



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**OVER KANSERİ TANILI HASTALARDA MİSMATCH REPAIR
GENLERİNDEKİ MUTASYONUN PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Laman NABİYEVA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL

Manisa, 2024



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**OVER KANSERİ TANILI HASTALARDA MİSMATCH REPAIR
GENLERİNDEKİ MUTASYONUN PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Laman NABİYEVA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL

Manisa, 2024

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında büyük katkıları olan ve uzmanlık eğitimim süresince engin bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, sabır ve hoşgörü ile emeklerini esirgemeyen tez danışmanım olan sayın Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL' a ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Naci Kemal KUŞÇU' ya;

Eğitimimiz sırasında eğitimimizin zenginleşmesi ve sağlıklı bir ortamda çalışmamızı sağlamak adına emek harcayan, özverili ve titiz davranan, yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden Prof. Dr. Semra ORUÇ ve Doç. Dr. Yıldız UYAR 'a, cerrahi tecrübeleriyle her zaman yol gösterici ve yardımcı olan Prof. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN 'e, Prof. Dr. Hasan Tayfun ÖZÇAKIR 'a, Prof. Dr. Aslı GÖKER 'e, Doç. Dr. Pınar Solmaz HASDEMİR 'e, Dr. Öğretim Üyesi Kemal SARSMAN 'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanış aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Hanife Seda MAVİLİ 'ye;

Eğitime katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili kıdemlilerime, desteklerini her zaman hissettiren ve zorlu asistanlık sürecini kolaylaştırarak güzel anılar biriktirmemi sağlayan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı' nda görevli tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm hemşire arkadaşlarıma, poliklinik ve servisimizdeki tüm tıbbi sekreter ve yardımcı sağlık personellerimize içten teşekkürlerimize;

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini daima yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde sonsuz emek, özveri ve fedakârlıkların sahibi canım aileme ve sevgili eşim Faig Teymurlu 'ya tüm içtenliğimle ayrı ayrı teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Laman NABİYEVA

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Over kanserleri histopatolojik sınıflandırması.....	8
Tablo 2. Benign ve malign tümör ayrımında IOTA kuralları.....	14
Tablo 3. Evreleme 2014 'de yayınlanan FIGO evreleme sistemine göre yapılmaktadır.....	19
Tablo 4. Çalışmamızdaki Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	29
Tablo 5. Çalışmamızdaki olguların tümör boyutu ve histopatolojik özellikleri	31
Tablo 6. MMR (MLH1/PMS2 ve MSH2/MSH6) kayıp özellikleri.....	32
Tablo 7. Çalışmamızdaki olguların rekürens , ölüm ve sağ kalım analizleri.	33

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarında En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018, melanom olmayan deri kanserleri dahil).....	4
Şekil 2. Kadınlarda Yaşa Özel Over Kanseri Hızlarının Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (100.000 Kişide).....	5
Şekil 3. MMR gen defekti pozitifliği ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	32
Şekil 4. Genel Sağkalım grafiği.....	34



KISALTMALAR

AFP: Alfa Fetoprotein

MSI: Mikrosatellit instabilite

MSS: Mikrosatellit stabil

HNPCC: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

MMR: Mismatch (yanlış eşleşme) tamir sistemi

EAK: Endometrioid adenokarsinom

HRT: Hormon replasman tedavisi

β -hCG: Beta human koryonik gonadotropin

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

EMA: Epitelyal membran antijen

CEA: Karsinoembriyogenik antijen

CK: Sitokeratin

YST: Yolk sac tümörü

MMMT: Malign mikst müllerian tümör

MSI-H: Yüksek mikrosatellit instabilite

TMA: Doku mikroyarray

TVUSG: Transvajinal ultrasonografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi

HE: Hemotoksilen Eozin

GLOBOCAN: Küresel Kanser Gözlem Verisi

IARC: The International Agency for Research on Cancer

GCO: Global Cancer Observatory

HR: Homolog rekombinasyon

DNA: Deoksiriboz nükleik asit

ACT: Adjuvan kemoterapi

HE4: Human epididymis protein 4

MLH1: MutL homolog 1 geni

MSH2: MutS homolog 2 geni

MSH6: MutS homolog 6 geni

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2 geni

CA: Kanser antijeni

ROMA: Over malignitesi risk algoritması

HGSK: Yüksek dereceli seröz karsinom

OS: Genel (overall) sağkalım

PFS: Progresyonsuz sağkalım

PDS: Primer debulking cerrahisi

NACT: Neoadjuvan kemoterapi

IDS: İnterval debulking cerrahisi

USO: Unilateral salpingoooferektomi

BSO: Bilateral salpingoooferektomi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
TABLO DİZİNİ.....	II
ŞEKİL DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2 Over Kanseri Risk Faktörleri.....	5
2.3 Over Kanseri Etiyolojisi ve Patogenezi.....	7
2.4 Over Kanseri Histopatolojik Sınıflaması.....	8
2.4.1 Epitelyal Over Kanserleri.....	8
2.4.1.1 Seröz Tip Over Tümörleri.....	9
2.4.1.2 Endometrioid Over Tümörleri.....	10
2.4.1.3 Müsinöz Over Tümörleri.....	10
2.4.1.4 Berrak Hücreli Over Tümörleri.....	10
2.4.1.5 Brenner Tümörleri.....	11
2.4.2 Non-epitelyal Over Kanserleri.....	11
2.5 Over Kanserinde Klinik ve Tarama.....	11
2.6 Over Kanserinde Tanı.....	12
2.7. Over Kanserinde Yayılım Yolları.....	14
2.8 Over Kanserinde Prognostik Faktörler.....	15
2.9 Over Kanserinin Primer Tedavisi.....	18
2.9.1. Evreleme Cerrahisi.....	20

2.9.2 Erken Evre Over Kanserinde Tedavi.....	21
2.9.3 İleri Evre Over Kanserinde Tedavi.....	21
III GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Olgular.....	24
3.2 İmmunhistokimyasal boyama yöntemi.....	25
3.3 İmmunohistokimyasal sonuçların değerlendirilmesi.....	26
3.4 İstatistik.....	26
IV. BULGULAR.....	28
V. TARTIŞMA.....	35
VI. SONUÇ.....	40
VII.ÖZET.....	41
VIII. ABSTRACT.....	43
IX. KAYNAKLAR.....	45



I.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada her yıl 230.000 kadına tanı konulmakta ve 150.000 kadın over kanserinden ölmektedir (1). Hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %50 'den azdır ve bu oran 1970 'lerin ortalarından bu yana yalnızca %30 oranında artmıştır. 2017 yılı Amerika Birleşik Devletleri kanser veri istatistiklerine göre kadınlarda en sık görülen beşinci, jinekolojik kanserler arasında ise ikinci en sık kanserdir (2). Jinekolojik kanserler arasında ise en sık ölüm sebebidir (3).

Over kanserleri köken aldığı bölgeye göre sınıflandırılır ve en sık görülen tipler epitelyal kökenlidir. Epitelyal over tümörleri çoğunlukla 40 yaş üzeri kadınlarda görülür. Kırk yaş altındaki kadınlarda ise en sık görülen tipi germ hücreli tümörlerdir (4).

Over kanseri klinik olarak karın ve kasık ağrısı, halsizlik gibi hastalığa spesifik olmayan bulgular vermesi ve hastalığa ait standart bir tarama yönteminin olmaması erken evrede tanı koyulmasını güçleştirmektedir. Erken evrede tanı alan hastalar popülasyonun sadece %19 'unu oluşturmaktadır ve bu hastaların beş yıllık sağ kalım oranları %90 civarındayken, ileri evre hastalıkta bu oran %30 'a kadar düşmektedir (5).

Over kanserlerinde en güçlü risk faktörü, ailede meme veya over kanseri görülme öyküsüdür ve yaklaşık olarak tüm over kanserlerinin %25 'i kalıtsal genetik nedenlidir. Aile öyküsü olan kadınlarda over kanserlerinin yaklaşık %40'ını BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları oluşturmakta ve yaklaşık dörtte birinde de BRCA 1/2 dışındaki Fanconi anemi yolağı ve homolog rekombinasyon (HR) genlerindeki değişimler saptanmaktadır (6).

Kalıtsal over kanserinin görüldüğü diğer bir durum ise Lynch sendromu, önceki adıyla herediter nonpolipozis kolorektal kanserdir. Bu sendromda kolon kanseri dışında endometrium ve over kanseri riski de artmaktadır. Lynch sendromdaki mutasyonlar mismatch onarım genleri (MMR) olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'nin birinde oluşmaktadır. MMR

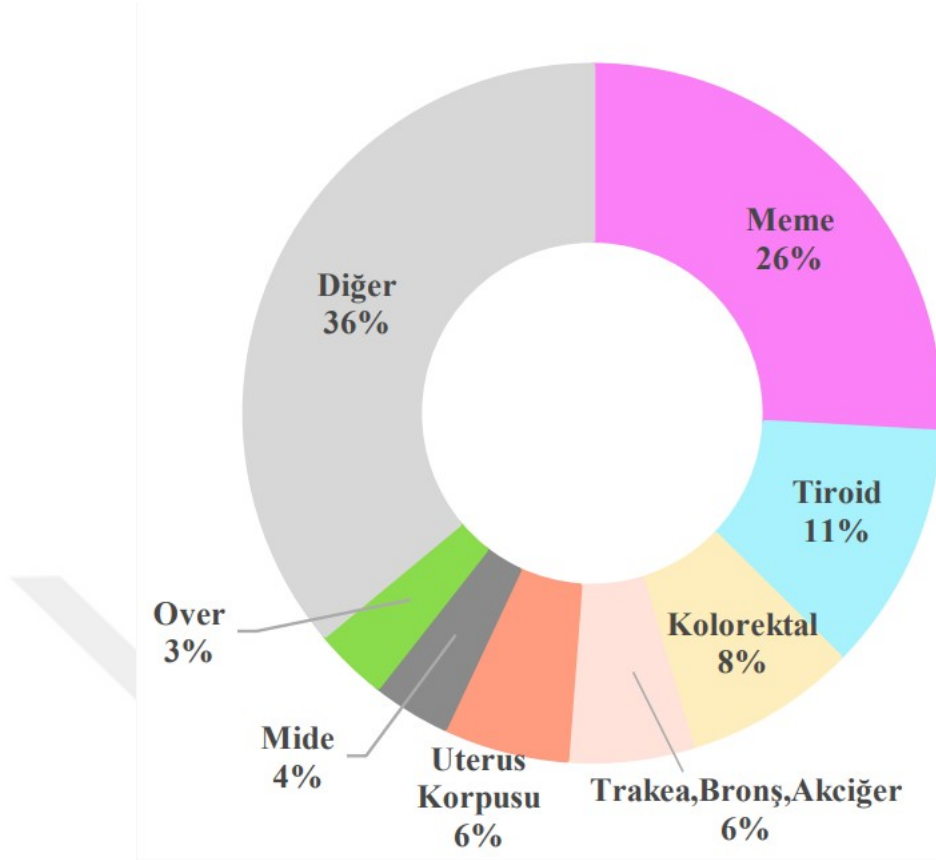
mutasyonu olan kadınlarda yaşam boyu over kanseri gelişme riski %3-13 'tür. DNA mismatch repair (MMR) gen defektleri, epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %10-12 'sinde bulunur ve tüm histolojik alt tiplerde olmakla birlikte ağırlıklı olarak nonseröz histolojilerde görüldüğü bildirilmiştir. En yüksek dMMR oranları endometrioid (%19,2), müsinöz (%16,9), ve clear cell (%11,5) tümörlerde görülür (7). Dolayısıyla, dMMR 'nin clear cell, endometrioid ve müsinöz over, fallop ve primer periton kanserlerinde rutin olarak test yapılmasının yararlı olacağı ve diğer histolojik tiplerde de yapılabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda da amaç over tümörlerinde DNA mismatch repair (MMR) gen defektlerini inceleyerek over malignitelerindeki oranını belirlemek, histolojik tiplerine göre farklılık gösterip göstermediğine bakmak ve bu mutasyonların over kanserinin prognozuna etkisi olup olmadığını, tiplerine göre rekürrens ve sağkalım üzerinde etkisi olup olmadığını belirlemektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

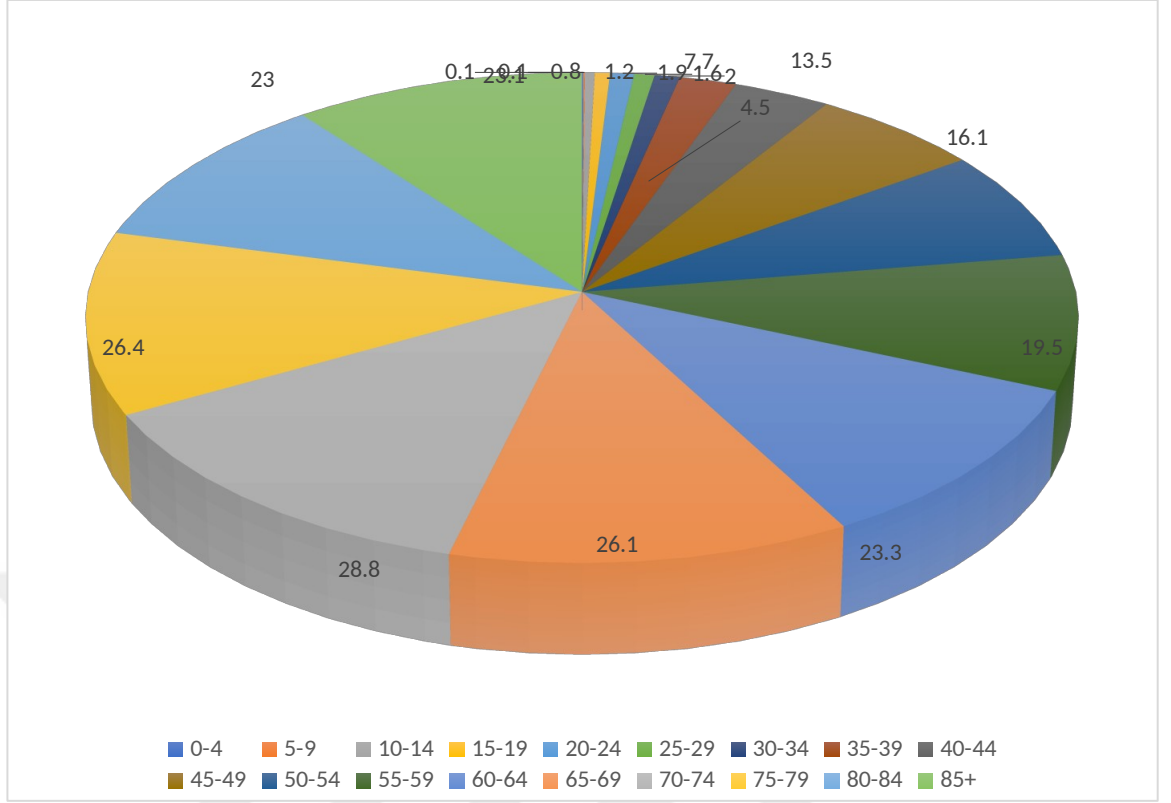
Gelişmiş ülkelerde her 100.000 kadının 7 'sinde, gelişmekte olan ülkelerde ise 6 'sında yumurtalık kanseri görülür. 40 yaş üzerinde her 100 kadının 1,4 'ü yumurtalık kanser tanısı alır. Birinci derece akrabada meme ve over kanseri görülme sayısı arttıkça bu oran %6 'lara kadar yükselir. The International Agency for Research on Cancer (IARC)' in bir parçası olan The Global Cancer Observatory (GCO)' nin GLOBOCAN 2020 veri tabanına göre over kanserleri dünyada kadınlarda en sık görülen 8. kanserdir. Neredeyse yılda 314.000 kadın over kanseri tanısı almış ve 207.252 kadın bu hastalığa bağlı olarak yaşamını yitirmiştir (8). Türkiye 'deki duruma baktığımızda meme kanserinden sonra genital kanserler arasında 2. en sık görülen kanserdir. Türkiye verilerine bakıldığında dünyadaki oranlarla benzer sonuçlar olduğu görülür. Ülkemizde GLOBOCAN 2020 sonuçlarına bakıldığında kadınlarda 7. en sık görülen kanserdir (*Şekil 1*) ve jinekolojik kanser ölümlerinin en sık nedenidir (9-13).



Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarında En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018, melanom olmayan deri kanserleri dahil)

Over kanseri olgularında beş yıllık sağ kalım oranı tıbbi gelişmeler sonucunda artmasına rağmen tatmin edici düzeye ulaşmamıştır. Lokalize hastalıkta bu oran %92 düzeyinde olmasına rağmen ileri evre olgularda %27 civarındadır. Tüm evreleri değerlendirdiğimizde ortalama beş yıllık sağ kalım oranı %45 civarındadır (2).

İnvaziv kanser sıklığında ise yaşla birlikte artış görülmektedir. 20 yaş altındaki kadınlarda over kanseri görülme insidansı %1,4 iken 70 yaş üzerinde bu oran %47,6 seviyelerine ulaşmaktadır. Over kanseri görülme yaşı ortalama 63 'tür (14). Over kanserinin yaşla beraber görülme sıklığı artmaktadır (Şekil 2). Kırk yaş altı nadir görülmekle beraber bu yaş grubundaki tümörler genellikle germ hücreli tümörlerdir. Bu yaştan sonra insidansı artıp 65-75 yaşları arasında insidansı pik yapmaktadır. 80 yaşından sonra ise görülme sıklığı tekrar düşmektedir.



Şekil 2. Kadınlarda Yaşa Özel Over Kanseri Hızların Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (100.000 Kişide)

2.2 Over Kanseri Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalara göre over kanseri gelişimi, çok sayıda çevresel, Hormonal ve genetik risklerle ilişkilidir. Bu risk faktörlerine yaş, birinci derece akrabanın over kanseri tanısı almış olması, erken menarş, geç menopoz, sayıca artmış Ovulatuvar siklus, nulliparite, endometriozis, postmenopozal hormon replasman tedavisi, obezite ve sigara kullanımı örnek gösterilebilir.

Over karsinogenez teorilerinden de biri olan “devamlı (Incessant) ovulasyon” teorisine istinaden ovulasyon sayısında azalma ve dolayısıyla over epitelinde hasarlanmayı azaltıcı her durumun, over kanseri gelişim riskini azalttığı kabul görmektedir (15). Over kanseri riski geç menopoz yaşı ile ilişki göstermektedir. Menopoz yaşındaki her beş yıllık artışın ortalama %6

artmış over kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmekle beraber, bu risk artışı endometrioid ve şeffaf hücreli karsinomlar için sırasıyla %19 ve %37 ile en güçlü seviyede olup müsinöz tümörler ile geç menopoza yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır (16).

Yapılan birçok çalışmada gebeliğin over kanseri üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (17). Özellikle nullipar kadınlarda, over kanseri riskinin iki kat artmış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca birkaç çalışmada Preterm doğum ile over kanseri riskinde artış olduğu (18) ve pre-eklampsinin over kanseri riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir (19).

Oral kontraseptif yöntemlerin kullanımının, over kanseri riskini, histolojik tipten bağımsız olarak azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Yalnız 52 çalışmanın dahil edildiği geniş havuzlu bir meta-analiz çalışmasında postmenopozal HRT alan kadınlarda over kanseri riskinin %40 arttığı ve bu riskin 5 yıl veya daha uzun süre tedavi alıp tedaviyi bırakan kadınlarda en az beş yıl boyunca devam ettiği gösterilmiştir (20). Ayrıca 14 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analiz çalışmasında sadece östrojen içeren tedavi ile kombine tedaviler karşılaştırıldığında östrojen içeren tedavilerin over kanseri riskinde artışa neden oldukları ve genel HRT süresinin her beş yıl için yaklaşık %20 oranında over kanseri riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (21).

Over kanserlerinin %25 'e yakını, belirli genlerdeki kalıtsal mutasyonlardan kaynaklanan ailevi kanser sendromlarının bir parçası olarak görülmektedir (22). Kalıtsal over kanserlerinin %90 'dan fazlası BRCA1 veya BRCA2 genlerindeki mutasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sadece BRCA1 gen mutasyonu olan bir kadında 70 yaşına kadar over kanseri gelişme riski %40-50 civarındadır (23).

Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu (HNPCC), bu sendrom Lynch II sendromu olarak da bilinir. Lynch Sendromu (HNPCC) MMR genlerinde mutasyonlar ile karakterli bir hereditör kanser sendromudur. DNA tamiri ile ilişkili bu genlerde oluşan germline mutasyonlar DNA replikasyon hataları oluşmasına sebep olur ve bu durum "mikrosatellit" olarak

adlandırılan, DNA sekanslarında instabilite olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu instabilite durumu moleküler testler ile saptanabilir. MMR proteinlerindeki kayıplar da immunohistokimyasal teknikler ile gösterilebilir. Lynch sendromunda en sık rastlanan kanser türü kolorektal karsinomlar olmasına rağmen, jinekolojik kanserler de görülmektedir. Jinekolojik kanserler içinde en sık endometrial karsinomlar, ardından over karsinomları gelmektedir. Over kanseri gelişme riski ise %12 civarındadır (24).

Lynch Sendromu için, dört adet mismatch tamir geninden en az birinde germline mutasyon olması şarttır. Bu MMR genleri; MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 'dir. MMR gen mutasyonuna bağlı olarak bu normal tamir fonksiyonu kaybedildiği zaman, DNA özellikle mikrosatellit denen lokalizasyonlarda instabil hale gelir.

2.3 Over Kanseri Etiyolojisi ve Patogenezi

Her ne kadar günümüzde epitelyal over kanserleri üzerinde genetik çalışmalar yoğunlaşmış olsa da temel etiyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Epitelyal over kanseri üzerinde yapılan moleküler ve genetik çalışmaların sayısı arttıkça hastalığın patogenezi içinde iki farklı yolağın rol oynayabileceği öne sürülmüş ve ilk defa 2004 yılında Shih ve Kurman, dualistik karsinogenez modelini tanımlamıştır (25). Bu modele göre epitelyal over kanserleri temelde genetik, karsinogenez, gelişim, tedaviye cevap ve prognoz esas alınarak "tip 1" ve "tip 2" olarak iki ayrı kategoride sınıflandırılmaktadır (26,27). Bu gelişim nedeniyle tümör hücreleri farklı biyolojik davranış gösterir (28). Tümör hücrelerinin bazıları (tip 1 tümörler) ya endosalpingiosis ya over yüzey epitelinin ovulasyonu takiben invajinasyonu ya da endometrium hücrelerinin implantasyonu ile over yüzey epitelinden veya müllerian inklüzyonlardan gelişmektedir. Bu süreç göreceli olarak yavaş ve çok basamaklı yolu içeren, endometrioid, berrak hücreli, müsinöz ve low-grade seröz kanserleri oluşturmaktadır. Daha yaygın görülen high-grade seröz kanserler (tip 2 tümörler) tuba mukozasına benzeyen bir fenotipe sahiptir ve bu tümörlerde genellikle p53 mutasyonu

saptanmıştır. Bu tümörlerde hızlıca gelişim görülür ve neredeyse tamamına geç evrede konur. Çoğu tuba içinden gelişiyor gözükmemektedir (28). High grade seröz karsinom, tuba ve periton karsinomlarının hepsinin ortak etyolojiye sahip olduğu ve çoğunun tuba fimbriasından geliştiği düşünülmektedir (29). Tüp ligasyonunun yüksek dereceli seröz over kanseri riskinde %20 oranında düşüş sağladığı kanaatine varılmaktadır (30).

2.4 Over Kanser Histopatolojik Sınıflaması

Overin malign tümörleri iki tip olarak sınıflandırabiliriz; epitelyal over kanserleri ve non-epitelyal over kanserleri (Tablo 1). En sık görülen %90 'a yakın oranla epitelyal over tümörleridir.

Tablo 1. Over kanserleri histopatolojik sınıflandırması

Epitelyal Over Kanserleri	Non-epitelyal Over Kanserleri		
	Germ Hücreli	Seks Kord Stromal	Metastatik
Seröz	Disgerminom	Granüloza	
Müsinöz	Teratom	Sertoli-Leyding	
Endometrioid	Endodermal Sinüs	Jinandroblastom	
Clear-Cell	Embriyonal	Sınıflandırılmayan	
Brenner	Karsinom		
Mikst	Poliembriyom		
Undiferansiye	Koriyokarsinom		

2.4.1 Epitelyal Over Kanserleri

Over kanserlerinin yaklaşık olarak %90 'lık kısmını oluşturur. Epitelyal over tümörleri, over yüzey epitelinin stromaya yaptığı invajinasyonlar sonucu oluşur. Epitelyal tümörlerinin büyük çoğunluğunu seröz tip oluşturmaktadır ve kötü prognozlu histolojik tiptir.

2.4.1.1 Seröz Tip Over Tümörleri

Seröz karsinomlar, tüm epitelyal over kanserlerinin %75 'ini oluşturmaktadır. Tubal epiteli taklit ederler ve genelde bilateral, ileri evrede tespit edilir. Son yıllarda ortaya atılan teorilerde seröz tümörlerin fallop tüpü orjinli geliştiği savunulmaktadır. Yapılan çalışmalarda seröz karsinomların çoğunluğunun distal fallop tüpünde preinvazif lezyonlara sahip olduğu görülmektedir. 2001 yılında Piek ve ark. BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda, profilaktik olarak uyguladıkları salpenjektomi sonrasında seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) olarak adlandırılacak displastik lezyonları fark etmişlerdir (31). Opere edilen hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde fallop tüplerindeki displazi ve hiperplazinin yüksek dereceli over kanseri ile benzer özellikler gösterdiği tespit edilmiştir. Histolojik, moleküler ve genetik bilgiler ışığında yüksek dereceli seröz over ve periton kanseri olarak adlandırılan tümörlerin %80 fallop tüpü fimbrial ucundan kaynaklandığı savunulmaktadır (32).

Yüksek dereceli over, tuba ve primer periton kanserlerinin histolojik ve morfolojik özellikleri birebir aynıdır (33). Bu durumun bir getirisi olarak tümörün köken aldığı primer bölgenin tuba veya over kökenli mi yoksa çok daha nadir görülmekte olan periton kökenli mi olduğu ile ilgili karışıklıklar oluşmuştur. Bu nedenle 2014 yılında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) - Jinekolojik Onkoloji Komitesi, bu tümörleri aynı çatı altında toplayarak over kanseri evrelemesini bu doğrultuda değiştirmiş ve eğer yapılabiliyorsa tümörün köken aldığı bölgenin belirtilmesini aksi takdirde "belirsiz" olarak raporlanmasını gerektiği önerisinde bulunmuştur (32). FIGO 'nun 2021 yılındaki güncellemesinde ise seröz over, tuba ve periton

kanserlerinin bir bütün olarak ele alınması gerektiği ve tümörün köken aldığı primer bölge belirtilmediği sürece bu kanser türünün “over kanseri” olarak belirtilmemesi gerektiği söylenmiştir (32).

2.4.1.2 Endometrioid Over Tümörleri

Endometrioid karsinomlar, tüm over karsinomlarının yaklaşık %10 – 15’ini oluşturarak ikinci en sık görülen histopatolojik tiptir. Endometrioid karsinomlar %15 oranında endometriozis lezyonları kaynaklı oldukları gösterilmiştir. Ayrıca %15 – 30 oranında senkron endometrioid tip endometrium kanseri veya endometrial hiperplaziyle birlikte görülmektedir (34,35). Lynch Sendromu olan hastalar için artmış risk olduğu belirtilmiştir. Genelde ilk tanıda erken evrede yakalanan tümörler olup prognozları oldukça iyidir.

2.4.1.3 Müsinöz Over Tümörleri

Müsinöz tip yaklaşık olarak %5-10 oranında görülür ve kolon epitelinin taklit eder. Barsak kaynaklı müsinöz tümörlere benzediği için histolojik ayırım yapmak zor olabilir. Genel olarak müsinöz karsinomların ise %77 ‘si metastatik olup sadece %23 ‘ü primer over kaynaklı olduğu görülmektedir (36,37). Diğer epitelyal over kanserlerinden farklı olarak müsinöz karsinomlar 40 yaş altı kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Primer over müsinöz karsinomları genelde unilateral olup ve 13 cm ‘i aşan boyutlara ulaşırken metastatik karsinomlar bilateral ve daha küçük boyutlu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca metastatik müsinöz karsinoma psödomiksoma peritonei eşlik ettiği görülmektedir (37). Prognozu oldukça iyi olan bu tümörlerin uzak metastaz oranı oldukça düşük olup en önemli prognostik faktör evre olarak belirlenmiştir (36,37).

2.4.1.4 Berrak Hücreli Over Tümörleri

Berrak hücreli karsinomlar tüm over kanserlerinin %5 'inden fazlasını ve epitelyal over kanserlerinin ise %10 'luk kısmını oluşturmaktadır (38). Aynı endometrioid karsinomlarda olduğu gibi ortalama görülme yaşı 55-56 olup prekürsör lezyon olarak endometriozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (37). Endometrioid karsinomlar kadar sık olmasa da Lynch Sendromu bu tip tümörler için de risk faktörü oluşturmaktadır. Evre, bu tümörler için en önemli prognostik faktör olup hastaların çoğu Evre 1 'dir. Erken evrede tanı almasına rağmen, kemoterapiye az duyarlı olması ve yüksek rekürrens oranı nedeni ile 5 yıllık yaşam süresi düşüktür (39).

2.4.1.5 Brenner Tümörleri

Brenner tümörler ise %5 'den az oranda oldukça nadir görülen tümörleridir. Histolojik olarak üriner sistem kaynaklı kanserlere benzerler. Çoğunlukla cerrahi eksizyon tedavi için yeterlidir. Daha iyi prognoza sahiptir.

2.4.2 Non-epitelyal Over Kanserleri

Tüm over kanserleri içerisinde yaklaşık olarak %5-10 kadarını oluşturan tümörlerdir. Daha erken yaşlarda görülüyor olması önemli özellikleridir (1).

2.5 Over Kanserinde Klinik ve Tarama

Over kanseri için günümüzde hala bir tarama programı bulunmamaktadır. Bunun en önemli iki sebebi hastalığın ileri evrelere kadar

semptom vermemesi ve ortaya çıkan semptomların hastalığa spesifik olmamasıdır. Erken evre over kanserleri genellikle asemptomatiktir. İleri evrelerde ortaya çıkan pelvik ağrı, karında şişkinlik veya doluluk hissi, ele gelen kitle, sık idrara çıkma, konstipasyon vb. hastalığa spesifik olmayan bulgulardır. Ayrıca geç semptom vermesi semptomlarının non-spesifik olması nedeniyle tanı alan hastaların yaklaşık %58 'i metastatiktir ve 5 yıllık rölatif sağkalımı %30, lokalize hastalık için 5 yıllık rölatif sağkalım ise %93 olarak gösterilmiştir (40).

Erken ve ileri evrede mortalite açısından bu kadar anlamlı fark olması over kanseri adına, tarama çalışmalarının başlamasına neden olmuş ve başta CA125 ve transvajinal ultrasonografi olmak üzere farklı modaliteler ile over kanseri için uygun bir tarama modeli oluşturmaya çalışılmıştır. Yalnız yapılan çalışmalarda tarama amaçlı kullanılan rutin serum belirteçleri, sonografi ve pelvik muayenenin mortaliteyi azaltıcı etkisi olmadığı görülmüştür (41). Yüksek riskli kadınlarda (ailesel meme kanseri ve over kanseri öyküsü olanlar ile BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlar) rutin pelvik muayene, sonografi ve serum CA125 düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Risk içermeyen grupta yapılan CA125 taramalarının düşük belirleyicilik değerine sahip olduğu bildirilmiştir (42). Bu sonuçlara göre günümüzde hala over kanseri adına etkili bir tarama yöntemi bulunmamaktadır (43).

2.6 Over Kanserinde Tanı

Semptomatik olarak over kanserinin nonspesifik olması hastaların geç tanı almasına ve tanı anındaki evrelerinin ileri olmasına neden olmaktadır. Tanı için dikkatli ve tam yapılmış vajinal, abdominal muayene oldukça önemlidir ve tanıda yol gösterici olmaktadır.

Laboratuvar olarak tam kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinin yanında serum tümör belirteçleri de tanıda önemli rol oynamakta ve özellikle

muayenede ve/veya görüntülemelerde saptanan kitlenin kökeni hakkında yorum yapmaya yardımcı ola bilir. CA125 takibinde oldukça değerli olmasına rağmen, birçok benign durumda yükselebildiği de akılda tutulmalıdır. CA125'in tanısal değerini arttırmaya yönelik bir yaklaşım olarak, başka bir belirteç olan HE4 ile kombine bir şekilde ölçümü ve hastanın menopozal durumunu hesaba katan over malignitesi risk algoritması (ROMA) geliştirilmiştir (44). HE4 Over kanserlerinde artması over kanserlerinin nüks veya progresyon açısından takibinde kullanılmaktadır.

Kitlelerin değerlendirilmesi için transvajinal ultrasonografi (TVUSG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) gibi görüntülemeler tanıda aktif kullanılan yöntemlerdir. Bunlar içerisinde pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde en kullanışlı yöntem TVUSG 'dir. Ultrasonografinin kitlenin orijininin belirlenmesi konusunda çok etkin bir araç olduğunu düşünen Uluslararası Over Tümörleri Analiz grubu (IOTA) 2008 yılında malign tümörleri tanımlayacak basit kurallar geliştirmiştir (Tablo 2). BT hastalığın yayılımını görmek açısından TVUSG 'ye göre üstündür. MR rutin olarak tercih edilmesi önerilen bir yöntem olmamasına rağmen yüksek çözünürlüğü sayesinde ultrasonografiye yardımcı tetkik olarak kullanılmaktadır. PET-BT ise nüks hastalığı saptamada BT ve ultrasonografiye göre daha üstün bir görüntüleme şeklidir.

Tablo 2. Benign ve malign tümör ayırımında IOTA kuralları

MALİGN

- M1:** İrregüler solid tümör
- M2:** Asit varlığı
- M3:** En az 4 papiller yapı
- M4:** 10 cm ve üzerinde solid kitle
- M5:** Dopplerde kan akımı

BENİGN

- B1:** Uniloküle kitle
 - B2:** Solid komponentinin 7 cm ve altında olması
 - B3:** Multiloküle kitle ancak 10 cm 'in altında
 - B4:** Akustik gölgelenmelerin olması
 - B5:** Dopplerde kan akımının olmaması
-

Her ne kadar pelvik kitle ve asit birlikteliği malignite açısından kuvvetle muhtemel şüphe uyandırır da özellikle kitlenin gösterilemediği vakalarda asit sitolojisi ve plevral sitolojik inceleme de hem tanıda hem evrelemede yol göstericidir. Özellikle omental – plevral metastazlar ve peritoneal karsinomatozis şüphesi olan vakalarda biyopsi hem tanıda hem de hastalığın yönetiminde yol gösterici olmaktadır (45,46).

2.7. Over Kanserinde Yayılım Yolları

Over kanseri primer olarak transçölemik, lenfatik ve hematojen yolla metastaz yapar. Transçölemik yayılım günümüzde over kanserinin kabul

edilen en yaygın yayılım türüdür. Bu yol; kapsül invazyonu sonrası kopan hücrelerin peritoneal yüzeylere implantasyonu şeklinde olup, en sık ve erken olan yayılım şeklidir. Hücreler peritoneal sıvının dolaşım yolunu taklit eder. Bundan dolayı metastazlar en sık douglas 'ta, karaciğer kapsülünde, diyafragmada, parakolik bölgede, omentumda ve ince barsak mezenterinde izlenmektedir. Sıklıkla bu metastazlara asit eşlik eder.

Lenfatik yayılım ise hastalığın daha çok ilerleyen evrelerinde overlerin ve fallop tüplerinin lenfatik drenajı utero-ovaryen, infundibulopelvik ve round ligament yollarını kullanarak eksternal iliyak lenf nodlarına ulaşmakta ve sonrasında kommon iliyak, hipogastrik, lateral sakral ve paraaortik lenf nodlarına doğru ilerlemektedir. Ayrıca zaman zaman inguinal lenf nodlarında da bu yollar nedeniyle tutulum gösterilmiştir (32).

Hematojen yayılım ise yaklaşık olarak %3 vakada nadir olarak görülmektedir. Hematojen yolla yayılım özellikle akciğer ve karaciğer parankiminde beklenmektedir.

Over kanserinin komşu organ (uterus, mesane, rektum) invazyonlarına ek olarak uzak organ metastazları açısından en çok metastaz yaptığı bölgeler ise peritoneal yüzeyler, omentum, diyafragma ve abdominal organlardır. Ekstraperitoneal ve ekstra plevral tutulum da nadir olmakla beraber görülebilmektedir (32).

2.8 Over Kanserinde Prognostik Faktörler

Over kanseri adına önde gelen prognostik faktörler şu şekilde özetlenebilir (47).

- Hastanın yaşı
- Hastanın performans durumu
- Tümör histopatolojisi
- Tümör farklılaşma derecesi (grade)

- Tanı anında hastalığın evresi
- Asit varlığı
- Tanı anındaki hastalık yükü
- PDS sonrası rezidüel tümör hacmi
- BRCA1 ve BRCA2 mutasyon varlığı

Over kanseri medyan yaşı 63 olmasına rağmen, tanı anındaki yaş önemli bir bağımsız prognostik faktördür. Özellikle 40 yaşından önce tanı alan hastaların genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalımlarının (PFS), daha iyi olduğu görülmüştür (48).

Hastanın performans durumudur bir diğer prognostik faktördür. Özellikle hastanın cerrahi ve medikal tedavisinin belirlenmesinde önemli bir yer tutmakta olup performans durumları daha iyi olan hastalar daha invaziv işlemleri ve daha agresif kemoterapi rejimlerini tolere edebilmekte ve bu sayede kemoterapiye daha iyi yanıt alınabilmektedir. Ayrıca performans durumunun postoperatif komplikasyonlar üzerinde doğrudan etkisi olduğu belirtilmiştir (49).

Tümör histopatolojisi de önemli prognostik faktörlerden biri olarak gösterilmiştir. Özellikle seröz karsinomlar için 5 yıllık sağkalım yaklaşık %30 olup epitelyal over kanserleri içerisinde en düşük orandır. Güncel bir çalışmada evre ve yaş düzeltildikten sonra tanıdan sonraki ilk bir yılda müsinöz ve şeffaf hücreli kanser nedeniyle ölüm için rölatif risk, seröz tiplere göre daha yüksek olup bir yıldan sonra seröz 24 karsinom nedeni ölüm rölatif riskinde artış gösterilmiştir. Bu durum müsinöz ve şeffaf hücreli tiplerin daha kemorezistan olup seröz tiplerin sonradan kemoterapiye direnç geliştirmesi ile alakalandırılmıştır. Ayrıca seröz (%80), müsinöz (%81) ve şeffaf hücreli karsinomların (%85) bir yıllık sağkalım oranlarında da benzerlik saptanmıştır. Yine aynı çalışmada evre düzeltildikten sonra, aynı histolojik tipte olan karsinomların iyi farklılaşma derecesine sahip olanlarının kötü farklılaşma derecesine sahip olanlara göre daha yüksek sağkalım oranları olduğu görülmüştür (50).

Evre, over kanseri için en önemli prognostik faktördür (51). Erken evre hastalıkta en önemli prognostik faktör grade, dens yapışıklık ve asit hacmi belirlenirken, ileri evre hastalıkta ise en önemli prognostik faktör, sağkalımla doğrudan ilişkili olan cerrahi sonrası rezidüel tümör hacmi olarak belirlenmiştir (52).

Prognostik faktörler arasında yapılan cerrahi sonrasında kalan tümör boyutu da önemlidir. Rezidüel tümör volümü sürvi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Over kanseri hücresel boyutta yayılım gösteren bir paterne sahip olmasından ötürü tam rezeke edilmesi mümkün olmamaktadır, fakat mümkün olan ölçüde tümör yükünün azaltılması prognozu etkilemekte ve verilen kemoterapinin yararını arttırmaktadır. İdeal olan, cerrahi sonrası hiç tümör dokusu kalmamasıdır. Ancak kalan tümörün çapı 1 cm 'den küçük ise optimal cerrahi, tümör çapı 1 cm 'den büyük ise suboptimal cerrahi olarak kabul edilir (53). Fakat yapılan çalışmalarda optimal ve suboptimal sitoredüksiyon arasında sağ kalım açısından belirgin fark olmadığı görülmektedir (54). Rezidüel tümör volümü kontrol edilebilen tek prognostik faktördür. Vergote ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada en önemli prognostik faktörün cerrahi sonrası rezidü tümör boyutu olduğu bildirilmiştir. Çalışmaya göre primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastaların sağ kalım oranları; rezidü tümör kalmayan hastalarda 45 ay, 1 ile 10 mm arasında rezidü tümör kalanlarda 32 ay, 10 mm ve üzeri rezidü tümör kalanlarda ise 26 ay olarak belirlenmiştir. Bu rakamlar neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda da benzer şekilde azalış göstermektedir; sırasıyla 38, 27 ve 25 ay (55). Benzer şekilde 2019 yılında Bois ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada rezidü tümör bulunmayan hastaların üç yıllık sağ kalım oranları %72,4 iken 1 cm altında rezidü tümör bulunan hastalarda bu oran %65,8 'e, 1 cm üzerinde rezidü tümör bulunan hastalarda ise %45,2 'ye düşmüştür (56).

BRCA 1 ve 2 gen mutasyonlarını taşıyan hastalar ile sporadik over kanseri hastalarının karşılaştırıldığı iki çalışmada ise herediter kanseri olanların ilk basamak tedavide, platin bazlı kemoterapi ve lipozomal doksorubisine karşı tedavi yanıtının daha iyi olduğu tespit edilmiş ve bu

hastaların hem PFS hem de OS'lerinin sporadik hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum homolog rekombinasyon defekti nedeniyle, tümör hücrelerinin daha kemosensitif hale gelmesi ilişkili bulunmuştur (57) (58).

2.9 Over Kanserinin Primer Tedavisi

Günümüzde epitelyal over kanserinin primer tedavisini cerrahi ve sonrasında verilen platin bazlı kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır. Cerrahi ile hastalığın evresi belirlenmekte ve buna göre yönetim stratejileri değişebilmektedir. Güncel FIGO 2014 over kanseri evrelemesi Tablo 3 'de gösterilmiştir (32).

“Erken evre hastalık” genelde Evre 1 ve 2 hastalığı, “ileri evre hastalık” ise Evre 3 ve 4 hastalık ifade edilmektedir. Ancak Evre 2 hastalarda rekürrens oranının fazla olmasından dolayı bu hastalar çalışmalarda genelde ileri evre hasta gruplarına dahil edilmekte ve yönetim stratejileri bakımından ileri evre hastalık şeklinde olmaktadır.

Tablo 3. Evreleme 2014 'de yayınlanan FIGO evreleme sistemine göre yapılmaktadır

Evre 1	Tümör over dokusunda sınırlı
A	Tümör tek overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkama sıvısı negatif
B	Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkama sıvısı negatif
C	Tümör tek veya iki overde sınırlı
C1	Cerrahi sırasında kapsül rüptüre oldu ise
C2	Cerrahi öncesinde kapsül rüptüre veya over yüzeyinde tümör var ise
C3	Asit veya yıkama sıvısında malign hücre var ise
Evre 2	Pelvik yayılım
A	Uterus ve/veya tubalara yayılım
B	Diğer pelvik dokulara yayılım
Evre 3	Pelvis dışı yayılım
A	Pelvis dışı mikroskobik yayılım veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu
A1	Sadece retroperitoneal lenf nodu tutulumu
A1(i)	Metastaz 10 mm veya daha küçük boyutta
A1(ii)	Metastaz 10 mm'den büyük
A2	Mikroskobik pelvis dışı yayılım, retroperitoneal lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın
B	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım 2 cm'den küçük boyutta. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil
C	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım 2 cm'den büyük boyutta. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil
Evre 4	Uzak metastaz

A	Pozitif plevral efüzyon
B	Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı, abdomen dışı organlara metastaz

2.9.1. Evreleme Cerrahisi

Evreleme cerrahisi hastalık yönetiminin temelini oluşturmakta olup cerrahi yöntem olarak laparotomi önerilmektedir (32). Yeterli bir evreleme cerrahisi yapabilmek için uygulanması gereken işlemler sırasıyla şu şekilde özetlenebilir:

- Geniş orta hat insizyon ile işleme başlanması
- Abdominopelvik kaviteye girildikten sonra asit nedeniyle boşaltıcı parasentez veya batın içi yıkama sıvısından sitolojik örnek alınması
- Tüm peritoneal yüzeylerin dikkatli bir şekilde incelenmesi ve şüpheli lezyon, kitle veya adezyonlardan biyopsi alınması veya bunların rezeksiyonu
- Mesane arkası, Douglas poşu, sağ hemidiyafram, sağ ve sol parakolik alanlar ve her iki pelvik yan duvardan rastgele biyopsi alınması
- Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi (TAH + BSO)
- Bilateral pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu (malignite tek taraflı ise en azından ipsilateral tarafta lenfadenektomi)
- İnfrakolik omentektomi
- Appendektomi

Laparotomik yaklaşım dışında, özellikle erken evre (veya erken evre olarak düşünülen) hastalarda ve PDS ya da NACT/IDS stratejileri seçimi

adına ileri evre hastalarda değerlendirme amacıyla minimal invaziv yöntemler tercih edilebilmektedir (59,60)

Reprodüktif çağda olan genç kadınlar da over kanseri görülmektedir. Fertilité isteği devam eden bu kadınlarda Evre 1 hastalık için fertilité koruyucu cerrahi yapıla bilmektedir. Özellikle Evre 1A hastalık için USO ve Evre 1B hastalık için BSO önerilmektedir. Fertilité isteğinin tamamlanmasının ardından cerrahi evreleme mutlaka tamamlanmalıdır; çünkü tamamlayıcı cerrahi sonrası yaklaşık %30 oranında cerrahi evre artmış görülmektedir (61).

2.9.2 Erken Evre Over Kanserinde Tedavi

Erken evre olarak düşünölen over kanserlerinde cerrahi evreleme ile hastalığın overlere veya pelvise sınırlı olup olmadığı belirlenmektedir. Prognoz ve daha sonraki tedavi yaklaşımları primer cerrahi evrelemeden elde edilecek olan bilgilere bağlıdır.

2003 yılında yayınlanmış olan EORTC-ACTION çalışmasına göre, Evre 1A ve 1B Grade 2-3, Evre 1C ve 2A (her grade) ve her evreden berrak hücreli karsinom tanısı almış hastalarda, 4 kür platin bazlı ACT 'nin, progresyonsuz sağkalımı arttırdığı görölmüş; ancak bu etkinin yeterli evreleme yapılamayan hastalarda sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Aynı yıl yayınlanmış olan ICON1 çalışmasında ise Evre 1 ve Evre 2 hastalarda 6 kür platin bazlı ACT 'nin sağkalımı arttırdığı ve rekürensı geciktirdiğı gösterilse de bu iki çalışmanın kombine edildiğı başka bir çalışmada ise erken evre hastalıkta, platin bazlı ACT 'nin 5 yıllık OS ve PFS arttırdığı görölmüşdür (62,63). 2015 yılına ait bir derlemede ise erken evre (FIGO Evre1-2A) hastalıkta ACT 'nin düşük ve orta riskli hastalar için faydasının belirsiz olduğu gösterilmiştir (64).

Güncel kılavuzlarda ise postoperatif kemoterapisiz izlemin sadece Evre 1 hastalığa sahip belirli hastalar (HGSK, grade 3 endometrioid tip, Evre

1B/C berrak hücreli tip ve karsinosarkomlar hariç) ve özellikle rezidüel hastalık kalmadan, yeterli evreleme cerrahisi yapılmış olan hastalar edilmesi için uygun olduğu belirtilmektedir (47,61).

2.9.3 İleri Evre Over Kanseri Tedavi

Over kanseri olguların büyük çoğunluğu ileri evrede tanı almaktadır. Yani evre 3 veya evre 4 hastalık daha sık karşımıza çıkmaktadır. İleri evre hastalık da olsa optimal tedavi primer sitoredüktif cerrahi ve sonrasında platin bazlı kemoterapötik ilaç yapılmasıdır.

İleri evre over kanseri cerrahisinde yegane amaç, tüm abdominal, pelvik ve retroperitoneal bölgede geride gözle görülür rezidüel hastalık bırakılmaması olmalıdır (65,66). Tümör yükünü azaltıcı cerrahi uygulanması sonucunda rezidüel hastalık (R) durumuna göre sitoredüksiyon dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır (67):

- Geride gözle görülür hastalık bırakmama (maksimal sitoredüksiyon)
- $R \leq 1\text{cm}$, optimal sitoredüksiyon
- $R > 1\text{cm}$, suboptimal sitoredüksiyon

Günümüzde maksimal sitoredüksiyon tanımı her ne kadar R0 ya da tam rezeksiyonu tanımlasa da over kanserinin yayılım paterninden dolayı, geride gözle görülür tümör olmasa da mikroskopik hastalık kalabilmektedir. Sitoredüksiyon, kemoterapi yanıtı ve yaşam kalitesi ile doğrudan ilişkilidir.

Debulking cerrahisinin temel prensibi tümör yükünün azaltılmasıdır. Evreleme cerrahisinde tanımlanan prosedürlere ek olarak, maksimal sitoredüksiyonun sağlanabilmesi için tümör lokalizasyonu ve invazyonuna göre daha radikal girişimler ; bağırsak rezeksiyonları, splenektomi, parsiyel karaciğer rezeksiyonu, stripping gerekmektedir. 2019 yılında yayınlanan LION çalışmasında, klinik ve intraoperatif olarak normal görünümde olan lenf nodu rezeksiyonu yapılan vakalar ile lenfadenektomi yapılmayan vakaların OS ve PFS açısından anlamlı farklılık olmadığı ve postoperatif komplikasyonların lenfadenektomi yapılan grupta daha yüksek oranda saptandığı görülmüştür (68).

Primer sitoredüksiyon sonrası hastalar için birinci basamak standart tedavi intravenöz yolla uygulanan ve 3 haftalık 6 kürden oluşan platin bazlı kombinasyon kemoterapi rejimleridir (69).

Intravenöz kemoterapi uygulamasının yanı sıra ileri evre hastalık için intraperitoneal ve intravenöz kemoterapi kombinasyonları da tedavide yerini almış rejimlerdir. Güncel olarak intraperitoneal kemoterapi sadece en az optimal sitoredüksiyon sağlanmış hastalara önerilmektedir (32). Sitoredüktif cerrahi sırasında hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) uygulanması, abdomen dışı uzak metastaz olmadığında periton yüzeyindeki mikroskopik rezidüel tümörler için kür başarısında artış ve daha az yan etki vaat etmektedir. Intravenöz kemoterapi ile kıyaslanırsa HIPEK, periton boşluğu içine direkt ve daha yüksek konsantrasyonlarda kemoterapi verebilir.

İleri evre over kanserinde primer cerrahi her zaman mümkün olamaya bilir. Özellikle bu hastalar için, NACT sonrası interval debulking cerrahisi alternatif bir yönetim olarak önerilmektedir (70,71). Standart önerilen yaklaşım ise hastaların tümör histolojileri ve cerrahi öncesi klinik evreleri belirlendikten sonra, 3 veya 4 kür NACT verilmesi ve ardından interval debulking cerrahisi yapılmasıdır (32,61). Cerrahi sonrasında hastalar ACT protokollerine devam etmektedirler.

2019 yılında yayınlanan Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği ortak kılavuzuna göre diffüz ince barsak mezenter kökü tutulumu; ince barsakta kısa barsak sendromuna neden olacak düzeyde rezeksiyon gerektiren karsinomatozisi; mide, pankreas başı veya gövdesinde yaygın tutulum veya derin infiltrasyonu; çölyak trunkus, hepatik arter veya sol gastrik arter tutulumu; santral veya multisegmental parankimal karaciğer metastazları; tercihen histolojik olarak kanıtlanmış çoklu akciğer parankim tutulumu; rezektabl olmayan lenf nodları ve beyin metastazları olan hastalar primer cerrahi için uygun görülmemiştir (72).

III GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya son 15 yıl içerisinde over kanseri tanısı ile operasyon yapılan ve patolojik preparatları Manisa Celal Bayar Üniversitesi tıp fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında olan olgular dahil edildi ve araştırma için Üniversite Etik Kurulu 'ndan 08.04.2022 tarih ve E-23717138-900-284181 karar sayısı ile izin alındı.

Hastaların medikal verileri retrospektif olarak hastane Probel sisteminin kayıtlarından ve hasta dosyalarından toplanmıştır. Hastanemizin probel sisteminden son 15 yıl içerisinde epitelyal over kanseri tanısı almış 70 hasta olduğu görüldü. Bu çalışmaya hasta yaşı, graviditesi, paritesi, menopoz durumları, senkron kanser olup olmadığı, yapılan ameliyat tipi, kemoterapi durumu, klinik evre, tümörün histopatolojik tipi ve sınıfı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım, CA125, CA19-9 değerleri, Ki67 ve P53 pozitiflik durumu hakkında bilgileri tam olan olgular alınmıştır. Dahil edilen olguların evrelemesi FİGO 2014 kriterlerine uygun olarak yapılmıştır. Evreleme için primer cerrahi ve NACT seçiminde hastanın performansı, görüntüleme yöntemlerine, tümörün yaygınlık derecesine göre karar verilmiştir. Primer cerrahi yapılan olguların evrelendirilmesi cerrahi olarak yapılırken NACT alan olgularda klinik evreleme yapılmıştır. Kırk olgu çalışmamıza dahil olma

kriterlerini karşılamıştır. Patoloji raporlarından elde edilen veriler de diğer veriler ile birleştirilerek SPSS 21.0 kullanılarak bilgisayara kaydedildi.

3.1 Olgular

Çalışmamızda, patoloji materyalleri Celal Bayar Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan ve hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde 1 Ocak 2008 ve 30 Aralık 2023 tarihleri arasında opere edilen ve düzenli olarak takibi devam eden 40 over kanseri olgusu değerlendirildi. Bunlardan 2 hastanın patoloji preparatına ulaşılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Olgulara ait hematoksilen eozin (HE) boyalı preparatlar ve immunohistokimyasal boyalar tekrar değerlendirilerek Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre tanılar doğrulandı. Olguların 27 yüksek dereceli seröz karsinom, 6 endometrioid karsinom ve 2 berrak hücreli ve 3 mikst tip karsinomdan oluşmaktadır. Hastaların dosyalarından, klinik gidişi (tanı aldığı andan itibaren yaşam süresi, son durumu vb.) belirlendi.

Hastalara ait preparat ve bloklardan lezyonu temsil eden, en çok doku içeren seçildi. Blok seçiminde nekroz içermeyen alanlar olmasına özen gösterildi. Daha sonra mikrosatellit instabil (MSI) tümörleri belirlemek için mismatch tamir (MMR) genlerine yönelik MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 immunohistokimyasal boyaları çalışıldı. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 ve p-53 boyama pozitifliğine bakıldı. Pozitif olan preperatlarda pozitifliğin derecesi ise yüzde olarak belirtildi.

3.2 İmmunohistokimyasal boyama yöntemi

Formalin ile tespitli ve parafine gömülü dokulardan elde edilen 3,5 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif yüklü elektrostatik lamlara (Isotherm Technical Laboratory Glass Materials) alındı ve 58°C lik etüvde 4 saat tutuldu ve ardından barkodları basılarak çalışmaya hazır hale getirildi. Elde edilen

tüm kesitler tam otomatik immunohistokimyasal boyama cihazına (Ventana, Benchmark, XT IHC/ISH) yerleştirildi. İHK boyamaları için cihaz ile uyumlu Optiview Universal DAB Detection Kit ve EZ prep, LCS, SSC, Cell Condition 1 (CC1), Reaction Buffer Concentrate solüsyonları ile Rabbit Anti-DNP Antibody, Amplifikasyon, ISH proteaz 3, Endogenous Biotin Blocking Kit, Hematoksilen ve Blue Reagent kullanıldı.

Tüm bloklara MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 immunohistokimyasal boyaları uygulandı.

İmmunohistokimyasal boyama için konsantre veya predilue monoklonal, rabbit, anti-human MLH1 (klon M1, Ventana), konsantre veya predilue monoklonal, rabbit, anti-human PMS2 (Klon A16-4, Ventana), konsantre veya predilue monoklonal, rabbit anti-human MSH2 (Klon G219-1129, Ventana), konsantre veya predilue monoklonal, rabbit, anti-human MSH6 (Klon SP93, Ventana), antikörleri kullanıldı.

Cihazda boyama işlemi tamamlandıktan sonra lamalar ılık deterjanlı su ile yıkanıp alkol serilerinden geçirildi. Şeffaflandırma işlemi için ksilolden geçirildi ve Entellan[®] (Merck and Co., Berlin) ile kapatıldı.

3.3 İmmunohistokimyasal sonuçların değerlendirilmesi

Tüm değerlendirmeler standart ışık mikroskopunda, iki çalışmacı (H.S.M ve Ö.A) tarafından yapıldı.

MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 immunohistokimyasal boyaları için pozitif kontrol olarak normal kolon dokusu kullanıldı. Ayrıca tümör dokusundaki inflamatuvar hücreler ve stromal hücreler pozitif internal kontrol olarak kabul edildi. Tümör hücrelerinde DNA onarım gen proteinlerinin retansiyonunu ve kaybını değerlendirmek için MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 immunohistokimyasal boyaları ile nükleer ekspresyonun korunup korunmadığına bakıldı. Belirteçlerden herhangi biriyle hiç nükleer boyanma olmaması nükleer ekspresyon kaybı olarak kabul edildi. Bu antikörlerin tümünde, tümör hücrelerindeki nükleer ekspresyon korunmuşsa mikrosatellit

stabil (MSS); en az biri ile nükleer ekspresyon kaybı saptanması durumunda ise mikrosatellit instabil (MSI) olarak değerlendirildi.

3.4 İstatistik

Demografik veriler için tanımlayıcı istatistik uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak (ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak) verilmiştir. Normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanılarak verilmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında normal dağılmayan veriler ve ordinal ve nominal veriler için Ki-kare ve Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student t testi uygulanmıştır. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier testi ve life table kullanılmıştır. Olgu sayısının az olması nedeniyle Cox Regression analizinde hata payı yüksek olduğu için sayısal değişkenler eklenmemiştir. P değerinin 0,05 'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 2008-2023 yılları arasında Celal Bayar Üniversite Hastanesinde epitelyal over kanseri tanısı ile tedavi ve izlemi yapılan 40 olgu alındı. Kırk olgudan 2 'sinin patoloji preparatlarına ulaşamadığı için çalışmadan çıkarıldı ve toplam 38 olgunun verileri değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmadaki olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4 'de gösterilmiştir. Over malignitelerinin histolojik alt tiplerine göre dağılımı 27 olguda seröz, 6 olguda endometrioid, 2 olguda berrak hücreli ve 3 olguda da mikst histolojik (endometrioid ve seröz, endometrioid ve müsinöz, seröz ve berrak hücreli) tipler şeklinde idi. Tüm olguların yaş ortalaması $59,6 \pm 11,3$ (36-92 yaş) idi. Yaş dağılımı histolojik tiplere göre ise; seröz histolojide $61,5 \pm 11,3$ yıl, endometrioid histoloji $54,7 \pm 10,5$ yıl, berrak hücreli histolojide $47,0 \pm 14,1$ yıl ve mikst histolojide $61,0 \pm 7,0$ yıl idi. Histolojik tiplerdeki hastaların yaş ortalamaları farklı değildi, ancak seröz ve mikst tip olanların yaşları biraz daha ileri idi. Hastaların 33 'ü (%86,6) postmenopozal dönemde iken 5 'i (%13,2) premenopozal dönemde idi. Gravida ortalama $2,2 \pm 1,7$ olup olguların 7 'si (%18,4) ise nullipardı. Germline BRCA1/2 mutasyonu 6 olguda (%15,8) saptanmıştır. Çalışmadaki olgularda senkron kanser varlığı sadece 2 olguda mevcut olup ve bu iki olguda da senkron olan kanser kolon kanseri idi. Olguların 13 'de (%34,2) ailede kanser öyküsü vardı. Bizim çalışma grubumuzda aile öyküsünde over kanserinden daha çok meme ve kolon kanseri varlığı söz konusu idi. Tümör belirteçlerinden CA125 ve CA19-9 değerlerine bakıldı. Ortalama CA125 ve CA19-9 değerleri sırası ile $1207,3 \pm 1708,1$ U/ml ($p=0,48$) ve $138,5 \pm 415,7$ U/ml idi. Histolojik tiplere göre tümör markerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızdaki olguların 32 'si (%84,2) primer sitoredüktif cerrahiye uğrarken, 6 'sı da (%15,8) neoadjuvan kemoterapi (NACT) ve interval debulking cerrahisine uğramıştır. Hastaların evre dağılımı FIGO 2014 evreleme sistemine göre, 10 (%26,3) olgu evre 1 , 2 (%5,3) olgu evre 2 , 17

(%44.7) olgu evre 3 , 9 (%23.7) olgu evre 4 olarak değerlendirilmiştir. Histolojik alt tiplere baktığımızda seröz tipte 4 (%14.8) olgu evre 1 , 15 (%55.5 olgu evre 3 , 8 (%29.6) olgu evre 4 olarak saptandı. Endometrioid tipte 4 (%66.6) olgu evre 1 , 1 (16.7) olgu evre 2 , 1 (%16.7) olgu evre 4 olarak saptandı.



Tablo 4. Çalışmamızdaki Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellikler	Tüm Olgular	Seröz (n:27)	Endomet-rioid (n:6)	Berrak Hücreli (n:2)	Mikst (n:3)	p değeri
Yaş (yıl, ortalama)	59,6±11,3	61,5±11,3	54,7±10,5	47,0±14,1	61,0±7,0	0,583
Menopoz durumu (n, %)						
Premenopoz	5 (13.2)	1 (3.7)	2 (33.3)	1 (50)	1 (33.3)	0,053
Postmenopoz	33 (86.8)	26 (96.2)	4 (66.6)	1 (50)	2 (66.6)	
Gravida (ortalama)	2,2 ± 1,7	2,7 ± 1,8	1,0 ± 0,9	-	2,0	0,240
Nulliparite (n, %)	7 (18,4)	3 (11,1)	2 (33,3)	2 (100)	1 (33,3)	
BRCA1/2 (n, %)						0,779
Pozitif	6(15,8)	5(18,5)	1(16,7)	-	-	
Negatif	32(84,2)	22(81,5)	5(83,7)	2(100)	3(100)	
Senkron kanser varlığı (n, %)						0,835
Var	2 (5.3)	2 (7.4)	-	-	-	
Yok	36 (94.7)	25 (92.6)	6 (100)	2 (100)	3 (100)	
Ailede kanser öyküsü (n, %)						0,108
Yok	25 (65.8)	16 (59.3)	6 (100)	2 (100)	1 (33.3)	
Var	13 (34.2)	11 (40.7)	-	-	2 (66.6)	
Over	1	1	-	-	-	
Meme	4	3	-	-	1	
Kolon	5	5	-	-	-	
Diğer	3	2	-	-	1	
Tümör markerleri (U/ml, ortalama)						
CA 125	1207,3	1372,7	1413,0	30,0	92,3	0,48
CA 19-9	138,5	27,9	538,0	48,0	395,5	0,60
Neoadjuvan KT (n,%)						0,779
Var	6 (15.8)	4 (14.8)	1 (16.7)	-	1 (33.3)	
Yok	32 (84.2)	23 (85.2)	5 (83.3)	2 (100)	2 (66.6)	
Primer cerrahi (n, %)	32 (84.2)	23 (85.2)	5 (83.3)	2 (100)	2 (66.6)	0,779
FIGO Evresi (n, %)						0,063
Evre I	10 (26.3)	4 (14.8)	4 (66.6)	2 (100)	1 (25)	
Evre II	2 (5.3)	-	1 (16.7)	-	1 (25)	

Evre III	17 (44.7)	15 (55.5)	-	-	2 (50)	
Evre IV	9 (23.7)	8 (29.6)	1 (16.7)	-	-	

Çalışmamızdaki olgularda tümörün boyutu ve histopatolojik özellikleri Tablo 5 'de gösterilmiştir. Tüm olgularda ortalama tümör boyutu $10,4 \pm 4,3$ cm saptanmıştır. Histolojik tiplere göre seröz histolojide $10,0 \pm 3,7$ cm, endometrioid histolojide $13,7 \pm 5,2$ cm, berrak histolojide $16,0 \pm 1,4$ cm ve mikst histolojide ise $5,3 \pm 1,5$ cm olarak saptanmıştır. Histolojik alt tiplerin tümör boyutu açısından karşılaştırması yapıldığında anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,01$). En büyük tümör boyutu berrak hücreli tiplerde görülürken ($16,0$ cm), en düşük tümör boyutu ise mikst tiplerde görülmüştür ($5,3$ cm).

Olguların patolojik preparatlarının immunohistokimyasal incelenmesi sonucunda Ki67 ve p53 değerlerinin pozitif ve negatif boyanmalarına göre değerlendirildiğinde Ki67 tüm olguların 37 de (%97,4) pozitif, bir tanesinde (%2,6) negatif, p53 değeri ise sırasıyla 28 (%73,7) olguda pozitif, 10 (%26,3) olguda negatif saptanmıştır. Ki67 ve p53 ortalama değerleri $\%65,5 \pm 25,2$ ve $\%43,3 \pm 36,6$ saptandı. Histolojik alt tiplerin karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde olunmuştur (sırasıyla $p=0,045$ ve $0,039$). Ki67 değeri seröz ve mikst tipte güçlü boyanma gösterirken, endometrioid tipte orta, berrak hücreli tipte zayıf boyanma özelliği göstermiştir. Bunun aksine p53 değeri seröz ve mikst tipte orta dereceli, endometrioid tipte zayıf boyanma özelliği gösterirken, berrak hücreli tipte negatif boyanma görülmüştür.

Tümör grade açısından ise seröz tümörlerin çoğunlukla grade 3 de olduğu $\%70,4$, endometrioid ve berrak hücreli tiplerde grade 3 olmayıp bu olguların sırasıyla grade 1 $\%66,7$ de ve $\%100$ saptanmıştır.

Tablo 5. Çalışmamızdaki olguların tümör boyutu ve histopatolojik özellikleri

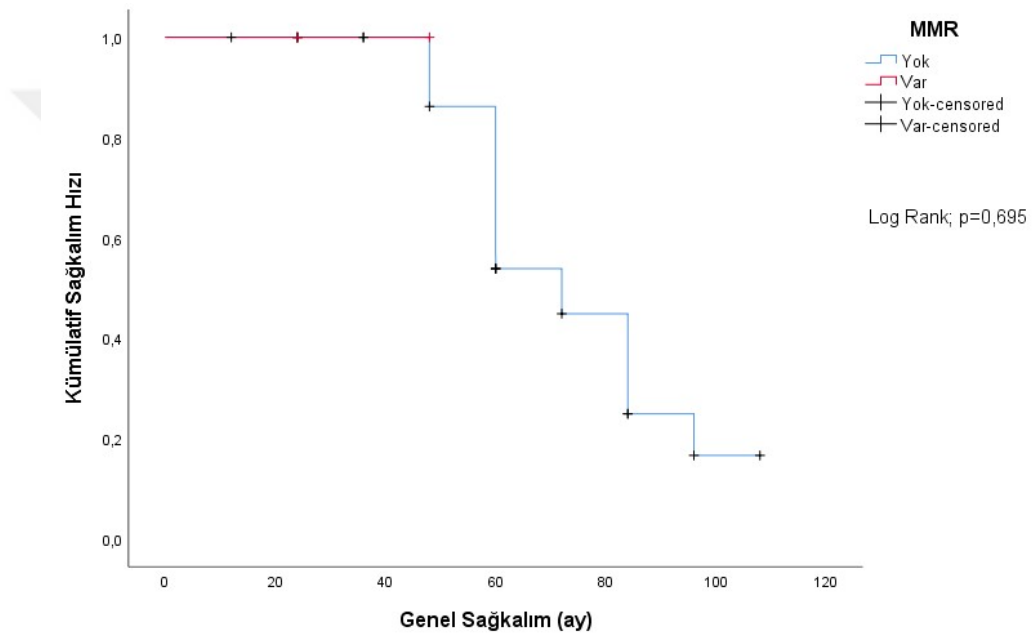
Özellikleri	Tüm Olgular (n:38)	Seröz (n:27)	Endomet-rioid (n:6)	Berrak hücreli (n:2)	Mikst (n:3)	P değeri
Tümör boyutu (cm, ort±ss)	10,4 ± 4,3	10,0 ± 3,7	13,7 ± 5,2	16,0 ± 1,4	5,3 ± 1,5	0,010
Ki67 (%ort±ss)	65,5±25,2	71,7±22,7	53,3±28,1	27,5±10,6	71,7±22,6	0,045
Pozitif	37	27	6	2	3	
Negatif	1	-	-	-	-	
p53 (%ort±ss)	43,3±36,6	53,3±34,5	17,8±35,8	-	33,3±28,9	0,039
Pozitif	28	22	4	-	2	
Negatif	10	5	2	2	1	
Grade (%)						0,002
Grade 1	21,1	7,4	66,7	100	-	
Grade 2	23,6	22,2	33,3	-	33,3	
Grade 3	55,3	70,4	-	-	66,7	

Çalışmamızdaki olguların MMR (MLH1/PMS2 ve MSH2/MSH6 gen kayıp özellikleri Tablo 6 'de gösterilmiştir. Patolojik preparatların immunohistokimyasal incelenmesinin sonucunda 2 olguda MMR gen kaybı olduğu saptandı. Bu iki kayıptan bir tanesi MMR genlerinden MLH1/PMS2 genlerinde, bir olguda ise MSH2/MSH6 genlerinde saptanmıştır. MMR gen ekspresyon kaybı olan 2 olgu da Endometrioid histolojik tipte saptanmış olup diğer hiçbir histolojik tipte MMR genlerinde kayıp görülmemiştir. Olgularda rekürens ve ölüm takip süresi boyunca görülmemiştir.

Tablo 6. MMR (MLH1/PMS2 ve MSH2/MSH6) gen kayıp özellikleri

	Kayıp Var			Kayıp Yok
	MLH1/	MSH2/	Toplam	

	<i>PMS2</i>	<i>MSH6</i>		
Histolojik Tip				
Endometrioid	1	1	2	4
Seröz	-	-	-	27
Berrak hücreli	-	-	-	2
Mikst	-	-	-	3



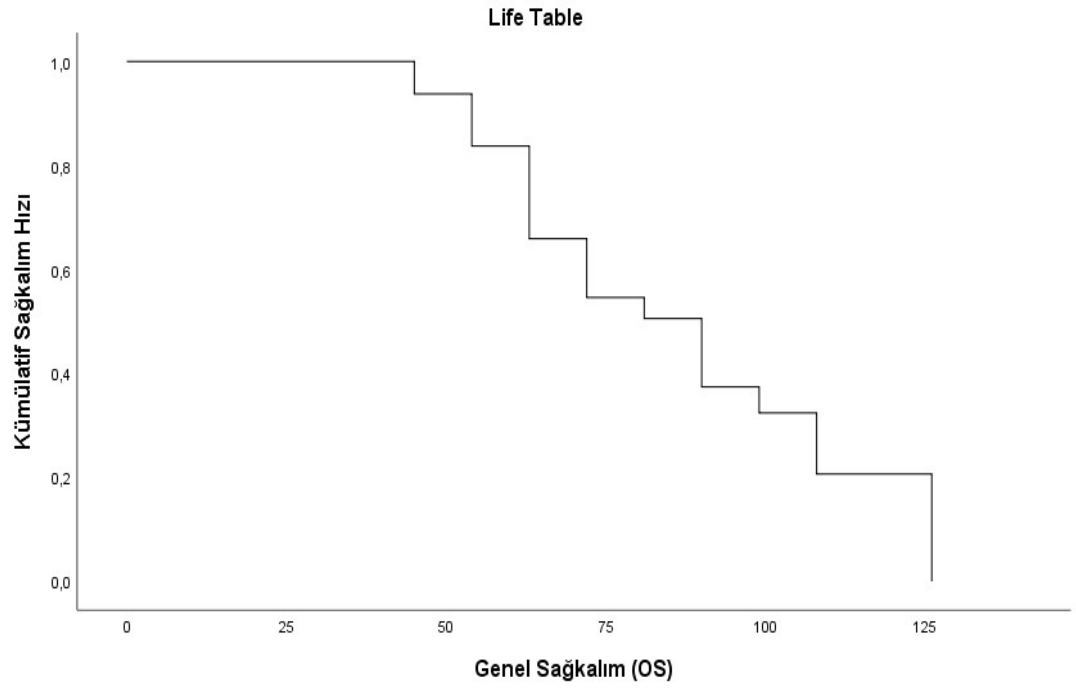
Şekil 3. MMR gen defekti pozitifliği ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Çalışmamızdaki olguların tedavi ve takip özellikleri Tablo 7 'de verilmiştir. Ortalama 45,7 aylık takip süresinde 12 (%31,6) olguda klinik rekürens saptandı ve bu olguların progresyon sonrası ortalama sağkalım süresi 25 aydı. Histolojik alt tiplere bakıldığında rekürensler en fazla; seröz tipte 10 (%37,0) olgu, endometrioid tipte 1 olgu (%16,7), mikst tipte 1(%33,3) olguda rekürens geliştiği görüldü. Berrak hücreli tipte rekürens izlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların medyan sağkalım süresi 80,0 ay olup 5 yıllık sağkalım %81,6 oranında görüldü. Olguların progresyonsuz medyan sağkalım süresi 78,5 aydı. Çalışmamızda 38 olgunun 21 'nin (%55,3) öldüğü görüldü. Histolojik alt tiplere baktığımızda ise Seröz tip over kanserinde 19 (%70,4), Endometrioid tip over kanserinde 1 (%16,7), Mikst tip over kanserinde 1 (%33,3) olguda ölüm olduğu saptanmıştır. Berrak hücreli over kanseri tanılı olgularda ise ölüm görülmemiştir.

Tablo 7. Çalışmamızdaki olguların rekürens , ölüm ve sağ kalım analizleri

	Tüm Olgular (n:38)	Seröz (n:27)	Endomet -rioid (n:6)	Berrak Hücreli (n:2)	Mikst (n:3)	P değeri
Rekürens (n, %)						0,590
Var	12 (31,6)	10 (37,0)	1 (16,7)	-	1 (33,3)	
Yok	26 (68,4)	17 (63,0)	5 (83,7)	2 (100)	2 (66,7)	
Ölüm (n,%)	21 (55,3)	19 (70,4)	1 (16,7)	-	1 (33,3)	0,027
5 Yıllık Sağkalım (%)	81,6	77,8	100,0	100,0	66,7	-
Progresyonsuz sağkalım (PFS) (ay, medyan)	78,5	78,7	66,7	-	48,0	-
Genel Sağkalım (OS) (ay, medyan)	80,0	80,0	-	-	-	-



Şekil 4. Genel Sağkalım grafiği

V. TARTIŞMA

Over kanseri dünya genelinde yıllık 140000 'in üzerinde ölüme neden olan ve gelişmiş ülkelerde görülen en letal jinekolojik malignitedir (73). Hastaların % 70 'ten fazlası tanı anında ileri evrede görülmektedir (FIGO evre 3-4). İleri evre hastalar için ortalama 5 yıllık survey < %20 iken erken evrelerde bu oran yaklaşık %90 'larda belirlenmiştir (74). Bu nedenle, hastalığın doğal seyrini önceden tahmin etmemize yarayan, en elverişli tedavi stratejisini saptamaya izin veren ve hastalığın geleceğini değerlendirebilen prognostik faktörleri ortaya koymak çok önemlidir.

İnsan genom projesinin tamamlanmasından sonra kanserlerde ortaya çıkan veya kansere yatkınlık oluşturan genetik mutasyonların belirlenmesi bunların tedavi ve izlemde kullanılmasına imkan tanımıştır. Mutasyonların varlığına göre tedavi seçimi değişebilmekte ve prognoz belirlenebilmektedir. Günümüzde yüksek dereceli epitelyal over kanserlerinde homolog rekombinant defektlerine yol açan mutasyonlara rutin olarak bakılmaktadır. Bu mutasyonların varlığı tedavi seçimini etkilemekte ve hastaların tedavisinde PARP inhibitörleri gibi ajanların kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu tedaviler de ciddi sağkalım katkıları sağlamaktadır (75). MMR gen ekspresyon kaybı hem kalıtsal hem de sporadik tümörlerin, başlatılmasında rol oynayan iyi bilinen bir onkogenik mekanizmadır. Genel olarak, over kanserlerinin %15'e kadarı etiyolojik olarak kalıtsal geçişlidir ve bunların %10 ve %15'i MMR genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. MMR gen ekspresyon kaybının Lynch sendromlu olgularda daha fazla görülmekle birlikte epitelyal over kanserlerinde görülüp görülmediğini, varsa sıklığının ne kadar olduğu ve bu bulguların prognoza etkisinin olup olmadığını belirlemek önemli olacaktır.

MMR gen ekspresyon kaybı over kanserlerinde %2 ile %29 arasında bildirilmiştir. Rakamlar arasındaki farklılıklar muhtemelen MMR genlerine yönelik yapılan analizlerin metodolojik yaklaşımlarındaki değişkenlik, analiz

edilen tümör sayısı, her verideki histolojik tiplerin göreceli sıklığı ve tümörlerin evrelerinden kaynaklanmaktadır.

Lynch Sendromu (HNPCC) otozomal dominant geçişli, MMR genlerinde mutasyonlar ile karakterize bir herediter kanser sendromudur. Lynch Sendromlu kadınlarda en sık görülen kanser türleri %60-80 oranda kolorektal kanser ve %40-60 oranında endometrial kanser tipleri olmasına rağmen, %0,9 ile %2,7 arasında over kanseri de görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %30 'undan fazlasında, farklı bir primer lokalizasyondan gelişen eş zamanlı / metakron tümörler de görülebilir (73,76,77).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, toplam 261 aileye mensup, 6000 'in üzerinde üyenin takip edildiği, dört büyük Lynch Sendromu kayıt sisteminden elde edilen verilere göre; over kanseri için yaşam boyu risk %6,7 olarak bildirilmiştir (78). Daha az olgu sayıları ile yapılan başka çalışmalarda over kanseri için riskin %12 'ye kadar çıktığı görülmüştür (79). Bu riskler dikkate alınarak, Lynch Sendromu olduğu bilinen olgularda kanser önleme stratejileri (tarama ve erken teşhis) geliştirilmektedir. Bu olgularda, profilaktik ooferektominin yeri ve önemi tam olarak ayırt edilememektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son zamanlarda endometrial ya da kolorektal karsinom tanısı alan hastalar bazı klinik ve patolojik kriterler eşliğinde Lynch Sendromu açısından taramaya alınmıştır.

Tümörlerinde immunohistokimyasal olarak MMR gen ekspresyon kaybı olan hastalara, germline mutasyon analizini de içeren genetik tarama yapılması önerilebilir. Tümörlerde görülen bazı morfolojik belirleyiciler, hangi kolorektal ve endometrial kanserlere, MMR gen durumu açısından test yapılması gerektiğini öngörebilir. Bu morfolojik belirleyicilerin, over kanserli olguları taramada da kullanılıp kullanılamayacağı konusunda net veriler olmamakla birlikte literatürde Lynch Sendromunun over kanserleri ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır (74,79,80). Lynch Sendromu ilişkili olan over kanserleri ile ilgili yapılmış 80 olguluk en geniş çalışmalardan birinde, Watson ve arkadaşları, bu tümörlerin, tanı anındaki yaşı, histolojik tipleri ve evrelerinin farklı olduğunu göstermiştir (80). Bu çalışmada olguların 1/3 'ünün 40 yaş altında, yarısının ise 40-50 yaş arasında olduğu, hasta

popülasyonlarında endometrioid tip oranının genel popülasyonun 2 katı olduğunu ve kanserlerin çoğunun erken evrede olduğunu göstermişlerdir. Brown ve arkadaşları tarafından yapılan 24 olguluk başka bir çalışmada da erken yaş ile anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir (81) . Bu çalışmalar, over kanseri tanısı alan tüm olgular içinde, kimlere Lynch Sendromu açısından tarama yapılması gerektiğini belirlemede, endometrioid histoloji ve erken yaş gibi özelliklerin önemli olabileceğini göstermişlerdir.

Over kanserli kadınlardaki MMR gen immunekspresyon durumuna odaklanan çalışmaların bazılarında, tümör morfolojisinin de tarama kriteri olarak kullanılabilir olabileceği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda epitelyal over kanserli olgularda MMR gen ekspresyon kaybı %5,2 olarak bulunmuştur. Ancak MMR gen kaybı sadece Endometrioid tip over kanserlerinde görülmüş olup, tüm Endometrioid tip over kanserli olguların %33,3 'ünü oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak tümör tipi ayırımına bakılmadan seçilmiş over kanserli olgular ile yapılan çalışmalarda, MMR gen ekspresyon kaybı insidansının %2,1 ile %10 arasında değiştiği görülmüştür (82-87). Özellikle Pal ve arkadaşları tarafından yapılan, tüm over kanser tiplerinin yer aldığı 18 çalışmadan oluşan sistematik bir inceleme sonucunda, genel olarak olguların %12 'sinde somatik MMR gen ekspresyon kaybı olduğu kaydedildi ve bu tümörlerin alt tipler üzre dağılımı sırasıyla %35 'i berrak hücreli, %34 'ü endometrioid, %26 'sı müsinöz tip şeklindeydi. Seröz tipte ise bizim çalışmamızda olduğu gibi MMR gen ekspresyon kaybı bildirilmemiştir (82,83,85). Zhai ve arkadaşları tarafından yapılan yalnızca MSH6 immunoekspresyonunun bakıldığı başka bir çalışmada, MMR gen ekspresyon kaybı en sık endometrioid ve berrak hücreli tiplerde gösterilmiştir (87). Endometrioid tip over kanseri ile sınırlı olan çalışmalarda MMR gen ekspresyon kaybı oranları %14-20 olarak gösterilmiştir (88,89). Berrak hücreli over karsinomları ile sınırlı çalışmalarda ise bu oranlar %6 ile %37,5 arasında bildirilmiştir (88,90,91). Aynı şekilde Creighton Üniversitesi grubunun yayınladığı, kalıtsal germline mutasyonu doğrulanmış jinekolojik kanserlerin, güncellenmiş bir serisinde, Endometrioid karsinomlar MMR mutasyon taşıyıcılarında baskın jinekolojik tümörler olarak

gösterilmiştir (92). Aynı zamanda buna karşılık, MMR gen kaybı ile tümör alt türleri arasındaki ilişkiyi araştıran bu çalışmada, istatistiksel doğruluk açısından sınırlı olgu sayıları olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (84,86,93).

Genel olarak, bu literatür bilgileri, genç yaş ve aile öyküsü ile over karsinomunun tipinin (endometrioid ya da berrak hücreli) de tarama kriteri olarak belirleyici olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, bugüne kadarki hiçbir çalışmada, over kanserlerinde tümör tipine ek olarak MMR durumu ile korelasyon gösterebilecek başka morfolojik belirleyicilerin varlığı bakılmamıştır.

Bazı yayınlarda tek başına morfolojik belirleyiciler kullanıldığında, MMR için duyarlılığın %85 'lere ulaştığı gösterilmiştir (94). Seröz tip over kanserlerinde bizim çalışmamızda olduğu gibi MMR gen ekspresyon kaybı bulunmamıştır. Bu oran diğer çalışmalarda saptanan oranlara yakındır (88,89). Diğer birkaç çalışmada, tümör tipi ile MMR proteini durumu arasında ilişki gösterilememiş olup, bunun sebebinin tümörlerin sınıflandırılmasındaki tanısız varyasyonlar olduğu düşünülmektedir (84,86,93). Tümörlerde MMR protein kaybı durumunun insidansı karşılaştırılırken, bunun çalışılan hasta popülasyonuna bağımlı olduğu unutulmamalıdır.

Bu çalışmada over kanserli olguların demografik özellikleri ile MMR gen ekspresyon kaybı arasında bir ilişki bulunamamıştır, ancak olgu sayısı az olduğu için net bir sonuca varmak zordur. Yapılan alt grup analizlerinde; demografik özellikler ile over kanseri histolojik alt tipleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Çalışmamızda, MMR gen ekspresyon kaybı varlığı ile klinik gidiş arasında ilişki saptanmamıştır. Takip sırasında ölen olguların çoğunda MMR gen kaybı görülmezken ,MMR gen kaybı görülen olguların büyük kısmı nüks bulgusu olmadan yaşamlarını sürdürdükleri görülmüştür.

Over kanserlerinin çoğu seröz tipte kanserlerdir ve bu olgularda MMR kaybı saptanmamıştır. MMR kaybının olduğu histolojik tipler bizim çalışmamızda endometrioid tip olmuştur. Sonuç olarak MMR kaybının Endometrioid tip over kanserlerinde daha sık görülmesi ,bu olgularda MMR

kaybının daha fazla görüldüğü kolon ve endometrium kanseri riskinin artmış olabileceğini ve bu hasta grupları için ileri bir tarama gerekebileceğini gösteriyor. Çalışmalardan çıkan sonuçlar doğrultusunda Seröz tip over kanserlerinde kolon ve endometrium kanserleri için olası risk artışı düşünülmemiştir. MMR gen mutasyonu sahip olgularda senkron uterus kanseri de bulunmaktadır. Bu duruma göre, histerektomi eklenmeden yalnızca salpingo-ooferektomi uygulanan olgularda MMR gen mutasyonunun saptanmasının, potansiyel endometrial tümör varlığı açısından daha ileri araştırma için uyarıcı bir faktör olabileceği öne sürülebilir. Bu olgulara profilaktik histerektomi yapılması gereği de gündeme gelebilir

Bu çalışmanın bazı limitleri bulunmaktadır. MMR ekspresyon kaybı saptanan olgu sayısı az olduğu için prognostik faktör olarak etkinliği gösterebilecek istatistiksel güce erişilememiştir.

Ancak over kanserlerinde MMR gen ekspresyon kaybının prognoz ve sağkalım üzerinde etkilerinin net olarak ortaya konabilmesi için daha çok sayıda hastayı içeren çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

VI. SONUÇ

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarımız; Çalışmamıza dahil edilen tüm over kanserli olguların ortalama yaşları 60 olup ,histolojik alt tiplerdeki hastaların yaş ortalamaları farklı değildi, ancak seröz ve mikst tip olguların ileri yaşta olduğu görüldü. Tüm olguların %15.8 'de BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu saptanmış olup ,istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Olguların histolojik alt tiplere göre dağılımına baktığımızda Seröz tip over kanserli olguların %32.7 'si Evre 3 olarak değerlendirilirken Endometrioid tip olguların %66,6 'sı Evre 1 olarak görülmüştür. Patoloji preparatlarının immunohistokimyasal incelenmesi sonucunda histolojik alt tiplerin karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde olunmuştur. Özellikle Ki67 değeri Seröz ve Mikst tipte güçlü boyanma gösterirken, Endometrioid tipte orta, Berrak hücreli tipte zayıf boyanma özelliği göstermiş olup ,kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Grade 3 tümörler %70,4 oranda Seröz tipte görülmüş olup ,Endometrioid tipte rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki olguların medyan sağkalım süreleri ortalama 80 ay olup ilginç şekilde yüksek saptanmıştır. Olguların %31.6 'da rekürens görülmüş olup , histolojik alt tiplere göre baktığımızda rekürens Seröz tipte %37 oranında görülmüştür. Beş yıllık sağkalım %81.6 olguda görülmüştür. Olguların %55.3 'de ölüm görülmüş , histolojik alt tiplere baktığımızda %70.4 oranında seröz tipte görülmüştür.

MMR gen ekspresyon kaybı epitelyal over kanserlerinden Endometrioid tipte %33.3 oranında görülmüş olup , diğer tiplerde rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki olgu sayısının az olması sebebiyle MMR gen ekspresyon kaybı ile olguların demografik ve klinik özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde MMR gen ekspresyon kaybı tümörün boyutu ve immunohistokimyasal özellikleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmamıştır. Ancak MMR gen ekspresyon kaybı görülen olgular ; Primer cerrahi yapılan ,Evre 1 olgular olup , 5 yıllık sağkalım oranları %100 oranında , görülmüştür. MMR gen ekspresyon kaybının Endometrioid tipte daha fazla görülmesi bu hastaların prognozuna pozitif yönde etki ettiğini düşünürüz.

Over kanseri tanılı olgularda MMR genlerindeki mutasyonun prognoza etkisini değerlendirmek için yeterli veriler elde olunamadı. Anlamlı sonuçlar elde olunabilmesi için daha büyük olgu popülasyonu ile çalışmalar yapılması gerekmektedir

VII.ÖZET

‘OVER KANSERİ TANILI HASTALARDA MİSMATCH REPAIR GENLERİNDEKİ MUTASYONUN PROGNOZA ETKİSİ’

AMAÇ: Çalışmamızda da amaç over tümörlerinde DNA mismatch repair (MMR) gen defektlerini inceleyerek over malignitelerindeki oranını belirlemek, histolojik tiplerine göre farklılık gösterip göstermediğine bakmak ve bu mutasyonların over kanserinin prognozuna etkisi olup olmadığını, tiplerine göre rekürrens ve sağkalım üzerinde etkisi olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda, Celal Bayar Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan ve hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde 1 Ocak 2008 ve 30 Aralık 2023 tarihleri arasında düzenli olarak takibi devam eden 40 over kanseri olgusu değerlendirildi. Bunlardan 2 hastanın patoloji preparatına ulaşılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Hastaların dosyalarından, klinik gidişi (tanı aldığı andan itibaren yaşam süresi, son durumu vb.) belirlendi. Blok seçiminde nekroz içermeyen alanlar olmasına özen gösterildi. Daha sonra mikrosatellit instabil (MSI) tümörleri belirlemek için mismatch tamir (MMR) genlerine yönelik MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 immunohistokimyasal boyaları çalışıldı.

BULGULAR: Olguların 27 ‘si yüksek dereceli seröz karsinom, 6 ‘sı endometrioid karsinom ve 2 ‘si berrak hücreli karsinomdan oluşmaktadır. Patolojik preparatların İmmunohistokimyasal incelenmesinin sonucunda 2 olguda MMR gen kaybı olduğu saptandı. 1 olguda MLH1 ve PMS2, 1 olguda ise MSH2 ve MSH6 MMR gen kaybı saptandı. MMR protein defekti over kanserli olguların %5,2 ‘de saptanmıştır. MMR protein defekti %33.3 oranında Endometrioid tip over kanserinde görülmüş olup, Seröz tip over kanserinde görülmemiştir.

SONUÇ: Çalışmamızda MMR gen defekti Endometrioid tipte %33.3 oranında görülüp , MMR gen defektine bu histolojik tiplerde bakılması daha anlamlı olacaktır.

MMR gen defektinin prognoza etkisini değerlendirmek için daha büyük olgu popülasyonu ile çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: Over kanseri, Mismatch repair, Endometrioid tip, Mikrosatellit instabil

VIII. ABSTRACT

‘THE EFFECT OF MUTATION IN MISMATCH REPAIR GENES ON PROGNOSIS IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER’

PURPOSE: The aim of our study was to determine the rate of DNA mismatch repair (MMR) gene defects in ovarian malignancies by examining DNA mismatch repair (MMR) gene defects in ovarian tumours, to determine whether these mutations differ according to histological types, and to determine whether these mutations have an effect on the prognosis of ovarian cancer and whether they have an effect on recurrence and survival according to types.

MATERIALS AND METHODS: In our study, 40 ovarian cancer cases in the archive of Celal Bayar University Department of Pathology, which were regularly followed up between 1 January 2008 and 30 December 2023 in the Gynaecology and Obstetrics Department of our hospital, were evaluated. Of these, 2 patients were excluded from the study because their pathological slides were not available. The clinical course (life expectancy from the time of diagnosis, final status, etc.) was determined from the patients' files. In block selection, care was taken to select areas free of necrosis. Then, MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 immunohistochemical stains for mismatch repair (MMR) genes were performed to determine microsatellite instable (MSI) tumours.

RESULTS: Of the cases, 27 were high grade serous carcinoma, 6 were endometrioid carcinoma and 2 were clear cell carcinoma. Immunohistochemical examination of pathological preparations revealed MMR gene loss in 2 cases. In 1 case MLH1 and PMS2 and in 1 case MSH2 and MSH6 MMR gene loss was detected. MMR protein defect was found in 5.2% of ovarian cancer cases. MMR

protein defect was seen in 33.3% of endometrioid type ovarian cancer, but not in serous type ovarian cancer.

CONCLUSION: In our study, MMR gene defect was seen in 33.3% of the Endometrioid type, and it would be more meaningful to examine MMR gene defect in these histological types. Studies with a larger case population are needed to evaluate the effect of MMR gene defect on prognosis.

KEYWORDS: Ovarian cancer, Mismatch repair, Endometrioid type, Microsatellite instability



IX. KAYNAKLAR

1. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epitelyal yumurtalık kanseri . *Lancet* . 2019; 393 :1240-1253. 1.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics*, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2017. 67(1): p. 7-30. 2017. 2.
3. Torre, L.A., et al., *Ovarian cancer statistics*, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018. 2018.
4. Lacey, J. and M. Sherman, *Ovarian neoplasia. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. 2nd ed. Oxford. Expert consult editorial, 2009: p. 601-3. . 2009.
5. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics*, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015. 65(1): p. 5-29. 2015.
6. Weiderpass, E. and J.E. Tyczynski, *Epidemiology of patients with ovarian cancer with and without a BRCA1/2 mutation*. *Molecular diagnosis & therapy*, 2015. 19 (6): 351-64.
7. Bookman, M.A., B. Greer, and R. Ozols, *Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5*. *International journal of gynecological cancer*, 2003. 13(6): p. 735- 740.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
9. Cancer Key Facts, WHO Updated 03 Şubat 2022 <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>.

10. *World Cancer Report*. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. Published by the International. .
11. Allemani C, et al. *Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3)*:
12. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. *Global burden of cancer attributable to*.
13. TÜİK. *Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018*. Erişim Tarihi:18.08.2022.
14. Schorge, J.O., et al., *SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance*. *Gynecologic oncology*, 2010. 119(1): p. 7-17. .
15. Schildkraut, J.M., E. Bastos, and A. Berchuck, *Relationship Between Lifetime Ovulatory Cycles and Overexpression of Mutant p53 in 932 Epithelial Ovarian Cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997. 89(13): p. 932-938. .
16. Webb PM, Jordan SJ. *Epidemiology of epithelial ovarian cancer*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;41:3-14.
17. Huusom LD, Frederiksen K, Høgdall EV, Glud E, Christensen L, Høgdall CK, et al. *Association of reproductive factors, oral contraceptive use and selected lifestyle factors with the risk of ovarian borderline tumors: a Danish case-control study*. *Cancer Caus*.
18. Sköld C, Bjørge T, Ekblom A, Engeland A, Gissler M, Grotmol T, et al. *Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women*. *Int J Cancer*. 2018;143(8):1858-67.
19. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Deutsch L, Perrin MC, Kleinhaus K, et al. *Preeclampsia and subsequent risk of cancer: update from the Jerusalem Perinatal Study*. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(1):63.e1-5.
20. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. *Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: Individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies*. *Lancet*. 2015;38.

21. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(24):2888.
22. American Cancer Society Ovarian Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention 2023. (cited 2023 Feb 11) Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/causes-risks-prevention.html>.
23. Lynch, H.T., et al., Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer*, 1991. 67(5): p. 1460-1466.
24. Gertig, D.M., et al., Prospective study of talc use and ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000. 92(3): p. 249-252.
25. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1511-8.
26. Kurman R. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology*. 2013;24:x16-x21.
27. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733-47.
28. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1998; 1-168. 27. Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151–6.
29. Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 409–14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acog.2013.04.019>.
30. Gaitskell K, Green J, Pirie K, Reeves G, Beral V. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. *Int J Cancer*. 2016;138(5):1076-84.
31. Piek JM, Van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Socie*.

32. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155:61-85.
33. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol*. 2010;119(1):7-17.
34. Machado-Linde F, Sánchez-Ferrer ML, Cascales P, Torroba A, Orozco R, Silva Sánchez Y, et al. Prevalence of endometriosis in epithelial ovarian cancer. Analysis of the associated clinical features and study on molecular mechanisms involved in the possible .
35. Saglam O. Endometrioid carcinoma. *PathologyOutlines.com website*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorendometrioidcarcinoma.html>. Accessed June 2nd, 2022.
36. S. E. Mucinous carcinoma. *PathologyOutlines.com website*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumormucinouscarcinoma.html>. Accessed June 2nd, 2022. 2022.
37. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Dia*.
38. Liu H, Xu Y, Ji J, Dong R, Qiu H, Dai X. Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. *Oncol Lett*. 2020;19(3):1947-57.
39. Al-Barrak, J., et al., Exploring palliative treatment outcomes in women with advanced or recurrent ovarian clear cell carcinoma. *Gynecologic oncology*, 2011. 122(1): p. 107- 110.
40. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33.

41. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS, Prorok PC. Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Med Screen*. 2019;26(3):127-34.
42. Havrilesky, L.J., et al., Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecologic oncology*, 2008. 110(3): p. 374-382.
43. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155:61-85.
44. Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1875(2):188503.
45. Diaz JP, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Downey RJ, Park BJ, Flores RM, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of pleural effusions in patients with newly diagnosed advanced ovarian carcinoma can influence the primary management choice for thes.
46. Hewitt MJ, Anderson K, Hall GD, Weston M, Hutson R, Wilkinson N, et al. Women with peritoneal carcinomatosis of unknown origin: Efficacy of image-guided biopsy to determine site-specific diagnosis. *Bjog*. 2007;114(1):46-50.
47. Board PDQATE. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
48. Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Pfisterer J, et al. Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *Eur J Cancer*. 2016;66:114-24.
49. Inci MG, Rasch J, Woopen H, Mueller K, Richter R, Sehouli J. ECOG and BMI as preoperative risk factors for severe postoperative complications in ovarian cancer patients: results of a prospective study (RISC-GYN-trial). *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(5):132.

50. Gaitskell K, Hermon C, Barnes I, Pirie K, Floud S, Green J, et al. Ovarian cancer survival by stage, histotype, and pre-diagnostic lifestyle factors, in the prospective UK Million Women Study. *Cancer Epidemiol.* 2022;76:102074.
51. III WEW, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(24):3621-7.
52. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by .
53. Vergote, I., F. Amant, and K. Leunen, Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: what kind of evidence is needed to convince US gynaecological oncologists? *Gynecologic oncology*, 2010. 119(1): p. 1-2.
54. du Bois, A., T. Baert, and I. Vergote, Role of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(27): p. 2398-2405.
55. Prat, J. and F.C.o.G. Oncology, Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2014. 124(1): p. 1-5. . 49.
56. Berek, J.S., et al., Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2018. 143: p. 59-78.
57. Vencken P, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg MEL, Hooning MJ, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol.*
58. Safra T, Borgato L, Nicoletto MO, Rolnitzky L, Pelles-Avraham S, Geva R, et al. BRCA mutation status and determinant of outcome in women with recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(10):20.

59. Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24:552-62.
60. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:462.e1-e11.
61. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(2):191-226.
62. Collaborators ICON. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy in Women With Early-Stage Ovarian Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2003;95(2):125-32. .
63. 1 ICON, Research EOf, Neoplasm ToCCACIO. 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 EarlyStage Ovarian Carcin.
64. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015(12).
65. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GO.
66. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114(1):26-31.
67. Cummings M, Nicolais O, Shahin M. Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction. *Diagnostics.* 2022;12(4):988.

68. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(9):822-32.
69. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehouli J, Lu K, Gourley C, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol*. 2017;28(4):711-7.
70. Wright A, Bohlke K, Armstrong D. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*. 2016;143:3-15. .
71. van Meurs H, Tajik P, Hof M. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial.
72. Colombo N, Sessa C, Bois Ad, Ledermann J, McCluggage W, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *International*.
73. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:569-574.
74. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106:87-94.
75. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, McNamara J, Lowe ES, Ah-See ML, Moore KN; SOLO1 .
76. Lynch HT, Harris RE, Lynch PM. Role of heredity in multiple primary cancer. *Cancer* 1977; 40:1849-1854.

77. Mecklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:160-164.
78. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123:444-449.
79. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E. Cancer risk in mutation carriers of DNAmismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81:214-218.
80. Watson P, Butzow R, Lynch HT. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:223-228.
81. Brown GJ, St JD, Macrae FA. Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol* 2001; 80:346-349.
82. Domanska K, Malander S, Masback A. Ovarian cancer at young age: the contribution of mismatch-repair defects in a population-based series of epithelial ovarian cancer before age 40. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:789-793.
83. ensen KC, Mariappan MR, Putcha GV. Microsatellite instability and mismatch repair protein defects in ovarian epithelial neoplasms in patients 50 years of age and younger. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1029-1037.
84. Malander S, Rambech E, Kristoffersson U. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:238-243.
85. Rosen DG, Cai KQ, Luthra R. Immunohistochemical staining of hMLH1 and hMSH2 reflects microsatellite instability status in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19:1414-1420.
86. Sood AK, Holmes R, Hendrix MJ. Application of the National Cancer Institute international criteria for determination of microsatellite instability in ovarian cancer. *Cancer Res* 2001; 61:4371-4374.
87. Zhai QJ, Rosen DG, Lu K. Loss of DNA mismatch repair protein hMSH6 in ovarian cancer is histotype-specific. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1:502-509.

88. Catusus L, Bussaglia E, Rodriguez I. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carc.
89. Liu J, Albarracin CT, Chang KH. Microsatellite instability and expression of hMLH1 and hMSH2 proteins in ovarian endometrioid cancer. *Mod Pathol* 2004;17:75-80.
90. Cai KQ, Albarracin C, Rosen D. Microsatellite instability and alteration of the expression of hMLH1 and hMSH2 in ovarian clear cell carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35:552-559.
91. Ueda H, Watanabe Y, Nakai H. Microsatellite status and immunohistochemical features of ovarian clear-cell carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25:2785-2788.
92. Chui MH, Ryan P, Radigan J, Ferguson SE, Pollett A, Aronson M, Semotiuk K, Holter S, Sy K, Kwon JS, Soma A, Singh N, Gallinger S, Shaw P, Arseneau J, Foulkes WD, Gilks CB, Clarke BA. *Ben J Surg Pathol*. 2014 Eylül;38(9):1173-81.
93. Deltas A, Puhl A, Schraml P. Molecular and clinicopathological analysis of ovarian carcinomas with and without microsatellite instability. *Anticancer Res* 2004; 24:361-369.
94. Shia J, Black D, Hummer AJ. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Hum Pathol* 2008; 39:116-125.
95. Funston G, O'Flynn H, Ryan NAJ, Hamilton W, Crosbie EJ. Düzeltme: Birinci basamakta jinekolojik kanserin tanınması: risk faktörleri, tehlike işaretleri ve yönlendirmeler . *Av. Ther* . 2018; 35 :590. .
96. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Lynch sendromuyla ilişkili yumurtalık kanserinin patolojik özellikleri ve klinik davranışı . *Jinekolojik Onkol* . 2017.