



**T.C**  
**ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KLİNİK OLARAK ERKEN EVRE OVER TÜMÖRLERİNDE**  
**RÜPTÜRÜ PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER**

**Dr. MERVE SARIKAYA ERASLAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2022**





**T.C**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KLİNİK OLARAK ERKEN EVRE OVER TÜMÖRLERİNDE**  
**RÜPTÜRÜ PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER**

**Dr. Merve SARIKAYA ERASLAN**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Kadir BAKAY**

**SAMSUN-2022**

## TEŞEKKÜR

Çalıőmamı hazırlarken bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, ıőık tutan danıőman hocam Doç. Dr. Kadir BAKAY'a ve Doç. Dr. İbrahim YALÇIN'a, asistanlık eğitim sürecimde emeği geçen, her birinden izler taőıyacađım tüm Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı değerli hocalarıma ve tüm ekip arkadaşlarıma teőekkürlerimi sunarım.

Duyduğu sonsuz güven ve desteği için eőim Olcay ERASLAN'a , hayatımın her aőamasında yanımda olan canım aileme ayrıca teőekkürü bir borç bilirim.

Dr.Merve SARIKAYA ERASLAN

ŐUBAT 2022

## **BEYAN**

‘‘Erken evre over tümörlerinde rüptürü predikte eden faktörler’’ başlıklı tez çalışmamın kendi tez çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Etik onay tarih-no: 06.09.2021-2021/427

## ÖZET

**Amaç:** Klinik olarak erken evre malign over neoplazmlarında kapsül rüptürünü predikte eden faktörleri belirlemek ve rüptürün neden olduğu kötü progresyonu önleyerek sağ kalımı artırmak.

**Hastalar ve Yöntem:** Tek merkezli retrospektif bu çalışmada 2016 Eylül ve 2021 Eylül tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde cerrahi tedavi uygulanan preoperatif erken evre olarak değerlendirilen toplam 57 malign over tümör hastası kadında, cerrahi evreleme sonrası kapsül rüptürüne prediktif faktörler araştırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler tek değişkenli ve çok değişkenli yöntemlerle gerçekleştirildi. Araştırmadan elde edilen nicel verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışma süresi boyunca 126 kadın malign over tümörü nedeniyle opere edildi. 57 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. 57 hastanın otuzunu (%52.6) over kapsül rüptürü gözlenen yirmi yedisini (%47.4) kapsül yüzeyi intakt olan hasta grubu oluşturdu. Tek değişken analizinde histolojisi epitelyal karsinom saptanan ( $p=0,318$ ) hastalarda non-epitelyal tümörler ile karşılaştırıldığında kapsül rüptür riskinin daha yüksek olduğu gözlemlendi; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinin üzerinde bulundu. LVSI yokluğunda ( $p=0,005$ ) ve Grade 1 ( $p=0,002$ ) düşük dereceli tümörlerde kapsül rüptürü çok daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çok değişkenli analiz sonucunda LVSI olmaması [odds oranı (OR),4.69; 95% güven aralığı (CI), 1.20-13.80;  $p=0,026$ ] ve tümör derecesinin Grade I olması [odds oranı (OR),10.5; 95% güven aralığı (CI), 1.08-101.66;  $p=0,042$ ] over malignitesi olan hastaların kapsül rüptür riskini azaltma noktasında bağımsız değişkenler olarak bulundu.

**Tartışma ve Sonuç:** LVSI yokluğunun ve tümör derecesinin Grade I olmasının kapsül rüptür riskini azaltan dolayısıyla kötü prognozu önleyen ve sağ kalımı artıran faktörler olduğu düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Over kanseri, Over kapsülü, Kapsül rüptürü, Prediktif faktörler

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the factors that predict capsule rupture in clinically early stage malignant ovarian neoplasms and to increase survival by preventing the poor progression caused by rupture.

**Patients and Methods:** A total of 57 malignant ovarian tumor patients who were evaluated as preoperative early stage who underwent surgical treatment at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital between the dates of September 2016 and September 2021 in this single-center retrospective study, predictive factors for capsule rupture after surgical staging were investigated. Statistical evaluations were performed using univariate and multivariate methods. The SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) program was used for the statistical analysis of the quantitative data obtained from the study.

**Results:** During the study period, 126 women were operated for malignant ovarian tumors. 57 patients met the inclusion criteria. Thirty (52.6%) of the 57 patients had ovarian capsule rupture and twenty-seven (47.4%) patients had capsule surface contact. It was observed that the risk of capsule rupture was higher in patients whose histology was found to be epithelial carcinoma in univariate analysis ( $p=0.318$ ) compared to non-epithelial tumors; however, this difference was found to be statistically higher than the significance level. Capsule rupture was much lower in the absence of LVSI ( $p=0.005$ ) and in low-grade tumors Grade 1 ( $p=0.002$ ), and this difference was statistically significant. LVSI as a result of the lack of multivariate analysis [odds ratio (OR),4.69; 95% confidence interval (CI), 1.20-13.80;  $p=0,026$ ] and extent of tumor grade I [odds ratio (OR),10.5; 95% confidence interval (CI), 1.08-101.66;  $p=0,042$ ] in patients with ovarian malignancies were found as the independent variables at the point of reducing the risk of capsule rupture.

**Discussion and Conclusion:** The absence of LVSI and the fact that the tumor grade is Grade I were considered to be factors that reduce the risk of capsule rupture, therefore prevent a poor prognosis and increase survival.

**Keywords:** Ovarian cancer, Ovarian capsule, Capsule rupture, Predictive factors

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Anatomi.....	4
2.2. Over Tümörleri.....	6
2.2.1. Epitelyal over karsinomu.....	9
2.2.2. Germ hücreli tümörler.....	19
2.2.3. Sex cord-stromal tümörler.....	27
2.3. Evreleme.....	33
2.4. Over veya Fallop Tüpünün Yüzey Tutulumu.....	36
2.5. Kapsül Ruptürü.....	37
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	38
3.1. Etik Kuruk Onayı, Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri, Grupların Oluşturulması.....	38
3.2. Hastaların Belirlenmesi.....	39
3.3. Yöntem.....	39
3.4. İstatistiksel Analiz ve Sonuçların Değerlendirilmesi.....	40
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51
8. EKLER.....	72

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**CA125:** Kanser Antijeni 125

**EOC:** Epitelyal Over Karsinomu

**FIGO:** International Federation of Gynecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)

**HCG:** İnsan Koryonik Gonadotropini

**HNF-1 beta:** Hepatosit Nükleer Faktör 1-beta

**HGSC:** Yüksek dereceli seröz karsinom

**LGSC:** Düşük dereceli seröz karsinom

**LVTI:** Lenfovasküler İnvazyon

**OGCT:** Over Germ Hücreli Tümör

**SCST:** Sex Kord-Stromal Tümör

**SEER:** Surveillance, Epidemiology and End Results (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanseri Veri Tabanı Sürveyansı, Epidemiyolojisi ve Nihai Sonuçları)

**TNM:** Tümör, Nod, Metastaz

**TVUS:** Transvajinal Ultrason

**WHO:** World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)

## **TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Şekil 1:** Normal Kadın Reprodüktif Anatomi

**Şekil 2:** Ovaryan Anatomi

**Şekil 3:** Yumurtalık Tümörlerinin Orjinleri

**Tablo 1:** Over Tümörlerinin WHO Sınıflandırması

**Tablo 2:** Pelvik kitlesi olan hastalarda maligniteyi düşündüren sonografik bulgular

**Tablo 3:** Over Kanserinin Evreleme Basamakları

**Tablo 4:** AJCC , TNM Evrelemesi

**Tablo 5:** Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

**Tablo 6:** Kapsül rüptürü görülen over karsinomlu hastalardaki tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yumurtalık kanseri jinekolojik malignitelerin en ölümcül olanıdır. Erken teşhis çabaları ve mortaliteyi azaltmaya yönelik yeni tedavi yaklaşımları büyük ölçüde başarısız olmuştur çünkü epitelyal over kanserinin kökeni ve patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Prekürsör lezyonlar için yumurtalıkları dikkatle inceleyen çok sayıda çalışmaya rağmen, tam bir sonuç elde edilememiştir. Bu, yumurtalık kanserinin de novo geliştiği teoremine yol açmaktadır (1).

Jinekolojik kanserlerin yaklaşık % 23'ü yumurtalıklardan köken alır, ancak kadın genital sistemi kanserinden kaynaklanan tüm ölümlerin % 47'si yumurtalık kanseri olan kadınlarda görülür. Genel olarak, epitelyal yumurtalık kanseri, kadınlarda tüm yeni kanser teşhislerinin % 4'ünü ve kansere bağlı tüm ölümlerin % 5'ini oluşturmaktadır (2, 3). Yumurtalıkların malign tümörleri, histolojik alt tipine göre değişmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilirler. Örneğin, 20 yaşından küçük kadınlarda germ hücreli tümörler baskınken, borderline tümörler 30'lu ve 40'lı yaşlarındaki kadınlarda görülür. İnvaziv epitelyal karsinom ise çoğunlukla 50 yaşından sonra görülmektedir (4).

Bilgisayarlı Tomografi taramaları hastalığın karın içi yayılımını belli bir seviyeye kadar belirleyebilse de over, fallop tüpü ve peritoneal yüzeylerin cerrahi olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Operatif bulgular hastanın kesin histolojik tanısını, evresini ve dolayısıyla prognozunu belirleyen en önemli veridir (5). Yapılan çalışmalar kapsül rüptürünün evreyi değiştirdiğini ve dolayısıyla prognoz üzerinde önemli bir etken olduğunu göstermiştir (6).

Yumurtalık, fallop tüpü ve periton kanseri için 2014 FIGO evreleme sınıflandırması kullanılmaktadır. FIGO sınıflama sisteminde bazı yenilik ve güncellemeler yapılmıştır. Güncel FIGO evreleme sistemi yumurtalık, fallop tüpü ve periton kanseri sınıflandırmasını birleştirmiştir. Esas olarak operasyon esnasındaki bulgular yoluyla yapılan bir sınıflamadır. Evre IC'yi üç kategoriye ayırmıştır: IC1 cerrahi dökülme, IC2 ameliyattan önce kapsül rüptürü veya yumurtalık veya fallop tüpü yüzeyindeki tümör varlığı ve IC3 asit veya periton yıkamalarındaki malign hücrelerin görülmesi. IIIA1 (I) en büyük boyutta 10mm $\geq$  metastaz ve IIIA1 (II) en büyük boyutta >10 mm metastaz

olarak alt bölümlere ayrılmıştır. Evre IIIA 2 ise "pozitif retroperitoneal lenf nodu olan veya olmayan mikroskobik ekstrapelvik periton tutulumu" metastazıdır (4, 7).

FIGO evreleme sistemine göre bir veya her iki yumurtalıkla sınırlı hastalığı olan hastalarda intraoperatif kapsül rüptürü meydana gelirse evre klinik olarak anlamlı olan IA veya IB'den IC1'e yükseltilir, tümör batın içine döküleceği için evre IC tipik olarak bazı histolojiler için kemoterapi ile tedavi için eşik evredir. Over tümör kapsül bütünlüğünün bozulması ameliyat öncesi veya cerrahi olarak çıkarılması esnasında ortaya çıkabilir ve malign hücreleri periton dolaşımı yoluyla yayabilir. Bu, evreleme sistemine yansıtılmıştır: Evre I hastalık için intraoperatif rüptür evreyi IC1 yapar ve ameliyattan öncesi meydana gelen preoperatif rüptür varsa Evre IC2'dir (7).

Preoperatif rüptür daha kötü prognoz ile ilişkili görünmektedir. Dioun ve arkadaşlarının yaptığı 18.000 hastanın yer aldığı, yüksek kaliteli gözlemsel 17 çalışmanın meta-analizi sonucu, intraoperatif over kapsülü rüptürünün, cerrahi tedavi uygulanan erken evre over kanserli kadınlarda progresyonsuz sağkalımın ve genel sağkalımın azalmasına yol açtığı görülmüştür (8). Bununla birlikte, intraoperatif rüptür prognozu ile ilgili veriler tutarsızdır ve intraoperatif rüptür ile daha kötü prognozun rüptüre bağlı olup olmadığı veya tam olarak evrelenmemiş hastalarda ilerlemiş hastalığın kaçırılmış bir teşhisine bağlı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (9, 10).

Bugüne kadar, yumurtalık, fallop tüpü veya periton kanserlerinin mortalitesini azaltan belgelenmiş etkili tarama yöntemleri bulunmamaktadır. CA125, pelvis ultrasonografisi ve pelvik muayeneyi kullanan çalışmalar, genel popülasyondaki kadınlarda ve yüksek riskli popülasyonda yapılan çalışmalara dayanarak kabul edilebilir bir duyarlılık ve özgüllük seviyesine sahip değildir. Asemptomatik kadınların taranmasına karşı şunlar önerilmektedir; pelvik muayene, pelvik ultrason ve serum tümör marker ölçümleri (11).

Yumurtalık kanseri mortalitesini azaltmak için, yumurtalık kanserinin erken bir aşamada tespit edilmesi gerekmektedir, çünkü mevcut tedavi yöntemleriyle yumurtalık kanseri mortalitesi tanıdaki evre ile yakından ilişkilidir (12).

Yumurtalık kanseri, tanı anında ileri evrede olduğu için yüksek bir ölüm oranına sahip olmaya devam etmektedir. Buna karşılık, yumurtalık kanseri, aile öyküsü olan hastalar arasında, özellikle kalıtsal kanser sendromu olanlarda (örneğin, BRCA1, BRCA2, Lynch sendromu veya diğerleri) daha yaygındır. Bu hastalar risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektomi gibi spesifik risk azaltma stratejilerinden yararlanabilir. Genetik testten fayda sağlayacak kalıtsal bir kanser sendromu riski yüksek olan kadınları belirlemek için aile öyküsü şarttır. Yüksek riskli aile öyküsü olan kadınlar genetik danışmanlık ve genetik testlerin değerlendirilmesi için sevk edilmelidir. Hiçbir tarama stratejisinin: kanser antijeni 125 (CA125), transvajinal ultrason (TVUS) veya multimodal test, mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir (13).

Yumurtalık kitlelerinin dikkatli bir şekilde intraoperatif olarak çıkarılması ve kapsül rüptürü izlenen vakaların daha yüksek risklere sebep olduğunun bilinmesi önemlidir. Yapılan çalışmalar bu konunun önemini göstermektedir. Örneğin, Farghaly ve ark. Ocak 1991 - Aralık 2007 tarihleri arasında Mayo Clinic ve Ohio State Üniversitesi'nde ameliyat edilen ve evre I epitelyal over kanseri olan 161 hasta ile yaptığı çalışmada, kapsül rüptürünün hastalık prognozu üzerine etkisini inceledi . Evre I epitelyal over kanserinde intraoperatif kapsül rüptürü izlenen hastalarda, hastalık nüksü ve hastalıktan ölüm riskinin daha yüksek olduğunu gösterdi (6).

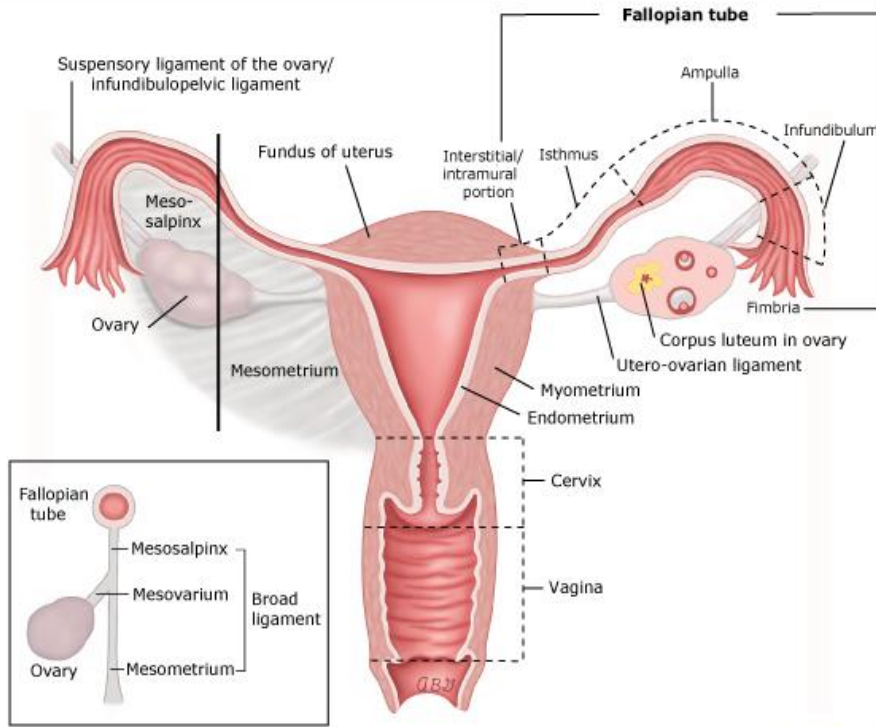
Literatürde kapsül rüptürü ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; rüptürün tipleri, rüptürün sağ kalım ve prognoz üzerine etkisi, intraoperatif rüptürü önlemek için yöntemler, rüptür sonrası tedavide kemoterapi ihtiyacı yönünden incelemeler ve araştırmalar yapılmış olmasına rağmen rüptüre neden olan klinikopatolojik özellikler üzerine yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (8-10, 14, 15). Bu ihtiyaç üzerine biz çalışmamızda rüptürü predikte eden faktörleri araştırdık. Ayrıca diğer çalışmalar epitelyal tümörleri kapsamaktadır. Biz ise çalışmamızda tüm over malignitelerini dahil ettik ve epitelyal olanlar ile olmayanları karşılaştırdık. Kapsül rüptürünü öngörerek hastaliksız sağ kalımı artırıp, kötü progresyonu önleyebilmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anatomi

Latince ovaryum ‘yumurta, fındık’ anlamına gelmektedir. Overler reproduktif dönemde ortalama 2,5-5 cm uzunluğunda 1.5-3 cm genişliğinde 0,6-1,5 cm kalınlığında donuk beyaz renkli, broad ligamanına bir periton kıvrımı ve pelvisin lateral duvarına infundibulopelvik bağ ile bağlanan bir çift katı, oval şekilli iç genital organlardır (16). Uterin adnekslerini yumurtalıklar, fallop tüpleri ve çevresindeki vasküler, lenfatik ve bağ dokuları oluşturur (17). Yumurtalıklar uterusun arkasında ve/veya lateralinde yer alır (18). (şekil 1)

### Normal female reproductive anatomy



Şekil 1: Normal Kadın Reprodüktif Anatomi (18)

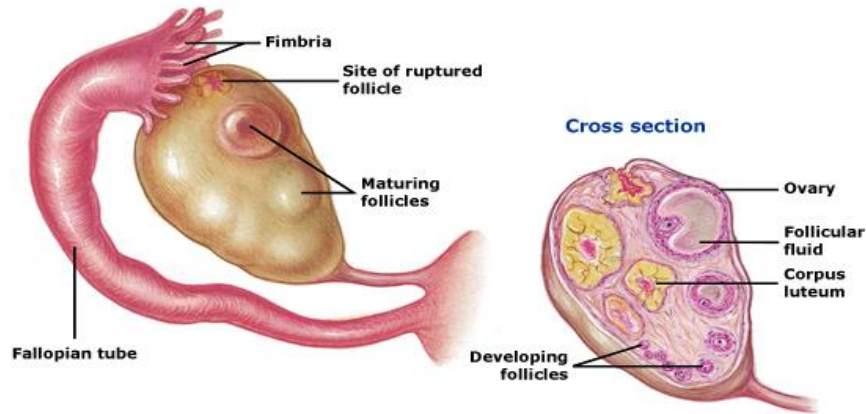
Yumurtalıkların destekleyici yapılarını, yumurtalığı uterusu bağlayan utero-ovaryan ligament; yumurtalık damarlarının içinden geçtiği, yumurtalığı pelvik yan duvara bağlayan infundibulopelvik ligament (ligamentum suspensoryum ovari olarak da

adlandırılır); ve mezovaryumu oluşturmak için yoğunlaşan broad ligament oluşturur (16).

Fallop tüpleri round ligamentinin üstünde ve uterin korpus posteriorda yer alır. Broad ligamentleri, tüpleri mezosalpinks adı verilen bağ dokusunun yoğunlaşmasıyla destekler. Fallop tüpleri, uzunlamasına düz kas liflerine sahip tüpün dış muskularis tabakasından ve dairesel liflere sahip bir iç tabakadan oluşur. Fallop tüpü mukozası, üç hücre tipinden ve çok sayıda papiller kıvrımdan, plikalardan oluşur: siliyer kolumnar hücreler; siliyer olmayan, kolumnar salgı hücreleri ve sadece inaktif salgı hücrelerini temsil edebilen interkalasyonlu hücreler (19).

Overleri aorta abdominalisin dalları olan a. ovarica'lar besler. Sağ ovaryan ven inferior vena kavaya açılırken, sol ovaryan ven solda renal vene açılır. Over damarları, psoas kasının medial yönü boyunca üretere yakın ve infundibulopelvik ligamentlerden geçer. Overlerin lenfatik drenajı ovaryan damarları ile paraaortik lenf düğümlerine gider. Overler ve fallop tüpleri, renal pleksustan kaynaklanan bir sinir pleksusu tarafından T10'dan sempatik lifler ve ovaryan damarlar boyunca uzanan n.vagus'tan parasempatik lifler ile innerve edilir (20). Overler; yumurta ve foliküllerin bulunduğu bir dış korteksten ve kan damarlarının ve bağ dokusunun fibromüsküler doku tabakası oluşturduğu bir medulladan oluşur (18). (Şekil 2)

### Ovarian anatomy



This figure shows the ovary, fallopian tube, and follicles (cysts).

Reproduced with permission from: Anatomical Chart Company, General Anatomy. Copyright ©2008 Anatomical Chart Company.

UpToDate®

Şekil 2: Ovaryan Anatomi (18)

## 2.2. Over Tümörleri

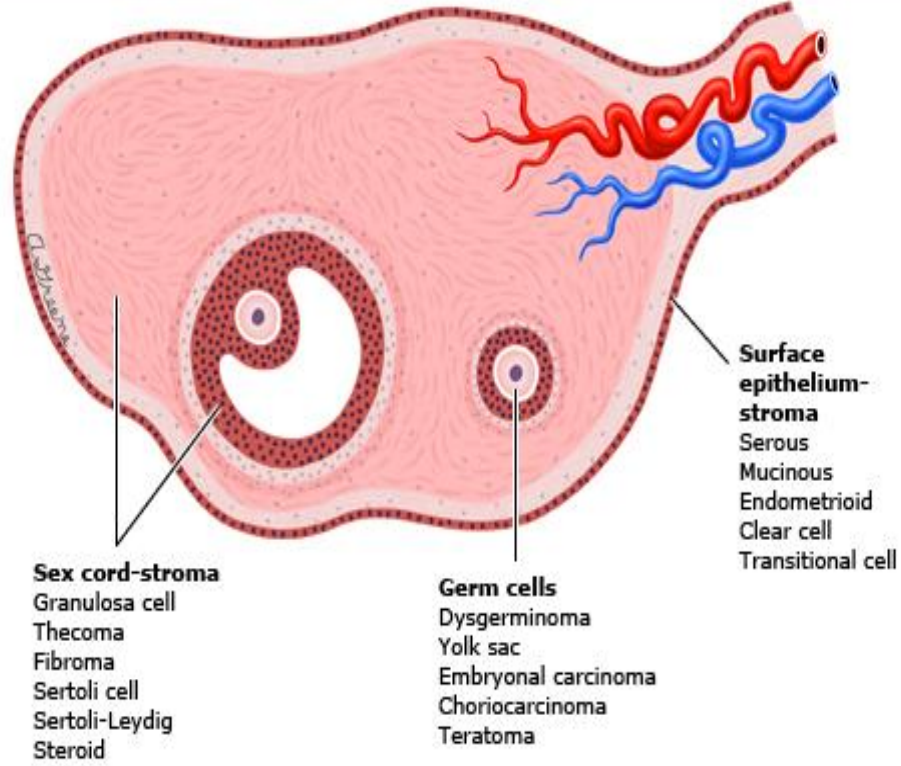
Over karsinomu, en sık görülen ikinci jinekolojik malignitedir (en sık rahim kanseri) ve ölüm oranı yüksektir. Genel popülasyonda yaşam boyu yumurtalık kanseri riski yaklaşık yüzde 1,3'tür. Dünya genelindeki veriler 2020 yılında yaklaşık 314.000 kadına over kanseri teşhisi konulduğunu ve 207.000'den fazlasının bu hastalıktan öldüğünü göstermektedir (21).

Amerika Birleşik Devletleri'nde de her yıl yaklaşık 21.400 yeni over kanseri vakası ve 13.800 kansere bağlı ölüm görülmekte ve bu over kanserini ikinci en sık jinekolojik malignite yapmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Veri Tabanı Sürveyansı, Epidemiyolojisi ve Nihai Sonuçlarından (SEER) elde edilen verilere dayanarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınların yaklaşık yüzde 1,3'üne yaşamları boyunca bir noktada yumurtalık kanseri teşhisi konulmaktadır (22). İnsidans oranları: Beyaz kadınlarda (100.000'de 11.9) Hispanik (100.000'de 10.3), Asya / Pasifik Adalı (100.000'de 9.4), Siyah (100.000'de 9.2) veya Amerikan Kızılderili / Alaska Yerli (100.000'de 8.1). İnsidans oranları yıllar içerisinde düşme eğilimi göstermektedir: 1975'te 100.000 kadın başına 16.3'ten 2016'da 100.000'de 10.1'e gerilemiştir (22).

Yumurtalık kanseri için başlıca risk faktörleri arasında artan yaş, erken menarş veya geç menopoz, nulliparite, endometriozis ve kalıtsal yumurtalık kanseri sendromları (BRCA gen mutasyonları, Lynch sendromu) bulunur. Koruyucu faktörler arasında bilateral salpingo-ooforektomi (en etkili koruyucu müdahale olan), oral kontraseptif kullanımı, tüp ligasyonu, histerektomi, emzirme sayılabilir (23).

Overler birkaç farklı doku tipini içerir. En sık görülen neoplazmalar epitelyaldır (%95). Bunlar tipik olarak fallop tüpü epiteline (yüksek dereceli seröz karsinomlar) veya yumurtalık yüzey epiteline ve inklüzyonlarına (örn., kistadenomlar) yol açacak kök hücrelerden türetilir. Yumurtalık germ hücreli tümörleri, yumurtalığın primordial germ hücrelerinden türetilir. Yumurtalık sex kord stromal tümörleri, normalde yumurtalık stroması (örn. fibromalar) ve foliküller (örn. granüloza hücreli tümörler, Sertoli-Leydig hücreli tümörler) dahil olmak üzere destekleyici epitel hücrelerine yol açacak kök hücrelerden türemiştir (şekil 3) (18, 23).

## Origins of ovarian tumors



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

UpToDate®

Şekil 3: Yumurtalık Tümörlerinin Orjinleri (18)

Yüksek dereceli seröz epitelyal over karsinomu (EOC), fallop tüpü ve peritoneal karsinomlar, ortak klinik davranışları ve tedavileri nedeniyle tek bir klinik varlık olarak kabul edilir. Bu karsinomlar için ortak bir patogenez kanıtı da birikmektedir. EOC'larının klinik özellikleri ve tanısı en sık görülen alt tip olan epitelyal seröz malignitelere odaklanarak anlatılacaktır (23-24).

**Tablo 1: Over Tümörlerinin WHO Sınıflandırması (24)**

WHO classification of tumors of the ovary*	
<b>Epithelial tumors</b>	
<b>Serous tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benign <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serous cystadenoma</li> <li>• Serous adenofibroma</li> <li>• Serous surface papilloma</li> </ul> </li> <li>• Borderline <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serous borderline tumor/atypical proliferative serous tumor</li> <li>• Serous borderline tumor - micropapillary variant/intermediate low-grade serous carcinoma</li> </ul> </li> <li>• Malignant <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-grade serous carcinoma</li> <li>• High-grade serous carcinoma</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Mucinous tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benign <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucinous cystadenoma</li> <li>• Mucinous adenofibroma</li> </ul> </li> <li>• Borderline <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucinous borderline tumor/atypical proliferative mucinous tumor</li> </ul> </li> <li>• Malignant <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucinous carcinoma</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Endometrioid tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benign <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometrioid cyst</li> <li>• Endometrioid cystadenoma</li> <li>• Endometrioid adenofibroma</li> </ul> </li> <li>• Borderline <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometrioid borderline tumor/atypical proliferative endometrioid tumor</li> </ul> </li> <li>• Malignant <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometrioid carcinoma</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Clear cell tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benign <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clear cell cystadenoma</li> <li>• Clear cell adenofibroma</li> </ul> </li> <li>• Borderline <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clear cell borderline tumor/atypical proliferative clear cell tumor</li> </ul> </li> <li>• Malignant <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clear cell carcinoma</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Brenner tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benign <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brenner tumor</li> </ul> </li> <li>• Borderline <ul style="list-style-type: none"> <li>• Borderline Brenner tumor/atypical proliferative Brenner tumor</li> </ul> </li> <li>• Malignant <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignant Brenner tumor</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Seromucinous tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benign <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seromucinous cystadenoma</li> <li>• Seromucinous adenofibroma</li> </ul> </li> <li>• Borderline <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seromucinous borderline tumor/atypical proliferative seromucinous tumor</li> </ul> </li> <li>• Malignant <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seromucinous carcinoma</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Undifferentiated carcinoma</b>	
<b>Mesenchymal tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-grade endometrioid stromal sarcoma</li> <li>• High-grade endometrioid stromal sarcoma</li> </ul>	
<b>Mixed epithelial and mesenchymal tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenosarcoma</li> <li>• Carcinosarcoma</li> </ul>	
<b>Sex cord-stromal tumors</b>	
<b>Pure stromal tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroma</li> <li>• Cellular fibroma</li> <li>• Thecoma</li> <li>• Luteinized thecoma associated with sclerosing peritonitis</li> <li>• Fibrosarcoma</li> <li>• Sclerosing stromal tumor</li> <li>• Signet-ring stromal tumor</li> <li>• Nodular stromal tumor</li> <li>• Leydig cell tumor</li> <li>• Steroid cell tumor</li> <li>• Steroid cell tumor, malignant</li> </ul>	
<b>Pure sex cord tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adult granulosa cell tumor</li> <li>• Juvenile granulosa cell tumor</li> <li>• Sertoli cell tumor</li> <li>• Sex cord tumor with annular tubules</li> </ul>	
<b>Mixed sex cord-stromal tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sertoli-Leydig cell tumor <ul style="list-style-type: none"> <li>• Well-differentiated <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderately differentiated</li> <li>• Poorly differentiated</li> </ul> </li> <li>• With heterologous elements</li> </ul> </li> <li>• Blastoma <ul style="list-style-type: none"> <li>• With heterologous elements</li> <li>• Sex cord-stromal tumors, NOS</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Germ cell tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysgerminoma</li> <li>• Yolk sac tumor</li> <li>• Embryonal carcinoma</li> <li>• Nongerminal choriocarcinoma</li> <li>• Mature teratoma</li> <li>• Immature teratoma</li> <li>• Mixed germ cell tumor</li> </ul>	
<b>Monodermal teratoma and somatic-type tumors arising from a dermoid cyst</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Struma ovarii, benign</li> <li>• Struma ovarii, malignant</li> <li>• Carcinoid <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stromal carcinoid</li> <li>• Neuronal carcinoid</li> </ul> </li> <li>• Neuroectodermal-type tumors <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sebaceous tumors <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sebaceous adenoma</li> <li>• Sebaceous carcinoma</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Other rare mesodermal teratomas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinomas</li> <li>• Squamous cell carcinoma</li> <li>• Others</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Germ cell-sex cord-stromal tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonadoblastoma, including gonadoblastoma with malignant germ cell tumor</li> <li>• Mixed germ cell-sex cord-stromal tumor, unclassified</li> </ul>	
<b>Miscellaneous tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumors of rete ovarii <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoma of rete ovarii</li> <li>• Adenocarcinoma of rete ovarii</li> </ul> </li> <li>• Wilms tumor</li> <li>• Small cell carcinoma, hypercalcemic type</li> <li>• Small cell carcinoma, pulmonary type</li> <li>• Wilms tumor</li> <li>• Paraganglioma</li> <li>• Solid pseudopapillary neoplasm</li> </ul>	
<b>Mesothelial tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomatoid tumor</li> <li>• Mesothelioma</li> </ul>	
<b>Soft tissue tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myxoma</li> <li>• Others</li> </ul>	
<b>Tumor-like lesions</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Follicle cyst</li> <li>• Corpus luteum cyst</li> <li>• Large solitary luteinized follicle cyst</li> <li>• Hyperandrogenism</li> <li>• Pregnancy luteoma</li> <li>• Stromal hyperplasia</li> <li>• Stromal hyperthecosis</li> <li>• Fibromatosis</li> <li>• Massive edema</li> <li>• Leydig cell hyperplasia</li> <li>• Others</li> </ul>	
<b>Lymphoid and myeloid tumors</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphoma</li> <li>• Plasmacytoma</li> <li>• Myeloid neoplasms</li> </ul>	
<b>Secondary tumors</b>	

WHO: World Health Organization; NOS: not otherwise specified.  
 \* The classification is modified from the previous WHO classification of tumors, taking into account changes in our understanding of these lesions.  
 Reproduced with permission from: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. World Health Organization Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. JNCI, Lyon, 2014. Copyright © 2014.

### 2.2.1. Epitelyal over karsinomu

Epitelyal karsinom, yumurtalık, fallop tüpü ve peritonun en sık görülen histolojik kanser türüdür ve bu bölgelerdeki tüm kanserlerin yüzde 90'ını oluşturur (25). Ovaryan karsinom multipl histolojik alt tiplere sahip heterojen bir neoplazm grubundan oluşur. Bu neoplazmların yönetimi büyük ölçüde tümör derecesi ve evresi gibi faktörlere bağlıdır. Bununla birlikte, her biri farklı epidemiyolojik ve genetik risk faktörleri, öncü lezyonlar, yayılma paternleri, moleküler biyoloji, tedaviye yanıt ve prognoz ile biyolojik olarak farklı bir hastalık olduğundan, bu neoplazmaları doğru bir şekilde alt sınıflandırmak önemlidir (26).

Ayrıca, yeni tedaviler geliştirildikçe, yumurtalık, fallop tüpü ve peritoneal karsinomların hangi alt tiplerinin hangi tedavi modalitelerine cevap verdiğini belirlemek esas olacaktır. Histopatoloji, immünohistokimya ve moleküler genetik analize dayanarak, epitelyal over, fallop tüpü ve peritoneal karsinomların beş ana alt tipi ve bunların nispi oranları aşağıdaki gibidir (27).

- Yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC; %70-80)
- Endometrioid karsinom (%10)
- Berrak hücreli karsinomlar (%10)
- Müsinöz karsinom (%3)
- Düşük dereceli seröz karsinom (LGSC; <%5)

HGSC ve LGSC'un birbirinden farklı moleküler patogenezi olan temelde farklı neoplazmalar olduğu kabul edilmektedir (28). Bununla birlikte, her ikisinin de fallop tüpü öncüllerinden, HGSC durumunda seröz tubal intraepitelyal neoplazi/karsinomdan ve LGSC durumunda endosalpingiosisten kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (29, 30). (Endosalpingiosis, fallop tüpü tipi siliyer epitel ile kaplı fallop tüpünün dışındaki ektopik, kistik bezlerin varlığıdır)

### 2.2.1.1.Yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC)

Yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC) en sık görülen yumurtalık kanseri türüdür ve tüm malign yumurtalık neoplazmlarının yaklaşık yüzde 70 ila 80'ini oluşturur. 45-65 yaş arası pik yapar. Ortalama görülme yaşı 57'dir (31).

Çoğu HGSC ileri evrede (evre III veya IV) teşhis edilir ve genel prognozu kötüdür. Tanı sırasında yumurtalıkla sınırlı olan HGSC nadirdir (<%10) (32). HGSC boyutları, mikroskopik boyuttan 20 cm'den daha büyük çapa kadar değişebilir. Neoplazmın dış yüzeyleri pürüzsüz olabilir veya fragil yüzey papillalarına sahip olabilir. Kitle tipik olarak kistik, seröz veya kanlı sıvı içeren ve papiller çıkıntılar bulunduran multilokülerden oluşur. Diğer alanlar solid olabilir ve tümör stromasına bağlı olarak yumuşaktan serte kadar değişebilir. Kanama ve nekroz sıklıkla görülür (33).

Gros metastazlar genellikle periton ve omentum boyunca gözlenirler. Bunlar tipik olarak, çeşitli boyutlardaki sert nodüllerin birleşerek oluşturduğu daha büyük kitle olan omental keke dönüşürler. Bununla birlikte, vakaların yüzde 25 kadarında, omentum normal görünebilir, ancak mikroskopik neoplazmlar tanımlanır (34).

Mikroskopik olarak, HGSC çeşitli mimari kalıplara sahip olabilir. Bunlar şunları içerir: karmaşık papiller, glandüler, mikrokistik ve solid paternler. HGSC normal stromayı infiltre eder, yıkar ve / veya yerini alır. Psammoma cisimcikleri mevcut olabilir, ancak nadiren düşük dereceli seröz karsinomda (LGSC) olduğu kadar çoktur. HGSC'un temel özelliği, genel mimari modelden bağımsız olarak, belirgin mitotik aktiviteye sahip belirgin sitolojik atipidir. Atipik çekirdekler, nükleer boyuttan üç kat veya daha fazla varyasyona sahiptir, hiperkromatik ve dev tümör hücreleri yaygındır. Mitotik oran genellikle çok yüksektir, HGSC eşiği on büyük büyütmede alan başına  $\geq 12$  mitotik aktivite olarak tanımlanır; mitotik oran düşükse, LGSC veya başka bir tanı düşünülmelidir (35).

İmmünofenotipik olarak, HGSC tipik olarak p53 ve p16'yı kuvvetli bir şekilde eksprese eder. HGSC ayrıca çoğu durumda WT-1, östrojen reseptörü ve PAX-8'i eksprese eder. HNF-1 beta ve kalretinin eksprese etmez ve yüksek Ki67 proliferatif indeksine sahiptir (36).

Moleküler çalışmalar, HGSC'lu hastaların yüzde 10'unda BRCA1 veya BRCA2 germline mutasyonlarını tanımlamıştır (37). Tersine, bu germline mutasyonları olan hastalar, 70 yaşına kadar başta HGSC olmak üzere yüzde 30 ila 50 yumurtalık karsinomu gelişme riskine sahiptir. Fallop tüpü neoplazisinin belirgin over karsinomu gelişimindeki olası rolü aktif bir araştırma alanıdır. BRCA germline durumundan bağımsız olarak HGSC'ların yaklaşık yüzde 50 ila 80'inde tümör proteini p53 geninde (TP53) mutasyonlar da vardır (1, 38).

Fonksiyon kaybı TP53 mutasyonları, HGSC'un yüzde 80'ine kadar tespit edilmiş ve ayrıca birçok HGSC'un varsayılan öncü lezyonunda, seröz intraepitelyal neoplazi / karsinomda tanımlanmıştır. HGSC'da yaygın kromozomal instabilite ve DNA kopya numarası değişiklikleri tutarlı bir şekilde bulunmasına rağmen, nispeten az sayıda başka spesifik genetik mutasyonlar tanımlanmıştır. PTEN ve PI3CA mutasyonları bildirilmiştir, ancak mutasyon sıklığı genellikle düşüktür (< %10) (39).

#### 2.2.1.2. Düşük dereceli seröz karsinom (LGSC)

Yüksek dereceli seröz karsinomun (HGSC) aksine, yumurtalığın düşük dereceli seröz karsinomu (LGSC) nadirdir ve tüm yumurtalık karsinomu vakalarının yüzde 5'inden daha azını oluşturur (40).

HGSC gibi, LGSC tipik olarak ileri bir aşamada teşhis edilir ve sonuç olarak uzun vadeli prognoz kötüdür. Bununla birlikte, bu neoplazmalar yüksek dereceli seröz karsinomlardan biyolojik olarak farklıdır ve platin bazlı kemoterapiye nispi duyarsızlığı olan yavaş büyüyen, durgun neoplazmalardır (41).

LGSC genellikle invaziv olmayan bir seröz borderline bileşenle birlikte bulunur. Borderline seröz neoplazmalar LGSC'dan daha yaygındır ve LGSC büyük olasılıkla seröz borderline neoplazmın ilerlemesini temsil eder. LGSC genellikle HGSC veya seröz borderline neoplazmlardan büyük ölçüde ayırt edilemez. LGSC solid ve kistik olabilir ve kistlerin içinde veya yüzeyinde çok sayıda papiller uzanımlara sahip olabilir. HGSC ile karşılaştırıldığında, genellikle daha az kanama ve nekroz alanı vardır, ancak bu güvenilir bir özellik değildir. Ekstra ovaryan implantları, stromal reaksiyon ve bol psammoma cisim oluşumu nedeniyle tipik olarak pütürlü ve soliddir. Histolojik olarak LGSC, yıkıcı stromal invazyonun varlığı ile seröz borderline neoplazmlardan ayırt edilen invaziv bir karsinomdur. Üç ana istila şekli vardır: stromanın tek hücreler ve küçük hücre kümeleri tarafından infiltrasyonu, stromanın epitel hücrelerinin küçük hücre yuvaları tarafından infiltrasyonu (mikropapiller desen), stromanın neoplastik hücrelerle kaplı geniş bir merkezi fibrovasküler çekirdeğe sahip büyük papillalarla infiltrasyonu (makropapiller desen) (42).

LGSC'un ayırt edici özelliği, HGSC'da gözlenenenden çok daha düşük bir mitotik aktiviteye sahip olması ve on büyük büyütme alanında <12 mitoz bulunmasıdır. LGSC'da bulunabilecek bir diğer belirgin özellik, çok sayıda psammoma gövdesine sahip hyalinize bir stromadır (33, 43).

LGSC, hem seröz borderline neoplazmalara hem de yüksek dereceli seröz karsinoma benzer, ancak iki önemli farklılığa sahip bir immünofenotipe sahiptir. LGSC tipik olarak düşük Ki67 proliferatif oranlarına (düşük mitotik orana karşılık gelir) ve zayıf p53 ekspresyonuna sahiptir (44). LGSC, WT-1, östrojen reseptörü, progesteron reseptörünü ekspres eder ve HNF-1 beta ve kalretinin için negatiftir. Moleküler çalışmalar, hem LGSC hem de seröz borderline neoplazmların, yüksek dereceli seröz karsinomda olduğu gibi p53 veya BRCA1 / 2'de değil, BRAF ve KRAS'ta sıklıkla mutasyonlara sahip olduğunu göstermiştir (28).

### 2.2.1.3. Endometrioid karsinom

Overin endometrioid karsinomu tüm over karsinomlarının yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur. Endometrioid karsinom en sık 40'lı ve 50'li yaşlarındaki kadın hastalarda görülür ve ortalama hasta yaşı 56'dır (45).

Endometrioid karsinomlar sıklıkla erken evrede tanı alırlar (seröz karsinomların aksine), bu nedenle çok daha iyi prognoza sahiptir. Endometrioid karsinomlar nispeten kemosenitif olma eğilimindedir (düşük dereceli seröz veya berrak hücreli karsinomun aksine), bu da diğer ovaryan karsinom alt tiplerine göre daha iyi prognozla ilişkilidir. Primer ovaryan endometrioid adenokarsinomu tipik olarak düşük derecelidir. Bununla birlikte, yüksek dereceli endometrioid karsinomlar morfolojik ve moleküler olarak yüksek dereceli seröz karsinomdan (HGSC) ayırt edilemez, immünofenotipik ve gen profileme çalışmaları, yüksek dereceli endometrioid karsinomun ayrı bir tümör tipi değil, HGSC'un bir alt tipi olduğunu düşündürmektedir (33, 46).

Endometrioid karsinom sıklıkla endometriozis ile ilişkilidir ve endometriozis zemininden ortaya çıktığına inanılmaktadır (hastaların yüzde 42'sinde ovaryan veya pelvik endometriozis vardır). Endometrioid over karsinomu, vakaların yüzde 15 ila 20'sinde endometriyumun karsinomu ile ilişkilidir (27, 47).

Endometrioid karsinom da histolojik olarak uterus muadillerine çok benzemektedir. Eşzamanlı bir endometrial karsinom varlığında, over neoplazmasının metastaz olma olasılığı oldukça yüksektir, ancak diğer olasılıklar yumurtalıktan endometriyuma metastaz ve eşzamanlı yumurtalık ve endometriyal primer karsinomun olmasıdır. Endometrioid karsinom değişken bir görünüme sahip olabilir. Kistik veya solid olabilir. Rezidüel endometriozis odakları genellikle bir endometriomanın tipik "çikolata kisti" görünümü ile tanımlanabilir. Dış yüzeyler genellikle pürüzsüzdür. Genellikle bir yumurtalık ile sınırlıdır (bilateralite endometriyumdan metastazı destekler). Seröz karsinomlarda görülen papiller ekskresyonlar mevcut olmasa da neoplazmada frajil, kanama ve nekroz alanları mevcut olabilir (33).

Neoplazm vimentin, ER, PR, PAX-8 ve CA125'i eksprese eder; negatif veya fokal olarak p16 ve p53'ü ve WT-1 eksprese eder; kalretinin ve inhibin için negatiftir. Yüksek dereceli endometrioid karsinomlar, yüksek dereceli endometrioid karsinomun sadece HGSC'un bir alt tipi olduğu hipotezini destekleyen, p53, p16 ve WT-1'in yaygın ve güçlü ekspresyonu ile yüksek dereceli seröz karsinoma benzer profillere sahiptir, ancak bu tartışmalı olmaya devam etmektedir (48).

Endometrioid karsinomda çeşitli gen mutasyonları tanımlanmıştır. CTNNB-1 (beta-katenin) ve PTEN genlerindeki somatik mutasyon, endometrioid karsinomlarında tanımlanan en yaygın genetik anormalliklerdir (49). Tümör baskılayıcı bir gen gibi davranan büyük bir çoklu protein kompleksinin bir bileşeni olan PIK3CA ve ARID1A'daki mutasyonlar yaygın olarak görülmektedir (50). Ek olarak, overin endometrioid karsinomlarında yüksek düzeyde mikrosatellit instabilitesi kaydedilmiştir ve bu histopatolojik alt tip Lynch sendromu ile ilişkili en sık görülen over karsinomudur (51)

#### 2.2.1.4. Berrak hücreli karsinom

Berrak hücreli karsinom, Kuzey Amerika'daki tüm over karsinomlarının yaklaşık yüzde 5 ila 10'unu oluşturur ve en sık 40'lı veya 50'li yaşların sonlarında perimenopozal hastalarda görülür (25). Berrak hücreli karsinom, Doğu Asya'daki yumurtalık kanserlerinin daha büyük bir yüzdesini oluşturur, ancak bunun genetik veya çevresel faktörlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı açık değildir (52).

Endometrioid karsinom gibi, berrak hücreli karsinom sıklıkla erken bir aşamada (evre I veya II) ortaya çıkar ve uzak metastazların olmaması nedeniyle nispeten iyi bir prognoza sahiptir. Bununla birlikte, berrak hücreli karsinom ileri bir aşamada ortaya çıktığında, seröz veya endometrioid karsinomdan daha kötü bir prognoza sahiptir. Bunun nedeni, berrak hücreli karsinomun diğer histolojik alt tipler kadar platin bazlı kemoterapiye duyarlı olmamasıdır (53).

Endometrioid karsinoma benzer şekilde, berrak hücreli over karsinomu sıklıkla endometriozis ile ilişkilidir ve muhtemelen endometriozis ile ortaya çıkar. Berrak hücreli karsinom ayrıca artmış vasküler trombotik olaylar ve paraneoplastik hiperkalsemi riski ile de ilişkilidir (54). Aslında, tubal ligasyonun berrak hücreli karsinom gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bunun mekanizması, tüplerin tıkanmasının retrograd menstrüasyonu ve daha sonra endometriozis gelişimini engellemesi olabilir (55).

Berrak hücreli karsinomun endometriozis ile ilişkisine ek olarak, berrak hücreli karsinomlar sıklıkla berrak hücreli adenofibromlara bitişik olarak teşhis edilir ve bunlardan kaynaklandığı görülür. Berrak hücreli karsinomların yaklaşık yüzde 15 ila 20'si baskın bir adenofibromatöz bileşene sahiptir ve belirgin klinikopatolojik özelliklere sahip bir alt grup oluşturabilir. (56).

Berrak hücreli karsinomları genellikle ortalama 15 cm büyüklüğünde bir kitle olarak kendini gösterir. Tümör genellikle kist lümenine protrüde sarımsı, etli nodüller ve kist içinde seröz veya müsinöz sıvı bulunan kalın duvarlı tek veya multiloküle bir kistten oluşur. Bununla birlikte, neoplazm ayrıca solid veya bal betegi gibi bir yüzeye sahip olabilir, özellikle berrak hücreli adenofibroma veya berrak hücreli borderline neoplazmdan kaynaklanırlar (33).

Endometriozisten kaynaklanan neoplazmlar genellikle çikolata-kahverengi sıvı ve duvarda malign transformasyon alanını temsil eden kalınlaşmış, nodüler bir alan ile endometriotik bir kist özelliklerine sahiptir. Genel mimari modelden bağımsız olarak, berrak hücreli karsinomlar genellikle belirgin bir hyalinize stroma içerir. Neoplastik hücreler genellikle farklı boyut ve şekillerde çekirdeklere sahip farklı hücre sınırlarına sahiptir. Neredeyse her zaman belirgin sitolojik atipi olan alanlar olmasına rağmen, çok çeşitli nükleer atipi olabilir. Bununla birlikte, bezleri ve kisti kaplayan epitel düzleştirilebilir ve aldatıcı bir şekilde ince bir görünüm oluşturabilir. Mitotik aktivite belirgin olabilir, ancak genellikle değişkendir ve diğer epitelyal over karsinomlarında görülenden daha düşüktür (33).

Berrak hücreli karsinomlar, hem östrojen reseptörlerinin hem de WT-1'in ekspresyonundan yoksun, epitelyal over karsinomları arasında benzersiz bir immünofenotipe sahiptir. HGSC'da belirtilen güçlü ve dağınık ifade tipik olarak tanımlanmasa da, bazı p53 ekspresyonlarına sahip olabilirler. Berrak hücreli karsinomlar tipik olarak napsin-A, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1 alfa), glipikan-3 ve hepatosit nükleer faktör 1-beta (HNF-1 beta) eksprese eder (57). HNF-1 beta, bu proteini eksprese eden yumurtalık berrak hücreli karsinomunun yüzde 82 ila 100'ünün raporları ile yumurtalığın berrak hücreli karsinomunun hassas ve spesifik bir belirteci gibi görünmektedir, diğer epitelyal yumurtalık karsinomlarında sadece nadir ekspresyonunu gösteren raporlar vardır (58).

KRAS, PTEN ve PIK3CA'daki mutasyonlar berrak hücreli karsinomunda bildirilmiştir (59). Ek olarak, yumurtalığın endometrioid karsinomuna benzer şekilde, yumurtalık berrak hücreli karsinomunda yüksek düzeyde mikrosatellit instabilitesi kaydedilmiştir ve bu neoplazm Lynch sendromu ile de ilişkilidir (60).

#### 2.2.1.5. Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom primer over kanserlerinin yüzde 3 ila 4'ünü oluşturur. Yumurtalık içindeki müsinöz karsinomların çoğu, sıklıkla gastrointestinal sistemden metastazlardır (61). Bu neoplazmalar en sık 40'lı yaşların sonlarında ve 50'li yaşların başlarında perimenopozal hastalarda görülür, ancak 14 yaş ve 87 yaşlarındaki hastalarda da bildirilmiştir (62).

Hemen hemen tüm müsinöz karsinomlar erken evrede genellikle Evre I de görülür. Tüm müsinöz neoplazm tipleri dahil edilirse, ovaryan neoplazmalarının yüzde 10 ila 15'ini oluştururlar. Yaklaşık yüzde 80'i benign müsinöz kistadenomlardır ve geri kalanların çoğunluğu müsinöz borderline neoplazmlardır (33)

Primer over müsinöz karsinomu ve borderline neoplazmalar sıklıkla aynı tümörde birlikte görülür. Sonuç olarak primer over müsinöz karsinomlarının müsinöz borderline neoplazmlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (62).

Primer over müsinöz karsinomun büyüklüğü 8 ile 20 cm arasında değişir, ancak çok daha büyük olabilir. Genellikle kistik veya solid, tek taraflı ve overle sınırlıdır. Dış yüzeyi genellikle yüzey tutulumu olmadan pürüzsüzdür. Yüzey tutulumu ile bilateral olan ve overle sınırlı olmayan müsinöz neoplazmaları hemen hemen her zaman, genellikle gastrointestinal sistemden metastazlardır (33, 63).

Primer over müsinöz karsinomları psödomiksoma peritonei ile prezente olmaz. Psödomiksoma peritonei'nin tarihsel olarak primer over müsinöz neoplazmasının rüptüründen kaynaklandığına inanılsa da, psödomiksoma peritonei'nin hemen hemen her zaman yumurtalığa metastazdan, genellikle apandikseal bir primerden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bu durumlarda primer odak aranmalıdır. Nadiren primer over teratomlarından kaynaklanan müsinöz neoplazmalar psödomiksoma peritonuna yol açar, ancak bu kuraldan ziyade istisnadır (62, 64).

Overin müsinöz karsinomlarının hücreleri bağırsak, endoserviks veya gastrik pilorun hücrelerine benzeyebilir, ancak bu neoplazmaların büyük çoğunluğu gastrointestinal farklılaşmaya sahiptir. Aynı histoloji müsinöz borderline neoplazmalarda da görülür. Müsinöz karsinom ile müsinöz borderline neoplazm arasındaki birincil ayrım invazyonun varlığıdır. Neoplazmalar genellikle lineer ölçüde 3mm veya 10 mm'den büyük stromal invazyon alanları olan karmaşık glandüler düzenlemeler gösterir (62).

Müsinöz karsinomlarda iki invazyon paterni tanımlanmıştır: infiltratif invazyon ve genişleyen büyüme paterni. İnfiltratif invazyon tipi, genellikle eşlik eden bir desmoplastik stromal reaksiyonla, stromaya gelişigüzel sızan bezler, hücre kümeleri veya tek tek hücreler şeklinde belirgin yıkıcı stromal invazyona sahiptir. İnfiltratif invazyon paterni, yıkıcı stromal invazyonlu invaziv karsinomun standart tanımını karşılar ve buna karşılık daha kötü bir prognoza sahiptir. Genişleyen büyüme paterni belirgin stromal invazyon göstermez, ancak sırt sırta bezleri olan ve stromaya en az müdahale eden karmaşık bir mimariye sahiptir. Genişleyen büyüme paterni, bazı uzmanlar tarafından "noninvaziv karsinom" ve diğerleri tarafından ekspansil büyümeye sahip müsinöz karsinom olarak adlandırılmıştır (65).

Müsinöz neoplazmın genişleyen paterni, bu neoplazmların gerçekten invaziv karsinom olmadığı fikrini daha da destekleyen daha iyi bir prognoz ile de ilişkilendirilmiştir. Ovaryan müsinöz karsinom sıklıkla CK7 ekspresyonuna ek olarak CK20 ve CDX2 de dahil olmak üzere gastrointestinal belirteçleri eksprese eder (66). P16 ekspresyonu olabilir ve genellikle ER, PR, WT-1 ve kanser antijeni 125 (CA125) ekspresyonu olmayabilir (67). Bu nedenle, immünohistokimya, overdeki müsinöz bir neoplazmın primer yumurtalık neoplazmı mı yoksa metastatik lezyon mu olduğunu belirlemede genellikle yardımcı olmaz.

Over müsinöz karsinomlarının yüzde 75'inden fazlası KRAS mutasyonuna sahiptir (68). Müsinöz kistadenomlarda ve müsinöz borderline neoplazmalarda da KRAS mutasyonları görülür ve müsinöz kistadenomdan borderline neoplazmaya borderlinedan karsinomaya progrese olmasına daha fazla destek sağlar Ek olarak, yumurtalık müsinöz karsinomları, köken dokularına bakılmaksızın müsinöz karsinomların karakteristiği olan birkaç müsin geni (MUC2, MUC3 ve MUC17) eksprese eder (69). Müsinöz karsinomlarda genomik değişikliklerin sıklığı HER2 amplifikasyonu (%20-38), c-MYC (%65) ve TP53 mutasyonları (%50-75) olarak bulunmuştur. Daha az sıklıkta görülenler ise: CDKN2A / B (%25); PI3KCA (%13); ve PTEN, BRAF, FGFR, KIT veya STK11 (%2-5) dir (33).

#### 2.2.1.6. Transizyonel hücreli karsinom

Overin transizyonel hücreli karsinomunun tanımı, histolojik olarak ürotelyuma benzeyen, benign veya borderline Brenner tümörünün komponentlerinden yoksun olan epitel hücrelerinden oluşan bir neoplazmdır (70, 71). Transizyonel hücreli karsinomların, benign komponentin aşırı büyüdüğü malign Brenner tümörlerinin örnekleri olduğuna inanılıyordu. Bununla birlikte, moleküler ve immünohistokimyasal veriler, daha önce transizyonel hücreli karsinomlar olarak sınıflandırılan neoplazmların, yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC) ile aynı immünofenotipi ve genetik mutasyonları ifade ettiğini göstermiştir (70, 72). Bu nedenle, çoğu uzman, transizyonel hücreli karsinomun, epitelin morfolojik olarak malign ürotele benzediği HGSC'un bir alt kümesi olduğuna inanmaktadır. Sonuç olarak transizyonel hücreli karsinom değil HGSC tanısı konulmalıdır (33).

#### 2.2.1.7. Karsinosarkom

Malign mikst müllerian tümör (MMMT) olarak da adlandırılan karsinosarkomun ortalama görülme yaşı 75'tir ve over karsinomlarının yüzde 2 ila 7,5'ini oluşturur (45). Bu tümörler tipik olarak bol kanama alanı ve nekroze alanlar içeren büyük bir tümör olarak presente olurlar. Bu neoplazmların karakteristik histolojik özelliği, malign epitel ve stromal elementlerin karışımıdır. Diğer alt tipler bildirilmiş olmasına rağmen, malign epitel bileşeni en sık HGSC'a benzemektedir ve malign stromal bileşen genellikle belirgin nükleer atipi ve yüksek mitotik indeksi olan hiperkromatik yuvarlak iğsi hücreler içerir. Kıkırdak, osteoid ve rabdomiyoblastlar gibi heterolog elementler de sıklıkla gözlenir. Stromal bileşenler genellikle epitelyal belirteçler için en azından fokal olarak pozitifdir ve endometriyal karsinosarkomlar gibi, yumurtalık karsinosarkomlarının çoğunluğu monoklonaldır, bu da metaplastik karsinomlar olduklarını gösterir (73). Bu neoplazmalar oldukça agresiftir ve hem yayılma paterninde hem de platin bazlı kemoterapiye yanıtta ve prognozda HGSC'lara benzer şekilde davranırlar (74).

#### 2.2.2. Germ hücreli tümörler

Over germ hücreli tümörleri (Ogct'ler) yumurtalığın primordial germ hücrelerinden türetilir. İyi huylu veya kötü huylu olabilirler. Bu neoplazmalar genel olarak yumurtalık neoplazmalarının yaklaşık yüzde 20 ila 25'ini oluşturur; ancak tüm malign yumurtalık neoplazmalarının sadece yaklaşık yüzde 5'idir (75). Ogct'ler öncelikle 10 ila 30 yaş arasındaki genç kadınlarda ortaya çıkar ve bu yaş grubundaki yumurtalık neoplazmalarının yüzde 70'ini temsil ederler (76). Over germ hücreli tümörleri, embriyo benzeri neoplazmalara (teratomlar ve bunların alt tipleri ve disgerminomları) ve esas olarak ekstraembriyonik fetal türevli (plasenta benzeri) hücre popülasyonlarına veya her ikisinin bir karışımına göre alttiplere ayrılabilir (77).

### 2.2.2.1. Teratomlar

#### 2.2.2.1.1 Matür teratomlar

Çoğu teratom kistiktir ve olgunlaşmış farklılaşmış (matür) elementlerden oluşur; dermoid kistler olarak bilinirler. Matür kistik teratom, tüm over teratomlarının yüzde 95'inden fazlasını oluşturur ve neredeyse her zaman iyi huyludur (78). Dermoid kistler, yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında kadınlarda en sık görülen yumurtalık tümörüdür. Matür kistik teratomlar ektodermal (örneğin deri, kıl folikülleri, yağ bezleri), mezodermal (örneğin kas, idrar) ve endodermal kökenli (örneğin akciğer, gastrointestinal) matür dokular içerir. Bu kistlerin geliştiği mekanizma muhtemelen mayoz II'nin başarısızlığından veya mayoz I'in başarısız olduğu premayotik bir hücreden kaynaklanmaktadır (79). Olguların yüzde 10 ila 17'si bilateraldir (80).

Benign kistik teratomların karakteristik makroskopik görünümü, sebace, kalın, yapışkan ve genellikle kötü kokulu materyal ile karışan saç, diş ve / veya deri içeren multikistik bir kitledir. Teratom ile normal yumurtalık dokusu arasındaki bileşkede solid bir çıkıntı (Rokitansky çıkıntısı) bulunur. En fazla hücre çeşitliliği bu bileşke kavşağında bulunur, bu nedenle immatür/malign bileşenleri dışlamak için patoloğ tarafından dikkatlice incelenmelidir (81).

Dermoid kistleri olan kadınların çoğu asemptomatiktir. Varsa, belirtiler kitlenin büyüklüğüne bağlıdır. Torsiyon nadir değildir. Dermoid kistlerin rüptürü ile sebace materyalin karın boşluğuna dökülmesi meydana gelebilir, ancak nadirdir. Şok ve kanama, rüptür sonrası görülebilir. İçeriğin batına boşalması kimyasal peritonite ve dens yapışıklıkların oluşmasına neden olabilir. Kesin tanı koymak, over dokusunu korumak, torsiyon, rüptür veya malign bileşenlerin gelişimi gibi potansiyel problemlerden kaçınmak için kistektomi önerilmektedir. Doğurganlığını tamamlamış kadınlar için salpingo-ooforektomi de kabul edilebilir bir tedavidir. Cerrahi olarak rezeke edilirse benign kistik teratomlar tekrarlamaz (77).

Dermoid kistler laparoskopi veya laparotomi ile çıkarılabilir. Her iki yaklaşımda da, kimyasal bir peritoniti, sebace kist sıvısının batına dökülmesini önlemek için karın bol miktarda yıkanmalıdır. Malign transformasyon matür kistik teratomların yüzde 0,2 ila 2'sinde görülür (82).

Malign transformasyonu olan matür teratomlar tüm malign ogct'lerin yüzde 2,9'unu oluşturmaktadır (83). Matür kistik teratomun komponentlerinden herhangi biri malign dejenerasyona uğrayabilse de ektodermden kaynaklanan skuamöz hücreli karsinom en sık görülen sekonder neoplazmdır. Matür kistik teratomda malign neoplazm için risk faktörleri arasında 45 yaşın üzerindeki yaş (ortalama 50 yaş), 10 cm'den büyük tümör çapı, hızlı büyüme ve dopplerde kanlanmanın azalması sayılabilir (84).

Diğer olası malign neoplazmalar arasında bazal hücreli karsinom, melanom, adenokarsinom, sarkom ve tiroid karsinomu bulunur (ancak bunlarla sınırlı değildir). Bir teratom içinde malign transformasyon meydana geldiğinde, tedavi transforme histolojiye göre uyarlanmalıdır (77).

#### 2.2.2.1.1.1 Struma ovarii

Struma ovarii, ağırlıklı olarak matür tiroid dokusundan oluşan bir teratomdur (85). Tiroid hormonlarının salgılanması, hastaların yüzde 25 ila 35'inde klinik hipertiroidizm ile sonuçlanır. Struma ovarii nadirdir ve over teratomlarının yaklaşık yüzde 2,7'sini oluşturur. Genellikle olgun bir kistik teratom ve nadiren bir kistadenom ile ilişkilidir. Çoğu struma ovarii vakası iyi huyludur ve yumurtalık eksizyonu veya tek taraflı salpingo-ooforektomi ile yönetilebilir. Bununla birlikte, struma ovarii'de malign değişim meydana gelebilir, ancak son derece nadirdir (86).

#### 2.2.2.1.1.2 Karsinoid neoplazmalar

Yumurtalık karsinoid neoplazmaları nadirdir (87). Primer over karsinoid neoplazmaları genellikle tek taraflıdır, yumurtalıkta lokalizedir ve histolojik olarak metastazdan ayırt edilemez. Başka herhangi bir bölgede (örneğin, gastrointestinal veya solunum yolu) ortaya çıkanlara benzer görünümlere sahiptirler.

Endokrin özellikleri ve ince bir damar ağı olan nispeten yumuşak hücrelerin (nükleer atipisi olmayan tek tip hücreler) yuvalarından ve kordonlarından oluşurlar. Bazı karsinoid neoplazmalar biyoaktif polipeptitler ve aminler salgılayarak, ağırlıklı olarak flushing ve ishal olmak üzere bir dizi semptom üretir. Bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindoleasetik asit idrarla atılır ve karsinoid sendromun tanısını doğrulamak için ve ilerlemiş hastalığı veya karsinoid sendromu olan hastalarda hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak kullanılabilir (77, 88).

#### 2.2.2.1.1.3. Mikst struma ovarii ve karsinoid

Struma ovarii ve karsinoid varlığı daha da nadirdir. Bu lezyonlar genellikle iyi huylu bir seyir izler (77).

#### 2.2.1.1.2. İmmatür teratomlar

İmmatür teratomlara malign teratom, teratoblastom veya embriyonal teratom da denir. Yumurtalık teratomlarının yüzde 1'inden daha azını oluştururlar ve yaşamın ilk yirmi yılında en yaygın olanlarıdır. Tüm malign ogct'lerin yüzde 35,6'sını oluştururlar (83).

Bu neoplazmalar tipik olarak üç germ yaprağından oluşur: ektoderm, mezoderm ve endoderm. Histolojik olarak, olgunlaşmamış stromal elementler mevcut olsa da en sık nöral farklılaşma ile değişen miktarlarda olgunlaşmamış doku vardır. İmmatür teratomlar histolojik olarak derecelendirilen tek ogct'leridir. Farklılaşma derecesi I iyi diferansiye ile III kötü diferansiye arasında değişir. Derecelendirme immatür nöral elementleri içeren histolojik bölümlerdeki doku oranına dayanmaktadır. Grade, ekstraovaryan yayılma riskinin önemli bir göstergesidir. İmmatür teratomlarda yolk sac tümör odaklarının varlığı genellikle daha agresif davranış ve daha kötü prognozu göstermektedir (77, 89-90).

Klinik prezentasyon diğer ogct'lerinde de gözlenen; tesadüfen keşfedilen adneksiyal kitle, karın çevresinin genişlemesi veya ağrı diğer kitle prezentasyonları ile benzerdir. Bazı durumlarda, alfa-fetoprotein veya laktat dehidrojenaz yükselebilir (77).

#### 2.2.2.2. Disgerminomlar

Bunlar erkek seminomunun dişi versiyonudur ve esasen olgunlaşmamış germ hücrelerinden oluşur. Disgerminomlar tüm over neoplazmaları arasında nispeten nadir olmasına rağmen (yaklaşık % 2), malign ogct'lerinin yüzde 32,8'ini oluştururlar (83). Olguların çoğunluğu (% 75), ergenlerde ve genç erişkinlerde ortaya çıkmaktadır (91).

Genç kadınlarda ortaya çıkmalarından dolayı, hamilelik sırasında tespit edilen en yaygın over malign neoplazmalarından biridir. Bununla birlikte, disgerminom her yaşta ortaya çıkabilir; 7 ay ile 70 yaş arasında disgerminomlu hastalar tanımlanmıştır. Disgerminomların malign olduğu düşünülse de histolojik atipi derecesi değişkendir ve sadece yaklaşık üçte biri agresif davranır. Neoplazm farklılaşmamış germ hücreleri, berrak sitoplazmaya sahip büyük veziküler hücreler, iyi tanımlanmış hücre sınırları ve merkezi olarak yerleştirilmiş düzenli çekirdeklerden oluşur; genel görünüm bazen "kızarmış yumurtalara" benzemektedir. Stroma, küçük lenfosit kümeleri tarafından infiltre edilir ve sıklıkla granülomlar içerir. Disgerminom, testis seminomunun yumurtalık muadilidir; histolojik olarak benzer bir görünüme sahiptir. Disgerminom, sert ve krem renkli veya soluk ten rengi olan lobüle bir kitle olarak ortaya çıkar (81).

Disgerminomlar, Y kromozomu olan fenotipik kadınlarda gonadoblastom (germ hücreleri ve sex kord stromasından oluşan benign veya in situ germ hücreli over neoplazması) içinde gelişebilir. Bu gruba saf gonadal disgenezi 46XY, miks gonadal disgenezi 45X / 46XY veya tam androjen duyarsızlığı (testiküler feminizasyon ) 46XY olan hastalar dahildir. Bazen hastalar Turner sendromu özelliklerine sahip olabilir. Bu son hastalar 45X, 45X / 46XX veya 45X / 46XY karyotipine sahip olabilirler (92).

Bu tümörler testosteron veya östrojen üretebilir. Klinik prezentasyon, genital organların gelişimsel anormalliklerini, primer amenore veya virilizasyonu içerebilir.

Gonadoblastom, olguların yaklaşık yüzde 50'sinde olduğu gibi disgerminomla büyümüş olsa da yolk sac tümörü, immatür teratom, embriyonal karsinom veya koryokarsinom dahil olmak üzere diğer malign germ hücre bileşenleri baskın olabilir. Bu nedenle, gonadoblastomun operatif bulgusu olan, birlikte var olan malign germ hücreli tümörü olan veya olmayan tüm hastalar veya yumurtalık kitlesi veya kitleleri ve primer amenore veya genital organ anormallikleri olan genç hastalar için karyotipleme önerilmektedir. Gonadoblastom olup olmadığının belirlenmesi önemlidir, çünkü bu hastalarda gonadal neoplazi gelişimini önlemek için ooforektomi yapılmalıdır, ancak işlemin yapıldığı yaş altta yatan etiyojolojiye bağlıdır (93).

Disgerminomların büyümesi genellikle hızlıdır. Hastalar genellikle karın çevresinde genişleme, rüptürün eşlik ettiği hemoperiton veya torsiyon ağrısı ile ortaya çıkarlar. Tümör hormonal olarak aktifse menstruasyon anormallikleri oluşabilir (77).

Disgerminomlar plasental alkalın fosfataz ve laktat dehidrojenaz üreten sinsitiyotrofoblastik dev hücreler içerebilir (94). Bu belirteçlerin seri ölçümleri hastalığın izlenmesinde yararlı olabilir. Ek olarak, disgerminomların yüzde 3 ila 5'i insan koryonik gonadotropini üretir. Genel olarak, disgerminomlar alfa-fetoprotein üretmezler, ancak sınırda yükselmeler (<16 ng / ml) vaka serilerinde tanımlansa da çoğu zaman bir yolk sac elementi içeren miks germ hücreli tümör tiplerinde tarif edilir (77).

Disgerminomlu kadınların %75'inde evre I hastalık mevcuttur (95). Bilateral ovaryan tutulum, disgerminomda diğer malign oğct'lerden daha sık görülür. Kesin tanı, evreleme ve ilk tedavi için ameliyat önerilir. Kapsüler tutulum veya rüptür olmadan yumurtalıkla sınırlı tek taraflı bir neoplazm için, basit salpingo-ooforektomi yüzde 95'in üzerinde iyileştiricidir (77).

#### 2.2.2.3. Yolk sac tümörleri

Yolk sac tümörleri tüm malign oğct'lerin yüzde 14 ila 20'sini oluşturur (83). Bu neoplazmalar genellikle genç kızlarda ve kadınlarda görülür; ortalama görülme yaşı 23'tür. Hastaların üçte biri premenarş dönemdedir (96).

Histolojik olarak, bu epitelyal neoplazmalar, tek kat küboidal hücreler, retiküler stroma ve dağınık globüller ile kaplı tübüller veya boşluklardan oluşur (97). Bazı boşluklarda merkezi damarlı invajine papiller yapılar (Schiller-Duval cisimleri) bulunur (77). Yolk sac tümörleri olan hastalar sıklıkla karın ağrısı ve disgerminomlara benzer pelvik kitle ile ortaya çıkarlar. Ağrı akut olabilir ve genellikle apandisit olarak yanlış teşhis edilir. Tümör büyümesi, geniş intraperitoneal yayılım ile çok hızlı ve agresif olabilir. Serum alfa-fetoprotein düzeyleri çoğu hastada yükselir ve yükselirse tedaviye yanıtın izlenmesi ve tedavi sonrası sürveyans için yararlıdır (98). Serum laktat dehidrojenaz da yükselebilir (99).

#### 2.2.2.4. Miks germ hücreli tümörler

Bunlar iki veya daha fazla malign over germ hücreli tümör (ogct) tipine sahip tümörlerdir. En sık görülen kombinasyon disgerminom ve yolk sac tümörüdür. Tüm malign ogct'lerin yüzde 5,3'ünü oluştururlar (83). Bir disgerminom bulunduğu durumlarda, kontralateral yumurtalıkta yüzde 10 yolk sac tümörü saptanır. Neoplazmalar, mevcut doku tipine bağlı olarak laktat dehidrojenaz, alfa-fetoprotein veya insan koryonik gonadotropin (hCG) gibi tümör belirteçleri salgılayabilir (77).

#### 2.2.2.5. Poliembriyoma

Morfolojik olarak normal embriyolara benzeyen embriyoid cisimlerden oluşur. Bu malign germ hücreli neoplazm, çok nadirdir ve çoğu durumda immatür teratom gibi diğer germ hücreli elementlerle ilişkilidir. Genellikle genç kızlarda görülür ve psödupuberte bulguları ile ortaya çıkabilir. Poliembriyoma, geniş lokal infiltrasyonu ve uzak metastazı olan çok agresif bir tümördür (100). Serum insan koryonik gonadotropin ve alfa-fetoprotein konsantrasyonları yükselebilir (77).

#### 2.2.2.6. Embriyonal karsinom

Embriyonal karsinom malign ogct'lerin yüzde 4'ünü oluşturur (83). Daha yaygın görülen testisin embriyonal karsinomunu andırır ve en agresif yumurtalık malign neoplazmalarından biridir. Tanıdaki ortalama yaş 15 yaştır. Histolojik olarak, bu neoplazm epiteldir ve bu nedenle yuvalar oluşturur ve papiller veya bez benzeri yapılar oluşturabilir. Neoplastik hücrelerin yüksek proliferatif aktivitesini yansıtan birçok

atipik mitotik figür genellikle mevcuttur. Sinsityal hücrelere benzeyen çok çekirdekli dev hücreler mevcut olabilir; bunlar insan koryonik gonadotropini (hCG) üreten hücrelerdir. Embriyonal karsinomlu hastalar genellikle karın veya pelvik kitle ve karın ağrısı ile kendini gösterir (101). Bu neoplazmların çoğu hCG üretirken, bazıları da alfa-fetoprotein üretir.

#### 2.2.2.7. Koryokarsinom

Nongestasyonel koryokarsinom nadir ve oldukça malign bir Oğct türüdür. Koryokarsinomlar daha sık plental originlidirler; primer over koryokarsinomunun tahmini insidansı 369.000.000'de 1'dir. Tüm malign oğct'lerin yüzde 2,1'ini oluştururlar (83). Yumurtalık kökenli bir koryokarsinom, malign germ hücrelerinin ekstraembriyonik farklılaşmasından kaynaklanır. Bu yüksek derecede malign germ hücreli epitel neoplazmı trofoblastik yapılara doğru farklılaşır ve sıklıkla diğer malign germ hücreli elementleri içerir. Nongestasyonel over koryokarsinomu histolojik olarak gebelikle ilişkili primer gestasyonel koryokarsinom ile aynıdır (102). İki DNA analizi ile ayırt edilebilirler; Tümör içindeki paternal DNA varlığı gestasyonel (plental) bir kökene işaret eder (103).

Tüm koryokarsinomlar, genç kızlarda izoseksüel erken doğuma ve uterus kökenli düzensiz vajinal kanamaya neden olabilen insan koryonik gonadotropini (HCG) üretir. Serum hCG seviyeleri tedaviye yanıtı izlemek için faydalıdır. Gestasyonel koryokarsinomlar gibi, overde ortaya çıkanlar da akciğer, karaciğer, beyin, kemik, vajina ve diğer iç organlar dahil olmak üzere birçok farklı bölgeye erken hematojen metastaz geliştirme eğilimindedir. Gestasyonel koryokarsinomların aksine, yumurtalıkta ortaya çıkanlar nispeten kemorezistanttır (77).

### 2.2.3. Sex cord-stromal tümörler

Yumurtalık sex kord-stromal tümörleri (SCST'ler), sex kordonundan (örn. sertoli hücreli tümör, granüloza hücreli tümör) veya stromal hücrelerden (örn. fibroma, tekoma, leydig hücreli tümör) veya her ikisinden (örn. Sertoli-Leydig hücreli tümör) gelişen bir grup benign ve malign neoplazmdır. Bazı yumurtalık SCST'leri steroid hormonları, özellikle androjenler veya östrojenler üretir ve bu nedenle virilizasyon veya östrojen fazlalığı belirtileri gösterebilir (104).

Yumurtalık SCST'lerinin insidansı, epitel hücresi ve germ hücresi kökenli tümörlerin görülme insidansından daha azdır. Benign over SCST'leri over benign neoplazmalarının <math>\lt; 4\%</math>ünü, malign over SCST'leri ise over malign neoplazmalarının <math>\lt; 8\%</math>ini oluşturur. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Amerika Birleşik Devletleri ulusal kanser veri tabanında, SCST insidansı 100.000 kadın başına 0.2 dir (22, 105).

Ortalama görülme yaşı 50 yaşdır. Hastaların yüzde 12'si 30 yaşından küçük ve yüzde 57'si 30 ila 59 yaşları arasındadır. İnsidans siyahi kadınlarda beyaz kadınlardan daha yüksektir (100.000'de 0.44'e karşılık 0.18). Daha sık görülen epitelyal over malign neoplazmalarının aksine, malign SCST'lü hastaların çoğuna erken evrede hastalık teşhisi konur (105). Histolojileri genellikle düşük dereceli, lenf nodu metastazları nadir ve prognozları iyidir (106). Bununla birlikte, bazı neoplazmalar agresiftir ve letaldir.

Ovaryan karsinomlarının aksine, çoğu SCST'lerin BRCA germline mutasyonları veya meme kanserine genetik yatkınlık ile hiçbir ilişkisi yoktur. Bir istisna, ailede meme veya yumurtalık kanseri öyküsü olan kadınlarda daha sık görülen granüloza hücreli tümörlerdir (107).

Yumurtalık SCST'leri, tipik olarak granüloza hücreleri, teka hücreleri, sertoli hücreleri, leydig hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere oositleri çevreleyen özel gonadal stromaya yol açacak bölünen hücrelerden kaynaklanır. Buna karşılık, diğer iki ana ovaryan neoplazm türü, germ hücrelerinden ve over yüzeyi-fallop tüpü epitelinden kaynaklanır. Morfolojik olarak, SCST'ler granuloza, teka, sertoli veya leydig hücre farklılaşması gibi gonadal stromal farklılaşmaya sahip bazı alanlar gösterir. Fibroblastik farklılaşma gibi farklı morfolojik özellikler gösterebilirler ve

diğer stromal farklılaşma türlerini örneğin kıkırdak veya iskelet kası veya epitel farklılaşma alanlarını "heterolog elementler" içerebilirler. Bunun nedeni, bu neoplazmların ortaya çıktığı bölünen hücre popülasyonunun hala diferansiasyon kapasitesine sahip olabilmesidir (108).

SCST'li hastalar genellikle epitelyal veya germ hücreli over neoplazmları olan hastalarla aynı şekilde bulgu verir: Kitleden kaynaklanan abdominal veya pelvik semptomlar nedeniyle veya muayene veya görüntüleme de adneksal kitlenin tesadüfi bir bulgusu olarak. Semptomları nonspesifik olabilir. Bazı SCST'ler karakteristik klinik prezentasyonlara sahip olabilirler. Androjenler, östrojenler veya diğer steroid hormonları salgılayarak karakteristik bulgu verirler. Östrojen fazlalığı; anormal uterin kanama, endometriyal neoplazm veya erken menarşe neden olabilir. Hem adneksal kitle hem de anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda SCST'lerin yanı sıra primer uterus kanserinin overe metastazı, primer over malign neoplazmının endometriyal metastazı ve ayrı ayrı primer yumurtalık ve endometriyal karsinom yer alır (108).

Androjen fazlalığı hirsutizm, akne, alopesi (erkek tipi kellik), adet anormallikleri (oligomenore, amenore), klitoromegali ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon bulgularına neden olur (104, 109).

Ovaryan fibroması ve asit ve / veya plevral efüzyonu olan hastalarda Meigs sendromu olabilir (110). Sıvı birikimi muhtemelen vasküler geçirgenliği artıran vasküler endotel büyüme faktörü gibi maddelerle ilgilidir (111). Neoplazmın çıkarılması, asit ve plevral efüzyonun ortadan kaldırılmasına neden olur. Yüksek serum kanseri antijen 125 (CA 125) seviyeleri ile ilişkili olarak birkaç Meigs sendromu vakası bildirilmiştir (112). Bu nedenle ne asit ne plevral efüzyon ne de yüksek bir CA 125, pelvik kitlesi olan bir hastada mutlaka ilerlemiş bir epitelyal over karsinomunun göstergesidir. SCST alt tipleri aşağıda anlatılacaktır (108).

### 2.2.3.1.Fibroma

Fibromalar benign SCST'lerin en yaygın olanıdır ve tüm over neoplazmalarının %4'ünü oluşturur. Fibromalar neredeyse tamamen fibroblastlardan yapılıdır. Hücresel fibromalar, hafif derecede artmış hücresel yoğunluk, hafif nükleer atipi ve on büyük büyütme alanı (HPF) başına ortalama üç veya daha az mitotik aktivite gösteren bir fibroma türüdür. Bazal hücreli kanserlerle ilişkili yumurtalık fibromalarına nevoid bazal hücreli karsinom sendromu veya Gorlin sendromu denir. Gorlin sendromundan sorumlu kalıtsal germline anormalliğinin (kromozom 9 üzerindeki yamalı veya PTCH1 genindeki bir mutasyon) yumurtalık fibromalarının gelişimi ile ilişkili olup olmadığı da belirsizdir (108, 113).

Fibromalar iyi huyludur ve östrojenik veya androjenik etkileri yoktur. Genellikle postmenopozal kadınlarda ortalama 48 yaşta görülür. Karakteristik özellik olarak sert ve beyaz bir tümördür. Ultrasound görünütüsü genellikle kalsifiye olabilen ve / veya kistik dejenerasyon gösterebilen tek taraflı hiper veya hipoekoik kitle şeklindedir. Asit, vakaların %10-15'inde, hidrotoraks ise %1'inde, özellikle daha büyük lezyonlarda bulunur. Hormonal etkisi yoktur. Tumor markerı CA125 yüksektir. Bening prognoz gösterirler (114-116).

### 2.2.3.2.Tekoma

Tekomalar teka hücrelerinden oluşur ancak granüloza hücre bileşenleri de içerebilir; bu tür tümörler granüloza-teka hücre tümörleri olarak adlandırılır (117).

Granüloza hücreleri baskınsa, granüloza hücreli tümörler olarak kabul edilirler. Malign prognoz nadirdir. Genellikle östrojenik etkiler gösterir. Kötü huylu davranışlar nadirdir. Postmenopozal dönemde ortaya çıkarlar. Sarı renkli 40 santimetreye kadar genişleyen büyük kitleler olarak görülürler. Ultrasound görüntüsünde tek taraflı solid kitle olarak karşımıza çıkar. Östrojenik etkileri nedeniyle %15 endometrial hiperplazi ve %20-25 endometrial karsinom ile prezente olurlar (114-116).

#### 2.2.3.3. Fibrosarkom

Fibrosarkomlar çok nadir görülen malign over sarkomlarıdır. Agresifliği, mitoz sayısı ve anaplazi derecesi ile ilişkilidir. Hormonal etkileri genellikle yoktur. Postmenapozal dönemde ortaya çıkarlar. Lobüle kitle görünümündedirler. Ultrasonda unilateral hemoraji ve nekroz alanları içeren solid kitle görünümündedirler (114-116).

#### 2.2.3.4. Granüloza hücreli tümör

Granüloza hücreli tümörler, potansiyel olarak malign over SCST'lerinin en yaygın türüdür; tüm over malign neoplazmalarının %2-5'ini ve malign SCST'lerin %90'ını oluştururlar (118).

İki alt tip vardır: adult ve juvenil tip. Erişkin alt tipi en sık orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda (ortalama yaş 50 ila 54) görülür ve bu neoplazmaların %95'ini oluşturur. Juvenil alt tip tipik olarak ergenlikten önce gelişir ve tüm granüloza hücreli tümörlerin %5'ini içerir. Yetişkin alt tipinin granüloza hücreleri yuvarlak veya dikdörtgen, soluk, yetersiz sitoplazma ve klasik "kahve çekirdeği" şeklinde görünür. Hücreler merkezi bir boşluğun etrafında küçük kümeler veya rozetler halinde dizilebilirler. "Call-Exner cisimler" olarak adlandırılan bu düzenlemeler, ilkel foliküllere benzemektedir ve diffüz olarak mevcut olduğunda, bir mikrofolliküler örüntü oluşturmaktadır (119). Juvenil alt tip makrofolliküler veya kistik bir paterne sahiptir ve sık mitozlu immatür granüloza hücrelerinden oluşur; call-exner cisimler ve kahve çekirdeği görünümlü çekirdekler nadirdir (108).

Stroma içindeki luteinize hücreler olan teka hücreleri, vakaların yaklaşık %70'inde bulunur. Teka hücreleri zayıf bir androjen olan androstenedion üretir ve granüloza hücreleri androstenedion'u östradiole dönüştürür. Granüloza hücreli tümörlerin çoğu durgun bir büyüme paternine sahiptir. Östrojen etkileri yaygındır; androjenik etkiler de mümkündür. Prognoz, tanıdaki hastalığın evresine ve ameliyat sonrası rezidüel hastalığın varlığına bağlıdır (120).

Büyük bir tümör boyutu (10 ila 15 cm) veya tümör rüptürü varlığıyla ortaya çıkarlar. Bu tümörler metastatik potansiyele ve geç nüks eğilimine sahiptir. Ortanca nüks süresi ilk tanıdan yaklaşık dört ila altı yıl sonradır; ancak 40 yıl sonra geç nüks bildirilmiştir (121).

Prognostik önemi açısından bir dizi histolojik özellik de incelenmiştir. Erişkin neoplazmalarda hücresel atipi, yüksek mitotik indeks (10 HPF başına 4 ila 10 mitoz) ve Call-Exner cisimlerin yokluğu erken nüksün tek önemli histolojik belirleyicileridir (120, 122).

Görünüm değişkendir; genellikle büyük (ortalama çap 12 cm, ancak 30 cm kadar büyük olabilir), ten rengi veya sarı renk, yumuşak veya sert olabilirler. Genellikle tek taraflı, ekojenik, septasyonlu kistik veya solid kitle şeklinde ultrasound görünümü verir. Müsinöz bir kistadenoma benzeyebilir veya içi seröz sıvı veya pıhtılaşmış kanla dolu olabilir. Asit mevcut olabilir. Torsiyon, intraneoplazmal kanama veya hemoperitoneum ile tümör rüptürü görülebilir. Hastaların yarısından fazlasında aşırı östrojen semptomları mevcuttur. Endometrial hiperplazi / intraepitelyal neoplazi %25 ila %50 oranında görünür ve endometrial karsinom görülme oranı %5 ila %10'dur. Endometrial adenokarsinomlar genellikle erken evrededir. Virilizasyon mümkündür, ancak nadirdir (114-116).

#### 2.2.3.5. Sertoli-Leyding hücreli tümör

Sertoli-Leyding hücreli tümörler nadirdir. Dört alt tip vardır: iyi diferansiye, orta derecede diferansiye (eskiden ara diferansiye), zayıf diferansiye ve retiform. Orta derecede farklılaşmış, zayıf farklılaşmış ve retiform tipler heterolog elementlere sahip olabilir. İyi diferansiye neoplazmalar, fibröz stroma ile çevrili içi boş veya solid tübüllerden oluşur. Orta veya kötü diferansiye neoplazmalarda, artan sayıda mitoz içeren yoğun hücreli alanlar görülür. Retiform patern, rete testis ve rete ovarii'ye benzeyen papiller veya polipoid çıkıntılara sahip düzensiz dallanmış, dar, yarıklar benzeri tübüller ve kistler ağı ile karakterizedir. Bu patern hepatositik farklılaşma ve artmış serum alfa-fetoprotein seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (108, 123).

Müsinöz epitel heterolog tümörlerde en sık görülen element olmakla birlikte rabdomyoblastlar, kıkırdak, hepatoid elementler, karsinoid tümör ve nöroblastom da gözlenmiştir. Sertoli-Leyding hücreli tümörler tipik olarak iyi huyludurlar, malign davranış yüksek dereceli hastalıkta daha olasıdır (108, 124).

Androjenik etkiler yaygındır; östrojenik etkiler daha az görünür. Genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü yıllarında, yaklaşık %75'i 40 yaşın altındaki kadınlarda görülür (tanıdaki ortalama yaş 25'tir); ancak tüm yaş gruplarında görülebilir. Sarı renkte ve lobüle, pürüzsüz bir dış yüzeye sahip kitlelerdir. Retiform bileşenlerine sahip iyi diferansiye neoplazmalar genellikle yumuşak ve süngerimsi iken, zayıf diferansiye alt tiplerde kanama ve nekroz alanları olabilir. Ultrasonda genellikle büyük (maksimum çapta ortalama 16 cm, ancak >20 cm olabilir), çoğu tek taraflı ve solid, küçük kist alanları içerebilen görünümündedirler. Hastaların en az üçte birinde virilizasyon vardır. Hastaların üçte birinden daha azında aşırı östrojen belirtileri vardır (114-116).

#### 2.2.3.6.Sertoli Hücreli Tümör

Sertoli hücreli tümörler nadirdir. Tübülleri oluşturan tümör hücreleri bol miktarda eozinofilik veya vakuolasyonlu sitoplazmaya sahiptir. Bazı tümörler belirgin atipiye ve artmış mitotik indekse (10 HPF başına >5) sahiptir ve bu da daha agresif davranışlarla ilişkilidir (108).

Sertoli hücreli tümörlerin çoğu erken evrede tanı alır ve klinik olarak benign seyir gösterir. Genellikle üreme çağındaki kadınlarda görülür. 2 yaş çocuklarda ve postmenapozal dönemde de ortaya çıkabilir. Sarıdan kahverengiye değişen renklere kitle oluşturur. Genellikle tek taraflı, solid, ancak birkaç kistik bölgeye sahip olabilen ultrason görüntüleri vardır. Sertoli tümörlerinin yaklaşık yarısı fonksiyonel hormonlar üretir. En sık aşırı östrojen belirtileri gösterirler. Nadiren hem östrojenler hem de androjenler üretilir. Benign ya da malign seyir gösterebilirler (114-116).

**Tablo 2:** Pelvik kitlesi olan hastalarda maligniteyi düşündüren sonografik bulgular

Nodüler ve papiller çıkıntılara sahip solid komponent
Kalın septasyonlar (>2 ile 3 mm)
Solid komponentte güçlü doppler gösterimi
Asit varlığı (postmenopozal kadınlarda periton sıvısı ve premenopozal kadınlarda fazla miktarda periton sıvısı anormaldir)
Peritoneal kitleler, nodüller

**Referans:(125)**

### **2.3. Evreleme**

Yumurtalık kanseri cerrahi olarak evrelenir. Hastalığın histolojik olarak doğrulanması gerekir. Preoperatif bulgular, klinik veya radyolojik değerlendirmeyle histopatolojik olarak değiştirilebilecek evreyi belirler. Over kitlesinin laparotomi ve rezeksiyonu ile histerektomi evrelemenin temelini oluşturur. Omentum, mezenter, karaciğer, diyafram, pelvik ve para-aortik lenf nodları gibi tüm şüpheli bölgelerin biyopsileri gereklidir. Ameliyat sonrası son histolojik bulgular (ve varsa sitolojik bulgular) evrelemede dikkate alınmalıdır. Klinik çalışmalar toraksın rutin radyolojisini içerir. Görüntüleme çalışmaları ve serum tümör belirteçleri, tümörlerin hem başlangıç evrelemede hem de takibinde yardımcı olabilir (16, 126) (Tablo 3). Epiteyal over karsinomları gibi diğer over neoplazm tipleri de AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemine göre cerrahi olarak sınıflandırılır (127) (Tablo 4).

**Tablo 3:** Over Kanserinin Evreleme Basamakları

1. Sitolojik değerlendirme için herhangi bir serbest sıvı örnekleme
2. Serbest sıvı yoksa, salin damlatarak ve yıkama yaparak sitoloji elde edilir. (Her iki diyafram altını, cul-de-sac ve paracolic alanları irrige etmek gerekir.)
3. Tüm intraabdominal organları ve yüzeyleri sistematik olarak araştırın: Bağırsak, karaciğer, safra kesesi, diyaframlar, mezenter, omentum ve tüm periton görülmeli ve palpe edilmelidir.
4. Şüpheli bölgelerden veya yapışıklıklardan biyopsi alınmalıdır. Şüpheli alanlar yoksa, hastalık yumurtalıkla sınırlı görüldüğünde cul-de-sac, paracolic alanlar, mesane ve bağırsak mezenterinin peritonundan çoklu biyopsi alınmalıdır. Hastanın ilerlemiş hastalığı varsa bu biyopsilere gerek yoktur.
5. Diyafram biyopsisi yapılmalı veya sitoloji için kazınmalıdır.
6. Omentum transvers kolondan itibaren rezeke edilmelidir
7. Pelvik lenf nodlarını değerlendirmek için retroperiton araştırılmalıdır. Şüpheli nodlar çıkarılmalı ve frozena gönderilmelidir.
8. Para aortik lenf nodları açığa çıkarılmalı ve genişlemiş nodlar çıkarılmalıdır. İnferior mezenterik arter hizasının daha üstündeki düğümlere ellenmemelidir
9. Şüpheli lenf nodu yokluğunda, mikroskopik evre III hastalık olasılığını dışlamak için pelvik ve paraaortik düğümler yine de örneklenmelidir.
10. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılır. (Fertilite koruyucu cerrahi bazı kadınlar için bir seçenek olabilir.)

**Kaynak:** (126, 128)

**Tablo 4: AJCC , TNM Evrelemesi (127)**

<b>Yumurtalık, fallop tüpü ve primer peritoneal karsinom TNM evreleme AJCC UICC 8. baskı</b>			
<b>T kategorisi</b>	<b>FIGO evre</b>	<b>T kriterleri</b>	
TX		Primer tümörü değerlendirilemez	
T0		Primer tümör bulgusu yok	
T1	I	Tümör yumurtalıklarla (biri veya her ikisi) veya fallop tüpleriyle sınırlıdır	
T1a	IA	Tümör bir yumurtalık (kapsül intakt) veya fallop tüpü ile sınırlı, yumurtalık veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok; asit veya periton yıkamalarında malign hücre yok	
T1b	IB	Tümör hem yumurtalıklar (kapsül intakt) hem de fallop tüpleri ile sınırlıdır; yumurtalık veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok; asit veya periton yıkamalarında malign hücre yok	
T1c	IC	Tümör, aşağıdakilerden herhangi biriyle birlikte bir veya her iki yumurtalık veya fallop tüpü ile sınırlıdır:	
T1c1	IC1	Cerrahi dökülme	
T1c2	IC2	Kapsül ameliyattan önce yırtılmış veya yumurtalık veya fallop tüpü yüzeyindeki tümör	
T1c3	IC3	Asit veya periton yıkamalarında malign hücreler	
T2	II	Tümör, pelvik brim altında pelvik yayılım veya primer periton kanser ile birlikte bir veya her iki yumurtalık veya fallop tüpünü içerir	
T2a	IIA	Uterus ve / veya fallop tüpleri ve / veya yumurtalıklarda yayılım ve / veya implantlar mevcut	
T2b	IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım ve / veya implantlar	
T3	III	Tümör, pelvis dışında mikroskobik olarak doğrulanmış periton metastazı ve / veya retroperitoneal (pelvik ve / veya para-aort) lenf düğümlerine metastaz ile bir veya her iki yumurtalık veya fallop tüpü veya primer periton kanseri içerir	
T3a	IIIA2	Pozitif retroperitoneal lenf nodları olan veya olmayan mikroskobik ekstrapelvik (pelvik kenarın üstünde) periton tutulumu	
T3b	IIIB	Retroperitoneal lenf nodlarına metastazlı veya metastazsız en büyük boyutta 2 cm veya daha küçük pelvisin dışında makroskopik periton metastazı	
T3c	IIIC	Retroperitoneal lenf nodlarına metastazlı veya metastazsız en büyük boyutta 2 cm'den fazla pelvisin ötesinde makroskopik periton metastazı (her iki organın parankimal tutulumu olmadan tümörün karaciğer ve dalak kapsülüne yayılmasını içerir)	
<b>Regional lenf nodları (N)</b>			
<b>N kategorileri</b>	<b>FIGO evre</b>	<b>N kriterleri</b>	
NX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez	
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N0(i+)		Bölgesel lenf nodu (lar) da 0.2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri	
N1	IIIA1	Sadece pozitif retroperitoneal lenf nodları (histolojik olarak doğrulandı)	
N1a	IIIA1i	En büyük boyutta 10 mm'ye kadar ve dahil olmak üzere metastazı	
N1b	IIIA1ii	Metastaz en büyük boyutta 10 mm'den fazla	
<b>Uzak metastaz (M)</b>			
<b>M kategorileri</b>	<b>FIGO evre</b>	<b>M kriterleri</b>	
M0		Uzak metastaz yok	
M1	IV	Pozitif sitoloji ile plevral efüzyon dahil uzak metastaz; karaciğer veya dalak parankimal metastazı; ekstra-abdominal organlara metastaz (inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodları dahil); ve bağırsağın transmural tutulumu	
M1a	IVA	Pozitif sitoloji ile birlikte plevral efüzyon	
M1b	IVB	Karaciğer veya dalak parankimal metastazları; ekstra abdominal organlara metastazlar (inguinal lenf düğümleri ve abdominal kavite dışındaki lenf düğümleri dahil); bağırsağın transmural tutulumu	
<b>Prognostik evre grupları</b>			
<b>T olduğu zaman...</b>	<b>Ve N ...</b>	<b>Ve M ...</b>	<b>O zaman evre grubu...</b>
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T1c	N0	M0	IC
T2	N0	M0	II
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T1/T2	N1	M0	IIIA1
T3a	NX, N0, N1	M0	IIIA2
T3b	NX, N0, N1	M0	IIIB
T3c	NX, N0, N1	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	IVB

TNM: Tumor. Node. Metastasis: AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer

2014 Yılında FIGO'nun Jinekolojik Onkoloji Komitesi, yumurtalık, fallop tüpü ve periton kanserini aynı sisteme dahil ederek yumurtalık kanseri evrelemesini revize etti. Evre IC üç kategoriye ayrıldı: IC1 (cerrahi dökülme); IC2 (ameliyattan önce yırtılmış kapsül veya yumurtalık veya fallop tüpü yüzeyindeki tümör); ve IC3 (asit veya periton yıkamalarındaki malign hücreler). Güncellenmiş evreleme, intraperitoneal disseminasyon olmaksızın tek başına retroperitoneal lenf nodlarına yayılmaya dayanan Evre IIIC'nin revizyonunu içerir. Bu kategori IIIA1i (10mm $\geq$  metastaz) ve IIIA1ii (en büyük boyutta >10 mm metastaz) olarak alt bölümlere ayrılmıştır. Evre IIIA2 "pozitif retroperitoneal lenf nodu olan veya olmayan mikroskopik ekstrapelvik periton tutulumu" metastazıdır. Bu derleme, epitel kanserleri için genetik, cerrahi tedavi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin yanı sıra yumurtalık germ hücresi ve stromal malignitelerin tedavisini özetlemektedir (129).

#### **2.4. Over veya Fallop Tüpünün Yüzey Tutulumu**

Over veya fallop tüpünün yüzey tutulumu doğrudan periton boşluğuna maruz kalan neoplastik hücreler olarak tanımlanır (130). Bu genellikle over veya fallop tüpünün yüzeyinde veya bu organların yerini alan kistik bir neoplazmın dış yüzeyinde ekzofitik bir papiller tümör şeklini alır. Nadiren, yüzey tutulumu, pürüzsüz bir over tümör yüzeyinde açıkta kalan bir neoplastik epitel tabakası olabilir. Yüzey tutulumunun değerlendirilmesi, varlığı terapötik karar vermeyi etkileyebileceğinden dikkatli bir inceleme gerektirir. Evre IB (her iki over veya fallop tüpleri ile sınırlı tümör; yumurtalık veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok; asit veya periton yıkamalarında malign hücre yok, kapsül intakt) nispeten nadirdir, Evre I vakalarının yüzde 1 ila 5'i oluşturur (16, 131). Bilateral tutulumlu karsinomların üçte birinde bir tarafta genişlemiş bir yumurtalık ve diğer tarafta normal boyutta bir yumurtalık olacaktır; over veya fallop tüpü yüzeyinde tanımlanan herhangi bir tümör evreyi IC2'ye yükseltilir (132) .

## 2.5. Kapsül Ruptürü

Kapsül ruptürü, over tümör kapsülünün ruptürü ameliyat öncesi veya cerrahi olarak çıkarılması sırasında ortaya çıkabilir ve malign hücreleri periton dolaşımı yoluyla yayabilir. Bu, evreleme sistemine yansır: Evre I hastalıkta cerrahi dökülme varsa bu IC1'dir ve ameliyattan önce ruptür meydana gelmişse bu da IC2'dir. İntraoperatif kapsül ruptürü olan bir veya her iki yumurtalıkla sınırlı hastalığı olan hastalar, klinik olarak anlamlı olan IA veya IB'den IC1'e yükseltir, çünkü evre IC tipik olarak bazı histolojiler için kemoterapi ile tedavi için eşittir (10).

Preoperatif ruptür daha kötü prognoz ile ilişkili görünmektedir. Dioun ve arkadaşlarının yaptığı 18.000 hastanın yer aldığı, yüksek kaliteli gözlemsel 17 çalışmanın meta-analizi sonucu, intraoperatif over kapsülü ruptürünün, cerrahi tedavi uygulanan erken evre over kanserli kadınlarda progresyonsuz sağkalımın ve genel sağkalımın azalmasına yol açtığı görülmüştür (8). Bununla birlikte, intraoperatif ruptür prognozu ile ilgili veriler tutarsızdır ve intraoperatif ruptür ile daha kötü prognozun ruptüre bağlı olup olmadığı veya tam olarak evrelenmemiş hastalarda ilerlemiş hastalığın kaçırılmış bir teşhisine bağlı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (9, 10).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kuruk Onayı, Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri, Grupların Oluşturulması

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş, Kurulun 06.09.2021 tarih ve OMÜ KAEEK 2021/427 nolu kararı ile çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olacağına karar verilmiş, kurul onayından geçen onam formları hazırlanmıştır. Bu karar doğrultusunda çalışma kapsamını Eylül 2016 ve Eylül 2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde opere edilen, preoperatif değerlendirmede erken evre olduğu düşünülen 57 over kanser hastası oluşturmaktadır. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Kadın hasta olmak
- Yumurtalık kanseri hastası olmak
- Preoperatif değerlendirmede erken evre öngörülmesi
- Histopatoloji sonucunun malign over tümörü olarak görülmesi
- Cerrahi evreleme sonrası over tümör evresinin Evre IIIA2 ve daha erken evrede olması
- Eylül 2016 ve Eylül 2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde opere edilmek

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise;

- Erkek hasta olmak
- Bening ya da borderline yumurtalık tümörü hastası olmak
- Cerrahi evreleme sonrası Evre IIIB ve üzeri ileri evre over kanseri histopatolojisi bulunmak

- Operasyon esnasında, over dışında makroskopik tümör odağı saptamak
- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dışında bir merkezde opere edilmek
- Neoadjuvan kemoterapi almış olmak

Çalışmaya dahil edilecek hastalar retrospektif olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinin arşiv taraması yapılarak belirlenmiştir. Kriterlere uygun olan tüm hastalar toplanılmış, patoloji sonuçları değerlendirilerek over kapsül rüptürü tespit edilen 30 hasta ve karşılaştırma grubunu oluşturacak over kapsül rüptürü tespit edilmeyen, kapsül bütünlüğü bozulmamış olan 27 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

### **3.2. Hastaların Belirlenmesi**

2016 Eylül ve 2021 Eylül ayı içerisinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde malign over tümörü nedeniyle opere edilen, klinik olarak erken evre olduğu düşünülen 126 hasta incelendi. 57 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. Cerrahi sonrası evreleme ve patoloji raporlarına göre; kapsül rüptürü ve over yüzey tutulumu olmayan, intraoperatif rüptüre edilen ve over yüzey tutulumu olmayan, preoperatif rüptür olmuş ve over yüzey tutulumu gözlenen tüm hastalar retrospektif olarak incelendi. Operasyon öncesi klinik, muayene ve görüntüleme raporlarına göre erken evre olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dahil edildi

### **3.3.Yöntem**

Çalışmaya dahil edilen toplam 57 hastanın retrospektif inceleme ile; cerrahi yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, menapozal durum, tümörün histopatolojik alt tipi, cerrahi evreleme sonrası tümörün evresi, lenfovasküler invazyon varlığı, tümörün derecesi, kitlenin boyutu, omental tutulum varlığı, sitoloji pozitifliği, tümörün bilateral veya unilateral oluşu, preoperatif CA125 seviyesi verileri belirlendi. Değişkenlik gösteren bu değerler istatistiksel olarak analiz edildi.

### 3.4. İstatistiksel Analiz ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirmeler tek değişkenli ve çok değişkenli yöntemlerle gerçekleştirildi. Araştırmadan elde edilen nicel verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı, version 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Veriler sürekli değişkenler için medyan ve aralık olarak ifade edildi, ikili değişkenler sayı ve yüzde olarak rapor edildi. Tümör özelliklerinin kapsül rüptürü ile korelasyonunu belirlemek için basit lojistik regresyon analizi yapıldı.  $p < 0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.  $p < 0,01$  olan değerler ise istatistiksel olarak ileri düzeyde ve  $p < 0,001$  olan değerler ise istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı kabul edilmiştir. Değişkenlerden  $p$  değeri 0.05 'ten küçük olanlar çoklu lojistik regresyon analizine dahil edildi. Her faktörün kapsül rüptürü üzerindeki etkisi değerlendirildi.

## 4.BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 126 kadın malign over tümörü nedeniyle opere edildi. 57 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. 57 hastanın otuzunu (%52.6) over kapsül rüptürü gözlenen yirmi yedisini (%47.4) kapsül yüzeyi intakt olan hasta grubu oluşturdu. Neo-adjuvan kemoterapi almış olan kadınları ve eş zamanlı malignitesi olan hastaları dışladık.

Ameliyat edilen hastaların yaş ortalaması 51 ( dağılım 20-90) gravida ortalaması 2 (dağılım 0-10) parite ortalaması 2 ( dağılım 0-10) olarak bulundu. Hastalar vücut kitle indeksine göre gruplandırıldığında; bir (%1,8) hasta zayıf, sekiz (%14,0) hasta normal kilolu, yirmi bir (%36,8) hasta fazla kilolu ve yirmi yedi (%47,4) hastanın obezitesi olduğu görüldü. Hastaların yirmi sekizi (%49,1) premenapozal dönemde, yirmi dokuzu (%50,9) postmenapozal dönemeydi. On dokuz (%33,3) hastada seröz karsinom histopatoloji tipi, on (%17,5) hastada müsinöz karsinom, beş (%8,8) hastada berrak hücreli karsinom, yedi (%12,3) hastada endometrioid tip karsinom, dört hastada (%7) miks serömüsinöz karsinom, bir (%1,8) hastada karsinosarkom, altı (%10,5) hastada granüloza hücreli karsinom, iki (%3,5) hastada yolk-sac tümör, bir (%1,8) hastada immatür teratom, bir (%1,8) hastada malign brenner ve bir (%1,8) hastada Sertoli-Leyding hücreli karsinom histopatolojisi tespit edildi.

Cerrahi evreleme sonrası on sekiz (%31,6) hasta Evre IA, beş (%8,8) hasta Evre IB, toplam yirmi üç (%40,3) hasta Evre IC: sekiz (%14,0) hasta Evre IC1, sekiz (%14,0) hasta Evre IC2, yedi (%12,3) hasta Evre IC3 olduğu tespit edildi. Dört (%7) hasta Evre IIA, üç (%5,3) hasta Evre IIIA1(i), üç (%5,3) hasta Evre IIIA1(ii), bir (%1,8) hasta Evre IIIA2 evresinde olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalarda Evre IIB hasta tespit etmedik. .(Tablo 5 hastaların klinikopatolojik özelliklerini göstermektedir)

**Tablo 5:** Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

Özellikler	Değerler
Ortalama cerrahi yaş, ( medyan )	51(20-90)
Vücut Kitle İndeksi	
<18,5 Zayıf	1(%1.8)
18,5-24,9 Normal	8(%14.0)
25.0-29.9 Fazla Kilo	21(%36.8)
30≤ Obezite	27(%47.4)
Gravida (medyan)	2(0-10)
Parite (medyan)	2(0-9)
Menapoz	
Premenapoz	28(%49.1)
Postmenapoz.	29(%50.9)
Histopatoloji, n (%)	
Seröz ca.	19(%33.3)
Müsinöz ca.	10(%17.5)
Clearcell ca.	5(%8.8)
Endometrioid ca.	7(%12.3)
Serömüsinöz	4(%7))
Karsinosarkom	1(%1.8)
Granüloza	6(%10.5)
Yolk sac	2(%3.5)
İmmatür teratom	1(%1.8)
Malign brenner	1(%1.8)
Sertoli-Leyding	1(%1.8)
Evre, n(%)	
IA	18(%31.6)
IB	5(%8.8)
IC	
IC1	8(%14.0)
IC2	8(%14.0)
IC3	7(%12.3)

II	
IIA	4(%7)
IIB	
III	
IIIA	
IIIA1(İ)	3(%5.3)
IIIA1(İİ)	3(%5.3)
IIIA2	1(%1.8)
LVSI, n(%)	
Yok	37(%64.9)
Var	20(%35.1)
Grade, n(%)	
Grade 1	11 (% 19.3)
Grade 2-3	46 (%.80.7).
Tümör Boyutu ( medyan)	12.0(4-27cm)
Omental Tutulum	
Yok	56 (%98.2)
Var	1 (%1.8)
Sitoloji, n(%)	
Negatif	46(%80.7)
Pozitif	11(%19.3)
Overyan Tümör, n(%)	
Bilateral.	13(%22.8)
Unilateral.	44(%77.2)
Kapsül Rüptürü, n(%)	
Var	30(%52.6)
Yok	27(%47.4)
CA125, (medyan) )	115.5 (6.2-2489)

*N* numara, *LVSI* lenfovasküler invazyonn, *LN* lenf nodu

Lenfovasküler invazyon hastaların otuz yedisinde (%64,9) mevcut değildi. Yirmi (%35,1) hastada ise lenfovasküler invazyon varlığı tespit edildi. On bir (%19.3) hastanın tümör derecesi Grade I, kırk altı (%80.3) hastanın tümör derecesinin Grade 2-3 olduğu belirlendi. Ortalama tümör boyutu 12cm (dağılım 4-27cm) idi. Sadece bir (%1,8) hastada omental tutulum mevcuttu. Elli altı (%98,2) hastada ise omental tutulum yoktu.

Batın içi yıkama sitoloji sonucu kırk altı (%80,7) hastada negatif, on bir (%19,3) hastada pozitif tespit edildi. Ovaryan tümör on üç (%22,8) hastada bilateral, kırk dört (%77,2) hastada unilateraldi. Preoperatif bakılan tümör marker CA125 değerinin ortalama 115,5 U/mL (dağılım 6,2-2489 U/mL) olduğu görüldü.

Tek değişken analizinde 50 yaş ve altı hastalarda ( $p=0,599$ ), vücut kitle indeksi 25'in altında olan hastalarda ( $p=0,592$ ), omental tutulum olmayan hastalarda ( $p=0,339$ ), sitoloji negatif saptanan hastalarda ( $p=0,186$ ), unilateral tümör tespit edilen hastalarda ( $p=0,999$ ) ve CA125 seviyesi 115,5 U/mL altında olan hastalarda ( $p=0,065$ ) kapsül rüptürünün daha az olduğu görüldü ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Histolojisi epitelyal karsinom saptanan ( $p=0,318$ ) hastalarda non-epitelyal tümörler ile karşılaştırıldığında ve 12 cm'den daha küçük tümör boyutu ( $p=0,790$ ) olan hastalarda kapsül rüptür riskinin daha yüksek olduğu gözlemlendi; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinin üzerinde bulundu. LVSI yokluğunda ( $p=0,005$ ) ve Grade 1 ( $p=0,002$ ) düşük dereceli tümörlerde kapsül rüptür birlikteliği lenfovasküler invazyon varlığına ve yüksek dereceli tümörlere nazaran çok düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çok değişkenli analiz sonucunda LVSI olmaması [odds oranı (OR),4.69; 95% güven aralığı (CI), 1.20-13.80;  $p=0,026$ ] ve tümör derecesinin Grade I olması [odds oranı (OR),10.5; 95% güven aralığı (CI), 1.08-101.66;  $p=0,042$ ] over malignitesi olan hastaların kapsül rüptür riskini azaltma noktasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 6)

**Tablo 6** Kapsül rüptürü görülen over karsinomlu hastalardaki tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

	Rüptür olan olgular	Univariate analyses, p	Multivariate analyses		
			OR	CI 95%	p
Yaş (yıl)					
≤50	12/25 (%48.0)	0.599			
>50	18/32 (%56.3)				
BMI					
<25	4/9 (%44.4)	0.592			
≥25	26/48 (%54.2)				
Histoloji					
Epitelyal	26/46 (%56.5)	0.318			
Non – epitelyal	4/11 (%36.4)				
Omental Tutulum					
Yok	29/56 (%51.8)	0.339			
Var	1/1 (%100.0)				
LVSI					
Yok	14/37 (%37.8)	<b>0.005</b>	4.69	1.20-18.30	<b>0.026</b>
Var	16/20 (%80.0)				
Grade					
1	1/11 (%9.1)	<b>0.002</b>	10.50	1.08- 101.66	<b>0.042</b>
2-3	29/46 (63.0)				
Tm boyutu					
<12 cm	14/25 (%56.0)	0.790			
≥12 cm	16/32 (%50.0)				
Sitoloji					
Negatif	22/46 (%47.8)	0.186			
Pozitif	8/11 (%72.7)				
Overde tümör varlığı					
Unilateral	23/44 (%52.3)	0.999			
Bilateral	7/13 (%53.8)				
Ca125					
<115.5 cm	11/28 (%39.3)	0.065			
≥115.5 cm	19/29 (%65.5)				

## 5. TARTIŞMA

Over tümörlerinde kapsül rüptürünün meydana gelmesinin hastalısız sağkalım ve prognoz üzerine olumsuz etkisi yayınlaşmış çalışmalarla tespit edilmiştir (14). Literatürdeki yayınlar erken evre epitelyal over tümörlerini dahil etmiş ve bunun üzerinden sonuçlar ortaya koymuştur (15, 133). Bizim çalışmamız tüm over tümörlerini kapsamakta ve histolojik alt tiplerini literatürdeki görölme sıklığı ile homojen içermektedir. Tüm tümörlere tam bir cerrahi evreleme prosedürü uygulanmıştır ve neoadjuvan tedavi alan hastalar hatalı sonuçlara yol açabilmesi nedeniyle dahil edilmemiştir.

Bu retrospektif tek merkezli çalışmada tüm klinik olarak erken evre over tümörlerinin rüptürünü predikte eden faktörleri analiz ettik. Preoperatif ve intraoperatif rüptür ayırt etmeksizin tüm rüptüre olguları kapsülü intakt tespit edilen hastalarla karşılaştırdık. Çünkü Kim ve ark. kapsül rüptürünün prognoz üzerine etkisini araştırmak için Mayıs 2011'e kadar PubMed, Embase ve Cochrane Kütüphane arşivini tarayarak ve 2382 hasta da dahil olmak üzere 9 uygun çalışma üzerinde retrospektif bir meta analiz yaptığı kapsamlı çalışma sonucunda preoperatif tutulumun, inraoperatif rüptür saptanan ve kapsül rüptürü gözlenmeyen hastalara nazaran progresyonsuz sağkalımı azalttığı biliyorduk (9). Biz farklı olarak rüptür çeşitlerinin prognozdaki birbirlerine olan farklıları üzerinde durmak yerine rüptüre neden teşkil eden ana unsurları araştırmak istedik.

Operasyon öncesi değerlendirme ile erken evre olduğunu düşündüğümüz toplam elli yedi hastanın AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemine göre (127) cerrahi evreleme sonrası: on sekiz (%31,6) hasta Evre IA, beş (%8,8) hasta Evre IB, sekiz (%14,0) hasta Evre IC1, sekiz (%14,0) hasta Evre IC2, yedi (%12,3) hasta Evre IC3, dört (%7) hasta Evre IIA, üç (%5,3) hasta Evre IIIA1(i), üç (%5,3) hasta Evre IIIA1(ii), bir (%1,8) hasta Evre IIIA2 evresinde olduğu gördük. Tüm evrelerde, kapsül rüptürü olmamasını daha az nüks ve hastalısız sağkalım ile ilişkilendirdik. Bunu literatürdeki benzer çalışmalara dayanarak yaptık (134).

Elli bir yaş ve üzerindeki hastalarda ve vücut kitle indeksine göre fazla kilolu ve obezitesi olan hastalarda kapsül rüptürünün daha fazla görüldüğünü tespit ettik ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Her iki grubu da daha sık nüks ve kötü prognoz seyri ile ilişkilendiriyoruz ve tedavi planlanırken göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

Çalışmamızdaki kaliteli yönlerden biri tüm malign tümör histolojik tiplerini omental tutulumu, lenfovasküler invazyon varlığını, tümörün derecesini, boyutunu, batın içi yıkama sitolojisini, tümörün bilateralitesini ve tümör marker CA125 olmak üzere kapsamlı değerlendirmeler içeren vakalar olmasıdır. İstatistiksel değerlendirmeye dahil edilmese de bir diğer özelliği postop kemoterapi tedavisi uygun görülen hastaların platin bazlı rejimler almasıdır. Epitelyal over tümörleriyle sınırlandırılmayıp tüm tümör tiplerinin dahil edilmesi nedeniyle toplanan hastalardaki rüptür izlenen ve izlenmeyen hasta oranlarımız literatürdeki diğer çalışmaların verileriyle kısmi farklılık göstermiştir. Dioun ve ark. yaptığı PubMed, MEDLINE, EMBASE (Elsevier), ClinicalTrials.gov ve Scopus (Elsevier) datalarını 11 Ağustos 2020'ye kadar aradığı erken evre epitelyal over kanserli hastalarda over kapsülü rüptürü ile kapsül intakt olan hastaların sağkalım sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarında (% 62.6) hastada kapsül intakt; (%33.7) hastada erken evre over kanseri nedeniyle intraoperatif kapsül rüptürü tespit edildi (8). Bizim çalışmamızda ise sadece Evre I hastalar değil Evre IIIA2'ye kadar hastalar dahil edilmiş olup hastaların %52'sinde kapsül rüptüre, %47.4'ünde kapsül intakt gözlemlendi.

Kapsül rüptürüne nelerin sebep olabileceğini araştırırken literatürde kapsül rüptürü ile ilgili yapılan çalışmaları inceledik; rüptürün tipleri, rüptürün sağ kalım ve prognoz üzerine etkisi, intraoperatif rüptürü önlemek için yöntemler, rüptür sonrası tedavide kemoterapi ihtiyacı yönünden incelemeler ve araştırmalar yapılmış olmasına rağmen rüptürü predikte eden klinikopatolojik faktörler üzerine yapılmış bir çalışma bulamadık (8, 10, 14, 135-137). Bu ihtiyaç üzerine biz rüptürü predikte eden faktörleri araştırmak amacıyla hipotez odaklı birkaç soru geliştirdik. İlk olarak epitelyal tümörler ile non-epitelyal tümörler arasında rüptür açısından bir fark var mıdır? İkinci olarak omental tutulum varlığı rüptür için sebep midir yoksa sonuç mudur? Üçüncüsü lenfovasküler invazyon varlığı rüptürü öngörebilir mi? Dördüncüsü tümör boyutu

rüptür için bir etken midir? Batın içi yıkama sitolojisinin negatifliği rüptür olmadığını gösterir mi? Tümör bilaterale mutlak kapsül rüptüre olmuş mudur? Ve son olarak CA125 seviyesi yükseldikçe rüptür ihtimali artar mı? Çalışmamızda tüm hastalara intraoperatif frozen çalışıldı. Genç hastalarda fertilitate koruyucu cerrahi öncelikli tercih edildi. Tüm hastalara maksimal veya optimal debulking cerrahisi yapılmış olmasına özen gösterildi. Çalışmamızın zayıf kalan kısmı ise preoperatif ve intraoperatif rüptür ayırt etmeksizin tüm tümör rüptür tiplerini dahil etmemizdi.

Kapsül rüptürünü nelerin predikte edeceği ile ilgili iki makul sonuç öneriyoruz. Birincisi lenfovasküler invazyon varlığı durumunda kapsül rüptürünün eşlik etme ihtimali invazyon olmamasına kıyasla daha yüksektir. Lenfovasküler invazyon olmayan hastaların çoğunda kapsül rüptüründe yoktu ve bu birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulduk [ odds oranı (OR),4.69; 95% güven aralığı (CI), 1.20-13.80;  $p=0,026$  ]. Çalışma sonucumuza göre evreleme cerrahisi sonrası lenfovasküler invazyon varlığı durumuna %80 kapsül rüptürü eşlik edeceğinin öngörülmesi ve tedavi seçiminde buna dikkat edilmesini öneriyoruz. Çünkü biliyoruz ki tümör batın içine döküleceği için kapsül rüptürü, evreyi IC'ye yükseltir ve Evre IC tipik olarak bazı histolojiler için kemoterapi ile tedavi için eşik evredir (10).

İkinci sonuç ise eğer tümör derecesi düşük ise bu tümörlerde kapsül rüptürü gözlenme oranının yüksek dereceli tümörlere kıyasla çok düşük olduğu sonucunu bulduk. Bu ilişki de yine istatistiksel olarak anlamlıydı [ odds oranı (OR),10.5; 95% güven aralığı (CI), 1.08-101.66;  $p=0,042$  ] (Tablo 6) Kim ve ark. tarafından yapılan çalışma sonucunda da tümör farklılaşması dereceleri karşılaştırıldığında , intraoperatif rüptürü olan hastalar, rüptürü olmayan hastaların tümörlerine göre daha sık Grade 2 veya Grade 3 hastalık gösterdi (9). Bu bizim çalışmamızla uyumluydu. Bu sonuçlarla erken evrede de olsa yüksek dereceli tümörlerde kapsül rüptür ihtimalinin artacağını ve bununla kötü prognoz ile ilişkili olduğunun göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

Çalışmamızda epitelyal tümörlerde rüptür görülme oranının non-epitelyal tümörlerden daha yüksek olduğu sonucuna ulaştık; ama bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ( $p=0.318$ ). Kim ve ark. sadece epitelyal tümörleri karşılaştıran çalışmasında histolojik olarak müsinöz adenokarsinomun intraoperatif rüptürü olan hastalarda rüptürü olmayanlara göre daha az oranda görüldüğü sonucuna ulaştı,

preoperatif tutulumu olan hastalarda da intraoperatif rüptürü olanlara göre daha az sıklıkta görüldü. Bununla birlikte, intraoperatif rüptür ile kapsül intakt olan hastalar ve preoperatif tutulum gözlenen hastalar arasında seröz, endometrioid ve berrak hücreli karsinom histolojik tipi oranlarında farklılık yoktu (9).

Matsuo ve ark. yaptığı yine epitelyal tümörler tiplerinin karşılaştırıldığı çalışmada berrak hücreli histoloji tipi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek intraoperatif kapsül rüptürü riskine (%57.3) sahipti, bunu endometrioid (%48.8), seröz (%41.8) ve müsinöz (%32.0) histolojiler izledi ( $p < .001$ ) (14). İki çalışma sonucunda da müsinöz tümör ile rüptür birikteliğinin düşük yüzdede olması benzerdi. Biz ise çalışmamızda epitelyal tipler arasındaki orana değil non-epitelyaller ile karşılaştırmasına baktık ve literatürde bunun örneğini bulamadık. Epitelyal tümör histolojik alt tiplerinin kapsül rüptürü ile birikteliğine göre sıralamasına baktığımızda ise en yüksek berrak hücreli tip (%100) , sonra seröz karsinom (%63), sonra endometrioid tip (%57) sonra müsinöz (%40) ve bunları en son olarak serömüsinöz (%25) karsinom izlemesi dikkatimizi çekti. Bu sonuçlarda literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumluydu (138).

Çalışmamızda tümör boyutu 12 cm altında olan hastalardaki kapsül rüptürü birikteliğini, 12cm ve üzerindeki tümörlerin kapsül rüptürü ile olan birikteliğinden daha yüksek oranda olduğunu bulduk (sırasıyla, %56 ve %50). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,79$ ). Çalışmaya dahil edebildiğimiz hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle istatistik analizinin bu sonucu vermiş olabileceğini düşünüyoruz; ancak tümör boyutunun artmasının kapsül rüptürü ile doğru orantılı olmadığını bilmesine de dikkat çekmek istiyoruz. Tümörün unilateral veya bilateral olması durumunda kapsül rüptür oranları birbirine benzer sonuçlandı (sırasıyla, %52.3 ve %53.8) ve bu faktör üzerinden rüptürü öngörebilmek adına anlamlı bir sonuca ulaşamadık.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızın bir tanesinde mikroskobik omental tutulum mevcuttu ve bu hastanın tümör kapsül bütünlüğü bozulmuştu. Omental tutulum olmayan hastalarımızın ise (%51.8) yaklaşık yarısında kapsül rüptürü izlendi. Bu verilerle istatistiksel olarak anlamlı olmasa da omental tutulumun olduğu vakalarda batın içerisine dökülen tümör hücreleri olduğunu ve bunun öncesinde kapsül bütünlüğünün de bozulmuş olmasının anlamlı olacağı yorumunu yapıyoruz.

Batın içi yıkama sitoloji sonuçlarıyla kapsül rüptür birlikteliğine baktığımızda ise sitolojinin negatif olmasının kapsül bütünlüğü ya da sitolojinin pozitif olmasının kapsül rüptürü anlamına gelmediği sonucuna ulaştık. Sitoloji pozitif tespit ettiğimiz hastalarda kapsül rüptürü görülme ihtimali daha fazlaydı (%72.7) ama bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildi ( $p=0,186$ ). CA125 düzeylerine baktığımızda ise 115,5 U/mL altında kapsül rüptürü daha az görüldü ( $p=0,065$ ). İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde olmasa da biz bu sonucu klinik yaklaşımda rüptür öngörüsünde yön gösterecek bir veri olarak değerlendirdik ve preoperetaif muayenede dikkat edilmesini öneriyoruz.

Genel olarak bu çalışmada, tümörde lenfovasküler invazyon yoksa ( $p=0,005$ ) ve düşük dereceli ( $p=0,002$ ) ise bu tümörde rüptür görülme ihtimali çok düşüktür ve prognoz iyi seyredecektir sonucuna ulaşıyoruz. Ayrıca patoloji sonucu yüksek dereceli ve/veya lenfovasküler invazyon varlığından bahsediyorsa kapsül rüptür ihtimalinin arttığı, tümör yüzeyinin dikkatle incelenmesi gerektiği ve tedavi rejimi seçiminde bu durumun göz önünde bulundurulmasını ve bu hastalarda batın içerisine tümörün dökülme ihtimali dolayısıyla nüks ve progresyon açısından daha dikkatli takip edilmesini öneriyoruz. Bu hem hastaya hem de onkoloğa, erken evre vakalarda bile bu hastalığın öneminin bir hatırlatıcısı olarak hizmet etmelidir.

Kapsül intakt olarak raporlanmış olsalar dahi lenfovasküler invazyon mevcut olan ve yüksek dereceli tümörlerde nüks ve sağkalım yönünden çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Over kanseri olan hastalarda pelvik muayene, TVUS görüntüsünde kitlenin tek veya çift taraflı olması ile kapsül rüptürünü öngörmek mümkün görünmemektedir. Düşünülenin aksine kitle boyutunun küçük olması da kapsülün intakt izleneceği sonucunu vermemiştir. Bu duruma bir diğer açıdan bakıyoruz ve cerrah olarak büyük kitlelerde daha temkinli yaklaşım daha geniş sahada çalışmayı tercih ederken, gerek kozmetik kaygı nedeniyle küçük insizyon açılması ve dar ekartasyon, gerekse de kitlenin küçük boyutta olmasının verdiği güven ile nazik ve dikkatli yaklaşımdan uzaklaşılmasının, küçük kitlelerdeki rüptür oranını artırdığını düşünüyoruz ve bir özeleştirici olarak kabul ediyoruz. Operasyon öncesi verilerde: elli yaşından büyük hastalar, vücut kitle indeksi 25 ve üzerinde olan kilolu ve obezitesi olan hastalar, CA125 seviyeleri 115,5 U/mL ve üzeri tespit edilen hastalar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde olmasa da kapsül rüptürünü öngörebileceğimiz hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu değerlerin klinik ve muayene esnasında göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz. Cerrahi evreleme sonrasında ise makroskopik tespit edilebilen bir kapsül bütünlük bozulması olmasa da patolojik olarak lenfovasküler invazyon varlığından bahsediliyorsa ve tümör yüksek dereceli ise patolojiler tarafından kapsül bütünlüğünün daha dikkatli değerlendirilmesinin önemini belirtmek istiyoruz. LVSI varlığını ve tümör derecesinin Grade 2-3 olmasını ise kapsül rüptür riskini artıran bağımsız faktörler olarak bulduk ve bu sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tespit ettik.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kurman, Robert J., & Shih, I. M. (2010). The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer- a Proposed Unifying Theory. *The American Journal of Surgical Pathology*, 34(3), 433. <https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E3181CF3D79>
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:212–236.
3. Berek JS, Friedlander M, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*, 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015:464–529.
4. Berek, J. S., Kehoe, S. T., Kumar, L., & Friedlander, M. (2018). Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 59–78. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12614>
5. Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2005;45:211–214.
6. Farghaly, S. A. (2009). Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 114(1), 171–172. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181ac3dee>
7. Mutch, D. G., & Prat, J. (2014). 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecologic Oncology*, 133(3), 401–404. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2014.04.013>
8. Dioun, Shayan, Wu, J., Chen, L., Kaplan, S., Huang, Y., Melamed, A., Gockley, A., St Clair, C. M., Hou, J. Y., Tergas, A. I., Khoury-Collado, F., Machida, H., Mikami, M., Matsuo, K., Hershman, D. L., & Wright, J. D. (2021a). Intraoperative Rupture of the Ovarian Capsule in Early-Stage Ovarian Cancer: A Meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 138(2), 261–271. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004455>

9. Kim, H. S., Ahn, J. H., Chung, H. H., Kim, J. W., Park, N. H., Song, Y. S., Lee, H. P., & Kim, Y. B. (2013b). Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 39(3), 279–289. <https://doi.org/10.1016/J.EJSO.2012.12.003>
10. Shimizu, D., Sato, N., Sato, T., Makino, K., Kito, M., Shirasawa, H., Kumagai, J., & Terada, Y. (2015). Impact of adjuvant chemotherapy for stage I ovarian carcinoma with intraoperative tumor capsule rupture. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(3), 432–439. <https://doi.org/10.1111/JOG.12551>
11. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for ovarian cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:588–594.
12. J. Carlson, K. (2021a). *Screening for ovarian cancer - potential benefits-UpToDate*. [https://www.uptodate.com/contents/screening-for-ovarian-cancer?search=OVARIANMECANISMA&source=search\\_result&selectedTitle=10~150&usage\\_type=default&display\\_rank=10](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-ovarian-cancer?search=OVARIANMECANISMA&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10)
13. J. Carlson, K. (2021b). *Screening for ovarian cancer - summary and recommendation-UpToDate*. [https://www.uptodate.com/contents/screening-for-ovarian-cancer?search=ovariancancer&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-ovarian-cancer?search=ovariancancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
14. Matsuo, K., Machida, H., Yamagami, W., Ebina, Y., Kobayashi, Y., Tabata, T., Kaneuchi, M., Nagase, S., Enomoto, T., & Mikami, M. (2019). Intraoperative Capsule Rupture, Postoperative Chemotherapy, and Survival of Women With Stage I Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 134(5), 1017. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003507>

15. Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller Jr AF, Nikrui N, Eichhorn JH, Rice LW. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. *Obstet Gynecol* 1994;84:1–7.
16. HEINTZ, A., ODICINO, F., MAISONNEUVE, P., QUINN, M., BENEDET, J., CREASMAN, W., NGAN, H., PECORELLI, S., & BELLER, U. (2006). Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 95 Suppl 1(SUPPL. 1)*. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(06\)60033-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60033-7)
17. Cunningham, F. G. (2015). maternal anatomy. In S. Leveno, Kenneth Bloom (Ed.), *Williams Obstetric* (p. 29).
18. Lauri Hochberg, M. S. H. (2021). *Types of adnexal masses - UpToDate*. [https://www.uptodate.com/contents/types-of-adnexal-masses?search=female reproductive anatomy&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/types-of-adnexal-masses?search=female%20reproductive%20anatomy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
19. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition, 8th ed*, Saunders, Philadelphia 2009
20. <https://www.uptodate.com/contents/surgical-female-pelvic-anatomy-uterus-and-related-structures/contributors>. (n.d.). *Surgical female pelvic anatomy: Uterus and related structures - UpToDate*. Retrieved December 3, 2021, from <https://www.uptodate.com/contents/surgical-female-pelvic-anatomy-uterus-and-related-structures>
21. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3)*, 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>

22. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Accessed on September 24, 2019)
23. <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-clinical-features-and-diagnosis/contributors>. (n.d.). *Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Clinical features and diagnosis* - *UpToDate*. Retrieved December 2, 2021, from [https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-clinical-features-and-diagnosis?search=ovarian tumor&topicRef=3204&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-clinical-features-and-diagnosis?search=ovarian-tumor&topicRef=3204&source=see_link)
24. Adhikari M.Laura, H. L. A. (2021). *Pathology Outlines - WHO classification*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>
25. Beral, V. (2001). The epidemiology of ovarian cancer. *Methods in Molecular Medicine*, 39(C), 29–38. <https://doi.org/10.1385/1-59259-071-3:3>
26. Cannistra, S. A. (2009). Cancer of the Ovary. [Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMra041842](http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMra041842), 351(24), 2519–2529. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA041842>
27. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, IARC Press, Lyon, France 2003. p.117
28. Singer, G., Oldt, R., Cohen, Y., Wang, B. G., Sidransky, D., Kurman, R. J., & Shih, I. M. (2003). Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(6), 484–486. <https://doi.org/10.1093/JNCI/95.6.484>
29. Kurman, Robert J., Vang, R., Junge, J., Hannibal, C. G., Kjaer, S. K., & Shih, I. M. (2011). Papillary Tubal Hyperplasia. The Putative Precursor of Ovarian Atypical Proliferative (Borderline) Serous Tumors, Noninvasive Implants and Endosalpingiosis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 35(11), 1605. <https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E318229449F>

30. Batt, R. E., & Yeh, J. (2013). Müllerianosis: Four developmental (embryonic) müllerian diseases. *Reproductive Sciences*, 20(9), 1030–1037. <https://doi.org/10.1177/1933719112472736>
31. Köbel, M., Kalloger, S. E., Huntsman, D. G., Santos, J. L., Swenerton, K. D., Seidman, J. D., & Gilks, C. B. (2010). Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, 29(3), 203–211. <https://doi.org/10.1097/PGP.0B013E3181C042B6>
32. Kurman, R. J. (2013). Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 1(SUPPL.10). <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDT463>
33. Rendi, M. H. (2021). *Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Histopathology - UpToDate*. Uptodate. [https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-histopathology?search=Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Histopathology&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=d](https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-histopathology?search=Epithelial%20carcinoma%20of%20the%20ovary,%20fallopian%20tube,%20and%20peritoneum:Histopathology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=d)
34. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett RM (Eds), Springer, New York 2011
35. Li, Jie, Fadare, O., Xiang, L., Kong, B., & Zheng, W. (2012). Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *Journal of Hematology & Oncology*, 5. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-8>
36. *Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Histopathology -Hgsc immunophenotype UpToDate*. (2021). [https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-histopathology?search=hgsc&source=search\\_result&selectedTitle=1~2&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-histopathology?search=hgsc&source=search_result&selectedTitle=1~2&usage_type=default&display_rank=1)

37. Hennessey, B. T. J., Timms, K. M., Carey, M. S., Gutin, A., Meyer, L. A., Flake, D. D., Abkevich, V., Potter, J., Pruss, D., Glenn, P., Li, Y., Li, J., Gonzalez-Angulo, A. M., McCune, K. S., Markman, M., Broaddus, R. R., Lanchbury, J. S., Lu, K. H., & Mills, G. B. (2010). Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(22), 3570–3576. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2997>
38. Herrington, C. S., & McCluggage, W. G. (2010). The emerging role of the distal Fallopian tube and p53 in pelvic serous carcinogenesis. *Journal of Pathology*, 220(1), 5–6. <https://doi.org/10.1002/PATH.2630>
39. Willner, J., Wurz, K., Allison, K. H., Galic, V., Garcia, R. L., Goff, B. A., & Swisher, E. M. (2007). Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types. *Human Pathology*, 38(4), 607–613. <https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2006.10.007>
40. Gershenson, D. M., Sun, C. C., Lu, K. H., Coleman, R. L., Sood, A. K., Malpica, A., Deavers, M. T., Silva, E. G., & Bodurka, D. C. (2006). Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstetrics and Gynecology*, 108(2), 361–368. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000227787.24587.D1>
41. Gershenson, D. M., Sun, C. C., Bodurka, D., Coleman, R. L., Lu, K. H., Sood, A. K., Deavers, M., Malpica, A. L., & Kavanagh, J. J. (2009). Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecologic Oncology*, 114(1), 48–52. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2009.03.001>
42. Malpica, A., Deavers, M. T., Tornos, C., Kurman, R. J., Soslow, R., Seidman, J. D., Munsell, M. F., Gaertner, E., Frishberg, D., & Silva, E. G. (2007). Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31(8), 1168–1174. <https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E31803199B0>

43. Ahn, G., Folkins, A. K., McKenney, J. K., & Longacre, T. A. (2016). Low-grade Serous Carcinoma of the Ovary: Clinicopathologic Analysis of 52 Invasive Cases and Identification of a Possible Noninvasive Intermediate Lesion. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(9), 1165–1176. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000693>
44. Singer, G., Stöhr, R., Cope, L., Dehari, R., Hartmann, A., Cao, D. F., Wang, T. L., Kurman, R. J., & Shih, I. M. (2005). Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(2), 218–224. <https://doi.org/10.1097/01.PAS.0000146025.91953.8D>
45. Seidman, J. D., & Kurman, R. J. (n.d.). *Pathology of ovarian carcinoma*. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(03\)00061-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(03)00061-3)
46. Tothill, R. W., Tinker, A. V., George, J., Brown, R., Fox, S. B., Lade, S., Johnson, D. S., Trivett, M. K., Etemadmoghadam, D., Locandro, B., Traficante, N., Fereday, S., Hung, J. A., Chiew, Y. E., Haviv, I., Gertig, D., Defazio, A., & Bowtell, D. D. L. (2008). Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 14(16), 5198–5208. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0196>
47. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, 5th ed, IARC, 2020. Vol
48. Ramalingam, P. (2016). Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 30(2), 166–176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26892153/>

49. Catasús, L., Bussaglia, E., Rodríguez, I., Gallardo, A., Pons, C., Irving, J. A., & Prat, J. (2004). 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 carcinomas. *Human Pathology*, 35(11), 1360–1368. <https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2004.07.019>
50. Palacios, J., & Gamallo, C. (1998). Mutations in the  $\beta$ -Catenin Gene (CTNNB1) in Endometrioid Ovarian Carcinomas. *Cancer Research*, 58(7). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9537226/>
51. Gras E, Catasus L, Argüelles R, et al. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* 2001; 92:2829.
52. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000; 88:2584.
53. Chan, J. K., Teoh, D., Hu, J. M., Shin, J. Y., Osann, K., & Kapp, D. S. (2008). Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecologic Oncology*, 109(3), 370–376. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2008.02.006>
54. Tan, D. S. P., & Kaye, S. (2007). Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *Journal of Clinical Pathology*, 60(4), 355–360. <https://doi.org/10.1136/JCP.2006.040030>
55. Kurian, A. W., Balise, R. R., McGuire, V., & Whittemore, A. S. (2005). Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecologic Oncology*, 96(2), 520–530. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2004.10.037>

56. Yamamoto, S., Tsuda, H., Takano, M., Hase, K., Tamai, S., & Matsubara, O. (2008). Clear-cell adenofibroma can be a clonal precursor for clear-cell adenocarcinoma of the ovary: a possible alternative ovarian clear-cell carcinogenic pathway. *The Journal of Pathology*, 216(1), 103–110. <https://doi.org/10.1002/PATH.2386>
57. Lee, S., Garner, E. I. O., Welch, W. R., Berkowitz, R. S., & Mok, S. C. (2007). Over-expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in ovarian clear cell carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 106(2), 311–317. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2007.03.041>
58. Kato, N., Sasou, S. I., & Motoyama, T. (2006). Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 19(1), 83–89. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.3800492>
59. Amemiya, S., Sekizawa, A., Otsuka, J., Tachikawa, T., Saito, H., & Okai, T. (2004). Malignant transformation of endometriosis and genetic alterations of K-ras and microsatellite instability. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 86(3), 371–376. <https://doi.org/10.1016/J.IJGO.2004.04.036>
60. Cai, K. Q., Albarracin, C., Rosen, D., Zhong, R., Zheng, W., Luthra, R., Broaddus, R., & Liu, J. (2004). Microsatellite instability and alteration of the expression of hMLH1 and hMSH2 in ovarian clear cell carcinoma. *Human Pathology*, 35(5), 552–559. <https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2003.12.009>
61. Riopel, M. A., Ronnett, B. M., & Kurman, R. J. (1999). Evaluation of Diagnostic Criteria and Behavior of Ovarian Intestinal-Type Mucinous Tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, 23(6), 617–635. <https://doi.org/10.1097/00000478-199906000-00001>
62. Lee, K. R., & Scully, R. E. (2000). Mucinous Tumors of the Ovary. *The American Journal of Surgical Pathology*, 24(11), 1447–1464. <https://doi.org/10.1097/00000478-200011000-00001>

63. Young, R. H., Gilks, C. B., & Scully, R. E. (1991). Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *The American Journal of Surgical Pathology*, 15(5), 415–429. <https://doi.org/10.1097/00000478-199105000-00001>
64. McKenney, J. K., Soslow, R. A., & Longacre, T. A. (2008). Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: Morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *American Journal of Surgical Pathology*, 32(5), 645–655. <https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E31815B486D>
65. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. Am J Surg Pathol 1999; 23:617.
66. Vang, R., Gown, A. M., Barry, T. S., Wheeler, D. T., Yemelyanova, A., Seidman, J. D., & Ronnett, B. M. (2006). Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 30(9), 1130–1139. <https://doi.org/10.1097/01.PAS.0000213281.43036.BB>
67. Vang, R., Gown, A. M., Wu, L. S. F., Barry, T. S., Wheeler, D. T., Yemelyanova, A., Seidman, J. D., & Ronnett, B. M. (2006). Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 19(11), 1421–1428. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.3800698>

68. Mayr, D., Hirschmann, A., Löhrs, U., & Diebold, J. (2006). KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecologic Oncology*, *103*(3), 883–887. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2006.05.029>
69. Kurman, Robert J., & Shih, I. M. (2008). Pathogenesis of Ovarian Cancer. Lessons from Morphology and Molecular Biology and their Clinical Implications. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, *27*(2), 151. <https://doi.org/10.1097/PGP.0B013E318161E4F5>
70. Ali, R. H., Seidman, J. D., Luk, M., Kalloger, S., & Gilks, C. B. (2012). Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant brenner tumor. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, *31*(6), 499–506. <https://doi.org/10.1097/PGP.0B013E31824D7445>
71. Cuatrecasas, M., Catusus, L., Palacios, J., & Prat, J. (2009). Transitional cell tumors of the ovary: A comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of brenner tumors and transitional cell carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*, *33*(4), 556–567. <https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E318188B84C>
72. Riedel, I., Czernobilsky, B., Lifschitz-Mercer, B., Roth, L. M., Wu, X. R., Sun, T. T., & Moll, R. (2001). Brenner tumors but not transitional cell carcinomas of the ovary show urothelial differentiation: immunohistochemical staining of urothelial markers, including cytokeratins and uroplakins. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, *438*(2), 181–191. <https://doi.org/10.1007/S004280000315>
73. Silasi, D. A., Illuzzi, J. L., Kelly, M. G., Rutherford, T. J., Mor, G., Azodi, M., & Schwartz, P. E. (2008). Carcinosarcoma of the ovary. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, *18*(1), 22–29. <https://doi.org/10.1111/J.1525-1438.2007.00948.X>

74. Mano, M. S., Rosa, D. D., Azambuja, E., Ismael, G., Braga, S., D'Hondt, V., Piccart, M., & Awada, A. (2007). Current management of ovarian carcinosarcoma. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 17(2), 316–324. <https://doi.org/10.1111/J.1525-1438.2006.00760.X>
75. Tewari, K., Cappuccini, F., Disaia, P. J., Berman, M. L., Manetta, A., & Kohler, M. F. (2000). Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstetrics and Gynecology*, 95(1), 128–133. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00470-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00470-6)
76. Zalel, Y., Piura, B., Elchalal, U., Czernobilsky, B., Antebi, S., & Dgani, R. (1996). Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 55(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(96\)02719-1](https://doi.org/10.1016/0020-7292(96)02719-1)
77. Gershenson, D. M. (n.d.). *Ovarian germ cell tumors: Pathology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate*. Retrieved December 10, 2021, from [https://www.uptodate.com/contents/ovarian-germ-cell-tumors-pathology-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Ovarian germ cell tumors: Pathology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~4](https://www.uptodate.com/contents/ovarian-germ-cell-tumors-pathology-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Ovarian%20germ%20cell%20tumors:%20Pathology,%20epidemiology,%20clinical%20manifestations,%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~4)
78. Ayhan, A., Bukulmez, O., Genc, C., Karamursel, B. S., & Ayhan, A. (2000). Mature cystic teratomas of the ovary: case series from one institution over 34 years. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 88(2), 153–157. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(99\)00141-4](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(99)00141-4)
79. Caspi, B., Lerner-Geva, L., Dahan, M., Chetrit, A., Modan, B., Hagay, Z., & Appelman, Z. (2003). A possible genetic factor in the pathogenesis of ovarian dermoid cysts. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 56(4), 203–206. <https://doi.org/10.1159/000074755>

80. Hackethal, A., Brueggmann, D., Bohlmann, M. K., Franke, F. E., Tinneberg, H. R., & Münstedt, K. (2008). Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *The Lancet. Oncology*, *9*(12), 1173–1180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70306-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70306-1)
81. Talerman A. Germ cell tumours of the ovary. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Kurman RJ (Ed), Springer Verlag, New York 1994. p.849.
82. Park, J. Y., Kim, D. Y., Kim, J. H., Kim, Y. M., Kim, Y. T., & Nam, J. H. (2008). Malignant transformation of mature cystic teratoma of the ovary: Experience at a single institution. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *141*(2), 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.07.032>
83. Smith, H. O., Berwick, M., Verschraegen, C. F., Wiggins, C., Lansing, L., Muller, C. Y., & Qualls, C. R. (2006). Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstetrics and Gynecology*, *107*(5), 1075–1085. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000216004.22588.CE>
84. Dos Santos, L., Mok, E., Iasonos, A., Park, K., Soslow, R. A., Aghajanian, C., Alektiar, K., Barakat, R. R., & Abu-Rustum, N. R. (2007). Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: a case series and review of the literature. *Gynecologic Oncology*, *105*(2), 321–324. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2006.12.008>
85. DiSaia PJ, Creasman WT. Germ cell, stromal and other ovarian tumors. In: Clinical Gynecologic Oncology, 7th, Mosby-Elsevier, 2007. p.381.
86. Shaco-Levy, R., Bean, S. M., Bentley, R. C., & Robboy, S. J. (2010). Natural history of biologically malignant struma ovarii: analysis of 27 cases with extraovarian spread. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, *29*(3), 212–227. <https://doi.org/10.1097/PGP.0B013E3181BFB133>

87. Davis, K. P., Hartmann, L. K., Keeney, G. L., & Shapiro, H. (1996). Primary ovarian carcinoid tumors. *Gynecologic Oncology*, 61(2), 259–265. <https://doi.org/10.1006/GYNO.1996.0136>
88. Sjöblom, S. M. (1988). Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumours. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 23(7), 779–787. <https://doi.org/10.3109/00365528809090760>
89. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. Cancer 1976
90. Woodruff JD, Protos P, Peterson WF. Ovarian teratomas. Relationship of histologic and ontogenic factors to prognosis. Am J Obstet Gynecol 1968
91. La Vecchia, C., Morris, H. B., & Draper, G. J. (1983). Malignant ovarian tumours in childhood in Britain, 1962-78. *British Journal of Cancer*, 48(3), 363–374. <https://doi.org/10.1038/BJC.1983.201>
92. Gravholt, C. H., Fedder, J., Naeraa, R. W., & Müller, J. (2000). Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(9), 3199–3202. <https://doi.org/10.1210/JCEM.85.9.6800>
93. Krasna, I. H., Lee, M. I., Smilow, P., Sciorra, L., & Eierman, L. (1992). Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. *Journal of Pediatric Surgery*, 27(11), 1376–1380. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(92\)90180-F](https://doi.org/10.1016/0022-3468(92)90180-F)
94. Yoshimura, T., Takemori, K., Okazaki, T., & Suzuki, A. (1988). Serum lactic dehydrogenase and its isoenzymes in patients with ovarian dysgerminoma. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 27(3), 459–465. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(88\)90131-2](https://doi.org/10.1016/0020-7292(88)90131-2)

95. Boran, N., Tulunay, G., Caliskan, E., Köse, M. F., & Haberal, A. (2005). Pregnancy outcomes and menstrual function after fertility sparing surgery for pure ovarian dysgerminomas. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 271(2), 104–108. <https://doi.org/10.1007/S00404-004-0601-6>
96. Shah, J. P., Kumar, S., Bryant, C. S., Ali-Fehmi, R., Malone, J. M., Deppe, G., & Morris, R. T. (2008). A population-based analysis of 788 cases of yolk sac tumors: A comparison of males and females. *International Journal of Cancer*, 123(11), 2671–2675. <https://doi.org/10.1002/IJC.23792>
97. Sikorowa, L., Morawski, A., & Piatkowski, Z. (1979). Endodermal sinus tumor of the ovary: Clinicopathologic study of 6 cases. *Oncology (Switzerland)*, 36(4), 187–192. <https://doi.org/10.1159/000225338>
98. Talerman, A., Haije, W. G., & Baggerman, L. (1980). Serum alphafetoprotein (AFP) in patients with germ cell tumors of the gonads and extragonadal sites: Correlation between endodermal sinus (yolk sac) tumor and raised serum AFP. *Cancer*, 46(2), 380–385. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800715\)46:2<380::AID-CNCR2820460228>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800715)46:2<380::AID-CNCR2820460228>3.0.CO;2-U)
99. Kawai, M., Kano, T., Kikkawa, F., Morikawa, Y., Oguchi, H., Nakashima, N., Ishizuka, T., Kuzuya, K., Ohta, M., Arii, Y., & Tomoda, Y. (1992). Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology*, 45(3), 248–253. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90299-X](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90299-X)
100. Takemori, M., Nishimura, R., Yamasaki, M., Kawabe, Y., & Hasegawa, K. (1998). Ovarian mixed germ cell tumor composed of polyembryoma and immature teratoma. *Gynecologic Oncology*, 69(3), 260–263. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5006>
101. Ueda, G., Abe, Y., Yoshida, M., & Fujiwara, T. (1990). Embryonal carcinoma of the ovary: a six-year survival. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 31(3), 287–292. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(90\)91025-L](https://doi.org/10.1016/0020-7292(90)91025-L)

102. Steigrad, S. J., Cheung, A. P., & Osborn, R. A. (1999). Choriocarcinoma co-existent with an intact pregnancy: case report and review of the literature. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 25(3), 197–203. <https://doi.org/10.1111/J.1447-0756.1999.TB01147.X>
103. Yu, X., Du, Q., Zhang, X., Liu, Y., & Shen, Y. (2021). Pure primary non-gestational choriocarcinoma originating in the ovary: A case report and literature review. *Rare Tumors*, 13, 20363613211052504. <https://doi.org/10.1177/20363613211052506>
104. Varras, M., Vasilakaki, T., Skafida, E., & Akrivis, C. (2011). Clinical, ultrasonographic, computed tomography and histopathological manifestations of ovarian steroid cell tumour, not otherwise specified: our experience of a rare case with female virilisation and review of the literature. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 27(6), 412–418. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.495432>
105. Quirk, J. T., & Natarajan, N. (2005). Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecologic Oncology*, 97(2), 519–523. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2005.02.007>
106. Thrall, M. M., Paley, P., Pizer, E., Garcia, R., & Goff, B. A. (2011). Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology*, 122(2), 242–245. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2011.03.020>
107. Boyce, E. A., Costaggini, I., Vitonis, A., Feltmate, C., Muto, M., Berkowitz, R., Cramer, D., & Horowitz, N. S. (2009). The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: a case-control study. *Gynecologic Oncology*, 115(2), 221–225. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2009.06.040>

108. Gershenson, D. M. (2021). *Sex cord-stromal tumors of the ovary: Epidemiology, clinical features, and diagnosis in adults - UpToDate*.  
[https://www.uptodate.com/contents/sex-cord-stromal-tumors-of-the-ovary-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-in-adults?search=Sex cord-stromal tumors of the ovary: Epidemiology, clinical features, and diagnosis in adults&source=search\\_result&select](https://www.uptodate.com/contents/sex-cord-stromal-tumors-of-the-ovary-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-in-adults?search=Sex%20cord-stromal%20tumors%20of%20the%20ovary%3A%20Epidemiology%2C%20clinical%20features%2C%20and%20diagnosis%20in%20adults&source=search_result&select)
109. Outwater, E. K., Wagner, B. J., Mannion, C., McLarney, J. K., & Kim, B. (1998). Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 18(6), 1523–1546.  
<https://doi.org/10.1148/RADIOGRAPHICS.18.6.9821198>
110. Brun, J. L. (2007). Demons syndrome revisited: a review of the literature. *Gynecologic Oncology*, 105(3), 796–800.  
<https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2007.01.050>
111. Ishiko, O., Yoshida, H., Sumi, T., Hirai, K., & Ogita, S. (2001). Vascular endothelial growth factor levels in pleural and peritoneal fluid in Meigs' syndrome. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 98(1), 129–130. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(01\)00290-1](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(01)00290-1)
112. Timmerman, D., Moerman, P., & Vergote, I. (1995). Meigs' syndrome with elevated serum CA 125 levels: two case reports and review of the literature. *Gynecologic Oncology*, 59(3), 405–408. <https://doi.org/10.1006/GYNO.1995.9952>
113. Tsuji T, Catusus L, Prat J. Is loss of heterozygosity at 9q22.3 (PTCH gene) and 19p13.3 (STK11 gene) involved in the pathogenesis of ovarian stromal tumors? Hum Pathol 2005
114. Al-Hussaini M, Al-Othman Y, Hijazi E, McCluggage WG. A Report of Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumors With Heterologous Intestinal-type Glands and Alpha Fetoprotein Elevation and Review of the Literature. *Int J Gynecol Pathol* 2018
115. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology* 2018

116. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985
117. Cronje, H. S., Niemand, I., Bam, R. H., & Woodruff, J. D. (1999). Review of the granulosa-theca cell tumors from the emil Novak ovarian tumor registry. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(2 Pt 1), 323–327. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70207-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70207-3)
118. Young, Robert H. (2005). Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 18 Suppl 2, 81–98. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.3800311>
119. Young R, Clement PB, Scully RE. The ovary. In: *Surgical Pathology*, Sternberg SS (Ed), Raven Press, New York 1989. p.1687
120. Malmström, H., Högberg, T., Risberg, B., & Simonsen, E. (1994). Granulosa Cell Tumors of the Ovary: Prognostic Factors and Outcome. *Gynecologic Oncology*, 52(1), 50–55. <https://doi.org/10.1006/GYNO.1994.1010>
121. Lauszus, F. F., Petersen, A. C., Greisen, J., & Jakobsen, A. (2001). Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecologic Oncology*, 81(3), 456–460. <https://doi.org/10.1006/GYNO.2001.6183>
122. Sehouli, J., Drescher, F. S., Mustea, A., Elling, D., Friedmann, W., Kühn, W., Nehmzow, M., Opri, F., Klare, P., Dietel, M., & Lichtenegger, W. (2004). Granulosa Cell Tumor of the Ovary: 10 Years Follow-up Data of 65 Patients. *Anticancer Research*, 24(2C), 1223–1230. <https://ar.iiarjournals.org/content/24/2C/1223>
123. Mooney, E. E., Nogales, F. F., & Tavassoli, F. A. (1999). Hepatocytic differentiation in retiform Sertoli-Leydig cell Tumors: Distinguishing a heterologous element from Leydig cells. *Human Pathology*, 30(6), 611–617. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(99\)90083-7](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(99)90083-7)

124. Lim, D., & Oliva, E. (2018). Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology*, 50(2), 178–189. <https://doi.org/10.1016/J.PATHOL.2017.10.008>
125. Andreotti, R. F., Timmerman, D., Strachowski, L. M., Froyman, W., Benacerraf, B. R., Bennett, G. L., Bourne, T., Brown, D. L., Coleman, B. G., Frates, M. C., Goldstein, S. R., Hamper, U. M., Horrow, M. M., Hernanz-Schulman, M., Reinhold, C., Rose, S. L., Whitcomb, B. P., Wolfman, W. L., & Glanc, P. (2020). O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*, 294(1), 168–185. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.2019191150>
126. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancer. Version 1.2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/)  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/) (Accessed on January 29, 2020)
127. Prat J, Olawaiye AB, Bermudez A, et al.. Ovary, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.681.
128. *Sex cord-stromal tumors of the ovary: Management in adults - UpToDate*. (n.d.). Retrieved January 29, 2022, from [https://www.uptodate.com/contents/sex-cord-stromal-tumors-of-the-ovary-management-in-adults?search=Sex cord-stromal tumors of the ovary: Management in adults&source=search\\_result&selectedTitle=1~99&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sex-cord-stromal-tumors-of-the-ovary-management-in-adults?search=Sex%20cord-stromal%20tumors%20of%20the%20ovary%3A%20Management%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~99&usage_type=default&display_rank=1)
129. Berek, J. S., Renz, M., Kehoe, S., Kumar, L., & Friedlander, M. (2021). Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 155(S1), 61–85. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13878>

130. Prat, J. (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 124(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/J.IJGO.2013.10.001>
131. Yemelyanova, A. V., Cosin, J. A., Bidus, M. A., Boice, C. R., & Seidman, J. D. (2008). Pathology of stage I versus stage III ovarian carcinoma with implications for pathogenesis and screening. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 18(3), 465–469. <https://doi.org/10.1111/J.1525-1438.2007.01058.X>
132. Seidman, J. D., Yemelyanova, A. V., Khedmati, F., Bidus, M. A., Dainty, L., Boice, C. R., & Cosin, J. A. (2010). Prognostic factors for stage i ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*, 29(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/PGP.0B013E3181AF2372>
133. Sjøvall, K., Nilsson, B., & Einhorn, N. (1994). Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 4(5), 333–336. <https://doi.org/10.1046/J.1525-1438.1994.04050333.X>
134. Bakkum-Gamez, J. N., Richardson, D. L., Seamon, L. G., Aletti, G. D., Powless, C. A., Keeney, G. L., O'Malley, D. M., & Cliby, W. A. (2009). Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage i epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 113(1), 11–17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0B013E3181917A0C>
135. Li, Jun, Duan, J., Mao, R., & Jiang, W. (2022). A Way to Reduce the Occurrence of Intraoperative Capsule Rupture in Presumed Clinically Early-stage Ovarian Cancer with Adhesions to the Abdominal Wall. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 29(1), 16. <https://doi.org/10.1016/J.JMIG.2021.07.003>

136. Matsuo, K., Huang, Y., Matsuzaki, S., Klar, M., Roman, L. D., Sood, A. K., & Wright, J. D. (2020). Minimally Invasive Surgery and Risk of Capsule Rupture for Women With Early-Stage Ovarian Cancer. *JAMA Oncology*, 6(7), 1110–1113. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2020.1702>
137. Dioun, S, Chen, L., Melamed, A., Gockley, A., St Clair, C., Hou, J., Tergas, A., Khoury-Collado, F., Elkin, E., Accordino, M., Hershman, D., & Wright, J. (n.d.). *Minimally invasive surgery for suspected early-stage ovarian cancer; a cost-effectiveness study*. <https://doi.org/10.1111/1471>
138. Higashi, M., Kajiyama, H., Shibata, K., Mizuno, M., Mizuno, K., Hosono, S., Kawai, M., Nakanishi, T., Nagasaka, T., & Kikkawa, F. (2011). Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. *Gynecologic Oncology*, 123(3), 474–478. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2011.08.036>

## 8. EKLER

### 8.1 Etik Kurul Raporu



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/562

24.09.2021

Sayın Doç.Dr.Kadir Bakay

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Over Tümörlerinde Kapstil Rüptürünü Predikte Eden Faktörlerin İncelenmesi başlıklı OMÜ KA EK 2021/427 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 23.09.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı