



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

**SERÖZ OVER KANSERLERİNDE ÖSTROJEN VE
PROGESTERON HORMON RESEPTÖR POZİTİFLİĞİ VE
BU DURUMUN HASTANIN SAĞKALIMI
ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih BAKKALOĞLU

KAYSERİ-2015



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

**SERÖZ OVER KANSERLERİNDE ÖSTROJEN VE
PROGESTERON HORMON RESEPTÖR POZİTİFLİĞİ VE
BU DURUMUN HASTANIN SAĞKALIMI ÜZERİNE
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. İbrahim Serdar SERİN**

Dr. Salih Bakkaloğlu

**Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-2015-5716 No'lu Kod ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ - 2015

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim Serdar Serin'e en içten dileklerle teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen her koşulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen değerli hocalarıma şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, servis hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli annem ve babama, tezimin hazırlanması esnasında bana gösterdikleri sabır ve destekten dolayı sevgili eşim ve oğluma sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EMBRİYOLOJİK GELİŞİM	3
2.2. ANATOMİ	4
2.3. HİSTOLOJİ	4
2.4. OVER KANSERİ.....	6
2.4.1. İnsidans, Epidemiyoloji ve Mortalite.....	6
2.4.2 Etyoloji ve Risk faktörleri.....	9
2.4.3. Etyopatogenez.....	12
2.4.4. Histopatolojik Sınıflandırma.....	14
2.4.4.1 Borderline Over Tümörleri	15
2.4.4.2 Malign Epitelyal Over Tümörleri.....	16
2.4.4.2.1. Seröz Epitelyal Over Kanserleri.....	17
2.4.4.2.2. Müsinöz Epitelyal Over Kanserleri	17
2.4.4.2.3. Endometrioid Epitelyal Over Kanserleri	17
2.4.4.2.4. Berrak Hücreli (Clear cell, Mezonefroid) Over Kanserleri.....	18
2.4.4.2.5. Transizyonel Hücreli (Brenner) Over Kanserleri	18
2.4.4.2.6. Mikst Tümörler.....	18
2.4.4.3. Germ Hücreli Malign Over Tümörleri.....	18

2.4.4.3.1 Disgerminom	18
2.4.4.3.2. Embriyonel Karsinom	19
2.4.4.3.3. Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümör	19
2.4.4.3.4. Poliembriyom	19
2.4.4.3.5. Koryokarsinom	19
2.4.4.3.6. İmmatür Teratom.....	19
2.4.4.3.7. Mikst Germ Hücreli Tümörler.....	19
2.4.4.3.8. Gonadoblastom.....	19
2.4.4.4 Seks Kord – Stromal Kaynaklı Malign Tümörler	19
2.4.4.4.1. Granüloza Hücreli Tümörler	19
2.4.4.4.2. Sertoli Hücreli Tümörler	20
2.4.4.4.3. Leydig Hücreli Tümörler.....	20
2.4.4.4.4. Sertoli–Leydig Hücreli Tümörler	20
2.4.4.5. Overin Metastatik Tümörleri.....	20
2.4.5 Semptom ve Bulgular	20
2.4.6. Tarama	21
2.4.7. Tanı	22
2.4.7.1. Öykü ve Pelvik Muayene	23
2.4.7.2 Laboratuvar Yöntemleri	23
2.4.8. Yayılım Yolları	26
2.4.8.1 Transperitoneal Yayılım	26
2.4.8.2 Lenfatik Yayılım	26
2.4.8.3. Hematojen Yayılım	27
2.4.9. Evreleme	28
2.4.10. Risk Değerlendirmesi	30
2.4.11 Epitelyal Over Kanserlerinde Tedavi	30
2.4.11.1. Erken Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi	31
2.4.11.2. İleri Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi	32

2.4.11.2.1 Sitoredüktif Cerrahi	32
2.4.11.2.2. İnterval Sitoredüktif Cerrahi.....	35
2.4.11.2.3. Second-Look Laparotomi.....	36
2.4.11.2.4. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi.....	37
2.4.11.3. Kemoterapi	38
2.4.11.4. İmmunoterapi ve Hormonoterapi	40
2.4.12. Prognoz	41
2.4.12.1. Tümör Evresi.....	42
2.4.12.2. Cerrahi Sonrası Rezidü Tümör Miktarı.....	42
2.4.12.3. Histolojik Derece	42
2.4.12.4. Tümör DNA'sının Ploidisi	43
2.4.12.5. Serum CA 125 Düzeyi	43
2.4.12.6. Asit Varlığı.....	43
2.4.12.7. Yaş ve Performans Durumu	43
2.4.12.8. Östrojen ve Progesteron Reseptör Durumu	44
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	47
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	66
KAYNAKLAR	67
TEZ ONAY SAYFASI.....	84

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Kadınlarda kanser oluşma olasılıkları.....	8
Tablo 2.	Yaşla ilgili primer overyan neoplazmlar	9
Tablo 3.	Over kanserlerinde risk faktörleri	12
Tablo 4.	Over Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması.....	14
Tablo 5.	Malign epitelyal over tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması	16
Tablo 6.	Over kanserli hastalarda semptomlar.....	21
Tablo 7.	CA-125 seviyelerini yükseltebilen durumlar	24
Tablo 8.	İleri evre over kanserinde primer sitoredüktif cerrahinin 1411 hastayı içeren 10 tane çalışmanın kümülatif datasına dayanarak belirlenmiş morbiditesi	35
Tablo 9.	Over kanserinde prognostik faktörler	41
Tablo 10.	Olguların yaş gruplarına göre dağılımı.	49
Tablo 11.	Gruplara göre ortalama hasta yaşı.	50
Tablo 12.	ER (+) ve ER (-) hastalarda ortalama sağ kalım süreleri.....	51
Tablo 13.	PR (+) ve PR (-) hastalarda ortalama sağ kalım süreleri.	52
Tablo 14.	Gruplara göre grade dağılımı.	53
Tablo 15.	Gradelere göre sağkalım süreleri.	53
Tablo 16.	Gruplara göre evrelerin dağılımı.....	54
Tablo 17.	Birleştirilmiş evrelerin gruplara göre dağılımı.	55
Tablo 18.	Birleştirilmiş evrelere göre ortalama sağkalım.	55
Tablo 19.	Grupların ortalama sağ kalım süreleri.	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Overin folikülleri ve anatomisinin şematik görünümü.	6
Şekil 2.	Yıllara göre kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün insidansı, (100.000’de, dünya standart nüfusu), Türkiye.	7
Şekil 3.	Kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün toplam kanser içindeki dağılımı, (%), 2009, Türkiye.	8
Şekil 4.	Epitelyal over kanserlerinde histopatolojik tiplerin dağılımı.	17
Şekil 5.	Overin lenfatik drenajı. Üç temel yol: (1) Overyan damarlara eşlik eden para-aortik lenf nodları; (2) Broad ligament aracılığıyla obturator ve iliak lenf nodları (3) Round ligament aracılığıyla eksternal iliak ve inguinal lenf nodları.	27
Şekil 6.	Over kanseri yayılım yolları.	28
Şekil 7.	İleri evre over kanserinde tedavi algoritmi.	31
Şekil 8.	Over kanseri olan hastalarda evrelere göre genel sağkalım.	42
Şekil 9.	Genel sağ kalım sürelerine göre kümülatif sağ kalım olasılığı.	50
Şekil 10.	ER (+) ve ER (-) hastalardaki kümülatif sağ kalım olasılığı.	51
Şekil 11.	PR (+) ve PR (-) hastalardaki kümülatif sağ kalım olasılığı.	52
Şekil 12.	Grade’lere göre kümülatif sağkalım olasılığı.	54
Şekil 13.	Birleştirilmiş evrelere göre kümülatif sağkalım olasılığı.	56
Şekil 14.	Gruplara göre kümülatif sağkalım olasılığı.	57

KISALTMALAR

AFP	: Alfa fetoprotein
AUC	:Area under the curve
BRCA 1	: Breast Carcinoma- 1
BRCA 2	: Breast Carcinoma- 2
BSO	: Bilateral salpingooferektomi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DHEA	: Dihidroksiepiandrostenedion
EOK	: Epitelyal over kanseri
EORTC	: European Organization for the Research and Treatment of Cancer
ER	: Östrojen reseptörü
ER α	: Estrogen reseptör α
ER β	: Estrogen nreseptör β
FIGO	: International federation of gynecology and obstetrics
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GOG	: Gynecologic Oncology Group
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LH	: Lüteinizan hormon
MR	: Manyetik rezonans
NCIC	: the National Cancer Institute of Canada
NOCOVA	: the Nordic Ovarian Cancer Study Group
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PR	: Progesteron reseptörü
PRA	: Progesteron reseptör A
PRB	: Progesteron reseptör B
RDUS	: Renkli doppler ultrasonografi
TAH	: Total abdominal histerektomi
TAUSG	: Transabdominal ultrasonografi
TIC	: Tubal intraepitelyal karsinom
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
B-HCG	: Beta human koryonik gonadotropin

ÖZET

Amaç: Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliğinin seröz over kanserlerinde hastanın surveyine olan etkisini değerlendirmek.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesinde 2001-2010 yılları arasında opere edilen seröz over karsinomlu hastalar retrospektif olarak tespit edildi. Mevcut patoloji raporları incelenerek hastaların östrojen ve progesteron reseptör pozitiflik ve negatiflik durumları değerlendirildi. Reseptör durumları belli olmayan hastaların patoloji preparatları arşivden bulundu ve her preparat için iki adet immunhistokimyasal boyama işlemi uygulandı. Reseptör durumları patalog tarafından belirlendikten sonra yine patoloji raporlarından hastaların tümör grade ve evreleri tespit edildi. Hastaların surveyi ise Mehmet Kemal Dedeman Onkoloji Hastanesi kayıtları incelenerek belirlendi. Survey için ortalama süre 5 yıl olarak alındı. 119 hasta ER(+) PR(+) , ER(-) PR(-) , ER(+) PR(-) ve ER(-) PR(+) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Gruplardaki hasta sayısı sırasıyla 34, 23, 41 ve 21 olarak tespit edildi.

Bulgular: ER, PR pozitifliğinin tümörün grade ya da evresi ile istatistiksel açıdan ilişkili olmadığını bulduk. ER pozitifliğinin surveye anlamlı katkısının olmadığı ($p<0.247$), PR pozitifliğinin ise daha uzun surveye anlamlı olarak ilişkili olduğu sonucuna vardık ($p<0.006$). Tümörün grade'i ve FIGO evresi arttıkça surveyin kısaldığını tespit ettik. Reseptör kombinasyonlarına göre hasta surveylerine bakıldığında en uzun surveye ER(-) PR(+) grubun sahip olduğunu gördük (9.526 ± 1.039 yıl) ($p<0.049$). Dört grup arasında tümörü grade ve evresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik (p değerleri sırayla $p<0.495$ ve $p<0.624$).

Sonuç: Bizim çalışmamızın sonuçları over kanserli hastaların klinik yönetimi hakkında potansiyel olarak önemli çıkarımlar sağlayabilir. Özellikle seröz karsinomlardaki ER ve PR ekspresyon durumları hekime hastanın prognozu hakkında fikir verebilir. Ayrıca hangi hastaların agresif kemoterapi hangilerinin de daha az toksik olan endokrin terapiden fayda görebileceğini ayırt etmede yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: over kanseri, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, survey, grade, evre.

ABSTRACT

Objective: To investigate the effects of estrogen and progesteron receptor positiveness to patients overall survey in serous ovarian carcinoma.

Materials and Methods: In this study patients with serous ovarian carcinoma that who operated between 2001- 2010 years in Erciyes University Gevher Nesibe Hospital were detected retrospectively. Existing pathology reports of patients examined estrogen and progesterone receptor positive and negative cases were evaluated. We found archived tissue preparations of patients that receptor status unknown and two immunohistochemical staining was performed for each preparation. After receptor status of patients determined by the pathologist we determined tumor stage and grade from pathology report again. The surveillance of patients was determined by examining Mehmet Kemal Dedeman Oncology Hospital records. The average duration for the survey was taken 5 years. 119 patients were divided into 4 groups: ER (+) PR (+), ER (-) PR (-), ER (+) PR (-) and ER (-) PR (+). The number of patients in the groups were 34, 23, 41 and 21 respectively.

Results: We found that there isn't any statistical significance association between ER and PR positivity and tumor grade or stage. We conclude that ER positivity was not significantly contributing to the surveillance of patients ($p < 0.247$) and the PR positivity is associated with significantly longer surveillance ($p < 0.006$). We've found that tumor grade and FIGO stage increases the rate of shorter surveillance. When we look at the the receptor combinations according to patient surveys longest surveillance have seen in the group of ER(-) PR(+) (9.526 ± 1.039 years) ($p < 0.049$). We couldn't determine any significant association between four groups in respect to tumor grade and stage (p values are $p < 0.495$ ve $p < 0.624$ respectively.).

Conclusions: The findings of this study have potentially important implications for the clinical management of patients with ovarian cancer. Especially in serous carcinomas, PR and ER expression status may give an idea about the prognosis of the patients to the physicians. In addition this may help to distinguish patients who need aggressive chemotherapy from those who may benefit from less toxic endocrine therapy.

Key words: ovarian cancer, estrogen receptor, progesteron receptor, survey, grade, stage.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri dünya genelinde yıllık 140000'in üzerinde ölüme neden olan ve gelişmiş ülkelerde görülen en letal jinekolojik malignitedir (1). Jinekolojik kanserlerin yaklaşık % 27'si over kökenlidir fakat kadın genital yolu kanserlerine bağlı tüm ölümlerin % 53'ü over kökenli jinekolojik kanseri olan kadınlarda olur (2,3).

Primer malign over tümörlerinin yaklaşık % 90'ı epitelyal karsinomlardır. Epitelyal karsinomların over yüzey epiteli veya yüzeydeki epitelyal inklüzyon kistlerinden geliştiği düşünülmektedir (4,5). Ayrıca son yıllarda seröz tümörlerin büyük kısmının fallop tüpünün distal ucundaki displastik lezyonlardan geliştiğini gösteren çalışmalar yayımlanmıştır (6,7).

Steroid hormonların özellikle de östrojenin over kanser etyolojisinde rol oynayabileceğine dair hipotezler mevcuttur (8). Östrojen ve progesteron overler tarafından üretilip spesifik reseptörler aracılığı ile etki eden önemli hormonlardır. Gonadal steroidlerin, overyan karsinogeneizde direk olarak etkili olduğu hem normal over dokusu hem de malign overyan tümörlerdeki östrojen ve progesteron reseptörlerine (ER-PR) ait proteinler ve messenger ribonükleik asit (mRNA) transkripsiyonları ile desteklenmektedir (9). ER-PR female steroidlerin over kanser hücre proliferasyonu ve apoptozis üzerine olan etkilerine aracılık etmektedir (10). Epidemiyolojik kanıtlar östrojenlerin ve androjenlerin epitelyal over kanseri (EOK) etyolojisinde rol oynadığını ilaveten progesteron ve progestinlerin ise koruyucu rolünü göstermektedir.

Over kanserlerinin önemli bir yüzdesi östrojen ve/veya progesteron reseptörlerini eksprese etmektedir. Değişik çalışmalarda over kanserlerindeki reseptör sıklığı ER için en az % 6-77 iken PR için % 26-43 olarak verilmiştir. Bu değişkenliğin sebebi muhtemelen immunohistokimyasal yöntemlerdeki ve skorlama sistemlerinin cutoff değerlerindeki farklılıklardan dolayıdır (11).

ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür. Her iki reseptörde pozitif olan hastalarda tedaviye yanıt çok daha iyidir. Benzer şekilde ER ve PR pozitifliği endometrium kanserinde de iyi prognozla ilişkilidir. Östrojen ve progesteron reseptörlerine ait ekspresyon profillerinin meme ve endometrium kanserlerinde gösterildiği gibi over kanserlerinde de tümörün davranışı ve prognozu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9,12). Birçok çalışmada; PR veya PR ve ER kombinasyonunun over kanserinde olumlu tümör biyolojisini ve uzun dönem surveyi işaret ettiği belirtilmektedir (13). Konu ile ilgili önceki çalışmalarda PR ve ER protein ekspresyonunun iyileştirilmiş overyan kanser prognozu ile ilgili olduğu raporlanmış ancak bu ilişki tutarlı bir şekilde tekrarlanamamıştır (14,15).

Bizim bu çalışmadaki amacımız; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi'nde 2001-2010 yılları arasında opere edilmiş ve patoloji sonucu seröz over karsinomu gelmiş vakalardaki östrojen-progesteron reseptör pozitifliğinin ve/veya negatifliğinin tespit edilerek bu durumun hastanın surveyine olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİK GELİŞİM

Dişi embriyoda ovaryumun gelişmesi 8-9. haftalarda başlar. Embriyonun cinsiyeti döllenme sırasında belirlense de gonadlar embriyolojik gelişimin 7. haftasına kadar dişi ya da erkek yönde morfolojik karakter kazanmazlar. Primordial germ hücreleri gelişimin 3. haftasında yolk kesesi duvarında belirirler ve geliştirmekte olan gonada (genital çıkıntıya) doğru göç ederek embriyolojik gelişimin yaklaşık 5. haftasında buraya ulaşırlar. Primordial germ hücreleri genital çıkıntıya doğru göç ederken ve ulaştıktan hemen sonra çöломik epitel bölünmeye başlar ve alttaki mezenkime doğru girerek primitif seks kordlarını oluşturur. Dişi embriyoda gelişimin 7. haftasında medulladaki seks kordları regrese olurken yüzeye yakın yerleşmiş olan kortikal kordlar oluşur. 4. ayda bu kordlar primitif germ hücrelerini çevreleyen izole hücre topluluklarına ayrılırlar. Germ hücreleri oogonyaya farklılaşırken çevreleyen epitel hücreleri folikül hücreleri adını alır.

Oogonyaların çoğu mitoz bölünme ile çoğalırken bazıları daha büyük hücreler olan primer oositlere farklılaşır. Primer oositler oluştuktan hemen sonra birinci mayoz bölünmenin profazına girerler ve puberteye kadar profazın diploten evresinde duraklarlar. Embriyolojik gelişimin ikinci ile beşinci ayları arasında oogonyalar bölünerek sayıları yaklaşık 7.000.000' a ulaşır. Doğuma kadar birçoğu atreziye uğrar ve doğumda yaklaşık 700.000 ile 2.000.000 arası primer oosit bulunur. Pubertenin başlangıcında sayıları 400.000 civarındadır ve bir kadının üreme çağı boyunca yaklaşık 450 tanesi ovulasyona uğrar (16).

2.2.ANATOMİ

Overler intraperitoneal organlar olup anatomik olarak korteks, medulla ve hilusdan oluşmuştur. Minör pelvis lateral duvarına yakın fossa ovarika adı verilen boşlukta yer alan overler yaklaşık 3 cm uzunluğunda, 1,5 cm genişliğinde ve 1 cm kalınlığında oval, pembe beyaz renkli bir çift bezdir. Fossa ovarika anteriorda medial umblikal ligaman, posteriorda ise üreter ve internal iliak arter ile sınırlıdır.

Overler çeşitli bağlarla stabilizeyi sağlamaktadır. Bunlardan mezovaryum uterusun geniş bağının parçası olup ovaryumun anterior kenarına bağlanmaktadır. Fimbria ovaryum tuba uterinanın fimbriyelerinin ovaryumla bileşkesidir. Ligamentum (lig.) ovarii proprium ovaryumun inferiorundan başlayarak uterusu uzanır. Lig. suspensorium ovarii peritoneal kıvrım olup pelvis lateral duvarından başlar ovaryum ve tubal superior kesimle devamlılık gösterir ve tuba uterinada sonlanır.

Arterleri: Her iki arteria ovarika 2. lumbal vertebra düzeyinde abdominal aortadan çıkarak posterior abdominal duvar boyunca pelvise doğru iner. Pelvik girim düzeyinde eksternal iliak arteri çaprazlayarak lig. suspensorium ovarii içine girer. Mezovaryum aracılığı ile ovaryuma dallar gönderdikten sonra lig. latum içinde medial olarak ilerleyerek tuba uterinayı besler ve arteria uterina ile anastamoz yaparak sonlanır.

Venöz drenaj: Hilustan çıktıktan sonra ovaryumun yanında lig. latum içinde panpiniform pleksus adı verilen venöz ağı oluşturur. Her bir overyan ven bu pleksustan orjin alır ve overyan artere eşlik ederek pelvis minörü terk eder. Solda renal vene, sağda inferior vena kavaya dökülür.

Lenfatikleri: Bunlar damarlar ile birlikte ilerler ve paraaortik lenf nodlarına dökülürler.

Sinirleri: Arteria ovarika çevresinde pleksus ovarikus ile gelir. Pleksus ovarikusun üst kısmı pleksus renalis ve pleksus aortikustan gelen dallardan oluşur, alt kısmına pleksus hipogastrikus inferior ve superiordan dallar gelir (17).

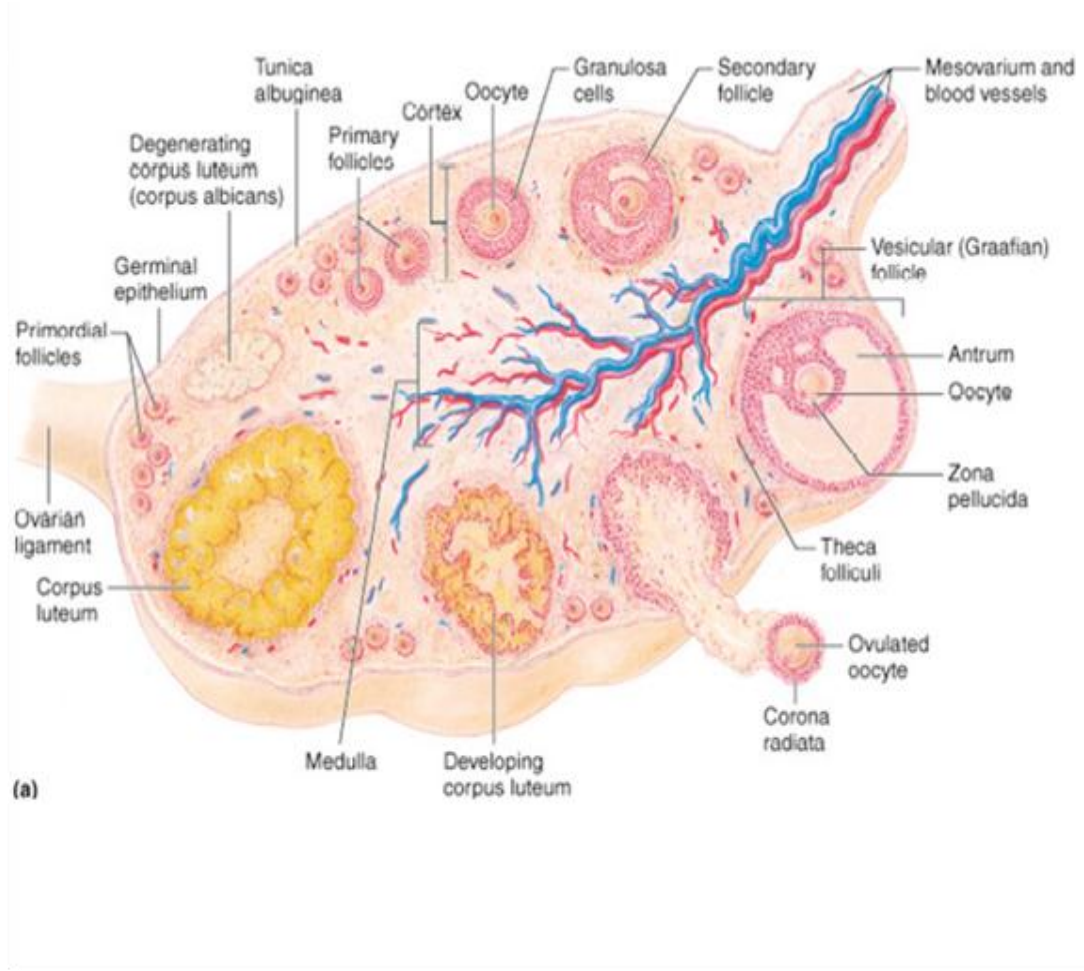
2.3.HİSTOLOJİ

Overlerin kesitinde iç tarafta medulla (zona medullaris), dış tarafta korteks (zona kortikalis) bulunur. Overlerin yüzeyi germinal epitelyum adı verilen tek sıralı skuamöz ya da kübik epitelyum ile örtülüdür. Germinal epitelin altında tunika albuginea adı verilen sıkı bağ dokusu bulunur.

Zona kortikalis hücresel bağ dokusundan oluşan stroma içerisinde değişik evrelerdeki folikülleri içerir. Genç erişkin bir kadının ovaryumunda yaklaşık 400.000 folikül bulunur ve bunların çoğu reproduktif yaşam boyunca atreziye uğrar. Atrezi foliküler gelişimin her evresinde görülebilir.

Doğumda over korteksinde herbiri bir immatür oosit içeren primordial foliküller bulunur. Bu foliküllerin çevresi tek kat kuboidal granüloza hücresi ile çevrili primordial foliküllerdir ve dinlenme fazındadır. Foliküller aktif faza geçip büyümeye başladıklarında oosit 2-3 kat büyür ve granüloza hücre proliferasyonu ile 2-3 kat granüloza hücresi oluşur. Bu dönemdeki folikül primer folikül adını alır. Gelişme devam ettikçe proliferen olan granüloza hücrelerini sınırlayan stroma içinde de teka hücreleri oluşmaya başlar. Granüloza hücrelerinin etrafında zona pellucida belirginleşmeye başlar. Zona pellucida granüloza hücreleri tarafından sentezlenen ve yüzeyinde sperm reseptörleri taşıyan glikoprotein yapıda bir kılıftır. Bu kılıf ovumun birden fazla sperm tarafından döllenmesini önler. Bu şekilde birkaç sıra halinde granüloza hücrelerinin, teka interna hücrelerinin ve zona pellucidanın bulunduğu yapı sekonder folikül adını alır. Folikül büyümeye devam ettikçe çevresindeki stroma iki tabakaya belirginleşir. Dış kısımdaki tabaka (teka eksterna) daha çok vasküler konnektif doku yapısında olup gelişen folikülün kapsülü görevini görürken; iç kısımdaki tabaka (teka interna) aynı granüloza hücreleri gibi epitelooid yapıdadır ve steroid hormon sentezleyebilir. Bu foliküle preantral folikül adı verilir. Daha sonra granüloza hücreleri arasında içi sıvı dolu bir boşluk (antrum) oluşur ve foliküler sıvı birikimi başlar. Buna da antral folikül denir.

Antral folikül gelişimi tamamıyla FSH bağımlı olup FSH olmadığı takdirde antral folikül gelişimi mümkün olmaz. Daha ilerleyen evrelerde dominant folikülde damarlanma artar. Oosit granüloza hücrelerinden oluşan cumulus oophorus içinde yer alır. Buna preovulatuvar folikül (graaf folikülü) adı verilir ve çapı 16-20 mm. dir. Korteks ovaryum epiteli olan tunica albuginea ile örtülü olup stroma içinde primer, sekonder ve tersiyer folikülleri içerir. Kortekste foliküller dışında corpus luteum da bulunur. Döllenme olmazsa corpus luteum rezorbe olur. Zona medullaris damarsal yapıdan zengin, gevşek hücresel bağ dokusundan oluşmuştur (18). (Şekil 1’de folikül gelişimi şematik olarak gösterilmiştir).



Şekil 1. Overin folikülleri ve anatomisinin şematik görünümü (19).

2.4. OVER KANSERİ

2.4.1. İnsidans, Epidemiyoloji ve Mortalite

Over kanseri 2. en sık jinekolojik malignensidir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 5. en sık nedenidir ve jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanıdır (20). Over kanseri nedeniyle diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla sayıda hasta kaybedilmektedir (21). Jinekolojik kanserlerin yaklaşık % 27'si over kökenlidir fakat kadın genital yolu kanserlerine bağlı tüm ölümlerin % 53'ü over kökenli jinekolojik kanseri olan kadınlarda olur (2,3). Bir kadının doğduğu andan itibaren hayatının herhangi bir zamanında over kanserine yakalanma riski yaklaşık % 1,5 olmakla birlikte over kanserinden ölme riski de yaklaşık % 1 civarındadır (22). Kadınlarda çeşitli kanser oluşma olasılıkları tablo 1'de gösterilmiştir. Over kanseri yıllık insidansı 100.000'de 57 olarak bildirilmektedir (23). Over kanserinin yaşa özgü insidans hızı yaşla birlikte artmaktadır. 20'li yaşlarda 2/100000, 40-44'lü yaşlarda 15/100000, en yüksek değere

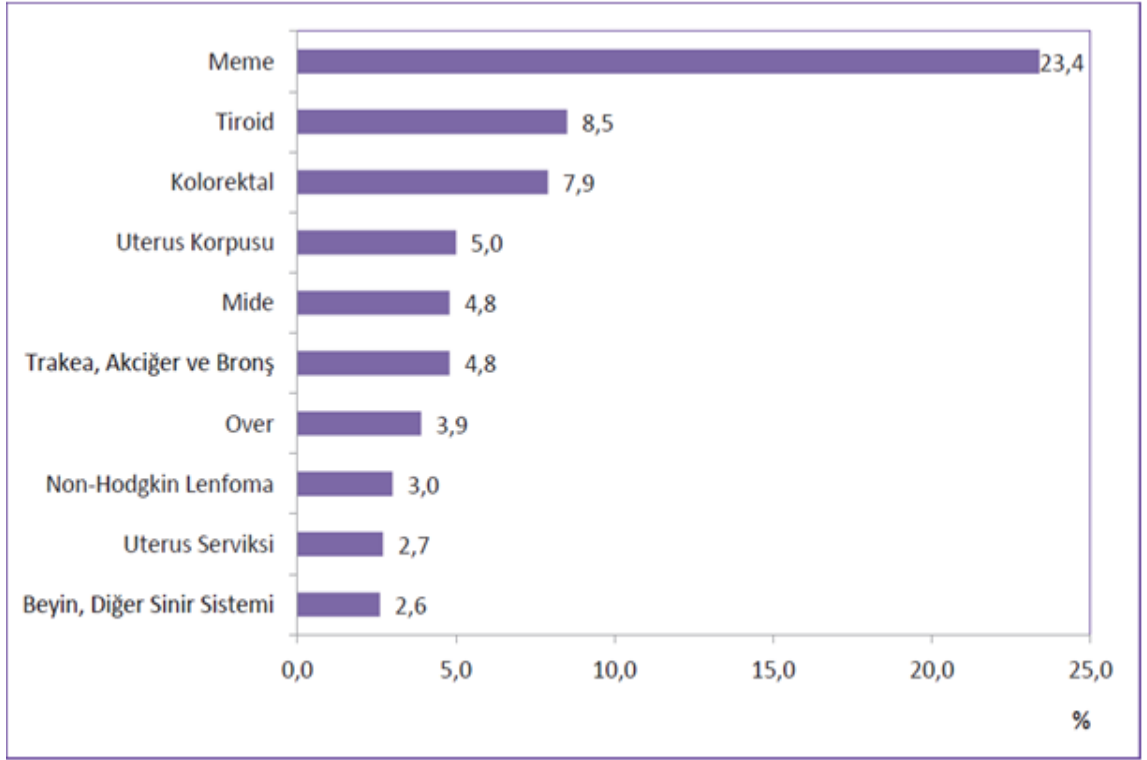
ise 75-79'lu yaşlarda (54/100000) ulaşmaktadır. Over kanseri gelişmiş ülkelerde daha sık görülür (24). Over kanseri insidansı değişik uluslarda farklılık göstermesine rağmen kuzey Amerika ve kuzey Avrupa'da daha sık görülür (25). Over kanseri insidansı Avrupa, Amerika ve İsrail'de en yüksek iken, Japonya ve gelişmekte olan ülkelerde en düşük oranda izlenir.

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılında yayınladığı 'Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013''de 2002-2009 yılları arasında over kanser insidansı şekil 2'deki gibi gösterilmiştir. En sık görülen kanser türlerinin tüm kanserler içindeki dağılımında ise over kanseri % 3,9'luk bir oran almıştır (şekil 3) (26).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Meme	31,9	33,9	34,7	35,0	37,6	35,9	40,7	40,6
Tiroid	3,5	5,1	7,3	9,6	10,8	14,4	16,2	18,6
Kolorektal	9,3	10,3	11,3	11,1	12,5	12,3	13,2	13,4
Uterus Korpusu	4,3	5,9	7,6	7,1	8,4	8,7	8,6	9,3
Trakea, Akciğer ve Bronş	5,2	5,8	7,4	7,4	7,7	7,8	8,2	8,1
Mide	6,0	6,9	6,4	6,9	7,6	8,4	7,7	8,1
Over	5,9	6,2	5,8	5,6	5,9	6,5	6,9	6,9
Non-Hodgkin Lenfoma	1,2	1,4	4,4	4,0	4,9	5,2	5,0	5,3
Beyin, Diğer Sinir Sistemi	3,8	4,2	3,6	4,0	4,6	4,6	4,4	5,0
Uterus Serviksi	3,9	4,7	4,5	4,4	4,8	4,3	4,1	4,5

Kaynak: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Şekil 2. Yıllara göre kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün insidansı, (100.000'de, dünya standart nüfusu), Türkiye (26).



Kaynak: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Şekil 3. Kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün toplam kanser içindeki dağılımı, (%), 2009, Türkiye (26).

Tablo 1. Kadınlarda kanser oluşma olasılıkları

Tüm bölgeler	1/3
Meme	1/7
Serviks	1/130
Uterin korpus	1/38
Akciğer	1/18
Over	1/68
Kolon-rektum	1/18

Epitelyal over kanserleri (EOK) en sık görülen over malignitesidir. Postmenopozal hastalarda görülen overyan neoplazilerin % 30'u malign iken perimenapozal dönemdeki overyan neoplazilerde bu sayı % 7'dir (27,28). Son üç dekatta cerrahi yaklaşım ve kemoterapi seçeneklerindeki ilerlemelere bağlı olarak ortalama sağkalım süresi over kanserli hastalar için iyileşmiştir. Ancak yine de genel sağkalım belirgin olarak

değişmemiştir. Çoğu hasta yüksek oranda etkin olan küratif tedavinin yapılamadığı ileri evre hastalıkta başvurmaktadır. Genellikle over dışına yayılım olmadan tespit edilemeyen EOK olgularına bağlı olarak 5 yıllık sağkalım oranı Amerika için % 45 olarak bulunmuştur (29). Over kanserinde güvenilir tarama araçlarının olmaması ve kliniğin sinsi seyretmesi nedeniyle vakaların erken tanı alması nadiren mümkündür. Hastaların %70'ten fazlası tanı anında ileri evrededir (FIGO evre 3-4). Bu hastalar için ortalama 5 yıllık survey < % 20 iken erken evrelerde bu oran yaklaşık % 90'lardadır (30).

Epitelyal over kanseri tanısının konduğu ortalama yaş 50 ile 60 yaşları arasındadır, borderline tümörler yaklaşık 10 yıl daha erken olur (31). Yaşla birlikte epitelyal over kanserlerinin görülme sıklığı artar. 30 yaş altında epitelyal over kanseri riski çok azdır. Overin malign neoplazmları infantil dönem ve çocukluk çağı da dahil her yaşta olur (Tablo 2) (32). Over kanserlerinden özellikle epitelyal kanserler 50 yaşın üzerinde, malign germ hücreli tümörler 20 yaşın altında daha sık görülürler (33).

Tablo 2. Yaşla ilgili primer overyan neoplazmlar (32).

Tip	< 20 yaş	20-50 yaş	> 50 yaş
Çöломik epitelyum	% 29	% 71	% 81
Germ hücresi	% 59	% 14	% 6
Özelleşmiş gonadal stroma	% 8	% 5	% 4
Spesifik olmayan mezenkim	% 4	% 10	% 9

Over kanseri tanısında ortalama yaş hereditör ya da ailevi hastalığı olan kadınlarda normal popülasyona göre daha genç yaşlardır. Gilda Radner Ailevi Over Kanseri Kayıt Bankası verileri tanıda ortalama yaşın genel popülasyonda 61 ve ailevi hastalığı olanlarda 54 olduğunu göstermiştir (34).

2.4.2 Etyoloji ve Risk faktörleri

EOK peritoneal mezotelyum ile bitişik olan over yüzey epitelinin malign transformasyonundan köken alır (35). EOK'nin oluşumuna neden olan moleküler olaylar bilinmemektedir. Over kanserlerinin % 90'ı sporadiktir, % 10'u ise kalıtsal genetik mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. HER2, c-myc, K-ras ve Akt onkogenlerinin ve p53 tümör baskılayıcı geninin mutasyonları ve/veya aşırı

ekspresyonları sporadik over kanserinde görülmüştür. Fakat bunların patogeneze olan katkıları iyi tanımlanmamıştır (36,37). PTEN ve p16 tümör baskılayıcı genlerinin inaktivasyonu da görülebilir. Over kanseri için bilinen en güçlü risk faktörü aile hikayesidir (38). Tüm epitelyal over kanserleri içinde % 5-10'unun otozomal dominant genlerde mutasyon sonucu olduğu tahmin edilmektedir (39,40). Ailesel özellik gösteren over kanserlerinin tespit yaşı 10 yaş daha düşüktür (40,41). Familial herediter over kanserleri; meme-overyan kanser sendromu, site-spesifik familial overyan kanser ve Lynch sendromu tip II olmak üzere üç grupta toplanır:

1) **Meme- Over Kanseri Sendromu:** bu kanser sendromunda hem over hem de meme kanseri insidansı genel popülasyona oranla çok daha yüksek oranda görülmektedir. Tüm kalıtsal over kanserlerinin % 65-75'ini oluşturmaktadır.

2) **Site Spesifik Over Kanseri:** % 10-15 oranında görülür.

3) **Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu (Lynch II Sendromu):** Multipl adenokarsinomları içeren bu sendrom; ailesel kolon kanseri, yüksek oranda over, endometrium ve meme kanseri, gastrointestinal sistem ve genitouriner sisteme ait malignansilerden oluşur. % 10-15 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir.

Site-spesifik overyan ve meme-overyan kanser sendromları ile ilgili çalışmalar breast carcinoma 1 ve 2 (BRCA1 ve BRCA2) adlarında iki genetik yatkınlık geninin bulunmasına neden olmuştur. Lynch II sendromu ise DNA tamir genleri ailesinde (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2) kalıtsal mutasyon nedeniyle olmaktır. BRCA1 17q kromozomunun uzun kolunda ve BRCA2 13q12 kromozomunda lokalizedir (42).

Aslında tümör baskılayıcı genler olan BRCA genlerinin mutasyonları herediter over kanserlerinin % 90'ı kadarından ve tüm over kanserlerinin yaklaşık % 10'undan sorumlu olabilir. BRCA1 mutasyonları, tüm over kanserlerinin % 5,7'si ile ilişkiliyken BRCA2 mutasyonları % 3,8'i ile ilişkilidir (43). BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcılarında yaşam boyu over kanseri gelişme oranları sırasıyla % 40-50 ve % 15-25 şeklindedir. Normal popülasyonda bu oran % 1,4-1,8 arasındadır (44,45). Lynch II Sendromu ise over kanserlerinin % 1'inden sorumludur (46).

İleri yaş en önemli risk faktörlerinden biri kabul edilmektedir. Diğer bir önemli risk faktörü ise nulliparitedir. Her bir gebeliğin over kanseri gelişme riskini % 10 azalttığı tahmin edilmektedir (47). Gebeliğin over kanseri üzerindeki koruyucu etkisinin nasıl

gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir. Fakat değişik mekanizmalarla bu koruyucu etkinin gerçekleştiği düşünülmektedir. Bunlardan en popüler olanı gebelikte ovulasyonun engellenmesi suretiyle over yüzeyinde neoplaziye yol açacak alanların gelişmesinin önlenmesi görüşüdür. Son zamanlarda, retrograd menstrüasyon sonucu gelişen endometriozis alanlarından epitelyal özellikle de endometrioid ve clear cell over kanseri gelişiminin arttığı yönünde değişik görüşler ileri sürülmektedir. Gebelik, oral kontraseptifler, laktasyon gibi nedenlerle azaltılan retrograd menstrüasyonun endometriozis ve dolayısıyla da clear cell ve endometrioid kanser gelişimini önlediği düşünülmektedir. Erken menarş ve geç menapoz over kanseri riskini arttırdığı bilinen diğer risk faktörleridir (48).

Oral kontraseptiflerin over kanseri gelişim riskini % 30-60 oranında azalttığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir çalışmada oral kontraseptif kullanımının süresi ile risk azalması arasında yakın bir ilişki bulunduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada, 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanan kadınlarda over kanseri gelişme riski % 50 oranında azalmaktadır (49). Oral kontraseptiflerin, over kanseri üzerindeki koruyucu etkisinin nasıl gerçekleştiği de tam olarak bilinmemektedir fakat değişik mekanizmalarla bu koruyucu etkinin gerçekleştiği düşünülmektedir. Laktasyon, gebelik ve oral kontraseptiflerin over kanseri gelişme riskini azalttığı ve erken menarş ve geç menapozda çok sayıda ovülasyon olmasının over yüzeyinde aşırı zedelenme ve tamire neden olduğu, uygun olmayan ve defektif onarımın ise karsinogeneze yol açtığı ileri sürülmüştür. Tüp ligasyonu ve histerektominin over kanseri gelişme riskini azaltması bu görüşü destekleyen bir diğer bulgudur. Bu azalmanın muhtemelen vajinal yolla gelen ko-karsinojenlerin overlere ulaşmasının veya hormonal etkilerin önlenerek olduğu düşünülmektedir.

Over kanseri gelişiminde risk artışına yol açtığı düşünülen diğer bir tartışmalı konu ise fertilite ilaçlarının kullanımınıdır. Vaka kontrol çalışmalarında fertilite ilaçlarının özellikle de bir yıldan uzun süre kullanıldığında over kanseri gelişme riskini arttırabileceği gösterilmiştir. Gonadotropinlerin veya gonadotropinleri arttıran ilaçların ovulasyonu arttırarak over kanseri gelişimine yol açacağı yönünde görüşler ileri sürülmekle birlikte bu kesin olarak ispatlanamamıştır. Bazı yazarlar ise infertil gruptaki artmış riskin fertilite ilaçlarının kullanımından değil nullipariteden kaynaklanan bir artış olduğunu ileri sürmektedir (48,49). Epidemiyolojik çalışmalar kadın asbestoz

işçilerinde ve erkek işçilerin evlerinde çalışan kadınlarda epitelyal over kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Talk maruziyeti infant döneminde pudralama ile gerçekleşir. Talk maruziyeti müllerian sistemin benign ve malign değişimlerinde major başlatıcı faktör olabilir (50).

Over kanseri ile diyet risk faktörleri arasındaki ilişki şüphelidir. Diyetteki yağ, laktoz ve kolesterol içeriği artmış riski bildirmektedir. Diyetle yeşil lifli sebze alımı azalmış over kanseri ile yakından ilişkilidir (51). Over kanseri olan kadınların daha sık et, salam, tereyağı ve benzeri yüksek yağ içeriği olan besinleri tükettiği gösterilmiştir. Aksine balık, yeşil sebze, havuç, kepekli ekmek tüketimi over kanseri hastalarında daha nadirdir (52).

Ayrıca son yıllarda seröz tümörlerin büyük kısmının fallop tüpünün distal ucundaki displastik lezyonlardan geliştiğini gösteren çalışmalar yayımlanmıştır (6,7). Bu displastik alanlar daha sonra tubal intraepitelyal karsinoma (TIC) dönüşerek over yüzeyine dökülen hücrelerle metastaz yapmaktadır (6). Seröz tümörlerde TIC görülme sıklığı yaklaşık olarak % 59 civarındadır (7).

Tablo 3. Over kanserlerinde risk faktörleri

Artıran Faktörler	Koruyucu Faktörler
Yaş Aile hikayesi BRCA1 mutasyonu BRCA2 mutasyonu Lynch II/HNPCC Infertilite Nulliparite Geç menopoz Erken menarş Artmış CA-1 25 seviyesi Sigara kullanımı Asbestoz ve Talk	Multiparite Oral kontraseptif kullanımı Histerektomi Tüp ligasyonu Laktasyon

2.4.3. Etyopatogenez

1) Sürekli Ovulasyon Teorisi

İnsanlardan farklı olarak diğer memelilerde over kanseri çok nadirdir (bu memelilerde ovulasyon sadece döllenme döneminde görülür). Sık yumurta üretimi olan evcil kümes hayvanlarında overin adenokarsinomu tüm vücutta görülen en sık epitelyal tümördür. Ovulasyon over yüzey epitelinde sürekli travmalara yol açar. Sonuç olarak memelilerde over yüzey epiteli proliferasyona uğrayarak kriptler ve papillalar oluşturur, bu değişikliklerin en belirgin olduğu dönem ovulasyondan hemen sonradır. Ovulasyon

yokluğu nedeniyle puberte öncesinde ve gonadal disgenezili hastalarda epitelyal over neoplazileri çok nadir olarak görülür (53). Her ovulasyonla meydana gelen tekrarlayan travma over kanseri ile sonuçlanabilecek spontan mutasyonlara yol açabilir. Sonuç olarak ovulatuvar siklus sayısı arttıkça over kanseri riski artar. Ovulasyonu suprese eden faktörler over kanseri riskini azaltır, fakat sürekli devam eden ovulasyon riski artırır. Over yüzey epitelinin over içinde kalmasının kistadenomların ve kistadenokarsinomların gelişiminde bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Yüzeyden ayrı inklüzyon kistlerinin oluşması sonrasında proliferasyon, diferansiasyon ve metaplazi gibi olaylar sonucunda malign dönüşüm meydana gelebilir (54). Epitelin şekli ve karakteristik özellikleri E-cadherin (hücreler arası adhezyon molekülü) ekspresyonu ile koreledir, epitelyal hücrelerin şekli ve yapısı eksprese olan E-cadherin miktarına göre değişmektedir. Over epitelindeki metaplastik olaylarda E-cadherin seviyeleri değişim gösterir (55).

2) Pelvik Kontaminasyon Teorisi

Epidemiyolojik çalışmalara göre asbestoz ve talk gibi over kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü bulunmuştur. Bu çevresel faktörler overlere asendan bir yolla ulaşırlar (vajen-serviks-uterus-fallop tüpleri). Asbestoz varlığı kadın asbest işçilerinde ve erkek işçilerin eşlerinde gösterilmiştir. Bunlar over yüzey epitelinde ve diğer mezotelde histopatolojik değişikliklere yol açabilir. Üstelik menstrüel ürünlerin transtubal geçişi endometriozis ve berrak hücreli kanserin gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir. Asbestoz, talk ve menstrüel ürünlere maruziyet sonucu over kanseri riskinin artması, tüp ligasyonu ve histerektomi ile riskin azalması bu hipotezi desteklemektedir (56).

3) Gonadotropin Teorisi

Gonadotropinlere yüzey epitelinde duyarlılık arttığı gibi aşırı artmış gonadotropin seviyeleri aynı zamanda intraoveryan hormon seviyelerinde artışa yol açar, sonrasında proliferasyon ve malign dönüşüm meydana gelir. Yüzey epitelinin inklüzyon kisti oluşumundan sonra gelişen proliferasyon-metaplazi-progresyon, östrojen ve östrojen prekürsörlerine bağlı olabilir. Feedback inhibisyonun bozulduğu ve gonadotropin seviyelerinin arttığı durumlarda over stroması uyarılır ve sonucunda epitelin üzerinde etki yaratan steroid üretimi meydana gelir. Fakat Helzlsouer'in çalışmasında artmış kanser riski düşük gonadotropin düzeyleri veya yüksek androjen (androstenedion, dihidroksiepiandrostenedion (DHEA)) seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur; bu teoriye

aykırıdır (57). Normal over yüzey epiteli folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) reseptörlerini eksprese eder ve bunlar epitelin proliferasyonu ve büyümesini regüle edebilir; bu reseptörlerin uyarılması epitelyal over kanseri gelişiminde ve progresyonunda rol alabilir (58).

2.4.4. Histopatolojik Sınıflandırma

Over tümörleri, orjin temelinde epitelyal tümörler, germ hücreli tümörler, seks kord stromal hücreli tümörler ve metastatik tümörler olmak üzere sınıflandırılır. Tablo 4’de over kanserinin histopatolojik sınıflaması verilmiştir (59).

Tablo 4. Over Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

EPİTELYAL TÜMÖRLER (ÇÖLÖM EPİTELİ) %50-70	Seröz Müsinöz Endometroid Berrak Hücreli (=Clear cell, Mezonefroid) Transisyonel Hücreli (Brenner) Mikst İndiferansiye
GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER % 15-20	Disgerminom Endodermal Sinus Tümörü Teratom Embriyonel Karsinom Poliembriyom Koryokarsinom Gonadoblastom Mikst Germ Hücreli
SEKS KORD-STROMAL TÜMÖRLER % 5-10	Granuloza Hücreli Sertoli-Leydig Hücreli Gynandroblastom
METASTATİK OVER TÜMÖRLERİ % 5-10	Meme Kolon Mide Endometriyum Lenfoma

2.4.4.1 Borderline Over Tümörleri

Karsinomlardan ayıran en önemli özelliği invazyon olmamasıdır. Benign adenomlardan ise gösterdikleri atipi ile ayrılırlar. İnvaziv over kanserlerine göre 15 yıl daha önce, 40'lı yaşlarda görülürler. Borderline tümörler, epitelyal over tümörlerinin % 10-15 kadarını oluşturur. En sık olarak seröz alt tip görülür. Hastaların neredeyse % 50 kadarında kanser antijen 125 (CA-125) düzeyleri normal olarak bulunabilir (60). Seröz borderline tümörler kompleks dallanan papiller yapılar oluştururlar, papillalar genellikle üç katlı epitel ile döşelidir (stratifikasyon görülür). Atipi ve mitozlar nadir olarak görülür. Borderline seröz tümörler ile birlikte % 17-37 vakada over dışında tümör implantları görülür. Bunlar hastalığın multifokalitesi veya over kaynaklı lezyonlardan implantasyon sonucu meydana gelebilir. Histolojik olarak implantlar invaziv (% 11-55) veya noninvaziv (% 45-89) olabilirler. En önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. İleri evre borderline seröz tümörü olan hastalarda % 20 oranında asosiyat invaziv seröz karsinom görülebilir. Ayrıca implantları invaziv olan hastalarda mortalite daha yüksektir (evreden bağımsız bir prognostik faktördür). Mikroinvazyon gösteren borderline tümörler < 3mm invazyon ve stromal reaksiyon görülmeyen tümörler olarak tanımlanır. Mikroinvazyon alanları genellikle papillalarda görülür. Borderline seröz over tümörlerinin yaklaşık % 21'inde lenf nodu tutulumu da görülebilir (61). Müsinöz borderline tümörleri adenomlardan ayıran en önemli özelliği sitolojik atipi ve hücresel stratifikasyon göstermeleridir. Bunlar iki grupta incelenebilir: 1) Endoservikal tip (müllerian) 2) İntestinal tip. Endoservikal tipte karakteristik papiller yapı (seröz tümörlerde olduğu gibi) görülür. Papillaların uçlarında hücreler 20 kata varan tabakalar yapabilirler. Hücrelerin sitoplazması belirgin olarak eozinofiliktir ve intrasitoplazmik müsin damlacıkları görülür. Bu tümörlerle beraber genellikle polimorf nüveli lökosit ve eozinofillerden oluşan inflamasyon görülür. Endoservikal tipin % 40 kadarı bilateral ve vakaların % 30 kadarında beraberinde endometriozis vardır. Lezyonların % 76'sı evre 1'dir. İntestinal tipte ise müsinöz epitel içinde barsakta olduğu gibi goblet hücreleri görülür. 2-3 katlı epitel ile döşelidir, hafif nükleer atipi görülür. Vakaların % 6'sı bilateraldir. İnvazyon ve intrakistik papiller projeksiyonlar görülmez. Vakaların büyük çoğunluğu evre 1'dir, fakat hastalarda psödomiksoma peritonei görülebilir (62).

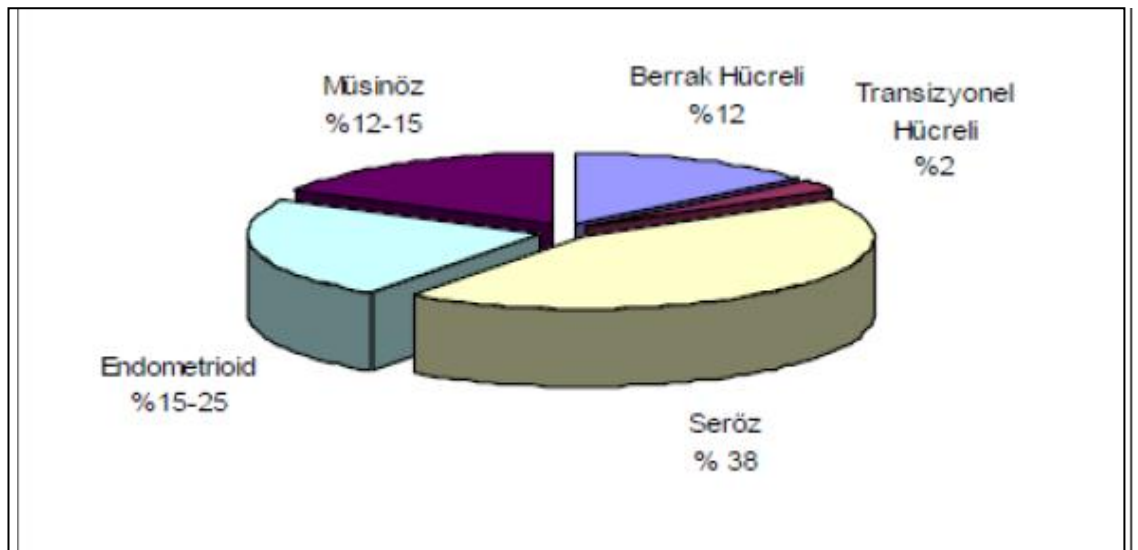
2.4.4.2 Malign Epitelyal Over Tümörleri

En popüler ve kullanışlı sınıflandırma modeli halen normal overin histolojik oluşumuna dayanmaktadır (63). Histogenetik sınıflandırma overya

n neoplazmları çöломik epitelyum, germ hücreleri ve mezenkimden köken almaları bakımından sınıflandırır. Malign overyan tümörlerin % 85-90'ı epitelyaldir. Epitelyal over kanserlerinin en sık görülen histolojik tipi seröz kistadenokarsinom olup % 42 oranında görülmektedir. Diğer sık görülen histolojik tiplerin görülme oranları sırasıyla, endometrioid karsinom % 15, müsinöz kistadenokarsinom % 12 ve berrak hücreli (mezonefroid) karsinom % 6 şeklindedir (32). Bütün epitelyal over tümörleri benign, borderline ve malign (karsinom) olarak sınıflandırılırlar. Malign epitelyal over tümörlerinin histopatolojik sınıflaması Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5. Malign epitelyal over tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

Histolojik Tip	Benzediği Hücre Tipi
Seröz	Endosalpings
Müsinöz	Endoservikal
Endometrioid	Endometrial
Brenner	Transizyonel
Clear Cell'Mesonefroid'	Müllerian
İndiferansiye	Anaplastik
Mikst	Mikst



Şekil 4. Epitelyal over kanserlerinde histopatolojik tiplerin dağılımı (64).

2.4.4.2.1. Seröz Epitelyal Over Kanserleri

En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir. 50-60 yaşlarında görülür ve % 40-60 çift taraflıdır. Tanı anında olguların %85'inde ekstraoveryan yayılım mevcuttur (62). Tümörlerin % 50'sinden fazlası 15 cm çapı aşar. Makroskopik olarak solid alanların çoğunlukta olduğu, yer yer kanamalı, nekroze, kist cidar invazyonu ve çevre dokulara yapışıklıklar gösteren kistik yapılar şeklindedir. Kist boşluğuna doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar mevcuttur. Mikroskopik olarak hücreler tubal (endosalpingeal) epitele benzemektedir. Olguların % 80'i psammoma cisimcikleri içermektedir ve iyi prognozla ilişkilidirler.

2.4.4.2.2. Müsinöz Epitelyal Over Kanserleri

Tüm epitelyal over kanserlerinin % 10'unu oluştururlar. Müsinöz over tümörlerinin % 75'i benign, % 10'u borderline ve % 15'i malign olur. Seröz tümörlerin aksine % 10'dan azı bilateralidir. Ortalama çapları 18-20 cm'dir ancak çok büyük boyutlara ulaşabilirler. Tipik olarak koyu akışkan müsinöz salgı içeren multiloküler kistlerdir. Bu tümörler çok sayıda mitotik figürü olan atipik hücreler içerirler. Histolojik olarak endoservikal epitele benzemektedir. İnvaziv müsinöz over kanseri tümör içerisinde belirgin histolojik varyabilite gösterir ve yaygın örnekleme gerektirir. En malign fokusu bulmak için en azından santimetrede bir kesitin incelenmesi önerilir. Çoğu overyan müsinöz karsinom intestinal tip hücreler içerdiğinden sadece temel histolojiye dayanılarak gastrointestinal sistemin metastatik karsinomlarından ayıramayabilir. Primer overyan neoplazmlar genellikle serozaya yayılır, nadiren barsak mukozasına metastaz yaparlar, buna rağmen gastrointestinal lezyonlar sıklıkla lenfatik vasküler yolla direk yayılımla overleri istila ederler. Borderline müsinöz over tümörleri karsinomdan ayırım diğer borderline tümörlere göre çok daha zordur. Tümör % 8-10 oranında çift taraflı olabilir.

2.4.4.2.3. Endometrioid Epitelyal Over Kanserleri

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikincidir (% 15-25). Tümör % 30-50 çift taraflıdır. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer ve olguların % 20-30'unda primer endometrial kanser eşlik etmektedir. Bu birliktelik tanısal açıdan

metastatik veya eşzamanlı hastalığın ayrımında büyük zorluklar yaratır, ancak eşzamanlı primer endometrial adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Ayrıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-endometriyum endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım % 80 iken, overyan endometrioid kanserlerin endometriyum metastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım % 40 düzeylerinde olur (65).

2.4.4.2.4. Berrak Hücreli (Clear cell, Mezonefroid) Over Kanserleri

Tüm over kanserlerinin % 10'unu oluşturur, % 40 oranında çift taraflıdır. Anneleri gebeliklerinde dietilstilbestrol kullanmış çocuklarda vajen yerleşimli olarak görülebirlirler. Hiperkalsemi ve endometriyozis ile en sık birliktelik gösteren tümörlerdir (64).

2.4.4.2.5. Transizyonel Hücreli (Brenner) Over Kanserleri

Tüm over tümörlerinin % 2'sini oluşturur. Mesanenin low-grade transizyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Hastalık overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir (64).

2.4.4.2.6. Mikst Tümörler

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

2.4.4.3. Germ Hücreli Malign Over Tümörleri

Embriyonik gonadın germ hücrelerinden geliştiği düşünülen histopatolojik, biyolojik ve klinik davranışları oldukça farklı tümör tiplerinin oluşturduğu bir gruptur. Primer over tümörlerinde % 15-20'lik bir oranla, epitelyal over tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülürler. %3-5 kadarı maligndir. Erken evrede yakalanmakta ve sıklıkla tanı anında tek overle sınırlı bulunmaktadırlar. Ortalama görülme yaşı 19 ve zirve insidansı 20'li yaşlardır.

2.4.4.3.1 Disgerminom

Primer over tümörlerinin % 1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin % 30-40'ını oluşturmaktadır. 7 ay ile 70 yaş arası görülebirlirlerse de olguların % 75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. 10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin % 78'ini oluşturmaktadır.

2.4.4.3.2. Embriyonel Karsinom

Overden kaynaklanan en malign tümör olup malign germ hücreli over tümörlerinin % 4'ünü oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 15'tir.

2.4.4.3.3. Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümör

Germ hücreli tümörler içerisinde % 22'lik oranla 2. en sık tiptir. Ortalama 19-20'li yaşlarda görülmektedir. Çift taraflı olma olasılığı oldukça düşüktür (%5) ve bu bulgunun varlığı, olguların ileri evrede olduğunu göstermektedir.

2.4.4.3.4. Poliembriyom

Nadir görülür. Presomit gelişiminin çeşitli evrelerinde olan embrioid cisimciklerden meydana gelir. Seyri oldukça maligndir. Çoğunlukla mikst germ hücreli tümörlerin bir bileşeni olarak bulunur.

2.4.4.3.5. Koryokarsinom

Nadir görülür ve oldukça malign seyreder. Primer (gestasyonel olmayan) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki grupta sınıflandırılır. Primer overyan koryokarsinom, oldukça agresif seyreden ve saf formları ender olan, sıklıkla mikst germ hücreli tümörlerin elemanı olarak karşımıza çıkar. HCG salgılar.

2.4.4.3.6. İmmatür Teratom

Solid teratom, malign teratom, teratoblastom olarak da adlandırılan bu tümör 20 yaş altı görülen tüm overyan malignitelerin ve malign germ hücreli tümörlerin % 20'sini oluşturur ve bu gruptaki over kanserine bağlı mortalitenin % 30'undan sorumludurlar.

2.4.4.3.7. Mikst Germ Hücreli Tümörler

Tüm germ hücreli malignitelerin %10-15'inde iki ya da daha fazla malign germ hücreli komponentin bulunduğu görülmektedir. Bunların arasında en sık görülen komponent yaklaşık % 70-80'lik bir oranla disgerminomdur.

2.4.4.3.8. Gonadoblastom

Disgerminoma benzeyen germ hücreleri ile granüloza veya sertoli tümör hücrelerine benzeyen gonadal stromal hücrelerden oluşan nadir bir tümördür.

2.4.4.4 Seks Kord – Stromal Kaynaklı Malign Tümörler

Tüm over malignitelerinin % 5-8'ini oluştururlar. Seks kordlarından, over stroma ve mezenkiminden köken alırlar. Bu tümörler female hücre (granüloza ve teka) ve male hücre (sertoli ve leydig) gibi elemanların değişik kombinasyonu ile oluşurlar.

2.4.4.4.1. Granüloza Hücreli Tümörler

Düşük grade'li malignitelerdir. Olguların ancak % 2'sinde çift taraflıdır. İki tipi vardır.

1) Erişkin Tip Granüloza Hücreli Tümörler: Granüloza hücreli tümörlerin % 95'ini oluştururlar. Tümör çapı değişkendir ve solid kıvamdadır. % 5-8 oranında çift taraflı olur ve bu olgularda prognoz daha kötüdür. Mikroskopik olarak mikrofoliküler patern tanımlayıcıdır (Call Exner cisimciği). Östrojen aktif tümör olmasından dolayı, hastaların % 15'inde endometrial karsinom izlenir.

2) Jüvenil Tip Granüloza Hücreli Tümörler: Genellikle premenarş dönemdedir. Puberte prekoks ile birlikte dirler. Solid kıvamdadırlar ve genellikle boyutları değişkendir.

2.4.4.4.2. Sertoli Hücreli Tümörler

Düşük grade'li, genellikle tek taraflı ve hormonal olarak aktif tümörlerdir.

2.4.4.4.3. Leydig Hücreli Tümörler

Oldukça nadir görülürler ve % 80-90 oranında androjenik, %10-20 oranında östrojenik veya nonfonksiyoneldirler.

2.4.4.4.4. Sertoli–Leydig Hücreli Tümörler

Tüm over tümörlerinin % 0,2-0,5'ini oluştururlar. Düşük malignite potansiyeline sahiptirler ve olguların % 75'i 40 yaşın altındadır. İyi, orta, az diferansiye ve heterolog eleman içeren subgrupları vardır.

2.4.4.5. Overin Metastatik Tümörleri

Tüm over tümörleri içerisinde % 5-30 oranında görülürler ve % 75 oranında çift taraflıdır. Overe metastaz, genellikle komşu organlara doğrudan, hematojen, lenfatik ve transperitoneal yayılım ile olur. Primer tümör genital organ kaynaklı (tuba uterina, endometriyum, serviks, vulva, vajen) olabileceği gibi ekstras genital kaynaklı da olabilir. Bunların başında kolon kanserleri, meme, mide ve apendiks tümörleri gelir.

2.4.5 Semptom ve Bulgular

Over kanserli hastaların büyük çoğunluğunda semptom yoktur, varolan semptomların çoğu da nonspesifiktir. Bu nedenle over tümörlerinin % 75'ine ancak ileri evrede tanı konabilir. Hastalarda en sık görülen semptomlar dolgunluk hissi, karında basınç hissi (genellikle sürekli dir, aralıklarla gelmez) ve gaz gerginliği hissidir ve vakaların % 71'inde bildirilmiştir. Hastalarda görülen diğer semptomlar ise abdominal ağrı, bel ağrısı, bulantı, olağan dışı kabızlık ve diyare, olağan dışı iştahsızlık, sık idrara çıkma, idrarda yanma hissi ve olağan dışı halsizliktir (66). Hastalığın evresi ilerledikçe asit, abdominal distansiyon ve rahatsızlık hissi artar. İntraabdominal basınç artışından veya abdominal sıvının plevral kaviteye transüde olmasından dolayı respiratuar semptomlar

ve nefes darlığı artar. Anormal uterin veya vajinal kanama nadir bir semptom veya bulgu olmasına rağmen uterusun metastatik tutulumu olan hastalarda izlenebilir. Abdominal muayenede palpe edilebilen irregüler kontürleri olan kitle, yer değiştiren matite (asit varlığını göstermesi açısından önemli) bulunur ve çok yüksek ihtimalle malignite varlığını gösterir.

Tablo 6. Over kanserli hastalarda semptomlar

Semptom	Erken Evre (%)	Geç Evre (%)
Karın şişliği	26.8	24.3
Abdominal ağrı	16.9	10.6
Gastrointestinal şikayetler	14.5	24.2
Vajinal kanama	12.2	11.6
Dizüri	9.9	4.7
Yorgunluk/Ateş	4.1	14.6
Dispne/Bel ağrısı	1.8	7.9
Asemptomatik	10.2	2.1

Çoğu raporda erken evre over kanseri olan hastaların az miktarda semptomları olabildiği bildirilmiş olsa bile 1725 over kanserli hasta ile yapılmış olan ulusal bir çalışmada bu hastaların çoğunun kendileri veya doktorları tarafından gözardı edilmiş semptomlarının bulunduğu tespit edilmiştir (67). Evre I ve II over kanseri olan hastaların en sık semptomları abdominal şişkinlik veya ağrı, hazımsızlık, sık idrara çıkma ve kabızlıktır. Sonuç olarak % 22 hasta semptomlarını tamamen gözardı etmiş ve % 30 hastaya yanlış tanı konulduğu rapor edilmiştir. Hastaların sadece 2/3'ünde pelvik muayene yapılmış ve % 45'inde tanıda üç aydan fazla bir süre gecikme olmuştur. İleri evre hastalığı olan hastalar genellikle abdominal şişkinlik, halsizlik ve kilo kaybı bildirmişlerdir (67).

2.4.6. Tarama

Efektif bir tarama testinin yeterli spesifitesi, sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri olmalıdır. Over kanserindeki sağkalım tanı esnasındaki evreye bağlıdır (68). 5 yıllık sağkalım lokalize hastalıkta % 89, reyonel metastazda % 36 ve uzak metastazda % 17 düzeyindedir. Toplam 5 yıllık sağkalım % 44'tür (69). Günümüzde over kanseri için mevcut bir tarama yöntemi yoktur. İleri evre kanser ile ilişkili belirgin morbidite ve mortalite, sensitif ve spesifik tanısal testler (transvajinal ultrason (TVUSG) ve Ca 125)

ve erken evre hastalıkta iyi sonuç elde edilmesi nedeniyle over kanseri için tarama ilgi çekici bir tekliftir. Ca 125 düzeyi Evre I hastalıkların sadece %50'sinde artarken Evre II-IV over kanserlerinin % 90'ında artmaktadır. Ca125'in % 20-58 sensitivitesi ve % 97-99 spesifitesi vardır. Yetmişte bir ömürboyu risk gözönüne alındığında 1/2000 postmenapozal kadında over kanseri izlenmektedir ve sonuç itibariyle laparotominin morbiditesine bakılınca Ca125 için yanlış pozitiflik oranı (% 1- 3) kabul edilemez ölçüde yüksektir (70).

Pelvik muayene ile asemptomatik 10,000 kadından ancak birinde over kanseri tanısı konulabilmektedir ancak yine de pratik bir yöntem olduğundan ve değerli bilgiler verdiğinden rutin olarak uygulanmalıdır. Şu anda mevcut olan üç tarama yöntemi (pelvik muayene, serum CA-125 ölçümü ve TVUSG) over kanserinin teşhisini koymamakta ancak varlığını düşündürmektedir. Kesin tanı cerrahi eksizyon ve histopatolojik inceleme ile konur. İki veya daha fazla birinci derece akrabasında over kanseri olanlarda % 3 oranında ailesel over kanseri sendromlarının olma riski mevcuttur bu da % 40 ömür boyu over kanseri riski taşımaktadır. Bu yüzden bu hastalar jinekolojik onkologlar tarafından değerlendirilmelidir. Ailesel over kanseri sendromları olan kadınlara yıllık rektovajinal pelvik muayene, CA 125 ölçümü ve TVUSG incelemesi yapılmalıdır.

2.4.7. Tanı

Eitelyal over kanserleri, overin benign kitlelerinden ve fonksiyonel over kistlerinden ayırt edilmelidir. Pelvik inflamatuvar hastalık, endometriosis, pedinküllü uterin leiomyomları gibi üreme sistemi benign hastalıkları over kanserini taklit edebilir. İnflamatuvar hastalık, neoplastik kolonik kitleler gibi jinekoloji dışı sebeplerden kaynaklanan kitleler ayırtedilmelidir. Pelvik yerleşimli böbrek de over kanserini taklit edebilir (71). Eitelyal over kanserlerinin jinekolojik tümörler içerisinde en sık ölüm sebebi olmasının nedeni, hastalığın daha çok ileri evrelerde tanı alması ve erken semptom vermemesi sayılabilir. Eitelial over kanserinin en önemli bulgusu fizik muayenede saptanabilecek pelvik kitledir. Tanıda en çok kullanılan metod pelvik muayene, transvaginal USG ve serum CA-125 değerleridir. Malignite tanısı koymada pelvik muayene ve USG'nin değeri benzerdir. Transvaginal USG en yüksek sensitiviteye sahiptir (72).

2.4.7.1. Öykü ve Pelvik Muayene

Pelvik muayene ile asemptomatik 10,000 kadından ancak birinde over kanseri tanısı konulabilmektedir, ancak yine de pratik bir yöntem olduğundan ve değerli bilgiler verdiğinden rutin olarak uygulanmalıdır.

2.4.7.2 Laboratuvar Yöntemleri

Serum CA-125 düzeyleri

Günümüzde yaygın olarak kullanılan tümör belirteç analizlerinden özellikle CA-125 en iyi tanımlanmış olanıdır ve yüksek klinik kullanım alanı bulmaktadır. CA-125 glikoproteini çöломik epitel ve derivelerinden salınır (73). Hastalarda serum CA-125 değerleri benign ve malign olayları ayırmada kullanılabilir. Malignite olmayan hastalarda CA-125 düzeyleri genellikle stabil seyrederken veya azalırken, malignite olanlarda yükselme olduğu görülür (74). Daha iyi değerler postmenopozal hastalar için geçerlidir (premenopozal hastalarda yalancı pozitiflik oranı yüksektir ve pozitif prediktif değeri düşüktür). Malign epitelyal over tümörlerinde artış daha belirgin olurken, maalesef birçok başka fizyolojik, iltihabi ve benign olayda da serum düzeyi artmaktadır. Normalin üst sınırı olan 35 U/ml'yi aşan serum değerleri sağlıklı yetişkinlerin % 1'inde, iltihabi hastalıkların % 6'sında, jinekolojik kökenli olmayan tümörlerin % 28'inde ve epitelyal over tümörlerinin % 80'inde gözlenmektedir (75).

Sınır değeri olarak genellikle 30 veya 35 U/ml alınır. CA-125 epitelyal over kanserlerinin birçoğunda artmasına rağmen, preklinal hastalığı yakalamada yetersizdir. İnvaziv evre 1 epitelyal over kanseri olan hastaların % 23- 40'ında CA-125 artar, fakat sonraki evrelerde % 88 oranında pozitiflik vardır (76).

CA-125 tümör belirtecinin klinikte 4 önemli rolü; pelvik/adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi, epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın sitoreduktif cerrahi sonrası tedavisinin izlemi, negatif "second look" laparotomi yönünden öngöründe bulunulması ve tedavi sonrası nüksün belirlenmesidir. Pelvik kitle saptanan postmenopozal, asemptomatik bir hastada CA-125 düzeyinin 65 U/ml'nin üzerinde bulunmasının, malignite açısından % 97 sensitif ve % 78 spesifik olduğu belirtilmiştir (77). 40 yaşın altındaki hastalarda germ hücreli over tümörlerini ekarte etmek için alfa

fetoprotein (AFP), beta –human koryonik gonadotropin (β -HCG), laktat dehidrogenaz (LDH) gibi tümör belirleyicileri istenmelidir.

Tablo 7. CA-125 seviyelerini yükseltebilen durumlar (78)

JİNEKOLOJİK NEDENLER	JİNEKOLOJİK OLMAYAN NEDENLER
Malignite dışı durumlar	
Akut PID Adenomyozis Benign ovaryan neoplaziler Endometriyozis (%54) Fonksiyonel over kisti Meigs sendromu Menstrüasyon Ovaryan hiperstimülasyon Açıklanamayan infertilite Myoma uteri (%4) Gebeliğin ilk 12 haftası (%16)	Akut hepatit Akut pankreatit Kronik karaciğer hastalığı Siroz (%70) Kolit Konjestif kalp yetmezliği Diyabet (kontROLSÜZ) Divertikülit Mezotelyoma Malignite dışı assit Perikardit (%70) Pnömoni Poliarteritis nodosa (PAN) Postoperatif ödem Renal hastalık Sistemik lupus eritematozus (SLE)
Malign durumlar	
Endometriyum kanseri	Akciğer, Karaciğer, Meme, Kolorektal, Pankreas kanserleri Plevra ve Periton metastazları

Ultrasonografi (USG)

Tanısal etkinliği, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TVUSG, transabdominal ultrason'a (TAUSG) tercih edilmektedir.

USG’de dikkat edilen karakteristik özellikler arasında over hacmi (premenopozal kadınlarda $>20\text{ cm}^3$, postmenopozal kadınlarda $>10\text{ cm}^3$) yüzey özellikleri, septa varlığı ve kalınlığı, papiller projeksiyonlar, solid nodül varlığı, multilokülerite, asit varlığı yer alır (79). Kalın duvar yapısı, sınırlarının net olmaması veya düzensiz olması, solid ya da kompleks iç yapı, kalın yada düzensiz septalar, papiller yapılar, ekojenik solid nodüller ve kitle boyutlarının 10 cm ’den büyük olması malignite lehine USG bulgularıdır.

Over karsinomları kural olarak vaskülerdir. Mevcut damarlardan, neovaskülarize yapılar gelişir. Renkli doppler ultrason (RDUS) inceleme ile overyan tümör tanısı, yeni oluşan damarlardan alınan spektral analizdeki düşük impedanslı akım değerlerinin saptanmasına dayanır. Malign kitlelerde neovaskülarizasyon solid komponent, papiller projeksiyon ve septal yapılarda yoğunlaşır. Tümoral dokuda oluşan yeni damarlar anormal özelliklere sahiptir. Normal arteriollerde mükül bir tabaka mevcut iken tümör anjiyogenezinde bu tabakada defekt söz konusudur. Ayrıca yaygın arteriovenöz anastomozlar mevcuttur. $3\text{-}5\text{ mm}$.’nin üzerinde devam eden tümöral büyümeler için neovaskülarizasyon bir gereksinimdir. Malign overyan kitlelerde, düşük sistol ve yüksek diastol sonu akımların izlendiği neovasküler arteriyel yapılarda pulsatilite indeks değerleri düşük olarak elde edilir (80). Reles ve ark tarafından yapılmış olan bir çalışmada, premenapozal hastalarda RDUS’un duyarlılığı % 80, özgüllüğü % 67, postmenapozal hastalarda ise duyarlılığı % 93, özgüllüğü % 83 olarak bulunmuştur (81).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Manyetik rezonansın pelviste kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasında direkt multiplanar inceleme yeteneği, yüksek yumuşak doku kontrastı, damarların kontrast madde kullanılmaksızın ayırt edilebilmesi ve hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir. Manyetik rezonans, en iyi USG tamamlayıcısı veya şüpheli sonografik bulguları takiben kitlenin karakterizasyonu açısından problem çözücü bir teknik olabilir, ayrıca hastalığın evrelemesi ve takip amaçlı da kullanılabilir. Fenchel ve arkadaşları asemptomatik adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde MR’ın duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu için sırasıyla %83, %84, %84 değerlerini bildirmişlerdir (82).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Adneksiyal kitlelerin tanısında BT’nin duyarlılığı interval yapısı açısından TVUS’a göre daha sınırlıdır. Ancak BT, USG ile görüntülemeyi engelleyen meteorizmin incelemeyi etkilememesi, patolojik lenf bezi taraması, tüm abdominal-toraks yapılarının

değerlendirmesine izin vermesi ve evrelemede daha etkin bir yöntem olması ile karşımıza çıkmaktadır (83). Bilgisayarlı tomografi, halen over kanserinin evrelemesi, ilerlemiş endometriyal adenokarsinom, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilen yöntemlerdendir (84).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT)

Primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması, primer tümörde evreleme, tümörün tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve nükslerin erken tanısı, tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi, rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması gibi amaçlarla kullanılabilir.

2.4.8. Yayılım Yolları

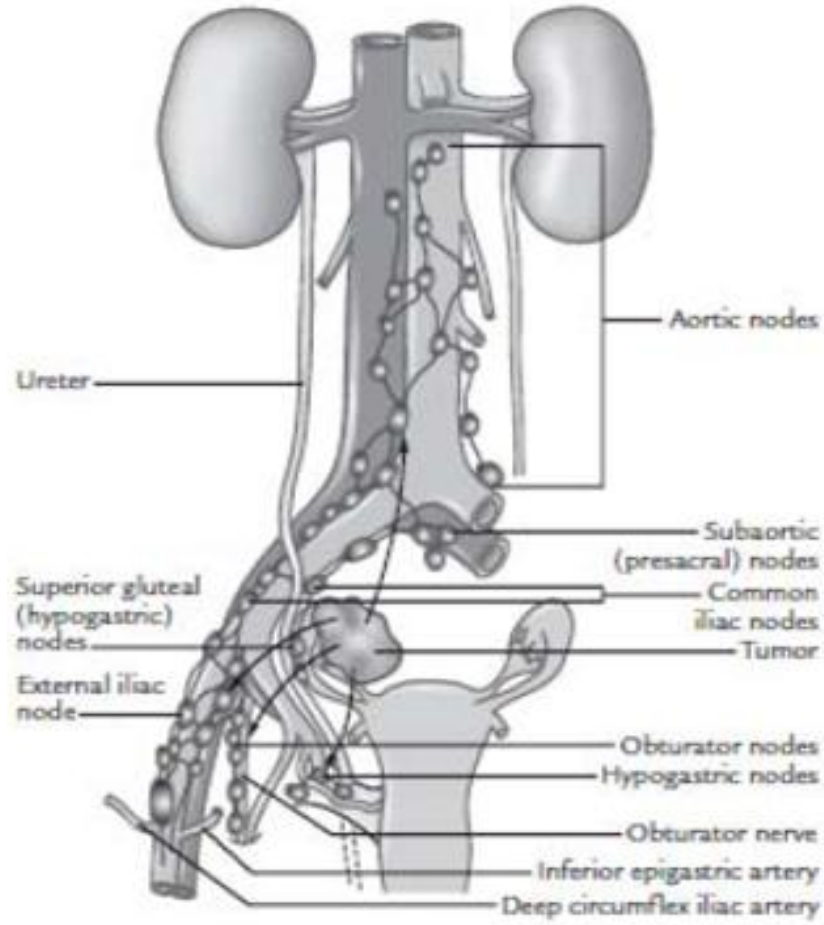
Overyan epitelyal kanser primer olarak peritoneal kaviteye hücrelerin dağılımı, lenfatik yayılım ve hematojen yayılım ile metastaz yapar.

2.4.8.1 Transperitoneal Yayılım

Peritoneal kaviteye dökülen hücrelerle yayılır. En erken ve sık görülen yayılım şeklidir. Hücreler peritoneal sıvıların dolaşım yolunu izlemeye eğilimlidirler (85). Sıvı solunum güçleriyle pelvisten özellikle sağdan parakolik kanallar boyunca yukarı ince barsak mezenterine oradan da sağ hemidiyaframa gider. Bu yüzden metastazlar sıklıkla parakolik alanlarda, sağ hemidiyaframda, karaciğer kapsülünde, barsak ve mezenterinin peritoneal yüzeyinde ve omentumda görülür.

2.4.8.2 Lenfatik Yayılım

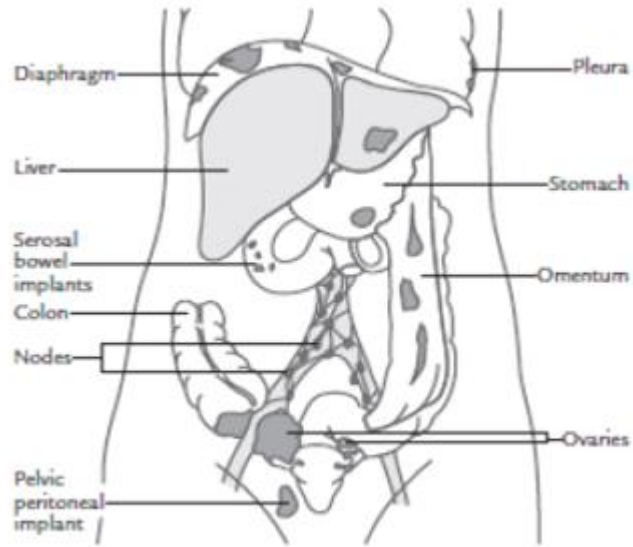
Overlerin major lenfatik drenajı sefalik yönde aortik nodlara infundulopelvik ligamentler aracılığıyla olur. Retroperitoneal lenf nodu tutulumu aşık peritoneal tutulum olmadan gerçekleşebilir. Özellikle ileri evre hastalıkta pelvik ve paraaortik nodlara yayılım olur. Diyafram ve retroperitoneal lenf nodlarına yayılım, diyafram üstü özellikle de supraklavikular lenf nodlarına yayılıma öncülük eder (85). Overlerin lenfatik drenajı şekil 5’de gösterilmiştir (86).



Şekil 5. Overin lenfatik drenajı. Üç temel yol: (1) Overyan damarlara eşlik eden para-aortik lenf nodları; (2) Broad ligament aracılığıyla obturatuvar ve iliak lenf nodları (3) Round ligament aracılığıyla eksternal iliak ve inguinal lenf nodları (86).

2.4.8.3. Hematojen Yayılım

Tanı esnasında akciğer, karaciğer gibi vital organ parankimlerine hematojen yayılım hastaların yalnızca % 2-3'ünde görülür. Hematojen yolla, akciğer ve karaciğere metastaz olur. Sistemik metastazlar tanı sonrası bir süre daha yaşayan hastalarda saptanır. Hematojen yolla yayılım en sık olarak karaciğere olup akciğer, dalak, surrenal bezler, beyin, pankreas, böbrek ve cilt metastazları bildirilmiştir (87).



Şekil 6. Over kanseri yayılım yolları

2.4.9. Evreleme

Evreleme tümör yayılımını belirlemek amacıyla yapılır. Over kanseri için evreleme laparotomi ile cerrahi olarak yapılır ve hem evreleme hem de cerrahi sitoredüksiyon ile primer tedavi olanağı sağlar. Uygun bir cerrahi evreleme prosedürü pelvis ve abdomenin tam incelenmesine yetecek derecede büyük bir vertikal midline insizyon açılması ile başlar. Buna ek olarak abdominal ve pelvik yıkama sıvısı alınması, abdominal ve pelvik yüzeylerin inspeksiyon ve palpasyonu, rastgele peritoneal biyopsiler, peritoneal adhezyonlardan biyopsi/rezeksiyon, etkilenmiş overin rezeksiyonu, uygun hastada kalan over-uterus ve tüplerin çıkarılması, total abdominal histerektomi ve salpingoooferektomi, omentektomi, apendektomi, pelvik ve para-aortik lenf nodu örneklemesi ile tamamlanır. Hastalık pelvise sınırlı ise neoplazmı çıkarırken tümörün rüptüre olup intraoperatif yayılımını önlemek için çok dikkatli olmak gerekir. Çocuk istemi olan unilateral germ hücreli, seks-kord stromal hücreli veya borderline tümör olduğu düşünülen genç hastalarda sadece etkilenmiş olan overin çıkarılıp diğer overin ve uterusun korunması ile evreleme cerrahisi yapılabilir. Prognozun belirlenmesi için doğru evreleme yapılması çok önemlidir. Over kanserinde 5 yıllık genel sağkalım ortalama % 50 olmakla beraber bu oran Evre I hastalıkta % 79'dan Evre IV'te % 14'e kadar değişen oranlarda evreye göre farklılık göstermektedir.

FIGO over kanseri evrelendirmesini 01 Ocak 2014'ten geçerli olmak üzere değiştirmiştir. Eski evrelendirme ile değişiklikleri içeren yeni evrelendirme International Journal of Gynecology and Obstetrics'de yayınlanmıştır (88).

Evre 1 (Tümör overlerde sınırlıdır.)

Evre 1A: Tümör tek overe sınırlı; kapsül intakt; over yüzeyinde tümör yok; asit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok.

Evre 1B: Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit sıvısı veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok.

Evre 1C: Tümör tek veya her iki overde sınırlıdır.

-Evre 1C1: Cerrahi dökülme.

-Evre 1C2: Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör bulunması.

-Evre 1C3: Asit veya peritoneal yıkama sıvılarında malign hücre bulunması

Evre 2 (Tümör bir veya her iki overi tutmuş ve pelvis içine yayılım var.)

Evre 2A: Uterus ve/veya fallop tüplerinde yayılım ve/veya implant olması.

Evre 2B: Diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım olması.

Evre 3 (Tümör bir veya her iki overi tutmuş ve sitolojik veya histolojik olarak ispatlanmış pelvis dışı periton tutulumu ve/veya retroperitoneal lenf nodu tutulumunun olması)

Evre 3A: Pozitif retroperitoneal lenf nodları ve/veya pelvis dışı mikroskopik metastaz bulunması

-Evre 3A1: Sadece pozitif retroperitoneal lenf nodlarının bulunması

-Evre 3A1(i): Metastaz ≤ 10 mm

-Evre 3A1(ii): Metastaz > 10 mm

-Evre 3A2: Mikroskopik ekstrapelvik peritoneal tutulum $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf nodları

Evre 3B: Karaciğer/dalak kapsül yayılımını da içeren makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastaz ≤ 2 cm $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf nodları

Evre 3C: Karaciğer/dalak kapsül yayılımını da içeren makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastaz ≥ 2 cm $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf nodları

Evre 4 (Peritoneal metastazlar dışında uzak metastaz olması)

Evre 4A: Pozitif sitoloji ile birlikte plevral efüzyon

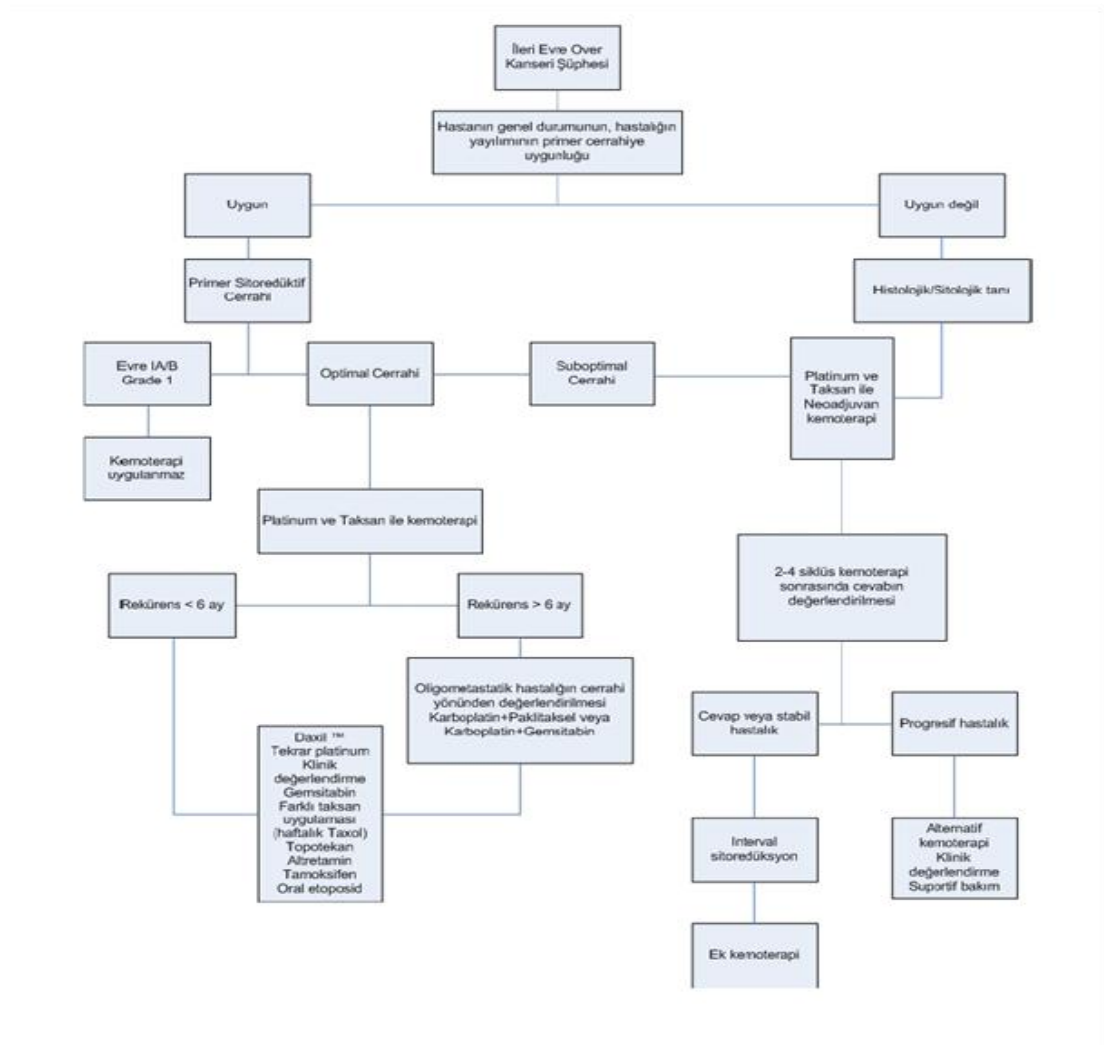
Evre 4B: Karaciğer ve dalak parankim metastazı, inguinal ve abdominal kavite dışındaki lenf nodlarını içeren ekstra abdominal organ metastazı

2.4.10. Risk Değerlendirmesi

Hangi hastaların postoperatif veya adjuvan tedaviden fayda görebileceğine karar verirken hastalar nüks etme riskine göre sınıflandırılmalıdır. Evre I borderline tümörlerde nüks etme oranı % 1 olduğundan adjuvan tedavi önerilmez. Düşük riskli (Evre IA veya IB ve grade 1 veya 2) erken evre over kanserinde cerrahi standart tedavidir ve 5 yıllık sağkalım en az % 95'tir. Gradeleme sistemindeki uniformitenin eksikliğinden ötürü grade 2'nin düşük riskli veya yüksek riskli kategoriye ait olması hala tartışmalıdır. Evre IC-II, grade 3 veya berrak hücre histolojisi yüksek riskli erken evre epitelyal over kanseri sınıfını oluşturur. Bu grubun nüks oranının % 40-50 olduğu düşünülmektedir ve adjuvan tedaviye odaklanılmıştır. İnkomplet cerrahi evreleme ve histolojik gradeleme yapılırken gözlemcilerin arasında yorumlamanın değişebilmesinden ötürü erken evre over kanserinde riski tayin ederken daha objektif ve güvenilir metodların olması gerektiği anlaşılmıştır. Şu anda evrensel olarak kabul edilmiş herhangi bir prognostik moleküler biyomarkır yoktur. Bazı potensiyel biyomarkırlara yönelik çalışmalar vardır. Bunlar DNA ploidi, Ki-67, p53 ve HER2/neu'dur. Her ne kadar bunlardan biri prognostik kabul edilmese de gelecekteki çalışmalarla güvenilir biyomarkırlar elde edilecektir.

2.4.11 Epitelyal Over Kanserlerinde Tedavi

Over kanseri şüphesi olan hastalarda tanı, evreleme, palyasyon ve sitoredüksiyon amacıyla primer cerrahi yapılmalıdır. Over kanserinin kesin tanısının cerrahi yapılmadan konulması nadirdir. Majör prognostik faktör olan FİGO evrelemesinin yapılması adjuvan tedaviyi belirlemek için önemlidir. Over kanserinde genellikle metastatik hastalığa bağlı semptomlar ortaya çıkana kadar tanı konamaz. Tümör kitlesi ağrı, paralitik ileus ve üriner semptomlara yol açabilir. Asit belirgin abdominal distansiyona ve nefes darlığına yol açabilir. Primer cerrahinin palyatif etkileri tümörün ve omental kekin çıkarılması ile asitte geçici azalma, intestinal fonksiyonu düzelterek bulantı hissinde azalma ve nefes darlığının düzelmesidir. Şekil 7 ileri evre over kanseri için tedavi algoritmini göstermektedir.



Şekil 7. İleri evre over kanserinde tedavi algoritmi.

2.4.11.1. Erken Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi

Erken evre hastalığın cerrahisinde ilk basamak genel anestezi sonrası yapılacak bimanuel muayenedir. Adneksial kitlenin varlığını konfirmasyon için kullanılır. Vertikal orta hat kesiden sonra evreleme cerrahisi yapılır. Pelvis dışında hastalık saptandığı takdirde batın yıkaması ve peritoneal biyopsiler gereksizdir, çünkü hastalık ileri evredir. Erken evre hastalık mevcut ise peritoneal yıkama yapılmalıdır. Evre 1 hastaların % 10-36 kadarında pozitif sitoloji saptanır (tüm hastaların % 64'ünde pozitif sitoloji bulunur). Bilateral tümör olasılığından dolayı bilateral ooforektomi yapılmalıdır. Küçük metastazların kaçırılmaması için dikkatli inspeksiyon ve palpasyon yapılmalıdır (küçük metastazların sık olduğu yerler: kuldosak, parakolik boşluklar, sağ üst kadrant). Evre 1 sanılan hastalarda % 5 oranında omentum metastazı olabildiği için tüm hastalara infrakolik omentektomi yapılmalıdır. Erken evre hastalıkta appendektomiyle vakaların % 4'ünde gizli metastaz saptanabilir. Erken evre hastalıkta yapılan evreleme

cerrahisidir. Evre IA hastalarda fertilitte koruyucu cerrahi yapılabilir. Bu durumda uterus ve kontralateral over korunur (89).

2.4.11.2. İleri Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi

2.4.11.2.1 Sitoredüktif Cerrahi

Kansere küratif cerrahi yaklaşımda onkolojik olarak ideal olanı, tümörün etrafındaki normal dokudan geniş miktarda alınmasıyla birlikte en-blok olarak çıkarılmasıdır. Tanı esnasında vital yapılara olan diffüz metastaz nedeniyle bu şekilde çıkarılması çoğu hastada mümkün olmaz. Bu hasta grubunda amaç tümör dokusunu mümkün olduğunca çıkartmaktır. Burada maksimum tümör rezeksiyonu ile amaç cerrahinin tek başına kendisinden kür beklemekten ziyade sonrasında yapılacak olan kemoterapinin etkisini arttırmaktır. Bu amaçla yapılan cerrahiye sitoredüktif cerrahi veya debulking denir.

Sitoredüktif cerrahinin biolojik avantajları:

a) Kemoterapi öncesinde tümör kitlesinde azalma: Skipper'in fraksiyonel hücre öldürme hipotezi (90) (her kemoterapide yokedilen tümör hücresinin oranı sabittir) baz alındığında, büyüme oranı ve fenotip aynı ve hücreler kemoterapiye dirençli değil ise kanser hücrelerinin sayısı azalırsa kanseri eradike etmek için gereken kemoterapi siklus sayısı da azalacaktır. Başlangıç tümör yükü ne kadar fazla olur ise kemoterapötik ajanlara maruz kalma süresi uzayacaktır ve kanser hücrelerinin ilaç rezistansı kazanma riski de artacaktır. Bir malignensinin spontan mutasyon oranı, genetik olarak unstabil tümör hücrelerinin kalıtsal bir özelliğidir ve bu oran tümör boyutu arttıkça artar (91). Tümör boyutu arttıkça kemoterapötik ajana maruz kalmadan önce fenotipik ilaç rezistansının gelişmiş olması olasılığı da artacaktır. Sitoredüktif cerrahinin amacı ilaç rezistansı gelişme olasılığını minimize ederken hücre sayısını optimal, çoklu-ajan kemoterapi tedavisi ile kür sağlanabilecek seviyeye düşürmektir. Özellikle gross makroskobik hastalığın tamamı elimine edilebilirse sitoredüktif cerrahi esnasında fenotipik olarak kemoterapiye dirençli hücre klonları da çıkarılmış olabilir.

b) Tümör perfüzyonunun iyileştirilmesi: Solid tümörler için, kemoterapinin efektif sitotoksisite oluşturabilmesi için tüm alanlara yeterli ilaç difüzyonunun olması çok önemlidir. Büyük kitleli tümörlerin santral alanları hipoperfüze olup kemoterapötik ajanlara suboptimal oranda maruz kalabilir ve bu tümörler kemoterapiye rölatif direnç gösterebilirler (87). Vaskülarizasyonu az olan tümörün rezeke edilmesi adjuvan tedaviye yanıtı artırabilir.

c) Büyüme oranının artması: Büyük tümör kitlelerinin büyüme hızı düşüktür ve yüksek oranda bölünmeyen veya G0 fazındaki hücrelerden oluşur. Bu hücreler kemoterapiye dirençlidir (92,93). Sitoreduktif cerrahi daha yüksek büyüme oranı olan daha küçük rezidüel tümör kitlesi bırakarak kemoterapiye cevabı arttırabilir. G0 hücrelerinin hücre siklusuna tekrar girmeleri için en iyi uyaran cerrahi olarak çıkarılma veya kemoterapi ile aktif olarak siklusta olan hücrelerin ani kaybıdır (93).

Sitoreduktif cerrahinin ana amacı görülebilen tüm tümörü rezeke etmek eğer bu mümkün değilse rezidü tümör çapını 1 cm altına indirmektir. Over kanseri için primer cerrahi sitoreduksiyon total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingooferektomi (BSO), omentektomi ve metastatik lezyonların rezeksiyonundan oluşur. Tümörün büyük kısmı genellikle pelviste lokalizedir. Çekum, terminal ileum, omentum, rektosigmoid ve pelvik periton genellikle tutulmuştur ve asit görülebilir. Peritoneal yüzeylerdeki ve intestinal serozadaki çok sayıda küçük tümör implantları segmental paralitik ileusa yol açabilir. Vertikal midline insizyon kullanılmalıdır. Peritoneal kaviteye girdikten sonra varsa asit sıvısından yoksa abdominopelvik yıkama sıvısından örnek alınıp sitolojiye gönderilmelidir. Primer ve metastatik hastalığın yaygınlığını anlayabilmek için peritoneal kaviteye ve retroperitona geniş inspeksiyon ve palpasyon yapılmalıdır. Primer tümörün ve metastatik lezyonun lokalizasyonu, çapı ve çevre organlara yayılımı, omental kek varlığı not edilmelidir. Barsaklar ve mezenteriler ile birlikte tüm abdominal visera hem hastalığın yaygınlığını belirleyebilmek hem de over kanserinin metastatik olabileceği ihtimalini değerlendirebilmek için inspekte ve palpe edilmelidir. Diyafram tutulumu, yaygınlığı ve peritoneal karsinomatosis belirtilmelidir. Pelvik ve paraaortik lenf nodları eğer mümkünse palpe edilmelidir. Bazen büyük tümör kitlesi çıkarılmadan lenf nodlarını palpe etmek mümkün olmayabilir.

İleri evre EOK sıklıkla omentumu tamamen tutar ve omental kek oluşturur. Bu yapı ön abdominal duvara, karaciğere, dalağa, barsaklara ve pelvik tümöre yapışık olabilir. Omental kenarlar immobilize edilip yapışıklıklar ayrıldıktan sonra infrakolik omentum transvers kolondan ayrılır ve rezeke edilir. Sınırlı omental metastazı olan hastalarda optimal sitoreduksiyon sağlamak için infrakolik omentum yeterlidir. Eğer omental metastaz gastrokolik ligamanı içeriyorsa o da rezeke edilir. EOK gastrokolik ligaman boyunca ilerleyip dalak hilusuna yayıldığından bu alana özellikle dikkat edilmelidir. Daha agresif tümörlerde temel yaklaşım retroperitoneal girişimdir (94). Bu yaklaşım büyük kiteli tümörlerin bile pelvik yan duvarların peritonunun veya rektum ve mesane

duvarının derinine invaze olmamasından faydalanır. Bu yaklaşım peritonu psödokapsül olarak kullanıp pelvik kitleyi mobilize etmeye bu sırada da iliak damarlar, üreterler gibi vital retroperitoneal yapıları belirlemeye olanak sağlar. Gereksiz kan kaybını önlemek için overyan ve uterin damarlar başta bağlanmalıdır.

EOK tipik olarak periton yüzeyi boyunca yayıldığı ve barsak veya mesane lümenine invaze olmadığından buraları rezeke etmeden tümörü rezeke etmek genellikle mümkündür (95). Eğer hastalık direkt olarak barsağı ve mezenterini etkilerse etkilenen alanın rezeksiyonu gerekebilir ve primer reanastamoz ile optimal tümör sitoredüksiyonu sağlanır (96). Dalak hilusuna yayılmış olan tümör dikkatlice rezeke edilebilir. Sitoredüktif cerrahilerinin % 10 kadarında maksimal tümör debulkingi sağlamak için splenektomi endike olabilir (97). Eğer mümkünse tüm görünür hastalığın komplet olarak çıkarılmasına çalışılmalıdır. Sitoredüksiyonu tamamlamak için primer sitoredüktif cerrahilerin % 14-33'ünde barsak rezeksiyonu, % 7-10'unda splenektomi ve % 3'ünde üriner trakt rezeksiyonu gerekebilir (95,97). Kapnick ve ark. 5 cm.'den büyük diyafram tümör implantlarının kasa penetre olmaya eğilimli olduğunu göstermişlerdir (98). Bu yüzden optimal sitoredüksiyon sağlamak için diyafram rezeksiyonu gerekebilir (99). Evreleme yapabilmek amacıyla belirgin Evre IIIB ve altı hastalığı olanlara da pelvik ve para-aortik lenfadenektomi yapılması endikedir. Daha ileri evre hastalığı olan hastalarda lenf nodları dikkatlice palpe edilmeli ve optimal sitoredüksiyon sağlanabiliyorsa büyümüş nodlar rezeke edilmelidir. Bazı araştırmacılar intraperitoneal hastalığı tamamen rezeke edilmiş ve ek cerrahi için genel durumu stabil olan hastalarda komplet pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmasını önermektedir. Operasyon notu bütün detayları ile başlangıçta hastalığın yaygınlığını, FİGO evrelemesini, uygulanan prosedürleri ve en önemlisi sitoredüksiyon bittikten sonra volümünü, sayısını ve dağılımını da içermek üzere rezidüel hastalığın yaygınlığını belirtmelidir.

Morbidite: Primer sitoredüktif cerrahinin morbiditesi sadece cerrahi prosedürün yaygınlığına değil ayrıca hastanın medikal genel durumuna ve performansına, cerrahın deneyim ve becerisine, anestezi ve yoğun bakım koşullarına da bağlıdır. % 32-67 hastada en az bir komplikasyon olduğu rapor edilmiştir (100). Primer sitoredüktif cerrahi sonrasında en sık komplikasyon hastaların % 9-53'ünde izlenen pireksi iken (101) bunu % 3-23 oranıyla üriner trakt enfeksiyonu ve % 4-21 oranıyla paralitik ileus (102) izlemiştir. Majör morbidite oranları % 15'lere ulaşmakta ve ortalama mortalite oranı % 1.8' dir (Tablo 8) (86).

Tablo 8. İleri evre over kanserinde primer sitoredüktif cerrahinin 1411 hastayı içeren 10 tane çalışmanın kümülatif datasına dayanarak belirlenmiş morbiditesi

Komplikasyon	Ortalama oran (%)	Değişim aralığı (%)
Minör enfeksiyöz morbidite (yara veya üriner trakt enfeksiyonu, güdük selülit)	17	7-42
Şiddetli enfeksiyöz morbidite (pnömoni, sepsis)	5	5-15
Kardiak morbidite (konjestif kalp yetmezliği,myokardial infarktüs)	1.1	0.7-7
Pulmoner (ARDS, entubasyon > 48saat)	1.4	1-6
Tromboembolik (derin ven trombozu, pulmoner emboli)	2	0-4
Koagülopati	2	1.9-2.6
Gastrointestinal (uzamış ileus, tekrar operasyon gerektirmeyen ince barsak obstrüksiyonu)	9	6-22
Böbrek yetmezliği	0.5	0-2
Santral sinir sistemi (serebrovasküler kaza, uzamış deliryum)	0.8	0.7-4
Re-laparotomi (kanama, barsak obstrüksiyonu, fistül)	3	0-25
Mortalite (postoperatif 28 gün içinde)	1.8	0-6.1

2.4.11.2.2. İnterval Sitoredüktif Cerrahi

Birkaç siklus kemoterapi sonrasında primer sitoredüktif cerrahi yapılmasına interval sitoredüktif cerrahi denir. İleri evre epitelyal over kanserinde interval sitoredüktif cerrahi primer tümör rezeksiyonu için cerrahi yapıp optimal sitoredüksiyon yapılamamış hasta grubu ile genel durumunun kötü olması, medikal ko-morbidite veya hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonu nedeniyle primer sitoredüktif cerrahi için uygun olmayan hasta grubuna uygulanır. Bu yaklaşım için uygun hastaların seçilmesi önemlidir ve ileri araştırma gerektirir. Retrospektif veriler neoadjuvan kemoterapi ve interval sitoredüksiyon sonrası ortalama sağkalım oranının 26 ay olduğunu, bu oranın ortalama sağkalım oranı 20 ay olan primer suboptimal sitoredükte hastalıktan daha iyi ancak ortalama sağkalım oranı 51 ay olan optimal primer sitoredüktif cerrahi ve bunu takiben kemoterapi uygulanan hasta grubundan daha kötü olduğunu göstermiştir. Optimal primer tümör debulking over kanseri tedavisinde halen temel tedavi ve prognoz en kuvvetli prediktörü kabul edilmektedir. Ancak her hastaya optimal primer sitoredüktif cerrahi uygulanamaz ve suboptimal debulking yapılan hastalarda da prognoz iyi değildir. 2003 FİGO istatistiklerine göre > 2cm rezidüel hastalığı olan Evre IIIC hastalarının 5 yıllık sağkalımı % 21'dir (103). Primer sitoredüksiyon sonrasında

suboptimal rezidüel hastalığı olan hastalara 2-3 siklus kemoterapi uygulaması sonrasında interval sitoredüksiyon uygulanması, bu hastalara sonradan uygulanacak kemoterapiye yanıtı arttırmak ve sağkalımı iyileştirmek açısından optimal hastalık durumu sağlamak için iyi bir seçenek olarak görülmektedir. Bu hastaların % 64-83'ünde interval sitoredüksiyon ile optimal tümör debulking sağlanabildiğini gösteren birkaç retrospektif ve prospektif kohort çalışması ve 3 randomize kontrollü çalışma mevcuttur (103-106). İnterval sitoredüktif cerrahi endikasyonu genellikle kemoterapiye verilen cevaba göre belirlenir. Kemoterapiye dirençli tümörleri olan hastaların, kemoterapiye rağmen ilerleyen % 5-15'lik grubun, interval sitoredüktif cerrahiden sağkalım açısından fayda sağlaması muhtemel değildir. İnterval sitoredüksiyon öncesinde uygulanması gereken kemoterapi siklus miktarı belirsizdir ve elde bunu cevaplayacak yeterli veri yoktur. Hollanda'da yapılmış non-randomize bir çalışmada en az 2 siklus sonrasında kemoterapiye verilen yanıtı göre interval cerrahi planlanmış ve uygulanan ortalama kemoterapi siklus miktarı 3 olarak tespit edilmiştir (107).

Sitoredüktif cerrahi tedaviye cevap almayı sağlayacak miktarda kemoterapi siklusu uygulandıktan ve hastanın genel durumu iyileştikten sonra yapılmalıdır. Ancak kemoterapi direnci gelişmeden ve debulking ile maksimum terapötik etkinin sağlanabileceği dönemde yapılmalıdır. İdeal olarak interval sitoredüksiyon öncesindeki kemoterapi küründen 2-4 hafta sonra yapılmalıdır. Sekonder sitoredüktif cerrahiden sonra mümkün olan en yakın zamanda sonraki kemoterapi kürü uygulanmalıdır. Sonuç olarak, agresif primer sitoredüktif cerrahi ve bunu takiben kemoterapi uygulanması ileri evre over kanseri için altın standarttır. Bazı seçili olgularda, neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında primer sitoredüksiyon uygun olabilir.

2.4.11.2.3. Second-Look Laparotomi:

Günümüzde over kanserinin hiçbir histolojik tipi için sekond-look cerrahisi rutin yaklaşım değildir. Primer kemoterapi tamamlandıktan sonra hastalığın durumunu belirlemede en kesin yöntem olmasına rağmen bu prosedürün sağkalımı iyileştirdiğini gösteren çalışma yoktur. Negatif bulguları olan hastaların % 50'sinde eninde sonunda relaps görülebilir (108). Sekond-look laparotomi terimi, optimal bir evrelemeyi içeren primer cerrahi girişim sonrası, genellikle 6 ay süren belirli bir kemoterapi protokolünü tamamlamış, muayene ve laboratuvar bulguları ile halen tümör negatif olduğu düşünülen vakaların değerlendirilmesi için kullanılır. Sekond-look laparotomide yaklaşım evreleme cerrahisi ile benzerdir. Uygun vertikal abdominal insizyon yapılır, peritoneal

sitoloji, intraabdominal ve pelvik organların inspeksiyon ve palpasyonu, şüpheli alanlardan biyopsi, rezidü omentumdan biyopsi (omentektomi), over pedikülleri, douglas peritonu, parakolik mesafeler ve adhezyonlardan biyopsi, retroperitoneal lenf nodlarının palpasyonu ve biyopsi, ilk operasyonda bırakılan uterus, tuba ve overlerin çıkarılması, apendektomi ve debulking yapılır. Uygun bir prosedürde minimum 20-30 biyopsi örneği alınmış olmalıdır. Sekond-look işleminde laparoskopi kullanılmış ancak laparotomi bulguları ile % 50'ye varan diskordans gözlenmiştir. Ancak günümüzde kullanılan modern cerrahi laparoskopi ile bu oran azaltılmıştır. Laparoskopinin negatif olduğu olgularda laparotomiye geçmek gerekir. Sekond-look laparotomi sonrasında bulguları ve sağkalımı etkileyen faktörler histolojik grade, rezidüel hastalığın miktarı ve FİGO evresidir. Bazı çalışmalarda histolojik tip, kemoterapinin tipi, başlangıçtaki cerrahide bulunan hastalığın miktarı, yaş, performans ve peritoneal sitoloji durumunun da bulguları ve sağkalımı etkilediği gösterilmiştir (109). İleri evre EOK hastalarının ortalama % 30-50'sinde sekond-look laparotomide makroskopik olarak pozitif (gross ve patolojik olarak pozitif) bulgular görülecektir. Bu grup hastaların % 20'sinde mikroskopik olarak pozitif (gross olarak negatif, patolojik olarak pozitif), % 30-50 hastada da negatif (gross ve patolojik olarak negatif) bulgular izlenecektir. Mikroskopik tümör bulunanlarda 5 yıllık sağkalım % 38-71 olarak belirtilmektedir.

Sekond-look laparotomi esnasında sitoredüktif cerrahinin yeri tartışmalıdır. Bu işlemin uygulandığı hastaların yaklaşık % 40'ında gerekli görülebilecek sekonder sitoredüksiyonun çeşitli serilerde % 24-84 sıklıkla başarılabildiği belirtilmektedir. Sekond-look laparotomi sonucunda mikroskopik veya minimal (<1-2 cm) rezidü tümör kalanlarda intraperitoneal sisplatin uygulaması ile % 74'e varan sağkalım bildirilmiştir (110).

2.4.11.2.4. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi

Sekonder sitoredüktif cerrahi dört ana klinik durumda uygulanabilir:

- 1) Progresif hastalık:** Front-line kemoterapi alırken klinik olarak hastalığın progrese olduğunu gösteren kanıtları olan hastalar.
- 2) İnterval debulking:** İlk cerrahide büyük kiteli, rezeke edilemeyen tümör bulunan sonrasında tekrarlayan (veya interval) sitoredüktif cerrahi öncesinde kısa süreli kemoterapi alan hastalar.

3) Sekond-look cerrahi: Primer cerrahi ve front-line kemoterapi sonrasında klinik ve radyolojik olarak hastalığı kalmamış, sekond-look cerrahide makroskopik hastalık tespit edilmiş hastalar.

4) Rekürren hastalık: Primer tedavi sonrasında klinik olarak hastalıksız dönemi (6-12 aydan uzun) olan sonrasında rekürren hastalık gelişen hastalar.

Sekonder sitoredüktif cerrahi sonrasında rezidüel hastalıktan hariç olarak uzamış sağkalım ile ilişkili olan prognostik faktörler; 55 yaşın altında olmak, optimal (< 2cm) primer sitoredüktif cerrahi, platin ile primer kemoterapiye tam klinik yanıt, en büyük tümörün boyutunun < 10cm olması, rekürrens olan alanların > 1 olması, postoperatif herhangi bir tedavi uygulanması, altı veya daha fazla kemoterapi uygulanması, kemoterapi öncesinde sekonder sitoredüktif cerrahi uygulanmasıdır (87). Özellikle kalan tümör volümü 1 cm altına indirilirse ortalama sağkalım 19,5 ay, debulking yapılamayanlarda ise bu rakam 8,3 aydır. Yine primer cerrahi ile sekonder redüksiyon arasındaki süre 12 ayın altında ise sağkalım 7,3 ay, 12 aydan fazla ise sağkalım 18,3 aydır. Optimal sekonder sitoredüksiyona karşın sekonder kemoterapi beklendiği kadar etkili değildir ancak % 11 olguda yanıt alınmaktadır (110). Böylece sekonder sitoredüksiyonun yeri çok sınırlı olup hayat kalitesini artırır ancak uzun vadeli yaşama katkısı tartışmalıdır. Bu bakımdan bu tür olgularda sekonder sitoredüksiyon uygulamasına önce morbidite ve yaşam beklentisi karşılaştırılarak karar verilmelidir.

2.4.11.3. Kemoterapi

Kemoterapinin ileri evre over kanserinde önemli bir rolü vardır. 30 yıldan uzun bir sürede tümör cevap oranları (tümörün %50'den fazla küçülmesi) 1970'lerde kullanılan tekli ajan melfalan ile % 20'lerden günümüzde kullanılan platin ile birlikte taksan ile % 75'lere ulaşmıştır. Son birkaç dekatta genel sağkalım oranları az oranda iyileşmiş olsa bile hastaların ortalama sağkalım süresi belirgin olarak artmıştır. Geçmiş yüzyılın son çeyreğinde suboptimal sitoredükte edilmiş ileri evre hastalıkta genel ortalama sağkalım yaklaşık 3 katına çıkarken kombine yanıt oranlarında yaklaşık 4 kat iyileşme olmuştur. Bu durumun bir kısmı cerrahi evrelemedeki ve suportif bakımdaki gelişmelere bağlı olmakla birlikte esas neden daha az toksik ve daha efektif olan modern kemoterapidir. 1980'lerde klasik olmayan alkilleyici ajanlardan sisplatin ve onu takiben karboplatin uygulanmasının over kanserinde ortalama % 60 yanıt oranında belirgin aktivitesi olduğu izlenmiştir. 1991'den önce yapılmış olan randomize çalışmaların metaanalizlerinde sisplatin rejiminin sisplatin olmayan rejimlerden, sisplatin kombinasyonlarının tek

başına sisplatin uygulanmasından üstün olduğu ve sisplatin ve karboplatinin eşit etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (111).

İleri evre over kanserinin tedavisinde majör avantaj paklitakselin kemoterapötik rejimlere katılmasıyla sağlanmıştır. Batı pasifik yew ağacından (*Taxus brevifolia*) elde edilen paklitaksel, mikrotübül depolimerizasyonunu inhibe eder ve platine dirençli over kanseri hastalarında belirgin aktivitesi olduğu gösterilmiştir.

GOG (Gynecologic Oncology Group - Jinekolojik Onkoloji Grubu) verilerinden (protokol 111) bahsettiğimizde, McGuire ve ark. herbiri 6 siklus uygulandığında sisplatin (75 mg/m^2) ve paklitaksel (135 mg/m^2) kombinasyonunun sisplatin (75 mg/m^2) ve siklofosfamidten (600 mg/m^2) daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Suboptimal olarak rezeke edilen hastalarda paklitaksel içeren grupta mortalitede % 36 azalma izlenmiştir. Optimal ve suboptimal hastalığın tedavi edildiği EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu), NOCOVA (the Nordic Ovarian Cancer Study Group-İskandinav Over Kanseri Çalışma Grubu) ve NCIC (the National Cancer Institute of Canada-Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü) tarafından oluşturulan bir toplantıda bu veriler doğrulanmıştır (111). Bu çalışmanın paklitaksel içeren kolunda optimal ve suboptimal grupta genel sağkalımda belirgin gelişme izlenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda eğer toksisite söz konusu değil ise ileri evre epitelyal over kanseri olan tüm kadınların primer tedavisinde paklitaksel kullanılmalıdır. İkinci jenerasyon platin analogu olan karboplatin sisplatinden daha az toksisiteye sahiptir. Önceki çalışmalarda karboplatinin genel toksisitesinin daha az olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal yan etkileri özellikle bulantı ve kusma sisplatinden daha azdır ayrıca nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite de daha azdır. Ancak karboplatin daha yüksek derecede myelosüpresyona sahiptir. Doz hesaplaması Calvert formülüne göre, AUC (area under the curve- eğrinin altındaki alan) ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kullanılarak yapılır. Over kanseri olan tedavi edilmemiş hastalarda hedef AUC 5 veya 6'dır. Buna alternatif olarak normal serum kreatin değeri olan ve toksisiteye uyum sağlamış hastalarda $350\text{-}450 \text{ mg/m}^2$ karboplatin başlangıç dozu olarak kullanılabilir (112).

Randomize, prospektif iki çalışmada paklitaksel-karboplatin kombinasyonu paklitaksel-sisplatin kombinasyonu ile kıyaslanmıştır (113,114). Her iki çalışmada efikasi ve sağkalım benzer ancak toksisite karboplatin içeren rejimde daha kabul edilebilir düzeyde izlenmiştir. İlk çalışmada, GOG (protokol 158), randomizasyon 3 saatte

karboplatin AUC 7,5 ve paklitaksel 175 mg/m²'ye karşı 24 saatte sisplatin 75 mg/m² ve paklitaksel 135 mg/m² olarak yapılmıştır. Hastalığın progresyonsuz sağkalımı karboplatin içeren grupta 22 aya karşılık kontrol grubunda 21,7 ay olarak izlenmiştir (113). Karboplatin grubunda gastrointestinal ve nörotoksik yan etkiler sisplatin grubuna göre belirgin daha az izlenmiştir. Bu veriler ışığında ileri evre hastalıkta tercih edilen paklitaksel ile karboplatin kombinasyonudur (115).

İleri evre over kanserinde kemoterapötik tavsiyeler (116):

- İntravenöz karboplatin ve paklitaksel veya intraperitoneal sisplatin ve paklitaksel kombinasyonu ileri evre hastalıkta hastalar için tedavi seçeneğidir. İntraperitoneal ve intravenöz uygulamanın avantaj ve dezavantajları hastalarla konuşulmalıdır.
- İntravenöz tedavi için tavsiye edilen doz: her 3 haftada bir karboplatin (başlangıç dozu AUC = 5-6) ve paklitaksel (175 mg/m²), 6- 8 siklus uygulanmasıdır.
- Kombine kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda tekli-ajan intravenöz karboplatin (AUC=5-6) veya paklitaksel 175 mg/m² verilebilir.
- Paklitaksel veya karboplatine hipersensitivitesi olan hastalarda ya desensitizasyon yapılabilir ya da alternatif aktif bir ilaç (dosetaksel, lipozomal doksorubisin, topotekan, etoposid) ile değişim yapılabilir. Etoposid oral olarak verilebilir. Bütün ileri evre hastalarda tedavi hastanın genel durumuna, rezidüel hastalığın tedavinin başlangıcındaki yaygınlığına göre modifiye edilir.

2.4.11.4. İmmunoterapi ve Hormonoterapi

İnterferon- α , interferon- γ ve interlökin-2'nin aktiviteleri tartışılmaktadır. Yeni bir çalışmada interferon- γ ile sisplatinin birlikte kullanılmasının tekli kemoterapi ile kıyaslanmasında interferon kullanan hastaların progresyonsuz sağkalımının daha uzun olduğu görülmüştür (117). First-line karboplatin ve paklitaksel ile interferon- γ 'nın kullanıldığı ve kullanılmadığı randomize, çok merkezli bir çalışmada interferon- γ alan hastalarda sağkalım yönünden bir avantaj izlenmemiştir (116). Topotekanın konsolidasyon için 4-6 siklus kullanılmasının ne progresyonsuz sağkalımda ne de genel sağkalımda belirgin değişiklik oluşturduğu izlenmemiştir (116).

Sekond-line hormonal tedavide tamoksifenin iyi diferansiye over kanserinde %15-20 yanıt oranı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (118-120). Bir çalışmada gonadotropin agonisti löprolid asetatın % 10 yanıt oluşturduğu görülmüştür (121). Metastatik meme kanserinde etkisi olan letrozol, anastrozol, exemestan gibi aromataz inhibitörleri, rekürren over kanserinde kullanımları açısından araştırılmaktadır (122). Bu grup

ajanların ana avantajı çok düşük toksisiteye sahip olmalarıdır (123). Sekond-line immunoterapide; meme kanserinde yaygın olarak kullanılan HER-2/neu onkojeni overeksprese olduğunda üretilen ekstrasellüler proteine karşı olan herseptin antikorunun seçilmiş hastalarda kemoterapiye yanıt oranını iyileştirdiği gösterilmiştir. GOG tarafından ErbB'yi aşırı eksprese eden over kanseri olan hastalarda bu antikorun kullanımı ile ilgili çalışmalarda tümörlerin sadece %11'inin bu proteini aşırı eksprese ettiği ve yanıt oranının yaklaşık sadece % 4 olduğu izlenmiştir (124).

2.4.12. Prognoz

Klinik sonucun tahmini ve en uygun tedavinin seçiminde prognostik faktörlerin kullanımı over kanseri tanısı almış hastaların yönetiminin önemli parçası haline gelmiştir. Prognostik faktörler genel sağ kalım ile korele olan fenotipler olarak tanımlanır. Genelde tümörün intrinsik biyolojisini yansıtır ve histolojik alt tipi, tümör derecesini, hastalığın yaygınlığını ve tümör tedavisi ile ilişkili morbidite ile hastanın başa çıkma kapasitesini kapsar. Klinik bir araç olarak prognostik faktörler hastalar için bireyselleştirilmiş tedavi planlamasının kolaylaştırılmasına yardım edebilirler. Genel olarak bütün over kanserlerinde en önemli prognostik faktörler histolojik subtip ve grade'ine bakılmaksızın hastalığın tanı anındaki evresi ve rezidüel tümör dokusu hacmidir.

Tablo 9'da over kanserinde prognostik faktörler gösterilmiştir.

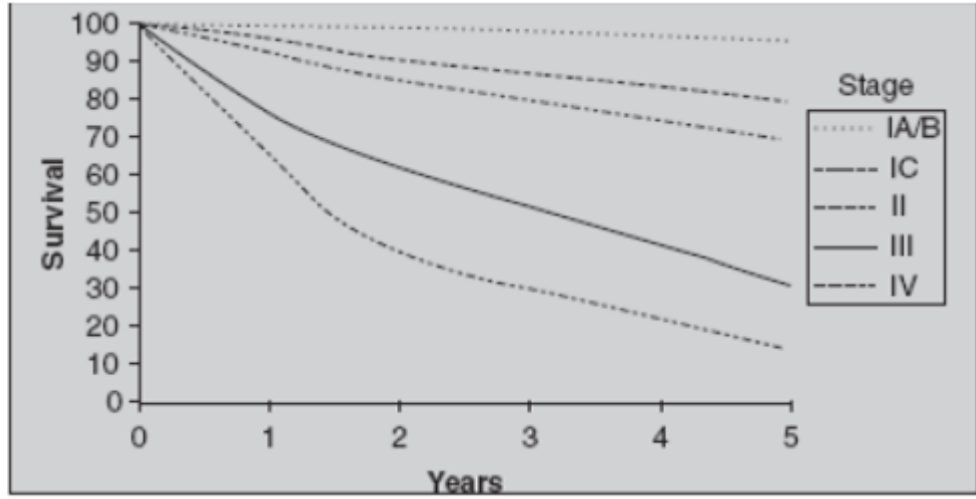
Tablo 9. Over kanserinde prognostik faktörler (125)

•	Yaş
•	Performans durumu
•	FIGO* evresi
•	Hastalığın yaygınlığı
•	Histolojik alt tip
•	Tümör derecesi
•	Asit varlığı
•	Tümör DNA ploidi
•	Başlangıç serum CA 125 düzeyi
•	Sitoredüktif cerrahi sonrası rezidüel hastalık
•	Platin duyarlılığı/direnci

*FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

2.4.12.1. Tümör Evresi

Tanı anında tümörün yaygınlığı ve yayılımı, over kanseri olan hastanın prognozunu etkileyen en önemli değişkendir. Tanı anındaki evreye göre over kanserli hastaların dağılımı evre I (% 23-33), evre II (% 9-13), evre III (% 46-47) ve evre IV (% 12-16) şeklindedir (126,127). Doğru cerrahi evreleme ile evre I hastalık için 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık % 90'dır (96). Evre II hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranı % 68-79 arasındadır. Evre IIIA, IIIB ve IIIC için 5 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla % 49,2, % 40,8 ve % 28,9'dur. Evre IV hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı ise % 13,4'dür (128). Şekil 8. Over kanserli hastaların evrelere göre genel sağkalımını göstermektedir (129).



Şekil 8. Over kanseri olan hastalarda evrelere göre genel sağkalım.

2.4.12.2. Cerrahi Sonrası Rezidü Tümör Miktarı

Jinekolojik Onkoloji Grubu (Gynecologic Oncology Group-GOG), optimal sitoredüksiyonu maksimum tümör çapının 1 cm'den daha küçük olduğu rezidüel hastalık olarak tanımlamaktadır. Sitoredüktif cerrahi sonrası kalan rezidüel hastalık hacminin, hastalığın evresinde ve tümör diferansiyasyonunun derecesinde olduğu gibi sağ kalımla ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (130,131).

2.4.12.3. Histolojik Derece

Histopatoloji kanseröz hücrelerin mikroskopik düzeyde değerlendirilmesidir ve tümör derecelendirmesinin, hücrelerin diferansiyasyon derecesine ve matüritesine dayalı olarak belirlenmesinin temelidir. Tümörler, 1'den 3'e kadar olan bir ölçekte derecelendirilir. FIGO gradeleme sistemi, glandüler ve papiller yapıların solid tümör alanlarına oranına dayanır (grade 1: < % 5 solid tümör, grade 2: % 5-50 solid tümör,

grade 3: > % 50 solid tümör). Derece 1 (iyi diferansiye) tümörler çoğunlukla normal doku gibi görünür, derece 2 (orta derece diferansiye) tümörler bir miktar normal doku gibi görünür, derece3 (kötü diferansiye) tümörler çok anormal görünür. Derece 1 tümörler en iyi ve derece 3 tümörler en kötü prognoza sahiptir (132).

2.4.12.4. Tümör DNA'sının Ploidisi

Son yıllarda çoğu çalışma DNA ploidisinin erken ve ileri evre over kanserinde, diğer klinik ve patolojik değişkenlerden bağımsız olarak yararlı prognostik bilgiler sağladığına işaret etmiştir (132). Bir çalışmada over kanserinde anöploid DNA içeriğinin daha agresif biyolojik davranış ve dolayısıyla daha kötü bir klinik seyir ile korele olduğu belirtilmiştir (133).

2.4.12.5. Serum CA 125 Düzeyi

EOK olan hastalarda preoperatif CA-125 düzeylerinin tümör evresi, tümör yükü ve histolojik derece ile korele olduğu bulunmuştur. Çok değişkenli analizde preoperatif CA 125 düzeylerinin bağımsız prognostik öneme sahip olmadığı gösterilmiştir. Primer cerrahi sonrası rezidüel hastalığı olan hastalarda postoperatif > 35 U/mL CA-125 düzeylerinin ve rezidüel hastalığı olanlarda > 65 U/mL CA 125 düzeylerinin sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (134).

2.4.12.6. Asit Varlığı

Malign asit National Cancer Institute (NCI) tarafından kanser hücreleri içeren sıvının abdomende toplandığı bir durum olarak tanımlanır. Asit, peritoneal karsinomatozisteki gibi peritona direk invazyon yoluyla veya tümörün lokal biyolojik etkisine ya da vena kaval kompresyona ikincil olarak oluşabilir. En sık altta yatan kanserler overyan kanser (% 37), pankreatikobiliyer kanser (% 21) , gastrik kanser (% 18) , özofageal kanser (% 4), kolorektal kanser (% 4) ve meme (% 3) kanseridir (135). Ayhan ve ark.'nın bir çalışmasında asit varlığının, hacminin ve sitolojik pozitifliğinin sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olmadığı bildirilmiştir. Ancak asitin tümör yaygınlığı ve evresi ile korele olduğu, direkt veya indirekt olarak EOK'de prognoz tahmininde önemli olduğu ve tümör yayılımı ve büyümesine neden olabileceği belirtilmiştir (136).

2.4.12.7. Yaş ve Performans Durumu

Performans durumu ve yaş ile hastalığın gidişatı arasında yakın ilişki bulunmaktadır. 2000 hastanın verisine dayanan bir jinekolojik onkoloji çalışmasında yaş ve performans durumunun en önemli üç prognostik faktörden ikisinin olduğu belirtilmiştir (137). 69 yaşından daha yaşlı hastalar evre, rezidüel hastalık ve performans durumu için düzeltme

yapıldıktan sonra bile daha genç olan hastalardan belirgin şekilde daha kısa sağ kalıma sahiptirler (138). Sonuç olarak olumlu ve düşük riskli prognostik faktörler erken evreyi, iyi diferansiye tümörü, berrak hücreli veya müsinöz olmayan histolojiyi, asit yokluğunu, sitoredüktif cerrahi sonrası hiç rezidüel hastalık olmamasını veya minimal rezidüel hastalık (< 1 cm) olmasını, daha genç yaşı ve iyi performans durumunu içerir (139).

2.4.12.8. Östrojen ve Progesteron Reseptör Durumu

Reseptör bir hormona özel noktalarda bağlanarak hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu, onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinler olup konsantrasyon değişimine bağlı olarak dolaşımdan hücre içine alınan hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler (140). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin hücre içinde nükleus ve sitozolde lokalize olduğu gösterilmiştir. Ultrasürrüktürel olarak ise hormon reseptörlerinin nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yer aldığı belirlenmiştir (141).

Östrojen reseptörleri ayrıca hücre içi ikincil habercilerin ve zarla ilişkili olan sinyal komplekslerinin aktivitesine de aracılık etmektedir (142). Östrojen reseptörleri hücre içi reseptörlerin çekirdek hormon ailesinin bir üyesi olup 17β -östradiol hormonu ile aktive edilirler (143). Östrojen çekirdek reseptör proteine bağlanarak doku ve organa özgül fizyolojik cevapları tetikler. Çekirdek reseptörleri, hormona bağlanma, transkripsiyonda görev alan DNA'ya bağlanma ve diğer protein faktörleri ile etkileşen düzenleyici bölgelerden oluşur (144).

Östrojen Reseptör Sinyalinin Over Kanser Hücreleri Üzerine Etkisi

Alfa ($ER\alpha$) ve Beta ($ER\beta$) olarak iki izoformu olan ER'nün alfa izoformu "klasik" ER olarak bilinen 595 aminoasitlik bir moleküldür. Beta formu daha kısadır ve 530 aminoasitten oluşur. Her iki molekülün DNA'yı bağlayan bölümü %95'e yakın bir benzerlik gösterir. Bu iki izoformun kendilerine has fizyolojik rollerini yapan hormon bağladıkları bölümlerdeki farklılıklardır. İki izoformun ligand bağlanma bölgesinde %55 oranında homoloji vardır. Bunun sonucu olarak da farklı ligandlar her iki reseptör proteinine farklı bağlanma ilgisi göstermektedir (145).

Kandaki serbest östrojen hormonu hücreye zardan hızlı difüzyon ile girer, özgül reseptörlere bağlanır, dimer oluşumu gerçekleşir ve reseptör hormon mesajını çekirdekte kromatine iletir. Bunun ardından protein sentezi ve hormonun karakteristik hücresel yanıtına neden olan mRNA yapımı gerçekleşir. Östrojen reseptörlerinin yarı ömrü 2-4 saat olup yaklaşık olarak 6 saatte bağlanma kapasiteleri azalır. Bu nedenle östrojen etkisinin devamlılık gösterebilmesi için östrojen varlığının devamlı olması gerekmektedir (144). ER α ' yı da içeren tüm steroid reseptör proteinleri kendilerine özgü ligandların bağlanmasından sonra fosforile edilirler. Steroid hormon reseptörlerinin fosforilasyonu reseptörün gendeki kendi yanıt elementine bağlanmasında ve bundan sonra gerçekleşen transkripsiyonun aktivasyonunda önemli bir rol oynar (146).

ER β normal over dokusunda (granüloza ve teka hücreleri, korpus luteum, oositler, primer ovaryan yüzey epiteli) yüksek miktarda eksprese edilir. Bununla birlikte overyan kanser gelişimi sırasında ekspresyonu progresif olarak azalır (147). Ekspresyondaki azalış epigenetik değişikliklere neden olarak promotor genlerin hipermetilasyonuna neden olur (148,149). Bir çalışma ER β resptörünün normal over hücrelerinde çekirdekte tümör hücrelerinde ise sitoplazmada yerleştiğini göstermiştir (150). Aksine over tümörü varlığında ER α ekspresyon miktarı korunur hatta artar (147). Sonuçta overin malign progresyonunda ER α / ER β oranında artış olur. Değişik histolojik subtiplerdeki ER α / ER β ekspresyonları ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Östrojenin over kanser hücrelerinin motilite ve invazyonunun artmasına aracılık ettiğine dair kanıtlar mevcuttur (151).

Progesteron Reseptör Sinyalinin Over Kanser Hücreleri Üzerine Etkisi

PR ekspresyon kaybının over kanserlerinde artmış grade ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (152). PR seviyeleri endometrioid kanserlerde diğer over kanserleri ile kıyaslandığında daha yüksek orandadır. PR ekspresyonu düşük grade tümörlerde daha fazla iken yüksek PR ekspresyonu artmış survey ile ilişkili bulunmuştur (153). Progesteronun kemoterapik ajanlarla sinerjik etki oluşturarak apopitozu indüklediğine dair çalışmalar mevcuttur (154). Peluso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise progesteron tedavisinin sisplatinin apopitozu indükleyici etkisini azalttığı gösterilmiştir (155). Bu çelişkinin sebebi olarak progesteronun hedef hücrelerde iki farklı reseptör; progesteron reseptör A ve B (PRA VE PRB) üzerinden etki etmesi gösterilebilir.

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemek için immunhistokimyasal, histokimyasal, biokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler bulunmaktadır. Immünhistokimyasal ve biokimyasal yöntemlerin reseptör durumunu saptamada benzer sonuçlar verdiğini (156) ancak immünhistokimyasal yöntemin seçici ve topografik üstünlüğü bulunduğu, prognoz yönünden daha yol gösterici olduğu belirtilmiştir (156,157). İmmunhistokimyasal yöntemlerde rutin olarak antiöstradiol antikoru kullanılır (157).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Yaptığımız retrospektif çalışma için öncelikle Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda üniversitemizde 2001-2010 yılları arasında opere edilmiş ve patoloji sonucu seröz over karsinomu olarak gelmiş hastaların sonuçları retrospektif olarak tarandı. Patoloji sonucu seröz over kanseri dışında olan hastalar çalışmaya alınmadı. Toplam 128 hasta tespit edildi. Mevcut patoloji raporları incelenerek hastaların östrojen ve progesteron reseptörü pozitiflik ve negatiflik durumları değerlendirildi. 128 hastadan 62'sinin reseptör durumları patoloji raporunda belli iken 66'sında reseptör çalışılmadığı belirlendi. Reseptör çalışılmamış hastaların reseptör durumlarını belirleyebilmek için Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi'nden destek alındı. Bu hastaların patoloji preparatları arşivden bulundu ve her preparat için iki adet immunhistokimyasal boyama işlemi uygulandı (Parafin bloklardan mikrotomda 4 mikron kalınlığında kesitler lizinli lamlara alındı. Lizinli lamalar 1 saat etüvde bekletildi. Boyama işlemi Ventana Benchmark XT immünohistokimya boyama cihazı ile yapıldı. Cihaza bağlı olan bilgisayar açıldı. Bilgisayarda masa üzerinde bulunan Nexes programı açıldı. Laboratuvarda kullanılan bütün antikorlar Nexes programına uygun şekilde optimize edilip protokoller oluşturulduktan sonra kayıt edildi. Her bir hasta için seçilmiş olan antikorlar için programdaki barkod yazdır bölümünde etiketler yazdırıldı. Bu etiketlerin üzerinde biyopsi numarası, antikor adı, boyanın yapıldığı tarih kaydedildi. Daha sonra lamalar etiketlendi. Lizinli lamlara alınan hastalara ait doku örnekleri cihazın tepesine yerleştirildikten sonra cihazın üst dış bölmesine de bu lamlara uygulanacak antikorlar ve

kit (Universal DAB detection kit, hemotoksilen, Bluing reagent, proteazamplifier AB) birlikte kondu. Cihazın alt kısmında bulunan afm'lere EZ prep, SSC, Reaction Buffer (dilue edilerek) ve LCS, CC1, CC2, Option (kullanıma hazır) ürünleri kaydet düğmesine kaydedildikten sonra solüsyonlar bidonlara dolduruldu. Programdaki sağda bulunan işlemi başlat butonu tıklandı. Cihazda kaç adet lam çalışılacağı seçildi ve boyama işlemi başlatıldı. Yaklaşık olarak 4,5-5 saatte boyama işlemi sonuçlandırıldı. Ardından lamlar sepete alındı ve sabunlu suda yıkanıp artan alkol serilerinden geçirildi ve entellan ile kapatılarak mikroskopta değerlendirilmeye alındı.). Reseptör durumları patolog tarafından belirlendikten sonra yine patoloji raporlarından hastaların tümör evre ve grade'leri belirlendi. Evreleme yapılırken FIGO evreleme sistemi kullanıldı. Evre 1, evre 2, evre 3, evre 4 olmak üzere gruplandırıldı. Kötü diferansiye tümörler grade 3, orta diferansiye tümörler grade 2, iyi diferansiye tümörler ise grade 1 olarak alındı. Hastaların surveyi ise Mehmet Kemal Dedeman Onkoloji Hastanesi kayıtları incelenerek belirlendi. Kayıtlarda bulunamayan hastalara telefonla ulaşılmaya çalışıldı. 9 hastaya ne onkoloji kayıtlarından ne de telefonla ulaşılabilirdi. Böylece 9 hasta çalışma dışı bırakıldı. Survey için ortalama süre 5 yıl olarak alındı. 119 hasta ER(+) PR(+), ER(-) PR(-), ER(+) PR(-) ve ER(-) PR(+) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Gruplardaki hasta sayısı sırasıyla 34, 23, 41 ve 21 olarak tespit edildi.

Çalışmadaki veriler IBM SPSS 22 programında değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki Kare analizinin Exact test istatistiği kullanılmıştır. Değişkenlerin sağ kalım süreleri incelendiğinde sağ kalım sürelerinin analizinde Kaplan Meier yönteminin Log Rank test istatistiği kullanılmış Kaplan Meier sağ kalım eğrileri ile sonuçlar sunulmuştur. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 62.74 ± 12.04 idi. Olgular yaş dağılımlarına göre incelendiğinde tanı anında en genç hasta 33 en yaşlı hasta 98 yaşındaydı. Dört gruptaki hastaların yaş aralıklarına göre sayı ve yüzde olarak dağılımı tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı.

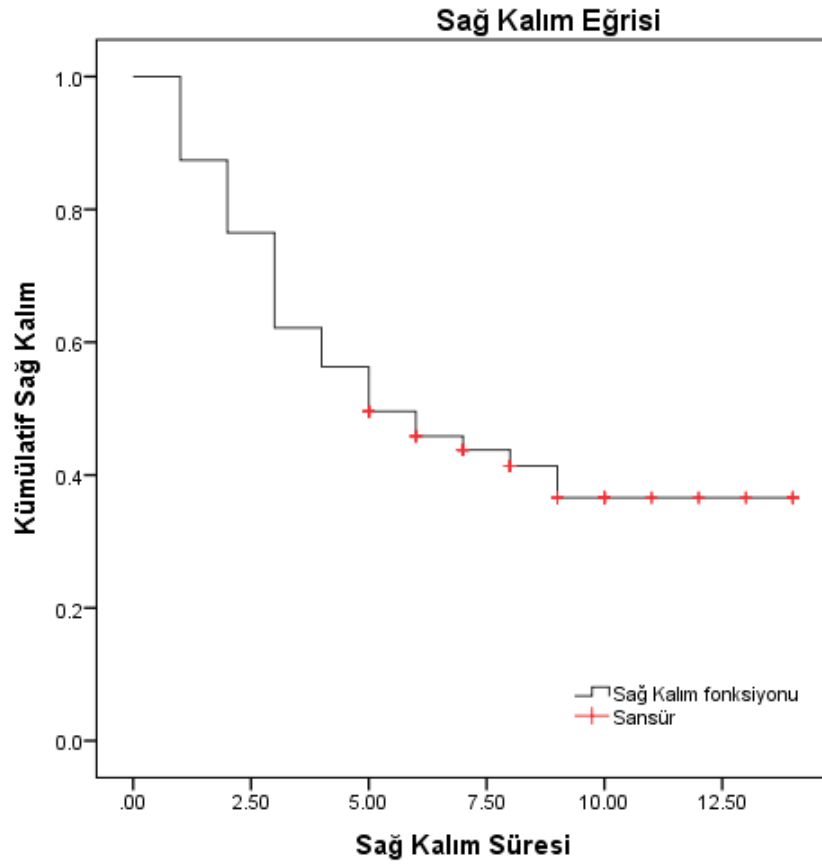
Yaş Grubu	n-(%) GRUP-1 (ER+PR+)	n-(%) GRUP-2 (ER-PR-)	n-(%) GRUP-3 (ER+PR-)	n-(%) GRUP-4 (ER-PR+)
25-34	0(%0.0)	0(%0.0)	1(%0.02)	0(%0.0)
35-44	2(%5.88)	1(%4.34)	0(%0.0)	4(%19.04)
45-54	5(%14.70)	4(%17.39)	8(%19.51)	6(%28.57)
55-64	8(%23.52)	6(%26.08)	13(%31.70)	3(%14.28)
≥ 65	19(%55.88)	12(%52.17)	19(%46.34)	8(%38.09)
Toplam	34(%100)	23(%100)	41(%100)	21(%100)

Tablo 11’de ise gruplara göre yaş ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Grupların yaş ortalamaları sırasıyla 64.23 ± 12.49 , 64.13 ± 12.08 , 63.46 ± 12.17 , 57.42 ± 11.45 ’dir. 4 grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. ($p < 0.728$)

Tablo 11. Gruplara göre ortalama hasta yaşı.

	GRUP1 Ort±SS (n=34)	GRUP2 Ort±SS (n=23)	GRUP3 Ort±SS (n=41)	GRUP4 Ort±SS (n=21)	<i>p</i>
YAŞ	64.23±12.49	64.13±12.08	63.46±12.17	57.42±11.45	0.728

Tüm hastalar için ortalama sağ kalım süresi 6.764 ± 0.961 yıl olarak hesaplandı. Şekil 9’da hastalar için genel sağ kalım sürelerine göre kümülatif sağ kalım oranları görülmektedir.



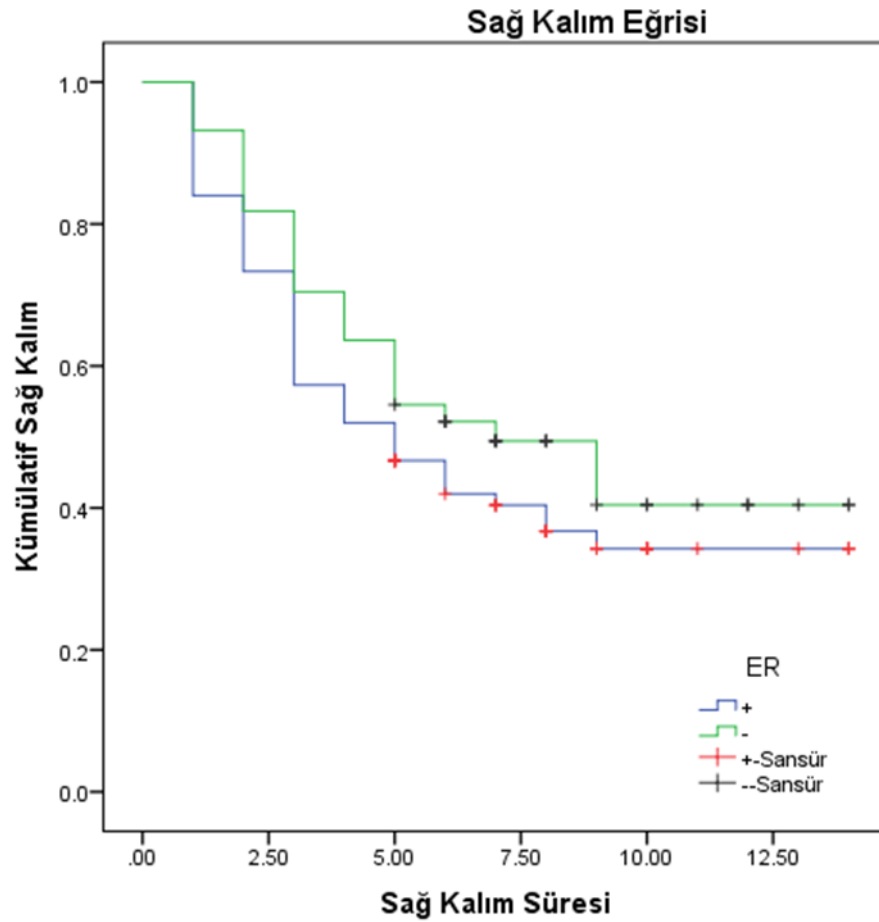
Şekil 9. Genel sağ kalım sürelerine göre kümülatif sağ kalım olasılığı.

Çalışmadaki 119 hastanın 75 ‘inde ER (+) , 55’inde PR (+) , 34’ünde ise her ikisi de pozitif tespit edilmiştir. Her iki reseptörün de negatif tespit edildiği hasta sayısı 23’tür. ER (+) ve (-) hastalar için ortalama sağ kalım sürelerine bakıldığında ER (+) hastalarda ortalama sağ kalım süresi 7.038 ± 0.632 yıl iken ER (-) hastalar için 8.169 ± 0.811 yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışmada ER (+) hastalar için ortalama survey (-) olan hastalardan daha kısadır ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0.247$) (Tablo 12).

Tablo 12. ER (+) ve ER (-) hastalarda ortalama sağ kalım süreleri.

ER	Ortalama $\pm$ SS	Güven Aralığı	<i>p</i>
+ (Pozitif)	7.038 $\pm$ 0.632	(5.798-8.277)	0.247
- (Negatif)	8.169 $\pm$ 0.811	(6.578-9.759)	

ER (+) ve ER (-) hastalardaki kümülatif sağ kalım eğrisi şekil 10' da gösterilmiştir.



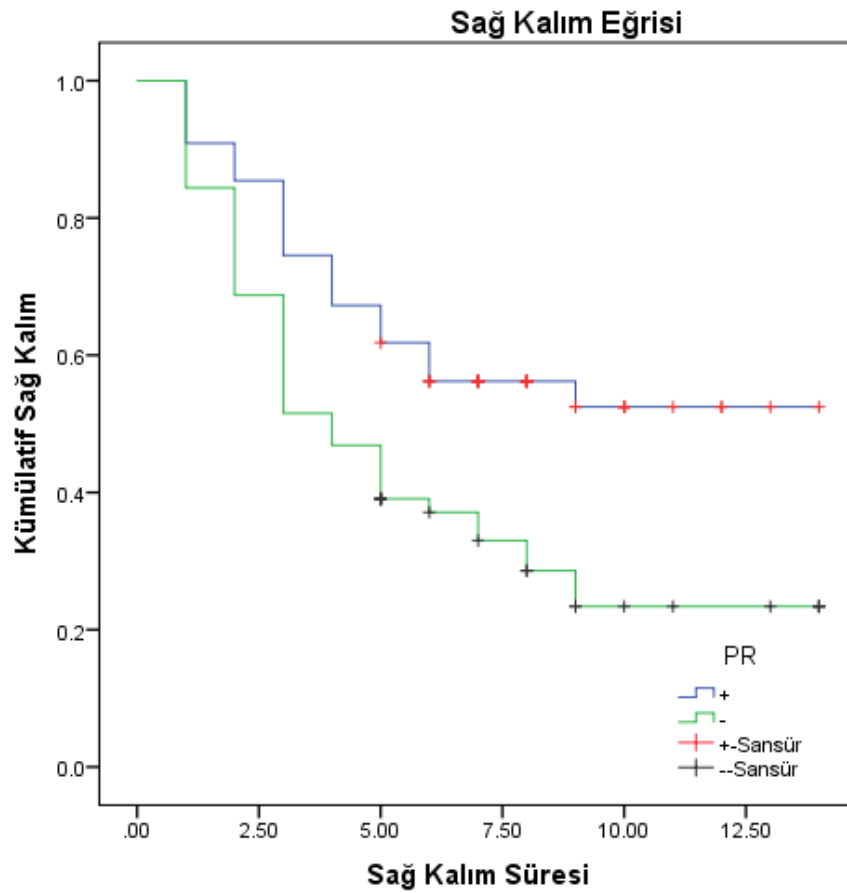
Şekil 10. ER (+) ve ER (-) hastalardaki kümülatif sağ kalım olasılığı.

PR (+) ve (-) hastalar için ortalama sağ kalım sürelerine bakıldığında ise PR (+) hastalarda ortalama sağ kalım süresi 9.109 ± 0.735 yıl iken PR (-) hastalar için 6.063 ± 0.631 yıl olarak tespit edilmiştir. PR (+) hastalarda sağ kalım PR(-) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun tespit edilmiştir ($p < 0.003$) (Tablo 13).

Tablo 13. PR (+) ve PR (-) hastalarda ortalama sağ kalım süreleri.

PR	Ortalama±SS	Güven Aralığı	<i>p</i>
+(Pozitif)	9.109±0.735	(7.667-10.550)	0.003
-(Negatif)	6.063±0.631	(4.826-7.299)	

PR (+) ve PR (-) hastalardaki kümülatif sağ kalım eğrisi şekil 11’ de gösterilmiştir.



Şekil 11. PR (+) ve PR (-) hastalardaki kümülatif sağ kalım olasılığı

Hastalar grade’lerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Grade 1 (iyi diferansiye) , grade 2 (orta diferansiye), grade 3 (kötü diferansiye) olarak belirlenmiştir. 119 hastanın 22’si (% 18.5) iyi diferansiye, 57’si (% 47.9) orta diferansiye, 40’ı (% 33.6) kötü diferansiye idi. Gruplara göre grade dağılımı, hasta sayısı ve yüzdesi tablo 15’te verilmiştir. Gruplar arasında grade açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. ($p < 0.495$)

Tablo 14. Gruplara göre grade dağılımı.

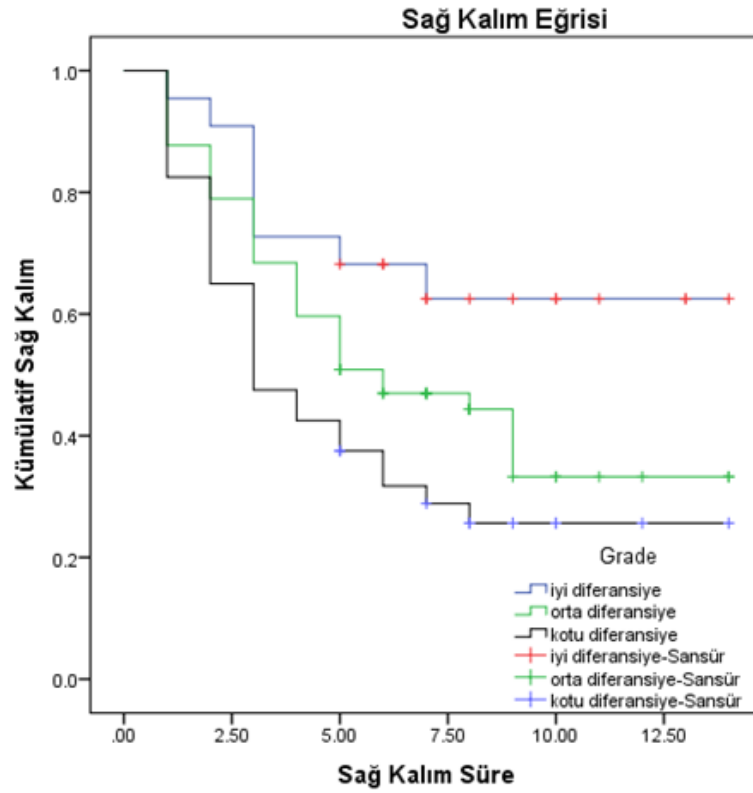
DEĞİŞKEN	GRADE			
GRUP	İyi Diferansiye n(%)	Orta Diferansiye n(%)	Kötü Diferansiye n(%)	<i>p</i>
GRUP1	5(%14.7)	17(%50)	12(%35.3)	0.495
GRUP2	7(%30.4)	10(%43.5)	6(%26.1)	
GRUP3	7(%17.0)	17(%41.5)	17(%41.5)	
GRUP4	3(%14.3)	13(%61.9)	5(%23.8)	
Toplam	22(%18.5)	57(%47.9)	40(%33.6)	

Grade ve sağkalım süreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında beklenildiği gibi en yüksek sağkalım süresi iyi diferansiye tümörlerde tespit edilmiştir. Grade 1 tümörlerde ortalama sağkalım süresi 10.057 ± 1.124 yıl, grade 2 tümörlerde 7.502 ± 0.710 yıl, grade 3 tümörlerde ise 5.894 ± 0.812 yıl olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.016$) (Tablo 15).

Tablo 15. Gradelere göre sağkalım süreleri.

Grade	Ortalama $\pm$ SS	Güven Aralığı	<i>p</i>
İyi Diferansiye	10.057 ± 1.124	(7.854-12.259)	0.016
Orta Diferansiye	7.502 ± 0.710	(6.110-8.894)	
Kötü Diferansiye	5.894 ± 0.812	(6.476-8.442)	

Şekil 12 grade'lere göre kümülatif sağkalım oranlarını göstermektedir.



Şekil 12. Grade'lere göre kümülatif sağkalım olasılığı.

Tüm hastalar evre açısından 4 gruba ayrılarak incelendi. 119 hastanın 23 tanesi evre 1, 6 tanesi evre 2, 81 tanesi evre 3, 9 tanesi evre 4 olarak tespit edildi. Tablo 17'de gruplara göre evrelerin dağılımı, hasta sayıları ve yüzdeleri verilmiştir. Gruplar arasında evre açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p < 0.624$).

Tablo 16. Gruplara göre evrelerin dağılımı.

DEĞİŞKEN	EVRE				
GRUP	Evre1 n(%)	Evre2 n(%)	Evre3 n(%)	Evre4	p
GRUP1	8(%23.5)	2(%5.9)	23(%67.6)	1(%2.9)	0.624
GRUP2	5(%21.7)	2(%8.7)	14(%60.9)	2(%8.7)	
GRUP3	6(%14.6)	0(%0.0)	30(%73.2)	5(%12.2)	
GRUP4	4(%14.3)	2(%61.9)	14(%23.8)	1(%23.8)	
Toplam	23(%19.3)	6(%5.0)	81(%68.1)	9(%7.6)	

İstatistik olarak evre 1 ve 2 değişkenleri ile evre 3 ve 4 değişkenlerinin birbirine çok yakın olması nedeniyle evre 1 ve 2; evre 3 ve 4 birleştirilerek tek değişken gibi yeniden değerlendirme yapılmıştır. Tablo 18’de birleştirilmiş evrelere göre gruplar arasındaki dağılım görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. ($p<0.356$)

Tablo 17. Birleştirilmiş evrelerin gruplara göre dağılımı.

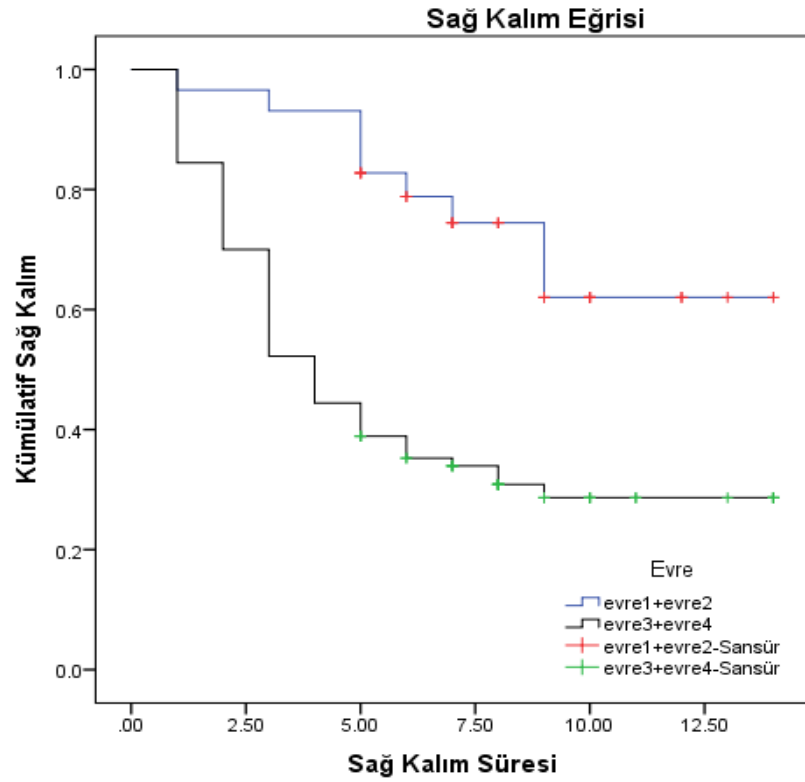
DEĞİŞKEN	EVRE		
GRUP	Evre1+ Evre2 n(%)	Evre3+ Evre4 n(%)	<i>p</i>
GRUP1	10(%29.4)	24(%70.6)	0.356
GRUP2	7(%30.4)	16(%69.6)	
GRUP3	6(%14.6)	35(%85.4)	
GRUP4	6(%28.6)	15(%71.4)	
Toplam	29(%24.4)	90(%75.6)	

Birleştirilmiş evrelere göre ortalama sağkalım sürelerine bakıldığında evre 1-2 grubunda ortalama sağkalım süresi 10.999 ± 0.828 yıl iken evre 3-4 grubunda ise 6.333 ± 0.556 yıl olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 18).

Tablo 18. Birleştirilmiş evrelere göre ortalama sağkalım.

Evre(Birleştirilmiş)	Ortalama $\pm$ SS	Güven Aralığı	<i>p</i>
Evre1-Evre2	10.999 ± 0.828	(9.376-12.622)	<0.001
Evre3-Evre4	6.333 ± 0.556	(5.243-7.422)	

Şekil 13’te birleştirilmiş evrelere göre kümülatif sağkalım oranları görülmektedir.



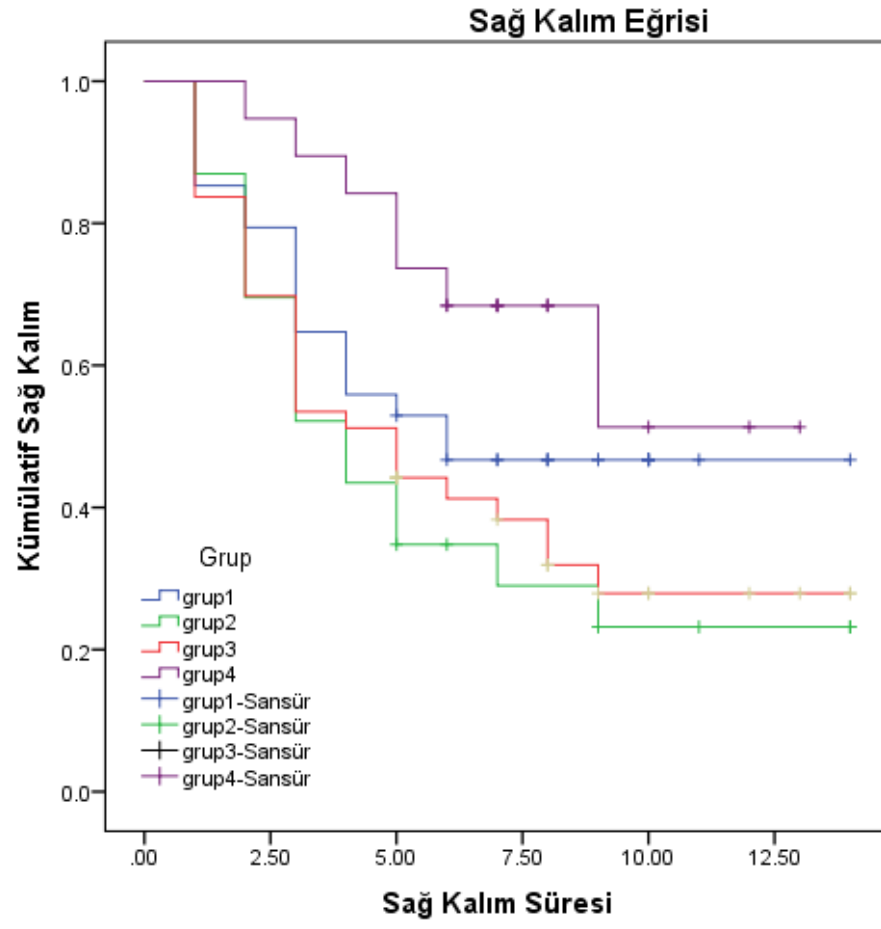
Şekil 13. Birleştirilmiş evrelere göre kümülatif sağkalım olasılığı

Grupların ayrı ayrı sağkalım sürelerine bakıldığında 1.grup (ER+, PR+) için 8.119 ± 0.969 yıl; 2.grup (ER-, PR-) için 5.957 ± 1.031 yıl; 3.grup (ER+ , PR-) için 6.534 ± 0.805 yıl ve 4.grup (ER- , PR+) için de 9.526 ± 1.039 yıl olarak tespit edildi. En uzun survey yalnız progesteron reseptörü pozitif grupta tespit edilirken en kısa survey her iki reseptörün negatif olduğu grupta tespit edildi. Yalnız progesteron reseptörü pozitif olan grubun surveyi yalnız östrojen reseptörü pozitif olan gruba göre daha uzun tespit edildi. Gruplar arasında survey açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0.049$) (Tablo 19).

Tablo 19. Grupların ortalama sağ kalım süreleri.

Grup	Ortalama $\pm$ SS	Güven Aralığı	<i>p</i>
Grup1	8.119 ± 0.969	(6.220-10.019)	0.049
Grup2	5.957 ± 1.031	(3.937-7.976)	
Grup3	6.534 ± 0.805	(4.957-8.111)	
Grup4	9.526 ± 1.039	(7.490-11.562)	

Şekil 14’te gruplara göre kümülatif sağkalım oranları verilmiştir.



Şekil 14. Gruplara göre kümülatif sağkalım olasılığı

5. TARTIŞMA

Over kanseri dünya genelinde yıllık 140000'in üzerinde ölüme neden olan ve gelişmiş ülkelerde görülen en letal jinekolojik malignitedir (1). Güvenilir tarama araçlarının eksikliği, hastalığın erken evrelerinde hastalığa özgü semptomların bulunmaması nedeniyle vakaların erken tanı alması nadiren mümkündür. Hastaların % 70'ten fazlası tanı anında ileri evrededir (FIGO evre 3-4). Bu hastalar için ortalama 5 yıllık survey < % 20 iken erken evrelerde bu oran yaklaşık % 90'lardadır (30). Bu nedenle, hastalığın doğal seyrini önceden tahmin etmemize yarayan, en elverişli tedavi stratejisini saptamaya izin veren ve hastalığın geleceğini değerlendirebilen prognostik faktörleri ortaya koymak çok önemlidir.

Steroid hormonların özellikle de östrojenin over kanser etyolojisinde rol oynayabileceğine dair hipotezler mevcuttur (8). Östrojen ve progesteron overler tarafından üretilip spesifik reseptörler aracılığı ile etki eden önemli hormonlardır. Gonadal steroidlerin overyan karsinogenezde direk olarak etkili olduğu hem normal over dokusu hem de malign overyan tümörlerdeki östrojen ve progesteron reseptörlerine ait proteinler ve mRNA transkripsiyonları ile desteklenmektedir (9). ER-PR female steroidlerin over kanser hücre proliferasyonu ve apoptozis üzerine olan etkilerine aracılık etmektedir (10).

ER α östrojenin büyüme stimüle edici etkilerine aracılık etmektedir ve meme kanserinde tamoksifen tedavisine cevabı belirleyen asıl biyomarkırdır. Progesteron reseptörü ise progesteronun büyüme inhibe edici etkisine aracılık eder ve epitelial over kanseri ile

benzer genomik özellikleri paylaşan endometrium kanserindeki progesteron tedavisine cevap ile ilişkilidir.

Epidemiyolojik kanıtlar östrojenlerin ve androjenlerin epitelyal over kanseri (EOK) etyolojisinde rol oynadığını ilaveten progesteron ve progestinlerin ise koruyucu rolünü göstermektedir. Erken reproduktif dönemle kıyaslandığında EOK riskinin keskin bir biçimde arttığı perimenapozal dönemde dolaşımdaki östrojen seviyeleri daha yüksektir. Bununla birlikte erken menarş, geç menapoz gibi östrojen seviyesinin yüksek olduğu durumların EOK ile ilişkisi meme ve endometrium kanserinde olduğu kadar kalıcı biçimde belirlenememiştir (10).

Östrojen ve progesteron reseptörlerine ait ekspresyon profilleri meme, endometrium ve prostat kanserinde gösterildiği gibi over kanserlerinde de tümörün davranışı ve prognozu ile ilişkilidir (9,12). ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür. Hormon reseptörlerinin pozitifliği hormon tedavisi ve kemoterapiye cevap ile ilişkili olduğundan meme kanserlerinde tedavinin düzenlenmesi için östrojen ve progesteron reseptörlerinin belirlenmesi günümüzde standart bir çalışmadır (158). Östrojen pozitif hastalarda tedaviye yanıt oranı % 70 iken reseptör negatif hastalarda bu oran % 5’dir. Her iki reseptörü de pozitif olan hastalarda tedaviye yanıt çok daha iyidir (159). Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal sağaltıma yanıt % 75-80’e ulaşmaktadır (160). Benzer şekilde ER ve PR pozitifliği endometrium kanserinde de iyi prognozla ilişkilidir. 2014 yılında Tomica ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kanser hücrelerinde ER negatifliğinin büyük tümör boyutu, kötü diferansiyasyon, daha agresif histolojik tip, lenfovasküler alan invazyonu ve ileri cerrahi evre ile; yine PR negatifliğinin daha agresif histolojik tip ile ilişkili olduğu bulunmuştur (161). Son yıllarda ER ve PR’nin meme ve endometrium kanserinde benzer şekilde over kanserindeki prognostik önemini araştırmaya yönelik yayınlarda artış görülmektedir.

Hormon reseptörü pozitif tümörlü hastalardaki artmış survey endokrin tedaviye daha iyi yanıtla açıklanabilir (162). Birçok çalışmada; PR veya PR ve ER kombinasyonunun over kanserinde olumlu tümör biyolojisini ve uzun dönem surveyi işaret ettiği belirtilmektedir (13). Konu ile ilgili önceki çalışmalarda PR ve ER protein

ekspresyonunun iyileştirilmiş over kanser prognozu ile ilgili olduğu raporlanmış ancak bu ilişki tutarlı bir şekilde tekrarlanamamıştır (14,15).

Over kanserlerinin önemli bir yüzdesi östrojen ve/veya progesteron reseptörlerini eksprese etmektedir. Değişik çalışmalarda over kanserlerindeki reseptör sıklığı ER için en az % 6-77 iken PR için % 26-43 olarak verilmiştir. Bu değişkenliğin sebebi muhtemelen immunohistokimyasal yöntemlerdeki ve skorlama sistemlerinin cutoff değerlerindeki farklılıklardan dolayıdır (163). Høgdall ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları ‘MALOVA’ overyan kanser çalışmasında 582 over kanserli hastanın 207’sinde (% 36) ER pozitifken; 115 hastada (% 20) ise PR pozitifliği tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada reseptör pozitif tümörlerin büyük kısmı müsinöz tümörlerle karşılaştırıldığında seröz tümör grubunda yer almaktadır (9). Bu nedenle bizim çalışmamızdaki tüm hastalar seröz over kanserli hastalardan seçilmiştir.

2013 yılında Köbel ve arkadaşları tarafından 2933 hastayla yapılan bir metaanalizde PR pozitifliği endometrioid karsinomda (EC) % 67.4, low grade seröz karsinomda (LGSC) % 57.4, high grade seröz karsinomlarda (HGSC) % 31.1, müsinöz karsinomlarda (MC) % 16.4, clear cell karsinomlarda (CCC) ise % 8.0 olarak tespit edilmiştir. ER pozitifliği ise tüm gruplarda PR pozitifliğinden daha fazla olup EC’da % 76.6, LGSC’da % 87.5, HGSC’da % 80.7, MC’da % 20.8, CCC’da % 19.4 bulunmuştur. ER pozitif tümörlerde PR(+) birlikteliği en fazla EC’da iken (% 81.6) en az HGSC’da (% 34.3) ve CCC’da (% 32.4) tespit edilmiştir (162).

Bizim çalışmamızdaki seröz over kanserli 119 hastanın 75 tanesinde ER reseptörü pozitifken 55 tanesinde ise PR pozitif tespit edildi. ER pozitiflik oranı % 63.0, PR pozitiflik oranı ise % 46.2’dir. ER reseptör pozitifliğinin PR pozitiflik oranından yüksek olması Høgdall ve Köbel’in çalışmalarıyla uyumludur. Köbel’in çalışmasında yalnız ER pozitifliği % 53.2 iken bizim çalışmamızda %34.4 tespit edildi. Her iki reseptör pozitifliği olan 34 hasta ise % 28.5’lik dilimi oluşturmaktadır.

2009 yılında Liu ve arkadaşları tarafından 148 hasta ile yapılan çalışmada hastalar ≤ 55 (genç) ve ≥ 65 (yaşlı) yaş olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir (164). Genç grupta ER pozitiflik oranı % 41 iken yaşlı grupta % 65 olarak tespit edilmiştir. PR

reseptöründe ise genç grupta % 55'lik pozitiflik mevcutken yaşlı grupta % 34 pozitiflik bulunmuştur. Yaşlı hastalardaki over kanserlerinde ER reseptör ekspresyonu daha fazlayken genç hastalarda ise PR ekspresyonu daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ≤ 55 yaşındaki 35 hastanın 19'unda (% 54.2) ER pozitifliği, 18'inde (% 51.4) PR pozitifliği tespit edilmiştir. ≥ 65 yaşındaki 57 hastanın 38'inde (% 66.6) ER pozitifliği, 27'sinde ise PR pozitifliği (% 47) tespit edilmiş olup yaşlı grupta bahsi geçen çalışmayla uyumludur.

2009 yılında Xiao-Yun Yang ve arkadaşları tarafından over kanserli genç Çinli kadınlarda yapılan bir çalışmada ≤ 30 yaşında ER pozitifliği % 55.6, PR pozitifliği % 52.8; 31-40 yaş arasında ER pozitifliği % 70, PR pozitifliği % 62.8 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamamıştır (165). Bizim çalışmamızda tanı anında en genç hasta 33 yaşında olup 33-40 yaş arasında 4 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 3'ünde progesteron reseptörü pozitifken (%75) , 1'inde progesteron reseptörü negatiftir (%25).

ER-PR pozitifliğinin hastalarda over tümörlerinin grade, evre ve surveylerine olan etkisi değişik çalışmalarda farklı sonuçlar vermiştir. Høgdall ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları 'MALOVA' overyan kanser çalışmasında (9) 582 over kanserli hastanın 207'sinde (% 36) ER pozitif olarak tespit edilmiştir. ER pozitif tümör sıklığı artmış FIGO evresi ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuştur. Buna rağmen ER ekspresyonu ve tümör grade'i arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır. Yine cerrahi sonrası rezidü tümör ile ER ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 115 hastada (% 20) PR reseptörü pozitif tespit edilmiştir. PR pozitiflik sıklığı ile artmış FIGO evresi arasında anlamlı bir ilişki yokken yüksek PR ekspresyon seviyeleri artmış histolojik grade ile önemli ölçüde korele bulunmuştur. ER pozitifliğinde olduğu gibi cerrahi sonrası rezidü tümör miktarı ile PR ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yine bu çalışmada evre 3 over kanserli 303 hasta ER pozitiflik oranlarına göre 4 gruba (<% 10, % 10-50, % 50-80, >% 80) ayrılmış ve gruplar arasında survey açısından anlamlı fark bulunmuştur. Tek değişkenli survey analizleri ER ile % 10 ve daha fazla boyanma sağlanan tümörlerde daha uzun survey olduğunu göstermiştir. PR reseptör pozitifliğinde de ER'de olduğu gibi % 10' dan daha az boyanma sağlanan

tümörlerde survey daha kısa tespit edilmiştir. Tek değişkenli survey analizleri PR ile % 10 ve daha fazla boyanma sağlanan tümörlerde daha uzun survey olduğunu göstermiştir.

Çalışmada ayrıca reseptör kombinasyonları (ER+PR+,ER-PR-,ER+PR-,ER-PR+) da değerlendirilmiştir (9). En fazla oranı her iki reseptöründe eksprese edilmediği grup (% 55) oluştururken, ER(+) PR(-) grup % 25, ER(-) PR(+) grup % 9, ER(+) PR(+) grup % 11’lik dilimi oluşturmuştur. ER(+) PR(+) grubun surveyi ER(-) PR(+) grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha uzunken ER(-) PR(-) ve ER(+) PR(-) gruplarda böyle anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada ER ve PR doku ekspresyon seviyelerinin survey açısından, FIGO evresi, primer cerrahi sonrası rezidü tümör, tanı anında genç yaşta olma, histolojik tip gibi bağımsız önemli bir yol gösterici olduğu tespit edilmiştir. Histolojik grade ise bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. ER ve PR’nin prognostik değerleri additif olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki seröz over kanserli 119 hasta reseptör kombinasyonlarına göre 4 gruba ayrıldığında ER(+) PR(+) grupta 34 (% 28.5), ER(-) PR(-) grupta 23 (% 19.3), ER(+) PR(-) grupta 41 (% 34.4) , ER(-) PR(+) grupta 21 (% 17.6) hasta bulunmaktadır. Grade’lere göre yaşam sürelerine bakıldığında en uzun yaşam süresi 10.0 yıla iyi diferansiye (grade 1) tümörlerde izlenirken grade 2 tümörlerde 7.5 yıl, grade 3 tümörlerde ise 5.8 yıl olarak tespit edildi. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Evre 1 ve 2 grubundaki hastalarda ortalama survey 10.9 evre 3 ve 4 grubundakilerde ise 6.3 yıl olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda ER(+) hastaların ortalama surveyi 7.0 iken ER(-) hastalarda 8.1 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak iki grup arasında survey açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Çalışmamız bu açıdan MALOVA çalışmasıyla uyumamaktadır.

PR(+) hastalarda ise ortalama survey 9.1 yıl iken PR(-) hastalarda 6.0 yıl olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu durum PR aktivasyonunun over kanser hücrelerinde apoptozu indüklemesi ile açıklanabilir (10). Ayrıca PR ERα tarafından transaktive edildiği için intakt ER yolağının ve daha az agresif tümör davranışının bir göstergesi olabilir (166). Bizim çalışmamızda PR(+) hastalarda surveyin daha uzun oluşu MALOVA çalışması ile uyumludur. Çalışmamızda reseptör kombinasyonlarına

göre 4 grupta grade ve evre açısından istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilememiştir.

4 grup arasındaki ortalama sağ kalım sürelerine bakıldığında ER(+) PR(+) grupta 8.119 ± 0.969 yıl, ER(-) PR(-) grupta 5.957 ± 1.031 yıl, ER(+) PR(-) grupta 6.534 ± 0.805 yıl, ER(-) PR(+) grupta ise 9.526 ± 1.039 yıl olarak tespit edilmiştir. En uzun survey ER(-) PR(+) grupta tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MALOVA çalışmasında ise en uzun survey ER(+) PR(+) grupta tespit edilmiştir.

2013 yılında Köbel ve arkadaşları tarafından toplam 2933 hastayla yapılan 12 çalışmanın değerlendirildiği benzer bir çalışmada (162) PR ekspresyonunun HGSC'larda daha iyi surveyle güçlü şekilde ilişkili olduğu bulunmuş fakat ER ekspresyonunda aynı sonuca varılamamıştır. Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumludur. EC'da her iki reseptör ekspresyonu da surveye katkı sağlarken LGSC'da survey açısından önemli bir fark bulunamamıştır. ER ve PR etkileri arasında da önemli bir etkileşim tespit edilememiştir. HGSC'da güçlü PR ekspresyonu ER ekspresyonu olsa da olamasa da daha iyi survey oluşturmaktadır. PR ekspresyonu yokluğunda ER ekspresyonu bulunması daha iyi surveyle ilişkilendirilememiştir. LGSC'larda sonuçlar PR ekspresyonu açısından HGSC ile benzer olmakla birlikte ER açısından farklılık tespit edilmiştir. LGSC'de ER ekspresyonu da iyileştirilmiş surveyle ilişkili bulunmuştur. Çalışmada HGSC'da PR ekspresyonunun rezidüel hastalıkla ilişkisiz ancak düşük FIGO evresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise reseptör pozitifliği ile evre arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Lee P. ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada PR ekspresyonu ile yüksek derece diferansiyasyon, erken evre ve uzun survey ile ilişkili bulunmuştur (167). Bizim çalışmamızla evre açısından uyumsuzluk olmasının nedeni bu çalışmaya nispeten daha erken evreli bazı hastaların dahil edilmesi olabilir.

Münstedt ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada PR aksine ER ekspresyonunun tek başına prognostik bir değeri olmadığı tespit edilmiştir. Reseptör kombinasyonları ile değerlendirme yapıldığında bizim çalışmamızla uyumlu olarak

ER(-) PR(+) kombinasyonunun artmış genel sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (168).

PR ekspresyonunun daha iyi survey ile ilişkili olduğunu savunan bir başka çalışmada mekanizma olarak apopitozun indüklenmesi ve progesteron aracılı hücre proliferasyonunun inhibisyonunun etkili olduğu düşünülmüştür (163).

Liu ve arkadaşları tarafından 148 hasta ile yapılan çalışmada hastalar ≤ 55 (genç) ve ≥ 65 (yaşlı) yaş olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir. 69 hasta genç grupta 79 hasta ise yaşlı grupta yer almıştır. ER ve PR ekspresyonları yalnız başına bakıldığında ne yaşlı grupta ne de genç grupta genel sağkalım ile ilişkili bulunamamıştır. Sadece genç grupta her iki reseptör ekspresyonunu (ER+ PR+) birlikte sağlayan hastalarda daha uzun survey tespit edilmiştir (164). Xiao-Yun Yang ve arkadaşlarının genç Çinli kadınlarda yaptığı bir çalışmaya ≤ 30 yaşında 36 31-40 yaş aralığında 50 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada PR pozitif ekspresyonu erken FIGO evresi ve iyi diferansiyasyon gösteren tümörlerde artmış olarak izlenmiştir. PR olumlu survey ile ilişkili iken ER ilişkili bulunmamıştır. ER(+) PR(+) kombinasyonu diğer kombinasyonlarla karşılaştırıldığında düşük FIGO evresi, düşük tümöral grade ve daha iyi survey ile ilişkili bulunmuştur (165). Bizim çalışmamızda ise en iyi reseptör kombinasyonu olarak ER(-) PR(+) grubu görülmektedir. Bu iki çalışmanın ve bizim çalışmamızın sonuçları arasındaki farklılıklar çalışmaya dahil edilen hastaların yaşlarının farklı olmasına bağlanabilir.

2013 yılında Dong Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan değişik ülkelerden 35 çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde bizim çalışmamızla uyumlu olarak artmış PR seviyelerinin daha iyi survey ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca artmış human epitelyal growth faktör reseptör 2 (HER2) pozitifliğinin ise daha kötü sonuçlarla birlikte olduğu belirtilmiştir. Artmış ER seviyelerinin ise prognostik olarak önemi belirlenememiştir. Ancak ER subtipleri ile yapılan çalışmalarda ER β daha iyi sonuçlarla ilgili bulunmuştur. Sonuç olarak metaanalizde PR, HER2 ve ER β prognostik faktörler olarak sunulmuştur (169).

John ve arkadaşları tarafından evre 3C seröz karsinomlu hastada yapılan çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak PR seviyesi ve survey arasında istatistiksel açıdan

anlamli bir iliski bulunamamıştır. ER seviyesi 10 fmol/mg sitozol proteini veya daha az olan tümöre sahip hastalarda 5 yıllık survey oranı %39.5 iken 10 fmol/mg'dan fazla olan hastalarda bu oran %10.3 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada sadece ER cutoff değeri prognostik faktör olarak bulunurken ER ve PR seviyeleri prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır (170).

Biz çalışmamızda özet olarak; ER, PR pozitifliğinin tümörün grade ya da evresi ile istatistiksel açıdan ilişkili olmadığını bulduk. Hastaların genel surveylerine bakıldığında ER pozitifliğinin surveye anlamlı katkısının olmadığı, PR pozitifliğinin ise daha uzun surveye anlamlı olarak ilişkili olduğu sonucuna vardık. Tümörün grade'i ve FIGO evresi arttıkça surveyin kısaldığını tespit ettik. Reseptör kombinasyonlarına göre hasta surveylerine bakıldığında en uzun surveye ER(-) PR(+) grubun sahip olduğunu gördük (9.526 ± 1.039 yıl). Dört grup arasında tümörün grade ve evresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik.

Bizim çalışmamızın sonuçları over kanserli hastaların klinik yönetimi hakkında potansiyel olarak önemli çıkarımlar sağlayabilir. Özellikle seröz karsinomlardaki ER ve PR durumları hekime hastanın prognozu hakkında fikir verebilir. Ayrıca hangi hastaların agresif kemoterapiden hangilerinin de daha az toksik olan endokrin terapiden fayda görebileceğini ayırt etmede yardımcı olabilir. Günümüze kadar olan klinik çalışmalarda sınırlı bilgiler over kanserli hastaların bir kısmının endokrin tedaviye iyi cevap verdiğini göstermiştir. Yakın zamanda yapılmış rekürren over kanserli hastalarda tamoksifen ve talidomidin karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada tamoksifenin talidomide göre daha az toksik ve daha düşük mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (171). Yine birkaç çalışmada ER α ekspresyonunun rekürren over kanserlerinde letrozol tedavisine yüksek cevap ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10,172). ER ve PR ekspresyon seviyelerinin; tümörün grade evre ve hastanın surveyine etkisini ve endokrin tedaviye yanıtın tahminini belirlemek için daha fazla sayıda ve daha homojen hasta gruplarıyla yapılacak ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalar ayrıca yeni terapötik girişimlerin geliştirilebilmesi için hormon sinyal yollarının ve bunların over kanserine olan etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesini sağlamalıdır.

6. SONUÇLAR

Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- 1) Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliğinin tümörün grade ya da evresi ile istatistiksel açıdan önemli bir ilişkili yoktur.
- 2) Hastaların genel surveylerine bakıldığında ER pozitifliğinin surveye anlamlı katkısı yoktur
- 3) PR pozitifliği ise daha uzun surveye anlamlı olarak ilişkilidir
- 4) Tümörün grade'i ve FIGO evresi arttıkça hastanın genel surveyi kısalmaktadır.
- 5) Reseptör kombinasyonlarına göre hasta surveylerine bakıldığında en uzun surveye ER(-) PR(+) grubu sahiptir.
- 6) Dört grup arasında tümörün grade ve evresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
- 7) Özellikle seröz karsinomlardaki ER ve PR durumları hekime meme ve endometrium kanserinde olduğu gibi hastanın prognozu hakkında fikir verebilir.
- 8) Ayrıca hangi hastaların agresif kemoterapiden hangilerinin de daha az toksik olan endokrin terapidenden fayda görebileceğini ayırt etmede yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69–90.
2. Seer, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Bethesda, MD: U.S Dept. Of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2005.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J , Pisani P. Global cancer statistics , 2002. *CA Cancer J Clin* 55(2): 74- 108,2005.
4. Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology* 2001; 38: 87–95.
5. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol* 2005; 18: S19–S32.
6. Britt K. Erickson, MD; Michael G. Conner, MD; Charles N. Landen Jr, MD The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 409-414.
7. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, et al. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1407-16.
8. Lazennec G: Estrogen receptor beta, a possible tumor suppressor involved in ovarian carcinogenesis. *Cancer Lett* 231: 151-157, 2006.
9. Hogdall EV, Christensen L, Hogdall CK, Blaakaer J, Gayther S, Jacobs IJ, et al. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor tumor expression in Danish ovarian cancer patients: from the ‘MALOVA’ ovarian cancer study. *Oncol Rep.* 2007; 18(5):1051–9.
10. Modugno F, Laskey R, Smith AL, Andersen CL, Haluska P, Oesterreich S. Hormone response in ovarian cancer: time to reconsider as a clinical target? *Endocr Relat Cancer.* 2012; 19(6): R255 R79.
11. Sjoquist KM, Martyn J, Edmondson RJ, Friedlander ML. The role of hormonal therapy in gynecological cancers-current status and future directions. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(7):1328–33.

12. Syed V, Zhang X, Lau KM, Cheng R, Mukherjee K and Ho SM: Profiling estrogen-regulated gene expression changes in normal and malignant human ovarian surface epithelial cells. *Oncogene* 24: 8128-8143, 2005.
13. Xiao-Yun Yang, Ming-Rong Xi, Kai-Xuan Yangb, Hai Yu , Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor status in young Chinese ovarian carcinoma patients *Gynecologic Oncology* 113 (2009) 99–104.
14. Darb-Esfahani S, Wirtz RM, Sinn BV, Budczies J, Noske A, Weichert W, et al. Estrogen receptor 1 mRNA is a prognostic factor in ovarian carcinoma: determination by kinetic PCR in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16(4):1229–39.
15. Liu JF, Hirsch MS, Lee H, Matulonis UA. Prognosis and hormone receptor status in older and younger patients with advanced-stage papillary serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2009; 115(3):401–6.
16. Sadler TW. Urogenital system. *Langman's Medical Embryology*. 6 th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1990:270-295.
17. Moore KL. The pelvis and perineum. Moore KL, eds. *Clinically Oriented Anatomy*. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1992:289-291.
18. Lake Michigan College. *Human Anatomy* 2005: 270-276.
19. Jungeara LJ, Carnerio J, Kelley RO, eds. The female reproductive system. *Basic Histology* 7.th edition. London: Appleton&Lange 1992:441-450.
20. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59(4): 225-249, 2009.
21. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data. *Am J Obstet Gynecol* 154(3): 639-647, 1986.
22. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeloped gonads, fallopian tube, and broadlagament. In: *Atlas of tumor pathology*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1998: Fascicle 23,3 rd series.
23. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1998;48: 6-29.

24. Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR, Futreal PA. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer*, 1999; 86: 2517-2524.
25. Herbst AL. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1099-105; discussion 1105-1107.
26. Köse MR, Başara B, Güler C. ,Yentür GK.T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013 SB-SAG-2014/7
27. Landis SH, Murray T, Bolden 5, Wingo PA. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
28. Fiorca JV, Roberts WS. Screening for ovarian cancer. *Cancer Control* 1996; 3: 120-129.
29. Kosary CL (2007) Chapter 16: Cancer of the Ovary. In: Ries LAG, John L, Young J, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, et al. (2007) SEER Survival Monograph: Cancer Survival among Adults: US SEER Program 1988–2001, Patient and Tumor Characteristics. Bethesda, MD: National Cancer Institute pp 133–144.
30. Lu KH, Patterson AP, Wang L, et al: Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis. *Clin Cancer Res* 10: 3291-3300, 2004.
31. Memarzadeh S,Berek JS. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod Med* 46 (7): 621-629; discussion 629-630, 2001.
32. DiSaia PJ, Creasman WT.Clinical gynecologic oncology.7th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007.
33. Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G et al. A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design and early results. *Am J Obstet Gynecol* 1993: 560-567.
34. Piver MS. Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecol Oncol* 85(1): 9-17, 2002.
35. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 351(24): 2519-2529, 2004.

36. Aunoble B, Sanches R, Didier E, Bignon YJ. Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer (review). *Int J Oncol* 16(3): 567-576, 2000.
37. Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, Perdelli L, Papadia A, Lorenz iP, Rubagotti A, Ragni N, Boccardo F. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: Evaluation of its prevalence and prognostic significance. *Clinical study. Oncology* 68 (2-3): 154-161, 2005.
38. Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR, Futreal PA. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer*, 1999; 86: 2517-2524.
39. Gregg S, Genuardi M, Benedetti-Panici F, Scambia G, Neri G, Mancuso S. Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: Incidence and characteristics of familial cases. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 300-304.
40. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA. Familial ovarian cancer: A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 1993; 71 (Suppl 2): 582-588.
41. Lynch HT, Watson P, Bewtra C, Conway TA, Hippee CR, Kaur P, Lynch JF, Ponder BA. Hereditary ovarian cancer: Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer* 1991; 67: 1460-1466.
42. Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, Weinberg N, Amir G, Sagi M, Zlotogora J, Heching N, Peretz T. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer Patients among Ashkenazi women. *Am J Hum Genet* 60(3): 505-514, 1997.
43. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 88(1Pt2): S8-10; discussion S11-13, 2003.
44. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based Series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer* 83(10): 1301-1308, 2000.

45. BroseMS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 94(18): 1365-1372, 2002.
46. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, Boyd J. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in An unselected ovarian cancer population : relationship to family history and implications for Genetic testing .*Am J Obstet Gynecol* 178(4): 670-677, 1998.
47. Young RC, Perez CA, Hoskins WJ. Cancer of the ovary, in Devita VT Jr, Hellman 5, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles St Practice of Oncology*, ed 4. Philadelphia, JP Lippincott Co, 1993, 1226 1263.
48. Ozols RF. Ovarian cancer, partl I: Treatment. *Curr Probl Cancer* 1992; 16: 61-126.
49. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 538-545.
50. Lauchlan SC. Metaplasias and neoplasias of Mullerian epithelium. *Histopathology* 1984; 8: 543-557.
51. Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR, Anderson KE, Zheng W, Lazovich D, Sellers TA. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 21-31.
52. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, Conti E, La Vecchia C. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2001; 93: 911-915.
53. Fathalla MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163.
54. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 717-721.

55. Maines-Bandiera SL, Auersperg N. Increased Ecadherin expression in ovarian surface epithelium: an early step in metaplasia and dysplasia? *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 250-255.
58. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19:3-10.
57. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC, Comstock GW. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA* 1995; 274: 1926-1930.
58. Parrott JA, Doraiswamy V, Kim O, Mosher R, Skinner MK. Expression and actions of both the follicle stimulating hormone receptor and the luteinizing hormone receptor in normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer. *Mol Celi Endocrinol* 2001; 172(2): 13-22.
59. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Temel Patoloji istanbul* 2000; s.616.
60. Gershenson DM. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obslet Gynaecol* 2002; 16: 513-527.
61. Tornos C, Silva EG. Pathology of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 63-77.
62. Dorigo O, Baker VV. Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc. 2003; 49.
63. Scully RE, Sobin LH, Serov SF. *Histological typing of ovarian tumours*. 2nded. Berlin; NewYork: Springer; 1999.
64. Ayhan A, Basaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji*, 3.Baskı. Ankara: Çağdas Medikal Kitabevi, 2002; 14: 201-43.
65. Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 521-5.
66. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 212-217.

67. Rock, John A.; Jones, Howard W. Ovarian cancer: Etiology, Screening and Surgery. Te Linde's Operative Gynecology, 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp.1307-1339.
68. Guner H. Overin seks kord stromal tumorleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Gunes Kitabevi Ltd. Sti. 2004; 85: 953-7.
69. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. Int J Gynecol Obstet 2000; 70: 207-312.
70. Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. Ovarian Cancer. Harrison's Manual of Oncology. The McGraw-Hill Companies 2008. pp.485-502.
71. Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 3-38.
72. Buckshee K, Temsu 1, Bhatla N, Deka D. Pelvic examination, transvaginal ultrasound and transvaginal color Doppler sonography as predictors of ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet 1998; 61:51-57.
73. O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi L, Gee M. More than 15 years of CA 125: what is known about the antigen, its structure and its function. Int j Biol Markers 1998; 13: 188- 195
74. Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy for the management of ovarian cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 16: 585-596
75. Yüce K. Jinekolojik kanserlerde tümör belirleyicileri (Tümör Marker). In: Güner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdas Medikal Kitabevi, 2002; 16: 383-93.
76. Patsner B. Preoperative serum CA-125 levels in early stage ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 1990; 11: 319-321
77. Young RC, Ovarian Cancer, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL eds. Harrisons Principles of Internal Medicine, 14. th edition. New York: McGraw-Hill 1998:605-609.

78. Özbasar D, Sezik M. Jinekolojide tümör belirteçleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Sti.2004; 75: 829-36.
79. DePriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nageil JR. Jr. Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997; 65: 408-414.
80. Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile Değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar, Çev. Editörü: Yüksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996: 767.
81. Reles A, Wein u, Linchtnegger W. Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. J Clin Ultrasound 1997; 25: 217-225.
82. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R et al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. Radiology 2002; 223: 780-88.
83. Walsh JW. Computed tomography of gynecologic neoplasms. Radiol Clin North Am 1992; 30: 817-30.
84. Achiron R, Schejter E, Malinger G, Zakut H. Observations on the ultrasound diagnosis of ovarian neoplasms. Arch Gynecol Obstet 1987; 24 (1):183-190.
85. Ayhan A. Epitelyal over kanserleri. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1.baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Tic.Ltd.Şti., 1996; 14: 981
86. Kawamoto S, Urban BA, Fishman EK. CT of epithelial ovarian tumors. Radiographics 1999; 19: 85-102.,
87. Bristow RE, Karlan BY (eds). Surgery for Ovarian Cancer Principles and Practice, 2nd edition. Taylor & Francis Group; 2007.
88. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Jan;124(1):1-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001. Epub 2013.
89. Benjamin 1, Ruhin SC. Management of early-stage epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol Clin North Am 1994; 21: 107-119.

90. Skipper HE. Adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1978; 41: 936–40.
91. Novak-Jinekoloji, Nobel Yayınları (2004) (Tercüme: Novak's Gynecology -13. edition. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA).
92. Bookman MA, Young RC. Principles of chemotherapy in gynecologic cancer. In Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 404–7.
93. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39: 3861–5.
94. Hudson CN, Chir M. Surgical treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1973; 1: 370–8.
95. Tamussino KF, Lim PC, Webb MJ, et al. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 79–84.
96. Morrow CP, Curtin JP. Surgery for ovarian neoplasia. In *Gynecologic Cancer Surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1996: 627–716.
97. Bilgin T, Ozerkan K, Ozan H. Splenectomy in cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 27: 329–31.
98. Kapnick SJ, Griffiths CT, Finkler NJ. Occult pleural involvement in stage III ovarian carcinoma: role of diaphragm resection. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 135–8.
99. Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with 'biological aggressiveness' and survival? *Gynecol Oncol* 2001; 82: 435–41.
100. Venesmaa P, Ylikorkala O. Morbidity and mortality associated with primary and repeat operations for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 168–72.
101. Wright JD, Herzog TJ, Powell MA. Morbidity of cytoreductive surgery in the elderly. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1398–400.
102. Baker TR, Piver MS, Hempling RE. Longterm survival by cytoreductive surgery to less than 1 cm, induction weekly cisplatin and monthly cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide therapy in advanced ovarian adenocarcinoma. *Cancer* 1994; 74: 656–63.

103. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 25th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83: 135–66.
104. Van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629–34.
105. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, et al. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:142–6.
106. Ovari Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489–97.
107. Wils J, Blijham G, Naus A, et al. Primary or delayed debulking surgery and chemotherapy consisting of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in stage III–IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1068–73
108. Rock, John A.; Jones, Howard W. Ovarian cancer: Etiology, Screening and Surgery. *Te Linde's Operative Gynecology*, 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins;2008. pp.1307-1339.
109. Ayhan, Durukan, Günalp,Gürkan, Önderoğlu, Yaralı, Yüce. Malign Over Tümörleri. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*,2.baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2008. pp.1277-1298.
110. Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. Ovarian Cancer. *Harrison's Manual of Oncology*. The McGraw-Hill Companies 2008. pp.485-502.
111. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 144–148
112. Ozols RF, Ostchega Y, Curt G, et al. High-dose carboplatin in refractory ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5:197–201.
113. Ozols RF, Bundy BN, Greer B, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194– 200.

114. Du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320–1330.
115. Polverino G, Parazzini F, Stellato G, et al. Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy *Gynecol Oncol* 2005; 99: 343–347.
116. Berek,JS. (eds).Ovarian and Fallopian Tube Cancer. Berek & Novak's Gynecology, 14th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Pp.1457- 547.
117. Windbichler GH, Hausmaninger H, Stummvoll W, et al. Interferon- γ in the firstline therapy of ovarian cancer: a randomized phase III trial. *Br J Cancer* 2000; 82: 1138–1144.
118. Perez-Gracia JL, Carrasco EM. Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced settings: systematic review of the literature and implications for future research.*Gynecol Oncol* 2002; 84: 201–209.
119. Ansink AC, Williams CJ. The role of tamoxifen in the management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 390–391.
120. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001034.
121. Miller DS, Brady MF, Barrett RJ. A phase II trial of leuprolide acetate in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 15: 125–128.
122. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431–2442.
123. Le T, Leis A, Pahwa P, et al. Quality of life evaluations in patients with ovarian cancer during chemotherapy treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 839–844.
124. Bookman M, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 15; 21: 283–290.

125. Levenback C. Prognostic and predictive factors in gynecologic cancers. Levenback C, editor: Informa; 2007.
126. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) annual report on the Results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 83 Suppl 1:ix-xxii, 1-229, 2003.
127. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 6(1):107-138, 2001.
128. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 Suppl 1:S161-192, 2006.
129. Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. Ovarian Cancer. *Harrison's Manual of Oncology*. The McGraw-Hill Companies 2008. pp.485-502.
130. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25(24):3621-3627, 2007.
131. Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer—Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J Clin Oncol* 25(22): 3302-3306, 2007.
132. Vergote I, Abeler VM, Pettersen EO, DeVos LN, Trope CG. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 169(1): 40-52, 1993.
133. Gajewski WH, Fuller AF, Jr. Pastel-Ley C, Flotte TJ, Bell DA. Prognostic significance of DNA content in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 53(1): 5-12, 1994.

134. Makar AP, Kristensen GB, Kaern J, Bormer OP, Abeler VM, Trope CG. Prognostic value of pre and post operative serum CA125 levels in ovarian cancer : new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 79(6): 1002-1010, 1992.
135. Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM, Wiemann MC, Geisler HE. Relationship of pre operative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. *J Reprod Med* 41(3):140-142, 1996.
136. Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol* 18(5):945-949, 2007.
137. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Dursun P, Firat P, Bozdog G, Celik NY, YuceK. Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects. *Int J Gynecol Cancer* 17(1): 68-75, 2007.
138. Holschneider CH, Berek JS: Ovarian cancer; Epidemiology, Biology and Prognostic Factors. *Seminars in Surgical Oncology* 2000; 19: 3-10.
139. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 71 (2Suppl): 606-614, 1993.
140. Loizzi V, Chan JK, Osann K, Cappuccini F, DiSaia PJ, Berman ML. Survival outcomes in patients with recurrent ovarian cancer who were treated with chemoresistance assay-guided chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 189(5):1301-1307, 2003.
141. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5' region. *Cell*. 1986; 46: 1053-61.
142. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. *J. Intern Med*. 1999; 246(2): 133-8. Review.
143. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res*. 2001; 29(14): 2905-19. Review.
144. Atasü T, Tahmay S. *Jinekoloji (Kadın Hastalıkları)*. Birinci Baskı. İstanbul: Universal Bilimsel Yayınları, 1996.

145. Gruber CJ, Wieser F, Gruber IM, Ferlitsch K, Gruber DM, Huber JC. Current concepts in a esthetic endocrinology. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16(6): 431-41. Review.
146. Ho KJ, Liao JK. Non-nuclear actions of estrogen: new targets for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Mol Interv* 2002; 2(4):219-28. Review.
147. Chan KK, Wei N, Liu SS, Xiao-Yun L, Cheung AN, Ngan HY. Estrogen receptor subtypes in ovarian cancer: a clinical correlation. *Obstetricia et Gynecologica*. 2008; 111:144–151. doi: 10.1097/01.AOG. 0000296715. 07705.e9.
148. Suzuki F, Akahira J, Miura I, Suzuki T, Ito K, Hayashi S, Sasano H, Yaegashi N. Loss of estrogen receptor β isoform expression and its correlation with aberrant DNA methylation of the 5'- untranslated region in human epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Science*. 2008; 99: 2365–2372. doi:10.1111/j.1349-7006.2008.00988.x.
149. Yap OW, Bhat G, Liu L, Tollefsbol TO. Epigenetic modifications of the Estrogen receptor β gene in epithelial ovarian cancer cells. *Anticancer Research*. 2009; 29: 139–144.
150. De Stefano I, Zannoni GF, Prisco MG, Fagotti A, Tortorella L, Vizzielli G, Mencaglia L, Scambia G, Gallo D. Cytoplasmic expression of estrogen receptor β (ER β) predicts poor clinical outcome in advanced serous ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2011; 122:573–579. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.025.
151. Zhu J, Lu X, Hua KQ, Sun H, Yu YH, Feng YJ. Oestrogen receptor α mediates 17 β -estradiol enhancement of ovarian cancer cell motility through up-regulation of survivin expression. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 286:729–737. doi: 10.1007/s00404-012-2368-5.
152. Akahira J, Suzuki T, Ito K, Kaneko C, Darnel AD, Moriya T, Okamura K, Yaegashi N, Sasano H. Differential expression of progesterone receptor isoforms A and B in the normal ovary, and in benign, borderline, and malignant ovarian tumors. *Japanese Journal of Cancer Research*. 2002; 93:807–815. doi:10.1111/j.1349-7006.2002. tb01323.x.

153. Langdon SP, Gabra H, Bartlett JM, Rabiaz GJ, Hawkins RA, Tesdale AL, Ritchie AA, Miller WR, Smyth JF. Functionality of the progesterone receptor in ovarian cancer and its regulation by estrogen. *Clinical Cancer Research*. 1998; 4: 2245–2251.
154. Murdoch WJ, Van Kirk EA, Isaak DD, Shen Y. Progesterone facilitates cisplatin toxicity in epithelialovarian cancer cells and xenografts. *Gynecologic Oncology*. 2008; 110:251–255. doi:10.1016/j.ygyno.2008.03.021.
155. Peluso JJ, Gawkowska A, Liu X, Shioda T, Pru JK. Progesterone receptor membrane component-1 regulates the development and Cisplatin sensitivity of human ovarian tumors in athymic nude mice. *Endocrinology*. 2009; 150:4846–4854. doi: 10.1210/en.2009-0730.
156. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Cougnati A, Sperotto L, Recaldin E, Spagnolli P, Mafrin E, Bonetti A, Nortilli R, Tamezzoli A, Pollini GP, Modena S, Cetto GL. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breastcancers. *Breast Cancer Res Treat*. 1997; 45: 241-9.
157. Tavanssol F. *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; 52-3
158. Filho S.J, Path MRC. *Basal like breast cancers: From pathology to mouse models and beyond*. Breast Cancer Research Centre, London, UK.
159. Bocker W, Moll R, Poremba C, et al. Common adult stem cells in the human breastgive rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest*. 2002; 82: 737-746.
160. Tavanssol F. *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; 52-3.
161. Tomica D, Ramić S, et all. A correlation between the expression of estrogen receptors and progesterone receptors in cancer cells and in the myometrium and prognostic factors in endometrial cancer. *Coll Antropol*. 2014; 38(1): 129-34.

162. Martin Köbel *Lancet Oncol.* 2013; 14(9): 853–862. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5. Associations between hormone receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study *Lancet Oncol.* Author manuscript; available in PMC 2014.
163. Lindgren P, Bäckström T, Mählck CG, Ridderheim M and Cajander S: Steroid receptors and hormones in relation to cell proliferation and apoptosis in poorly differentiated epithelial ovarian tumors. *Int J Oncol* 19: 31-38, 2001.
164. Liu JF, Hirsch MS, Lee H, Matulonis UA. Prognosis and hormone receptor status in older and younger patients with advanced-stage papillary serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009 Dec; 115(3): 401–6.
165. Xiao-Yun Yang, Ming-Rong Xi, Kai-Xuan Yangb, Hai Yu , Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor status in young Chinese ovarian carcinoma patients *Gynecologic Oncology* 113 (2009) 99–104.
166. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20; 23 (30): 7721–35.
167. Lee P, Rosen DG, Zhu C, Silva EG and Liu J: Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 96: 671-677, 2005.
168. Münstedt K, Steen J, Knauf AG, Buch T, von Georgi R and Franke FE: Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. *Cancer* 89: 1783-1791, 2000.
169. Zhao D, Zhang F, Zhang W, He J, Zhao Y, Sun J. Prognostic role of hormone receptors in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 ; 23(1): 25–33.
170. John P, Michael C, Greg A, Andhanse G: Estrogen and Progesterone Receptor Status as Prognostic Indicators in Patients with Optimally Cytoreduced Stage IIIC Serous Cystadenocarcinoma of the Ovary Received June 12, 1995 *Gynecologic Oncology* 60, 424–427 (1996).

171. Hurteau JA, Brady MF, Darcy KM, McGuire WP, Edmonds P, Pearl ML, et al. Randomized phase III trial of tamoxifen versus thalidomide in women with biochemical-recurrent-only epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma after a complete response to first-line platinum/taxane chemotherapy with an evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF): A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2010; 119(3): 444–50.
172. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams AR, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res.* 2007 15; 13(12): 3617–22.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Salih BAKKALOĞLU'na ait “Seröz Over Kanserlerinde Östrojen Ve Progesteron Hormon Reseptör Pozitifliği ve Bu Durumun Hastanın Sağkalımı Üzerine Etkisi” adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

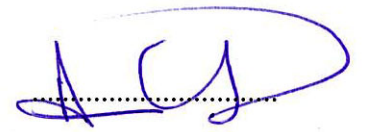
Tarih: 06.08.2015
.../.../.....

JÜRİ

İmza

Başkan

Prof. Dr. Ali Gökçe



Üye

Prof. Dr. Abraham Sertkaya



Üye

Prof. Dr. Rahmet Şeşen

