



NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OVER KİSTİ TANISI ALAN PATOLOJİ SONUCU BENİGN YA DA
MALİGN GELEN HASTALARIN
SONUÇLARININ YAPAY ZEKA SONUÇLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rahime Berfin Durmaz Kazğan

Tıpta Uzmanlık Tezi

Konya, 2025



NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OVER KİSTİ TANISI ALAN PATOLOJİ SONUCU BENİGN YA DA MALİGN
GELEN HASTALARIN
SONUÇLARININ YAPAY ZEKA SONUÇLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rahime Berfin Durmaz Kazğan

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. Kazım Gezginç

Konya, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık sürecim boyunca bilgi birikimiyle, özverisiyle ve yol göstericiliğiyle bana her zaman ilham veren, hasta-hekim ilişkisinin önemini, hasta psikolojisinin hassasiyetini ve tedavide motivasyonun gücünü öğreten; klinik gözlem, cerrahi uygulama ve tanı-tedavi süreçlerinde bilgiyi yalın bir dille aktarmanın kıymetini bizlere özveriyle gösteren çok kıymetli danışman hocam sayın Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ'e;

Cerrahi becerilerimizin temellerini attığımız, biz asistanların çoğunu adeta ustalıkla yetiştiren, sadece mesleki rehberliğiyle değil, karşılıksız emeği ve insanlığıyla da gönüllerimizde yer edinen, gece gündüz hastaları için çabalayan çok kıymetli anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ali ACAR'a;

Tüm uzmanlık eğitimimi beraber tamamlayamasak dahi, öğrencisi olma fırsatı bulduğum için gurur duyduğum sayın Prof. Dr. Mehmet Cengiz ÇOLAKOĞLU'na;

Eğitim sürecim boyunca bilgi, sabır ve tecrübeleriyle katkı sunan çok değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Jule Eriç HORASANLI'ya, sayın Doç. Dr. Hasan ENERGIN'e, sayın Doç. Dr. Emine Türen DEMİR'e, sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma KILIÇ HAMZAOĞLU'na;

Asistanlık sürecini birlikte omuzlandığımız eş kıdemim Dr. Asiya SADIGZADE'ye, birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte geçirdiğimiz her bir nöbet, vaka, zorluk ve başarıda yanyana çalıştığımız ebe, hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma;

Tez yazma sürecinde desteğini ve bilgisini esirgemeyen Uzm. Dr. Orhan AY'a ve bilgilerini bizden esirgemeyen tüm yandal asistanlarıma;

Tez sürecinde desteğini esirgemeyen arkadaşım Dr. Sena DOĞAN'a;

Varlıklarıyla güç bulduğum, sevgileriyle yolumu aydınlatan, iyi bir insan ve hekim olmam için gece gündüz emek veren canım annem Emine DURMAZ'a ve canım babam Zeki DURMAZ'a;

Varlıklarıyla güç veren, gülüşleriyle yükümü hafifleten, her daim yanımda olan biricik kardeşlerim Hasan Kendal DURMAZ ve Esmâ Berçem DURMAZ'a;

En zor anlarımda bile yanımda durarak gücüm olan, sevgisiyle beni saran, sabrıyla destek veren sevgili eşim Hüseyin KAZĞAN'a, minik kalbiyle bana huzur veren ve yüzümü güldüren bebeğime

Minnet ve şükranlarımı sunarım...

Dr. Rahime Berfin DURMAZ KAZĞAN

Konya, 2025

**OVER KİSTİ TANISI ALAN PATOLOJİ SONUCU BENİGN YA DA MALİGN
GELEN HASTALARIN SONUÇLARININ YAPAY ZEKA SONUÇLARIYLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

RAHİME BERFİN DURMAZ KAZĞAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

ÖZET

Giriş ve Amaç: Over kanserleri, jinekolojik maligniteler arasında en yüksek mortaliteye sahip olup çoğunlukla ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle, over kaynaklı kitlelerin intraoperatif dönemde doğru sınıflandırılması, hasta yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Frozen kesit yöntemi, ameliyat sırasında hızlı tanı sağlamasıyla cerrahiye yönlendiren temel araçlardan biridir. Ancak özellikle borderline over tümörlerinde tanısal güçlükler devam etmektedir. Bu çalışmada, intraoperatif dönemde frozen kesit tanısı konulan 200 over kist vakasının kalıcı patoloji sonuçları ile karşılaştırılması ve ayrıca bu vakaların klinik, laboratuvar, görüntüleme ve frozen mikroskopik verilerinin yapay zeka destekli bir sistem olan ChatGPT ile analiz edilerek, tanısal performansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 01.01.2021–01.11.2024 tarihleri arasında over kistleri nedeniyle opere edilen ve intraoperatif frozen kesit incelemesi yapılan, 18–60 yaş arası toplam 200 kadın hastaya ait klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik veriler geriye dönük olarak incelenmiştir. Her vaka için patolog eşliğinde elde edilen mikroskopik frozen kesit görüntüleri, hastaya ait klinik bilgiler, tümör belirteç düzeyleri ve ultrasonografi bulguları birlikte ChatGPT-4 yapay zeka modeli ile analiz edilerek tanısal yorum alınmıştır. Bu yapay zeka destekli frozen tanıları, hem orjinal frozen tanılarıyla hem de kalıcı patoloji tanılarıyla karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Frozen kesit ve kalıcı patoloji arasındaki uyum %96,5 olup, Cohen's Kappa katsayısı 0,896 olarak bulunmuştur ($p=0,115$). Frozen kesit yöntemi, benign ve malign olguların çoğunda yüksek doğrulukla tanı koyarken, borderline olguların %13,4'ü yanlış sınıflandırılmıştır. ChatGPT'nin frozen ile uyumu %86,5 (kappa: 0,71), kalıcı patoloji ile uyumu ise %83,0 (kappa: 0,65) olarak saptanmıştır. Yapay zeka, özellikle endometriozis ve borderline olguların tanısında zorlanmış, birçok malign olguyu borderline

olarak sınıflandırarak temkinli bir yaklaşım sergilemiştir. CA-125 seviyesi, kist boyutu, solid alan varlığı gibi verileri dikkate almasına rağmen, stromal invazyon ve nükleer atipi gibi histopatolojik kriterlere erişememesi tanı başarısını sınırlamıştır.

Sonuç: Frozen kesit uygulaması, intraoperatif dönemde yüksek doğruluk oranıyla güvenilirliğini korumaktadır. ChatGPT ise sınırlı güvenilirliğe sahip olmakla birlikte, yardımcı bir karar destek sistemi olarak dikkat çekmektedir. Yapay zeka sistemlerinin daha ileri düzey histopatolojik verilerle eğitilmesi, tanı doğruluğunu artırabilir ve klinik karar süreçlerinde tamamlayıcı bir rol üstlenmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Over tümörleri, frozen kesit, yapay zeka, ChatGPT, kalıcı patoloji, tanı uyumu

ABSTRACT

Introduction and Aim: Ovarian cancers have the highest mortality rate among gynecological malignancies and are mostly diagnosed at advanced stages. Therefore, accurate intraoperative classification of ovarian masses is of great importance in patient management. The frozen section technique is one of the main tools that guide surgical decisions by providing rapid diagnosis during surgery. However, diagnostic challenges persist, especially in borderline ovarian tumors. This study aimed to compare the intraoperative frozen section diagnoses of 200 ovarian cyst cases with their final pathology results and to evaluate the diagnostic performance of ChatGPT, an artificial intelligence-supported system, by analyzing the clinical, laboratory, imaging, and microscopic frozen data of these cases.

Materials and Methods: In this retrospective study, clinical, laboratory, radiological, and histopathological data of 200 women aged 18–60 years who underwent surgery for ovarian cysts and had intraoperative frozen section examination between 01.01.2021 and 01.11.2024 at the Department of Obstetrics and Gynecology, Necmettin Erbakan University Medical Faculty Hospital, were evaluated. For each case, microscopic frozen section images obtained under the supervision of a pathologist, along with the patient's clinical information, tumor marker levels, and ultrasonographic findings, were analyzed using the ChatGPT-4 artificial intelligence model to obtain diagnostic interpretations. These AI-assisted frozen diagnoses were compared with both the original frozen diagnoses and the final pathology results. Statistical analyses were performed using the SPSS software.

Results: The concordance rate between frozen section and final pathology was 96.5%, with a Cohen's Kappa coefficient of 0.896 ($p=0.115$). While the frozen section technique achieved high diagnostic accuracy for most benign and malignant cases, 13.4% of borderline cases were misclassified. ChatGPT showed 86.5% agreement with frozen diagnoses (kappa: 0.71) and 83.0% agreement with final pathology (kappa: 0.65). The AI system particularly struggled with the diagnosis of endometriosis and borderline cases, often classifying malignant tumors as borderline, reflecting a cautious diagnostic approach. Although it considered factors such as CA-125 level, cyst size, and the presence of solid areas, its inability to assess histopathological features like stromal invasion and nuclear atypia limited its diagnostic accuracy.

Conclusion: The frozen section technique remains a reliable method with high accuracy in the intraoperative period. While ChatGPT has limited reliability, it stands out as a potential clinical decision support tool. Enhancing AI systems with advanced histopathological data may improve diagnostic accuracy and allow them to play a complementary role in clinical decision-making.

Keywords: Ovarian tumors, frozen section, artificial intelligence, ChatGPT, final pathology, diagnostic concordance

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR	xii
TABLO LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Overin Anatomisi ve Fizyolojisi.....	2
2.1.1.Overin Anatomisi	2
2.1.2. Overin Kanlanması, İnnervasyonu ve Lenfatik Drenajı	2
2.1.3 Overin Fizyolojisi.....	2
2.2.Adneksiyal Kitleler	2
2.2.1.Benign Ovaryan Kistlerin Sınıflandırılması	3
2.2.1.1.Fonksiyonel Over Kistleri	3
2.2.1.2.Polikistik Over Hastalığı(PKOS).....	4
2.2.1.3.Endometrioma.....	4
2.2.2.Paraovaryan Kistler	6
2.2.3.Ovaryan Ektopik Gebelik	6
2.2.4.Neoplastik Over Tümörleri	7
2.2.4.1.Epityyal Over Tümörleri	8
2.2.4.1.1.Seröz Over Tümörleri	9
2.2.4.1.1.1.Seröz Kistadenom	9
2.2.4.1.1.2.Seröz Borderline Over Tümörü.....	10
2.2.4.1.1.3.Seröz Karsinom.....	11
2.2.4.1.2.Müsinöz Over Tümörleri.....	12
2.2.4.1.2.1.Müsinöz Kistadenom.....	12
2.2.4.1.2.2.Müsinöz Borderline Over Tümörü.....	13
2.2.4.1.2.2.Müsinöz Karsinom	14
2.2.4.1.3.Brenner Tümörü	16
2.2.4.1.4.Berrak Hücreli Karsinom	17
2.2.4.1.5.Endometrioid Karsinom.....	18
2.2.4.2.Seks Kord Stromal Over Tümörleri	19
2.2.4.2.1.Fibroma	20
2.2.4.2.2.Tekoma.....	22

2.2.4.2.3.Skleroza Stromal Tümörler	22
2.2.4.2.4.Mikrokistik Stromal Tümörler	23
2.2.4.2.5.Granüloza Hücreli Tümörler	23
2.2.4.2.6.Sertoli Hücreli Tümörler	26
2.2.4.2.7.Sertoli-Leydig Hücreli Tümörler	26
2.2.4.2.8.Leydig Hücreli Tümörler	28
2.2.4.2.9.Gynandroblastomalar	28
2.2.4.3.Germ Hücreli Over Tümörleri	28
2.2.4.3.1.Solid Matür Teratom.....	29
2.2.4.3.2. Matür Kistik Teratom(Dermoid Kist)	29
2.2.4.3.3. Struma Ovari	31
2.2.4.3.4. Over Karsinoid Tümör	31
2.2.4.3.5.Disgerminomlar	32
2.2.4.3.6.Endodermal Sinüs Tümörü(Yolk Sak Tümörü)	33
2.2.4.3.7.Embriyonal Karsinom	34
2.2.4.3.8.Koryokarsinoma	35
2.2.4.3.9.Mikst Germ Hücreli Tümörler.....	36
2.2.4.3.10.Poliembriyoma.....	37
2.2.4.3.11.İmmatür Teratoma	38
2.2.4.3.12.Gonadoblastoma	38
2.3.Yapay Zeka.....	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4.İSTATİKSEL ANALİZ.....	41
6.TARTIŞMA	47
7.SONUÇ.....	51
KAYNAKÇA.....	52
ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

- GPT:**Generative Pre-trained Transformer
GnRH:Gonadotropin Relasing Hormone
FSH:Follicle Stimulating Hormone
LH:Lüteizan Hormon
HCG:Human Chorionic Gonadotropin
OHSS:Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
PKOS:Polikistik Over Sendromu
MPA: Medroksiprogesteron asetat
ART:Assisted Reproductive TechnologY
IVF:İnVitro Fertilizasyon
MTX:Metotreksat
FIGO:The International Federation of Gynecology and Obstetrics
WHO:World Health Organization
ER:Östrojen Reseptörü
PR:Progesteron Reseptörü
HIPEC:Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi
MR:Manyetik Rezonans
BT:Bilgisayar Tomografi
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
ESMO:European Society for Medikal Oncology
ESGO:European Society of Gynaecological Oncology
FOXL2:Forkhead Box L2
CD99:Cluster of Differentiation 99
SF1:Steroidogenic Factor 1
WT-1:Wilms Tumour 1
SIOPE:the European Society for Paediatric
BEP:Bleomisin, Etoposid ve Sisplatin
FIGO:Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
LKB1:Liver Kinase B1
STK11: Serine/threonine kinase 11
PPV:Pozitif Prediktif Değer
NPV:Negatif Prediktif Değer

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:FIGO over tümör evrelemesi

Tablo 2:Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 3:Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 4-5-6:Frozen, nihai patoloji ve chatGPT sonuçlarının grafik ile gösterilmesi

Tablo 7: Kesin patoloji ve frozen sonuçlarının uyum tablosu

Tablo 8:ChatGPT ve frozen sonuçlarının uyum tablosu

Tablo 9: ChatGPT ve kesin patoloji sonuçlarının uyum tablosu

Tablo 10:ChatGPT ve kesin patoloji arasındaki PPV, NPV, özgüllük ve duyarlılık oranları

Tablo 11: Frozen, Kalıcı Patoloji ve ChatGPT Sonuçları Arasındaki Uyumun Özeti

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1-2: Over kist frozen mikroskobisinde endometriozis

Şekil 3: Endometriomanın ultrasonografide görüntülenmesi

Şekil 4-5: Over kist frozen mikroskobisinde seröz kistadenom

Şekil 6-7: Over kist frozen mikroskobisinde müsinöz kistadenom

Şekil 8-9: Over kist frozen mikroskobisinde müsinöz borderline over tümörü

Şekil 10-11-12: Over kist frozen mikroskobisinde müsinöz karsinom

Şekil 13-14-15: Over kist frozen mikroskobisinde fibroma

Şekil 16-17: Over kist frozen mikroskobisinde dermoid kist

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojik kanserlerden en ölümcülü olanı over kanseridir ve çoğu zaman ileri evrelerde teşhis edilir. Etkili over kanseri tarama yöntemlerinin olmaması ve hastalığın spesifik olmayan semptomlarla seyretmesi nedeniyle hastalığın yaklaşık %65'i ileri bir evrede tanı alır ve bu nedenle over kanseri sıklıkla "sessiz katil" olarak adlandırılmaktadır[1]. Over kanseri tanısı konulan hastaların tedavi edilebilmesi için evreleme yapılması gerekir ve over kanserlerinin evrelemesi cerrahi olarak yapılır. Son yıllarda over kanserinin medikal tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, over kanseri tedavisinin temel taşı ön cerrahi (primer debulking cerrahi) ve platin bazlı kombinasyon kemoterapisi olmaya devam etmektedir. Tam sitoredüksiyonun mümkün olmadığı durumlarda ise cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi tercih edilebilir[2]. Cerrahi tedavinin temel hedefi maksimum sitoredüksiyondur.

Karın ağrısı, adet düzensizliği, inkontinans gibi şikayetlerle ya da insidental olarak tespit edilmiş over kistlerinin tiplendirilmesi ve ayırıcı tanısı için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Bu yöntemler genellikle transvajinal ya da transabdominal olarak yapılan ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG) içerir. Ancak görüntüleme yöntemleri ile kesin olarak kistlerin tipleri belirlenemez. Bu nedenle kistin histolojik olarak tiplendirilmesi gerekir. Görüntüleme yöntemleri, hastanın kliniği, bazı laboratuvar parametreleri ile malignite açısından şüphe duyulan kistlerden operasyon sırasında hızlı histolojik değerlendirme için frozen gönderilir. Frozen sonucu benign, borderline ya da malign olarak sonuçlanan hastaların ameliyatlarının seyirleri belirlenir. Ancak frozen sonucu bazı durumlarda karmaşık olarak izlenebilir. Bu gibi durumlarda hem tanisal doğruluğu artırmak hem de patoloğların iş yükünü azaltmak amacıyla destekleyici yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapay zeka, normalde insan zekasına benzer düşünme, öğrenebilme, problem çözebilme gibi faaliyetleri yapabilen akıllı bilgisayarların oluşturulmasına odaklanan, hızla genişleyen bir bilim ve teknoloji alanıdır. Yapay zeka programları birçok alanda olduğu gibi günümüzde tıp alanında da kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, over kisti olan hastalara ait klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik frozen kesit verileri bir yapay zeka programı olan ChatGPT'ye sunulmuştur. ChatGPT'nin bu verilerle oluşturduğu analiz sonuçları, patoloğlar tarafından elde edilen frozen tanıları ile karşılaştırılmış ve yapay zekanın intraoperatif tanı sürecindeki potansiyel katkısı değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Overin Anatomisi ve Fizyolojisi

2.1.1.Overin Anatomisi

Overler karın içinde sağ ve sol tarafta olmak üzere iki adettir. Üreme çağındaki kadında 3x4x5 cm boyutlarında oval bir yapıdadır. İçerisinde gelişmeyi bekleyen foliküller mevcuttur. Overler dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki kısımdan oluşurlar. Kortekste foliküller bulunur. Medulla bağ dokusu yapısındadır ve sinir, kan, lenf damarları içerir.

2.1.2. Overin Kanlanması, İnnervasyonu ve Lenfatik Drenajı

Overler aortanın dalı olan a. ovarica ve internal iliak arterin dalı olan a. uterina ile kanlanırlar. Over venleri arterleri takip eder. Soldaki a. vena ovarica v. renalis'e , sağdaki v. ovarica v. cava inferior' a dökülür.

Overin lenfatik drenajı retroperitoneal ve paraaortik lenf nodlarına olur. Overin sinir innervasyonu lumbosakral sempatik zincirler aracılığıyla yapılır.

2.1.3 Overin Fizyolojisi

Ovulasyon döngüsü birçok olayı kapsar: foliküllerin dinamik oluşumu, büyümesi, ovulasyon doğumda overde bulunan ancak yetişkinliğe kadar hayatta kalamayan tüm oosit ve foliküllerin yaklaşık %99'unun seçimini ve ölümünü belirleyen olayları da içerir. Bu döngü; oosit, granüloza hücreleri, teka hücreleri ve vasküler ve bağışıklık sistemleri de dahil olmak üzere çevredeki stromal bileşenler arasında iletişim kuran fonksiyonel etkileşimlere ve kritik sinyal yollarına dayanan yüksek düzeyde düzenlenmiş ve karmaşık bir gelişim sürecidir. Overdeki her folikül over stroması boyunca hareket eden ve sonunda ya apoptoz ile ölen ya da döllenme için bir oosit veren bireysel bir hücre topluluğu gibidir[3].

Hipotalamustan salgılanan GNRH hormonu aracılığıyla hipofiz uyarılır. Hipofizden salgılanan FSH ve LH hormonları ile over uyarılır. FSH hormonu sayesinde folikül gelişimi ve overdeki granüloza hücrelerinden östrojen hormonu salgılanması sağlanır. LH hormonu sayesinde ovulasyon gerçekleşir, ayrıca LH hormonu steroidogenez için kullanılan LDL kolesterolün teka hücresi içine alınmasında rol oynar.

2.2.Adneksiyal Kitleler

Tuba ve overlerin büyümesine yol açan her türlü patoloji adneksiyal kitle olarak değerlendirilir. Bu kitleler her zaman bir malignite olarak değerlendirilmemelidir. Benign kistler, enfeksiyonlar, ektopik gebelikler adneksiyal kaynaklı kitlelerdir. Ancak kolondaki enfeksiyöz veya malign yapılar, myomlar vb. durumlar da adneksiyal kaynaklı olmadığı halde adneksiyal kitle görünümü oluşturabilmektedir.

Transvajinal ultrasonografi adneksiyal kitlenin görüntülenmesinde ilk seçenektir. Kitle boyutu, projeksiyonlar, septasyon, düzensizlik veya iki taraflılık kanseri destekleyebilir. Yumurtalık dışında bir hastalıktan şüpheleniliyorsa, bilgisayarlı tomografi ile tanı desteklenebilir. Bulgular overdeki patolojinin malign olarak düşündürüyorsa manyetik rezonans görüntüleme daha iyi gösterir. Seri ultrasonografi ve CA 125 düzeylerinin periyodik ölçümü adneksiyal kitlelerin benign ya da malign olarak ayırt edilmesinde yardımcı olabilir[4].

2.2.1.Benign Ovaryan Kistlerin Sınıflandırılması

Overlere ait patolojiler adneksiyal kitlelerin çoğunu oluşturur, ancak over dışı nedenler ekarte edilmelidir.

Overe ait adneksiyal kitle nedenlerini aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz:

1-Non-neoplastik Kistler: Bu grupta folikül kistleri, korpus luteum kistleri, teka lutein kistler, endometrioma, polikistik over hastalığı ,enfeksiyonlar yer alır.

2-Neoplastik Tümörler: Bu grupta selim veya habis tümörler yer alır.

3-Paraovaryan Kistler

4-Ektopik Over Gebeliği

5-Gebelik Luteoması

2.2.1.1.Fonksiyonel Over Kistleri

Fonksiyonel kistler benign kistlerdir, ancak normal bir fizyolojik sürecin bir varyasyonu olarak düşünülmelidir. Fonsiyonel over kistlerinde en sık görüleni folikül kistleridir[5].

Fonksiyonel over kistleri arasında folikül kistleri, korpus luteum kistleri, teka-lutein kisteri yer alır. Bu grupta folikül kistleri ve korpus luteum kistleri çoğu zaman unilateral olarak izlenir ve boyutları 8 cm ‘i geçmez. Teka lutein kistleri çoğu zaman bilateraldir ve bu grup kistler 20 cm’i bulabilirler. Çocukluk döneminde komplike olmayan folikül

kistlerinin ve korpus luteum kistlerinin çoğu birkaç hafta veya bazen aylar içinde düzelir[6]. Korpus luteum kistleri, adet döngüsünün ikinci yarısında normal yumurtlama sonrası görülen yapılardır, folekül kistleri adetin ilk yarısında görülen yapılardır[7].

Teka lutein kistleri, yüksek insan koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri veya hCG aşırı duyarlılık durumları sırasında her iki yumurtalığın brüt kistik büyümesinden sorumlu nadir, iyi huylu lezyonlardır[8]. Bu kistlerin etyolojisinde gestasyonel trofoblastik hastalıklar,ovulasyon indüksiyonu(OHSS), nadir olarak çoğul gebelikler,ağır preeklampsi ve Rh uyuşmazlığı yer alır. Tedavisi primer nedene yönelik olduğu için neden ortadan kalkınca kistler birkaç ay içerisinde rezolüsyona uğrarlar.

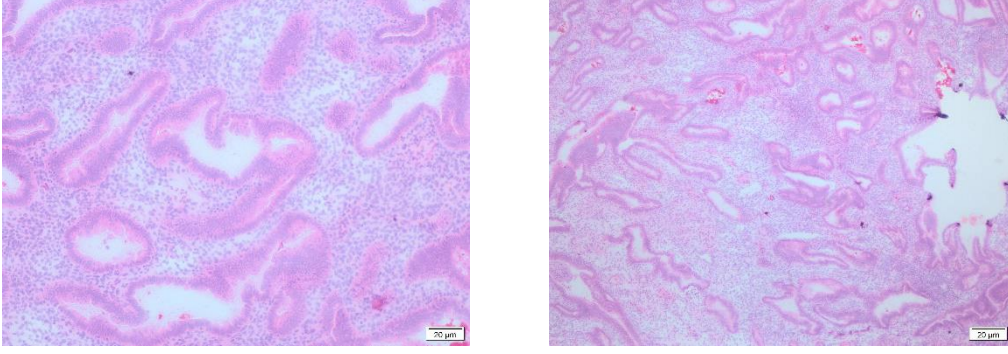
2.2.1.2.Polikistik Over Hastalığı(PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda görülen bir endokrin bozukluktur. Bu sendrom kısırlığa, insülin direncine, obeziteye , kardiyovasküler sorunlar gibi durumlara yol açar. PKOS; poligenik, polifaktöriyel, sistemik, inflamatuvar, düzensiz steroid durumu, otoimmün bir hastalıktır. Biyokimyasal testlerin ve ultrason taramasının ortaya çıkışı kadınlarda PCOS'un saptanmasını sağlamıştır[9].

Hormonal düzensizliğin bir sonucu olan bu hastalık over antral foleküllerinde kistlere yol açar. Bu foleküllerin kiste dönüşmesi ovulasyonu engeller. Ovulasyon engellendiği için menstruasyon siklusunun bozulmasına neden olarak amenoreye ya da oligomenoreye neden olur. Hormonal dengesizlik nedeniyle overde çok sayıda kist oluştuğunda PKOS olarak nitelendirilir. Bazıları 10 mm genişliğe kadar çıkabilen bu kistler nedeniyle yumurtalık boyutu 10 cm genişliğe kadar artar[9].

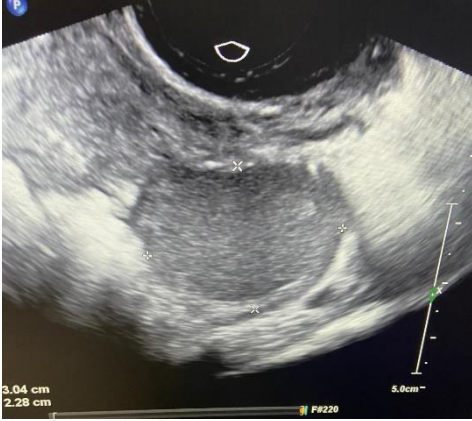
Polikistik over sendromunda tedavi semptomlara, fertilitate isteğine ve kozmetik yakınmalara göre yapılır. Fertilitate isteğine göre medikal tedaviler, cerrahi tedaviler ve diyet uygulanır. Klomifen sitrat, letrozol, metformin gibi medikal tedaviler vardır. Cerrahi olarak over wedge rezeksiyon, drilling gibi yöntemler mevcuttur. Ancak doku kaybı ve adezyonlara neden olduğu için medikal tedavi çoğu zaman denir. Semptomatik tedavide hirsutizme, akneye, saç dökülmesine, adet düzensizliklerine yönelik tedaviler yer alır. Semptomlar için oral kontraseptifler, medroksiprogesteron asetat(MPA), spironolakton, flutamid, ketokanazol gibi medikal tedaviler uygulanır.

2.2.1.3.Endometrioma



Şekil 1 ve 2:Over kist frozen mikroskopisinde endometriozis

Endometriozis adet düzensizliği, ağrı, infertilite veya lezyon ilerlemesine neden olan ektopik endometriyumun yani uterus boşluğu dışında endometrial tip mukozanın(endometrial gland ve stromanın) varlığı ile karakterizedir ve üreme çağındaki kadınların %5'ini etkiler ve prevalansı 25 ila 35 yaş arasında zirve yapar[10]. Endometriozisin kistik yapıda overde bulunduğu hale endometrioma denir ve kist içeriği boşaltığında genellikle katran ve ya erimiş çikolata şeklinde karşımıza çıkar.



Şekil 3:Endometriomanın ultrasonografide görüntülenmesi

Endometriomaların oluşumu üzerine birkaç teori güncellenmiştir. Bunlardan ilki istila teorisidir. Endometriomalar istila teorisine göre sadece inversiyon bölgesinde aktif implantları içeren adet kalıntılarının birikmesiyle üretilen psödokistlerdir. İkinci teori selomik metaplazi teorisidir. Bu teoriye göre endometriomalar glandüler epitel ve stroma metaplazisi olan over selomik epitelinden köken alırlar. Bir başka teori de foleküler teoridir. Bu teoriye göre endometriomaların yumurtalık foleküllerinden kaynaklanabileceği öne sürüldü, ancak net bir açıklaması henüz yoktur[11].

Endometrioziste erken tanı ve tedavi infertilite ve pelvik ağrıyı önlemek için önemlidir. Çeşitli medikal tedaviler ve cerrahi tedaviler mümkündür. Medikal tedavi olarak GnRH(Gonadotropin Releasing Hormon) agonistleri, oral kontraseptifler,

medroksiprogesteron asetat, megestrol asetat, gestrinon gibi tedaviler mevcuttur. Cerrahi tedavi olarak laparoskopi ve laparotomi ile kist eksizyonu, implantların elektrokoterizasyonu ve adezyonlar giderilebilir. Şiddetli ve gebelik beklenmeyen olgularda son çare olarak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapılabilir.

ART(Assisted Reproductive Technology) gerektiren endometriomaya sahip olan kadınlarda, artan kanıtlar cerrahi olarak çıkarılan endometriomanın yumurtalık rezervine zarar verebileceğini ve doğurganlık şansını daha da azaltabileceğini düşündürmektedir, ancak mevcut kanıtlar ART öncesi cerrahinin yapılıp yapılmayacağı konusunda yetersizdir. Mevcut kanıtlar endometrioma varlığında henüz net olmamakla beraber toplanan bulgular, endometrioma 4 cm'den büyük olmadıkça, ağrıya neden olmadıkça ART'ye ihtiyaç duyulduğunda cerrahi yerine konservatif tedavinin daha iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir[12].

2.2.2.Paraovaryan Kistler

Paraovaryan veya paratubaryan kistlerin her ikisi de yumurtalık ve fallop tüpü arasındaki ligamentum latum içerisinde yer alır ve paramezonefrik ve mezonefrik artıklardan kaynaklanırlar. Çoğu zaman asemptomatik olan bu kistler nadiren akut batın olarak karşımıza çıkabilirler[13]. Akut batın hali kistin rüptürü, kist içine kanaması ve torsiyon sonucu oluşur. Çoğu zaman rutin muayene sırasında tespit edilen bu kistler bazen hastalarda en sık alt karın bölgesinde ağırlık hissi ve hafif, geçici veya bazen sık olabilen, ancak tolere edilebilen ağrı, konstipasyon gibi semptomlara bazen de ateşin eşlik ettiği idrar yolu semptomlarına neden olabilir[14].

Paraovaryan kistin tedavisi kistin tümüyle enüklasyonundan ibarettir ve kist eksize edilirken üreterlere dikkat etmek gerekir. Paraovaryan kistler çoğu zaman benign huyludur ancak nadir de olsa borderline huylu da olabilir. Sadece Japonya'da 13 vaka ve diğer ülkelerde 40 vaka bildirilmiştir[15].

2.2.3.Ovaryan Ektopik Gebelik

Ektopik gebelik, embriyonun endometrial kavite dışında herhangi bir yere implante olması sonucu oluşur. Ektopik gebeliğin klasik semptomları sekonder amenore, karın ağrısı ve vajinal kanamadır. Gebeliğin ilk trimesterinde anne ölümlerinin en yaygın nedenlerinden olan ektopik gebeliğin tanısının konulmasında serum beta-hCG konsantrasyonu ve transvajinal ultrason yardımcı olur[16].

Ektopik gebelik en sık tubada yerleşir ve ovaryan ektopik gebelik tüm ektopik gebeliklerin %1-3'ünü oluşturur, bu da tüm gebeliklerin %0.03-0.09'unu oluşturur. Ovaryan ektopik gebeliği ameliyatta tanımlamak zor olabilir ve doğru bir preoperatif tanı olmadan bazen yanlış negatif tanısına ve ya tubal ektopik gebeliğin yanlış pozitif tanısına yol açarak tubanın gereksiz yere kaybına veya yaralanmasına neden olabilir. Geçirilmiş pelvik enfeksiyonun, intrakaviter rüa kullanımının, ileri anne yaşının, IVF-ovulasyon indüksiyonun, cerrahi veya endometriozis sonucu oluşan pelvik yapışıklıkların yumurta salınımını bozarak yumurtalık içine implantasyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir[17].

Ektopik gebeliğin tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemler mevcuttur, medikal tedavinin başarı oranı literatürde mevcut çalışmalarda %75 ile %96 arasında değişmektedir . Sistemik tek doz metotreksat (MTX) tedavisi ayaktan hastalarda cerrahiye alternatif olarak en yaygın kabul gören tedavi şeklidir; ancak bu tedavinin başarı şansı fetal kalp atımının izlendiği ve fetusun büyük olduğu durumlarda düşük olarak izlenmektedir[18]. Ovaryan ektopik gebeliklerde tedavide genel olarak overde yer alan ektopik gebeliğin rezeksiyonu şeklindedir, bu rezeksiyon laparotomi ve ya laparoskopi yöntemleriyle yapılır. Hemodinamik instabilite ile ilişkili rüptür belirti ve semptomları olmayan genç hastalarda laparaskopi tercih edilebilir ve fertilitiyi koruyucu cerrahi hedef olmalıdır; ancak kanamanın durmadığı vakalarda ooferektomiye gidilebilir[19].

2.2.4.Neoplastik Over Tümörleri

Neplastik over tümörleri benign,malign ve ya borderline olabilirler ve bu tümörler over epiteli, stroması ve germ hücre kaynaklı olabileceği gibi başka organlardan metastaz kaynaklı da olabilirler.

Over tümörü evrelemesi cerrahi olarak yapılır ve FIGO 2021 yılında over tümör evrelemesi güncellenmiştir.

Evre 1	Tümör overlerde sınırlıdır.
Evre 1A	Tümör tek overde sınırlı,kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit sıvısında ya da yıkama sıvısında malign hücre yok.
Evre 1B	Tümör her iki tek overde sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit sıvısında ya da yıkama sıvısında malign hücre yok.
Evre 1C	Tümör tek ya da iki overde mevcut.
Evre 1C1	İntraoperatif tümör kapsülü rüptüre mevcut.
Evre 1C2	Tümör kapsülü spontan rüptür olmuştur ya da over yüzeyinde tümör mevcut.
Evre 1C3	Asit sıvısı ya da yıkama sıvısında malign hücreler mevcut.
Evre 2	Tümör tek ya da iki overi tutmuştur ve pelvis içerisinde yayılım var.
Evre 2A	Uterus ve/ve ya tubalar üzerinde metastazlar var, asit sıvısında ya da yıkama sıvısında malign hücreler yok.
Evre 2B	Uterus ve tubalar dışındaki pelvik organlara metastaz var , asit sıvısında ya da yıkama sıvısında malign hücreler yok.
Evre 3	Tümör tek ya da iki overi tutmuş,pelvik yayılıma ek tüm abdominal peritoneal yüzeylerde metastazlar var ya da retroperitoneal lenf nodu tutulumu var
Evre 3A1	Pozitif retroperitoneal lenf nodları mevcut.
Evre 3A1 i	En büyük boyutu 10 mm'e kadar olan lenf nodu metastazı mevcut.
Evre 3A1 ii	En büyük boyutu 10 mm'den büyük olan lenf nodu metastazı mevcut.
Evre 3A2	Pelvis dışında peritoneal yüzeylerde mikroskobik metastaz varlığı ve /ve ya pozitif retroperitoneal lenf nodu tutulumu mevcut.
Evre 3B	Retroperitoneal lenf nodlarına metastaz olsun ya da olmasın, en büyük boyutu 2 cm'e kadar ekstrapelvik makroskopik peritoneal metastazı mevcut.
Evre 3C	Retroperitoneal lenf nodlarına metastaz olsun ya da olmasın, en büyük boyutu 2 cm'den fazla ekstrapelvik makroskopik peritoneal metastazı mevcut. Ayrıca parankim tutulumu olmadan karaciğer ve dalak kapsülüne tümör uzanmasını içerir.
Evre 4	Peritoneal metastazlar dışında uzak metastazlar mevcut.
Evre 4A	Malign plevral efüzyonu mevcut.
Evre 4B	Karaciğer ve/ve ya dalak parankim metastazı mevcut ya da abdominal lenf nodları dışında lenf nodu metastazı var.

Tablo 1:Over tümörlerinde FIGO evrelemesi[20].

Over tümör evrelemesi uygulanacak tedavi için önemlidir, evre 1A ve 1B'de cerrahi tedavi yeterli iken evre 1C'den sonra kombine(cerrahi+kemoterapi) tedavi uygulanmaktadır.

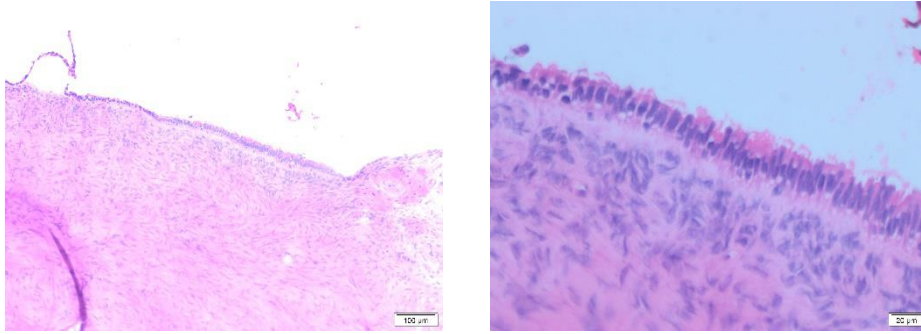
2.2.4.1.Epityyal Over Tümörleri

Epityyal over tümörü kadınları etkileyen yaygın ve yüksek derecede malign hastalıklardan biridir ve çoğu zaman ileri evrede tespit edilir. Hastalığın heterojen doğası nedeniyle over tümörlerinin patogenezi hakkında sınırlı bir anlayış vardır, over korteksindeki yüzey epitelinin kortikal inklüzyon kistleri tümör patogenezinde rol alır. Over müller kanal kaynaklı olmadığı halde epityyal over tümörleri müller kanal türev özelliklerini taşır ki endoservikal-intestinal, endometrial, tubal ya da üroepityyal yönde

farklılaşma özellikleri taşıyan alt tipleri mevcuttur ve seröz over tümörlerinin en azından bir kısmı muhtemelen fallop tüpünden kaynaklandığından tümörlerin kökenini anlamak zordur. Alt tipleri arasında seröz, endometrioid, müsinöz, brenner, berrak hücreli, skuamöz hücreli, mikst epitelyal hücreli ve indiferansiye karsinomlar bulunur[21].

2.2.4.1.1.Seröz Over Tümörleri

2.2.4.1.1.1.Seröz Kistadenom



Şekil 4-5: Over kist frozen mikroskopisinde seröz kistadenom

Yumurtalığın seröz kistadenomları, genellikle uniloküler, iyi huylu, ince ve saydam kapsüllü, sıvı içeren kistik tümörlerdir. Genellikle berrak seröz veya daha az sıklıkla ince müsinöz sıvı veya serohemorajik vasıfta sıvı içerirler, serohemorajik vasıftaki sıvı kavite içine kanama olduğunu gösterir[22]. İyi huylu seröz over tümörleri arasında kist adenomlar, adenofibromlar, kistadenofibromlar ve yüzey papillomlar bulunur ve bu tümörler yaygındır; ayrıca tüm benign over neoplazmalarının yaklaşık %25'ini ve tüm over seröz tümörlerinin %58'ini oluşturur. En sık görülen benign over neoplazmı bazı çalışmalara göre benign kistik teratomdur, bazı çalışmalara göre de seröz kistadenomudur[23].

Over kistadenofibromu, over epiteli ve stromasından gelişen seröz kistadenomlarının %2'inde görülen nadir iyi huylu bir tümördür. Bu tümör, içerdiği epitel ve stroma fraksiyonuna ve onu oluşturan epitelin salgı aktivitesine bağlı olarak çok sayıda küçük kistik yapıda, katı veya yarı katı olabilir[24].

İyi huylu seröz kistadenomların tedavisi kistik duvarın yırtılması ya da kistik sıvının dökülmesi olmaksızın kistin kapsülüyle birlikte tam eksizyonudur, çünkü kapsülün herhangi bir şekilde yırtılması, lokalize bir neoplastik süreci yaygın bir intraabdominal neoplazma dönüştürebilir ve tümör nüksü ve ikincil cerrahiye gereksinim oluşturabilir. Cerrahın deneyimine, kistin yerleşimine, boyutuna göre cerrahi müdahale olarak

laparoskopi ya da laparotomi tercih edilebilir. Malignite riski taşıyan kistlerde laparoskopiden kaçınılması nüks olmaması için daha uygun bir tedavi olur. Hastadan operasyon sırasında frozen gönderilmesi idealdir; ileri yaştaki ve çocuk istemi olmayan hastalarda total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ideal bir tedavidir[22].

Ultrason over lezyonlarını karakterize etmek için birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak uygulanır. Maligniteyi öngörmek için kullanılan görüntüleme özellikleri arasında kalın ve düzensiz duvarlar (> 3 mm), papiller projeksiyonlar ve renkli Doppler ile üzerinde akıntı olan solid ekojenik nodüller bulunur. Bu bulgular menopoz durumu ve CA-125 düzeyi gibi ek klinik özelliklerle bütünleştğinde adneksiyal lezyonların olası malign veya benign olarak risk sınıflamasına izin verir. Psammom cisimciklerine karşılık gelen kalsifikasyonlar düşük grade seröz over karsinomlarında daha yaygındır ve ultrasonda tanımlanabilir. Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme sekansların değerlendirilmesi, tümör karakterizasyonunda bir sonraki önemli bir adımdır; seröz tümörlerde görülen papiller projeksiyonların, nekroz varlığının ve vaskülarizasyon paternlerinin karakterizasyonunun daha ayrıntılı bir değerlendirme için olanak sağlar[25].

2.2.4.1.1.2.Seröz Borderline Over Tümörü

Over seröz borderline tümör, overde en sık görülen borderline tümör tipidir[26]. Seröz borderline over tümörü, menopoz öncesi ve sonrası kadınları etkileyen, düşük malignite potansiyeline sahip bir neoplazmdir. Olguların yaklaşık %20' si tanı anında over dışı dokularda implantlar mevcuttur ve bu tümörler daha agresif tümörlerdir. Seröz borderline over tümürlü olguların çoğu benign karakterliyken, yaklaşık %7' si düşük dereceli seröz karsinoma ilerler[27]. Borderline seröz over tümörleri genelde tanı konulduğunda erken evrededir(Evre 1-2), bununla birlikte yüksek evreli hastalık olsa bile, seröz borderline tümörlerin hastalık temposu karakteristik olarak yavaş ve uzun sürelidir, genellikle yıllar sürer ve uzun süreli uyku hali ve hatta spontan gerileme dönemleri olabilir[26].

Borderline seröz over tümörlerinin tanı kriterleri arasında mikropapiller formasyon olması, nükleer atipinin olması, mitotoik aktivitenin artması ve stromal invazyonun olmaması vardır. Bazen stromal invazyon bu tümörlerde izlenebilir; ancak seröz borderline tümörler için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri, bireysel stromal mikroinvazyon odaklarının lineer olarak 5 mm' yi veya 10 mm' yi geçmemesi gerektirdiğini bildirmiştir[26].

Borderline over tümörleri diğer adneksiyal kitlelere benzer semptomlar verir, hastalar sıklıkla asemptomatik olmalarına rağmen pelvik ağrı veya dispareniye şikayet edebilirler[28].

Borderline over tümörleri, her yaşta kadında görülür; ancak ortalama yaşı 40'lı yaşların ortalarında ve invaziv over tümörlerinden yaklaşık 15 yıl daha erken görülür. Borderline tümörlü hastaların çoğu genç ve retroduktif çağda olduğundan, doğurganlık koruyucu cerrahi yaygın olarak uygulanmaktadır. Tek taraflı over tutulumu olan kadınlar için kistektomi veya tek taraflı salpingo-ooforektomi uygundur. İki taraflı over tutulumu olanlarda en sık görülen intraoperatif işlemler bulgulara göre tek taraflı salpingo-ooforektomi ve kistektomi veya bilateral kistektomidir. Adneksiyal kitle nedeniyle ameliyat edilen herhangi bir genç hasta ile preoperatif danışmanlık, bilateral salpingo-ooforektomi ± histerektomi olasılığının tartışılması yapılmalıdır[28].

Adneksiyal kitle nedeniyle opere edilen hastalarda operasyon esnasında frozen gönderilmesi önerilir. Frozen sonucu borderline tümör çıkan hastalardan sitoloji, omentektomi ve periton biyopsisi dahil olmak üzere cerrahi evreleme yapılması önerilir; ancak rutin lenfadenektomi önerilmez[28].

2.2.4.1.1.3.Seröz Karsinom

Epitelyal over tümörleri, histolojik ve moleküler olarak farklı bir dizi varlığı kapsar; en sık görülen ve en sık bilaterite gösteren epitelyal over tümörleri seröz karsinomlardır[29].

Seröz over tümörlerinin kökeni uzun süre tartışma konusu olmuştur, ancak yüksek dereceli seröz tümörler söz konusu olduğunda, çoğunluğun fallop tüpünün epitelinden kaynaklandığı artık yaygın olarak kabul edilmektedir[30].

Shih ve Kurman yaptıkları çalışmalar sonucu düşük dereceli seröz over karsinomu ve yüksek dereceli over karsinomu açıklayan bir model önermiştir. Bu modele göre seröz over karsinomları tip 1 ve tip 2 diye iki gruba ayrılmıştır. Tip 1 seröz over karsinomu düşük dereceli seröz over karsinomudur ve premalign ve borderline tümörlerden kademeli olarak gerçekleşmiştir, K-ras ve B-raf mutasyonları ile karakterizedir. Tip 2 seröz over karsinomu yüksek dereceli over karsinomudur ve fallop tübünün fimbrial ucundan kaynaklanır, p53 mutasyonu ile karakterizedir[31].

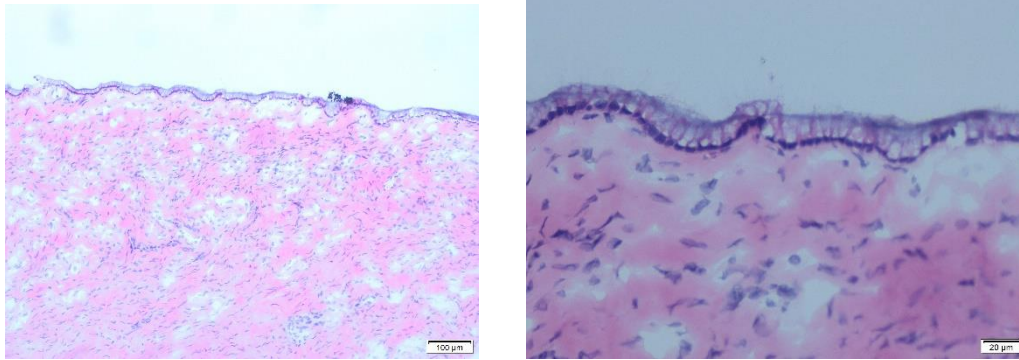
Over epitelyal kanserlerinde temel tedavi cerrahi ve kemoterapiden oluşur; cerrahi tedavide amaç ileri evrelerde tam sitoredüksiyon(debulking), erken evrelerde ise cerrahi evrelemedir. Cerrahi erken evrelerde histolojik tipe göre bilateral salpio-ooferektomi, histerektomi, omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve periton biyopsileri ve yıkamayı içeren cerrahi evrelemedir[32].

İleri evre over seröz karsinomunun standart birinci basamak tedavisi, paklitaksel/platin bazlı kemoterapi ile sitoredüktif cerrahi içerir ve sitoredüktif cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi verilir[29]. Diğer medikal tedaviler arasında siklofosamid, topotekan, gemsitabin, hormonal tedaviler, bevacizimab vardır.

Düşük dereceli seröz over karsinomlarında sırasıyla yaklaşık %79-100 ve %35-86'sında ER ve PR ekspresyonu mevcuttur. ER + meme kanserinin ER-meme kanserinden daha az kemosenitif olması gibi düşük dereceli seröz over karsinomları, yüksek dereceli seröz over karsinomlarına göre daha az kemosenitifdir. Gersherson ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucu aromatoz inhibitörlerinin tamoksifene göre düşük dereceli seröz over karsinomlarında daha etkili olduğu görülmüştür[33].

2.2.4.1.2.Müsinöz Over Tümörleri

2.2.4.1.2.1.Müsinöz Kistadenom



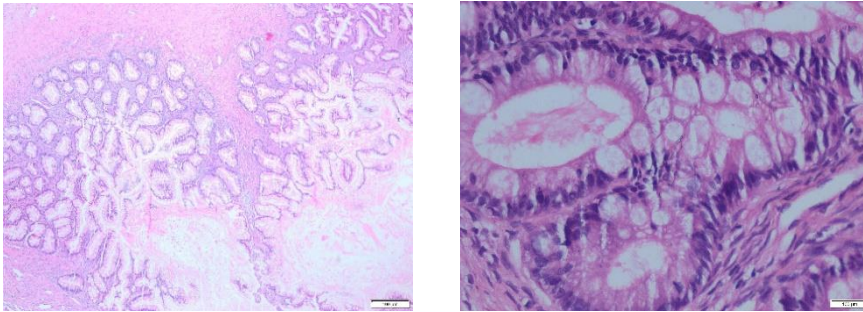
Şekil 6-7:Over kist frozen mikroskopisinde müsinöz kistadenom

Müsinöz over tümörleri, epitelyal over tümörlerinin bir alt tipini temsil eder ve benign, borderline ve malign histolojik varyantlar şeklinde izlenir. Mukus açısından zengin intrakistik sıvı ile karakterize müsinöz kistadenomlar; yumuşak ve şeffaf ya da gri-beyaz renkte kapsüle sahiptir, en sık 20'li ila 40'lı yaşlardaki kadınlar arasında görülür. Başvuru sırasında 30 cm' i bulabilen kistler rapor edilmişlerdir ve tipik olarak ureter tıkanıklığı veya abdominal kompartman sendromu gibi kitle etkisi belirtileri eşlik edebilir[34]. Eğer tümör operasyon esnasında yırtılırsa psödomiksoma peritonei oluşumuna yol açabilir[35].

Müsinöz tümörler endoservikal bezlere veya gastrointestinal epitele benzer epitelle döşelidir[30]. Genellikle hiçbir semptom üretmedikleri için teşhis edilemeyebilirler ve semtom üretenler olsa da klinik belirti ve semptomları spesifik değildir, bu da tanıyı zorlaştırır. En sık başvuru semptomu karın ağrısı olup, bunu karın şişliği, idrar şikayetleri, vajinal akıntı ve kanama izlemektedir; ayrıca over kistin nadir görülen komplikasyonları torsiyon, yırtılma ve kanamadır[36].

Müsinöz kistadenomlarının tedavisinde tek taraflı salpingo-ooferektomi veya kistektomi yer alır[37]. Cerrahi yöntemler arasında laparaskopi ve laparotomi yer alır. Müsinöz over kistadenomları için cerrahi yaklaşım hastanın yaşına, paritesine, geçirilmiş cerrahi öyküsüne, kist boyutuna bağlıdır[38]. Müsinöz kistadenomların cerrahi tedavisi yapılırken aynı operasyon esnasında apendektomi yapılması tartışmalı bir konudur. Bu konuyla ilgili olarak Özyürek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ameliyat sırasında tanımlandığı gibi benign, tek taraflı over müsinöz tümörü varlığında ve özellikle 10-12 cm'den büyükse ve normal peritoneal ve apendiks brüt morfolojisine sahipse, apendektominin gerekli bir yardımcı işlem olmadığı gösterilmiştir[39].

2.2.4.1.2.2.Müsinöz Borderline Over Tümörü



Şekil 8-9: Over kist frozen mikroskopisinde müsinöz borderline over tümörü

Overin borderline müsinöz tümörleri, tüm müsinöz epitel tümörlerinin %15'ini ve borderline over tümörlerinin %30-50'sini oluşturur[40]. Müsinöz borderline over tümörleri intestinal veya endoservikal farklılaşma ile oluşur[34]. İyi diferansiye müsinöz adenokarsinomlarınkine benzer bir epitelyal proliferasyon gösteren overin borderline müsinöz tümörleri bu karsinomlardan stromal invazyonun olmaması ile ayırt edilir[40].

Müsinöz borderline over tümörlerinin frozen kesit tanısı çok doğru değildir, bu da hem yetersiz tanıya hem de aşırı tanıya yol açar, bu yüzden cerrah ameliyatın yönetimi konusunda dikkatli olmalıdır ve aile bu konuda iyi bilgilendirilmelidir[28]. Histolojik olarak müsinöz borderline tümörlerin %100'ünde ve müsinöz kistadenokarsinomların

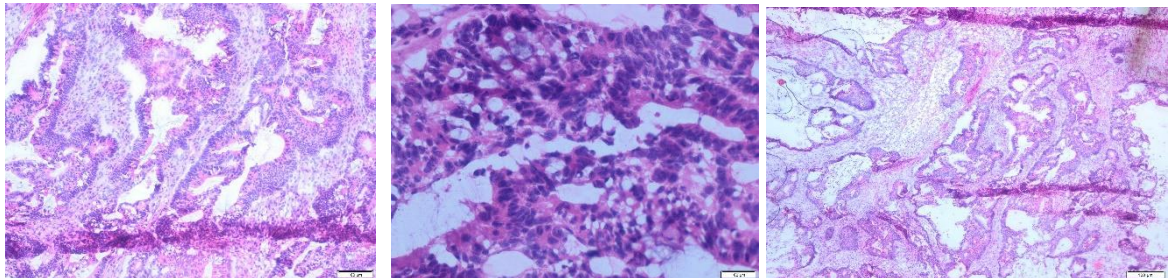
%90'ında benign epitel bulunur, bu da borderline ve malign tümörlerin benign tümörlerden ilerleyeceğini düşündürür, bu aynı zamanda frozen kesit tanısını da zorlaştırabilir, çünkü bu büyük yapıdaki kistlerden intraoperatif olarak sadece sınırlı sayıda kesit değerlendirilebilir[34].

Bu tümörlerin başlangıç yaşları genellikle invaziv over tümörlerinden on yıl önce olur ve bu tümörler beş yılda % 95' lik bir sağkalım ile yumurtalık kanserlerinden daha iyi olan prognoza sahiptirler. Bu nedenle, genellikle genç olan ve gebelik istemi olan hastalar için doğurganlığını koruyan konservatif bir tedaviye izin verilir[40].

Müsinöz borderline tümör cerrahisi bilateral salpingo-oofektomi, histerektomi, periton yıkama, omentektomi, multipl periton biyopsileri ve apendektomiye içerir. Genç olan, gebelik istemi olan hastalar için yumurtalık kistektomisi veya tek taraflı salpingo-oofektomi gibi doğurganlığı koruyan cerrahi seçenekler sıklıkla düşünülür. Cerrahi laparoskopi veya laparotomi ile yapılabilir, her iki yöntemin de nüks oranları veya genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi bulamamıştır. Ancak kist rüptürü ve eksik evreleme laparoskopide daha sıktır. Mevcut kanıtlar, sağkalımı iyileştirmek için adjuvan kemoterapi veya radyoterapinin kullanımını desteklememektedir ve kılavuzlar, FIGO evresinden bağımsız olarak müsinöz borderline over tümörleri için adjuvan tedaviyi önermemektedir[41].

Müsinöz borderline tümörün nüksü meydana gelirse, müsinöz borderline tümörler genellikle tek taraflı olduğundan dolayı tam olarak rezeke edilmemiş bir müsinöz borderline tümör ile ilişkilidir ve invaziv bir bileşen içermediğinden dolayı geniş cerrahi rezeksiyon gerekebilir ve tek başına cerrahi uygun tedavidir[28].

2.2.4.1.2.2.Müsinöz Karsinom



Şekil 10-11-12: Over kist frozen mikroskopisinde müsinöz karsinom

Müsinöz over karsinomu, epitelyal over kanserinin nadir görülen bir histolojik alt tipidir ve tüm vakaların yaklaşık %3-5' ini oluşturur; ancak 40 yaşın altındaki kadınlarda en sık görülen histolojik alt tiptir. Primer müsinöz over karsinomlarının gastrointestinal tip

epitel veya endoservikal benzeri epitelden kaynaklandığı düşünülmektedir ve gastrointestinal tip epitel kaynaklı müsinöz over karsinomları daha yaygındır[42].

Overin müsinöz karsinomu primer ve metastatik olabilir, bunun ayrımı önemlidir. Lokalize primer müsinöz karsinom olan bir hasta % 90 5 yıllık sağkalıma sahip olacaktır ancak örnek verilecek olunursa pankreas primerinden metastazı olan bir hastanın yaşam beklentisi <6 ay olabilir[43]. Metastatik müsinöz tümörlerin dikkatli bir şekilde dışlanmasıyla, yumurtalığa ait olduğu görünmektedir[44].

Müsinöz over karsinomlu hastaların çoğu erken evrede tespit edildiğinden bu hastalar diğer histolojik tiplere sahip olanlara göre daha iyi bir prognoz göstermiştir[44].

CA125, CA19-9 ve CEA proteinlerinin müsinöz over karsinomları için duyarlılıkları sınırlıdır; ancak bu proteinlerin yüksek seviyeleri sadece tümörün varlığını ve şiddetini (iyi huylu, sınırdaki veya invaziv) tahmin etmek için değil, aynı zamanda kemoterapilere tümör yanıtını izlemek ve araştırmak için hasta takibi veya cerrahi olarak rezeke edilen tümörlerin nüksünü izlemek için de kullanılabilir[45].

Müsinöz over karsinomlarının kemorezistansı göz önüne alındığında mümkünse tam cerrahi sitoreduksiyon şiddetle tavsiye edilir[45]. Müsinöz over karsinomları genellikle genç kadınları etkiler, bu yüzden doğurganlığın korunması cerrahi yönetiminde önemli bir husustur[42]. Ancak Gouy ve ark. histolojik alt tip farketmeksizin fertilitate koruyucu cerrahinin mükemmel bir prognoz ile evre I müsinöz over karsinomları için güvenli olduğu, ancak evre IC3 ve ötesi için sunulmaması gerektiği sonucuna varmışlardır[46]. Over epitelyal kanserlerinde temel tedavi cerrahi ve kemoterapiden oluşur; cerrahi tedavide amaç ileri evrelerde tam sitoreduksiyon(debulking), erken evrelerde ise cerrahi evrelemedir. Cerrahi erken evrelerde histolojik tipe göre bilateral salpio-ooforektomi, histerektomi, omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve periton biyopsileri ve yıkamayı içeren cerrahi evrelemedir[32]. Müsinöz over karsinomlarında apendektomi cerrahi tedavi içerisindedir.

Tedavi stratejileri devam eden bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Geleneksel platin bazlı kemoterapi müsinöz over karsinomu tedavisinde kullanılmaktadır; ancak müsinöz over karsinomlu hastalarının sağkalımını iyileştirmede büyük ölçüde başarısız olduğundan, son yıllarda klinisyenler ve araştırmacılar, tümör morfolojik benzerliklerine dayanarak dikkatlerini gastrointestinal ajanlara çevirdiler. Diğer kemoteropik ajanlar için de çalışmalar devam etmektedir[45].

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC) son yıllarda epitelyal over karsinomlarının tedavisinde ortaya çıkmaktadır. HIPEC, metastatik krukensberg ve psödomiksoma peritonei tedavisinde tanınabilir bir tedavi yöntemidir. HIPEC ve tam sitoredüktif cerrahi ile kombine edildiğinde sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir[47].

2.2.4.1.3.Brenner Tümörü

Brenner tümörü, epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur ve malign Brenner tümörü çok enderdir, Brenner tümörlerinin sadece %1-5'ini oluşturur. Malign Brenner tümörü düşük dereceli bir hastalıktır ve malign Brenner tümörlerinin %80'i evre I hastalık olarak ortaya çıkar[48].

Tipik olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde postmenopozal kadınlarda borderline ve malign tümörleri görülür (iyi huylu tümörler için ortalama yaş 50 yıl ve borderline ve malign tümörler için 60 yıl)[49].

Fibröz stroma ile çevrili transizyonel (ürotelyal) benzeri epitel hücreleri ile karakterizedir[50]. Brenner tümörlerinin paratubal veya over yüzeyine invaze etmeden önce Walthard hücre yuvalarını oluşturan tuboperitoneal bileşke hücrelerinden kaynaklandığı varsayılmaktadır[49]. Brenner tümörlerinin epitel hücreleri sıklıkla kahve çekirdeği görünümünde çekirdekler içerirler[51].

Benign brenner tümörleri çoğu zaman tek taraflıdır ve asemptomatiktir, tipik olarak görüntüleme çalışmaları ve başka amaçlarla yapılan ameliyatlarda sırasında tesadüfen bulunurlar. Borderline ve malign brenner tümörleri ise en sık karın ağrısı, pelvik basınç veya daha az sıklıkla anormal uterin kanama, mide bulantısı, kabızlık gibi semptomlarla ortaya çıkar. Hormon sekresyonuna bağlı oluşan endometriyal hiperplazi sonucu kanamaya neden olur[49].

Brenner tümörlerinin ultrasonografide, bilgisayarlı tomografide (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemelerde kistik komponentli veya kistik komponentsiz solid over kitleleri şeklinde görünebilir. İyi huylu brenner tümörleri tipik olarak çapı 2 cm'i geçmezken, borderline ve malign alt tipler daha büyük boyutta olabilirler[49].

Brenner tümörleri, genellikle amorf ve merkezi olmak üzere düşük dereceli seröz over karsinomlarına benzer kalsifikasyonlara sahip olabilir. Ancak tümörler çoğunlukla iyi huylu oldukları için uzak metastaz genellikle beklenmez[25]. Brenner tümörü ve fibromlar malignite olmadan plevral efüzyon ve asit birikimine neden olan ve tümör çıkartıldığında

bu sıvı birikiminde gerileme ile karakterize bir tablo olan Meigs sendromuna yol açabilirler[49].

Tedavi hastanın fertilité durumuna, tümörün malign, borderline, benign olma durumuna göre değişir. Fertilité isteği olan hastalarda unilateral salpingooferektomi veya kistektomi önerilmekteyken fertilité istemi olamayan hastalarda total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi önerilmektedir. Malign brenner tümörlerinde omentektomi ve lenf nodu diseksiyonu gibi ameliyatlar yer alabilir; ancak lenf nodu diseksiyonu belirsizliğini korumaktadır[51]. Malign brenner tümörler nadir olduğu için adjuvan kemoterapi ve radyasyon tedavisi iyi çalışılmamış veya standardize edilmemiştir, ancak bir çalışmada on hastadan oluşan bir kohortta malign brenner tümörünün tam cerrahi rezeksiyonunu takiben adjuvan platin-taksan tedavisine pozitif yanıt bildirilmiştir[49].

2.2.4.1.4.Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinom epitelyal over kanserlerinin %5'ini temsil etmektedir. Endometriozisin en sık eşlik ettiği over tümörüdür; endometriozis ve berrak hücreli adenofibrom berrak hücreli karsinomun öncül lezyonlarıdır. Diğer epitelyal over kanserlerine oranla sıklıkla hiperkalsemi, hiperpireksi ve tromboembolik komplikasyonlarla ilişkilidir[48].

Berrak hücreli karsinom, glikojenden zengin berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşur ve çoğunlukla solido-kistik ve daha nadiren solid veya fibromatözdür[52]. Over berrak hücreli karsinomlu hastalar genellikle pelvik veya büyük çaplı abdominal kitle ile başvururlar. Bu kitlelerin çapı 30 cm'ye kadar büyüyebilir, ortalama boyutu 13-15 cm'dir ve bu kitleler vakaların %90'ından fazlasında tek taraflıdır[52].

Serum tümör belirteci CA-125, over berrak hücreli hastaların% 78.9-87'sinde yükselir, ancak bunun endometriozisin eşlik etmesiyle ilgili olduğu düşünölmektedir[52].

İntraoperatif rüptürün önlenmesi cerrahi bir öncelik olmaya devam ederken, intraoperatif kapsül rüptürünün prognostik öneminin histolojik alt tiplere göre değiştiği gösterilmiştir. Berrak hücre histolojisi, rüptürü takiben sağkalım üzerinde en belirgin olumsuz etkiyi sergilerken, müsinöz tümörler üzerindeki etki nispeten daha az şiddetlidir[42].

Erken evre over karsinomunun standart cerrahi tedavisi , genellikle laparotomik bir yaklaşımla (minimal invaziv bir yaklaşımın zararlı bir etkisine dair bir kanıt olmamasına

rağmen) total histerektomi, periton yıkama, periton biyopsileri, infrakolik omentektomi ve bilateral pelvik ve para-aortik lenfadenektomi ile bilateral salpingo-ooferektomiden oluşur ve over berrak hücreli karsinomda nodal tutulum oranının yüksek olduğu göz önüne alındığında, sistematik lenfadenektomi görünüşte over berrak hücreli karsinomlarının cerrahi evrelemesinin önemli bir parçasıdır. Literatür sistemik olarak incelendiğinde, doğurganlık koruyucu cerrahi geçiren evre I yumurtalık berrak hücreli karsinomlu 132 hastanın sadece% 15.2' sinin ameliyattan ortalama 18 aylık bir süre sonrasında nüks ettiği bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre bazı kurumlar fertilitate istemi olan hastalar için yeterli evreleme yapılması koşuluyla doğurganlığı koruyucu bir yaklaşımı bir seçenek olarak düşünmektedir. İleri evre hastalar için debulking cerrahisi önemlidir ve bazı hastalara neoadjuvan kemoterapi sonrası debulking cerrahisi önerilebilir; ancak bu tümörün kemoterapiye duyarlılığı az olduğu için bu seçenek; ileri yaş, kırılabilirlik, yetersiz beslenme, düşük performans durumu ve komorbiditeler nedeniyle majör postoperatif morbidite ve mortalite riski daha yüksek olan hastalara veya optimal olarak debulite olasılığı daha düşük olan hastalık yayılımı olan hastalara ayrılmalıdır[52].

Yüksek dereceli seröz over karsinomu teşhisi konan hastalarla karşılaştırıldığında, yeni teşhis edilen over berrak hücreli karsinomu daha erken bir aşamada (evre I/II) daha sık teşhis edilir ve platin bazlı kemoterapiye duyarlılığı benzerdir; ancak ilerlemiş (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evre III/IV) ve tekrarlayan durumlarda, over berrak hücreli karsinom sonuçları diğer epitelyal over kanseri alt tipine göre çok daha kötüdür ve sağkalım oranları çok daha düşüktür[53].

Bazı retrospektif çalışmaların evre I over berrak hücreli karsinomlu hastalarda adjuvan kemoterapinin sınırlı yararı olduğunu göstermesinden dolayı adjuvan kemoterapinin gerçek yararı hala tartışmalıdır. Bu durum tam bir pelvik ve para-aortik lenfadenektomi ve sitoloji dahil olmak üzere kapsamlı bir cerrahi evrelemenin önemli olduğunu göstermektedir. ABD Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı [NCCN] kılavuzları, evreden bağımsız olarak adjuvan karboplatin ve paklitaksel kombinasyonlu kemoterapiyi önermektedir[52]. Ancak Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği-Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESMO-ESGO) konsensüsü; evre IA, IB, IC1 ve tam cerrahi evrelemesi olan hastalar için adjuvan kemoterapinin önerilmediğini belirtmektedir ve evre IC2 üzeri hastalar için karboplatin ve paklitaksel kombinasyonlu kemoterapiyi önermektedir[53].

2.2.4.1.5.Endometrioid Karsinom

Over endometrioid karsinomu, epitelyal over tümörlerinin %10-15'ini oluşturur ve bu tümörü bulunduran hastaların %40' ında aynı anda endometriyal hiperplazi ve %15-20'sinde aynı anda endometriyal karsinom ile birlikte bulunur[48]. Endometrium kanseri ile en sık birliktelik gösteren over tümörüdür. Ayrıca bu olguların bir kısmına endometriyozis de eşlik edebilir. Endometriozisli kadınlarda endometrioid karsinom için risk faktörleri arasında 45 yaşından büyük olunması, nulliparite, postmenopozal durum, 9 cm'den daha büyük endometrioma varlığı, hiperöstrojenizm ve tanı anında solid yapıları olan kistlerin bulunması yer alır; bu nedenle, bu kadınlar CA-125 ve ultrasonografi ile düzenli taramadan yararlanabilir[48].

Overin endometrioid karsinomlu hastalarda en sık hastane başvuru nedeni pelvik ağrıdır ve bunu gastrointestinal semptomlar, palpabl kitle, abdominal distansiyon, vajinal kanama ve üst karın ağrısı izlenir[54].

Overin endometrioid karsinomlu erken evreli hastaların temel tedavisi cerrahi evreleme ve kemoterapidir ve ileri evre endometrioid karsinomlu hastalarda debulking cerrahi ve kemoterapidir. Cerrahi evrelemede temel prensip total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omentektomi, peritoneal sıvı örnekleme gerekirse biyopsi alınması şeklindedir; ancak genç hastalarda evre 1a grade 1 tek taraflı tümörlerde fertilitate koruyucu cerrahi düşünülebilir. Doğurganlık koruyucu cerrahi, doğurganlık isteyen düşük dereceli, evre I endometrioid yumurtalık kanseri olan genç hastalarda güvenli görünmektedir[55].

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzları sadece evre IA/IB 1. derece endometrioid karsinomlu hastalar için cerrahi sonrası gözlem önerirken, evre IA/IB hastalığı olan hastalar ve yeterli cerrahi evreleme geçirmiş evre 2 tümörler için tedavi seçenekleri gözlem veya 3-6 döngü adjuvan kemoterapi içerebilir, evre IC hastalığı olanlar (tümör derecesinden bağımsız olarak) veya derece 3 tümörü olanlar için adjuvan kemoterapi önerirler[56].

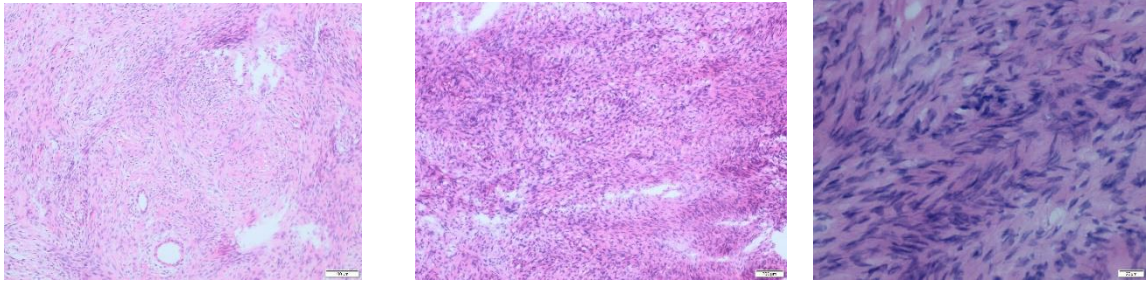
2.2.4.2.Seks Kord Stromal Over Tümörleri

Seks kord stromal hücreli tümörler her yaşta kadında görülür; ancak dördüncü ve beşinci dekatlarda sıklığı artar. Over stromasından ve genital tüberkülün nonspesifik mezenkiminden köken alırlar ve değişken biyolojik davranışları, klinik prezentasyonları ve prognozu olan heterojen bir neoplazm grubunu temsil ederler[57].

Hastalar genellikle seks hormonu üretiminin klinik belirtilerine sahiptir ve hastalık puberte prekoks, adet düzensizliği ve / veya virilizasyon ile ortaya çıkabilir[57].

Seks kord stromal tümörü tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu evre I hastalık ile başvurduğundan, cerrahi tercih edilen tedavidir. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi postmenopozal kadınlar için uygundur; ancak tümör bir yumurtalıkla sınırlı olduğunda üreme çağındaki kadınlar için daha konservatif tek taraflı salpingo-ooforektomi ya da kistektomi uygundur[58]. İleri evre veya rekürrens gösteren hastalık için tedavi cerrahi ve adjuvan kemoterapiyi içerir. Bu tümörlerin çoğu düşük malign potansiyele sahiptir ve prognazları iyidir[59].

2.2.4.2.1.Fibroma



Şekil 13-14-15: Over kist frozen mikroskopisinde fibroma

Hormon üreten tüm over tümörlerinin yaklaşık % 90' ı seks kord stromal tümörleridir, over fibromu, seks kord stromal tümörleri' nin hormonal olarak aktif olmayan bir varyantıdır. Kollajen üreten iğsi, oval, yuvarlak hücrelerden oluşur ve tüm over tümörlerinin yaklaşık % 4' ünü oluşturur, genellikle iyi huyludur[60]. Bu lezyonlar sıklıkla postmenopozal hastalarda görülür; ancak her yaşta ortaya çıkabilir[61]. Fibromlar en sık görülen solid over tümörüdür ve çoğunlukla preoperatif olarak uterus leiomyomu ve overin solid malign tümörleri ile karıştırılır[62].

Fibromların %10' undan daha azında görüntülemelerde fokal kalsifikasyonlar tanımlanmıştır ve yağ varlığı bir teratomu düşük dereceli seröz over karsinomlarından ayırır[25].

Fibromlarda boyuta bağlı olarak CA-125 değeri yükselebilir, özellikle çapı 5 cm' i geçen tümörlerde hafif artabilir. Sıklıkla bu tümörler tesadüfen saptanır ve asemptomatik olma eğilimindedir; ancak daha büyük tümörlere sahip hastalar karın ağrısı ve dolgunluk şikayetiyle başvururlar[63].

Over fibromlar için önerilen tedavi cerrahidir. Bilateral salpingo-ooferektomi ve total histerektomi perimenopozal veya postmenopozal kadınlarda düşünülebilir ve genç kadınlarda kistektomi önerilir[61].

Yumurtalık koruması genç hastalarda önemlidir; çünkü bilateral, çoklu ve tekrarlayan fibromları olan hastalar mevcuttur. Buna örnek olarak bilateral, multipl ve tekrarlayan fibromlara neden olan, genç kadınlarda bildirilen, PTCH1 mutasyonuna sahip otozomal dominant geçişli Gorlin Sendromlu(bazal hücreli nevüs sendromu) hastalar verilebilir[62].

Over fibrosarkomu nadir görülen çoğunlukla perimenapozal ve postmenapozal kadınlarda görülen bir kanserdir ve literatürde, asitli fibrosarkom oluşumu çok az olmuştur. Asit varlığı tanıyı daha da karmaşık hale getirir, kötü prognoz ile ilişkilidir ve kemorezistans ve tümör metastaz ile bağlantılıdır. Over fibrosarkomları over foliküllerini çevreleyen stromal fibroblast hücrelerinden spontan olarak veya benign over fibromlarının malign transformasyonu sonucu gelişebilir. Over fibrosarkomunun tedavisi için laparotomi veya laparoskopik cerrahi evreleme gerektirir. Cerrahi strateji, tek taraflı salpingooferektomiden bilateral salpingooferektomiyi, total histerektomiyi, omentektomiyi, apendektomiyi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomiyi içeren tam sitoredüktif cerrahiye kadar olan prosedürleri içerir. Cerrahi rezeksiyonun kapsamı, tümörün evresi ve hastanın genel sağlık durumu adjuvan tedavi seçiminde rol oynar ve over fibrosarkomu için standart bir kemoterapi rejimi yoktur. Adriamisin + ifosfamid ve paklitaksel + sisplatin gibi ilaç kombinasyonları kemoterapi rejimini oluşturur[64].

Mitotik rakamları 10 büyük büyütme alanında 3'ten küçük olan ve ciddi nükleer atipi olmayan over hücreli fibröz tümörler hücreli fibrom olarak tanımlanırken, mitotik rakamları 10 büyük büyütme alanında 4'ten büyük olan fibröz tümörler ve şiddetli nükleer atipi fibrosarkom olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, mitotik rakamları 10 büyük büyütme alanında 4'ten büyük olan; ancak ciddi nükleer atipi olmayan over tümörleri kategorize edilmemiştir. Bu tür tümörler çoğunlukla over fibrosarkomu olarak teşhis edildi; ancak bu tümörün klinikopatolojik özelliği, over fibrosarkomunun malign davranışlarından önemli ölçüde farklı olduğu gözlenmiştir. 2006 yılında Irving ve ark. bu tür over tümörlerini ilk kez sellüler fibrom olarak tanımlamışlardır[65]. Tümör çoğunlukla iyi huylu olduğu için cerrahi tam rezeksiyon tedavide yeterlidir ve tümörde yırtılma ve yapışma olsa bile adjuvan kemoterapi gerekli değildir[66].

2.2.4.2.2.Tekoma

Over tümörlerinin %1 ini oluşturan teka hücreli tümörler ya da tekoma hormonal olarak aktif tümörlerdir ve luteinize olabilen veya olmayabilen lipid yüklü stromal hücrelerden oluşur[58].

Hastaların çoğu postmenapozal kadınlardır ve hastalara tanı konulduğunda hastalar ortalama 59 yaşındadır ve hastaların sadece % 10' u 30 yaşından küçüktür. Olguların çoğunda kitleler unilateral, solid ve selimdir[67].

Tekomaların ya da teka hücreli tümörlerin granüloza hücreli tümör ile birlikte, yumurtalığın 2 klasik östrojen üreten tümöründen 1' i olduğu iyi bilinmektedir[68]. Teka hücreli tümörler hemen hemen her zaman östrojeniktir; luteinize formlar, vakaların yaklaşık % 10'unda virilize olur[69]. Tekomaların çoğu östrojen ürettiği için genellikle menopoz sonrası kanama ve endometriyal hiperplaziye neden olur; ayrıca iyi diferansiye ve minimal invazyon gösteren endometriyum kanserine de neden olur. Bununla birlikte, androjenler ve nadiren de olsa progesteron veya kortikosteroidler de üretirler. Tekomalar % 10 luteinize hücreler içerir, androjen salgırlar ve virilizasyona yol açarlar. Androjen sekresyonu oligomenoreye, defeminizasyona ve akne, hirsutizm, temporal saçsızlık, kliteromegali, sesin kalınlaşması ve kas gelişimi gibi ilerleyici virilize durumlara neden olur[70].

Meigs sendromu, yumurtalık kitlesinin eksizyonundan sonra semptomların kaybolduğu benign, nadir görülen plevral efüzyon ve asit ile karakterize bir durumdur ve tekoma nadiren Meigs sendromu yapabilir[69].

Over tekomasına sahip hastaların temel tedavisi cerrahidir, ooferektomi standart yaklaşımdır; ancak doğurganlığını korumayı tercih eden hastalar için kistektomi yapılabilir. Bu hastalar için endometriyum kanserini ekarte etmek için kistektomi veya ooferektomiye ek olarak endometriyal biyopsi de yapılmalıdır. Menopoz sonrası hastalar veya doğurganlık koruyucu bir yaklaşım gerektirmeyen hastalar için, yumurtalık tekomaları endometriyal hiperplazi veya endometriyal karsinom ile ortaya çıkabileceğinden, histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi en etkili cerrahi tedavidir[71].

2.2.4.2.3.Sklerozan Stromal Tümörler

Sklerozan stromal tümörler, tüm seks kord stromal tümörlerinin yaklaşık %5' inden daha azını oluşturur ve çoğu 30 yaş altı arası genç kadınlarda teşhis edilir. Bu tümörler genellikle tek taraflıdır ve hormonal olarak aktif değildir; ancak sklerozan stromal tümörler, başta androjenik olanlar olmak üzere hormonal belirtilerle ortaya çıkabilir ve hamilelik sırasında daha sık görülür[58].

Sklerozan stromal tümörlerin en sık görülen semptom ve bulguları; pelvik ağrı, adet düzensizlikleri ve pelvik kitledir. Tümörün makroskopik incelemesindeki katı yapılar malignite ile karıştırılabilir, bu durum gereksiz radikal cerrahiye yol açabilir. Sklerozan stromal tümörler genellikle tek taraflıdır ve iyi sınırlıdır ve literatürde cerrahi sonrası nüksler bildirilmemiştir[72].

Sklerozan stromal tümörlerin tedavisi cerrahidir ve unilateral salpingoofektomi ve endometrial biyopsi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Çocuk doğurmak istemeyen hastalara total histerektomi ve bilateral salpingoofektomi yapılabilir[73].

2.2.4.2.4.Mikrokistik Stromal Tümörler

Mikrokistik stromal tümörler çok nadir görülen ve çoğunlukla 20 ila 60 yaş arasındaki hastalarda bulunan genellikle benign olan tümörlerdir[58]. Over mikrokistik stromal tümörü mikrokistler, lobüle büyüme gösteren solid hücresel bölgeler ve hiyalin plaklar oluşturan kollajen veya fibröz stroma ile karakterize bir tümördür[74].

Mikrokistik stromal tümörler immünohistokimyasal olarak β -katenin, siklin D1, Wilms tümörü 1 (WT1) ve steroidogenez faktörü 1 (SF1)'in yaygın nükleer ekspresyonu ile karakterizedir. Ayrıca, forkhead box ligand 2 (FoxL2) ve CD10 ile de yaygın boyanma gösterir; ancak inhibin ve kalretinin tipik olarak negatiftir[75]. CTNNB1(catenin beta 1) gen mutasyonu (β -katenin genini kodlayan) ile karakterizedir ve tanı için kritiktir; ayrıca bu mutasyon, nükleer β -katenin birikimine neden olur[76]. Bu hastalar pelvik ağrı ve karında şikayet ile başvururlar ya da asemptomatik olabilirler[77].

Mikrokistik stromal tümörlerin tedavisi cerrahidir, unilateral salpingoofektomi uygun cerrahidir. Ayrıca ileri yaş ve fertilitesi tamamlanmış hastalara total histerektomi ve bilateral salpingoofektomi yapılabilir[78].

2.2.4.2.5.Granüloza Hücreli Tümörler

Erişkin granüloza hücreli tümörler, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda bulunan bütün granüloza hücreli tümörlerin yaklaşık %95' ini oluşturur ve çoğunlukla 50-

55 yaş arası kadınlarda görülür. Anormal vajinal kanama, karın şişliği, karın ağrısı en sık görülen klinik semptomlardır[58]. Perimenapozal hastalarda adet düzensizlikleri, menoraji, adet arası kanama veya amenore olabilir.

Postmenopozal kanama postmenopozal hastalarda en sık görülen bulgudur ve vakaların yaklaşık %25-50' si endometriyal hiperplazi ile ilişkilidir. Vakaların %5-13' ünde histolojik olarak endometriyal kanserler tespit edilir; ancak granüloza hücreli tümörlere bağlı oluşan endometriyum kanserleri çoğunlukla iyi diferansiye ve erken evre olma eğilimindedir. Bu nedenle endometrium kanseri varsa olumlu prognoz ile ilişkilidir[57].

Granüloza hücreli tümöre sahip hastaların %85' inden fazlası büyük bir palpabl over kitlesi ile başvururlar. Granüloza hücreli tümörler ayrıca yüksek derecede vaskülarizedir ve tümör rüptürüne bağlı akut abdomen ve hematoperitoneum nadir olarak ortaya çıkabilir[57].

Juvenil granüloza hücreli tümöre sahip hastalar, tüm granüloza hücreli tümörlerin yaklaşık %5' ini oluşturur. Juvenil granüloza hücreli tümörler genellikle 30 yaşından küçük kadınlarda özellikle puberteden önce ortaya çıkmaktadır. Juvenil granüloza hücreli tümörlerin klinik semptomları arasında puberte prekoks, anormal vajinal kanama ve nadir durumlarda virilizasyon veya hirsutizm bulunur[58].

Granüloza hücreli tümörlerin kesin tanı histopatolojik olarak koyulur ve merkezi eozinofilik sekresyonlara sahip Call-Exner cisimcikleri granüloza hücreli tümörler için karakteristiktir[79].

Estradiol, teka hücrelerinin varlığında granüloza hücreli tümörler tarafından salgılanan anahtar steroid hormondur ve puberte prekoks gibi hiperöstrojenizmin klinik belirtilerinden sorumludur. Granüloza hücreli tümörler primer olarak östrojenik aktivite gösterirler; ancak hormonal aktivite göstermeyenleri olduğu gibi az da olsa androjenik aktivite gösterenleri de mevcuttur[58].

İnhibin, yumurtalık granüloza hücreleri tarafından üretilen bir glikoprotein hormondur ve bu hormon menstrual siklus süresince ve gebelikte salgılanırken postmenapoz kadınlarda salgılanmamaktadır. İnhibin spesivitesini kabul etmeyenler olmakla beraber birincil ve tekrarlayan granüloza hücreli tümörler için bir tümör belirteci olarak kullanılabilir. İnhibin A ve inhibin B olmak üzere iki alt birimden oluşur. Alt birim spesifik enzime bağlı bazı çalışmalarda inhibin B'nin granüloza hücreli tümörler tarafından

üretilen ana inhibin formu olduğunu ve serum inhibin B seviyesinin hastalık durumunu yansıtmada inhibin A seviyesinden daha etkili olduğu gösterilmiştir[58]. Erişkin tip granüloza tümör için bir başka biyolojik belirteç AMH(anti müllerian hormon)'dur[80].

Granüloza hücreli tümörlerin çoğunda FOXL2 gen mutasyonu mevcuttur; FOXL2 kanatlı sarmal bir transkripsiyon faktörüdür ve yumurtalık farklılaşmasının en erken belirtilerinden biridir, yetişkinliğe doğru sürekli olarak eksprese edilir ve granüloza hücrelerinin normal gelişimi için gereklidir[81].

Granüloza hücreli tümörlü hastaların sadece %3'ü bilateraldir, bu nedenle menopoz öncesi hastalarda evre IA tümörler için doğurganlık koruyucu cerrahi en uygun hareket tarzı olarak görünmektedir. Vakaların yaklaşık %5'inde tümöre bağlı senkron endometriyal kanser ve %25'inde aşırı östrojene sekonder endometriyal hiperplazi olması nedeniyle endometrial biyopsi de önerilmektedir[57]. Bu tümörler için erken evrede ideal tedavi yöntemi omentektomi, periton yıkama sıvısını, periton biyopsilerini içeren tam cerrahi evrelemedir. Pelvik ve para-aortik lenf düğümlerinin cerrahi olarak çıkarılması genellikle önerilmez ve yalnızca hacimli veya şüpheli düğümler cerrahi olarak çıkarılmalıdır[80]. İleri evredeki tümörler ve nüks eden tümörler için ideal tedavi yöntemi sitoredektif cerrahidir[81].

Cerrahi, erken evrede teşhis edilen erişkin tip granüloza hücreli tümörlerin çoğunda tedavinin temel taşı oluşturur ve genellikle adjuvan kemoterapi tedavi düşünülmez. İleri evre, nüks etmiş tümörler için adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Geleneksel olarak, platin bazlı kombinasyon tedavileri birincil tedavi şekli olarak gösterilmiştir. En yaygın bleomisin, etoposid ve sisplatin kombinasyonu için yanıt oranları eski çalışmalarda %37 ile %83 arasında değişmektedir, ancak son çalışmalarda yanıtlar yalnızca orta düzeydedir ve %22-35'e ulaşmaktadır. Paklitaksel ve karboplatin ile kombinasyon kemoterapisi de kullanılmış olup, bleomisin, etoposid ve sisplatin ile karşılaştırıldığında daha az toksisite olmasına rağmen aynı etkinliği göstermiştir[80].

Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO) ve Avrupa Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOPE), Evre IC2 ve IC3 juvenil tip granüloza hücreli tümörlü tüm hastaların adjuvan kemoterapi almasını önermiştir; ancak diğer evre 1 tümörler için adjuvan kemoterapiyi destekleyici veriler yoktur. NCCN klinik uygulama klavuzlarının 2020 versiyonu, adjuvan kemoterapinin tercih edilen modalitesi olarak altı döngülü bir karboplatin ve paklitaksel rejimi önerirken, bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) rejimi

potansiyel etkili bir tedavi yöntemi olarak belirtilmiştir; buna karşılık olarak ESMO, ESGO ve SIOPE kılavuzları hala BEP rejimini en yaygın kullanılan rejim olarak önermektedir[81].

2.2.4.2.6.Sertoli Hücreli Tümörler

Sertoli hücreli tümörler nadir görülürler. Tüm yaş gruplarında görülebilen bu tümörler özellikle üreme çağındaki kadınlarda görülür. Sertoli hücreli tümör, vakaların yaklaşık 2/3'ünde östrojen prodüksiyonu görülmektedir; ancak bazen androjenik ve nadiren her ikisini de üreten tümörler mevcuttur[58]. Sertoli hücreli tümörler nadiren progesteron da salgırlar. Östrojen üretimi puberteden önce puberte prekoksya, menstrüel anormalliklere ve menopoza sonrası kanama ve endometriyal hiperplaziye neden olur, progesteron üretimi endometriyum veya peritonun desidualizasyonuna neden olabilirken, artan testosteron seviyeleri amenore veya virilizasyona neden olur[82].

Saf sertoli hücreli tümörler leydig hücrelerinin ve olgunlaşmamış stromanın yokluğu ile karakterizedir, bu da onları her iki bileşeni de içeren sertoli-leydig hücreli tümörlerden ayırır[83].

Serum CA-125 seviyesi, sertoli hücreli tümörler dahil olmak üzere tüm seks kordonu over tümörlerinde yükselir ve bazı çalışmalar, preoperatif serum CA-125 tayininin hastalığın tedavi edilebilirliğini ve evresini tahmin etmede klinik bir değere sahip olduğunu göstermiştir[84].

Genetik olarak sertoli hücreli tümörler en yaygın olarak *STK11 / LKB1* genindeki mutasyonların neden olduğu Peutz-Jeghers sendromu ile bağlantılıdır[83].

Sertoli hücreli tümörlerin nonspesifik klinik ve görüntüleme özellikleri nedeniyle tanıları sıklıkla histopatolojik inceleme sonrası konulur. Bu tümörlerin çoğu erken evrede tespit edildiğinden dolayı prognozları mükemmeldir ve çoğu zaman cerrahi rezeksiyon küratiftir[84].

2.2.4.2.7.Sertoli-Leydig Hücreli Tümörler

Sertoli-Leydig hücreli tümörler nadirdir, çoğunlukla tek taraflıdır ve tüm over tümörlerinin %0.2'sini oluşturur. Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin yaklaşık% 75'i yirmili ve otuzlu yaşlardaki kadınlarda görülür. Bu tümörler hormonal olarak aktiftir, genellikle androjen üretir ve virilize edici belirtilerle ortaya çıkar; ancak bazen östrojen üretebilirler[58].

Sertoli-Leydig hücreli tümörler, testosteron salgırlar ve hastaların % 85' inde virilizasyona neden olan Sertoli ve Leydig hücrelerinin değışen bir proliferasyonu ile karakterizedir. Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin çoğu, iyi diferansiye ve mükemmel bir prognoza sahiptir ve çoğu zaman erken evrede teşhis edilir[85].

Sertoli-Leydig hücreli tümörün en belirgin semptomları oligomenore veya amenore, hirsutizm, akne, memelerin küçülmesi, ön saç incelmesi, erkek tipi kellik, sesin kalınlaşması, artmış kas sistemi, artmış libido ve klitoromegali gibi maskülinize semptomlardır. Ayrıca karın ağrısı ve artmış karın çevresi ile de ortaya çıkabilir, daha nadiren anormal uterin kanamaya sebep olabilir ve sıklıkla fizik muayenede ele gelen adrenal kitle ile ortaya çıkabilir[86].

Sertoli-Leydig hücreli tümörler testiküler yapı benzeri hücrelerden oluşur. Sertoli hücreleri; ayçiçeği tohumlarına benzeyen oval çekirdeklidir, şeffaf sitoplazmalıdır, kordon benzeri glandüler-tübüler yapıyı oluşturur. Leydig hücreleri genellikle tek tek veya tümör fibröz stromasında ve sertoli hücre yuvalarının etrafında, küçük yuvarlak çekirdekleri ve bol miktarda lipid dolu eozinofilik sitoplazmaları ile kümeler halinde dağılır[87].

Sertoli-Leydig hücreli tümörler iyi diferansiye(en iyi prognozlu), orta, kötü diferansiye ve retiküler tiplere sınıflandırır, bunlardan kötü diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörler de heterolog bileşenlere sahip olabilir[87].

Sertoli-Leydig hücreli tümörler için pelvis, abdominal kavite ve retroperitoneal lenf nodları rekürrenslerin en sık olduğu yerlerdir. Klinik olarak belirgin erken evre hastalığı olan hastalarda kapsamlı cerrahi evreleme peritoneal sitoloji; abdominopelvik içeriğin incelenmesi ve palpasyonu; bilateral pelvik ve para-aortik lenfadenektomi; omentektomi; ve periton biyopsisi veya herhangi bir şüpheli lezyonun çıkarılması şeklindedir. Kanseri bir overle sınırlı gibi yani evre 1 gibi görünüyorsa ve hasta gelecekteki doğurganlığı arzuluyorsa, rahim ve görünüşte sağlıklı yumurtalık korunabilir; ancak bu konservatif cerrahi yaklaşım evreleme ihtiyacını ortadan kaldırmaz[88]. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği kılavuzlarına (2018) göre, doğurganlık koruyucu cerrahi, ileri evrelerde bile seçilmiş vakalar için bir seçenek olabilir ve bazı yazarlar çocuk doğurduktan sonra cerrahinin tamamlanmasını önermektedir. Spontan tümör rüptürü veya malign asit (FIGO evre IC2, IC3), ilerlemiş hastalığı (FIGO evre II-IV) ve yüksek mitotik aktiviteli tümörleri olan hastalar için sitoredüktif cerrahiye ek olarak kemoterapi önerilmektedir[85].

Optimal kemoterapötik rejim belirsizliğini korumaktadır; ancak sıklıkla kemoterapi rejimi olarak BEP rejimi kullanılmaktadır[84].

2.2.4.2.8.Leydig Hücreli Tümörler

Leydig hücreli tümörler çok nadir görülürler, tüm over tümörlerinin %0,1 inden azını oluştururlar. Çoğu zaman unilateraldirler, küçük tümörlerdir ve malign yayılmayan tümörler daha sık görülür ve mükemmel bir prognoza sahiptir[89]. Ağırlıklı olarak perimenapozal ve postmenopozal kadınlarda görülür ve intrastoplazmik Reinke kristalleri ile over hilusunda Leydig hücrelerinin nodüler proliferasyonu ile karakterizedir. Bu tümörler androjenler salgılar ve bu da yumurtalık fonksiyonunu bozabilir ve klinik olarak hirsutizm, akne, ses kalınlaşması, memelerde atrofi, kliteromagali gibi virilizasyon semptomları ile ve anormal uterin kanama ile başvururlar. Genellikle iyi huylu olmalarına rağmen, mevcut öneriler tek taraflı salpingo-ooferektomi yapılmasıdır; ancak hastalar genellikle yaşlı olduğu için total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygun tedavi şeklidir. Bu tümörler nadir de olsa malign davranış gösterebilirler, bu durumda evreleme ve onkolojik değerlendirme yapılır[90].

2.2.4.2.9.Gynandroblastomalar

Tipik olarak hem over hem de testis dokularına ait özelliklere sahip hücrelerden oluşan yani granüloza hücreleri hem de sertoli-leydig hücrelerini içeren çift yönlü farklılaşma gösteren çok nadir tümörlerdir[91]. Literatürde çok az vaka bildirilmiştir ve bunların hiçbirinde nüks gözlenmemiştir[92].

İmmünohistokimyasal olarak inhibin, calretinin, FOXL2, inhibin, SF-1, CD99, WT1, FOXL2 boyanabilir ve bazen androjen reseptörü pozitif olabilir[92].

Gynandroblastomalı hastalar kliniğe hirsutizm, ses kalınlaşması, kliteromegali gibi androjen salgısına bağlı virilizasyon semptomları ve puberte prekoks, adet düzensizliği gibi östrojen salgısına bağlı semptomlar ile başvurabilirler[93].

Gynandroblastomalar tipik olarak iyi bir prognoz ile ilişkilidir, çoğu zaman adjuvan tedavi gerekmez, tek taraflı salpingooferektomi yeterlidir ve doğurganlık istemi olan hastalar için doğurganlık koruyucu cerrahi yapılabilir; ancak malignite şüphesi olanlarda tam cerrahi evreleme yapılmalıdır[94].

2.2.4.3.Germ Hücreli Over Tümörleri

Overin germ hücreli tümörleri tüm over tümörlerinin %20' sini oluşturur, geniş bir yaş aralığında ortaya çıkar; ancak daha çok genç yaş kadınlarda ortaya çıkan çeşitli benign ve malign neoplazmlar grubudur. Overin germ hücreli tümörlerinin çoğunu sık karşılaşılan matür kistik teratomlar oluşturur[95].

Germ hücreli tümörler pluripotent primordial germ hücrelerinden türetilirler. Çoğunluğu iyi huyludur (% 95) ve kötü huylu yumurtalık germ hücreli tümörleri genel olarak nadirdir ve hasta ne kadar gençse malignite riski o kadar yüksektir[95].

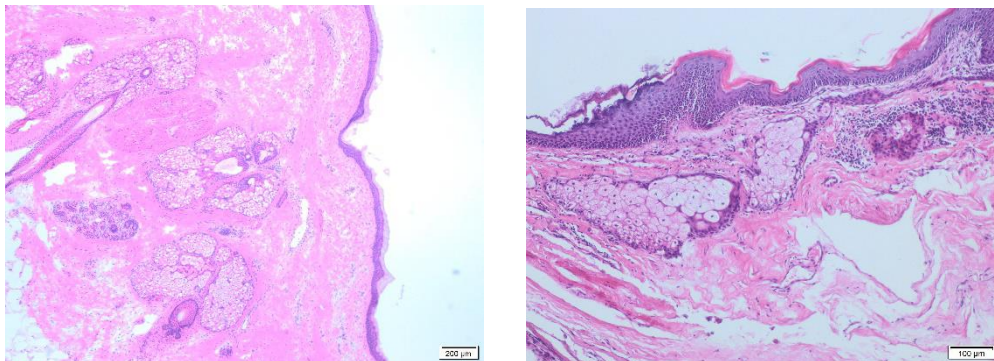
2.2.4.3.1.Solid Matür Teratom

Matür teratom, yumurtalığın iyi huylu bir germ hücreli tümörüdür ve genellikle üç germinal tabakanın (ektodermal, mezodermal ve endodermal) tamamen matür olan elemanlarından oluşur[96].

Matür teratomlar sıklıkla üreme çağındaki kadınlarda bulunur ve kistik kitle ve solid olarak iki tipe ayrılmıştır ve çoğunluğu sağlam bir kapsül ile ortaya çıkar. Solid matür teratomlar çok ender görülürler, uzun sağkalım ile karakterizedirler ve çoğunlukla unilateraldirler.[96].

Sadece matür veya immatür over teratomu ile bağlantılı nadir bir komplikasyon olan gliomatozis peritonei, peritonda ve daha sıklıkla omentumda yaygın olarak bulunan matür glial implantları ifade eder ve bir hipoteze göre gliomatozis peritoneinin genetik olarak teratom ile ilişkili olduğunu ve primer tümörden türetilen hücrelerin, tümör kapsülünün spontan veya cerrahi olarak bozulması veya yayılması yoluyla lenfatikler veya kan yoluyla metastaz yapabileceğini savunmaktadır[96].

2.2.4.3.2. Matür Kistik Teratom(Dermoid Kist)



Şekil 16-17: Over kist frozen mikroskobisinde dermoid kist

Matür kistik teratomlar olarak da bilinen yumurtalık dermoid kistleri tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilmesine karşı sıklıkla üreme çağındaki kadınlarda ortaya çıkan, patolojik olarak üç germ hücre katmanı olan ektoderm, mezoderm ve endodermden en az ikisinden elementlerin varlığı ile karakterize edilen tümörlerdir[97]. Matür kistik teratomlar dişler, deri, yağ, saç, kas ve hatta beyin ve tiroid dokuları gibi çeşitli matür dokuları içerebilirler[98].

Over dermoid kistleri, tüm over tümörlerinin yaklaşık %20' sini, germ hücreli over tümörlerinin de %95'ini oluşturur, pediatrik popülasyonda bulunan en sık görülen iyi huylu over tümörü türüdür ve insidansı yaklaşık %10-25'tir. Dermoid kistler nadiren malign transformasyona uğrar (% 1 -% 3), en sık görülen sekonder tümör skuamöz karsinomdur ve 40 yaşından önce malign transformasyon nadirdir. Dermoid kistlerin cerrahi olarak eksizyonu, bu komplikasyonlar nadir olsa da, over torsiyonu, kist rüptürü, kanama veya enfeksiyon gibi olası olumsuz sonuçları önlemek için hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda tanı üzerine sıklıkla önerilir[99]. Dermoid kistlerde torsiyon, vakaların yaklaşık % 15'inde meydana gelebilir ve hamilelik sırasında ve doğumdan hemen sonraki 6 hafta içinde daha sık görülür[100]. Dermoid kistli hastalarda adneksiyal torsiyon hastanın genç yaşıyla ilişkili ancak kistin çapı ile ilişkili olmayan sık görülen bir komplikasyondur[101].

Dermoid kistlerin torsiyona göre daha az(vakaların %1'inde) görülen bir başka komplikasyonu da kist rüptürüdür ve bu rüptür potansiyel yoğun yapışmalar, bağırsak tıkanıklığı ve diğer komplikasyonlar ile kimyasal bir peritonite yol açabilir[100].

Over dermoid kistli hastalar çoğu zaman asemptomatiktir ve hastaların %30'unda karın ağrısı, bulantı ve kusma, ele gelen kitle ve karında hassasiyet gibi semptomlar olabilir[102].

Ultrason, dermoid kistlerin teşhisi için oldukça kullanışlı bir noninvaziv yöntemdir ve manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi taramaları ultrasona alternatif seçeneklerdir; ancak kesin tanı doğrulaması histoloji ile sağlanır[98]. Ultrasonografide bu kistler içerisinde tipik olarak düzensiz solid bir nodül olan Rokitansky nodülü, sıvı-sıvı düzeyleri, bölgesel parlak ekolar, hiperekoik çizgiler ve noktalar, nodüller ve gölgeleme ekodansitesi gibi çok karakteristik bulgulara sahiptir[102].

Gebelikte en sık görülen adneksiyal kitle olan dermoid kistler için gebeliğin ilk trimesterinde torsiyon ile gelen hastalar için laparoskopik tedavi tercih edilirken , gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde laparotomi daha sık tercih edilir[103].

Laparoskopi, yara komplikasyonları riskinin azalması, ileus ve rahatsızlığın azalması, ameliyat sonrası daha az ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi, daha düşük adezyon gelişimi ve düzenli aktivitelere daha erken dönüş gibi çeşitli avantajlar sunduğundan dolayı dermoid kistlerin tedavisinde tercih edilen yöntem olmaya devam etmektedir; bununla birlikte, kist içeriği sızıntısı ve peritonit riskini artırır. Bu yüzden operasyon sırasında endobag kullanımı ve batın içerisinin bol miktarda ılık serum fizyolojik ile yıkanması olası kimyasal peritoniti ve yapışıklıkları önleyebilir[98]. Dermoid kistlerin cerrahi tedavisi için kistektomi ve ooforektomi yapma kararı tipik olarak kist boyutuna ve hasta yaşına, gelecekteki doğurganlık arzusuna, diğer yumurtalığın durumuna ve diğer pelvik patolojilerin varlığına dayanır[103].

Dermoid kistlerde nüks oranının cerrahi yaklaşıma göre değiştiği bildirilmiştir; Rogers ve ark.(2014) yaptığı bir çalışmada laparoskopik cerrahide %4 nüks oranı bildirilirken, erişkinlerde 2 yıllık takipten sonra laparotomide nüks oranı %0 olarak izlenmiştir[102].

2.2.4.3.3. Struma Ovari

Struma ovari yalnızca tiroid parankiminden oluşan monodermal bir over teratomudur. Bu tümörlerin çoğu iyi huylu olmasına rağmen, %5 oranında malign transformasyon olasılığı vardır. Bu tümörler en sık dördüncü ve beşinci dekatlar arasında orta yaşlı hastalarda görülür, sıklıkla pelvik basınç ve ağrı semptomlarına neden olur ve hastaların < %10' unda hipertiroidizme neden olduğu gösterilmiştir[104].

Histolojik olarak bu tümörler, diğer benign mimari paternlerle birlikte değişken büyüklükte foliküllere sahip benign tiroid dokusuna güçlü bir şekilde benzemektedir ve struma ovari, tiroid parankimi gibi TTF1(tiroid transkripsiyon faktörü), PAX8 ve tiroglobulin pozitif boyanır[104].

Struma ovarininin tedavisi cerrahidir ve laparoskopik cerrahi tercih edilebilir. Doğurganlığı korumak amacıyla, iki taraflı bir tümörün yokluğunda, tercih edilen tedavi, kistektomi veya tek taraflı bir salpingo-ooforektomidir[104].

2.2.4.3.4. Over Karsinoid Tümör

Primer over karsinoid tümörleri nadir görülen, tüm over neoplazmalarının %0.1'ini oluşturan, çoğu zaman unilateral olan, iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerdir. Saf primer over karsinoid tümörleri nadir gözlenir, büyük çoğunluğu matür bir kistik teratomda ortaya çıkar, ancak bazen bu tümörler epitelyal neoplazm veya seks kord stromal tümörü ile ilişkili olarak da gelişebilir. Bu tümörler genellikle matür kistik teratom içerisinde gastrointestinal respiratuar epitel ile birlikte bulunur[105].

Primer over karsinoid tümöre sahip hastalar tipik olarak abdominal şişlik, ağrı veya ele gelen kitle ile başvururlar. Mikroskopik olarak primer over karsinoid tümörler yuvarlak çekirdekli, ince benekli kromatin, eozinofilik sitoplazma ve bol miktarda kırmızı-turuncu sitoplazmik granüllere sahip üniform epitelooid tümör hücrelerinden oluşur[105].

Overin primer karsinoid tümörleri kesin tanı konulana kadar metastatik kabul edilir ve temel tedavisi total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi ve apendektomiye içerir[106].

2.2.4.3.5.Disgerminomlar

Spesifik farklılaşması olmayan ilkel germ hücrelerinden kaynaklanan overin disgerminomları, overin en sık görülen malign germ hücreli tümördür. Gonadoblastom içeren disgenetik gonadı olan hastalarda görülme sıklığı daha yüksek olan bu tümörler çoğunlukla çocuklarda, genç kadınlarda görülürler ve ortalama 22 yaş kadınlarda görülürler. Semptomlarının çıkış süresi kısa olan bu tümörler karın ağrısı, şişkinlik veya kitle etkisi ile kendilerini gösterirler[107]. Adneksiyal torsiyon, kistin içerisine kanaması veya tümörün yırtılması ile kendini gösteren adet bozuklukları, karın büyümesi ve şiddetli ağrılar eşlik eden diğer şikayetler arasındadır. Germ hücreli tümörler genellikle unilateraldir; ancak disgerminomun diğer germ hücreli tümörlerin aksine, %10-15 oranında her iki overde gözlenme ihtimali mevcuttur[108].

Histolojik olarak disgerminomlar, berrak ve eozinofilik sitoplazmalı, belirgin hücre sınırlarına sahip, belirgin nükleollere sahip kare çekirdeklere sahip ve hızlı mitotik aktiviteye sahip monoton poligonal hücre yuvalarından ve tabakalarından oluşur. Lenfositten zengin ince fibröz septaları ayıran tümör yuvaları karakteristiktir ve diğer daha az yaygın olarak trabeküler, kordon benzeri, makronodüler ve mikrokistik yapılardan oluşur. İmmünohistokimyasal olarak tümör SALL4(Sal-likeprotein 4), OCT-4(octamer-binding transcription factor 4), C-KIT(cellular-kit), PLAP(placental alkaline phosphatase)

ve D2-40 için pozitif boyanır, EMA (epitelyal belirteç), CD30 (embriyonal karsinom belirteci), glipikan3 ve AFP (yolk kesesi tümörü için belirteçler) için negatif boyanır[107].

Disgerminomlarda spesifik bir tümör belirteci yoktur; ancak serum laktat dehidrojenazın ve az da olsa B-hCG'nin bu tümör tipinde arttığı gözlenmiştir. Serum laktat dehidrojenaz ve B-hCG'nin seviyelerinin tedavi sonrası normal seviyelere düştüğü gözlemlenmiştir[108].

Ultrasonografide, disgermonomlar sıklıkla spesifik özellikleri olmayan katı bir kitle halinde görülür. Çoğu durumda, belirgin fibrovasküler septa ile karakterize düz konturlu, iyi tanımlanmış sınırlara ve heterojen ekojeniteye sahip çok loblu bir tümörden oluşur ve renkli Doppler ultrason görüntülemesi altında, disgerminomlar yüksek derecede vaskülarizedir[108].

Over disgerminomları çoğunlukla tipik olarak lenf sistemi yoluyla yayılır ve ilk tutulan lenf ganglionları A. İliaca communis ve abdominal aortun proksimal kısmındaki nodlardır. Hematojen metastazlar ise daha geç görülürler ve periton implantasyonu, tümör rüptürü mevcut olduğunda meydana gelir[108].

Disgerminomların %75' i erken evrede tespit edilir, erken evredeki fertilitiyi korumak isteyen genç hastalarda unilateral salpingooferektomi tercih edilen tedavidir ve cerrahi evreleme mutlaka yapılmalıdır. Bilateral salpingo-ooferektomi ve lenf nodu diseksiyonu ile histerektomi, periton sitoloji alınması ve metastatik alanlardan biyopsi alınması kemoterapi olsun ya da olmasın, ilerlemiş hastalık için standart evreleme prosedürüdür[107]. Postoperatif rezidüeller nüksüz sağkalımı etkileyen bir faktördür ve rezidü doku ne kadar büyükse, nüks oranı o kadar yüksek ve sağkalım oranı o kadar düşük olur. Germ hücreli tümörlerin hızlı büyümesi göz önüne alındığında, yeterli ve erken kemoterapi beş yıllık hastaliksız sağkalım oranını artırabilir ve disgerminomun hastaliksız sağkalım oranı % 90'dan fazla olabilir[109].

Disgerminom, radyoterapiye duyarlı kötü huylu bir tümördür, ancak radyoterapi hastanın yumurtalık fonksiyonunu bozacağından dolayı BEP kemoterapisi genellikle doğurganlık ihtiyacı olan hastalar için postoperatif adjuvan tedavi olarak kullanılır. Bu yüzden radyoterapi günümüzde kemoterapiye dirençli rekürrens vakalarda ve yaşlı, medikal sorunu olan hastalarda primer tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır[109].

2.2.4.3.6.Endodermal Sinüs Tümörü(Yolk Sak Tümörü)

Genç kadınlarda veya ergenlik çağındaki kızlarda görülen yolk kesesi tümörü, malign over germ hücreli tümörler kategorisinde disgerminomdan sonra en sık görülen ikinci tümörü (%25) temsil eder. Yolk kesesi tümörleri, over epitel tümörlere göre daha çok hızlı büyüme gösteren, hızlı metastaz yapan, karın içi yapılara ve retroperitoneal lenf nodlarına yayılan tümörlerdir [110].

Yolk sak kesesi tümörlerinin çoğunda ilkel bir ekstra-embriyonek morfolojiye sahip alanlar mevcuttur ve endodermal sinüsten köken alan bu tümörler çoğunlukla tek taraflı, 5-50 cm çapında disgerminom olmayan bir malignitedir. Mikroskopik olarak gevşek retiküler stroma içerisinde tek sıralı yassı silindirik hücrelerle örtülü dağınık lumina içinde de bulunan hiyalin globüllerden oluşur ve bazı boşlukları içerisinde ortasında vasküler yapı içeren karakteristik invajinasyon gösteren papiller oluşumlar olan endodermal sinüsü (Schiller-Duval cisimleri), oluşturur[110].

Endodermal sinüs tümörlerinde yüksek AFP değerleri ayırt edicidir ve ultrasonografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri karın içinde tipik bir yaygın solid kistik oluşumu gösterir[111].

Yolk sak kesesi tümürlü hastaların çoğu akut abdominal ağrı ve abdominal veya pelvik kitle şikayeti ile gelir. Bu tümörler için akut ağrı torsiyondan ya da tümör kapsülünün hızla büyümesi nedeniyle gerilmesinden kaynaklanabilir[112].

Unilateral salpingoofektomi ve evreleme cerrahisini içeren doğurganlık koruyucu cerrahi ve ardından 3-4 kür sisplatin, etoposid ve bleomisin kemoterapisi standart tedavi yaklaşımıdır ve hastaların çoğu tam remisyona ulaşabilir. İleri evre hastalar için primer sitoredüktif cerrahi önerilir. İleri evre hastalar için neoadjuvan kemoterapiyi öneren bazı çalışmalar mevcuttur. Neoadjuvan kemoterapi özellikle üst karına yayılan geniş metastaz varlığı, ilk ameliyat sırasında çıkarılması zor olan büyük tümörlerin varlığı, masif malign asitlerin ve karsinomatozun varlığı, altta yatan ciddi hastalıklar veya kötü fiziksel performans durumu nedeniyle hastaların ameliyatı tolere edilememesi nedeniyle düşünülebileceği gösterilmiştir[113].

2.2.4.3.7.Embriyonal Karsinom

Over embriyonal karsinomu çok nadir görülür, ilkel over germ hücreli tümörlerinin en fazla %1'ini oluşturur ve genellikle diğer overde başta disgerminom olmak üzere başka bir germ hücreli tümörle beraber görülür[114].

İlk olarak 1976 yılında Kurman ve Norris tarafından ayrı bir malign germ hücreli neoplazm olarak tanımlanan embriyonal karsinom ağırlıklı olarak ergenlerde ve ortalama yaşı 15 olan genç kadınlarda görülür[115].

Embriyonal karsinomlar ortalama 17 cm çapındadırlar ve kapsüllü, solid ve kistik yapılar içeren, yumuşak, sarı-gri renkte tümörlerdir. Bu tümörlerde bezler sıktır ve papillalar nadirdir, kan damarları sıktır; bu yüzden kanama ve nekroz sıktır. Sinsitiyotroblastik hücreler varsa, bunlar sitokeratin ve insan koryonik gonadotropin (hCG) pozitifdir ve bu tümörler alfa fetoprotein(AFP) pozitifdirler[115].

Embriyonal karsinomlar hastaneye en sık karın ağrısı, ele gelen kitle ve karında şişlik şikayetiyle gelir. Anormal hormonal sekresyon nedeniyle menarş öncesi kadınlarda puberte prekoksya neden olurlar, menarş sonrası kadınlarda amenore veya düzensiz ağır kanama meydana gelebilir[116].

Embriyonal karsinomun primer tedavisi cerrahidir ve cerrahide unilateral salpingoofektomi ve cerrahi evreleme en sık görülen fertilitte koruyucu tedavidir. Bu tümörlerin çoğu Evre 1' dir ve bu tümörler çoğunlukla unilateraldir. Ancak Evre 1 hastalar için bile yalnız cerrahi yapılması durumunda sağ kalım % 50 'dir; bu yüzden adjuvan önerilmektedir ve önerilen kombinasyonlardan biri BEP (bleomisin + etoposid + sisplatin) kombinasyonudur[116].

2.2.4.3.8.Koryokarsinoma

Over malign germ hücreli tümörlerinin %2' sini oluşturan koryokarsinoma üç şekilde oluşabilir. Bunlardan ilki over gebeliğinden kaynaklanan primer gebelik koryokarsinomlarıdır. İkinci olarak genital sistemin diğer bölgelerinde, genellikle uterusu ortaya çıkan primer gestasyonel koryokarsinomdan kaynaklanan bir metastazla oluşabilir. Son olarak trofoblastik yapılar yönünde farklılaşan, genellikle diğer neoplastik germ hücre elemanları ile karıştırılan bir primer germ hücreli tümör olarak ortaya çıkabilir. Yukarıda anlatılan ilk ve ikinci mekanizma gestasyonel koryokarsinoma olarak ifade edilir ve daha çok çocukları, genç erişkinleri, bazen de postmenapozal kadınları etkiler. Yukarıda anlatılan sonuncu mekanizmayla oluşan koryokarsinoma ise nongestasyonel koryokarsinoma olarak ifade edilir ve bunlar gestasyonel koryokarsinoma göre daha kötü prognoza sahiptirler[115].

Koryokarsinomlar sıklıkla unilateraldir ve dev sinsityotrofoblastik, sitotofoblastik ve mononükleer trofoblastik hücrelerin bir karışımından oluşur. Vasküler invazyon yaygındır ve makroskopik ana özelliği kanama ve nekrozdur[115].

Nongestasyonel koryokarsinomlar en sık ergenlik öncesi kadınlarda görülen yüksek dereceli maligniteye sahip nadir bir germ hücreli tümördür ve puberteden önce ortaya çıkarsa puberte prekoks , puberteden sonra ortaya çıkarsa ektopik gebelik semptomlarına neden olur[117].

Koryokarsinomlar hCG ve human plasental laktojeni(hPL) salgırlar ve tanı pelvik-sistemik muayene, sonografi ve diğr görüntüleme yöntemleri, serumda beta-hCG tayini ile konur [117].

Koryokarsinomların primer tedavisi cerrahidir ve unilateral salpingooferektomi içine alan doğurganlığı koruyucu cerrahi önerilmektedir; ancak puberte sonrası kadınlarda gestasyonel koryokarsinomun düşünülmesi gerekir ve endometriumun histolojik olarak incelenmesi gerekir. İleri evre koryokarsinomlu hastalara sitoredüktif cerrahi önerilir. Koryokarsinom için adjuvan kemoterapi olarak MAC(metotreksat, aktinomisin-D, klorambusil veya siklofosamid) ve BEP kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır[118].

2.2.4.3.9.Mikst Germ Hücreli Tümörler

Over malign mikst germ hücreli tümörler, farklı oranlarda en az iki malign germ hücre elemanları içeren nadir neoplazmlardır ve ortalama görülme yaşı 16' dır. Tüm malign germ hücreli tümörlerin %8'ini oluşturan mikst germ hücreli tümörler için en sık kombinasyon disgerminom ve yolk sak tümörün birlikte oluşturduğu kombinasyondur[115].

Genellikle çapları büyük olan (ortalama 15 cm) bu tümörler birden fazla kanama ve nekroz alanı olan pürüzsüz bir dış yüzeye sahiptirler ve mikst germ hücreli tümörlerin kesi yüzeyinin görünümü, mevcut farklı germ hücreli tümörlere bağılı olarak değışir[115].

Mikst germ hücreli tümörün klinik semptomları abdominal veya pelvik ağrı ve palpe edilebilir abdominal kitledir ve tanı adneksiyal kitleye yaklaşım prensiplerine göre konur. Mikst germ hücreli olguların % 40 ' ı puberte öncesi olduğı için puberte prekoks neden olabilirler[115].

Mikst germ hücreli tümörlerin çoğı erken evrede teşhis edilir ve vakaların %70'i FIGO Evre IA ile II, % 20-30'u FIGO Evre III ve sadece küçük bir kısmı FIGO Evre

IV'tür. Over mikst germ hücreli tümörler en sık lenfatik sistem yoluyla metastaz yaparlar[115].

Mikst germ hücreli tümörler için cerrahi, üreme fonksiyonunu korumak için konservatif olması gereken bakım standartıdır. Malignite şüphesi olan hastalarda, cerrahi evreleme gerekiyorsa ve büyük tümörler söz konusu ise laparotomi yaklaşımı hala tercih edilen bir yöntemdir. Cerrahi prensip olarak unilateral salpingooferektomi çoğu zaman yeterli bir tedavidir; ancak diğer overin kontrolü ve cerrahi evreleme şarttır. Mikst germ hücreli tümörler için evreleme cerrahisi unilateral salpingooferektomi, batın içi sitoloji sıvı örneği alınması, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, periton gibi patoloji görülen yerlerden biyopsi alınması, şüpheli bir patoloji görülmesi durumunda karşı overden biyopsi alınması şeklindedir. Mikst germ hücreli tümörler için prognoz baskın olan tümöre göre değiştiği için tedavi ve izleme o tümörün duyarlı olduğu kemoterapi kombinasyonuna göre değişir[119].

2.2.4.3.10.Poliembriyoma

Poliembriyomalar, embriyonal karsinomatöz epitel ve amniyotik boşluğu içeren dorsal, yolk kesesi boşluğunu içeren ventral olmak üzere 2 boşluktan oluşan merkezi bir germ diski olan "embriyoid cisim" olarak adlandırılan belirgin bir histomorfolojik özellik gösterir[120].

Birleşik bir şekilde büyüyen iyi şekillendirilmiş embriyoid cisimlerinden oluşan poliembriyomalar nadirdir ve çoğu mikst germ hücreli tümörlerle, özellikle immatür teratom ile beraberdir[121].

Poliembriyomalar sıklıkla AFP salgırlar ve sinsityotrofoblastik hücreleri içerirse beta-hCG de salgırlar, AFP' nin de embriyoid cisimciklerinin yolk kesesi hücreleri tarafından sentezlendiği gösterilmiştir[122].

Genellikle çocukluk ve adölesan yaş grubunda ortaya çıkan bu tümörlerin malignite potansiyeli yüksektir. Poliembriyomalı hastalar sıklıkla karında distansiyon ve karın ağrısı şikayetiyle başvururlar. Bu tümörlerdeki embriyonik dokular hormon sentezleyebildikleri için bu tümörler puberte öncesi psödopuberte prekoksya neden olabilirler[123].

Over poliembriyomalarının tedavisi cerrahi ve kemoterapidir ve erken evrede fertilitte koruyucu cerrahi yapılabilir; ancak bu tümöre sahip hastalar ileri evredeyse

sitoredüktif cerrahi önerilir. Poliembriyomaların adjuvan kemoterapi tedavisinde ise sıklıkla BEP kombinasyon tedavisi kullanılmaktadır[124].

2.2.4.3.11.İmmatür Teratoma

İmmatür over teratomları, embriyonik elementlerin, özellikle ilkel nöroepitelyumun varlığı ile karakterize nadir görülen germ hücreli tümörlerin bir alt tipidir ve tipik olarak genç kadınları etkiler, ortalama görüle yaşı 18'dir. Tüm over kanserlerinin %1' inden azını oluşturan immatür teratomlar için spesifik risk faktörleri arasında gecikmiş ergenlik, primer amenore ve ırksal ve etnik eşitsizlikler bulunur[125].

Makroskopik olarak büyük çaplara(ortalama 18 cm) sahip immatür teratomlar, dağınık yağ odakları ve kalsifikasyonları olan, kistik kaviteleri de içerebilen katı bir kütle olarak ortaya çıkar[126].

İmmatür teratomlu hastaların çoğu hastaneye pelvik ağrı şikayetiyle gelir ve muayenede pelvik veya abdominal kitle ele gelir; adneksiyal kitleye yaklaşım prensiplerine göre de tanıya gidilir[127].

Embriyojenik immatür nöral doku, tümörün metastaz yapmaya eğilim gösteren komponentidir ve tek başına tümörün evresini belirlemektedir; Evre I tümörler nadir immatür doku içerirken, evre III tümörler esas olarak yüksek mitotik aktiviteye sahip embriyonal dokudan oluşur. Bu evreleme önemlidir ve tümörün biyolojik davranışı histolojik evresiyle yakın ilişki gösterir[125].

Over immatür teratomu hemen hemen her zaman unilateraldir ve büyük bir kısmı erken evredir; ileri evre tümörlerin %30' unu oluşturur. Bu tümörler metastazlarını pelvik organlara ve peritona yaparlar; lenfatik metastazlar ve evre 4 bu tümörlerde pek rastlanmaz. Bu tümörlerin primer tedavisi peritoneal evrelemeyi içeren tek taraflı salpingooferektomidir ve fertilitte koruyucu cerrahi , radikal cerrahi ile karşılaştırıldığında artmış nüks ile ilişkili değildir, bu da fertilitte koruyucu cerrahinin doğurganlıklarını korumak isteyen ileri evre immatür teratomlu hastalarda uygun bir seçenek olduğunu düşündürmektedir[128]. Kemoterapi, evre I ve derece I' in ötesindeki tüm vakalar için önerilir; evre I derece I tümörler genellikle tek başına ameliyatla tedavi edilebilir olarak kabul edilir ve immatür teratomlar için uygulanan kemoterapi protokolü VAC(vinkristin, aktinomisin-D, siklofosamid) protokolüdür[125].

2.2.4.3.12.Gonadoblastoma

Gonadoblastom, sıklıkla 46, XY gonadal disgenezisi olan, nadiren 46, XX karyotipli kadınlarda görülen, çok ender rastlanan bir over tümörüdür. Hemen hemen her zaman disgenetik gonadlarda bulunan gonadoblastomlar disgerminoma benzer germ hücrelerinden, granüloza veya sertoli hücrelerine benzer gonadal stroma hücrelerinden oluşur[129].

Gonadoblastomlar hiçbir zaman metastaz yapmaz ve kendileri iyi huylu olmalarına rağmen, sıklıkla invaziv germ hücreli malign tümörlerle ilişkilidirler. En sık görülen malignite %50 oranında saf disgerminom(bu yüzden beta-hCG seviyeleri yükselebilir) iken, diğer varyantlar arasında immatür teratom, embriyonal karsinom, yolk kesesi tümörü ve koryokarsinom bulunur[129].

Histolojik olarak bakıldığında hyalinizasyon ve kalsifikasyonun dejeneratif değişiklikleri gonadoblastomda yaygındır ve gonadoblastomlar hücrel stroma ile ayrılmış hem yuvarlak hem de düzensiz şekilli gonadoblastom adalarından oluşur[130].

Gonadoblastom hastalarının %80' i kadın fenotipli , %20' si erkek fenotiplidir. Fenotipi kadın olan olgular genellikle primer amenore, virilizasyon veya genital organlarda anomali semptomlarıyla hastaneye başvururlar ve fenotipi erkek olan olgularda kriptorşidizm, hipospadias ve internal dişi organları saptanır[130].

Gonadoblastomların tedavisi her iki disgenetik gonadın cerrahi olarak çıkarılması ile olur. Gonadoblastom bir overde olup diğer over normal görünse bile çoğu zaman karşı overde makroskopik olarak saptanmayacak kadar küçük in situ malign germ hücreli tümörün olabileceği günümüzde halen geçerli bir kavramdır. Ancak 46, XX karyotipli olgularda bilateral gonadektomi gerekliliği daha az belirgindir ve durumun nadir görülmesi uygun tedaviye karar vermeyi zorlaştırır; bu yüzden operasyonun türü ve adjuvan prosedürler belirli hasta için uyarlanmalıdır[131].

2.3.Yapay Zeka

Yapay zeka, bilgisayarların öğrenme, karar verme, mantık yürütme ve problem çözme gibi insanlara özgü bilişsel işlevleri taklit etmesini amaçlayan bir teknoloji alanıdır. Kavramsal temelleri 1956 yılında Dartmouth Konferansı'nda atılan bu alan, günümüzde özellikle makine öğrenmesi, derin öğrenme ve doğal dil işleme gibi alt dallar üzerinden hızla ilerlemektedir. Sağlık başta olmak üzere birçok sektörde tanıdan tedaviye kadar çeşitli uygulamalarda yapay zekadan yararlanılmaktadır[132].

Yapay zeka teknolojileri, dijitalleşmeye yatkın yapısıyla tıbbi görüntüleme alanlarında hızla uygulama alanı bulmuştur. Bu alanların başında gelen patoloji disiplini, yüksek çözünürlüklü dijital tarayıcıların kullanımıyla birlikte mikroskopik görüntülerin dijital ortama aktarılmasını mümkün kılmıştır. Bu dijitalleşme, patolojik incelemelerin yalnızca insan gözüyle değil, aynı zamanda yapay zeka algoritmalarıyla da analiz edilmesine olanak sağlamaktadır[133].

Dijital patolojide kullanılan yapay zeka sistemleri, özellikle tümör morfolojisinin değerlendirilmesinde ve tanı koyma süreçlerinde patoloğa yardımcı bir rol üstlenmektedir. Bu sistemler; mitotik figürlerin saptanması, nükleer atipi derecelendirmesi, hücre sınıflandırması ve tümör alt tiplerinin ayrımı gibi pek çok alanda yüksek doğruluk oranları ile çalışabilmektedir. Ayrıca frozen kesitlerin hızlı değerlendirilmesi gereken intraoperatif dönemlerde, yapay zeka destekli analizlerin zaman kazandırıcı etkisi oldukça değerlidir. Böylece cerrahi sırasında verilecek kritik kararlarda daha hızlı ve objektif destek sunulabilmektedir[134].

Bu teknolojilerin uygulanabilirliği yalnızca kalıcı kesitlerde değil, aynı zamanda frozen preparatlar gibi sınırlı ve hızlı yorumlanması gereken örneklerde de test edilmekte ve olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Patoloji pratiğinde yapay zekanın bu destekleyici rolü, tanı süreçlerinde standardizasyonu artırmakta, insan hatasını azaltmakta ve ileriye dönük olarak klinik karar destek sistemlerine entegre edilme potansiyeli taşımaktadır[135].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Over kisti tanısı alan, patoloji frozen sonucu benign yada malign gelen hastaların sonuçlarının yapay zeka sonuçlarıyla karşılaştırılması' adlı tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç Ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırma Etik Kurulu 06.12.2024 tarihli 2024/5351 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur.

Bu çalışma, retrospektif, tanımlayıcı ve karşılaştırmalı bir gözlemsel araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 01.01.2021–01.11.2024 tarihleri arasında over kistleri nedeniyle opere edilen ve intraoperatif frozen kesit incelemesi yapılan, 18–60 yaş arası toplam 200 kadın hastaya ait klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik veriler geriye dönük olarak incelenmiştir.

Vakaların; yaşları, başvuru semptomları, eşlik eden sistemik hastalıkları, tümör belirteç düzeyleri (CA-125, CA 19-9, CA 15-3, AFP, CEA), ultrasonografi bulguları,

frozen kesit tanıları ve kalıcı patoloji tanıları sistematik olarak kaydedilmiştir. Frozen kesit tanısı ile kalıcı tanı arasındaki uyum değerlendirilmiş; tanı değişiklikleri, tanısal doğruluk oranları ve tanı grupları (benign, borderline, malign) arasındaki geçişler karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Ayrıca her vaka için, patolog eşliğinde elde edilen mikroskopik frozen kesit görüntüleri, hastaya ait klinik bilgiler, tümör belirteç düzeyleri ve ultrasonografi bulguları birlikte ChatGPT-4 yapay zeka modeli ile analiz edilerek tanısal yorum alınmıştır. Bu yapay zeka destekli frozen tanıları, hem orijinal frozen tanıları ile hem de kalıcı patoloji tanılarıyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18–60 yaş arası, over kist tanısı alan kadın hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Başka bir malignite öyküsü bulunan hastalar

4. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22 programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Sayıltısal (sayısal) değişkenler (örneğin yaş, tümör belirteç düzeyleri) dağılım özelliklerine göre ortalama \pm standart sapma veya medyan (1. çeyrek – 3. çeyrek aralığı; Q1–Q3) ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler (örneğin semptom varlığı, frozen sonucu, kesin tanı, ChatGPT sonucu) ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri ile sunulmuştur.

Frozen tanı, kalıcı patoloji tanısı ve ChatGPT destekli tanıları arasındaki tanısal uyumu değerlendirmek amacıyla Cohen's Kappa (κ) uyum katsayısı hesaplanmıştır.

Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student's t-testi, sağlanmıyorsa Mann–Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasında ilişki değerlendirilirken Ki-kare testi veya uygun durumlarda Fisher's exact test kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

5.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın yaş dağılımı incelendiğinde, ortalama yaş **42,97 ± 11,44 yıl** olarak hesaplanmıştır. Minimum ve maksimum yaş değerleri sırasıyla **18** ve **60** olarak belirlenmiştir.

Tümör belirteç düzeylerinin dağılımına bakıldığında:

- **CA-125** değerlerinin ortalaması **111,76 U/mL**, medyanı ise **17,80 U/mL** olarak saptanmıştır. Standart sapmanın yüksek oluşu ($\pm 600,48$) ve maksimum değer **8081 U/mL** olması, bazı olgularda belirgin yüksekliklerin bulunduğu işaret etmektedir.
- **CA 19-9** için ortalama değer **55,94 U/mL** iken, medyan değeri **12,80 U/mL**'dir. Bu belirteç için de benzer şekilde geniş varyasyon gözlenmiştir.
- **CEA** düzeylerinin ortalaması **1,64 ± 2,56 ng/mL**, medyanı **1,00 ng/mL** olarak hesaplanmıştır.
- **AFP** düzeylerinin ortalama ve medyan değerleri sırasıyla **4,55 ± 28,80 ng/mL** ve **1,70 ng/mL** olarak bulunmuştur. Maksimum değer **396 ng/mL** olması, istisnai olgularda AFP yüksekliğine işaret etmektedir.
- **CA 15-3** düzeyleri için ortalama **20,60 ± 37,62 U/mL**, medyan ise **15,45 U/mL** olarak belirlenmiştir.

Tüm tümör belirteçlerinde ortalama ve medyan değerler arasındaki farkların dikkat çekici düzeyde olması, verilerin dağılımında sapma olduğunu ve normal dağılım varsayımının her değişken için sağlanmadığını göstermektedir. Bu nedenle çalışmada parametrik testlerin yanı sıra non-parametrik yöntemlere de başvurulmuştur.

Değişken	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Q1(%25)	Medyan	Q3(%75)	Maksimum
Yaş(yıl)	200	42,97	11,44	18	34,00	44,00	52,00	60,0
CA125(U/mL)	200	111,76	600,48	3,4	11,30	17,80	38,68	8081,0
CA19,9(U/mL)	200	55,94	279,83	2,0	6,58	12,80	22,58	3701,0
CEA(ng/mL)	200	1,64	2,56	0,1	0,60	1,00	1,70	21,0
AFP(ng/mL)	200	4,55	28,80	0,2	1,00	1,70	2,80	396
CA15,3(U/mL)	200	20,60	37,62	0,9	11,90	15,45	21,80	514,0

Tablo 2:Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri(Q1:1. çeyrek değer, Q3:3. çeyrek değer)

Çalışmaya dahil edilen 200 hastaya ait kategorik değişkenlerin frekans ve yüzde dağılımları Tablo 3'de sunulmuştur.

Katılımcıların %56,5'inde sistemik bir **ek hastalık** mevcuttu. **Karın ağrısı** en sık bildirilen semptom olup, olguların %79,0'ında mevcuttu. Buna karşılık **adet düzensizliği** semptomu yalnızca %24,5 hastada gözlemlendi.

Over kitlelerinin yerleşimi en sık **sağ overde** (%47,0) gözlemlendi; bunu **sol over** (%43,5) ve **bilateral** yerleşim (%9,5) izledi. Kitlelerin büyük çoğunluğu **kistik yapıda** (%76,0) olup, az sayıda solid ya da karma yapıda kitle mevcuttu. Ekojenite değerlendirmesinde en sık **hipoekoik** (%55,0) patern izlendi. Ayrıca lezyon sınırlarının %84,5'i düzenli yapıdaydı.

Asit varlığı yalnızca %2,0 hastada saptandı.

Değişken	Seçenek	Frekans(n)	Yüzde(%)
Ek hastalık	Var	113	56,5
Ek hastalık	Yok	87	43,5
Karın Ağrısı	Var	158	79,0
Karın Ağrısı	Yok	42	21,0
Adet düzensizliği	Yok	151	75,5
Adet düzensizliği	Var	49	24,5
Kitlenin yerleşimi	Sağ	94	47,0
Kitlenin yerleşimi	Sol	87	43,5
Kitlenin yerleşimi	Bilateral	19	9,5
Kitlenin yapısı	Kistik	152	76,0
Kitlenin yapısı	Solid	19	9,5
Kitlenin yapısı	Solid+kistik	29	14,5
Kitlenin ekojenitesi	Hiperekojen	46	23,0
Kitlenin ekojenitesi	Hipoekojen	110	55,0
Kitlenin ekojenitesi	Heterojen	44	22,0
Asit	Var	4	2,0
Asit	Yok	196	98,0
Kitlenin sınırları	Düzenli	169	84,5
Kitlenin sınırları	Düzensiz	31	15,5

Tablo 3: Kategorik Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri(n:sayı)

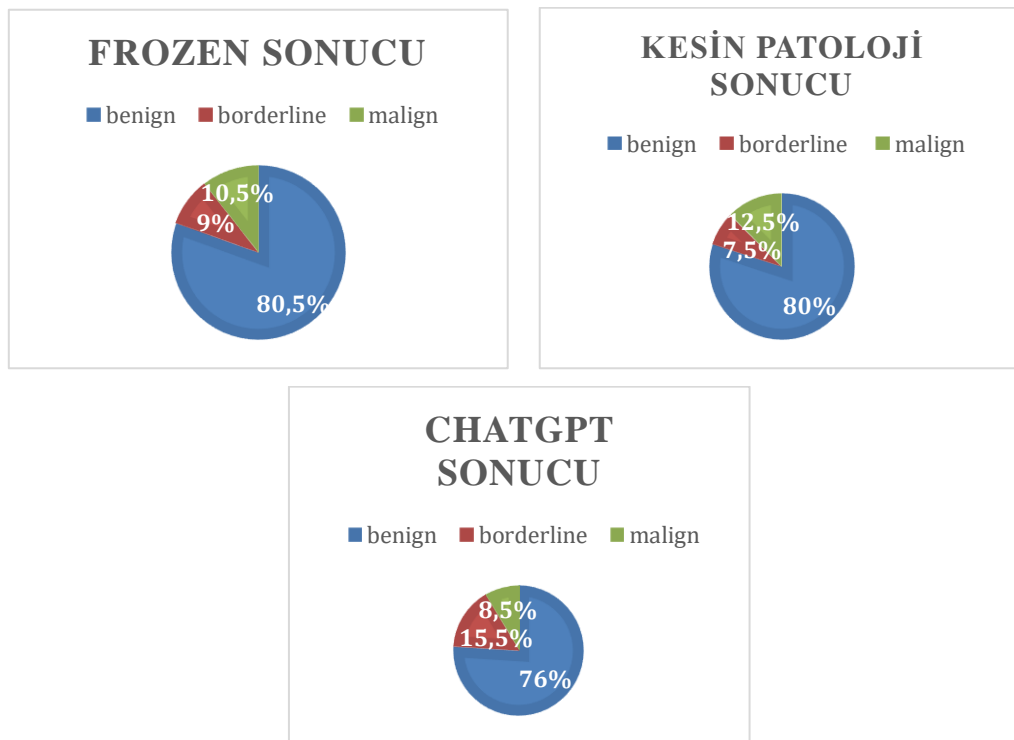
Bu çalışmada 200 hastaya ait over kistlerinin frozen, kalıcı ve yapay zeka destekli (ChatGPT) patolojik sınıflandırmaları değerlendirilmiştir. Üç ayrı yöntemle göre benign, borderline ve malign olarak sınıflandırılan olguların dağılımları aşağıda sunulmuştur.

Frozen incelemeye göre olguların %80,5'i (n=161) benign, %9,0'ı (n=18) borderline ve %10,5'i (n=21) malign olarak raporlanmıştır. Frozen kesit, intraoperatif karar sürecinde hızlı sonuç sağladığı için oldukça değerli bir yöntemdir. Ancak sınırda lezyonların değerlendirilmesinde sınırlı örnekleme ve teknik kısıtlar nedeniyle tanısal hassasiyet düşebilmektedir. Bu dağılım, çoğunluğun benign olmasıyla birlikte azımsanamayacak oranda malign ve borderline lezyonun intraoperatif süreçte tespit edilebildiğini göstermektedir.

Kesin patoloji sonuçlarına göre olguların %80,0'ı (n=160) benign, %7,5'i (n=15) borderline ve %12,5'i (n=25) malign olarak raporlanmıştır. Kalıcı kesitte parafin bloklar üzerinde yapılan detaylı mikroskopik değerlendirme, frozen'a kıyasla daha yüksek tanısal doğruluk sunar. Bu nedenle frozen tanıların geçerliliği çoğunlukla kalıcı sonuç ile karşılaştırılarak değerlendirilmektedir.

ChatGPT değerlendirmelerine göre olguların %76,0'ı (n=152) benign, %15,5'i (n=31) borderline ve %8,5'i (n=17) malign olarak sınıflandırılmıştır. ChatGPT, vaka bazlı klinik bilgiler ve mikroskopik betimlemelere dayanarak yaptığı sınıflamalarda borderline tümör oranını diğer yöntemlere göre daha yüksek belirlemiştir. Bu durum, yapay zekânın sınırdaki olgulara karşı daha temkinli yaklaşımı ve olası atipi ya da karmaşık yapıları daha fazla dikkate almasıyla açıklanabilir.

Her üç yöntemde de en sık gözlenen tanı grubu benign tümörler olup, malign ve borderline oranları frozen ve kesin patoloji sonuçları arasında göreceli uyumluluk göstermektedir. ChatGPT'nin borderline tanı oranının diğer iki yöntemle göre daha yüksek olması, yapay zeka algoritmalarının yorumlamadaki farklı yaklaşım tarzını yansıtmakta ve bu durumun ilerleyen analizlerde uyum oranlarıyla birlikte değerlendirilmesi önem arz etmektedir.



Tablo 4-5-6:Frozen, kesin patoloji ve chatGPT sonuçlarının grafik ile gösterilmesi

Çalışma kapsamında, intraoperatif dönemde uygulanan frozen kesit değerlendirmeleri ile postoperatif kesin patoloji sonuçları arasındaki tanısal uyum incelenmiştir. Üçlü sınıflandırma (benign, borderline, malign) temel alınarak yapılan analizde, frozen tanıların kalıcı tanımlarla büyük ölçüde örtüştüğü gözlemlenmiştir. Bu uyumu nicel olarak değerlendirmek amacıyla yapılan Cohen's Kappa analizi sonucunda **kappa katsayısı 0.896** olarak bulunmuştur. Bu değer, literatürde “mükemmel düzeyde uyum” kategorisine girmekte olup, frozen kesitlerin intraoperatif tanı koymadaki güvenilirliğini desteklemektedir.

Sınıflar arası olası asimetrik dağılımı değerlendirmek amacıyla SPSS yazılımı kullanılarak **McNemar-Bowker testi** uygulanmıştır. Analiz sonucunda $\chi^2=4.333$, **serbestlik derecesi=2** ve **p=0.115** olarak hesaplanmıştır. Bu p-değeri 0.05'in üzerinde olduğundan, frozen ve kesin patoloji tanıları arasında **istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır**. Özellikle benign ve malign gruplarda %99 ve %100 düzeyinde doğru sınıflandırma yapılması, frozen kesitin tanısal doğruluğunu ortaya koymaktadır.

Bu bulgular, frozen kesit yönteminin intraoperatif karar süreçlerinde etkili bir tanı aracı olduğunu göstermekte ve patoloji pratiğinde yerini güçlendirmektedir.

Değişken	Frozen Benign	Frozen Borderline	Frozen Malign
Kesin Benign	159(%99)	1(%6,0)	0(%0,0)
Kesin Borderline	2(%1,0)	13(%72,0)	0(%0,0)
Kesin Malign	0(%0,0)	4(%22,0)	21(%100,0)

Tablo 7: Kesin patoloji ve frozen sonuçlarının uyum tablosu

Çalışmada, intraoperatif frozen tanımlar ile ChatGPT tarafından önerilen tanımlar arasındaki kategorik uyumu değerlendirmek amacıyla üç kategorili veriler için uygun olan **Mc-Namer-Bowker simetri testi** uygulanmıştır. Analiz sonucunda test istatistiği $\chi^2 = 8,90$, serbestlik derecesi **df = 3** olarak hesaplanmış, **p = 0,031** değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu bulgu, ChatGPT tarafından üretilen tanımların frozen tanımlarla tam olarak örtüşmediğini, özellikle benign–borderline geçişlerinde farklılıkların belirginleştiğini göstermektedir.

Buna ek olarak, ChatGPT ve frozen tanımlar arasındaki genel uyum düzeyi **Cohen's Kappa katsayısı** ile değerlendirilmiş ve **$\kappa = 0,71$** olarak bulunmuştur. Bu değer, literatürde “**iyi düzeyde uyum**” olarak tanımlanan aralığa karşılık gelmektedir. Kappa katsayısının bu düzeyde olması, ChatGPT'nin intraoperatif tanı süreçlerinde karar destek aracı olarak güvenilir bir performans sergileyebileceğini göstermektedir. Sonuçlar, yapay zeka destekli

sistemlerin insan gözlemcilerle anlamlı düzeyde paralellik gösterebildiğini ortaya koymaktadır.

Değişken	ChatGPT Benign	ChatGPT Borderline	ChatGPT Malign
Frozen Benign	149(%93)	11(%6,8)	1(%0,6)
Frozen Borderline	2(%11)	15(%83)	1(%5,6)
Frozen Malign	1(%4,8)	5(%24)	15(%71)

Tablo 8: ChatGPT ve frozen sonuçlarının uyum tablosu

Çalışmada, ChatGPT tarafından önerilen tanımlar ile kesin patoloji sonuçları arasındaki uyumu değerlendirmek amacıyla Cohen's Kappa testi ve McNemar-Bowker simetri testi uygulanmıştır. Üç kategorili sınıflandırma (benign, borderline, malign) üzerinden yapılan analizde, **Cohen's Kappa katsayısı 0.65** olarak bulunmuştur. Bu değer literatürde **“iyi düzeyde uyum (substantial agreement)”** kategorisindedir. Bu sonuç, ChatGPT'nin tanısal sınıflandırmalarının rastlantısal uyumdan anlamlı derecede ayrıştığını ve kalıcı tanımlarla büyük oranda örtüştüğünü göstermektedir.

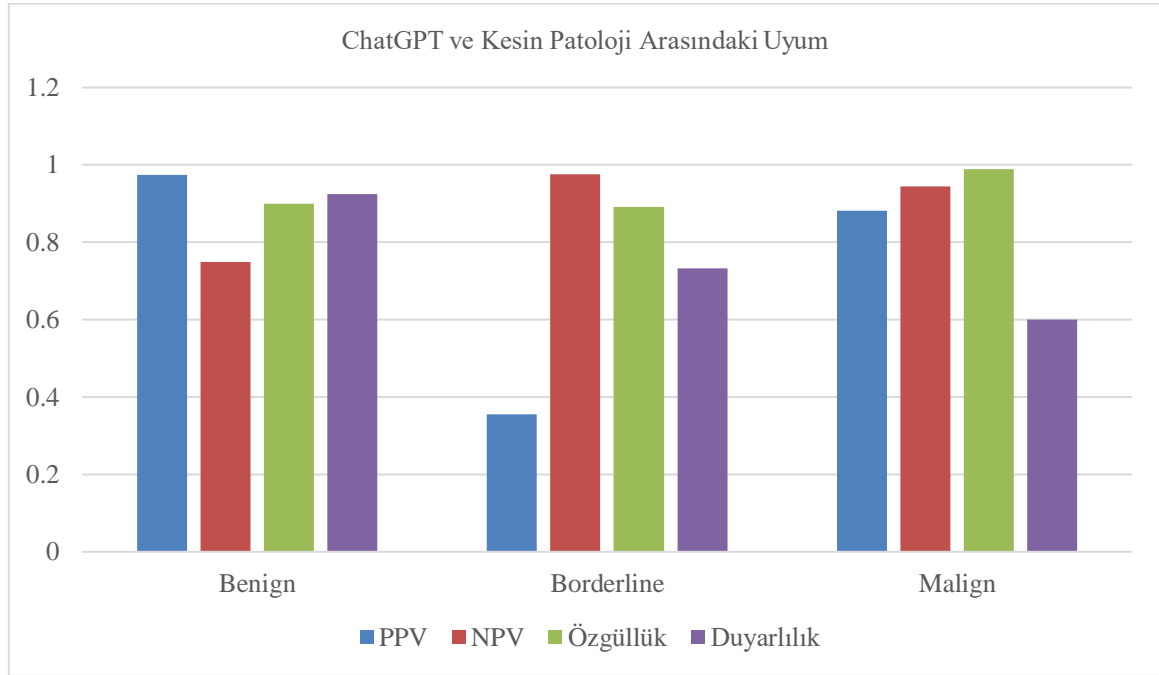
Öte yandan, sınıflar arasında olası asimetric dağılımı ortaya koymak amacıyla uygulanan **McNemar-Bowker simetri testi sonucunda $\chi^2=10.97$, $p=0.012$** bulunmuştur. Bu anlamlı p-değeri, ChatGPT tanımlarının dağılımının kesin tanımlarla **istatistiksel olarak tam simetric olmadığını**, yani bazı kategorilerde (özellikle benign ve borderline geçişlerinde) **sistemik sapmaların olabileceğini** düşündürmektedir.

Değişken	ChatGPT Benign	ChatGPT Borderline	ChatGPT Malign
Kesin Benign	148(%92,5)	11(%6,9)	1(%0,6)
Kesin Borderline	3(%20)	11(%73,3)	1(%6,7)
Kesin Malign	1(%4)	9(%36)	15(%60)

Tablo 9: ChatGPT ve kesin patoloji sonuçlarının uyum tablosu

ChatGPT tarafından önerilen tanımların kesin patoloji sonuçlarıyla olan ilişkisi, yalnızca sınıflandırma uyumu açısından değil, aynı zamanda tanı testi performans ölçütleri yönünden de değerlendirilmiştir. Bu kapsamda benign, borderline ve malign tanı grupları için ayrı ayrı duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity), pozitif öngörü değeri (PPV) ve negatif öngörü değeri (NPV) hesaplanmıştır. Benign olgular için ChatGPT'nin duyarlılığı %92,5, özgüllüğü %90,0, PPV'si %97,4 ve NPV'si %75,0 olarak bulunmuştur. Borderline grupta duyarlılık %73,3, özgüllük %89,2, PPV %35,5 ve NPV %97,6 olarak hesaplanmıştır. Malign olgular açısından değerlendirildiğinde ise duyarlılık %60,0,

özgüllük %98,9, PPV %88,2 ve NPV %94,5'tir. Bu bulgular, ChatGPT'nin benign olguları yüksek doğrulukla tanıma kapasitesine sahip olduğunu, ancak özellikle borderline olgular için pozitif öngörü gücünün sınırlı kaldığını göstermektedir. Ayrıca malign olguların yaklaşık %40'ının kaçırılması, bu grubun dikkatle değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Sonuç olarak, ChatGPT'nin yüksek özgüllüğü ve PPV değerleri, onu destekleyici bir araç olarak değerli kılsa da; özellikle malignite ve borderline ayırıcı tanılarında nihai kararın patoloji uzmanı tarafından verilmesinin gerekliliği sürmektedir.



Tablo 10: ChatGPT ve kesin patoloji arasındaki PPV, NPV, özgüllük ve duyarlılık oranları

6.TARTIŞMA

Over kanseri, jinekolojik kanserler arasında en yüksek mortalite oranına sahip olup, sıklıkla ileri evrelerde tanı alması nedeniyle “sessiz katil” olarak nitelendirilmektedir[136]. Erken tanı yöntemlerinin yetersizliği ve özgül olmayan semptomlarla seyretmesi, intraoperatif dönemde doğru tanının önemini daha da artırmaktadır. Bu süreçte, frozen kesit incelemesi cerraha yön gösteren en önemli tanısal araçlardan biridir. Ancak frozen kesitler, özellikle borderline tümörler ve endometriozis gibi histolojik olarak kompleks lezyonlarda sınırlı doğruluk gösterebilmektedir[137]. Günümüzde tanısal doğruluğu artırmak ve karar süreçlerini desteklemek amacıyla yapay zeka sistemlerinin patoloji pratiğine entegrasyonu giderek önem kazanmaktadır. Yapay zeka, hızlı ve sistematik analiz yetenekleri sayesinde büyük veri kümelerini değerlendirme potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada, klinik, radyolojik ve frozen kesit verilerine dayanarak

ChatGPT yapay zeka modeli tarafından önerilen tanılar, hem frozen hem de kalıcı histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmış ve bu yaklaşımın intraoperatif tanı süreçlerindeki potansiyel katkıları tartışılmıştır.

Frozen kesit (intraoperatif hızlı histolojik değerlendirme), ameliyat sırasında çıkarılan dokunun dondurularak kesitlenmesi ve hemen mikroskopik olarak incelenmesini sağlayan bir yöntemdir. Cerrahi esnada patoloğa gönderilen doku örnekleri, kriyostat yardımıyla kesilir, hematoksilin-eozin ile boyanır ve kısa sürede değerlendirilerek cerraha bilgi sunulur. Bu teknik, özellikle malignite şüphesi bulunan olgularda cerrahi sınırların belirlenmesi, organ koruyucu yaklaşım kararları ve evreleme amacıyla sıkça başvuru alan tanısal bir araçtır[138]. Ancak frozen kesitlerin teknik sınırlılıkları vardır: doku artefaktları, sınırlı kesit sayısı, yetersiz örnekleme ve detaylı stromal invazyonun gözlenememesi gibi nedenlerle özellikle borderline lezyonlarda tanısal doğruluğu düşebilmektedir[139]. Bu nedenle frozen tanılar çoğu zaman operasyon sonrası elde edilen parafin bloklarla yapılan kalıcı incelemelerle teyit edilmelidir.

Bu çalışmada frozen kesit ile kalıcı patoloji sonuçları arasındaki genel uyum oranı %96,5 olarak saptanmış, Cohen's Kappa katsayısı 0,896 olarak bulunmuştur. Bu değer, literatürde "mükemmel düzeyde uyum" olarak kabul edilen aralığa karşılık gelmektedir. Özellikle benign (%99) ve malign (%100) olguların büyük çoğunluğunun frozen kesitte doğru sınıflandırılmış olması, bu yöntemin malignite ayırımında oldukça güçlü bir tanı aracı olduğunu göstermektedir. Borderline olgularda ise doğru tanı oranı %86,6 olarak saptanmıştır. Yanlış sınıflandırılan toplam 7 olgunun 6'sının borderline tanıda yer alması, bu grubun frozen kesitte hâlâ en büyük tanısal zorluklardan biri olduğunu ortaya koymaktadır. Borderline over tümörlerinin frozen kesitte doğru sınıflandırılmamasının temel nedenlerinden biri, bu tümörlerde stromal invazyonun bulunmaması ve tanının büyük ölçüde nükleer atipi, epitel proliferasyonu ve papiller yapı gibi mikroskopik ayrıntılara dayanmasıdır. Bu özellikler frozen kesitlerde sınırlı örnekleme ve düşük çözünürlüklü boyama nedeniyle yeterince değerlendirilememektedir. Bu nedenle borderline olgular, literatürde en sık tanı sapması görülen grup olarak öne çıkmaktadır[137]. Shen ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde, borderline tümörlerde frozen kesit doğruluk oranı %82,0, genel doğruluk oranı ise %89,9 olarak bildirilmiştir[140]. Buna karşılık, Tempfer ve ark. çalışmasında frozen kesitlerin borderline tanıyı doğru saptama oranı %62,8 olarak saptanmıştır[141].

Bu doğrultuda, çalışmada ChatGPT tabanlı yapay zeka modelinin intraoperatif tanı sürecine katkısı araştırılmış; modelin frozen ve kalıcı patoloji tanılarıyla uyumu istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. ChatGPT'nin frozen kesitlerle uyumu %86,5 olup, Kappa katsayısı 0,71 (iyi düzeyde uyum) olarak bulunmuştur. Kalıcı patolojiyle ise %83 uyum göstermiş; Kappa katsayısı 0,65 olarak hesaplanmıştır. Ancak McNemar-Bowker testinde frozen ile karşılaştırmada $p=0,031$ ve kalıcı patoloji ile karşılaştırmada $p=0,012$ olması, sınıflandırmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu göstermektedir.

Karşılaştırma	Uyum Oranı (%)	Cohen's Kappa	McNemar-Bowker p
Frozen vs Kalıcı Patoloji	96,5	0,896	0,115
Frozen vs ChatGPT	86,5	0,71	0,031 (*)
ChatGPT vs Kalıcı Patoloji	83,0	0,65	0,012 (*)

Tablo 11: Frozen, Kalıcı Patoloji ve ChatGPT Sonuçları Arasındaki Uyumun Özeti
(*) $p<0,05$; istatistiksel olarak anlamlı fark

Yapay zeka destekli ChatGPT modeline dayalı analizler, benign ve borderline tümör sınıflandırmasına yönelik önemli bulgular sunmaktadır. Model, benign olguları yüksek doğrulukla tanımlamakta olup duyarlılık %92,5 ve pozitif prediktif değer %97,4 gibi etkileyici performans oranları göstermektedir. Buna karşılık, borderline tümörlerin tanımlanmasında elde edilen pozitif prediktif değer yalnızca %35,5 seviyesinde kalmıştır; bu da modelin bu alt grupta ayırt edici güç açısından sınırlı kaldığını göstermektedir.

Modelin sınırda yer alan olgulara temkinli yaklaşımı, bu kategoride yüksek sayıda tercih yapmasına neden olmuş; özgüllük oranı (%89,2) yüksek kalmış olsa da, pozitif prediktif değer düşmesine yol açmıştır. Dolayısıyla benign-borderline ayrımında özgüllüğün güçlü olmasına karşın, borderline tanılamada yanlış pozitif oranı göze çaracak şekilde artmıştır. Bu strateji; modelin yanlış negatiften kaçınmayı ön planda tutarak, borderline olguları daha ihtiyatlı yaklaşımla ele aldığını düşündürmektedir.

Aslında, birden fazla çalışma da benzer eğilimleri desteklemektedir. Transvajinal ultrason görüntülerini kullanan derin öğrenme temelli çalışmalarda, üç sınıflı sınıflandırma modelleri borderline tümörlerde ayırt edici performans düşük kalmıştır; benign ve malign olgulara kıyasla borderline tanılama oranlarında belirgin sınırlılıklar gözlemlenmişti[142]. Ayrıca DCNN(derin konvolüsyonel sinir ağı)-tabanlı modellerle yapılan bir başka

çalışmada da borderline tümörlerin tanısal doğruluğu, benign ve malign kategorilere göre daha zayıf bulunmuş; model özgüllüğü yüksek ancak pozitif prediktif değer ve sınıflandırma doğruluğu borderline grubunda anlamlı oranda düşmüştür[143].

Bu bağlamda elde edilen bulgular, yapay zeka tabanlı tanı modellerinin borderline olgulardaki tatminkar tanılama kapasitesinin sınırlı olduğunu; bu nedenle bu tür olgularda insan uzmanlığıyla birlikte kullanımın daha dengeli ve güvenilir sonuçlar verebileceğini göstermektedir.

Çalışmada ayrıca ChatGPT'nin endometriozis olgularını sıklıkla borderline olarak sınıflandırdığı gözlenmiştir. Bu durum, bu lezyonların ultrasonografide heterojen ekojenite göstermesi, solid alanlar içermesi ve CA-125 yüksekliği gibi parametreler nedeniyle yanıltıcı bir izlenim vermesiyle açıklanabilir. Histopatolojik olarak endometriozisin tanısı glandüler yapılar, stromal eleman ve hemosiderin yüklü makrofajların gösterimine dayanır; ancak bu unsurların mikroskopik düzeyde değerlendirilememesi, yapay zeka sistemlerinin sınırlılığına işaret etmektedir. Güncel literatürde de benzer sınırlamalar, özellikle yapay zeka temelli radyolojik değerlendirmelerde, borderline ve maligniteyi taklit eden klinik-patolojik kliniğin ayırt edilememesinde vurgulanmıştır[144]. Bu bağlamda, mevcut bulgular, yapay zeka tabanlı yaklaşımların özellikle kompleks veya benzeri klinik bulgularla sunulan endometriozis olgularında insan uzmanlığının tamamlayıcı rolünün kritik olduğunu göstermektedir.

ChatGPT tabanlı analizlerde sıklıkla gözlemlenen bir eğilim, malign olguların sıklıkla borderline olarak sınıflandırılmasıdır. Bu durum, modelin yanlış negatiften kaçınmak için temkinli bir sınıflandırma stratejisi benimsemesinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak bu yaklaşım, özellikle ileri evre malignitelerde cerrahi planlamada eksikliğe yol açarak klinik sonuçları olumsuz etkileyebilir. Modelin tanı süreçlerinde tümör boyutu, CA-125 düzeyi, ekojenite ve septasyon varlığı gibi parametreleri kullanmasına rağmen, mikroskopik stromal invazyon ve hücrel atipinin değerlendirilmemesi tanı doğruluğunu sınırlandıran kritik eksikliklerdir. Literatürde, özellikle yüksek grade seröz over karsinoması ile seröz borderline tümörlerin ayırımında stromal invazyonun belirleyici olduğu sıkça vurgulanmakta; bu morfolojik özelliklerin tespiti dijital patoloji yaklaşımlarında bile yapay zeka için hala büyük bir zorluktur[145].

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında geniş örneklem büyüklüğü (n=200), frozen ve kalıcı tanıların sistematik kaydı ve ChatGPT'nin vaka bazlı olarak değerlendirilmesi yer

almaktadır. Ayrıca radyolojik veriler, semptomlar ve tümör markerları gibi çok boyutlu klinik veriler de modele entegre edilmiştir. Ancak çalışmanın retrospektif tasarımı, yapay zekanın yalnızca metin tabanlı verilerle çalışması ve histopatolojik görüntüleri değerlendiremiyor oluşu önemli sınırlılıklar arasında yer almaktadır. Son olarak, yapay zeka analizlerinin yalnızca tek bir model (ChatGPT) ile yapılmış olması, farklı algoritmalar veya görüntü tabanlı sistemlerle yapılacak karşılaştırmalı analizlerin eksikliğini oluşturmuştur. Bu nedenle elde edilen bulgular, sadece çalışmada kullanılan modele özgü olup, genellenabilirliği dikkatle değerlendirilmelidir. Görüntü tabanlı derin öğrenme sistemlerinin kullanımı, bu sınırlamaların aşılmasında önemli bir potansiyel sunmaktadır[146].

7.SONUÇ

Bu çalışmada, intraoperatif frozen kesit değerlendirmeleri ile kalıcı patoloji sonuçları arasında yüksek düzeyde uyum gözlenmiş olup, özellikle benign ve malign olgularda tanısal doğruluk oldukça yüksektir. Buna karşın, borderline tümörler frozen kesitte halen tanısal zorluk oluşturmaktadır. Çalışmada ayrıca ChatGPT tabanlı yapay zeka modelinin tanısal performansı değerlendirilmiş; benign olgular açısından yüksek duyarlılık ve özgüllük sergilemesine rağmen, borderline ve malign olgular için sınırlı ayırt edici güce sahip olduğu görülmüştür.

Cohen's Kappa analizleri, ChatGPT ile frozen ve kalıcı patoloji sonuçları arasında "iyi düzeyde" uyum olduğunu göstermiştir. Ancak McNemar-Bowker testinde bu uyumun istatistiksel olarak simetrik olmadığı saptanmıştır. Bu durum, ChatGPT'nin geleneksel yöntemlerle benzer sınıflandırmalar yaptığı ancak tanı dağılımlarında anlamlı farklar gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Özellikle borderline olgulara karşı modelin temkinli tutumu, bu grupta aşırı tanılama eğilimine neden olmuştur.

Sonuç olarak, ChatGPT gibi yapay zeka destekli modellerin intraoperatif tanı süreçlerinde karar destek aracı olarak potansiyele sahip olduğu, ancak tek başına kullanılmalarının sınırlılık taşıdığı görülmüştür. Bu sistemlerin, özellikle kompleks ya da sınıra yakın olguların değerlendirilmesinde, patoloji uzmanlarının yorumlarıyla birlikte kullanılması daha güvenli ve dengeli bir yaklaşımdır.

KAYNAKÇA

1. Pujani, M., et al., *A Critical Appraisal of Intraoperative Frozen Section Analysis of Ovarian Tumors: A 3-Year Review of Accuracy and Clinicopathological Correlation at a Tertiary Care Center*. J Microsc Ultrastruct, 2024. **12**(3): p. 134-141.
2. Rizzo, S., et al., *Anatomy, Imaging, and Surgical Treatment of Thoracic Lymphadenopathies in Advanced Epithelial Ovarian Cancer*. Cancers, 2024. **16**(23): p. 3985.
3. Richards, J.S., *The Ovarian Cycle*. Vitam Horm, 2018. **107**: p. 1-25.
4. Biggs, W.S. and S.T. Marks, *Diagnosis and Management of Adnexal Masses*. Am Fam Physician, 2016. **93**(8): p. 676-81.
5. Jin, J., et al., *Prevalence of diminished ovarian reserve in Chinese women with follicular cysts and menstrual disorders*. Gynecol Endocrinol, 2023. **39**(1): p. 2250004.
6. Stankovic, Z., *Ovarian Cysts and Tumors in Adolescents*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2024. **51**(4): p. 695-710.
7. Bonde, A.A., et al., *Radiological appearances of corpus luteum cysts and their imaging mimics*. Abdom Radiol (NY), 2016. **41**(11): p. 2270-2282.
8. Kim, S., et al., *Delayed postpartum regression of theca lutein cysts with maternal virilization: A case report*. Clin Exp Reprod Med, 2021. **48**(4): p. 380-384.
9. Patel, S., *Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018. **182**: p. 27-36.
10. Vercellini, P., et al., *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. Nat Rev Endocrinol, 2014. **10**(5): p. 261-75.
11. Rolla, E., *Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. F1000Res, 2019. **8**.
12. Kheil, M.H., et al., *Endometrioma and assisted reproductive technology: a review*. J Assist Reprod Genet, 2022. **39**(2): p. 283-290.
13. Marra, D.D.C., et al., *Paraovarian cyst with associated ovarian torsion*. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2023. **80**(4): p. 559-567.
14. Jiménez, Y.F.J.H., A. Rascón Alcantar, and R. Fimbres Franco, *[Adolescent with paraovarian cyst. Surgical treatment]*. Cir Cir, 2017. **85**(6): p. 535-538.
15. Suzuki, S., et al., *Two cases of paraovarian tumor of borderline malignancy*. J Obstet Gynaecol Res, 2013. **39**(1): p. 437-41.
16. Stucki, D. and J. Buss, *The ectopic pregnancy, a diagnostic and therapeutic challenge*. J Med Life, 2008. **1**(1): p. 40-8.
17. Solangon, S.A., J. Naftalin, and D. Jurkovic, *Ovarian ectopic pregnancy: clinical characteristics, ultrasound diagnosis and management*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2024. **63**(6): p. 815-823.
18. Uyar, I., et al., *Effect of single-dose methotrexate on ovarian reserve in women with ectopic pregnancy*. Fertil Steril, 2013. **100**(5): p. 1310-3.
19. Tinelli, A., et al., *Laparoscopic management of ovarian pregnancy*. Jsrs, 2008. **12**(2): p. 169-72.
20. Berek, J.S., et al., *Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update*. Int J Gynaecol Obstet, 2021. **155** Suppl 1(Suppl 1): p. 61-85.
21. Benedetto, G., et al., *Identification of epithelial ovarian tumor-specific aptamers*. Nucleic Acid Ther, 2015. **25**(3): p. 162-72.
22. Chen, F. and K. Jiang, *Giant Primary Retroperitoneal Serous Cystadenoma: A Rare Entity Mimicking Multiple Neoplastic and Nonneoplastic Processes*. Arch Pathol Lab Med, 2020. **144**(4): p. 523-528.
23. Mülayim, B., et al., *Unaware of a giant serous cyst adenoma: a case report*. Arch Gynecol Obstet, 2006. **273**(6): p. 381-3.
24. Bencherifi, Y., et al., *Serous ovarian cystadenofibroma and review of the literature: Report of a case*. Int J Surg Case Rep, 2023. **110**: p. 108649.
25. Amante, S., F. Santos, and T.M. Cunha, *Low-grade serous epithelial ovarian cancer: a comprehensive review and update for radiologists*. Insights Imaging, 2021. **12**(1): p. 60.
26. Malpica, A. and T.A. Longacre, *Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours*. Pathology, 2018. **50**(2): p. 205-213.

27. Scaglione, G., et al., *Micropapillary pattern in serous borderline ovarian tumor and the risk of extraovarian localization of low-grade serous carcinoma ('invasive implants'): A systematic review and meta-analysis.* Pathol Res Pract, 2024. **264**: p. 155714.
28. Gershenson, D.M., *Management of borderline ovarian tumours.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017. **41**: p. 49-59.
29. Mahmood, R.D., et al., *First-Line Management of Advanced High-Grade Serous Ovarian Cancer.* Curr Oncol Rep, 2020. **22**(6): p. 64.
30. Lisio, M.A., et al., *High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints.* Int J Mol Sci, 2019. **20**(4).
31. Shih Ie, M. and R.J. Kurman, *Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis.* Am J Pathol, 2004. **164**(5): p. 1511-8.
32. Gallotta, V., et al., *Robotic surgery in ovarian cancer.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2023. **90**: p. 102391.
33. Gershenson, D.M., L.P. Cobb, and C.C. Sun, *Endocrine therapy in the management of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma: Mounting evidence for the relative efficacy of tamoxifen and aromatase inhibitors.* Gynecol Oncol, 2020. **159**(3): p. 601-603.
34. Beroukhi, G., et al., *Progression of Cystadenoma to Mucinous Borderline Ovarian Tumor in Young Females: Case Series and Literature Review.* J Pediatr Adolesc Gynecol, 2022. **35**(3): p. 359-367.
35. Purwoto, G., et al., *Histopathological discrepancy and variation of surgical management in mucinous ovarian cystadenoma and pseudomyxoma peritonei.* Int J Surg Case Rep, 2022. **94**: p. 107141.
36. Khadayat, P., B. Kayastha, and P. Koirala, *Mucinous Cystadenoma of Ovary with Vague Symptoms: A Case Report.* JNMA J Nepal Med Assoc, 2022. **60**(252): p. 747-749.
37. Limaiem, F. and M. Mlika, *Ovarian Cystadenoma,* in *StatPearls.* 2025, StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Mouna Mlika declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
38. Fujishima, A., et al., *A case of ovarian mucinous cystadenoma in a child that recurred 1 year after surgery.* Int J Surg Case Rep, 2021. **83**: p. 106006.
39. Ozyurek, E.S., et al., *Appendectomy in the surgical treatment of benign ovarian mucinous cystadenomas - is it necessary?* Ginekol Pol, 2016. **87**(5): p. 338-41.
40. Sahraoui, G., et al., *Mucinous borderline ovarian tumors: pathological and prognostic study at Salah Azaiez Institute.* Pan Afr Med J, 2022. **41**: p. 349.
41. Jamdade, K., A. Hashi, and N. Deo, *Clinical Characteristics, Surgical Management, and Outcomes of Borderline Ovarian Tumours: A Retrospective Observational Study from North East London.* J Clin Med, 2025. **14**(7).
42. Maiorano, M.F.P., et al., *Mucinous Ovarian Carcinoma: Integrating Molecular Stratification into Surgical and Therapeutic Management.* Biomedicines, 2025. **13**(5).
43. Perren, T.J., *Mucinous epithelial ovarian carcinoma.* Ann Oncol, 2016. **27** Suppl 1: p. i53-i57.
44. Shimada, M., et al., *Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary.* Gynecol Oncol, 2009. **113**(3): p. 331-4.
45. Craig, O., C. Salazar, and K.L. Gorringer, *Options for the Treatment of Mucinous Ovarian Carcinoma.* Curr Treat Options Oncol, 2021. **22**(12): p. 114.
46. Gouy, S., et al., *Results of Fertility-Sparing Surgery for Expansile and Infiltrative Mucinous Ovarian Cancers.* Oncologist, 2018. **23**(3): p. 324-327.
47. Babaier, A. and P. Ghatage, *Mucinous Cancer of the Ovary: Overview and Current Status.* Diagnostics (Basel), 2020. **10**(1).
48. Elsherif, S.B., et al., *Current update on malignant epithelial ovarian tumors.* Abdom Radiol (NY), 2021. **46**(6): p. 2264-2280.
49. Alloush, F., et al., *Brenner Tumor of the Ovary: A 10-Year Single Institution Experience and Comprehensive Review of the Literature.* Med Sci (Basel), 2023. **11**(1).
50. Zheng, R. and D.S. Heller, *Borderline Brenner Tumor: A Review of the Literature.* Arch Pathol Lab Med, 2019. **143**(10): p. 1278-1280.
51. Turashvili, G. and K. Hanley, *Malignant Brenner Tumor of the Ovary: A Critical Reappraisal.* Int J Gynecol Pathol, 2025. **44**(2): p. 182-192.
52. Gadducci, A., et al., *Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes.* Gynecol Oncol, 2021. **162**(3): p. 741-750.
53. Stewart, J., N. Cunningham, and S. Banerjee, *New therapies for clear cell ovarian carcinoma.* Int J Gynecol Cancer, 2023. **33**(3): p. 385-393.
54. Lim, M.C., et al., *Clinical presentation of endometrioid epithelial ovarian cancer with concurrent endometriosis: a multicenter retrospective study.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(2): p. 398-404.

55. Swift, B.E., et al., *Oncologic and pregnancy outcomes after fertility-sparing surgery for stage I, low-grade endometrioid ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2022. **32**(10): p. 1276-1282.
56. Nasioudis, D., et al., *Adjuvant chemotherapy for early stage endometrioid ovarian carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base*. Gynecol Oncol, 2020. **156**(2): p. 315-319.
57. Boussios, S., et al., *Ovarian sex-cord stromal tumours and small cell tumours: Pathological, genetic and management aspects*. Crit Rev Oncol Hematol, 2017. **120**: p. 43-51.
58. Al Harbi, R., I.A. McNeish, and M. El-Bahrawy, *Ovarian sex cord-stromal tumors: an update on clinical features, molecular changes, and management*. Int J Gynecol Cancer, 2021. **31**(2): p. 161-168.
59. Haroon, S., et al., *Clinicopathological spectrum of ovarian sex cord-stromal tumors; 20 years' retrospective study in a developing country*. J Ovarian Res, 2013. **6**(1): p. 87.
60. Yadav, G., et al., *Inhibin B Secreting Ovarian Fibroma*. J Obstet Gynaecol India, 2022. **72**(4): p. 356-359.
61. Bouab, M., et al., *Primary ovarian fibroma in a postmenopausal woman: A case report*. Int J Surg Case Rep, 2022. **92**: p. 106842.
62. Abdelazim, I.A., et al., *Ovarian Fibroma Commonly Misdiagnosed as Uterine Leiomyoma*. Gynecol Minim Invasive Ther, 2020. **9**(1): p. 36-38.
63. Li, M.C., S.L. Polk, and R.A. Myers, *A midline pelvic mass: Ovarian fibroma appearing vaginal in nature*. Ultrasound, 2023. **31**(1): p. 47-50.
64. Mraih, F., et al., *Ovarian fibrosarcoma: Diagnostic challenges and treatment options, a case report*. Int J Surg Case Rep, 2023. **112**: p. 108938.
65. Irving, J.A., et al., *Cellular fibromas of the ovary: a study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(8): p. 929-38.
66. Zong, L., M. Lin, and X. Fan, *Mitotically active cellular fibroma of ovary should be differentiated from fibrosarcoma: a case report and review of literature*. Int J Clin Exp Pathol, 2014. **7**(11): p. 7578-82.
67. Nocito, A.L., et al., *Ovarian thecoma: clinicopathological analysis of 50 cases*. Ann Diagn Pathol, 2008. **12**(1): p. 12-6.
68. Burandt, E. and R.H. Young, *Thecoma of the ovary: a report of 70 cases emphasizing aspects of its histopathology different from those often portrayed and its differential diagnosis*. Am J Surg Pathol, 2014. **38**(8): p. 1023-32.
69. Saleh, G.A., et al., *Fibrothecoma of the Ovary; Clinical and Imaging Characteristics*. Womens Health Rep (New Rochelle), 2025. **6**(1): p. 315-324.
70. Kaluarachchi, A., et al., *Luteinized ovarian thecoma in a postmenopausal women presenting with virilization*. Obstet Gynecol Int, 2009. **2009**: p. 492386.
71. Lugata, J., et al., *A Rare Case of Large Ovarian Thecoma Diagnosed Histopathologically Following Surgical Management in a Premenopausal Woman: A Case Report and Review of the Current Literature*. Clin Case Rep, 2025. **13**(5): p. e70528.
72. Kadiroğulları, P. and K.D. Seçkin, *Sclerosing stromal tumor: a rare ovarian neoplasm*. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2022. **23**(1): p. 68-70.
73. Bairwa, S., et al., *Sclerosing Stromal Tumor: A Rare Ovarian Neoplasm*. Iran J Pathol, 2017. **12**(4): p. 402-405.
74. Jeong, D., et al., *Ovarian microcystic stromal tumor: Radiologic-pathologic correlation*. Gynecol Oncol Rep, 2018. **25**: p. 11-14.
75. Parra-Herran, C. and W.G. McCluggage, *Ovarian microcystic stromal tumour: from morphological observations to syndromic associations*. Histopathology, 2022. **80**(6): p. 898-904.
76. Zhang, Y., et al., *Ovarian microcystic stromal tumor with undetermined potential: case study with molecular analysis and literature review*. Hum Pathol, 2018. **78**: p. 171-176.
77. Irving, J.A. and R.H. Young, *Microcystic stromal tumor of the ovary: report of 16 cases of a hitherto uncharacterized distinctive ovarian neoplasm*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(3): p. 367-75.
78. Donthi, D., et al., *Ovarian Microcystic Stromal Tumor With Intraovarian Recurrence and Peritoneal and Omental Spread: A Case Report With Morphological, Immunohistochemical, and Molecular Analysis*. Int J Gynecol Pathol, 2023. **42**(5): p. 491-495.
79. Saini, T., et al., *Cytomorphologic diagnosis of adult granulosa cell tumors at the metastatic sites with an emphasis on the cytologic mimics*. Am J Transl Res, 2023. **15**(9): p. 5633-5641.
80. Färkkilä, A., et al., *Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary*. Ann Med, 2017. **49**(5): p. 435-447.
81. Li, J., et al., *Progress in the management of ovarian granulosa cell tumor: A review*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021. **100**(10): p. 1771-1778.
82. Bužinskienė, D., E. Šidlovska, and G. Vilutytė, *Ovarian Sertoli Cell Tumor with Immature Prepubertal-like Sertoli Cell Component: A Case Report and Literature Review*. Medicina (Kaunas), 2022. **58**(11).
83. Kumar, N., et al., *A rare case: Pure Sertoli cell tumor uncovered in atrophic ovary during postmenopausal vault prolapse evaluation*. Oncoscience, 2025. **12**: p. 52-57.

84. Shrestha, S., et al., *Pure Sertoli cell tumor of the ovary: A case report*. Clin Case Rep, 2022. **10**(5): p. e05892.
85. Mudraje, S., et al., *Sertoli-Leydig cell ovarian tumour: a rare cause of virilisation and androgenic alopecia*. BMJ Case Rep, 2022. **15**(8).
86. De Paolis, E., R.M. Paragliola, and P. Concolino, *Spectrum of DICER1 Germline Pathogenic Variants in Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumor*. J Clin Med, 2021. **10**(9).
87. Liu, G., et al., *Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor: A case report*. Asian J Surg, 2023. **46**(2): p. 998-999.
88. Brown, J., et al., *Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted?* Gynecol Oncol, 2009. **113**(1): p. 86-90.
89. Bužinskienė, D., et al., *Ovarian Leydig Cell Tumor and Ovarian Hyperthecosis in a Postmenopausal Woman: A Case Report and Literature Review*. Medicina (Kaunas), 2023. **59**(6).
90. Roth, L., et al., *Ovarian Leydig Cell Tumor Associated with Recurrent Torsion and Virilization in an Adolescent Patient*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2024. **37**(2): p. 217-219.
91. Fuller, P.J., D. Leung, and S. Chu, *Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors*. Clin Genet, 2017. **91**(2): p. 285-291.
92. Chivukula, M., et al., *Recurrent gynandroblastoma of ovary-A case report: a molecular and immunohistochemical analysis*. Int J Gynecol Pathol, 2007. **26**(1): p. 30-3.
93. Hwang, S., et al., *Ovarian Gynandroblastoma with a Juvenile Granulosa Cell Tumor Component in a Postmenopausal Woman*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(8).
94. You, X., et al., *Successful pregnancy and delivery in a 28-year-old patient with ovarian gynandroblastoma treated by the fertility-sparing method*. Asian J Surg, 2023. **46**(10): p. 4558-4559.
95. Ramalingam, P., *Germ Cell Tumors of the Ovary: A Review*. Semin Diagn Pathol, 2023. **40**(1): p. 22-36.
96. Zhang, M., et al., *Imaging appearance of ovarian mature teratoma with gliomatosis peritonei*. J Clin Ultrasound, 2022. **50**(2): p. 211-215.
97. Esterson, Y.B., et al., *Ovarian dermoid cyst complicated by small bowel obstruction, entero-ovarian fistula formation, and malignant degeneration*. Clin Imaging, 2019. **56**: p. 47-51.
98. Deeksha, H.S., et al., *Unraveling the Enigma: A Case Report on Unilateral Ovarian Dermoid Cyst*. Cureus, 2024. **16**(2): p. e53700.
99. Aulakh, J., et al., *Ovarian Dermoid Cyst Trajectory in Premenarchal Girls*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2024. **37**(5): p. 495-499.
100. Watson, A. and T. Winter, *Torsed Ovarian Dermoid*. Ultrasound Q, 2017. **33**(1): p. 66-68.
101. Rabinovich, I., et al., *Dermoid cysts causing adnexal torsion: What are the risk factors?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020. **251**: p. 20-22.
102. Rogers, E.M., L. Allen, and S. Kives, *The recurrence rate of ovarian dermoid cysts in pediatric and adolescent girls*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2014. **27**(4): p. 222-6.
103. Tankou, J., et al., *Dermoid cyst management and outcomes: a review of over 1000 cases at a single institution*. Am J Obstet Gynecol, 2024. **231**(4): p. 442.e1-442.e7.
104. Tondi Resta, I., C.M. Sande, and V.A. LiVolsi, *Neoplasms in Struma Ovarii: A Review*. Endocr Pathol, 2023. **34**(4): p. 455-460.
105. Halvorson, T.S., R.A. Robinson, and M.I. Samuelson, *Pure Primary Ovarian Carcinoid Tumor*. Int J Gynecol Pathol, 2021. **40**(3): p. 301-304.
106. Zhai, L.R., et al., *Primary ovarian carcinoid: Two cases report and review of literature*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(40): p. e21109.
107. Mohamed, A., A. Ali, and F.M. Younis, *Ovarian dysgerminoma*. Int J Gynecol Cancer, 2022. **32**(11): p. 1490-1491.
108. Amante, S., A. Félix, and T.M. Cunha, *Ovarian dysgerminoma: clues to the radiological diagnosis*. Diagn Interv Radiol, 2023. **29**(1): p. 18-23.
109. Liu, S. and H. Zhang, *Giant ovarian dysgerminoma in an adolescent*. Asian J Surg, 2023. **46**(12): p. 5805-5806.
110. Iscar, T., et al., *Ovarian yolk sac tumor*. Int J Gynecol Cancer, 2021. **31**(5): p. 797-798.
111. Miletić, A.I., et al., *Ovarian yolk sac tumor in a premenarchal girl*. Wien Med Wochenschr, 2023. **173**(3-4): p. 70-73.
112. Wang, Y., et al., *Ovarian yolk sac tumor in postmenopausal females: A case series and a literature review*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(33): p. e11838.
113. Zhang, X., et al., *Advanced ovarian yolk sac tumor: upfront surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking?* Int J Gynecol Cancer, 2024. **34**(1): p. 99-105.
114. Cheng, L., et al., *Morphologic, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization study of ovarian embryonal carcinoma with comparison to solid variant of yolk sac tumor and immature teratoma*. Hum Pathol, 2010. **41**(5): p. 716-23.

115. Moro, F., et al., *Imaging in gynecological disease (22): clinical and ultrasound characteristics of ovarian embryonal carcinomas, non-gestational choriocarcinomas and malignant mixed germ cell tumors*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021. **57**(6): p. 987-994.
116. Jo, H.B., et al., *A rare case of pure-type embryonal carcinoma in a 75-year-old woman mimicking epithelial ovarian carcinoma*. *KMJ*, 2022. **37**(3): p. 249-254.
117. Liu, X., et al., *Clinicopathological factors and prognosis analysis of 39 cases of non-gestational ovarian choriocarcinoma*. *Arch Gynecol Obstet*, 2020. **301**(4): p. 901-912.
118. Cronin, S., et al., *Non-Gestational Ovarian Choriocarcinoma: A Rare Ovarian Cancer Subtype*. *Diagnostics (Basel)*, 2022. **12**(3).
119. Benradi, L., et al., *Mixed ovarian germ cell tumor in a child: A case report of a rare association*. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021. **65**: p. 102237.
120. Sun, Y., et al., *Ovarian Malignant Mixed Germ Cell Tumor With Prominent Embryoid Bodies (Polyembryoma Background): A Case Report and Literature Review*. *Int J Gynecol Pathol*, 2023. **42**(4): p. 426-431.
121. Devins, K.M. and R.H. Young, *Embryoid Bodies and Related Proliferations in Ovarian Germ Cell Tumors*. *Am J Surg Pathol*, 2024. **48**(9): p. 1164-1176.
122. Takeda, A., et al., *Polyembryoma of ovary producing alpha-fetoprotein and HCG: immunoperoxidase and electron microscopic study*. *Cancer*, 1982. **49**(9): p. 1878-89.
123. Carlomagno, N., et al., *[Polyembryoma of the testis: case report following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma]*. *G Chir*, 2002. **23**(3): p. 65-70.
124. Kouchi, Y., et al., *Ovarian Malignant Mixed Germ Cell Tumor Composed Mainly of a Polyembryoma Pattern With Vasculogenic Mesenchymal Tumor Components*. *Int J Gynecol Pathol*, 2023. **42**(1): p. 78-82.
125. Errami, L., et al., *Immature ovarian teratoma in a 20-year-old woman: A case report*. *J Int Med Res*, 2024. **52**(2): p. 3000605241232568.
126. Shaaban, A.M., et al., *Ovarian malignant germ cell tumors: cellular classification and clinical and imaging features*. *Radiographics*, 2014. **34**(3): p. 777-801.
127. Saleh, M., et al., *Ovarian teratomas: clinical features, imaging findings and management*. *Abdom Radiol (NY)*, 2021. **46**(6): p. 2293-2307.
128. Wang, D., et al., *Oncological and Reproductive Outcomes in Patients With Advanced-Stage Ovarian Immature Teratoma: Experience From a Tertiary Center*. *Front Oncol*, 2022. **12**: p. 822341.
129. Yin, M., et al., *Ovarian gonadoblastoma with dysgerminoma in a girl with 46,XX karyotype 17a-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency: A case report and literature review*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. **13**: p. 989695.
130. Roth, L.M., et al., *Gonadoblastoma versus ovarian mixed germ cell-sex cord stromal tumor in women or girls with no evidence of a disorder of sex development: A problem in differential diagnosis*. *Pathol Res Pract*, 2020. **216**(11): p. 153198.
131. Esin, S., et al., *Ovarian gonadoblastoma with dysgerminoma in a 15-year-old girl with 46, XX karyotype: case report and review of the literature*. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. **285**(2): p. 447-51.
132. Jiang, F., et al., *Artificial intelligence in healthcare: past, present and future*. *Stroke Vasc Neurol*, 2017. **2**(4): p. 230-243.
133. Echle, A., et al., *Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers*. *Br J Cancer*, 2021. **124**(4): p. 686-696.
134. Campanella, G., et al., *Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images*. *Nat Med*, 2019. **25**(8): p. 1301-1309.
135. Pantanowitz, L., et al., *An artificial intelligence algorithm for prostate cancer diagnosis in whole slide images of core needle biopsies: a blinded clinical validation and deployment study*. *Lancet Digit Health*, 2020. **2**(8): p. e407-e416.
136. Torre, L.A., et al., *Ovarian cancer statistics, 2018*. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(4): p. 284-296.
137. McCluggage, W.G., *My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas*. *J Clin Pathol*, 2008. **61**(2): p. 152-63.
138. Sukumaran, R., et al., *Role of frozen section in intraoperative assessment of ovarian masses: a tertiary oncology center experience*. *Indian J Surg Oncol*, 2014. **5**(2): p. 99-103.
139. Brun, J.L., et al., *Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors*. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. **199**(3): p. 244.e1-7.
140. Shen, H., et al., *Factors Influencing the Discordancy Between Intraoperative Frozen Sections and Final Paraffin Pathologies in Ovarian Tumors*. *Frontiers in Oncology*, 2021. **Volume 11 - 2021**.
141. Tempfer, C.B., et al., *Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature*. *Gynecol Oncol*, 2007. **107**(2): p. 248-52.

142. Du, Y., et al., *Ultrasound-based deep learning radiomics model for differentiating benign, borderline, and malignant ovarian tumours: a multi-class classification exploratory study*. BMC Med Imaging, 2024. **24**(1): p. 89.
143. Wang, H., et al., *Application of Deep Convolutional Neural Networks for Discriminating Benign, Borderline, and Malignant Serous Ovarian Tumors From Ultrasound Images*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 770683.
144. Cetera, G.E., et al., *Artificial Intelligence in the Management of Women with Endometriosis and Adenomyosis: Can Machines Ever Be Worse Than Humans?* Journal of Clinical Medicine, 2024. **13**(10): p. 2950.
145. Jiang, J., et al., *Digital Pathology-based Study of Cell- and Tissue-level Morphologic Features in Serous Borderline Ovarian Tumor and High-grade Serous Ovarian Cancer*. J Pathol Inform, 2021. **12**: p. 24.
146. Litjens, G., et al., *A survey on deep learning in medical image analysis*. Med Image Anal, 2017. **42**: p. 60-88.