

Over tümörleri: Genel, cerrahi ve onkolojik özellikler

Elif ALTINAY KIRLI*, Saniye EKİNCİ**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Öz

Çocukluk çağı jinekolojik kitlelerin çoğu over kaynaklıdır ve bu lezyonların yaklaşık %10'u malign karakterdedir. En sık rastlanan over tümörleri germ hücre kökenlidir. Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi sonucu seçilmiş olgularda organ koruyucu yaklaşımla tümör cerrahisinin basamakları eksiksiz olarak tamamlanabilir ve tümörün histolojik özelliklerine göre düzenlenecek medikal tedavi ile çocukluk çağı over tümörlerinde sağ kalım oranı yüksek, doğurganlığın korunması kabul edilir düzeyde tutulabilir.

Anahtar kelimeler: Malign over tümörü, adolesan, over koruyucu cerrahi

Abstract

Ovarian tumors: General, surgical and oncological aspects

Most of gynaecological malignancies originate from ovaries, and nearly 10 % of them are malignant tumors. Germ cell tumors are the most common histological type among malignant ovarian tumours. Stages of ovary sparing surgery can be achieved fully in cases selected based on the evaluation of preoperative radiological imaging and tumour markers, and medical treatment based on histological characteristics of tumour can sustain high rates of survival, and acceptable levels of fertility.

Keywords: Malignant ovary tumor, adolescent, ovary sparing surgery

Genel bilgiler

Jinekolojik maligniteler tüm çocukluk çağı kanserlerinin %2'sini oluşturmaktadır. Beş yaş altında ender olarak malign over lezyonu saptanmakla birlikte, 15 yaş altı çocuklarda over tümörü görülme sıklığı 2,6/100.000 olarak bildirilmiştir⁽¹⁾. Over dokusu 50 ayrı kitlesel oluşumun gelişebileceği karmaşık embriyolojik, histolojik ve fizyolojik özelliklere sahiptir. Çocukluk çağı ve erişkin dönem over dokusunun aynı histolojik dağılımı göstermemesi nedeniyle erişkinlerde epitelyal hücreli tümörlere, çocuklarda ise germ hücreli tümörlere rastlanmaktadır⁽²⁾. Bu farklılıklar nedeni ile çocukluk çağı over malignitelerinin patofizyolojisinde rol oynayan etmenler erişkinlerde görülen hormonal ve yaşam koşullarına bağlı etmenler gibi açık değildir. Bunun sonucu olarak, erişkinlerde kanserden korunmak için alınan önlemler çocukluk çağı için geçerli kabul edilmemektedir. Peutz-Jeghers sendromu, Maffucci sendromu, Ollier hastalığı, Chediak Higashi sendromu gibi bazı hastalıklarla birlikte

over kitleleri görülebilir⁽³⁾. Son yıllarda çocuklarda meme-over kanseri ilişkili BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı gen mutasyonu üzerinde durulmaktadır. Otozomal dominant geçişli bu mutasyona sahip bireylerde over kanseri gelişme olasılığı %60'tır. Genetik çalışmalarla mutasyon durumunun belirlenmesi erken tanı koyulması ve takip sürecinin planlanması açısından önem taşımaktadır^(4,5).

Çocukluk çağı over tümörleri epitelyal hücreli, germ hücreli ve seks kord stromal tümörler olarak 3 ana grupta değerlendirilir⁽¹⁾. Bu gruplar dışında ender olarak hematolojik malignitelerin metastazlarına bağlı tutulumlar görülebilir. Bu olgularda sağkalım uygulanan cerrahiden çok kemoterapinin (KT) etkinliğine bağlıdır⁽⁶⁾. Over tümörlerinin alt gruplarının ve özelliklerinin bilinmesi ameliyat öncesi öngörü kazanılması, evreleme ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır (Tablo 1).

Over tümörlerinde genel klinik bulgular, süreğen karın ağrısı, karın şişliği ve ağrısız, hareket eden kitlenin ele gelmesidir (Resim 1). Kitle bütünlüğünün bozulması, kanama veya torsiyon nedeni ile akut karın bulguları görülebilir. Bası etkisine bağlı olarak ortaya çıkan idrar birikmesi, iştahsızlık, kusma ikincil

Alındığı tarih: 21.06.2016

Kabul tarihi: 21.07.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Elif Altınay Kırılı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul
e-mail: dr.elif@gmail.com

bulgulardır. Hormon salgılayan tümörlerde boyuttan bağımsız olarak erken puberte, virilizasyon, menstürasyon bozuklukları gibi endokrin sorunlar gözlenebilir⁽³⁾. Over kitlesinin malign/benign ayırımını yapmak tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde en önemli basamaktır. Bu nedenle radyolojik ve laboratuvar incelemelerinin eksiksiz yapılması önem taşımaktadır. Radyolojik araştırma için ilk basamak düz karın radyogramı ve ultrasonografi (USG) incelemesidir. USG over boyutu ve overde lezyonun varlığı hakkında bilgi verir. Kalın, düzensiz kist duvarı yapısı, kalın bölme, 2 santimetreden daha büyük solid yapı, papiller uzanımların varlığı olası bir malign süreci temsil etmekte olabilir. Östrojen üreten tümörlerde endometrium kalınlığında artış saptanabilir. Patolojik sürecin ve yayılımının, pelvik anatominin aydınlatılması için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmaları gibi ileri görüntüleme incelemelerinin yapılması zorunludur^(2,7).

Tablo 1. Over tümörleri ve tümör belirteçleri⁽³⁾.

Over Tümörleri	Tümör Belirteçleri			
	CA-125	α -FP	β -HCG	İnhibin
Germ hücreli tümörler				
Disgerminom	+/-	-	+/-	-
Yolk sak tümör	+/-	+	-	-
Koriyokarsinom	+/-	-	+	-
Embriyonal karsinom	+/-	+/-	+/-	-
İmmatür teratom	+/-	+/-	-	-
Miks germ hücreli tümör	+/-	+/-	+	-
Epitelyal-stromal tümörler				
Seröz karsinom	+	-	-	-
Müsinöz karsinom	+/-	-	-	+
Seks kord stromal tümörler				
Granüloza hücreli tümör	+/-	-	-	+
Sertoli-Leydig hücreli tümör	+/-	+/-	-	+



Resim 1. Over kitlesi çocuğun ameliyat masasında yandan görüntüsü. Pelvisten yukarı doğru uzanan karın içi kitlesi.

Over tümörleri tanı ve takipte kullanılacak serumda, immünohistokimyasal olarak tümör dokusunda saptanabilecek protein yapıda tümör belirteçleri ve hormonlar salgılamaktadır (Tablo 1). Bu belirteçlerin ameliyat öncesi dönemde değerlendirilmesi tanı koyulmasında, malignite durumunda ise takip için bazal değerler saptanması açısından önemlidir. Alfa-fetoprotein (α -FP) yolk saktan kaynaklanan tümörlerde pozitif olarak saptanır. Yaşamın ilk yıllarında fizyolojik olarak yüksek olduğu göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır. Yarılanma ömrünün 5-7 gün olması nedeni ile tedavinin değerlendirilmesinde ve takipte kullanılır. Beta-HCG (β -HCG) plasental sinsityotrofoblastlardan salınır ve 100 ng/ml üzerinde saptanması patolojiktir. Yarılanma ömrü 20-30 saattir. Laktat dehidrogenaz ise nonspesifik bir tümör belirteçidir, yükselmesi patolojik hücre çoğalması ile ilişkilidir. Serum kanser antijen 125'in (CA-125) menarş öncesi maligniteyi göstermede yetersiz olduğu düşünülse de, epitelyal over kanseri için en iyi tümör belirteçidir ve 35 U/mL'den yüksek olması patolojik kabul edilir⁽⁸⁻¹⁰⁾.

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Germ hücreli tümörler çocukluk ve ergenlikte sıklıkla rastlanan malign over tümörleridir. Primordial germ hücrelerinin kök hücre yapısı nedeni ile çok çeşitli tümörler gelişebilmektedir. Farklılaşma derecesi ve dokunun içerdiği hücresel bileşenlere göre germ hücreli tümörler alt gruplara ayrılır. En sık rastlanan histolojik alt grup disgerminomdur. Bunu sırası ile immatür teratom ve yolk sak tümörü izler. Koriyokarsinom, embriyonal karsinom ve poliembriyom diğer tiplerdir. Karma tiplerde en sık bileşim disgerminom ve yolk sak tümörü birlikteliğidir⁽¹¹⁾.

Disgerminom

Disgerminomlar over tümörlerinin %31'ni oluşturan solid, kapsüllü, büyük boyutlara ulaşabilen, lenf düğümü tutulumu ve asit oluşumuna neden olabilen kitlerdir. İki taraflı olarak saptanabilirler. Saf disgerminomlar yalnızca LDH, karma formlar ise β -HCG, CA-125 gibi belirteçler salgılayabilir. Disgerminoma hiperkalsemi gibi paraneoplastik sendromlar eşlik edebilir ve bu metabolik dengesizlik kitlenin çıkarılmasından kısa süre sonra düzelir⁽³⁾.

Endodermal sinüs tümörü

Aynı zamanda yolk sak tümörü olarak adlandırılan endodermal sinüs tümörü ikinci sıklıkla rastlanan malign over tümörüdür. Multipotent primitif endoderm içeren primer yolk saktan kaynaklanmaktadır, bu nedenle α -FP yüksekliği karakteristiktir. Bu tümör tek başına bulunabilir veya karma bir formun bileşeni olabilir, tanı anında uzak organ metastazı saptanabilir ⁽¹²⁾.

Embriyonal karsinom

Embriyonal karsinom ender bir over tümörüdür ve genel olarak karma formların bir bileşenidir. Poliembriyom alt tipi α -FP ve β -HCG üretebilir ve ergenlik öncesi dönemde puberte prekoksya, ergenlikten sonra ise menstürasyon bozukluklarına yol açabilir ^(3,12).

Koriyokarsinom

Koriyokarsinom salt olarak ender rastlanır. Östrojen üretimi ve tümöral dokudan salgılanan gonadotropin etkisiyle over dokusundan östrojen salgısını artırarak puberte prekoksya neden olur. Büyük, nodüler, kolay parçalan, oldukça malign davranışlı bir tümördür ^(3,12).

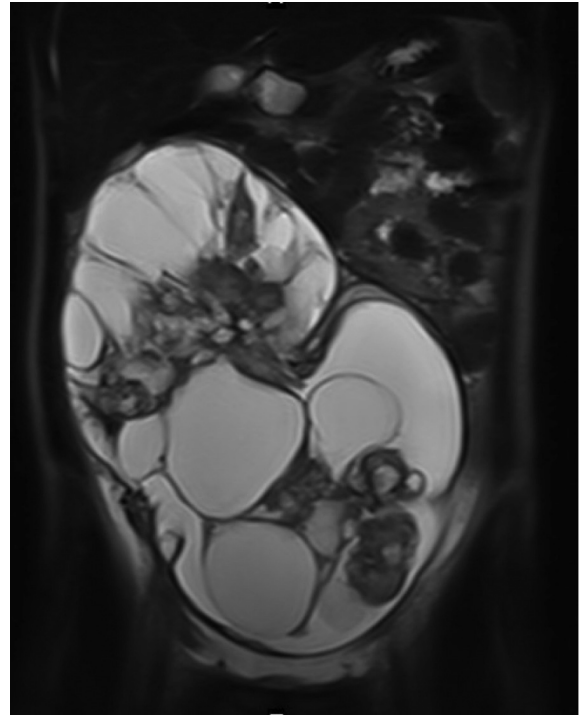
Gonadoblastom

Gonadoblastom sıklıkla disgenetik gonad zemininde gelişir. En sık saptanan karyotipler 46XY veya 45X/46XY'dir. Gonadoblastom genel olarak germ hücrelerinden, Sertoli ve granüloza hücreleri benzeri hücrelerden oluşur. Ancak bir bölümünde Leydig hücrelerine benzeyen stromal hücreler de yer alabilir. Tümörün davranışını malign bileşen belirlemektedir. Androjen üretimi nedeni ile virilizasyona neden olabilir. Kromozom anomalisi nedeni ile takipte olan hastalarda sıklıkla erken dönemde saptanırlar. Bu tümör erken dönemde invazyon yaptığı için, gecikmeden ve karşı gonad dokusu da değerlendirilip, gerekirse her iki overe de cerrahi uygulanmalıdır ⁽¹³⁾.

Teratomlar

Teratomlar sık rastlanan over kitleleridir ve üç germ yaprağından da oluşmaktadır. Çocukluk çağında teratom içerisinde malignite gelişmesi ender bir durumdur ve ana germ hücrelerinden çok, teratomatöz bileşenlerden ortaya çıkmaktadır.

Matür teratomların malignite eğilimleri yoktur ve genellikle kistik yapıdadır (Resim 2, 3). En sık rastlanan over tümörü olarak bilinirler ve iki taraflı olma özelliğine sahiptirler. Doğurganlığın korunabilmesi için özellikle bilateral olguların sağaltımında over koruyucu cerrahi yeğlenmelidir ⁽¹⁴⁾. İmmatür teratom, immatür nöroepitelyal dokular içermesi nedeni ile diğer teratomlardan farklıdır, ancak malign teratomların bir bileşeni olarak da ortaya çıkabilir. İmmatür nöroepitelyumun miktarı temel alınarak gruplanır ⁽³⁾. Geçmişte immatür teratomlar malign tümörler için uygulanan cerrahi yöntemler ve kemoterapi protokolleri ile tedavi edilirken günümüzde yapılan çalışmalarda,



Resim 2. Pelvik MR koronal kesitte, pelvisi doldurup yukarı taşmış, geniş kistik ve solid alanlar içeren dev tümöral kitle.



Resim 3. Over kaynaklı dev tümörün ameliyat sırasında görünümü.

yineleme oranının düşük olarak saptanması sonucunda, hastalar over koruyucu cerrahi uygulanarak takip edilmektedir ^(11,15,16). Dikkat edilmesi gereken nokta tümör belirteçlerinin yüksekliği durumunda malign bileşenin var olabileceğidir ve patolojik inceleme titizlikle bu yönde yapılmalıdır ⁽¹²⁾.

Germ hücreli tümörlerin cerrahi tedavisi konusunda yapılan çalışmalara göre, olguların çoğunun tek taraflı ve Evre I olması nedeniyle doğurganlık koruyucu cerrahinin uygun tedavi yaklaşımı olabileceği, ileri evre hastalık durumunda ise tedavinin daha agresif olması gerekliliği, iki taraflı salpingooforektomi yapılması durumunda bile seçilmiş olgularda uterusun korunabileceği bildirilmiştir ⁽¹⁷⁾. İki taraflı ve agresif tümörlerde iki taraflı salpingooforektomiye ek olarak uterusun çıkarılması ve tümör odaklarının temizlenmesi yerel denetimin sağlanmasında önem taşımaktadır ⁽¹²⁾. KT'ye duyarlı tümörler olmaları nedeni ile özellikle bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP protokolü) ile neoadjuvan ve adjuvan KT'nin sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Sağkalım bu tedavi şekli ile %90 oranındadır ancak hastaların izleminde KT'nin sistemik toksik etkileri ve ikincil malignitelerin gelişme riski açısından dikkatli olunması gerekmektedir ^(11,17).

SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER

Seks kord stromal tümörler ürogenital çıkıntının yüzey epitelinin altında yerleşen mezenkimal kök hücrelerinden oluşmaktadır ⁽¹⁸⁾. Hormon üretimi nedeniyle çoğunluğu erken çocukluk döneminde feminizan etki gösterirken, ergenliğe doğru androjenik etkiler daha baskın olarak görülmektedir ⁽³⁾.

Granüloza-teka hücreli tümörler

Granüloza-teka hücreli tümörler en sık rastlanan gruptur. Hastaların gonadotropin düzeylerinin düşük olmasına rağmen, serum ve idrar östrojen düzeylerinde artış görülür. Erken yaşlarda puberte prekoks, ergenlikte ise menstürasyon bozuklukları, galaktore önemli klinik bulgulardır ^(3,19). Over granüloza hücrelerinin inhibin ve antimüllerian hormon salgılaması tanı ve takipte kolaylık sağlamaktadır ⁽²⁰⁾. Çocuklarda yapılan çalışmalarda granüloza hücreli tümörlü hastaların çoğunda hastalığın erken evre olması nedeniyle takip sürelerinin daha olumlu olduğu saptanmıştır ⁽¹⁹⁾.

Sertoli-Leydig hücreli tümör

Sertoli-Leydig hücre tümörleri tüm over tümörlerinin %0,5'ini oluşturur ve androjen üretimi nedeni ile virilizasyona neden olur. Genel olarak erken tanı koyulduğu için hastalığın seyri iyidir ⁽¹²⁾. α -FP ve CA-125 tanı aşamasında yüksek bulunabilir. Testosteron seviyesinin kitlenin büyüklüğü ile ilişkisi olması nedeni ile biyolojik tanı ve takip belirteci olarak değerlendirilmelidir. Yaklaşım düşük evreli hastalıkta koruyucu cerrahi olarak belirlenmiştir. Ancak iki taraflı hastalıkta, kötü farklılaşmış veya bütünlüğü bozulmuş kitle varlığında daha agresif cerrahiler ile sağaltım yapılmalıdır ⁽³⁾.

EPİTELYAL TÜMÖRLER

Overin yüzey epitelinden oluşan tümörler tüm çocukluk çağı over kitlelerinin %15'ini oluşturmaktadır. Bu grubun yarısını benign histolojili kitleler oluşturmaktadır ve çocukluk çağında en sık rastlananlar müsinöz ve seröz histolojik tiplerdir. Malign tiplerden kistadenokarsinom çok ender saptanır ve kötü seyirlidir. Sitolojik incelemede hücresel atipi, yüksek mitotik indeks ve epitel hiperplazisi saptanan, ancak stromal invazyon görülmeyen tümörler "sınırdan" olarak değerlendirilir ve bu tümörler düşük malignite potansiyeline sahip olduğu halde tanı anında peritoneal yüzeylerde tümör odakları bulunabilir. Çocukluk çağı epitelial over tümörü sayısının düşük olması nedeni ile tedavi protokolleri genellikle erişkin dönem kitleleri temel alınarak hazırlanmıştır ve az invazif cerrahiler önerilmemektedir ^(12,21). Cerrahinin sakatlayıcı olmayacağı düşünülen olgularda salpingooforektomi ve şüpheli bölgelerden biyopsi alınması ilk cerrahi seçenek olarak belirtilmiştir. Uterusun ve mesanenin korunması, iki taraflı salpingooforektomi gibi agresif cerrahilerden kaçınılması, bunun yerine biyopsi alınması, KT ve geciktirilmiş cerrahinin erişkin protokolleri ile uyumlu olarak uygulanması önerilmektedir ^(17,21).

EVRELEME ve CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Güncel protokollerde prepubertal saptanan over kisteleri için 5 cm, puberte sonrası 8 cm boyutunda lezyonlar için, görüntülemelerde malignite veya torsiyon bulgusu yoksa torsiyon olasılığı göz önünde bulundurularak takip edilmesi önerilmektedir. Lezyona eşlik eden dirençli karın ağrısı, torsiyon bulguları, hid-

ronefroz gibi diğer sistem bulguları, görüntüleme malignite şüphesi, tümör belirteçlerinin yüksekliği, takipteki kistin gerilememesi veya büyümeye devam etmesi ve hormon üretimine ikincil bulguların varlığı cerrahi endikasyonlar olarak belirlenmiştir. Cerrahinin hedefi tümör dokusunun çevre organlara ve olabiliyorsa doğurganlığa zarar vermeksizin çıkarılmasıdır⁽⁷⁾. The Children Oncology Group tarafından oluşturulan rehber eşliğinde yapılacak cerrahi evreleme, adjuvan KT'nin belirlenmesi için önem taşımaktadır (Tablo 2). Bu kılavuz karın içi asit veya peritoneal yıkamadan sitolojik inceleme için örnek alınmasını, tüm peritoneal yüzeylerin incelenmesi ve patolojik görünümdeki dokulardan örneklemeyi, retroperitoneal lenf düğümlerinin değerlendirilmesi ve gerekli görülürse örneklemesi yapılmasını, omentum örneklemesini, karşı overden gerekli görülürse örneklemesi yapılmasını ve etkilenen overin çıkarılmasını içermektedir⁽²²⁾. Bu sistemin uygulanmadığı olgularda evrelemenin doğru yapılabilmesi sonucu tedavide aksaklıklar olabileceği gösterilmiştir. En çok atlanan basamağın ise periton yüzeyinin değerlendirilmesi olduğu tespit edilmiştir⁽²²⁾. Genel olarak bakıldığında over tümörü cerrahisinde birçok noktanın aydınlatıldığı görülmektedir ancak hala cerrahileri zorlayan noktalar vardır. Bunlardan bir tanesi; ameliyat öncesi yapılan çalışmalarda kitlenin yapısı hakkında net bilgi elde edilemediği durumlarda cerrahi ile eşzamanlı patolojik değerlendirme gereksinimi doğabilmesidir. Ancak alınan dokudaki hücre tipinin frozen biyopsiler ile tanımlanma olasılığı kitle boyutu arttıkça azalmaktadır. Bu nedenle ayrıntılı patolojik inceleme sonuçları görülmeksizin kitle hakkında karar verilmesi yanıltıcı olabilir⁽²²⁾. Over kisti ön tanısı ile yapılan kistektomilerde patolojik tanının malignite yönünde olması da ayrı bir sorun olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda yineleme riski ve evrenin yük-

selmesi gibi olumsuzluklar ile karşılaşmaktadır. Büyük over kisti ve malign over kitlelerinde laparoskopik cerrahinin yeri ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Ameliyat sırasında kitle bütünlüğünün bozulması riski ve cerrahi evreleme sırasında doğrudan değerlendirme ve lenf düğümlerinin incelenmesi için elle incelemeye gereksinim duyulması nedeniyle az invazif cerrahiler over tümörü cerrahisinde kuşkuyla karşılanmaktadır. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalarda ameliyat sırasında kitlenin parçalanmasının yineleme riskini arttırmadığına ilişkin sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmaların kısıtlılığı, uzun dönem sonuçlar konusunda yeterli veri bulunmaması ve tüm çocuk hasta toplulukları içinde, malign özellikte over kitlesi bulunan hasta sayısının göreceli olarak az olmasıdır^(23,24). Bu nedenle, kitlenin laparoskopi rehberliğinde vücut dışına çıkarılması gibi karma yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemlerden en dikkat çeken, 5 cm'lik Pfannenstiel kesiyle kitlenin yerinin belirlenmesi, kitlenin endobag ile çevrelenmesi ve yapıştırılması sonrasında bir iğne ile kistin boşaltılması, ardından vücut dışına alınarak kistektomi veya ooforektominin tamamlanmasıdır⁽⁷⁾. Üzerinde durulan bir diğer konu, over tümörü cerrahisinin hormon profiline etkisidir. Geçmişte doğurganlık oranlarının değişmediği ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte, son zamanlarda tek overin çıkarıldığı olgularda ilerleyen yıllarda folikül uyarıcı hormonun arttığı, antimüllerian hormonun azaldığı gösterilmiştir. Ancak hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle erken menopoz ve doğurganlık oranı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır⁽⁷⁾.

Sonuç

Çocukluk ve ergenlik çağında over kitlelerinde malignite olasılığı düşüktür. Ameliyat öncesi değerlendirmede görüntülemenin yanı sıra tümör belirteçlerinin ve hormon düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir. Evrelemenin cerrahi olarak yapılması nedeniyle, ameliyat sırasında, rehberlere uygun olarak veri toplanması, evrenin doğru değerlendirilmesi ve sonrasındaki KT ve izlem planının yapılması açısından önemlidir. Doğurganlığı koruyucu cerrahinin olması olmadığı ileri evre hastalıkta tümörün histolojisine göre uygulanacak KT sonrası daha agresif cerrahiler ile sağaltımın sağlanması hedeflenmektedir. Günümüzün şartlarında çocukluk çağı over tümörlerinde sağaltım oranları yüksektir, doğurganlık oranı ile ilgili bilgi için kapsamlı çalışmalar planlanmalıdır.

Tablo 2. Çocuk Onkoloji Grubu germ hücreli tümör evrelemesi⁽³⁾.

Evre	Hastalığın Yaygınlığı
I	Over ile sınırlı (periton değerlendirmesi negatif), overlerin dışında yayılım ile ilgili klinik radyolojik veya histolojik bulgular yok (Gliomatozis bulunması evreyi arttırmaz.)
II	Mikroskobik kalıntı, periton değerlendirmesi negatif (Gliomatozis bulunması evreyi arttırmaz.)
III	Lenf düğümü tutulumu (metastatik nodül), gözle görülür kalıntı veya yalnızca biyopsi, organ tutulumu (omentum, bağırsak, mesane), periton değerlendirmesi pozitif
IV	Uzak metastaz, karaciğer dahil

Kaynaklar

1. Peroux E, Franchi Abella S, Sainte-Croix, et al. Ovarian tumors in children and adolescents: A series of 41 cases. *Diagn Interv Imaging* 2015;96:273-282. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.07.001>
2. Lucchetti MC. Ovarian tumours: General approach and balance between risk of unnecessary surgery and oncological risk. *Paediatr Child Health* 2009;19:S163-S167. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2009.08.011>
3. Allmen DV. Ovarian Tumors. in Coran A, Caldamone A, Adzick, NS, Kurummel MT, Laberge MJ, Shamberger R (eds): *Pediatric Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 2012, pp.529-548. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-07255-7.00039-8>
4. Brookfield KF, Cheung MC, Koniaris LG, et al. A population-based analysis of 1037 malignant ovarian tumors in the pediatric population. *J Surg Res* 2009;156:45-49. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.03.069>
5. Seeber B, Driscoll D. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: Should we test adolescents? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:161-167. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2004.03.042>
6. Chong AL, Ngan BY, Weltzman S, et al. Anaplastic large cell lymphoma of the ovary in a pediatric patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:702-704. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181acd82b>
7. Oelschläger AME, Gow KW, Morse CB, et al. Management of large ovarian neoplasms in pediatric and adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29:88-94. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2014.07.018>
8. Perlman EJ, Fritsch MJ. The female reproductive system. in Stocker JT, Dehner LP (eds): *Pediatric Pathology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp.920-938.
9. Medeiros LR, Rosa DD, Rosa MI, et al. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:99-105. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.08.011>
10. Stankovic Z, Djuricic S, Djukic M, et al. Epithelial ovarian tumors and CA 125 in premenarchal girls. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;6:597-599.
11. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Outcomes of pediatric and adolescent girls with malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2015;137:418-422. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.054>
12. Von Allmen D. Malignant lesions of the ovary in childhood. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:100-105. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2005.01.005>
13. Coyle D, Kutasy B, Suyin KH, et al. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: A 16-year experience. *J Pediatr Urol* 2016;e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.02.009>
14. Özcan R, Kuruoğlu S, Dervişoğlu S, et al. Ovary-sparing surgery for teratomas in children. *Pediatr Surg Int* 2012;3:223-237.
15. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-2143.
16. Marina N, Fontanesi J, Kun L, et al. Treatment of childhood germ cell tumors. Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. *Cancer* 1992;70:2568-2575. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19921115\)70:10<2568::AID-CNCR2820701028>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19921115)70:10<2568::AID-CNCR2820701028>3.0.CO;2-1)
17. Baert T, Storme N, Nieuwenhuysen VE, et al. Ovarian cancer in children and adolescents: A rare disease that needs more attention. *Maturitas* 2016;88:3-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.03.003>
18. Raafat F, Klyis H, Rylance G. Juvenile granulosa cell tumor. *Pediatr Pathol* 1990;10:617-623. <https://doi.org/10.3109/15513819009067150>
19. Koksall Y, Reisli I, Gunel E, et al. Galactorrhea-associated granulosa cell tumor in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:101-106. <https://doi.org/10.1080/08880010490272966>
20. Gerts I, Vergote I, Neven P, et al. The role of inhibin B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:847-855. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a702d1>
21. Virgone C, Alaggio R, Dall'Igna P, et al. Epithelial tumors of the ovary in children and teenagers: A prospective study from the Italian TREP project. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28:441-446. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2014.12.010>
22. Madenci AL, Levine BS, Laufer MR, et al. Poor adherence to staging guidelines for children with malignant ovarian tumors. *J Pediatr Surg* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.03.015>
23. Yousef Y, Pucci V, Emil S. The relationship between intraoperative rupture and recurrence of pediatric ovarian neoplasms: Preliminary observations. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29:111-116. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2015.08.002>
24. Savasi I, Lacy JA, Gerstly JT, et al. Management of ovarian dermoid cysts in the pediatric and adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22:360-364. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2008.12.008>