüksek et oranlı ve düşük lif içerikli diyetin over kanseri ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (44).

Kanser riskini azaltmakta sebze -meyve değil- tüketiminin olumlu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Yine tam buğday içeriği yüksek gıdalar, düşük yağlı, kalsiyum ve laktozlu süt tüketiminin over kanserinden koruyucu etkisi gösterilmiştir. Perine bölgesine talk pudrası uygulayan kadınlarda riskin arttığı bilinmektedir (45).

Asbeste maruziyet; talk pudrası uygulama ile benzer şekilde over epitelinde enflamasyon başlatarak serbest oksijen radikallerinin salınımına neden olur. Toksik oksidanlar direkt DNA hasarına ve artmış proliferasyon ile DNA'da mutasyonlara neden olur. Farklı altı çalışmanın değerlendirilmesiyle talk pudra uygulamasının riskte artışa (OR=1,3 CI 95% 1.1-1.6) neden olduğu açıklanmıştır (46).

Sigara içiminin özellikle müsinöz over kanserleri ile ilişkisi mevcuttur (47).

İyonize radyasyon sayılabilecek diğer risk faktörlerindendir (49).

Tüp ligasyonu ve histerektominin over kanserinde koruyucu etkiye sahip olmasının muhtemel nedeninin vajinal yolla gelen iritanların overlere ulaşmasının önlenmesi olduğu varsayılmaktadır.

2.2.2. Over Kanseri Etiyolojisi

Over kanserinin karsinogenetik sürecini başlatan ve sürdüren faktörler tam anlamıyla bilinmemektedir.

Overin sürekli ovulasyon ile birlikte maruz kaldığı yüzey epiteli hasarı ve onarımı teorisi de bir başka kanser etiolojisi hipotezidir. Bu hasar-tamir süreci mevcut germ-line mutasyonların ortaya çıkmasına izin veren spontan mutasyonlara veya direkt onkojenik fenotipe sebep olur (50). Pudra gibi over travmasına yol açtığı düşünülen mekanik ajanlarla ilgili teori de mevcuttur. Bu nedenle pratikte de batin operasyonlarında ya pudrasız eldiven kullanılması ya da eldivenlerin ıslatılıp silinmesi önerilmektedir.

Ayrıca son yıllarda yayınlanan yayınlarda over epitelyal kanserinin tubal epitelyumdan orijin aldığı öne sürülmüştür (51). Yüksek dereceli seröz over karsinomlarının çoğunun distal fallop tüpünde izlenen seröz tubal intraepitelyal karsinomdan (STIC) kaynaklandığını destekleyen en büyük bulgu BRCA gen mutasyonu olan ve bu nedenle profilaktik salpingoofektomi yapılan hastaların fallop tüplerinin patolojik incelenmesi sonucu büyük oranda fallop tüpünde invaziv ya da intraepitelyal karsinoma rastlanmış olmasıdır.

2.2.3. Over Kanseri Tanı

Erken Tanı/ Tarama

Over kanserinin sonuçlarını olumlu etkileyecek ana faktör belli oranda sensitif ve spesifik testlerin erken teşhis ve tedavi için genel popülasyon üzerinde uygulanabilmesidir. Son 10 yıl içerisinde geniş kapsamlı prospektif çalışmalar ultrasonografi (USG) kullanarak (48, 52) veya Ca125'i primer baz alarak (53, 54) yapılmıştır. Ca125 tarama testinin kan örneğinden çalışılması nedeniyle ilk planda kullanılması üzerinde oldukça fazla çalışma vardır. Evre 1 ve evre 2 olan over kanseri hastalarında Ca125 seviyeleri sırasıyla %23-50 ve %90 artmaktadır (h-47) Bunun yanı sıra overin benign patolojilerinde, nonjinekolojik hastalıklarda hatta tamamen sağlıklı kadınlarda Ca125 seviyesinin arttığı bilinmektedir (55). Bu durum testin spesifitesini sınırlamaktadır, bu nedenle Ca125 testine ilave ya da tamamlayıcı başka tarama yöntemlerine ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Göreceli olarak over kanserinin düşük prevalansı (0.004%) etkin bir tarama yöntemini hemen hemen imkansız kılmaktadır. Ayrıca servikal kanserlerin tersine overian kanserler preinvaziv fazda

saptanamamaktadır. Evre 1 ve evre 3 arasındaki progresyon ile ilişkili elimizde çok az bilgi vardır. Birleşik Krallık UKCTOCS çalışmasında 200 bin kadın serum Ca-125 ölçümü veya gözlem yapılanlar olarak randomize edilmiş, serum Ca-125 seviyesi artanlara USG ile bakılmıştır (56). 2015’de yapılan ve yayımlanan bu çalışmanın sonucunda genel popülasyonun taranması önerilmemiştir. UKCTOCS; çalışmadan bağımsız olarak biyolojik örneklerle yönelik şüphelenilen genlerin veya diğer biyobelirteçlerin saptanmasının tarama ve erken teşhis için önem sağlayabileceğini belirtmiştir (57, 58).

Genel popülasyonda serum Ca-125 seviyesi ölçümünün, transvajinal ultrasonografiyle (TV-USG) değerlendirme yapılmasının veya her ikisinin birlikte kullanımının erken evre tedavi edilebilir over kanserini saptayamadığı hatta malign olmayan lezyonlar için gereksiz cerrahi prosedürlere neden olduğu bilinmektedir (59).

Günümüzde over kanser taraması ile ilgili en iyi strateji bireysel riskleri belirlemektir. BRCA mutasyonu taşıyan hastalarda over kanseri gelişme riski %55-60 olup, bu hastalar için farklı bir değerlendirme gerekmektedir. Yapılan çalışmalar; herediter over kanseri taramasında yıllık serum Ca125 seviyesi ve TV-USG takibi önermektedir (52, 60, 61). Birleşik Krallık Ailesel Kanser Tarama (UKFOCCS) çalışmalarında erken evre taramanın %31 hastada pozitif prediktif değerini %25 negatif prediktif değerini %99 (9.50sn) bulmuştur. Bununla birlikte profilaktik cerrahi sağkalımdaki yarardan bağımsız olarak bu hastalara önerilmektedir.

The National Comprehensive Care Network (NCCN) klavuzuna göre tedavi sonrası ilk iki yıl içinde 2-4 aylık periyodlarla, sonraki üç yıllık dönemde 3-6 aylık periyodlarla hasta takibi yapılması gerekmektedir.

Klinik Tanı

Over kanseri çok sinsi seyreden ve erken dönemlerde spesifik bulgu vermeyen bir tümördür. Sıklıkla asemptomatiktir, genellikle erken evre bulguları pollaküri, dizüri, konstipasyon iken ilerleyen evrelerde tümörün büyümesi ile alt abdominal distansiyon, abdominal ağrı, vajinal kanama görülebilir.

Geç evrelerde hastalarda assit, omental ya da kalın bağırsak tutulumu, abdominal distansiyon, bulantı, konstipasyon, anoreksiya ve erken yorgunluk belirtileri izlenir. Overyan tümöral kitlenin torsiyon veya rüptürüne bağlı akut belirtiler de ortaya

çıkarabilir. Bu durum acil akut batın cerrahi girişimini gerektirebilir. Tanının en erken bulgusu pelvik kitlenin rektovajinal muayenede saptanmasıdır.

Kitle tespit edilen hastalarda kistin USG görüntüleri, hastanın serum Ca125 konsantrasyonu ve menopoza durumu malignensi hakkında fikir vermektedir. Malignensi Risk İndeksi (RMI) kistin USG görünümü, hastanın menopoza durumu ve serum Ca125 seviyesine göre yapılan bir değerlendirilmedir. RMI; solid-kistik kitlelerin benign-malign ayrımı (62) ve hastaların jinekoonkologlara refere edilmesi kararının verilmesinde İngiltere’de sıklıkla kullanılmaktadır. Malign risk taşıyan kitleler mutlaka bir jinekoonkolog tarafından opere edilmelidir. RMI için doğru eşik değerin saptanması hala araştırma konusudur. Multiloküler-solid kitle, assit, şüpheli malign metastaz bulgularının her biri 1-3 arasında bir puan olarak skorlanmaktadır. Hastanın premenopozal dönemde olmasında skor 1, postmenopozal olması durumunda skor 3 olarak alınır. RMI değeri 200’ün üzerinde saptananlarda belirgin bir malignensi riski mevcuttur.

Preoperatif dönemde hastalar hematolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmeli, görüntüleme yöntemleri ile kitlenin durumu incelenmelidir. Pelvik kitle içermeyen ama assit bulunan hastalar, karaciğer ve pankreas tümörlerini dışlamayı da sağlayan Magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleriyle incelenmelidir. Kolonoskopi ve üst gastrointestinal sisteme yönelik radyolojik çalışmalar ciddi anemi, kilo kaybı ve bağırsak obstrüksiyonu ile gelen hastalarda yapılmalıdır.

Patolojik Tanı

Malign hastalıkların tanısında yeni tekniklerin gelişmesine karşılık tanı ve uygun tedaviyi planlamada histopatoloji önemlidir. Hastaların öncelikle bu konuda uzmanlaşmış kanser merkezlerine refere edilmesi; debulking ve evreleme cerrahileri sonucu yanında frozen incelemeleri açısından da hastalardan daha iyi sonuçlar alındığını göstermiştir (63).

Frozen ile benign, borderline ve malign lezyonların ayrımı, primer veya metastaz tümör ayrımı, spesifik tümörlerin belirlenmesi gibi önemli noktalarda yardım alınmaktadır. Doğru tanı özellikle genç kadınlarda gereksiz cerrahiye engellemekte ve infertiliteyi koruma açısından oldukça önem arz etmektedir. Frozenin over kanseri

tanısındaki sensitivitesi %92,5'tir (64). Ayrıca makroskopik gözlemin doğru bir şekilde yapılması ve kesitlerin çok sayıda alınması tanıda doğruluk oranını artırmaktadır.

Kadın genital sisteminde görülen tümörlerin çeşitliliği tanı koymada zorluğa neden olmaktadır. Patolojik tanı koymada yaşanan karmaşa zaman içinde özel boyalar, enzim hisyokimyası, elektron mikroskopi ve İmmünohistokimya gibi değişik tekniklerin gelişmesine sebep oldu. Özellikle İmmünohistokimyasal belirteçlerin jinekolojik onkolojide kullanımı hızla artmaktadır (65, 66, 67, 68). Bu amaçla kullanılan antikorlar fonksiyon ve tiplerine göre gruplandırılabilir. Karsinomların köken aldıkları organları araştırmak için o organa özgül antikorlar kullanılmaktadır (65, 66).

Epitelyal belirteçlerden: sitokeratin CK7 ve CK20 jinekoonkolojide en sık kullanılanlardır. Primer over ve periton adenokarsinomlarını, başta kolorektal kökenliler olmak üzere metastatik adenokarsinomlardan ayırmada kullanılırlar.

Mezotelyal belirteçlerden: kalretinin mezotelyoma ve adenokarsinom ayırıcı tanısı için çeşitli belirteçlerle birlikte kullanılmaktadır. Seks kord stromal tümörlerde eksprese edilmesi over kanseri tanısında önemlidir. Genellikle alfa-inhibin ile pozitif reaksiyon veren tümörler kalretinin ile de pozitif reaksiyon vermektedir.

Tümör belirteçlerden: granüloza ve teka hücrelerinden üretilen inhibin peptit hormonu seks kord stromal tümörlerde değişen derecelerde boyanma göstermektedir. Alfa fetoprotein (AFP) ise yolk sak tümör tanısı koymak amacıyla kullanılmaktadır.

Tümör supresör genler: WT1 11. kromozom kısa kolunda bulunan bir gendir. Primer overyan, peritoneal ve tubal seröz karsinomda pozitiflik göstermektedir (69). WT1 nükleer pozitif boyanması seröz karsinom lehinedir. P53 geninin tümöral dokuda diffüz pozitiflik göstermesi aynı zamanda genin mutasyon göstergesidir. Zayıf pozitifliği ise her zaman mutasyon ile ilişkili olmayabilir (65). Diffüz pozitifliği over kanserleri için seröz ve andiferansiye karsinom lehine yorumlanmaktadır.

Hücre siklusu ve nükleer proliferasyon belirteçlerinden: Ki-67 (MIB-1) tümörlerdeki proliferasyon aktivasyonunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan belirteçtir. Koryokarsinomda Ki-67 proliferasyon indeksi belirgin yüksektir (65).

Hormon reseptörlerinden: östrojen (ER) ve progesteron (PR) jinekolojik tümörlerden endometriyal karsinomda prognostik önem taşımaktadır. ER/PR pozitifliği, negatif olanlara göre daha iyi prognoz göstergesidir.

Tanı Stratejisi

Over kanserinden şüphelenilen her hastada pelvik muayene yapılmalıdır. Postmenopozal hastada pelvik kitle tespit edildiyse ekploratif laparotomi önerilmektedir. Premenopozal kadınlarda kitle mobil, kistik görünüme sahip, unilateral ve 8cm altında ise iki aydan daha uzun olmayacak şekilde bir süre gözlemlenebilir. Kitlede gözlem esnasında regresyon izlenmiyor ya da büyüklük artışı oluyorsa cerrahi planlanmalıdır.

2.2.4. Over Kanserinde Semptomlar

Over kanserinde spesifik bir semptom bulunmamaktadır. Rutin pelvik muayene ile 10,000 asemptomatik kadında sadece 1 over kanseri tespit edilmektedir (70). Hastaların çoğu semptomlarda farklılıklar görülmesi nedeniyle tipik olarak jinekoonkologlar dışındaki hekimlere başvurmaktadırlar. Tümör çapı arttıkça, özellikle 10-12cm üstü kitlelerde bası ve ağrı semptomları ortaya çıkmaktadır (71). Hastalığın ileri evrelerinde pelvis ve üst abdomene yayılım sonucu hastalar çoğu kez pelvik ağrı, karında şişkinlik ve erken doyma gibi nonspefik semptomlar hissederler. Yine ileri evrelerde omentum ve bağırsak metastazlarına bağlı abdominal distansiyon, assit, bulantı, kusma, anoreksi, kitlenin mesane ve rektuma basısı nedeniyle sık idrara çıkma, konstipasyon gibi şikayetler görülebilir. Gastrointestinal sistem ile ilgili semptomlar irritabl bağırsak sendromu ile karıştırılabilir (72). The UK National İnstitute for Healt and Clinical Excellence (NICE) irritabl bağırsak sendromu benzeri semptomu olan özellikle 50 yaş üstü hastalarda serum Ca125 seviyesinin ölçülmesini, eğer semptomlar Ca125 seviyesinde artış olmamasına rağmen devam ediyorsa pelvik USG yapılmasını önermektedir (73). Postmenopozal dönemde düzensiz vajinal kanama dikkat çekici olabilir. Cinsel ilişki sırasında yaygın ağrı şikayetleri de olabilir. Tümörün torsiyon, enfeksiyon veya rüptürüne bağlı ani gelişen akut batın semptomları da gelişebilir (11, 74).

Over kanserinden şüphelenilen hastalara serum Ca125 seviyesi, abdominal USG ve TVUSG bakılması tanıda önemlidir (75).

2.2.5. Over Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

Over kanseri tanısında USG, Magnetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), Magnetik rezonans (MR), Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi farklı görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır.

Semptom ve bulgular pelvise lokalize ise overyan kitle büyüklüğünün ölçülmesinde ve overyan iç yapının ortaya konulmasında TVUSG primer rol oynamaktadır. TVUSG'nin spesifitesini arttırabilmek için morfolojik skrolama sistemi önerilmiş, farklı araştırmacılar over volümünün, septal kalınlığının, papiller projeksiyonların malign histolojiyi önemli oranda predikte ettiğini söylemiştir.

Postmenopozal bir kadında 5cm.den az unilateral kistlerin malignite olasılığı oldukça düşüktür (76). Yine Bailey ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 10cm ve altı kistlere konservatif tedavi uygulanabileceği ifade edilmiştir (77).

Özellikle renkli doppler görüntülemenin kullanımı ile damarlanma ve kan akımları değerlendirilmiş, TVUSG'nin sensitivitesi iyileştirilmiştir. Malign kitleler diyastolde artmış kan akımı, düşük rezistans ve pulsatilite indeksine sahiptir (78, 79).

Abdominopelvik BT özellikle tümör yayılım ve uzanımını göstermek açısından kullanılmaktadır. MR görüntüleme pelvik tümörün ileri incelemesinde yararlıdır. MR görüntüleme yöntemi BT'ye göre daha iyi yumuşak doku kontrastı sağlamaktadır ancak ileri evre hastalıkta MR ve BT görüntüleme yöntemlerinin peritoneal implantların yerini, dağılımını ve büyüklüğünü belirleme özellikleri benzer bulunmuştur (80).

2.2.6. Over Kanseriinde Belirteçler

Kanser antijen 125 (Ca125) epitelyal over tümörlerinde ekspresse edilmektedir. Bast ve arkadaşları artmış serum Ca125 seviyesinin overyan karsinom hastalarının %82'sinde, genel populasyonun %1'inde, benign hastalıkların %6'sında, nonjinekolojik kanserlerin %28,5'inde saptandığını göstermiştir (81).

Serum Ca125 seviyesi cerrahi olarak evre 1 hastaların %23-50'sinde, evre 2 hastaların %90'ında saptanmıştır (82). Postmenopozal kanser şüphesi olan kadınlarda serum Ca125 değerinin yüksek olması maligniteyi destekleyen bir bulgu iken normal seviyelerde bulunması kitlenin malign olmadığı konusunda garanti vermez. Over kanseri olan hastaların %25'inde serum Ca125 değeri normal referans aralığındadır (83).

Özellikle premenopozal kadınlarda uterin leiomyom, endometriozis ve gebelik gibi pek çok jinekolojik patoloji serum Ca125 değerinde artma ile birliktedir. Çeşitli karaciğer hastalıkları, akciğer hastalıkları, farklı organ kanserleri gibi non-jinekolojik durumlarda da serum Ca125 seviyesinde artış görülmesi kanser tanısındaki primer kullanımını sınırlamaktadır.

Günümüzde Ca19.9, OVX1 gibi serum belirteçleri kullanılmaktadır. Kanda mitojenik ve büyüme hormonu benzeri bir aktiviteye sahip plazma lizofosfatidik asit (LPA) bakılması ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. LPA'nın over kanseri için spesifitesi %90, evre 1 ve evre 2 hastalıkta %90'nın üzerindedir (84).

Tablo 2.2 Over Kanserinde Kullanılan Tümör Belirteçleri

Tümör histopatolojisi	Tümör belirteci
Epitelyal over kanseri	Ca124
Müsinöz kistadenokarsinom	CEA
Endodermal sinüs tümörü	AFP
Embriyonel hücreli kanser	hCG, AFP
Koryokarsinom	hCG
Disgerminom	LDH-1, LDH-2
Granüloza hücreli tümör	İnhibin

2.2.7. Over Kanserinde Histopatoloji ve Moleküler Patoloji

Over yüzeyini çevreleyen yüzey epiteli multipotansiyel olup buradan gelişen tümörler embriyolojik olarak çöломik (mezotel) epitelden köken alır. Over yüzey epiteli dışında çöломik epitelden gelişen diğer dokular endoservikal kanal, endometriyum, fallop tüpleri ve ürogenital sistem yapısında yer alan wolf kanalıdır. Bu durum epitelyal over kanserlerinin bu dokulara ayrımlaşarak çok çeşitli histolojik tiplerde görülmesinin sebebini de açıklamaktadır.

Histopatolojisi heterojen olan epitelyal over kanserinin subtipleri genetik mutasyonlar taşıyabilir.

Yüzey epiteli hücre tipine, hücre proliferasyonuna, nükleer atipi ve stromal invazyona göre benign, borderline ve malign olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma tedavi stratejilerini ve tedavi prognozunu belirlemede mutlaka gereklidir.

Yaklaşık olarak on yıldır klinikopatolojik ve moleküler çalışmalar over kanserlerini Tip I ve Tip II olarak sınıflandırmaktadır (85).

Tip 1 over tümörleri neoplazi süreci endometriozis, inflamasyon, aralıksız ovülasyon ve mikroçevre ile ilişkilendirilmekte olup bazı düşük dereceli seröz, düşük dereceli endometrioid, müsinöz ve clear cell tipleri içerir. Clear cell tipi hariç genellikle tek overde sınırlı, düşük evreli, yavaş büyüyen, öncül lezyonlardan aşamalı gelişen iyi

prognozlu tümörlerdir. Over karsinomlarının %25'inin, kansere bağlı ölümlerin %10'unun sebebi tip1 over kanserleridir. Düşük dereceli seröz karsinomların: KRAS, BRAF, ERBB2 ve PIK3CA mutasyonları, düşük dereceli endometrioid karsinomların: MLH1, MSH2, PTEN ve ARID1A mutasyonları, berrak hücreli karsinomların: ARID1A, PIK3CA mutasyonları ve PTEN gen değişiklikleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pearce ve arkadaşları endometriozisli hastalarda berrak hücreli over kanseri (OR, 3.05; CI %95, 2.43-3.84), düşük dereceli seröz over kanseri (OR, 2.11; CI %95, 1.39-3.20) ve endometrioid over kanseri (OR, 2.04; CI %95, 1.67-2.48) riskinin anlamlı derecede arttığını kaydetmişlerdir. Bazı araştırmacılar düşük dereceli seröz over kanserlerin endosalpingiozisten kaynaklandığını ve hücrelerinin tubal kökenli olabileceğini savunmaktadır.

Overin müsinöz tümörlerini sınıflamak ve bu tümörleri gastrointestinal sistem kaynaklı metastatik tümörlerden ayırmak oldukça zordur. Araştırmacılar jinekolojik orijinli invaziv müsinöz kanser ve brenner tümörünün walthard kalıntılarından veya paratubal kistlerden kaynaklandığını ileri sürmektedir. Böylece tubaların çıkartılmasının müsinöz over kanseri insidansını azaltmakta profilaktik olarak uygulanabilirliği düşüncesi gündeme gelmiştir.

Tip 2 over tümörleri genellikle P53, BRCA1ve BRCA2 mutasyonunu içeren yüksek dereceli seröz, yüksek dereceli endometrioid ve karsinosarkomdan oluşmaktadır. Tip 2 over tümörleri hızlı ilerler ve tanı konduğunda genellikle ileri evrededir. Bu nedenle prognozları kötüdür. Over kanserine bağlı ölümlerin %90'ından tip 2 tümörler sorumludur. Başlangıçta kemosensitif olan yüksek dereceli tümörler her rekürrenste artmış rezistan gösterirler.

Over kanserinde genomik araştırmalar NF1, BRCA1, BRCA2 ve CDK12'deki somatik mutasyonları ortaya koymuştur (85). Yüksek dereceli seröz tümörlerin yaklaşık %50'sinde DNA'nın homolog rekombinasyon genlerindeki germline mutasyonlar ile NOTCH ve FOXM1 sinyal aktivasyonu saptanmıştır (86).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonuna sahip kadınlarda epitelyal over kanseri gelişme riski %40-60 arasındadır (87, 75). Fertilitelerini tamamlamış hastalarda en önemli koruyucu strateji risk azaltıcı salpingooferektomi yapılmasıdır (RASO) (L39). Genç kadınlarda yıllık pelvik USG ile tarama önerilebilir ancak bu taramanın epitelyal over kanseri gelişme riskinde azalmaya neden olduğu gösterilememiştir.

Risk azaltıcı salpingooferektomi yapılan hastaların histopatoloji sonuçları ve seröz kanserlerin moleküler genetik çalışmaları bu karsinomların sıklıkla tubalardaki öncül lezyonlardan kaynaklandığını göstermektedir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonuna sahip kadınlarda RASO sırasında overlerin ve tüplerin histopatolojik olarak mikro kesitleri incelendiğinde vakaların %5-9'unda insidental küçük kanserler ve pre-invaziv lezyonlar gözlenmiştir. Over kanseri vakalarının %70'ten fazlası tubaları kapsamaktadır. İnsidental kanserlerden tuba tutulumu olmadan sadece overleri içerenler nadirdir ve overlerde öncü lezyon gözlenmemektedir. Prekürsör tubal lezyon, seröz tubal intraepitelyal karsinom STİK olarak adlandırılır ve bu lezyonlarda immünohistokimyasal boyamalarla P53 mutasyonu gözlenmektedir. Tubalardaki STİK'e ait lezyonlar sporadik seröz over kanserlerinin %50-60'ında bulunur. BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcısı olan seröz kanser hastalarının %90'ından fazlasında P53 mutasyonu izlenmektedir. Overlerdeki P53 mutasyonu, tüplerdeki öncül lezyonların mutasyonlarıyla örtüşmektedir.

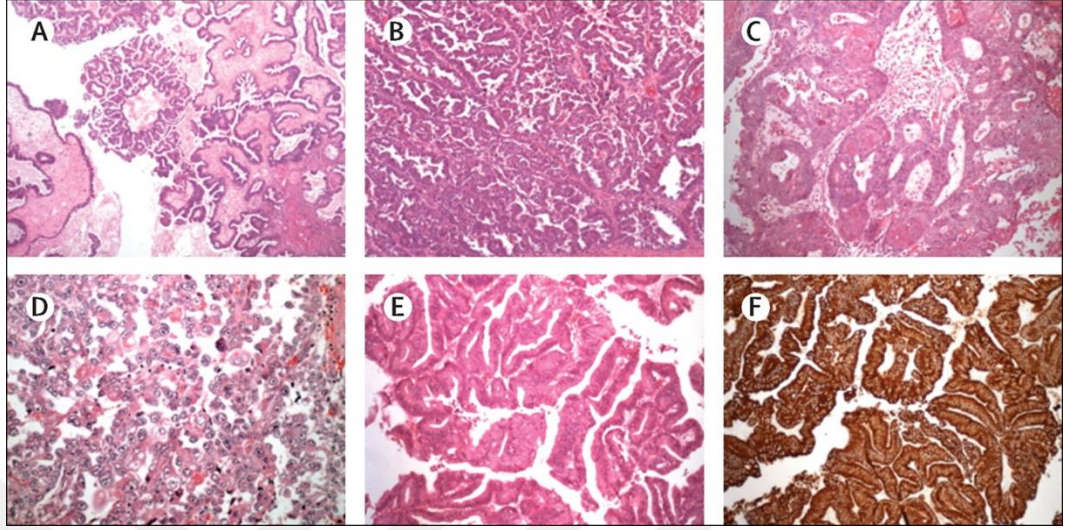
Genomik çalışmalar yüksek dereceli seröz tümörü dört subgruba ayırmıştır. Bu gruplar proliferatif, immünolojik, mezenşimal ve farklılaşmış olanlardır (86). Ancak bu sınıflandırma henüz klinik uygulamaya girmemiştir.

Düşük dereceli seröz over kanserleri yavaş ilerleyen bir davranış paternine sahiptir. Retrospektif çalışmalar bu kanserlerin sitotoksik ve hormonal ajanlara yanıtının daha düşük olduğunu göstermiştir. PIK3CA, BRAF ve KRAS mutasyonları yaygındır. MEK inhibitörleri ümit verici olsa da bu mutasyonlar tedaviye cevap verenlerde bulunmaz ve tedaviyi yönlendirici bir biyo belirteç bulunmamaktadır (88).

Clear cell ve düşük dereceli endometrioid epitelyel over kanserleri endometrioizle ilişkilidir ve sıklıkla ARID1A gen mutasyonunu taşırlar (89) Clear cell kanserlerin kemoterapiye olan yanıtları zayıftır.

Müsinöz over kanserlerinde tanı sıklıkla erken evrede konulur. Gerçek manada ileri evre overyan müsinöz tümörlerin insidansı özellikle sitokeratin CK7 ve CK20 immünohistokimyasal boyama yönteminin uygulanması ile azalmıştır. Bu uygulama aynı zamanda histopatologlara overyan formun sık görülen gastrointestinal kaynaklı kanserden ayırdedilme kolaylığını sağlar. Bu nadir kanser tipi %100 oranında KRAS mutasyonuna ve yüksek oranda HER2 amplifikasyonuna sahiptir.

Aşağıda bazı epitelyal over kanseri subtiplerinden örnekler sunulmuştur (Şekil 2.4.)



Şekil 2.4. Over kanseri histotiplerine örnekler

(A) Borderline seröz tümör. (B) yüksek dereceli seröz tümör. (C) grade 2 endometrioid karsinom. (D)clear cell karsinom. (E) İyi diferansiye müsinöz karsinom. (F) Müsinöz karsinom.

Histolojik Tipleri

WHO'nun 2014 yılında tekrar klasifiye ettiği over kanseri histolojik sınıflandırmasında primer 3 ana grup ve diğer organ metastazları yer almaktadır. Sınıflandırma tabloda sunulmuştur (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 Malign Over Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması

Epitelyal Tümörler	Seröz Müsinöz Endometrioid Berrak Transizyonel İndiferansiye
Germ Hücreli Tümörler	Disgerminom Yolk Sak Tümör Embriyonal Karsinom Koryokarsinom İmmatur Teratom Poliembriyoma Miks Germ Hücreli Tümörler
Seks Kord Stromal Tümörler	Granüloza Hücreli Sertoli Hücreli Leydig Hücreli Sertoli-Leydig Hücreli

Bunlar dışında overde; yumuşak doku tümörleri, lenfomalar ve ekstraovaryan primer tümörlerin metastazı da izlenebilir.

2.2.8. Malign Over Kanserlerinin Genel Özellikleri

Epitelyal Over Kanserleri

Tüm over tümörlerinin %59'u, malign tümörlerinin %90'ı yüzey epitelyal doku kaynaklıdır (90). Epitelyal over kanserleri tipik olarak postmenopozal dönemdeki kadınlarda birkaç ay içinde abdominal ağrı ve distansiyon ile prezente olur. Tanı konulduğunda çoğu hasta ileri (FİGO III) evrededir.

ABD'de her yıl 22.500 kadın epitelyal over kanserine yakalanmakta, 14.000 kadın ise bu kanserden dolayı hayatını kaybetmektedir (91). Hastalığın insidansı her 100.000 popülasyonda 9,4 ve total olarak 100.000 kişide 5'tir (92).

İngiltere'de yaşayan kadınlarda yaşam boyu over kanserine yakalanma riski yaklaşık 1/60'tır. Çoğu randomize çalışmalarda median görülme yaşı tanı konulmasından yaklaşık 7 yıl kadar önce olan 58 yaştır. Over kanseri için genetik yatkınlığı olan kadınlarda tanı yaşı median yaştan 10 yıl kadar öncedir (87).

Epidemiyolojik alışmalar epitelyal over kanserinin anovulasyon, gebelik veya OKS kullanımı ile azaldığını göstermiştir (93). Aksine tubal ligasyonda riskte azalma gösterilmiştir. İnfertilite tedavisinde kullanılan suprafizyolojik seviyelerde overyan stimulasyonun over kanser gelişimini olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir ancak borderline over tümörlerini artırdığı henüz ortaya konulamamıştır (94). İkinci Dünya Savaşı sonrasında geniş çaplı kullanılmaya başlanan OKS'lerin özellikle 50-70 yaş arasındaki kadınlarda over kanseri insidansını azalttığı bulunmuştur. 1993 ile 2008 yılları arasında 50-64 ve 40-49 yaş grubunda olan kadınlarda over kanseri insidansında azalma izlenmiştir (91). Endometriozis ve polikistik over sendromu over kanseri ile ilişkili bulunmuştur (95, 96). Bazı prospektif çalışmalarda endometrioid veya clear cell kanserlerli hastalarda insidansında artış gözlenmiştir (97).

İleri evre epitelyal over kanseri tedavisinde cerrahi ve platinyum bazlı kemoterapi gerekir. Erken evre hastalık için bu tedavi kr sağlasa da ileri evre hastalık rekürrensler gösterir. İleri evre over kanserinde hastalıksız dönemler arası süre kısadır. Bu hastalarda kemoterapötik ilaçlara direnç gelişmesi, son olarak ta kalın bağırsak obstrüksiyonu en sık ölüm nedenidir.

Platinyum bazlı ilaçlara cevabı devam eden hastalarda 5 yıl ve daha fazla hastalık kontrol altındadır. Antianjiyogenik ajanlar veya poli ADP-riboz polimeraz inhibitörler gibi hedefe yönelik tedaviler sağkalımı arttırma potansiyeline sahiptir.

Ölüm oranının yüksek olmasında en büyük sebep tanının çoğu vakada geç konulabilmesidir. Hastalığın kr sağlanabilecek erken evrede yakalanmasını sağlayacak etkin bir tarama yöntemi henüz geliştirilememiştir.

Günümüzde kullanılan modern tedaviye çoğu hastada yanıt vardır ancak ileri evredeki hastaların çoğunda on sekiz ay içinde rekürrens gelişir.

Epitelyal over kanser tedavisinde en iyi sonucu elde etmek için cerrahi, görüntüleme yöntemleri, histopatoloji, kemoterapi ve palyasyonda deneyimli bir multidisipliner çalışma ekibine ihtiyaç vardır.

En sık görülen subtipi seröz karsinomlar, ikinci sıklıkta görülen ise müsinöz karsinomlardır. Seröz tümörler yaşlı hastalarda sıklıkla bilateral, büyük boyutlu ve yaşı geç olan hastalara göre daha malign olma eğilimindedir (98). Seröz tümörün morfolojik özellikleri ve son klinikopatolojik/moleküler gelişmeler göz önünde bulunduğunda moleküler temeli ve patogenezinin birbirinden farklı olduğu

gösterilmiş, yüksek ve düşük dereceli karsinomlar olarak ikiye ayrılmışlardır (99). Düşük dereceli seröz karsinomda KAS ve BRAF mutasyonu sık gözlenirken P53 mutasyonu görülmez. Yüksek dereceli seröz karsinomda ise P53 mutasyonu neredeyse vakaların tamamında görülmektedir (100). Yüksek dereceli seröz karsinomda şiddetli nükleer atipi içeren anaplastik epitelyal hücreler dikkat çekmektedir (101, 102, 103).

Tüm epitelyal over kanserlerinin %10'unu müsinöz over kanserleri oluştururlar. Seröz tümörlerin aksine %10'dan azı bilateraldir. Müsinöz tümörler epitelyal orijinli olup hücreleri endoservikal epitel veya intestinal epitele benzer (104). İntrasitoplazmik müsin birikimi görülür. Ovarian müsinöz karsinomların çoğu intestinal tip hücreler içerdiğinden, sadece temel histolojiye dayanılarak gastrointestinal sistemin metastatik karsinomlarından ayırmak oldukça güçtür. Müsinöz karsinomların bir kısmı metastaz yoluyla veya rüptüre olarak psödomiksoma peritoneiye yol açar. Peritoneal kavite, tümörün kist içeriğine benzer müsinöz karakterde bir materyal ile doludur.

Over kanserlerinin %10-25'ini oluşturan ikinci en sık malign epitelyal over tümörleri endometrioid over tümörleridir. Seröz ve müsinöz kanserlere oranla daha iyi prognoza sahiptir. Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzer ve %20-25 primer endometriyal kanserler bu tümöre eşlik edebilir. Böyle bir durumda metastazdan çok bağımsız olarak endometriyum kanseri gözlenebilir (104, 105).

Epitelyal over kanserinin bir diğer alt tipi olan clear cell over karsinomu endometriois ile en sık birliktelik gösteren tümördür. Tüm over kanserlerinin %10'unu oluşturan berrak hücreli over kanseri özellikle 5. ve 7. dekatlar arasında görülür. Tümör; bol berrak veya vakuollü olan sitoplazmanın üst sınırına yerleşmiş, hiperkromatik ve irregüler nükleusa sahip, kabara çivisi denilen hücrelerden oluşur.

Seks Kord Stromal Over Kanserleri

Seks kord stromal tümörler; overin hormon üretme potansiyeli olan matriks hücrelerinden köken almaktadır. Bu nedenle genellikle östrojen ve androjen fazlalığı semptomları izlenmektedir. Sentezlenen yüksek östrojene hedef organ yanıtı yaşa bağlı olarak değişir. Puberte öncesi dönemde başvuran kızlarda %80 izoseksüel psödopuberte izlenir (106). Adölesanlarda sıklıkla amenore, reproduktif dönemde menometroraji ve postmenopozal dönemde vajinal kanama semptomlarıyla tanı alırlar. Sentezlenen yüksek androjen seviyesi defeminizasyon ve virilizasyona neden olmaktadır.

Malign over tümörlerinin %5'inden daha az bir kısmını oluşturmakta olan seks kord stromal tümörler, over kanser alt tipleri içinde de en az görülenidir. Tüm yaş gruplarında görülebilen bu tümörler için kanıtlanmış risk faktörleri yoktur.

Tanı sırasında genellikle tek overde sınırlı, malign potansiyeli düşük olan tümörlerdir. Bu nedenle çok az hastaya platin bazlı kemoterapi gerekir, cerrahi rezeksiyon primer tedaviyi sağlamaktadır.

Overyan malign seks kord stromal tümörlerin; granüloza hücreli tümörler, sertoli hücreli tümörler, leydig hücreli tümörler, sertoli-leydig hücreli tümörler olmak üzere dört alt tipi vardır.

Granüloza Hücreli tümörler tüm over kanserlerinin %5-7'sini, seks kord stromal tümörlerin %70'ini oluşturmaktadır (107) tümör başlangıç yaşı ve histolojik özelliklerine göre erişkin (adult) ve juvenil olmak üzere iki tipe ayrılır. Hastaların %95'i adult tipte, %5'i juvenil tiptedir. Juvenil granüloza hücreli tümör overin nongerminatif dokularından kaynaklanır ve tipik olarak yaşamın ilk iki dekadında ortaya çıkar (108).

Granüloza hücreli tümörler hormon aktif olduklarından genellikle erken tanı alırlar. Tanısında kullanılan inhibin; FSH ve LH'ya yanıt olarak overlerde üretilen en sensitif ve spesifik olan tümör belirteçidir (109).

Tablo 2.4 İnhibin A ve B'nin Granüloza Hücreli Over Tümöründe Sensitivite ve Spesifitesi

	Sensitivite	Spesifite
İnhibin A	%67	%100
İnhibin B	%89	%100

Granüloza hücreli tümörlerin ancak %2'si bilateraldir, bu nedenle reproduktif çağıdaki bayanlarda cerrahi olarak unilateral salpingooferektomi tercih edilirken, fertilitesi tamamlamış hastalarda transabdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi tercih edilmektedir (110).

Seks kord stromal tümörlerin bir diğer alt tipi sertoli leydig hücreli tümörler; tipik olarak androjen üretirler ve hemen her yaşta görülebilmesine karşın ikinci ve üçüncü dekadlarda insidansında artış gözlenir (111). Cerrahi tedavileri overin granüloza hücreli tümörlerine benzer planlanır.

Jinandroroblastom seks kord stromal over tümörlerinin en nadir tipidir. Ortalama görülme yaşı 30 olup birbirine karışmış granüloza hücreleri ve sertoli hücre tübülleri ile karakterizedir. Malignite potansiyelleri çok düşük olup literatürde Jinandroroblastom nedeniyle yalnız bir ölüm bildirilmiştir (112).

Germ Hücreli Over Kanserleri

Primitif germ hücrelerinden köken alan overin germ hücreli tümörleri; tüm overyan malignitelerin %2-5 gibi az bir kısmını oluşturmaktayken, 20 yaş öncesinde görülen over tümörlerinin %70 gibi önemli bir kısmını oluşturur. Primer gelişim nadir olarak merkezi sinir sistemi, mediasten ya da retroperiton gibi ekstragonadal yerlerde de olabilmektedir (113).

Germ hücreli tümörler çocukluk ve adölesan dönemde en sık tanı konulan over malignenssidir. Ortalama görülme yaşı 18'dir, insidansı 30'lu yaşlardan sonra hızla azalır.

Karın ağrısı, karında kitle, kabızlık, amenore, ateş, vajinal kanama, dizüri ve pollaküri gibi asemptomatik şikayetlerle prezente olabilir. Erken puberte hastaların büyük kısmının genç kadınlar olması sebebiyle dikkat edilmesi gereken bir semptomdur.

Prognostik faktörler; hastalığın FIGO evresi, cerrahi sonrası rezidüel hastalık, tümörün histolojik subtipi, serum belirteç düzeyi ile ilişkilidir.

Çocuk ve adölesanlarda görülen germ hücreli tümörlerin üçte biri malign özellikte tümörlerdir (114). Malign germ hücreli over tümörlerinin %40'ını oluşturan, aynı zamanda en sık gözlenen histolojik tipi ise disgerminomdur.

Disgerminomlar gebelikte en sık karşılaşılan ve diğer germ hücreli over malignitelerine göre en iyi prognozlu olandır ve %15-20 bilateralite göstermektedir. Sıklıkla lenfatik yayılım yapar ve radyoterapiye duyarlıdır.

Endodermal sinüs (yolk sak) tümörü germ hücreli tümörlerin %22'lik kısmını oluşturan ikinci en sık tiptir. Ortalama 19-20 yaşlarında görülmektedir. Oldukça malign davranışlı olan bu tümörler çok hızlı büyüme potansiyeline sahiptir ve tümör büyüklüğü 30cm çapına kadar ulaşabilir. Genellikle tanı ve takipte kullanılan AFP salgılamaktadırlar.

Embriyonel Karsinomu gelişimin embriyonik veya ekstraembriyonik yapılara farklılaşmadan önce primordial germ hücrelerinden kaynaklandığı düşünülen overin en malign tümörüdür. Ortalama görülme yaşı 15 olan bu tümörlerin saf formları enderdir, genellikle mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak bulunur. Serum human chorionic gonadotropin (hCG) ve AFP genelde yüksek saptanır.

Koryokarsinom; mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak bulunan, nadir görülen bir germ hücreli over tümörüdür. Yüksek düzeyde hCG salgıladıklarından klinik olarak, puberte öncesi kızlarda erken pubertal gelişime, üreme çağındaki kadınlarda menometrorajiye neden olabilmektedirler (115).

İmmatür Teratomlar; malign germ hücreli tümörlerin en sık görülenidir ve %40-50'sini oluşturur. Her üç germ tabakasından kaynaklanan dokulardan oluşmaktadır ve sağkalım kesinlikle tümörün histolojik grade'i tarafından belirlenmektedir. Diğer malign germ hücreli tümörlerde olduğu gibi üreme çağındaki kadınlarda tek taraflı salpingooferektomi standart tedavidir.

Germ hücreli over tümörü olan hastaların % 25-30'unda hücrel farklılaşmada miks bir patern izlenmektedir. Mikst Germ Hücreli olarak bilinen bu tümörlerin en sık bileşeni disgerminomdur, tipik olarak immatür teratom ya da yolk sak tümörü veya her ikisi ile birlikte görülmektedir.

Metastatik Over Kanserleri

Primer odağı sıklıkla mide, kolon ve meme olabileceği gibi over dışı genital organ kaynaklı da olabilen metastatik over tümörleri tüm over malignitelerinin yaklaşık %4 ile %12,5'si arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (116). Hodgkin lenfoma; gastrointestinal sistem ve memeden sonraki önemli bir metastaz odağıdır, ileri evrelerinde %5 over tutulumu yapmaktadır. Biliyer sistemin over metastazı %0.9 ile %2.7 arasında daha nadir görülmektedir (117). Overyan stromada taşlı yüzük hücrelerinin görüldüğü Krukenberg tümörü sıklıkla bilateral tutulum ile beraberdir. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturur (118).

Metastatik over kanserlerinin klinik bulguları primer over tümörleriyle benzerdir. Primer lezyon ilerlemeden önce lezyonlar nadiren saptanabildiğinden hastaların çoğu bir yıl içerisinde kaybedilir.

2.2.9. Over Kanserinde Grade

Over karsinomlarında farklı özelliklere bakılarak çeşitli derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu (International Federation of Gynecology and Obstetrics-FIGO)'nun seröz over tümörleri için önerdiği derecelendirme sistemi prognozu daha iyi değerlendirme fırsatı vermektedir. Bu sisteminde glandüler veya papiller yapıların solid tümöre oranı esas alınmıştır (119).

-Derece I: Solid tümör gelişimi %5 altında

-Derece II: Solid tümör gelişimi %5-50 arası

-Derece III: Solid tümör gelişimi %50'nin üzerinde

Tümörün patolojik derecesi, tümörün evresi ve hasta sağkalımı arasında ilişki saptanmıştır.

Evre 1 hastalıklarda grade en önemli prognostik faktör olarak izlenmektedir. FIGO evre-1 invaziv epitelyal over kanseri olan 1545 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tümöral hücrelerdeki farklılaşma derecesinin en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Takiben dens adezyonlar ve asitin olması önemlidir. Erken evre over kanseri için diğer önemli prognostik faktörler; cerrahiden önce rüptür olup olmaması, cerrahi sırasında rüptür olup olmaması, bilateral overyan tutulum ve yaşıdır.

2.2.10. Over Kanserinde Evreleme

Metastatik hastalıkların yokluğunda over kanserinin tam anlamıyla evrelendirilmesi için laparotomi gereklidir. Evre 4 hastalık için cerrahinin rolü hala net değildir. FIGO ve Amerikan Kanser Komitesi (The American Joint Committee on Cancer-AJCC) uygun cerrahi evreleme sistemini tanımlamışlardır (84, 120, 71). FIGO evreleme sistemi klinikte daha sık kullanılmaktadır ve tüm over kanserleri alt tipleri için geçerlidir. FIGO evreleme sistemi aşağıda tablo olarak sunulmuştur (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 Over Kanserlerinde FİGO Evrelemesi

TNM		FİGO
Primer Tümör (T)		
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümöre ait bulgu yok	
T1	Tümör overlere sınırlıdır	I
T1a	Tümör bir overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, assit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok	IA
T1b	Tümör her iki overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, assit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok	IB
T1c	Tümör bir ya da her iki overe sınırlıdır ve kapsül rüptürü, over yüzeyinde tümör, assit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre varlığından herhangi biri	IC IC1 IC2 IC3
T2	Tümör pelvik yayılımla birlikte bir ya da her iki overi tutmaktadır	II
T2a	Uterus ve/veya tubada tümör yayılımı ve/ veya tümör implantı. Assit sıvısında ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok	IIA
T2b	Diğer pelvik dokulara yayılım, assit veya batın yıkama sıvısında malign hücre yok	IIB
T3	Pelvis dışında mikroskobik olarak doğrulanmış peritoneal metastazlı bir veya her iki overi tutan tümör	III
T1,T2,T3aN1	Mikroskobik pelvis dışı periton metastazı (makroskobik metastaz yok)	IIIA
	Yalnızca sitolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış retroperitoneal lenf nodu metastazı varlığı	IIIA1
T3a/T3aN1	Metastazın boyutu ≤10 mm olduğunda (metastazın boyutu, lenf nodunun boyutu değil)	IIIA1(i)
	Metastazın boyutu >10 mm olduğunda	IIIA1(ii)
T3a/T3aN1	Mikroskobik ekstrapelvik peritoneal yayılım olması, retroperitoneal lenf nodu metastazının eşlik ettiği veya etmediği	IIIA2
T3b/T3bN1	En büyük çapı 2 cm'den küçük pelvis dışı periton metastazı	IIIB
T3c/T3cN1	En büyük çapı 2 cm'den büyük pelvis dışı periton metastazı ve/ veya bölgesel lenf nodu metastazı	IIIC
Herhangi bir T veya N M1 T3c/T3cN1	Uzak metastazla birlikte bir veya her iki overi kaplayan büyüme. Karaciğer parankim metastazı ve/veya sitolojisinde malign hücre pozitifliği olan plevral effüzyon	IV

Not: Karaciğer kapsül metastazı Evre T3/III

Evreleme Prosedürü

Günümüzde evreleme deneyimli bir onkolog tarafından cerrahi değerlendirmeyi gerektirmektedir. Cerrahi laparotomi vertikal bir insizyon ile tüm alt ve üst abdomeni içine alan inceleme alanı sağlamaktadır. FİGO over kanserinin uygun evrelemesinde peritoneal yüzeylerin inspeksiyon ve palpasyonunu, peritoneal yıkama, total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi ve metastaz için şüpheli lezyonlardan peritoneal biyopsi ya da körlemesine peritoneal biyopsi alınmasını önermektedir. FİGO'nun eğer makroskopik hastalık yok ise körlemesine peritoneal biyopsi önerisi; sağ diyafragma, sağ ve sol parakolik alan, özellikle overyan fossada ki pelvik yan duvarlardan, mesane ve kul-de-saktaki peritondan alınmasını şeklindedir. 2cm altında peritoneal metastaz varlığında iliak ve paraaortik lenf nodlarının diseksiyonunu önermektedir (121).

Yeterli evreleme ve postoparatif yeterli tedavi operatif cerrahın bu konudaki deneyim ve yeteneğine bağlıdır. Optimal cerrahi evreleme elde etme şansı cerrahinin deneyimli bir jinekoonkolog tarafından yapılması durumunda %97, jinekolog tarafından yapılması durumunda %53, genel cerrahlar tarafından yapılır ise %35'tir.

Evre 1 ve 2'deki hastaların 5 yıllık sağkalım ve hastalıksız sağkalımları cerrahilerinin bu konuda deneyimli jinekoonkologlar tarafından yapılması durumunda diğer cerrahlar tarafından yapılmasına göre uzamaktadır (122).

Göğüs X-Ray görüntüleme ve karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) plevral effüzyon ve karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde önerilmektedir. Evre 1 ve 2a olan hastalara tek başına cerrahi tedavi önerilmektedir.

2.2.11. Over Kanserinde Prognoz

Evre 1 hastalıktaki klinik ve patolojik prognoz klasik olarak tümör hücrelerindeki farklılaşma derecesi, FİGO evreleme, histolojik tip, dens adezyonların varlığı, geniş hacimde assit varlığı, cerrahi öncesi rüptür, tümörün ekstrakapsüler büyüme göstermesi, hastanın yaşı ile koreledir. Tümör hücrelerindeki farklılaşma derecesi tüm çok değişkenli analizlerde gösterilmiş bağımsız tek prognostik faktördür (123). Trimbs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uygun bir cerrahi evreleme sonucu evre 1 ve grade 1 overyan kanser tanısı konmuş hastalarda %100 gibi mükemmel bir hastalıksız sağkalım oranı bulunmuştur (123). FİGO evre 1 over kanseri olan 194 hastada çalışılmış bir başka çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı evre 1a, 1b ve 1c için sırasıyla %93, %92, %84 bulunmuştur. Grade 1, 2, ve 3 hastalık için 5 yıllık

hastaliksız sağkalım sırasıyla %90, %85, %45 olarak saptanmıştır. Farklılığın derecelendirilmesi prognoz, tedavi planı ve risk sınıflandırması için önemli bir faktördür.

Histolojik grade hem patoloğlar arasında hem de aynı patoloğların farklı değerlendirmelerinde değişiklik gösterebilmektedir. Bilateral over tutulumu, clear cell histoloji, pozitif peritoneal sitoloji gibi diğer faktörler tek değişkenli analizlerde önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

FİGO evre 1 invaziv epitelyal kanserinde diferansiyasyon derecesi hastaliksız sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktördür. Bunu takiben cerrahi öncesi rüptür, cerrahi sırasında rüptür, tümörün bilateral dağılımı ve yaştır. Tümör rüptürü izlenmeyen hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %83, cerrahi öncesinde tümör rüptürü olan hastalarda oran %72, cerrahi sırasında tümör rüptürü olan hastalarda ise %70'tir. Birçok çalışmada cerrahi öncesinde tümör rüptürü önemli bir bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (124). Ancak cerrahi sırasındaki over kist rüptürünün hastaliksız sağkalım üzerinde önemli bir etkisi izlenmemiştir.

Yakın zamandaki veriler ileri evre hastalık ile trombositoz arasında da ilişki olduğunu ve trombositozun sağkalımı azalttığını göstermiştir (125). Over kanserinde sağkalım hem ölkeler arasında hem de ölkede içinde farklılık göstermektedir. Birleşmiş Krallık'ta beş yıllık sağkalımın gittikçe yükselmesi uzmanlaşmış servislerin açılmasına bağlanmaktadır (126). Bununla birlikte over kanserinde median sağkalım eğer hastalar ana tedavi merkezinde tedavi görmüş ise 10 yıl için %40-50, evre ile ilişkili sağkalım ise evre 1'de %72-92, evre 2'de %45-55, evre 3'de %21, evre 4'te %6'nın altındadır. İlave olarak dikkate değer sağkalım istatistiklerine göre FİGO evre 3 hastalığı olan hastaların %50'sinde eğer cerrahi sonrası tümör patolojik olarak komple çıkartılmış ve kemoterapi ve cerrahi sonrası cevap vermiş hastaların %50'sinde 5 yıllık sağkalıma ulaşıldığıdır.

Rekürrens hastalık genellikle tedavi edilebilir değildir. Ancak nadiren tedavi edilebilen platinyum duyarlı hastalıklarda median sağkalım yaklaşık olarak 3 yıldır. Platinyum direnci başladıktan sonra başlangıcından itibaren median sağkalımı ise yaklaşık olarak 1 yıldır (127). Bununla birlikte çoğu hasta yıllarca farklı sitotoksik kemoterapiler almaktadırlar. Tekrar kemoterapi alıp almadığına bağlı olarak hastanın yaşam kalitesi, semptom kontrolü ve fizyolojik olarak kendini iyi hissetme hali ile değerlendirilmektedir.

Erken evre over kanserinde relapsı predikte etmek için iyi prognostik faktörlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır. Birçok moleküler belirteç, örneğin; P53 protein, platelet derived growth factor (PDGF), platelet derived growth factor alfa receptor (PDGFR-alfa), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), B hücreli lösemi/lenfoma-2 protein (BCL-2), BCL ilişkili X protein (BAX) over kanserindeki prognozu açısından aktif olarak araştırılmaktadır.

Çok değişkenli analizlerde iyi prognostik faktörler; genç yaş, müsinöz ve clear cell dışı over kanserleri, düşük evreli tümör, iyi diferansiyasyon gösteren tümör, assit olmaması, primer sitoredüktif cerrahi sonrası düşük rezidüel tümör varlığı olarak belirtilmiştir (129). İyi prognoz direkt olarak primer sitoredüktif cerrahi sonrası rezidü hastalığın miktarı ile orantılıdır. Metaanalizlere bağlı olarak diğer değişkenler kontrol altına alındığında, maksimum sitoredüksiyon oranı ile median sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon bulunmuştur. %10 oranında maksimum sitoredüksiyon %5,5 oranında median sağkalımı arttırmaktadır (128).

Optimal debulking cerrahisi; rezidüel tümör kitlesinin bırakılmaması veya 2cm.den az bırakılması olarak tanımlanabilir. Rezidüel tümör bırakılmayan hastalardaki sağkalım 0,5cm'den az rezidüel kitle kalan hastaların sağkalımından daha iyidir. Bırakılan rezidüel kitlesi 0,5cm'den az olan hastaların sağkalımı ve prognozu da 0,5-1,5cm rezidüel kitle bırakılan hastaların sağkalımı ve prognozundan daha iyidir.

Ölüm nedeni ve semptomların Palyasyonu

Overyan kanserli hastaların çoğunda; bağırsakların pek çok bölümünde yaygın olarak malign bağırsak obstrüksiyonları gelişmekte, dolayısıyla bu obstrüksiyonlar cerrahi ile fayda görmemektedir.

Semptomların palyasyonu hayatidir ve özelleşmiş bir palyasyon takımı ile birlikte bulantının, kusmanın, nonkolik abdominal ağrı ve konsrüksiyonların tedavi edilmesi gereklidir. Bu konuda özellikle düşük rezidü diyet hastalara fayda sağlar. Bazı hastalar sık sık assit geliştirirler ki bunlar drene edilebilir. Ancak tedavi edilemeyen, sürekli assit gelişimi izlenen hastalarda evde drenaj prosedürleri uygulanabilir. Kalın bağırsak obstrüksiyonları over kanserine bağlı oldukça zor hastalıklardır ve total paranteral nütrisyon gerektirebilir.

2.2.12. Over Kanserinde Tedavi

Cerrahi tedavi

Over kanserinde cerrahinin amacı; histopatolojik tanıyı ortaya koymak ve mümkün olduğunca kanserli dokuyu çıkartmaktır. Over kanserinin standart cerrahi tedavisi; total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, debulking ve omentektomiyi içermektedir (75). Bu ameliyatlar mutlaka bir jinekoonkolog tarafından yapılmalıdır (130). Hastaların 1/3'ünde deneyimli bir jinekoonkolog tarafından başarılı bir over kanseri evrelemesi için vertikal inzisyonla laparotomi yapılarak hem üst abdomenin hem de pelvik paraaortik lenf nodlarının gözlemlenmesi sağlanmaktadır (131). Lenfadenektomi FİGO evrelemesi için gereklidir ancak erken evre over kanserinde klinik etkisi gösterilememiştir. Yeterli evreleme prosedürü sağkalım ve hastalıksız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktördür.

Evreleme; özellikle evre 1 olan hastalıklarda gereksiz adjuvan kemoterapiyi, evre 1a ve lenf nodları etkilenmemişse ilave kemoterapiyi önlemektedir. Ayrıca gizli hastalığı (evre 3) olan vakaların %30'unun saptayabilir (132).

Multidisipliner bir çalışmayı gerektiren optimum debulking cerrahiye iyi bir görüntüleme yöntemi kadar cerrahın bu konudaki yeteneği de katkı sağlamaktadır. Primer debulking cerrahi başarı şansı; tümörün porta-hepatis, ince bağırsak, mezenter ve diyafragmayı da içine alacak şekilde üst batına yayılımı, aşırı assit yükü, abdominal kavite dışı tümöral yayılım (FİGO 4) gibi faktörler nedeniyle düşmektedir (133).

Cerrahi esnasındaki rüptüre bağlı olumsuz prognostik faktörler laparotomi altındaki bazı hastalarda gözlemlenmiştir. Overlerle sınırlı malign tümörlerin endoskopik yollarla çıkarılmasının daha iyi prognoz sağladığı hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra laparoskopik over tümörü çıkartımı sonrası hızla peritoneal yayılım olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Laparoskopik çıkartım sadece benign olduğuna dair bulgular gösteren over kistleri ile sınırlandırılmalıdır. Laparoskopik over kist eksizyonu sırasında beklenilmeyen bir durumla karşılaşılması ya da frozenda histopatolojisinin malign gelmesi durumunda hızla laparotomiye geçilerek evrelendirme yapılmalıdır (134, 135).

Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılan hastalarda Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC-European Organization for Research and Treatment of Cancer), ve jinekolojik kanser organizasyonu (GCG-

Gynaecological Cancer Group) tarafından cerrahi evrelendirme için gerekli görülen prosedürler tabloda (Tablo 2.6) sunulmuştur (136).

Tablo 2.6 Over Tümörleri Cerrahi Evrelendirmesinde GCG Prosedürleri

Cerrahi evre	Evreleme kuralları
Optimal cerrahi	Tüm peritoneal yüzeylerin inspeksiyon ve palpasyonu; metastatik lezyonlardan biyopsi alınması, peritoneal yıkama ve infrakolik omentektomi yapılması, sağ diyafragma, sağ/sol parakolik alan, overyan fossa pelvik duvarı, mesane peritonu ve kulde-saktan kör biyopsi alınması, iliyak ve para-aortik lenf nodundan örnekleme yapılması
Modifiye cerrahi	Optimal ve minimal cerrahi arasında
Minimal cerrahi	Tüm peritoneal yüzeyler ve retroperitonun inspeksiyon ve palpasyonu; metastatik lezyonlardan biyopsi alınması, peritoneal yıkama ve infrakolik omentektomi yapılması
Yetersiz	Minimal evrelemeden daha az tüm peritoneal yüzeyler ve retroperitonun dikkatlice inspeksiyon ve palpasyonu, metastatik lezyonlardan biyopsi alınması

Tüm evre 1a over kanser hastaları genel durumları iyi ise optimal olarak evrelendirilmeli, ileri evrelere tedaviye platinyum bazlı adjuvan kemoterapi ilave edilmelidir.

Over kanseri olan hastalarda uygulanan cerrahi prosedürleri:

- Evreleme Cerrahisi
- Konservatif Cerrahi
- Sitoredüktif Cerrahi (Debulking)
- İNterval Sitoredüktif Cerrahi
- Sekonder Sitoredüktif Cerrahi
- Second Look Laparotomi

- Palyatif Cerrahi

Bazı merkezlerde eğer hastanın durumu kötüyse laparotomi komplikasyonlarını azaltmak için perkütanöz biyopsi histolojik olarak over kanseri konfirme edildikten sonra preoperatif kemoterapi uygulanmaktadır.

Altı siklus olan kemoterapinin üçüncü siklusu tamamlandıktan sonra interval debulking cerrahisi uygulaması postoperatif mortaliteyi azaltmakta ve geniş çaplı randomize çalışmalarla desteklenmektedir (137).

Kemoterapi sonrası debulking uygulanan hastalarda ikinci bir cerrahi müdahalenin sağkalımı arttırdığına dair bir kanıt yoktur, dolayısıyla önerilmemektedir (138).

Tek taraflı over tutulumu olan (evre 1) fertil hastalarda konservatif tedavi düşünülebilir. Bu kadınlarda borderline (düşük malign potansiyelli) over tümörleri siktir ve konservatif tedavi genellikle yeterlidir. Fertilitesi korunan bu hastalarda gizli hastalık açısından mutlaka dikkatli bir evrelendirme yapılmalıdır. İyi diferansiye, rüptüre olmamış evre 1a over kanserinin fertilite koruyucu cerrahisinde tutulum olmayan overin çıkarılmasına gerek yoktur. Bu hastalarla ameliyat öncesi mutlaka konuşulmalı ve farklı tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Uterus ve bırakılan overde hastalık yok ve kalan over fonksiyonel ise postoperatif adjuvan kemoterapi önerilebilir, fertilite üzerine olumsuz etkisi bulunmaz.

Adjuvan Tedavi

Tek başına cerrahi ile kür ancak evre 1a ve 1b over kanserli hastalarda elde edilebilmektedir. Evre 1c'den itibaren over kanseri olan hastaların tümünde adjuvan kemoterapi uygulanması gerekmektedir. Ancak Evre 1a ve 1b konumunda olan clear cell ve grade 3 hastalara da adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. İleri evrelerde cerrahinin amacı adjuvan kemoterapi uygulaması için optimal şartların sağlanmasıdır (71).

Erken evre over kanserlerinin grade göz önünde bulundurulduğunda 5 yıllık sağkalımı %50-85 arasında değişmektedir (139). Geri kalan %10-30 hastada rekürrens gözlenmekte ve bu hastalıktan kaybedilmektedir. Rekürrens riskinin saptanması bu nedenle önemlidir. Gözlem ve intraperitoneal radyonükleid yerleştirmeye göre erken evre over kanseri rekürrensini önlenmesinde platin bazlı kemoterapi rejimlerinin kullanılması önerilmiştir (140, 141).

Adjuvan tedavi potansiyel olarak sadece belli bir hasta grubunda kullanılabilir. Ancak mikrometastatik hastalığın kontrolünde oldukça etkilidir. Kısa ve uzun dönem yan etkileri tolere edilebilir.

Erken evre epitelyal over kanserinin yaklaşık %20'sine uygulanan adjuvan kemoterapi bu hastalarda genel sağkalımı %8 oranında artırmaktadır.

Evre 1 over kanseri hastalarının uzun dönem takibinde ICON1 çalışması sitotoksik kemoterapinin grade3 veya clear cell, grade 2/3, evre 1b ve grade 1-3 evre 1c hastalarda uygulanmasını önermektedir (142).

Tümör makroskopik olarak çıkarılsa bile opere edilen hastalarda mikroskobik olarak rezidü tümör kalmaktadır. Bu sebeple evre 1c ve daha üst evrelerde mutlaka kombine tedavi (cerrahi + kemoterapi) uygulanmaktadır.

İleri evre hastalıkta platinyum bazlı rejimler yaklaşık 40 yıldır kullanılmaktadır ancak son yıllarda bulgular farklı tedavi seçeneklerini de ortaya koymaktadır. Klinik çalışmalarda paklitaxel sisplatin ilave edilirse sağkalımın arttığı ortaya konulmuştur (143).

Günümüzde ise üç haftalık aralıklarla altı siklus uygulanabilir şekilde daha az toksik olan karboplatinin paklitaxel veya doksitaxele kombine edilerek verilmesi önerilmektedir (144, 145). Herhangi bir 3. ajan ilavesinin sağkalımı artırmada başarısı gösterilememiştir (146). Dolayısı ile 20 yıldan beri standartlaşmış tedavi karboplatin ve paklitaxeldir. Bu tedavilere verilen cevap hem radyolojik hem de serum Ca125 seviyeleri ile takip edilmektedir (147, 148, 149).

Yakın zamanda ilk sırada verilebilecek kemoterapi rejimleri için beş adet randomize kontrollü çalışma başlatılmıştır (150, 151). İkisinde VEGF bevacizumab antikor ile çalışılmış, üçüncüde pazopanib, tedavinin devamında VEGF reseptör tirozin kinaz inhibitörü kullanılmıştır (152). Japon çalışmasında (JOGOG 3016) farklı bir yaklaşımla paklitaxelin haftalık doz-yoğunluk programına ayrılmasının progresyonsuz ve genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Beşinci çalışma ilgi çekicidir ancak intraperitoneal kemoterapi açısından çelişki oluşturmaktadır. İntraperitoneal ve intravenöz kemoterapi intravenöz sisplatin ve paklitaxel ile karşılaştırılmaktadır. Deneysel grup yüksek toksisitede sisplatin ve paklitaxel almaktadır, nörolojik ve gastrointestinal yan etkiler oldukça fazladır ve %42 hastada sağkalımda iyileşme vardır.

Tüm bu çalışmalarda genel sağkalım açısından bir fark yok iken hastalıksız sağkalım açısından sisplatin tedavisi alan hasta grubunda anlamlı derecede artış lehine fark bulunmuştur.

Radyoterapi Tedavisi

Üçüncü bir tedavi modalitesi olan radyoterapi ile ilgili günümüzde tutarlı veri bulunmamakta olup, epitelyal over kanserlerinde seçilmiş olgularda total abdominal veya pelvik radyasyon şeklinde dikkatli gözlem altında uygulanabilmektedir (71).

2.2.13. Sağkalım

Beş yıllık beklenen sağkalım oranları ilerleyen yaş ile birlikte belirgin bir şekilde azalmaktadır. Lokalize hastalıkta %90 civarında en yüksek, uzak metastazda %10-20 ile en düşük olmakla birlikte, bölgesel hastalıkta ve tüm evrelerde bakıldığında beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %72 ve %44' tür.

Beklenen beş yıllık sağkalım 1983-94'lü yıllarda yaklaşık olarak %4 civarındaydı. Sağkalım oranındaki artış sisplatin içeren kemoterapi rejimlerinin kullanımına bağlanmaktadır.

Tanı anındaki evre over kanseri sağkalımını belirlemede ana faktördür (153).

Özellikle çocuklarda görülen gonadal germ hücreli over tümörlerinde sağkalım %92 gibi yüz güldürücü bir orandır. Adölesan ve genç erişkinlerde de %90 olacak şekilde oldukça iyidir (154).

3. MATERYAL-METOD

Bu araştırma için İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar ve Yayın Etik Kurulu'ndan (2018/2-17) onay alınmıştır. Ocak 2014-Kasım 2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde overde kitle nedeni ile opere edilmiş 412 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu kayıtlardan; hastaların operasyon özgeçmişi, laboratuvar sonuçları ve patoloji raporları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Patoloji rapor sonucu benign overyan kitle olarak raporlanmış ya da malign overyan kitle olarak rapor edilmiş ancak immünohistokimyasal analizleri yapılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Patoloji sonuçları malign over kanseri gelmiş ve immünohistokimyasal olarak analiz edilmiş toplam 55 hastadan; 34 hasta epitelyal over kanseri, 9 hasta seks kord stromal over kanseri, 3 hasta germ hücreli over kanseri ve 9 hasta metastatik over kanseri olarak sınıflandırılmıştır.

3.1. Frozen İnceleme

İntraoperatif konsültasyon (frozen section) süreci operasyon sırasında hastanın mümkün olduğunca az anestezi alması için hızlı değerlendirme yapılır. Beklenmeyen bir bulgu ile karşılaşılması durumunda ya da, cerrahi sınır değerlendirilmesi, lenf düğümü metastazlarının değerlendirilmesi (sentinel lenf nodu), uygun ve yeterli örnek alındığının garanti edilmesi vb. amaçlar ile uygulanır. İntraoperatif konsültasyon ile ilgili tüm süreçleri içeren, kabul şartları, dondurma, kesme ve boyama ile ilgili tüm işlemleri, cihazların sorumlularını, sonucun bildirilmesini de içeren talimatlar belirlidir. İntraoperatif konsültasyon süreleri kaydedilir. Tüm sonuçlar ve kararlar yazılı olarak belgelenir. İntraoperatif konsültasyonların %90'ı laboratuara geldikten sonra 20 dakika içerisinde rapor edilir.

Malign-benign ayırımının yapılamadığı ya da neoplazinin primer kökeninin belirlenemediği durumlarda incelemenin yetersiz olabileceği ve nihai kararın parafin bloklardan alınacak kesitlerin incelenmesi ile verilebileceği cerrahi ekibe bildirilir.

Bu tür durumlarda tanıyı kesinleştirmek için patolog immunhistokimyasal yöntemlere de başvurur. Kesitin mikroskopik incelemesi patoloğu hangi immunhistokimyasal belirteci seçeceği konusunda yönlendirir. O nedenle ve maliyet

açısından her kesit örneğine tüm immunhistokimyasal belirteç analizi yapılmaz. Bu seçimin ne kadar doğru yapıldığı yöntemin tanıya katkısını artıran en önemli unsurlardan biridir. Bu durum da asıl tedavinin yapıldığı merkezde cerrahi ve patoloji ekibinin bütünlüğünün ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

3.2. İmmünohistokimyasal Analiz

Operasyon sırasında alınan spesmenlerin patolojik incelemesi İnönü Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Patoloji rneklerinin immünohistokimyasal incelemesi için formolde fikse parafine gömülü dokulardan 4-5 mikrometre kalınlığında kesitler pozitif yüklü lamlara alındı. Ventana Benchmark XT ve Ventana Benchmark Ultra cihazları kullanılarak yapılan immünohistokimyasal boyama işleminde deparafinizasyon amacıyla lamalar 72 C'de ısıtıldı, antijen retrieval işlemi için Ultra CC1(EDTA) solüsyonunda 20 dakika inkübe edildi. 1:50 dilüsyon oranında primer antikor MMP-9 (92 kDa Collagenase IV, 1:50 dilüsyon, Thermo Scinetific) uygulanarak 32 dakika süre ile inkübe edildi. Arka plan boyanması amacıyla Hematoksilen uygulanarak 24 dakika, Bluing reagent uygulanarak 4 dakika süre ile inkübe edildi. Yıkama basamaklarından geçen lamalar cihazdan çıkarılarak deterjanlı suda yıkandı, %96'lık alkolde 2 dakika bekletildi, kurutma işlemi sonrası Leica CV5030 cihazı kullanılarak yapılan kapama işlemiyle immünohistokimyasal prosedür sonlandırıldı.

İmmünohistokimyasal alışma için kullanılan antikor klonları şunlardır: Östrojen: SP1, Progesteron: 16, Ki67: SP6, P53: DO-7/BPS3-12, WT1: 6f-H2, CK7: OU-TL 12/30, CK20: IT KS20.8, Kalretinin: SP13, İnhibin: BC/RI, Pax8: RTU MRQ-SO, Moc31: RTU, Panck: AEI/AE3, AFP:C3

3.3. İstatistiksel Analiz

Retrospektif olarak elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 22.0 programına aktararak analiz edilmiştir. Veriler ortalama değerler, $\pm$ standart sapma değerleri, ortanca (min-max) değerleri ve sayısal (%) değerler olarak özetlenmiştir. İstatistiksel analizlerde değişkenler arası istatistiksel ilişki Pearson Ki- Kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ değeri tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

Hastaların ortalama tanı yaşı $52,33 \pm 15,5$; ortanca tanı yaşı 52,4 (min:14-max:82) olarak tespit edilmiştir. Hastaların pelvik kitle nedeniyle yapılan cerrahi sonrası patoloji raporları incelendiğinde 55 hastadan 34 (%61,8) hastanın endometriyal tip, 9 (%16,3) hastanın seks kord stromal tip, 3 (%5,4) hastanın germ hücreli tip, 9 (%19,3) hastanın metastatik over kanseri olduğu görülmüştür.

Tablo 4.1 Hastaların Tümör Histolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı

TÜMÖR HİSTOLOJİK ALT TİPİ	HASTA SAYISI	%
Epitelyal	34	61,8
Seks kord stromal	9	16,4
Germ hücreli	3	5,4
Metastatik	9	16,4
Toplam	55	100

Tablo 4.2 Tümör Alt Tipleri Yaş Dağılımı ve Sağkalım

	EPİTELYAL (N=34) %61,8	SEKS KORD STROMAL (N=9) %16,3	GERM HÜCRELİ (N=3) %5,4	METASTAZ (N=9) %16,3
Yaş	58,56 $\pm$ 11,72 (min:27 max:82)	41,33 $\pm$ 16,92 (min:16 max:71)	22,67 $\pm$ 8,08 (min:14 max:30)	49,67 $\pm$ 11,32 (min:37 max:68)
Sağkalım	Yaşayan:24 (%72,7) Ölen:9 (%27,3) (missing:1)	Yaşayan:9 (%100) Ölen:0	Yaşayan:3 (%100) Ölen:0	Yaşayan:4 (%44,4) Ölen:5 (%55,6)

Tablo 4.3 Kesin Tanısı Malign Over Tümörü Olan Hastaların Histolojik Alt Tipleri ve Frozen Sonuçlarının Karşılaştırılması

TÜMÖR HİSTOLOJİK ALT TİPİ	FROZEN SONUÇLARI			
	ÇALIŞILMAYAN*	BENİGN	AYRIM YAPILAMAYAN**	MALİGN
EPİTELYAL (N=34)	1 (%3)	1 (%3)	1 (%3)	31 (%91)
SEKS KORD STROMAL (N=9)	1 (11,1)	2 (22,2)	1(%11,1)	5 (55,6)
GERM HÜCRELİ (N=3)	1 (33,3)	0 (%0)	0 (%0)	2 (66,7)
METASTATİK (N=9)	2 (22,2)	1(%11,1)	1(%11,1)	5 (55,6)

*Frozen çalışılmamış hasta sayısı

**Frozen sonucunda benign-malign ayrımı yapılamamış hasta sayısı

Tablo 4.4 Malign Over Tümörlerinin İmmünohistokimyasal Boyanma Özelliklerine Göre Dağılımı

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL MARKER		EPİTELYAL	SEKS KORD STROMAL	GERM HÜCRELİ	METASTATİK
ÖSTROJEN	Negatif	4	1	0	3
	Pozitif	17	0	0	0
PROGESTERON	Negatif	5	1	0	2
	Pozitif	5	1	0	1
Ki-67	Negatif	0	0	0	0
	Pozitif	13	5	1	2
P53	Negatif	5	0	0	0
	Pozitif	21	0	0	3
WT-1	Negatif	6	1	0	3
	Pozitif	18	2	0	1
CK-7	Negatif	0	4	0	2
	Pozitif	16	0	0	5
CK-20	Negatif	15	1	0	2
	Pozitif	1	0	0	4
KALRETİNİN	Negatif	6	0	0	1
	Pozitif	0	4	0	1
İNHİBİN	Negatif	0	0	0	1
	Pozitif	0	6	1	0
PAX-8	Negatif	0	0	0	0
	Pozitif	8	0	0	0
MOC-31	Negatif	0	0	0	0
	Pozitif	1	0	0	0
PAN-CK	Negatif	0	0	0	0
	Pozitif	0	0	1	1
AFP	Negatif	0	0	0	0
	Pozitif	0	0	3	0

5. TARTIŞMA

Over kanserleri tüm dünya kadınları için erken tanı güçlüğü ve mortalitesi açısından oldukça önemli bir kanser türüdür. Avrupalı kadınlar arasında 6. Sıklıkta görülen kanser olup tüm kanserlerin % 5 ini oluşturmaktadır (155). Yaşa göre düzeltilmiş insidans dünya geneli için 100,000 de 11 dir (1). Over kanseri için sağkalım genellikle düşük olup, Avrupa genelinde sağkalım, tanıdan sonraki 1, 3 ve 5 yıl için sırasıyla % 66, 45 ve 37' dir.

Over kanserindeki karsinojenik süreci başlatan ve hızlandıran, overyan yüzeyi kaplayan çöломik epitelden köken alan karsinojenik süreçten sorumlu moleküler olaylar hala tam olarak bilinmemektedir. Epitelyal over kanserindeki risk faktörlerinin anlaşılması primer korunma, tarama ve erken tanıyı kolaylaştırabilecektir.

Bu konuda en iyi örneklerden biri BRCA gen mutasyonları için yapılan genetik testler ile risk altındaki kadınların tespit edilerek profilaktik cerrahi prosedürlerin gündeme gelmesidir. Bilateral profilaktik ooforektomi meme veya over kanserinde riski % 75 oranında azaltmaktadır. Bu sonuçlar BRCA mutasyonu olan 551 kadının yer aldığı retrospektif büyük bir vaka-kontrol çalışması ile de desteklenmiştir (156). Bilateral profilaktik ooforektomi over kanseri için yüksek risk taşıyan hastalar için yararlı olabilir ancak bu prosedür peritoneal kansere karşı tam olarak koruyucu değildir. (157).

Malignensi şüphesi bulunan hastaların muayene ve görüntüleme tetkiklerindeki pek çok yeni gelişmeye rağmen tanı ve uygun tedavi planlaması için mihenk taşı histopatolojidir. Özellikle jinekolojik onkoloji alanında odaklanmış merkezlerde opere olan hastaların sonuçları çok daha iyi seyretmiştir. Buradaki en önemli iki faktör, tümör yükünün cerrahi olarak maksimum oranda ortadan kaldırılması için gerekli olan cerrahi tecrübe ve de iyi bir frozen patoloji incelemesidir.

Frozen analiz şu konulara açıklık getirebilmelidir: benign, borderline ve malign lezyonların ayırımı, primer lezyonun metastatik lezyondan ayırımı ve özellikli tümörlerin tespit edilebilmesi (germ hücreli tümörler, stromal tümörler, lenfomalar).

Doğru tanı özellikle genç kadınlarda gereksiz cerrahiden kaçınma ve fertilitiyi sürdürebilme açısından en önemli unsurdur.

Overyan frozen kesit tanısının sensitivitesi % 92.5 dir (158). Lin ve arkadaşlarının yayınladığı bir yayında frozen ile nihai patolojik inceleme sonucu arasındaki uyum en az düşük gradeli ve borderline tümörlerde izlenmiştir (159).

Tam bir tanı için dikkatli bir makroskopik tanımlama ve çoklu yoğun örnekleme kesitleri yapılmalıdır. Hiçbir hasta asıl tedavinin yapıldığı merkezin doğrulaması olmadıkça başka bir laboratuvarın sonuç raporu ile tedavi edilmemelidir. İmmun boyama metodlarının tarihi Marrack'ın tifüs ve kolera mikroorganizmalarına karşı reagent üretmesiyle başlamıştır (160). Harvard Tıp Okulu'ndan Prof. Albert H. Coons optik mikroskop altında kırmızı boya ile antijen tespitinin sensitivitesinin düşük olduğunu belirtmiş fakat 1940 ların başında antijenleri, özellikle de mikroorganizmaların tespit edilmesinde Streptokokus pneumoniaya karşı antikorların kullanıldığı doku kesitlerinin floresan ile boyandığı ve ultraviyole ışıktaki (floresan mikroskop) görülebildiği ortaya konmuştur (161).

Ardından Nakane tarafından geliştirilen işaretli antikorlar olarak enzimlerin tanıtılması ve bu reaksiyonların optik mikroskop ile de görülebilir olması immunhistokimya için yeni bir çağ açmıştır (162). Altın koloidal partiküller ise subsellüler immün boyama için önemli bir method halini almıştır (163).

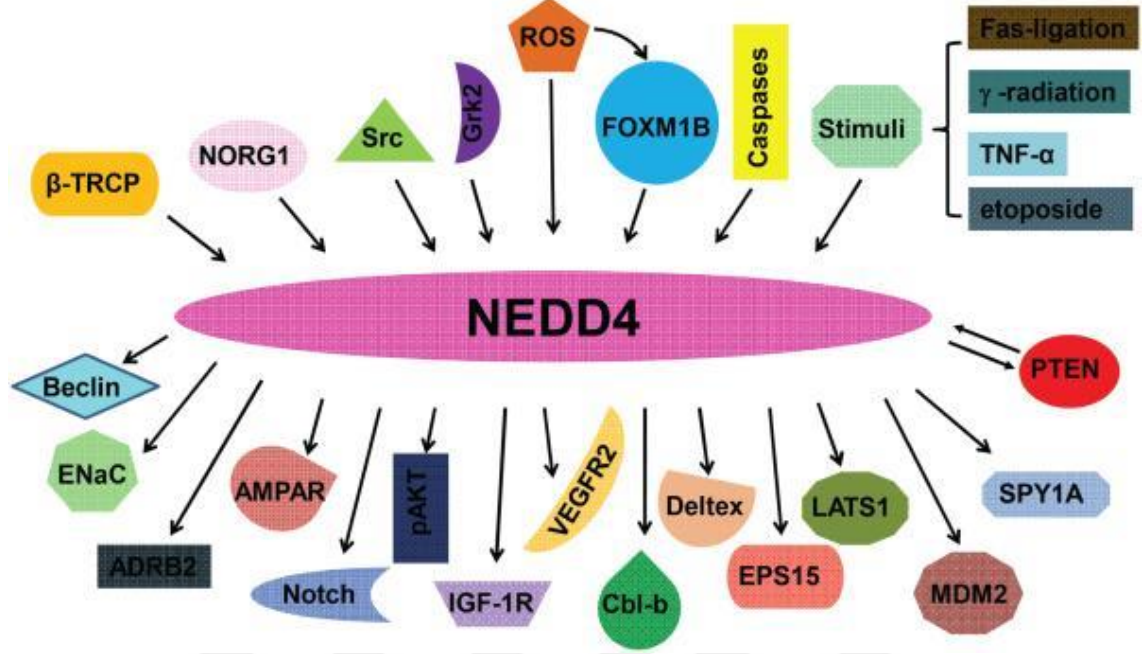
Son yıllarda immunhistokimya metodlarının kullanıldığı yayınlarda çok fazla artış olmuştur. Bu bilimsel yayınlar, moleküler biyoloji, biyokimya gibi disiplinlerin yanı sıra iç hastalıkları ve cerrahi branşları da içermektedir.

İmmunhistokimyasal reaksiyonlar patoloji ve araştırma laboratuvarlarında şu amaçlarla kullanılabilir-kullanılmaktadır:

1. Morfolojik olarak ayırtedilemeyen neoplazilerin histogenetik tanısı
2. Neoplazilerin alt tiplerinin belirlenmesi
3. Malign neoplazilerin primer kökeninin tespit edilmesi
4. Bazı hastalıkların prognostik faktörleri ve terapötik indikasyonlarının araştırılması
5. Belirli hücre proliferasyonlarının benign-malign özelliklerinin tespiti; hücreler tarafından salınan materyallerin, yapıların ve organizmaların tespit edilmesi.

Göreceli olarak basit bir teknik olmasına karşın bazı özellikleri ve sonuçları pek çok faktöre dayanmaktadır. Güncel bir gözden geçirmede immunhistokimyasal reaksiyonların analizinde karşılaşılabilecek problemler ortaya konmuştur. Bunlar kabaca ikiye ayrılmış olup: reaksiyon problemleri ve hazırlık problemleri olarak

tanımlanmaktadır. Örneğin fiksasyonu, doku süreci, antijen yakalama ve tespit sistemi ilk gruba girerken, hazırlık problemleri içinde antikor panellerinin seçimi, seçilen panelin sensitivitesi, antikor tip ve klonlarının tercihi ve literatür hazırlığı yer alır (164).



Şekil 5.1. NEDD4-aracılı degradasyon ve tanımlanmış NEDD4 regülörlerinin şematik çizimi (165).

İmmunhistokimyasal analiz, günümüzde pek çok hastalığın tanısı, prognozu ve tedavi yönetimi kararlarında etkili rol oynayan proteinlerin tespitinde son derece önemli bir yöntem haline almıştır. Yüksek maliyetine rağmen yoğun patolojik incelemelerin yapıldığı büyük merkezlerde çok önemli bir yere sahiptir. Sonuçların tekrar elde edilebilirliği ve yöntemlerin standardizasyonu da önemli bir özelliğidir.

Bilgisayar destekli sistemler, yarı otomatik cihazlar yöntemlerin güvenilirliği ve kullanım kolaylığını artırmıştır. Yaygınlaşma ile birlikte maliyetlerde de düşüş beklenmektedir.

Ayrıca heterojen olan tüm overyan maligniteler yerine tek bir alt tipe ait detaylı yolların incelenmesi daha da önemli bilgiler sunabilecektir.

Tümör progresyonuna rol oynayan moleküler yollar kanser tedavisi için hedef halindedir (165).

Pek çok araştırma bu yollar aracılığıyla hem hastalık-kanser patofizyolojisini aydınlatmaya çalışmakta hem de tedavi için spesifik bir saha sağlamaktadır.

İmmunhistokimyasal yöntemlerle hücre içi yolaklar da aydınlatıldıkça hedefe yönelik tedavi modaliteleri de çeşitlenecek ve kanser tedavisindeki gelişmelerin çok daha hızlı ve spesifik bir hal alacağı öngörülmektedir.



6. KAYNAKÇA

1. Global Cancer Statistics 2012-Globocan 2012:
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx Ocak 2018)
2. TC. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanseri İstatistikleri, 2015.
3. GLOBOCAN, (2012), Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
4. Yıldırım M., (2006), İnsan Anatomisi Cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, ss. 167-69.
5. Moore KL., (1992), Clinically Oriented Anatomy 3rd ed., Baltimore: Lippincott, Williams, and Wilkins, , ss. 289-90.
6. Ozan H., (2004), Ozan Anatomi, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, ss. 314-15.
7. Çakar N, Nazikoğlu A. (2006), Ürogenital Sistem Embriyolojisi, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, ss. 61-74.
8. Larsen WJ., (2001), Development of The Urogenital System, In: Human Embryology 3rd ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, ss.265–313.
9. Sadler TW., (2004), Langman's Medical Embryology 9th ed., Baltimore:Lippincott, Williams, and Wilkins.
10. Moore KL, Persaud TVN., (2003), The Urogenital System, in the Developing Human: Clinically Oriented Embryology 7th ed., Philadelphia: Saunders, ss.287-328.
11. Webb PM., Purdie DM., Grover S., et al., “Green AC. Symptoms and Diagnosis of Borderline, Early and Advanced Epithelial Ovarian Cancer”, Gynecol Oncol 2004, [92(1)], ss. 232–239.
12. Clement PB., (2007), Ovary. In: Histology for Pathologists, Ed.: Stacey E. Mills. 3th Edition., Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, ss. 1063-94.
13. Czernobilsky B., Moll R., LEVY R., et al., “Co-expression of Cytokeratin and Vimentin Filaments in Mesothelial, Granulosa and Rete Ovarii Cells Of The Human Ovary”, Eur J Cell Biol 1985, (37), ss. 175-90),
14. Cao QJ., Jones JG., LI M., “Expression of Calretinin in Human Ovary, Testis, And Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors”, Int J Gynecol Pathol 2001, (20), ss. 346-52.

15. Junqueira LC., Carneiro J., (2005), Basic Histology Text and Atlas 11th ed., New York: McGraw- Hill, ss. 435-443.
16. Junqueira LC., Carneiro J., Kelley RO., (1998), Temel Histoloji (çeviri: Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahışhalı B.), İstanbul: Barış Kitabevi, ss. 424-433.
17. Blaustein A. "Surface Cells and Inclusion Cysts in Fetal Ovaries", Gynecol Oncol 1981, (12), 222- 33.
18. Blaustein A., Kantius M., Kaganowicz A., et al., "Inclusions in Ovaries of Females Aged Day 1-30 Years", Int J Gynecol Pathol 1982, (1), ss:145-53.
19. Maines-Bandiera SL., Auersperg N., "Increased E-cadherin Expression in Ovarian Surface Epithelium: An Early Step in Metaplasia and Dysplasia", Int J Gynecol Pathol 1997, (16), ss. 250- 5.
20. Czernobilsky B., Shezen E., Lifschitz- B., "Alpha Smooth Muscle Actin (alpha-SM actin) in Normal Human Ovaries, in Ovarian Stromal Hyperplasia and in Ovarian Neoplasms", Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 1989, (57), ss.55-61.
21. Lastarria D., Sachdev RK., Babury RA., et al., "Immunohistochemical Analysis for Desmin in Normal and Neoplastic Ovarian Stromal Tissue", Arch Pathol Lab Med 1990, (114), ss. 502-5.
22. Ross MH., Kaye GI., Pawlina W., (2003), Histology A Text and Atlas 4th ed., Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, ss. 728-729.
23. Sadler TW., (2004), Langman's Medical Embryology 9th ed., Baltimore: Lippincott, Williams, and Wilkins.
24. Moore KL., Persaud TVN., (2003), The Urogenital System In:The Developing Human: Clinically Oriented Embryology 7th ed., Philadelphia: Saunders, ss. 287-328.
25. Koonings PP., Campell K., Mishell DR Jr., et al., "Relative Frequency of primary Ovarian Neoplasms: a 10 year.", Obstet Gynecol 1989, (74), ss. 921-926.
26. Holschneider CH., Berek JS., "Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors.", Semin Surg Oncol. 2000 Jul-Aug;19(1), ss. 3-10.
27. Goodman MT., Shvetsov YB., "Incidence of Ovarian, Peritoneal, and Fallopian Tube Carcinomas in The United States, 1995-2004", Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(1), ss. 132-9.
28. Whittemore AS., Gong G., Itynyre J., "Prevalance and Contribution of BRCA1 Mutations in Breast Cancer and Ovarian Cancer; Results from Three U.S.

- Population Based Case Control Studies Of Ovarian”, *Am J Hum Genet* 1997, (60), 496-504.
29. Whittemore AS¹., Balise RR., et al., “Oral Contraceptive Use and Ovarian Cancer Risk Among Carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations”, *Br J Cancer*. 2004;29;91(11), ss. 1911-5.
 30. Vencken PM., Kriege M., Hoogwerf D., et al., “Chemosensitivity and Outcome of BRCA1- and BRCA2-associated Ovarian Cancer Patients After First-Line Chemotherapy Compared with Sporadic Ovarian Cancer Patients”, *Ann Oncol* 2011;22(6), ss. 1346-52.
 31. Agarwal R., Liebe S., Turski ML., et al., “Targeted Therapy for Hereditary Cancer Syndromes: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, Lynch Syndrome, Familial Adenomatous Polyposis, and Li-Fraumeni Syndrome”, *Pan-Cancer Working Group* 2014;18(101), ss. 331-9
 32. Lacey, 2006 —Williams Lacey JV Jr., Brinton LA, Leitzmann MF, et al: Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006 4;98(19):1397-405.
 33. Lacey, Williams, Rossing MA., et al., “Ovarian Tumors in a Cohort of Infertile Women”, *N Engl J Med* 1994, (331), ss. 771-6.
 34. Modan B., Hartge P., Hirsh-Yechezkel G., et al., “Parity, Oral Contraceptives and The Risk of Ovarian Cancer Among Carriers and Non-Carriers of a BRCA1 or BRCA2 Mutation”, *N Engl J Med* 2001, (345), ss. 235-40.
 35. Lukanova A., Kaaks R., “Endogenous Hormones And Ovarian Cancer: Epidemiology And Current Hypotheses.”, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005, (14), ss. 98–107.
 36. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V., et al: Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2003 20;104(2):228-32.
 37. Ness R.B., Cramer D.W., Goodman M.T., et al., “Infertility, Fertility Drugs, And Ovarian Cancer: A Pooled Analysis Of Case–Control Studies.” *Am J Epidemiol.* 2002, (155), ss. 217–224.
 38. Sayasneh A., Tsivos D., Crawford R., “Endometriosis and Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*; 2011:140310.

39. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives., *Int J Epidemiol* 1989, (18), ss. 538-545.
40. Ayhan A., Dursun P., Gültekin M., *Textbook of Gynaecological Oncology*.
41. Yen ML, Yen BL, Bai CH, Lin RS., et al: Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case-control study in a low-incidence population. *Gynecol Oncol*. 2003 May;89(2):318-24.
42. Ness RB., Modugno F., “Endometriosis as a Model for Inflammation-Hormone Interactions in Ovarian and Breast Cancers. (Over ve Meme Kanserlerinde Enflamasyon-Hormon Etkileşiminin Bir Modeli Olarak Endometriyozis.)”, *Eur J Cancer*, 2006, (42), ss. 691-703. (D-13)
43. Quirk JT, Natarajan N., Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol*. 2005 97(2):519-23.
44. Schulz M., Lahmann P.H., Riboli,E. and Boeing H., “Dietary Determinants Of Epithelial Ovarian Cancer: A Review Of The Epidemiologic Literature.”, *Nutr Cancer*. 2004, (50), ss. 120–140.
45. Lacey JV Jr. Brinton LA, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health AARP Diet and Health Study ;Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2006 4;98(19):1397-405.
46. Harlow B.L., Cramer D.W., Bell, D.A., et al., “Perineal Exposure To Talc And Ovarian Cancer Risk.”, *Obstet Gynecol*. 1992, (80), ss. 19–26.
47. Terry P.D., Miller A.B., Jones, J.G., et al., “Cigarette Smoking And The Risk Of İnvasive Epithelial Ovarian Cancer İn A Prospective Cohort Study.”, *Eur J Cancer*. 2003, (39), ss. 1157–1164.
48. Green A., Purdie D., Bain C., “Cigarette Smoking And Risk Of Epithelial Ovarian Cancer (Australia).”, *Cancer Causes Control*. 2001, (12), ss. 713–719.
49. Kurman RJ., Carcangui ML., Herrington CS., et al., “WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.”, *WHO* 2014;(4(6)), ss.316.
50. Novak Jinekoloji. Jonathan S. Berek, 2004;34:1245-1321.
51. Piek JM., Van Diest PJ., Zweemer RP.,et al., Tubal Ligation and Risk of Ovarian Cancer, *Lancet* 2001 Sept 8;358(9284), ss. 844)
52. DePriest P.D., Gallion H.H., Pavlik, et al., “Transvaginal Sonography As a Screening Method For The Detection Of Early Ovarian Cancer. “, *Gynecol Oncol*. 1997, (65), ss. 408–414.

53. Sato S., Yokoyama Y., et al., "Usefulness of Mass Screening for Ovarian Carcinoma Using Transvaginal Ultrasonography.", *Cancer*. 2000, (89), ss. 582–588.
54. Tabor A., Jensen F.R., Bock, J.E., et al., "Feasibility Study of a Randomised Trial of Ovarian Cancer Screening.", *J Med Screen*. 1994, (1), 215–219.
55. Daniela Jelovac MD., Deborah K., Armstrong, "Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of ovarian cancer Ca", *Cancer J Clin* 2011, (61), ss. 183-203.
56. Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R., et al., "Sensitivity and Specificity Of Multimodal And Ultrasound Screening For Ovarian Cancer, And Stage Distribution Of Detected Cancers: Results of The Prevalence Screen of The UK Collaborative Trial Of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS).", *Lancet Oncol*. 2009, (10), ss. 327–40.
57. Pharoah PDP., Tsai Y-Y., Ramus SJ., et al., "the Australian Cancer Study, and the Australian Ovarian Cancer Study Group. GWAS Meta-Analysis And Replication Identifies Three New Susceptibility Loci For Ovarian Cancer.", *Nat Genet*. 2013, (45), ss. 362–70, e1–2.
58. Bojesen SE., Pooley KA., Johnatty SE., et al., "Multiple Independent Variants at the TERT Locus Are Associated With Telomere Length And Risks Of Breast And Ovarian Cancer.", *Nat Genet*. 2013, (45), ss. 371–84, e1–2.
59. Buys SS., Partridge E., Black A., et al., and the PLCO Project Team, "Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (Plco) Cancer Screening Randomized Controlled Trial.", *JAMA*. 2011, (305), ss. 2295–303.
60. NIH., "Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up.", NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. NIH Consensus Conference. *JAMA*. 1995, (273), ss. 491–497. (h-23)
61. Burke W., Daly M., Garber J., et al., "Recommendations for Follow-Up Care of Individuals With an Inherited Predisposition to Cancer.", II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA*. 1997, (277), ss. 997–1003.
62. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J., et al., "A Risk of Malignancy Index Incorporating CA 125, Ultrasound and Menopausal Status for The Accurate Preoperative Diagnosis of Ovarian Cancer.", *Br J Obstet Gynaecol*. 1990, (97), ss. 922–29.

63. Junor E.J., Hole D.J., and Gillis, C.R., “Management of Ovarian Cancer: Referral To A Multidisciplinary Team Matters.”, *Br J Cancer*. 1994, (70), ss. 363–370.
64. Rose P.G., Rubin R.B., Nelson B.E., et al., “Accuracy of Frozen-Section (Intraoperative Consultation) Diagnosis Of Ovarian Tumors.” *Am J Obstet Gynecol*. 1994, (171), ss. 823–826.
65. McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25(2):101-20.
66. Deavers MT. Immunohistochemistry in gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(2):175-80.
67. Marjoniemi VM. Immunohistochemistry in gynaecological pathology: a review. *Pathology* 2004;36:109–119.
68. McCluggage W G. Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology. *Histopathology* (2002) 40, 309–326.
69. McCluggage WG. WT1 is of value in ascertaining the site of origin of serous carcinomas within the female genital tract. *IntJ Gynecol Pathol*. 2004;23:97–9).
70. *Clinical Gynecologic Oncology* 8 th Ed. DiSaia, Creasman 2012;295.
71. Berkman S., (2007), *Epitelial over kanserleri: Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji* (editörler Çiçek MN, Mungan MT.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, ss. 779-96.
72. Bankhead CR., Collins C., Stokes-Lampard H., et al., “Identifying Symptoms Of Ovarian Cancer: A Qualitative And Quantitative Study.”, *BJOG*.2008, (115), ss. 1008–14.
73. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)., (2011), “Ovarian Cancer: The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer”, <http://www.nice.org.uk/guidance/CG122> (Ocak 2018).
74. http://www.cancer.org/docroot/cri/cri_2_1x.asp?dt=33, (ACS:: Overview: Ovarian Cancer.) (Ocak 2018).
75. King M-C., Marks JH., Mandell JB., Group TNYBCS, for the New York Breast Cancer Study Group, “Breast and Ovarian Cancer Risks Due To Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2.”, *Science*.2003, (302), ss. 643–46.
76. Goldstein S.R., Subramanyam B., Snyder J.R., et al., “The Postmenopausal Cystic Adnexal Mass: The Potential Role of Ultrasound in Conservative Management.”, *Obstet Gynecol*. 1989, (73), ss. 8–10.

77. Bailey C.L., Ueland F.R., Land G.L., et al., "The Malignant Potential of Small Cystic Ovarian Tumors in Women Over 50 Years of Age.", *Gynecol Oncol.* 1998, (69), ss. 3–7.
78. Kurjak A., Zalud I., Alfircic Z., "Evaluation of Adnexal Masses With Transvaginal Color Ultrasound.", *J Ultrasound Med.* 1991, (10), ss. 295–297.
79. Timor-Tritsch L.E., Lerner J.P., Monteagudo A., et al., "Transvaginal Ultrasonographic Characterization of Ovarian Masses by Means of Color Flow-Directed Doppler Measurements And a Morphologic Scoring System.", *Am J Obstet Gynecol.* 1993, (168), ss. 909–913.
80. Tempany CM., Zou KH., Silverman SG., et al., "Staging of Advanced Ovarian Cancer: Comparison Of Imaging Modalities-Report From The Radiological Diagnostic Oncology Group.", *Radiology.* 2000, [215(3)], ss. 761–767.
81. Bast R.C. Jr., Klug T.L., St John E., et al., "A Radioimmunoassay Using a Monoclonal Antibody To Monitor the Course Of Epithelial Ovarian Cancer.", *N Engl J Med.* 1983, (309), 883–887.
82. Zurawski V.R. Jr. et al. Elevated serum CA 125 levels prior to cancer. 1988;(42),ss. 677-680.
83. Mann W.J., Patsner B., Cohen H., et al., "Preoperative Serum CA-125 Levels in Patients With Surgical Stage I Invasive Ovarian Adenocarcinoma.", *J Natl Cancer Inst.* 1988, (80), ss. 208–209.
84. Bast R.C. Jr., Xu F.J., Yu Y.H., et al., "CA 125: The Past and The Future.", *Int J Biol Markers.* 1998, (13), ss. 179–187.
85. Shih IM., Kurman RJ., "Ovarian Tumorigenesis: A Proposed Model Based On Morphological And Molecular Genetic Analysis", *Am J Pathol.* 2004, (164), ss. 1511–18.
86. Bell D., Berchuck A., Birrer M., et al., and the Cancer Genome Atlas Research Network, "Integrated Genomic Analyses Of Ovarian Carcinoma", *Nature.* 2011, (474), ss. 609–15.
87. Mavaddat N., Peock S., Frost D., et al., and the EMBRACE, "Cancer Risks For BRCA1 And BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE", *J Natl Cancer Inst.* 2013, (105), ss 812–22.
88. Farley J., Brady WE., Vathipadikal V., et al., "Selumetinib in Women With Recurrent Low-Grade Serous Carcinoma of The Ovary or Peritoneum: An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study", *Lancet Oncol.* 2013, (14), ss. 134–40.

89. Wiegand KC., Shah SP., Al-Agha OM., et al., "ARID1A Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas", *N Engl J Med.*2010, (363), ss. 1532–43.
90. Berek SJ., (2007), *Berek and Novak's Gynecology*, ss. 1457-1459.
91. UK Cancer Research, Ovarian Cancer Incidence Statistics.2013, <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/incidence/uk-ovarian-cancer-incidence-statistics>, January 2018).
92. Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Parkin DM., et al., "Global Burden Of Cancer in 2008: A Systematic Analysis of Disability-Adjusted Life-Years in 12 World Regions". *Lancet.*2012, (380), ss. 1840–50.
93. Tsilidis KK., Allen NE., Key TJ., et al., "Oral Contraceptive Use And Reproductive Factors and Risk of Ovarian Cancer in The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition", *Br J Cancer.*2011, (105), ss. 1436–42.
94. Stewart LM., Holman CD., Finn JC., et al., "In Vitro Fertilization is Associated with An Increased Risk of Borderline Ovarian Tumours", *Gynecol Oncol.*2013, (129), ss. 372–76.
95. Munksgaard PS., Blaakaer J., "The Association Between Endometriosis and Ovarian Cancer: A Review of Histological, Genetic and Molecular Alterations", *Gynecol Oncol.*2012, (124), ss. 164–69.
96. Chittenden BG., Fullerton G., Maheshwari A., et al., "Polycystic Ovary Syndrome and The Risk of Gynaecological Cancer: A Systematic Review", *Reprod Biomed Online.*2009, (19), ss. 398–405.
97. Pearce CL., Templeman C., Rossing MA., et al., for the Ovarian Cancer Association Consortium, "Association Between Endometriosis and Risk of Histological Subtypes of Ovarian Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies", *Lancet Oncol.*2012, (13), ss. 385–94.
98. Dorigo O., Baker VV., (2003), *Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts*, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed., Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., ss. 49.
99. Bodurka DC., Deavers MT., Tian C., et al., "Reclassification of Serous Ovarian Carcinoma by a 2-tier System", *Cancer.* 2012 Jun 15;118(12):3087-94. doi: 10.1002/cncr.26618.

- 100.Kurman RJ., Shih I., “The Origin And Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer:A Proposed Unifying Theory”, Am J Surg Pathol.2010, (34), ss. 433-443.
- 101.Atasü T., Şahmay S.(ed), (2001), Overin Selim Tümörleri. In: Jinekoloji., İstanbul Nobel Tıp Kitab evi, ss. 339-47.
- 102.Longacre TA., McKenney JK., Tazelaar HD., et al., “Ovarian Serious Tumors of Low Malignant Potential(Borderline Tumors): Outcome- Based Study of 276 Patients With Long-Term Follow-Up.”, Am J Surg Pathol.2005, (29), ss. 707-723.
- 103.Kurman RJ., Carcangiu ML., Herrington CS., et al., (2014), WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th ed., Lyon: IARC Press.
- 104.Chen VW., Ruiz B., Killeen JL., et al., “Pathology and Classification of Ovarian Tumors”, Cancer. 2003 May 15;97(10 Suppl), ss. 2631-42.
- 105.Pettersson F., (1991), Annual Report of the Results of Treatment in Gynecological Cancer, Stockholm: International Federation of Gynecology and Obstetrics.
- 106.Kalfa N., Patte C., et al., “A Nationwide Study of Granulosa Cell Tumors in Pre- And Postpubertal Girls: Missed Diagnosis of Endocrine Manifestations Worsens Prognosis”, J Pediatr Endocrinol Metab.2005, [Jan;18(1)], ss. 25-31.
- 107.Schumer ST., Cannistra SA., “Granulosa Cell Tumor of The Ovary”, J Clin Oncol.2003, [21(6)], ss. 1180-1189.
- 108.Vyas M. N., Manjeera L., Rai S., “Delayed Menopause Due To Ovarian Granulosa Cell Tumour”, J Clin Diagn Res.2013, [7(10)], ss. 2306-2307.
- 109.Lappöhn RE., Burger HG., Bouma J., et al., Inhibin As A Marker For Granulosa-Cell Tumors”, N Engl J Med.1989, [321(12)], ss. 790-793.
- 110.Eitan R., Chi DS., “Successful Pregnancies Following Fertility-Preserving Treatment For Ovarian Carcinoma”, Nat Clin Pract Oncol.2005, [2(12)], ss. 647-651; quiz 652.
- 111.Cotran, (1999), Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed., Copyright© W.B. Saunders Company.
- 112.Martin-Jimenez A., et al., “Gynandroblastoma of the ovary”, J Gynecol Obstet Biol Reprod.1994, (23), ss. 391-394.
- 113.Hsu YJ., Pai L., et al., “Extragenital Germ Cell Tumors in Taiwan: An Analysis of Treatment Results of 59 Patients”, Cancer.2002, (95), ss. 766.

114. Talerman A., Path F.R.C., (2002), Germ Cell Tumors of the Ovary. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, ss. 967-1034.
115. Oliva E., et al., "Ovarian Carcinomas With Choriocarcinomatous Differentiation", *Cancer*. 1993, [72(8)], ss. 2441–2446.
116. Turan T., Aykan B., Koç S., et al., "Analysis of Metastatic Ovarian Tumors from extra- genital primary site. *Tumori* 2006; 92: 493-497.
117. Moore RG, Chung M., Granai GO., et al., "Incidence of Metastasis To The Ovaries From Nongenital Tract Tumors", *Gynecol Oncol*. 2004, (93), ss. 87-91.
118. Ümmügül Ü., Arslan ŞH., et al., "Isolated Ovarian Metastasis of Gastric Cancer", *Krukenberg Tumor Contemp Oncol (Pozn)*. 2013, [17 (6)], ss. 515–519.
119. Prat J., "Staging Classification For Cancer Of The Ovary (FIGO Committee on Gynecologic Oncology).", *J Gynecol Oncol*. 2015, [26(2)], ss. 87-9.
120. International Union Against Cancer (UICC). Ovary. in: L.H. Sobin, Wittekind Ch (Eds.), (2002), *TNM Classification Of Malignant Tumours*. (6th Ed.) Wiley-Liss, New York/Chichester/Weinheim/Brisbane/Singapore/Toronto, ss. 275–284.
121. FIGO Cancer Committee, "Staging Announcement.", *Gynecol Oncol*. 1986, (25), ss. 383–385.
122. Mayer A.R., Chambers S.K., Graves E., et al., "Ovarian cancer Staging: Does It Require a Gynecologic Oncologist ?", *Gynecol Oncol*. 1992, (47), ss. 223–227.
123. Ahmed F.Y., Wiltshaw E., A'Hern R.P., et al., "Natural History And Prognosis of Untreated Stage I Epithelial Ovarian Carcinoma.", *J Clin Oncol*. 1996, (14), ss. 2968–2975.
124. Sjøvall K., Nilsson B., Einhorn N., "Different Types Of Rupture of The Tumor Capsule and The Impact on Survival in Early Ovarian Carcinoma.", *Int J Gynecol Cancer*. 1994, (4), ss. 333–336.
125. Stone RL., Nick AM., McNeish IA., et al., "Paraneoplastic Thrombocytosis In Ovarian Cancer", *N Engl J Med*. 2012, (366), ss. 610–18.
126. UK Cancer Research. Cancer survival rates: trends. 2013. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/survival/#Trends> (Feb 17, 2018).
127. Griffiths RW., Zee YK., Evans S., et al., "Outcomes After Multiple Lines of Chemotherapy For Platinum-Resistant Epithelial Cancers of The Ovary, Peritoneum, and Fallopian Tube", *Int J Gynecol Cancer*. 2011, (21), ss. 58–65.

128. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., et al., Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1248–1259.
129. Kodama S., Tanaka K., Tokunaga A., et al., “Multivariate Analysis of Prognostic Factors in Patients With Ovarian Cancer Stage I And II.”, *Int J Gynaecol Obstet.* 1997, (56), ss. 147–153.
130. Principles and Practice of Gynecologic Oncology 5th Ed. Richard R. Barakat; Lippincott 2009; 763.
131. Young R.C., Decker D.G., Wharton J.T., et al., “Staging Laparotomy in Early Ovarian Cancer.”, *JAMA.* 1983, (250), ss. 3072–3076.
132. Powless CA., Aletti GD., Bakkum-Gamez JN., et al., “Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Apparent Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Surgical Staging”, *Gynecol Oncol.* 2011, (122), ss. 536–40.
133. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 33–37.
134. Vergote I., De Brabanter J., Fyles A., et al., “Prognostic Importance of Degree of Differentiation and Cyst Rupture in Stage I Invasive Epithelial Ovarian Carcinoma.”, *Lancet.* 2001, (357), 176–182.
135. Maiman M., Seltzer V., Boyce J., “Laparoscopic Excision of Ovarian Neoplasms Subsequently Found to Be Malignant. *Obstet Gynecol.* 1991, (77), ss. 563–565.
136. Trimbos J.B., Vergote I., Bolis G., et al., “Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation For Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial.”, *J Natl Cancer Inst.* 2003, (95), ss. 113–125.
137. Trimbos JB., Parmar M., Vergote I., et al., and the International Collaborative Ovarian Neoplasm 1, and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm, “International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early-Stage Ovarian Carcinoma”, *J Natl Cancer Inst.* 2003, (95), ss. 105–12.
138. Kehoe S., “Second Look Laparotomy And Ovarian Cancer”, *J Surg Oncol.* 1994, (57), ss. 205.

139. Richardson G.S., Scully R.E., Nikrui N., et al., "Common Epithelial Cancer Of The ovary (2).", *N Engl J Med.* 1985, (312), ss. 415–424.
140. Bolis G., Colombo, N., Pecorelli S., et al., "Adjuvant Treatment For Early Epithelial Ovarian Cancer: Results Of Two Randomised Clinical Trials Comparing Cisplatin To No Further Treatment Or Chromic Phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo In Ginecologia Oncologica." *Ann Oncol.* 1995, (6), ss. 887–893.
141. Young R.C., Brady M.F., Nieberg R.M., et al., "Randomized Clinical Trial of Adjuvant Treatment of Women With Early (Figo-I-IIA High Risk) Ovarian Cancer-GOG #95.", *Proc ASCO.* 1999, (18), ss. 357a.
142. Swart AC., for ICON collaborators, "Long-term Follow-Up Of Women Enrolled in A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy for Early Stage Ovarian Cancer (ICON1)", American Society of Clinical Oncology (ASCO) 43rd Annual Meeting; Chicago, IL; June 1–5., ss. 5509.
143. McGuire WP., Hoskins WJ., Brady MF., et al., "Cyclophosphamide and Cisplatin Compared With Paclitaxel and Cisplatin in Patients With Stage III and Stage IV Ovarian Cancer", *N Engl J Med.* 1996, (334), ss. 1–6.
144. Ozols RF., Bundy BN., Greer BE., et al., and the Gynecologic Oncology Group, "Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study", *J Clin Oncol.* 2003, (21), ss. 3194–200.
145. Vasey PA., Jayson GC., Gordon A., et al., and the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group, "Phase III Randomized Trial of Docetaxelcarboplatin Versus Paclitaxel-Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma", *J Natl Cancer Inst.* 2004, (96), ss. 1682–91.
146. Bookman MA., Brady MF., McGuire WP., et al., "Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of The Gynecologic Cancer Intergroup", *J Clin Oncol.* 2009, (27), ss. 1419–25.
147. Herzog TJ., Vermorken JB., Pujade-Lauraine E., et al., "Correlation Between CA-125 Serum Level and Response by RECIST in A Phase III Recurrent Ovarian Cancer Study", *Gynecol Oncol.* 2011, (122), ss. 350–55.
148. Rustin GJ., Nelstrop AE., McClean P., et al., "Defi Ning Response of Ovarian Carcinoma to Initial Chemotherapy According to Serum CA 125", *J Clin Oncol.* 1996, (14), ss. 1545–51.

149. Rustin GJS., Timmers P., Nelstrop A., et al., "Comparison of CA-125 and Standard Definitions of Progression of Ovarian Cancer in The Intergroup Trial of Cisplatin And Paclitaxel Versus Cisplatin and Cyclophosphamide", *J Clin Oncol.*2006; (24), ss. 45–51.
150. Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F., et al., and the Japanese Gynecologic Oncology Group, "Dose-dense Paclitaxel Once A Week In Combination With Carboplatin Every 3 Weeks for Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial", *Lancet.*2009, (374), ss. 1331–38.
151. Burger RA., Brady MF., Bookman MA., et al., and the Gynecologic Oncology Group, "Incorporation of Bevacizumab in The Primary Treatment of Ovarian Cancer", *N Engl J Med.*2011, (365), ss. 2473–83.
152. Du Bois A., Floquet A., Jae Weon K., et al., "Randomized, Doubleblind, Phase III Trial of Pazopanib Versus Placebo in Women Who Have Not Progressed After First-Line Chemotherapy for Advanced Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (AEOC): Results of An International Intergroup Trial (AGOVAR16)", 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; Chicaga; May 31—June 4, 2013. *J Clin Oncol* 2013; 31: LBA5503.
153. Sant M., Aareleid T., Berrino F., et al., "Survival of cancer Patients Diagnosed 1990-94-Result And Commentary.", *Ann Oncol* 2003;14 Suppl. 5, ss. V61-118.
154. Gatta G., Capocaccia R., De Angelis R., et al., "Cancer survival In European Adolescents And Young Adults." *Eur J Cancer.* 2003, (39), ss. 2600–2610.
155. Ferlay J, Bray F, Sankila R, et al. Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union. Lyon: IARC Press; 1999
156. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
157. Nicoletta Colombo, Toon Van Gorp, et al. Ovarian Cancer Critical Reviews in *Oncology/Hematology* 60 (2006) 159-179.
158. Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, et al. Accuracy of frozen - section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:823-6.
- 159.175. Lin PS, Gershenson DM, et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999;85:905-11.
- 160.176. Marrack J. Nature of antibodies. *Nature.* 1934;133:292-3.

- 161.177. Coons AH, Creech HJ, Jones RN. Immunological properties of an antibody containing a fluorescence group. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1941;47:200-2.
- 162.178. Nakane PK, Pierce Jr GB. Enzyme labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigens. *J Histochem Cytohem.* 1966;14:929-31
- 163.179. Roth J. Bullock, et al. *Techniques in Immunocytochemistry.* Academic Press. 1982;p. 107-20.
- 164.180. Leandro Luongo de Matos, et al. Immunohistochemistry as an important tool in biomarkers detection and clinical practice. *Biomarker Insights* 2010;5:9-20.
- 165.Ye X, Wang L, et al. NEDD4: a promising target for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2014;14(6):549-56.

