



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

**HİGH GRADE SERÖZ OVER KANSERİNDE  
PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSİN  
PROGNOSTİK ÖNEMİ VE DİĞER PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Zeynep Cansu ALADAĞ  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ**

**ADANA-2023**



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**HİGH GRADE SERÖZ OVER KANSERİNDE  
PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSİN  
PROGNOSTİK ÖNEMİ VE DİĞER PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Zeynep Cansu ALADAĞ  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ**

**ADANA-2023**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda ve eğitimim boyunca benden desteğini, ilgisini ve sabrını esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e, asistanlık eğitim sürecinde eğitimime katkıda bulunan bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım; emekli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY ve emekli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Turan ÇETİN'e, sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, sayın Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a, sayın Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR'e, sayın Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, sayın Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, sayın Prof. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a, sayın Doç. Dr. Ganim KHATİB'e, sayın Doç. Dr. Mete SUCU'ya, sayın Doç. Dr. Mustafa KAPLANOĞLU'na, eğitim ve tez sürecim boyunca bilgileri ile ışık tutan Prof. Dr. Semra PAYDAŞ'a, eğitimim süresince gece gündüz birlikte çalıştığım, bana öğrettikleri tecrübeleri ve her türlü destekleri için perinatoloji ve jinekolojik onkoloji yan dal araştırma görevlisi uzman doktorlarına, beraber çalıştığım bütün asistan ve intern doktor arkadaşlarıma, bütün hemşirelerimize ve diğer sağlık personellerimize, hayatım boyunca desteğini hep arkamda hissettiğim babam Mansur ALADAĞ'a, annem Tezcan ALADAĞ'a, kardeşim Merve'ye ve tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Cansu ALADAĞ

Ocak-2023

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                                  | I   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                              | II  |
| TABLolar LİSTESİ.....                                                          | IV  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                                         | V   |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                                                      | VI  |
| ÖZET .....                                                                     | VII |
| ABSTRACT.....                                                                  | IX  |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                                         | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                        | 2   |
| 2.1. Over Kanseri.....                                                         | 2   |
| 2.1.1. İnsidans, Epidemiyoloji .....                                           | 2   |
| 2.1.2. Histopatoloji, Patogenez .....                                          | 2   |
| 2.1.3. Over Kanseri Risk Faktörleri.....                                       | 3   |
| 2.1.4. Over Kanseri Etiyopatogenez .....                                       | 4   |
| 2.1.5. Semptom ve Bulgular .....                                               | 5   |
| 2.1.6. Tanı ve Değerlendirme .....                                             | 5   |
| 2.1.6.1. İlk Değerlendirme .....                                               | 5   |
| 2.1.6.2. Serum biyobelirteçleri.....                                           | 6   |
| 2.1.6.3. İleri Değerlendirme.....                                              | 7   |
| 2.1.6.4. Metastatik Over Kanseri .....                                         | 8   |
| 2.1.6.5. Cerrahi Değerlendirme .....                                           | 9   |
| 2.1.7. Evreleme .....                                                          | 9   |
| 2.1.8. Over Kanseri Tarama Yöntemleri.....                                     | 10  |
| 2.1.9. Primer Over Kanseri Tedavisi .....                                      | 11  |
| 2.1.10. Prognoz .....                                                          | 13  |
| 2.1.11. Tedavi sonrası gözetim .....                                           | 13  |
| 2.1.12. Nüks .....                                                             | 14  |
| 2.2. Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) ve Diğer İnflamatuvar Markerlar ..... | 14  |
| 3. MATERYAL ve METOD .....                                                     | 16  |
| 4. BULGULAR.....                                                               | 20  |

|                                                            |           |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1. Hastalara Ait Parametrelerin İncelenmesi .....        | 20        |
| 4.2. PNI Değerinin Tanısal Test Performansının İncelenmesi |           |
| 266                                                        |           |
| 5. TARTIŞMA .....                                          | 20        |
| 6.                                                         | SONUÇLAR  |
| 544                                                        |           |
| 7.                                                         | KAYNAKLAR |
| 555                                                        |           |



## TABLÖLER LİSTESİ

| <u>Tablo No</u>                                                                          | <u>Sayfa No</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Tablo 1. FIGO 2014 over kanseri evreleme tablosu.....                                    | 10              |
| Tablo 2. SCS (Cerrahi zorluk skorlaması).....                                            | 17              |
| Tablo 3. Fagotti ve Modifiye Fagotti Skoru.....                                          | 18              |
| Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri .....                                         | 20              |
| Tablo 5. Laboratuvar bulguları.....                                                      | 22              |
| Tablo 6. Prognozu etkileyebilecek diğer parametreler .....                               | 23              |
| Tablo 7. Klinik ve prognozla ilgili özellikler.....                                      | 23              |
| Tablo 8. Mortaliteye göre Ca-125, NLR ve PLR değerlerinin tanısal test performansı ..... | 25              |
| Tablo 9. PNI değeri ile Ca-125, NLR ve PLR değerleri arasındaki ilişki .....             | 25              |
| Tablo 10. Mortaliteye göre PNI değerinin tanısal test performansı .....                  | 26              |
| Tablo 11. PNI değerinin diğer parametreler ile arasındaki ilişki.....                    | 27              |
| Tablo 12. PNI azalmasına etki eden faktörler .....                                       | 29              |
| Tablo 13. Hastaların total sağkalım bulguları.....                                       | 30              |
| Tablo 14. Total sağkalım ile ilgili parametreler .....                                   | 30              |
| Tablo 15. Mortaliteye etki eden faktörler .....                                          | 38              |
| Tablo 16. Hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım bulgular .....                      | 39              |
| Tablo 17. PFS ile ilgili parametreler .....                                              | 39              |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Şekil No

### Sayfa No

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Yaşayan ve exitus olan hastaların yaş aralığına göre dağılımları .....                             | 21 |
| Şekil 2. CA 125, NLR ve PLR değerlerinin tanısal test performansı .....                                     | 24 |
| Şekil 3. PNI değeri ile NLR ve PLR değerleri arasındaki ilişki .....                                        | 25 |
| Şekil 4. PNI değerinin tanısal test performansı .....                                                       | 26 |
| Şekil 5. Total sağkalım süresi.....                                                                         | 29 |
| Şekil 6. Hastaların yaşları ile OS arasındaki farklılığın grafiği.....                                      | 32 |
| Şekil 7. Hastaların menopoiz durumu ile OS arasındaki farklılığın grafiği .....                             | 32 |
| Şekil 8. Hastaların parite ile OS arasındaki farklılığın grafiği .....                                      | 33 |
| Şekil 9. Hastaların komorbidite varlığı ile OS arasındaki farklılığın grafiği .....                         | 33 |
| Şekil 10. Hastaların ASA skoru ile OS arasındaki farklılığın grafiği.....                                   | 34 |
| Şekil 11. Hastaların PNI değeri (cut-off:44,6) ile OS arasındaki farklılığın grafiği.....                   | 34 |
| Şekil 12. Hastaların operasyon sırasında asit varlığı bulguları ile OS arasındaki farklılığın grafiği ..... | 35 |
| Şekil 13. Hastaların SCS değeri ile OS arasındaki farklılığın grafiği .....                                 | 35 |
| Şekil 14. Hastaların sitolojisi ile OS arasındaki farklılığın grafiği .....                                 | 36 |
| Şekil 15. Hastaların nüks bulguları ile OS arasındaki farklılığın grafiği .....                             | 36 |
| Şekil 16. Hastaların evre bulguları ile OS arasındaki farklılığın grafiği .....                             | 37 |
| Şekil 17. Hastaların PNI (cut-off:48,8) değeri ile OS arasındaki farklılığın grafiği.....                   | 37 |
| Şekil 18. Hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım bulgularının grafiği.....                              | 38 |
| Şekil 19. Hastaların yaşları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği.....                                    | 40 |
| Şekil 20. Hastaların menopoiz durumu ile PFS arasındaki farklılığın grafiği .....                           | 41 |
| Şekil 21. Hastaların parite bulguları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği .....                          | 41 |
| Şekil 22. Hastaların komorbidite varlığı ile PFS arasındaki farklılığın grafiği .....                       | 42 |
| Şekil 23. Hastaların ASA skoru ile PFS arasındaki farklılığın grafiği.....                                  | 42 |
| Şekil 24. Hastaların PNI (Cut-Off:44,6) ile PFS arasındaki farklılığın grafiği .....                        | 43 |
| Şekil 25. Hastaların operasyon sırasında asit varlığı bulguları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği..... | 43 |
| Şekil 26. Hastaların SCS değeri ile PFS arasındaki farklılığın grafiği.....                                 | 44 |
| Şekil 27. Hastaların sitoloji bulguları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği .....                        | 44 |
| Şekil 28. Hastaların evre bulguları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği.....                             | 45 |
| Şekil 29. Hastaların PNI (cut-off:48,8) değeri ile PFS arasındaki farklılığın grafiği.....                  | 45 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|              |                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ASA</b>   | : Amerika Anesteziyoloji Derneği                                                    |
| <b>BSO</b>   | : Bilateral Salpingo-Ooferektomi                                                    |
| <b>BT</b>    | : Bilgisayarlı Tomografi                                                            |
| <b>ESGO</b>  | : European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for Ovarian Cancer Surgery |
| <b>EOK</b>   | : Epitelyal Over Kanseri                                                            |
| <b>FIGO</b>  | : The International Federation of Gynecology and Obstetrics                         |
| <b>LMR</b>   | : Lenfosit Monosit Oranı                                                            |
| <b>MRI</b>   | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                     |
| <b>NACT</b>  | : Neoadjuvan Kemoterapi                                                             |
| <b>NLR</b>   | : Nötrofil Lenfosit Oranı                                                           |
| <b>OKS</b>   | : Oral Kontraseptif                                                                 |
| <b>OS</b>    | : Total Sağkalım                                                                    |
| <b>PCI</b>   | : Peritoneal Cancer Index                                                           |
| <b>PET</b>   | : Pozitron Emisyon Tomografi                                                        |
| <b>PFI</b>   | : Platinsiz Aralık                                                                  |
| <b>PFS</b>   | : Progresyonsuz Sağkalım                                                            |
| <b>PIH</b>   | : Pelvik İnflamatuvar Hastalık                                                      |
| <b>PKOS</b>  | : Polikistik Over Sendromu                                                          |
| <b>PLR</b>   | : Platelet Lenfosit Oranı                                                           |
| <b>PNI</b>   | : Prognostik Nutrisyonel İndeks                                                     |
| <b>SCS</b>   | : Cerrahi Zorluk Skorlaması                                                         |
| <b>SII</b>   | : Sistemik immün inflamasyon indeksi                                                |
| <b>SPSS</b>  | : Statistical Package for Social Sciences                                           |
| <b>SS</b>    | : Standart Sapma                                                                    |
| <b>TAH</b>   | : Total Abdominal Histerektomi                                                      |
| <b>TAUSG</b> | : Transabdominal Ultrasonografi                                                     |
| <b>TVUSG</b> | : Transvajinal Ultrasonografi                                                       |
| <b>WHO</b>   | : Dünya Sağlık Örgütü                                                               |
| <b>VKI</b>   | : Vücut kitle indeksi                                                               |

## ÖZET

### High Grade Seröz Over Kanserinde Prognostik Nutrisyonel İndeksin Prognostik Önemi ve Diğer Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kliniğimizde high grade seröz over kanseri tanısı alan hastalarının prognozunu öngörebilmek için prognostik nutrisyonel indeks (PNI)' in prognoza olan katkısının araştırılması ve diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisinin ortaya konulmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışma; Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 2010-2020 yılları arasında high grade seröz over kanseri tanısı almış, tedavisi ve takipleri yapılan 332 hasta üzerinde yapılmıştır. Yaş aralığı, vücut kitle indeksi (VKI), menopoz durumu, parite durumu, başvuru semptomları, komorbidite varlığı, Amerika Anesteziyoloji Derneği (ASA) skorları, laboratuvar bulguları ve prognozda etkili olabileceği düşünülen preoperatif asit varlığı, Ca-125 (Kanser antijeni-125), nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, fagotti skoru, hastalığın evresi, nüks varlığı, platine direnç gösterme durumu, optimal sitoredüksiyona ulaşıp ulaşılmadığı ve PNI değeri kaydedildi. Hastaların albümin ve lenfosit değerleri kullanılarak PNI değeri hesaplandı. Prognoza etki eden diğer faktörlerle ilişkisi istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $54,6 \pm 12,1$  olup, % 65,4'ü postmenopoz dönemde idi. Hastaların %13,9'u nullipar idi. VKI ortalaması  $29,9 \pm 6,1$  olup, %38,9 unda eşlik eden komorbid hastalık mevcut idi. Preoperatif bakılan Ca-125 değeri ortalamaları  $764,7 \pm 1162,2$  olarak bulundu. Ortalama takip süresi 61,3 ay idi. Hastaların %68,1'inin 3 yıllık, %48,5'inin ise 5 yıllık sağkalımı mevcut idi.

PNI değeri ortalaması  $41,8 \pm 8,7$  olduğu saptandı. Hastaların mortalite bulgularına göre yapılan analiz sonucu PNI değerinin cut-off değeri 44,6 ve altında olması %96,84 duyarlılık ve %81,69 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü tespit edildi ( $p < 0,001$ ). PNI değeri düşük olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı düşük; mortalite oranı ise daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Postmenopoz olan hastalarda, sitoredüksiyon sonrası  $\geq 1$  cm tümör yükü bulunan hastalarda, ileri evre hastalarda, sitoloji sonucu pozitif gelenlerde, platin dirençli olgularda, asit miktarı  $>1$  litre olanlarda, Fagotti skoru yüksek olan, nüks

gözlenen ve 5 yıllık sağkalımı düşük olan hastalarda PNI değeri anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,037$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,004$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,041$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Hastaların PNI değeri ile Ca-125 değerleri arasında ters yönlü zayıf bir ilişki tespit edildi ( $p=0,026$ )

Total sağkalıma etki eden faktörler ileri yaş, menopoz, düşük PNI değeri, asit varlığı, nüks varlığı ve hastaların ileri evrede olmasıydı (sırasıyla  $p=0,013$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

Hastaların PNI değerinin 44,46 ve altında olmasının mortaliteyi 136,82 kat ( $OR=136,821$ , % 95 GA 54,6-342,4) arttırdığı tespit edildi ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** High grade seröz over kanserli hastalarda PNI'nin mortalite ile ilişkili olduğunu ve prognozu göstermede potansiyel bir marker olabileceğini gösterdik. PNI'nin prognostik potansiyeli kanıt düzeyi yüksek araştırmalar ile desteklenmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Over kanseri, High grade seröz over kanseri, Prognostik nutrisyonel indeks

## ABSTRACT

### **Prognostic Importance of Prognostic Nutritional Index in High Grade Serous Ovarian Cancer and Comparison with Other Prognostic Factors**

**Aim:** The aim of this study is to investigate the contribution of the prognostic nutritional index (PNI) to the prognosis in order to predict the prognosis of patients diagnosed with high-grade serous ovarian cancer in our clinic and to reveal its relationship with other prognostic factors.

**Materials and Methods:** This retrospective study was conducted on 332 patients who were diagnosed with high grade serous ovarian cancer, treated and followed-up at Çukurova University Balcalı Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between 2010-2020. Age range, body mass index (BMI), menopausal status, parity status, presenting symptoms, presence of comorbidity, American Society of Anesthesiology (ASA) scores, laboratory findings and presence of preoperative acid which is thought to be effective in prognosis, Ca-125 (Cancer antigen-125), neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, Fagotti Score, disease stage, presence of recurrence, platin resistance status, whether optimal cytoreduction was achieved, and PNI values were recorded. The PNI value was calculated by using the patients' albumin and lymphocyte values. The relationship with other factors affecting the prognosis was analyzed by statistical methods.

**Results:** The mean age of the patients was  $54.6 \pm 12.1$  years, and 65,4% of cases were in the postmenopausal period. 13.9% of the patients were nulliparous. The mean BMI was  $29.9 \pm 6.1$ , and 38.9% had concomitant comorbid disease. The mean preoperative Ca-125 value was  $764.7 \pm 1162.2$ . The mean follow-up period was  $61.3 \pm 38.8$  months. There was a 3-year survival of 68.1% and a 5-year survival of 48.5% of the patients.

The mean PNI value was found to be  $41.8 \pm 8.7$ . As a result of the analysis performed according to the mortality findings of the patients, it was determined that the cut-off value of the PNI value of 44.6 and below predicted mortality with a sensitivity of 96.84% and a specificity of 81.69% ( $p < 0.001$ ). 5-year survival rate is low in patients with low PNI; mortality rate was higher ( $p < 0.001$ ). PNI in postmenopausal patients, patients with tumor burden  $\geq 1$  cm after cytoreduction, advanced stage patients, positive

cytology results, platin resistant patients, patients with acidity > 1 liter, patients with high Fagotti Score, recurrence, and low 5-year survival value was found to be significantly lower (respectively  $p=0.037$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.004$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.041$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). A weak inverse relationship was found between the PNI values of the patients and their Ca-125 values ( $p=0.026$ ).

The factors affecting the mean survival were advanced age, menopause, low PNI value, presence of ascites, presence of recurrence, and advanced stage of the patients ( $p=0.013$ ,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively).

It was determined that the PNI value of the patients being 44.46 and below had an effect on mortality 136.82 times ( $OR=136.821$ , 95% CI 54.6-342.4) ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** We revealed that PNI can be a potential marker in terms of mortality and prognosis in patients with high grade serous ovarian cancer. The prognostic potential of PNI should be supported by high evidence studies.

**Keywords:** Ovarian Cancer, High Grade Serous Ovarian Cancer, Prognostic Nutritional Index

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Jinekolojik kanserlerin ortalama % 27 kadarı over kökenlidir. Over kanserlerinin % 75'i ileri evrede tanı alır ve kötü bir prognoz gösterir. Hastaların büyük bir kısmı postmenopozal dönemde tanı almaktadır. Mevcut etkili bir tarama testi bulunmadığından ve asemptomatik erken dönemde görülen herhangi bir prekürsor lezyon görülmediğinden dolayı; hastaların erken evrede tanı alması güçleşmektedir. Ayrıca bu durum, mortalite oranını da arttırmaktadır.<sup>1</sup> En sık görülen alt tipi %90 oranıyla epitelyal over kanseridir. High grade seröz karsinomlar, epitelyal over kanserleri içerisinde en yüksek oranda görülen ayrıca; en fazla morbidite ve mortalite ile ilişkili olan kanserlerdir.<sup>2</sup>

Over kanserlerinde tanı histolojik olarak konulur. Bir overin veya tubanın periton biyopsileri ya da cerrahi eksizyonu ve materyalin patolojik olarak doğrulanması ile gerçekleştirilir.<sup>3</sup> Over kanserlerinde en önemli prognostik faktör, tanı anındaki hastalığın evresidir. Erken dönemde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresi artmaktadır. Son yıllarda onkoloji alanında birçok önemli gelişme ve iyileşme olmasına rağmen, over kanserine bağlı ölüm oranında bir azalma olmamış ve henüz beş yıllık yaşam süresi %47 seviyesinde seyretmektedir. Over kanserinde, cerrahi olarak evreleme yapılır. Sınıflandırma sistemi olarak; FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2014 sınıflandırma sistemi kullanılır. Cerrahi olarak evreleme; histerektomi ve bilateral salpingooferektomiye ek olarak sitoloji, omentektomi, bilateral pelvik paraaortik lenf nodlarının alınmasını içerir.<sup>4</sup> İleri evre epitelyal over kanserlerinde güncel olarak kullanılan tedavi algoritması, primer sitoredüktif cerrahi ve cerrahi sonrası platin bazlı kemoterapi rejimi başlanmasıdır.

Bu genel bilgiler ışığında bu çalışmada amacımız; kliniğimizde high grade seröz over kanseri tanısı alan hastaların, klinik ve patolojik özellikleri ile prognostik nutrisyonel indeks (PNI) arasındaki ilişkiyi araştırmak, nutrisyonel indeksin prognostik önemini belirlemek, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve total sağkalım (OS) üzerindeki etkisi araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Over Kanserleri**

#### **2.1.1. İnsidans, Epidemiyoloji**

Over kanseri dünyada en sık görülen 2. jinekolojik kanserdir. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık 5. nedenidir.<sup>5</sup> Over kanseri görülme riski yaşla birlikte artmaktadır. 40-44 yaş grubunda yaklaşık olarak 16/100000, 50 yaşın üzerinde 35/100000, 75-79 yaş grubunda ise 54/100000 oranında görülmektedir. Ortalama bir kadının yaşamı boyunca over kanserine yakalanma riski %1,4'tür. 30 yaş altında ise epitelyal over kanseri görülme oranı oldukça düşük seviyededir.<sup>6</sup>

Son zamanlarda yapılan istatistiklere göre over kanserleri gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir. Over kanseri; Avrupa, Amerika ve İsrail'de yüksek oranda görülürken Japonya ve diğer gelişmekte olan ülkelerde düşük oranda izlenir.<sup>7</sup>

#### **2.1.2. Histopatoloji, Patogenez**

Primer over malignitelerinin %95 oranıyla çoğunluğu epitelyaldir. Diğer tipleri germ hücre veya seks kord stromal tümörlerdir. Epitelyal over kanserlerinin alt tipleri: high grade seröz, low grade seröz, endometrioid, clear cell ve müsinözdür. En sık görülen tipi seröz karsinomdur.<sup>2</sup>

Seröz, berrak hücreli ve endometrioid over karsinomları, genellikle overlerde normalde bulunmayan, örneğin fallop tüpü, müllerian inklüzyon kistleri ve endometriozis gibi dokulardan ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Müsinöz karsinomun kökeni bilinmemektedir.

Over seks kord stromal tümörleri, tipik olarak granüloza hücreleri, teka hücreleri, Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere oositleri çevreleyen özel gonadal stromaya yol açarak bölünen hücrelerden kaynaklanır.

Over germ hücreli tümörler histolojik olarak çeşitlidir, ancak ilkel germ hücresinde ortak bir kökene sahiptir.

### 2.1.3. Over Kanserleri Risk Faktörleri

Over kanseri gelişiminde iki temel hipotez öne sürülmüştür; Sürekli ovulasyon teorisine göre her ovulasyon over epitelinde tekrarlayan travmalara yol açmaktadır. Tekrarlayan travmaların da malign tranformasyona neden olduğuna inanılmaktadır. Her ovulasyonla bozulan epitel bütünlüğünün yol açtığı inflamasyon ve bu süreçte meydana gelen oksidatif stresin doku tamiri sırasında mutasyonlara neden olabileceği düşünülmektedir. Bu hipoteze kanıt olarak oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve emzirme gibi ovulasyonun baskılandığı durumlar yaşayan kadınlarda over kanseri riskinin daha az oranda görüldüğü tespit edilmiştir.<sup>8</sup>

Gonadotropin maruziyeti teorisinde ise devamlı gonadotropinlere maruziyetin over kanseri gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir.<sup>9</sup> Menopoz veya ovulasyon olaylarıyla ilişkili dolaşımdaki yüksek gonadotropin seviyelerinin over kanseri oluşumunu uyarabileceği ve neoplastik dönüşüme neden olabileceği düşünülmektedir.

**İleri Yaş:** Over kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Sporadik olarak görülen over kanserlerinde yaşla birlikte görülme sıklığı artarken herediter görülen over kanserleri daha genç yaşlarda saptanmaktadır.<sup>10</sup> 20 yaş altındaki kadınlarda over kanseri insidansı oldukça düşüktür. Bu yaş grubunda en fazla oranda görülen alt tip ise; germ hücreli tümörlerdir. 30 ve 40 yaş grubunda en sık görülen tümörler borderline tümörler, 50 yaş üzerindeki kadınlarda ise en sık görülen tümör grubu epitelyal over tümörleridir. Epitelyal over kanserleri içerisinde en sık görülen alt tip seröz over kanserleridir.<sup>2</sup>

**Erken Menarş-Geç Menopoz:** Erken yaşta menarş ve geç yaşta menopoz başlangıcı ve overleri stimüle eden ilaçların kullanılması over kanseri gelişim riskini artıran başlıca risk faktörleridir. Ovulasyonu baskılayan durumların (gebelik ve oral kontrasepsiyon) ise over kanserinden koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.

**Nulliparite:** Nullipar kadınlarda over kanseri gelişim riski 2 kat artmıştır.<sup>11</sup>

**İrk:** Beyaz ırkta, siyah ırka göre risk artmış olarak görülür.<sup>12</sup>

**İnfertilite ve fertilite tedavisi:** İnfertilite tedavisinde kullanılan ilaçların over kanseri gelişiminde risk artışına sebep olduğu düşünülmektedir. Gonadotropin seviyesini arttıran ilaçların ovulasyonu arttırarak over kanseri gelişimine yol açtığını öne süren yayınlar olmakla birlikte, son dönemde yapılan çalışmalarda fertilite tedavisi sırasında progesteron düzeylerinin yüksek kalmasının bu riskte azalma oluşturduğu belirtilmektedir.<sup>13,14</sup> Bazı çalışmalar ise infertilite tedavisi alan hastalarda artmış riskin

fertilite ilaçlarının kullanımından değil nullipariteden kaynaklandığını öne sürmektedir.<sup>15</sup>

**Asbest:** Asbestin epitelyal over kanseri gelişim riskini arttırdığını gösteren birçok yayın bulunmaktadır.<sup>16</sup>

**Sigara:** Sigara müsinöz over kanser riskini arttırırken diğer epitelyal over kanseri tipleri üzerine etkisi tespit edilememiştir.<sup>17</sup> Ancak over kanserli kadınlarda sigara kullanımı ortalama sağ kalımı azalttığı tespit edilmiştir.<sup>18</sup>

**Obezite:** Vücut kitle indeksinin (VKI) yüksek olması over kanser riskini ve mortalitesini arttırdığı tespit edilmiştir.<sup>19</sup> VKI >30 olanlarda over kanseri riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

**Polikistik Over Sendromu (PKOS):** PKOS over kanseri riskini artıran sebeplerden biridir. Bu hastalarda düşük ovulatuvar döngüye rağmen, over kanseri riskinin artmasının nedeni; overlerin sürekli olarak LH tarafından uyarılması ve artmış androjen sekresyonudur.<sup>20</sup>

**Endometriozis:** Kronik inflamasyonun endometriotik implantların neoplastik transformasyonuna yol açabileceği öne süren yayınlar bulunmakla birlikte; göreceli bir progesteron direncine yol açması ve böylece hormonun koruyucu etkilerini hafifletmesi nedeniyle risk artışına sebep olduğu düşünülmektedir. Endometriozis, en sık endometrioid ve berrak hücreli over kanseri gelişim riskini arttırır.<sup>21</sup>

**Pelvik İnflamatuar Hastalık (PIH):** Uterus, tuba ve overleri içeren belirgin bir inflamatuvar süreç olarak kendini gösterir. Sınırlı sayıda vaka kontrol çalışması PIH geçiren kadınlarda over kanser riskinin arttığını göstermektedir.<sup>22</sup>

#### 2.1.4. Over Kanserlerinde Etiyopatogenez

Ovulasyon sırasında over dokusunda oluşan travma over epitel yüzeyinde malign transformasyona neden olarak over kanser gelişimine sebep olabilmektedir. Bundan dolayıdır ki, ovulasyon sayısı ve sıklığını arttıran sebepler, over kanseri oluşma riskini arttırmaktadır. Ovulasyonu baskılayan nedenler ise over kanseri oluşma riskini azaltmaktadır. Epitelyal over kanserleri peritoneal mezotelyum ve over yüzey epitelinin malign transformasyonundan geliştiği düşünülmektedir. Epitelyal over kanserlerinin oluşumuna neden olabilecek moleküler nedenler henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Over kanserlerinin büyük bir çoğunluğu sporadik olarak oluşmakla birlikte çok az bir

kısmı kalıtsal genetik mutasyonlar nedeni ile oluşmaktadır. HER2, c-myc, K-ras, p53 tümör baskılayıcı geninin mutasyonları veya aşırı ekspresyonları sporadik over kanseri oluşumu etiyolojisinde rol oynadığını gösteren birçok yayın bulunmakla birlikte; hastalığın patogenezeine olan katkıları şu an bile bilinmezlik teşkil etmektedir.<sup>23,24</sup>

Over malignitesi gelişiminde over yüzeyindeki mezotelial hücreler değil de, tuba epitelinin sorumlu olabileceği (eksfoliasyon teorisi) bazı yayınlarda öne sürülmüştür. Tuba epitelinde oluşan karsinomatöz değişiklikler ile over yüzeyine dökülen hücreler endosalpingiozis ile over parankimi içine hapsolmakta ve klinik olarak saptandığında over kökenli bir tümör olarak değerlendirilmektedir. Literatüre göre high grade seröz karsinomu olan hastaların tuba epitelinde displastik değişikliklerin izlendiğine dair çalışmalar yayınlanmıştır. Bu teori, ailesinde over kanseri öyküsü olan kadınlarda profilaktik salpenjektomi ile kanserin önüne geçilebileceğini öne sürmektedir.<sup>25,26</sup>

#### **2.1.5. Semptom ve Bulgular**

Over kanserleri çoğunlukla sessiz seyrederek. Tanı koyduracak spesifik bir bulgu vermezler. Bu sebeple hastaların büyük bir kısmı ileri evrede tanı alabilmektedir. Genellikle gastrointestinal sistem rahatsızlıkları ile benzer bulgu verirler. Ancak dirençli abdominal veya pelvik ağrı, barsak alışkanlığında değişiklik, şişkinlik, üriner semptomlar ileri evre over kanserleri için peritoneal tutulum olduğunu gösterir.<sup>27</sup> Over kanserlerinin ileri evrede tanı almasının sebeplerinden birisi de hastaların genellikle erken evrede oluşan semptomları önemsemeyip herhangi bir tetkik ve tedavi yaptırmamasından kaynaklanmaktadır.

Erken evre over kanserlerinde en sık görülen klinik bulgular; abdominal şişkinlik, karın ağrısı, hazımsızlık, sık idrara çıkma ve kabızlıktır. İleri evre over kanserlerinde ise en sık görülen klinik bulgular abdominal şişkinlik, halsizlik ve kilo kaybıdır.<sup>28</sup>

#### **2.1.6. Tanı ve Değerlendirme**

##### **2.1.6.1. İlk Değerlendirme**

Over kanseri için ilk değerlendirmenin birincil amacı, klinik malignite şüphesinin derecesini belirlemektir. Malignite olasılığı yüksek ise hasta jinekolojik onkoloji uzmanına sevk edilmelidir.

Hastayı değerlendirmede en önemli unsur, pelvik muayene ve görüntülemelerde adneksiyal kitlenin bulunmasıdır. Pelvik ultrasonografi tipik olarak tercih edilen ilk görüntülemedir.

Şüpheli bir adneksiyal kitle tanımlandığında, tümör belirteçleri için laboratuvar değerlendirmesi ve ek görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır.

Adneksiyal kitlesi olmayan, ancak semptomları olan hastalar için cerrahi kararı, over kanseri ile ilişkili semptomların kombinasyonuna, yüksek bir tümör belirteci ve/veya peritoneal karsinomatozis ile uyumlu görüntüleme bulgularına dayanır.

#### **2.1.6.2. Serum biyobelirteçleri**

Serum biyobelirteçleri, malign-benign ayırmaya yardımcı olarak epitelyal over kanseri teşhisine yardımcı olabilir, böylece gereksiz cerrahiye önlemeye ve erken teşhis oranlarını iyileştirmeye yardımcı olur. Bu, epitelyal over kanserinin çeşitli teşhis zorlukları sunduğu için özellikle önemlidir.

Hiçbir biyobelirteç çeşitli epitelyal over kanseri (EOK) alt tiplerini (yani over, tuba ve peritoneal) ayırt edemez. Hiçbir serum biyobelirteç EOK tanısı için hem yüksek düzeyde duyarlı hem de özgül değildir. Serum belirteçlerini birleştirmek veya multimodalite stratejileri kullanmak, malignitenin saptanmasını iyileştirebilir.

#### **Kanser antijeni 125 (CA-125):**

EOK için en yaygın kullanılan biyobelirteç olan CA-125, adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi için pelvik ultrasonografi ile tek başına veya diğer serum biyobelirteçleri ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

CA-125'in tanı performansı sınırlıdır ve düşük duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Over malignitesinden şüphelenilen bir adneksiyal kitlenin preoperatif tespiti için CA-125'in tanısal performansını değerlendiren 77 çalışmayı içeren bir metaanalizde, yüksek CA-125'in (>35 ünite/mL olarak tanımlanır) duyarlılığı yüzde 78 ve özgüllüğü yüzde 78'dir.<sup>29</sup>

Adneksiyal kitlesi olan premenopozal hastalarda CA-125'in zayıf tanısal performansına dayanarak, malignite şüphesi için daha yüksek CA-125 eşikleri (örn. >200 ünite/mL) önerilmiştir.<sup>30</sup>

Obeziteli hastalarda ( $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) daha düşük CA-125 seviyeleri görülebilir.<sup>30</sup>

Daha önce histerektomi geçirmiş hastalarda daha düşük CA-125 seviyeleri görülebilir.<sup>30</sup>

Sigara içmek CA-125 seviyelerini etkileyebilir. 25.000'den fazla kadını içeren bir çalışmada over kanseri olmayan, sigara içme öyküsü olan hastalarda daha yüksek CA 125 seviyesi ( $\geq 35$  birim/mL olarak tanımlanır) tespit edilmiştir.<sup>30</sup>

**İnsan epididim proteini 4 (HE4):** İnsan epididim proteini 4 (HE4), EOK'li hastalarda nükseden veya ilerleyici hastalığın izlenmesi için FDA tarafından onaylanmıştır.<sup>31</sup>

**Karsinoembriyonik antijen (CEA):** Normalde embriyonik veya fetal dokuda bulunan bir proteindir. Serum seviyeleri doğumdan sonra neredeyse tamamen kaybolur, ancak kolonda küçük miktarlar bulunabilir. Yetişkinlerde, protein üreten malignitelerde, özellikle gastrointestinal sistem veya over ile ilişkili müsinöz kanserlerde CEA yükselebilir.

**Kanser antijeni 19-9 (CA 19-9):** Kanser antijeni 19-9 (CA 19-9), EOK'de yükselebilen bir müsin proteinidir, ancak over kanseri yönetiminde kullanımı sınırlıdır.

### 2.1.6.3. İleri Değerlendirme

Metastatik hastalık için değerlendirme yapılmalıdır. EOK şüphesi olan tüm hastaların tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi, metastatik hastalıkla ilişkili semptom ve bulgular (örneğin gastrointestinal semptomlar, abdominal distansiyon, asit, plevral efüzyon, inguinal veya servikal lenfadenopati) için bir değerlendirme içermelidir. Metastatik hastalık için preoperatif değerlendirme ve görüntüleme bulguları, cerrahın sitoredüksiyon ihtiyacını tahmin etmesini ve neoadjuvan kemoterapi ihtiyacını belirlemesine yardım eder.

Görüntüleme çalışmaları, asit varlığının ve hastalık yayılımının değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) en sık kullanılan modalitelerdir.

Bazı verilere göre, pozitron emisyon tomografisinin (PET) tek başına veya BT ile birlikte kullanılmasının, tek başına BT veya MRI ile karşılaştırıldığında metastatik EOK saptama oranını artırmaktadır; bu görüntüleme modalitesinin ameliyat öncesi kullanımına ilişkin daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.<sup>32</sup>

Göğüs BT'si genellikle plevral efüzyon, pulmoner metastaz ve mediastinal lenfadenopatiyi değerlendirmek için abdominal ve pelvik BT sırasında yapılır. Göğüs radyografisi evreleme için yapılmassa da, varsa hastalığın yayıldığına dair kanıtlar da gösterebilir.

Semptomlara dayanarak bu bölgelerde metastaz düşünülüyorsa kemik taramaları ve beyin taramaları gereksizdir.

Bazı hastalar (örneğin düşük performans durumu, klinik olarak ilerlemiş hastalık, optimal cerrahiye ulaşamama) primer cerrahi yerine neoadjuvan kemoterapi gerektirir. Bu hastalar için tıbbi tedaviye başlamadan önce bir teşhis konulması zorunludur; bu birkaç yolla gerçekleştirilebilir:

**Sıvı sitolojisi:** Asitli veya plevral efüzyonlu hastalarda sırasıyla parasentez veya torasentez yapılabilir. Sitolojik değerlendirme malignite tanısını koyabilir, ancak bu testlerin genel duyarlılığı değişkendir ve birden fazla örnek gerekebilir.

**Omental/plevral biyopsiler:** Şüpheli omental veya plevral metastazları olan hastalarda biyopsiler tanıya ve yönetim kararlarına rehberlik edebilir.<sup>33</sup> Peritoneal karsinomatozlu 159 hastayı içeren retrospektif bir vaka serisinde, BT veya ultrason kılavuzluğunda biyopsi, hastaların yüzde 93'ünde bölgeye özgü tanı sağlamıştır.<sup>34</sup> Biyopsi numunesi, bir maligniteyi karakterize etmeye yardımcı olmak üzere (yani, tür ve dereceye göre) immün boyamanın yapılabilmesi için yeterli doku içermelidir.

Overe görüntü kılavuzluğunda biyopsisi önerilmez; kitlenin kesilmesi veya yırtılması, malign hücrelerin dökülmesine yol açabilir, bu da hastalığın daha ileri bir aşamasına neden olabilir ve prognozu olumsuz etkiler.<sup>35</sup>

#### **2.1.6.4. Metastatik Over Kanseri**

Metastatik meme veya kolon kanserinin EOK'ye benzer şekilde ortaya çıkması nadir olmakla birlikte, önceden bu kanser öyküsü olanlar overde metastatik hastalık veya over kanserini taklit eden semptomlarla başvurabilir. Overlerdeki 50 veya daha fazla metastatik neoplazm vakası üzerinde yapılan çalışmalarda, kolon kanseri (yüzde 15 ile 32), meme (yüzde 8 ile 28), mide (yüzde 6 ile 22) ve apendiks (yüzde 2 ile 20) birincil tümör bölgeleridir.<sup>36</sup> Metastatik tümörler içinde müsinöz tümörler primer ve metastaz ayırımında en önemli tanısal problem yaşanan tümörlerdir. Ayırimda

zorlanılan olgularda bazı immünohistokimyasal belirteçlerin (öncelikli olarak CK7 ve CK20 uygulanarak boyanma paterni) kullanılması önerilmektedir.<sup>37</sup>

Over kanseri dışındaki jinekolojik maligniteler arasında endometrium kanseri, adneksiyal kitle ile ortaya çıkma olasılığı en yüksek olanıdır. Bu nedenle, anormal uterin kanaması veya uterin kitlesi olan hastalardan, tahmini EOK için cerrahi eksplorasyondan önce endometriyal örnekleme yapılmalıdır.

Over ve endometriumun senkron primer kanserleri de ortaya çıkabilir ve over kanserli hastaların yaklaşık yüzde 10'unda ve endometriyal kanserli hastaların yüzde 5'inde rapor edilmiştir.<sup>38</sup> Hem over hem de endometriyal kanser için yüksek risk taşıyan hastalar, Lynch sendromu olan ve östrojen salgılayan tümörü olanlardır (bunlar epitelyal karsinomdan ziyade seks kord-stromal tümörlerdir. Senkron kanserler için diğer risk faktörleri arasında hormonal bir etki olduğunu düşündüren genç yaş, obezite ve nulliparite yer alır.<sup>39</sup>

Serviks, vajen veya vulva kanseri genellikle over kanseri ile karıştırılmaz. Bu tümörler bir pelvik kitle ile ortaya çıkabilir, ancak izole bir adneksiyal kitleden ziyade, bu kitleler sıklıkla bu kanserlerin orijin bölgesinde ortaya çıkar.

#### **2.1.6.5. Cerrahi Değerlendirme**

EOK ve/veya abdominal distansiyon veya asit ile ilişkili semptomlar mevcutsa ve EOK ile ilişkili tümör belirteçleri yükselmişse, değerlendirmenin bir parçası olarak ve sitoredüktif durumu (yani Fagotti skoru) değerlendirmek için tanısal laparoskopi düşünülmelidir.

#### **2.1.7. Evreleme**

Over kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılır. Sınıflandırma sistemi olarak FIGO sınıflandırma sistemi kullanılır. Operasyon sırasında peritoneal yıkama sıvısından sitolojik örnek alınabilir. Evreleme amaçlı yapılan cerrahide; histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik paraaortik lenfadenektomi ve omentektomi yapılır. Eğer frozen sonucu müsinöz karsinom gelirse, apendektomi de cerrahiye eklenir.<sup>40</sup>

Operasyon sonrasında, eksize edilen dokular patoloğlar tarafından incelenerek tutulum yerleri, dokuların invazyonu ve grade belirlenir. Hastalığın evresi; hastalığın prognozunu, yönetimini ve verilecek tedaviyi etkileyeceğinden dolayı önemlidir.

Saptanan grade yapılan cerrahiyi etkilemese bile hastaların yaşam süreleri üzerine etkili olduğu görülmüştür.<sup>41</sup> FIGO over kanseri evreleme sistemi Tablo 1’te gösterilmiştir.<sup>4</sup>

**Tablo 1. FIGO 2014 over kanseri evreleme tablosu**

| <b>FIGO EVRESİ</b> | <b>AÇIKLAMA</b>                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evre 1</b>      | Tümör over veya tubada sınırlı                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>1A</b>          | Tümör tek over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/periton yıkantı sıvısı negatif                                                                                                                                                  |
| <b>1B</b>          | Tümör her iki over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/peritoneal yıkama sıvısı negatif                                                                                                                                            |
| <b>1C</b>          | Tümör tek veya her iki over veya tubada sınırlı, fakat<br><b>1C1</b> Cerrahi sırasında kapsül rüptürü<br><b>1C2</b> Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over/tuba yüzeyinde tümör<br><b>1C3</b> Asit veya periton yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği |
| <b>Evre 2</b>      | Tümör tek/her iki overde veya tek/her iki tubada ancak pelvik yayılım var (pelvik girimin altı) ya da primer peritoneal kanser mevcut                                                                                                                      |
| <b>2A</b>          | Uterus ve/veya over ve/veya tubalara yayılım                                                                                                                                                                                                               |
| <b>2B</b>          | Diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım                                                                                                                                                                                                              |
| <b>EVRE 3</b>      | Tümör tek veya her iki over/tubada bunlara ek olarak pelvis dışı peritona sitolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış yayılım mevcut ve/veya retroperitoneal lenf nodlarında metastaz                                                                     |
| <b>3A</b>          | Retroperitoneal lenf nodu tutulumu ve/veya pelvis dışı mikroskopik peritoneal yayılım                                                                                                                                                                      |
| <b>3A1</b>         | Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu<br>3A1(i) Metastaz $\leq 10$ mm<br>3A1(ii) Metastaz $> 10$ mm                                                                                                                                                  |
| <b>3B</b>          | Makroskopik pelvis dışı peritoneal yayılım $\leq 2$ cm, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu                                                                                                                                                           |
| <b>3C</b>          | Makroskopik pelvis dışı peritoneal yayılım $> 2$ cm, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu (dalak ve karaciğer kapsülüne metastaz dahil)                                                                                                                |
| <b>EVRE 4</b>      | Peritoneal metastazlar dışındaki uzak metastaz                                                                                                                                                                                                             |
| <b>4A</b>          | Pozitif sitoloji ile birlikte plevral efüzyon                                                                                                                                                                                                              |
| <b>4B</b>          | Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı veya abdomen dışı organlara yayılım (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)                                                                                                                     |

### 2.1.8. Over Kanserinde Tarama Yöntemleri

Over kanserlerinde erken teşhis ve tedavi amacıyla uygulanabilecek herhangi bir tarama protokolü bulunmamaktadır.

ESGO (European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for Ovarian Cancer Surgery) hazırladığı guidelineda: abdominal, vajinal ve rektal muayeneyi içeren ilk muayene; meme, kasık, aksilla ve supraklaviküler alanların değerlendirilmesi ve akciğerlerin dinlenmesi gerekliliğini öne sürmüştür.

Adneksiyal kitle şüphesi olan hastalarda; transvaginal ve transabdominal ultrasonografi görüntülemeye birincil yöntem olarak kullanılmalıdır. Ultrasonografi değerlendirmesinin yetersiz olduğu düşünüldüğünde veya şüpheli kitle tespit edildiği

durumlarda: spesifik pelvik, abdominal ve torasik tamamlayıcı görüntüleme yöntemleri (MR ve BT) kullanılmalıdır. Ovaryan karsinom şüphesi olan durumlarda; CA-125 ve HE4 düzeyi önerilmektedir. Ek marker olarak CEA, CA19.9, CA72.4 düzeyi bakılması önerilmektedir.

Günümüzde birçok klinikde over karsinomu için uygulanmakta olan tarama yöntemi; bimanuel pelvik muayene, CA-125 düzeyi ve transvajinal ultrasonografi (TVUSG) yapılması ile sınırlıdır. Ancak bu yöntemler ne yazık ki yeterli duyarlılık ve spesifiteye sahip değildir. Epitelyal over kanserlerinde %80 oranında CA-125 yüksekliği görülürken, tümör overe sınırlı ise bu oran %50'ye düşmektedir. Ayrıca CA-125 yüksekliği sadece over kanserlerinde görülmeyip, overin benign patolojilerinde, hatta tamamen sağlıklı kadınlarda bile görülebilmektedir.<sup>42</sup>

Over kanseri teşhisi konan tüm hastalar, aile öyküsüne bakılmaksızın genetik risk değerlendirmesine tabi tutulmalıdır. Over epitelyal karsinoması olan hastalara, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarının yanı sıra diğer ailesel kanser sendromları (örn. Lynch sendromu) için testler önerilmelidir.<sup>43</sup>

Ailesel bir kanser sendromunun varlığı tedaviyi veya tedavi sonrası bakımı etkileyebilir. Örneğin, BRCA mutasyonları olan hastalar, poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri gibi belirli tedavilere daha yüksek yanıt oranlarına sahiptir.<sup>43</sup>

### **2.1.9. Primer Over Kanser Tedavisi**

Epitelyal over kanseri tedavisinde kabul gören yaklaşım; primer sitoredüksiyon ve adjuvan platin bazlı kemoterapidir.

Sitoredüktif cerrahide hedef; tümörün çevresinde bulunan bir kısım normal doku ile birlikte en-blok olarak çıkarılmasıdır. Ancak çoğu zaman çevre dokulara olan yaygın metastazlar nedeniyle bu şekilde eksizyon yapılamaz. Bu durumda bulunan hastalarda ise en uygun yaklaşım; maksimum düzeyde tümöral doku çıkarmak olmalıdır.

Sitoredüktif cerrahide optimal düzeyde tümör dokusu çıkarmak; total tümör yükünü düşürerek, tümöral dokuda daha az genetik mutasyon riski sağlar. Tümörün büyüme paternini ve fraksiyonunu bozarak azaltır. Ayrıca tümöral dokular zayıf perfüzyon göstereceğinden ve normal dokuların perfüzyonunu bozacağından bu dokuların çıkarılması ile kemoterapi etkinliğinde artma gibi avantajlar sağlar. Bu durum

da kemoterapiye daha az direnç gelişmesini, ayrıca daha az kemoterapi siklusu gibi avantajlar sağlar.<sup>44</sup>

EOK'li kadınların yaklaşık yüzde 80'i birincil tedaviyi takiben remisyona girer. Erken evre ve ileri evre hastalığı olanlarda nüks oranları sırasıyla yüzde 25 ve yüzde 80'dir.<sup>45</sup>

Çoğu EOK'li hasta cerrahi olarak tedavi edilir ve ardından adjuvan platin ve paclitaxel bazlı kemoterapi uygulanır. Bununla birlikte, kesin cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi (NACT), biyopsi ile kanıtlanmış over malignitesi olan seçilmiş hastalarda (örneğin Evre IV hastalık, yaygın ekstrapéritoneal metastaz, düşük performans durumu) alternatif bir seçenektir.

Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu EOK için standart evreleme prosedürüdür. Tedavide operasyona infrakolik omentektomi de eklenmeli ve omentumdaki metastaz durumuna göre suprakolik omentektomi yapılabilir. Sitoloji, pelvik yıkama ve diyaframın yüzeyinden yapılır. Splenektomi, barsak veya kısmi karaciğer rezeksiyonu içerebilen sitoredüksiyon, metastazlar belirgin olduğunda gerçekleştirilir.

Erken evre EOK'li hastaların çoğu, özellikle evre IC veya II hastalığı, berrak hücre histolojisi (herhangi bir derece) veya yüksek tümör derecesi olanlar olmak üzere adjuvan kemoterapi almalıdır. İlerlemiş hastalığı olanlar (evre III veya IV), primer cerrahi sitoredüksiyon uygulanmışsa adjuvan tedavi almalıdır. Bununla birlikte, optimal sitoredüksiyon olması muhtemel olmayan veya tanı anında tıbbi komorbiditeler nedeniyle cerrahi için uygun aday olmayan hastalar bunun yerine neoadjuvan kemoterapi için düşünülebilir. Evre 3 ve 4 over kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda sağkalımı etkileyen en önemli faktör optimal cerrahinin yapılıp yapılmayışı olarak bulunmuştur.<sup>46</sup>

Tercih edilen kemoterapi rejimi, platin bazlı bir kombinasyondur. Tedavi seçenekleri hastalığın evrelemedeki yaygınlığına göre farklılık gösterir.

Erken evre hastalığı olan hastalar için, altı siklus boyunca üç haftada bir uygulanan platin ve paclitaxel uygulanır. Bununla birlikte, hasta risk faktörlerine ve tedavinin toleransına dayalı olarak döngü sayısını bireyselleştirmek mantıklıdır.

### 2.1.10. Prognoz

Tanı anındaki yaş önemli bir bağımsız prognostik faktördür. 40 yaşından önce tanı alan hastaların, 40 yaşından sonra tanı alan hasta popülasyonuna göre progresyonsuz sağkalım (PFS) ve total sağkalımlarının (OS) daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>47</sup>

Hastaların performans durumlarının iyi olması daha agresif cerrahi ve kemoterapi rejimlerini tolare etmelerini sağladığı için hastalar için önemli bir prognostik faktördür.

Önemli prognostik faktörlerden biri de tümör histopatolojisidir. Epitelyal over kanserleri içerisinde özellikle seröz karsinomlar için 5 yıllık sağkalım yaklaşık %30 olup en düşük orana sahiptir.

Over kanserinde prognoz ile ilgili güncel bir çalışmada tanı anındaki evre ve yaş düzeltildikten sonra tanıdan sonraki ilk bir yılda ölüm için rölatif risk, müsinöz ve şeffaf hücreli kanserde, seröz tiplere göre daha yüksektir. Bu durum bir yıldan sonra seröz karsinom nedeni ölüm rölatif riskinde artış gösterilmiştir. Seröz tiplerin kemoterapi direncinin sonradan gelişmesi ve müsinöz ve şeffaf hücreli tiplerin daha kemorezistan olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Evre düzeltildikten sonra, aynı histolojik tipte olan karsinomların low grade olanlarının high grade olanlara göre daha yüksek sağkalım oranları olduğu saptanmıştır.<sup>48</sup>

Over kanseri için en önemli prognostik faktör evredir.<sup>49</sup> Tanı anındaki evreye göre hastalığın 5 yıllık sağkalım oranları evre 1 için %87, evre 2 için %62, evre 3 için %26, evre 4 için %14'tür.<sup>48</sup> Operasyon sonrası rezidüel tümör hacmi ise ileri evre hastalıkta en önemli prognostik faktördür.<sup>50</sup>

BRCA 1 ve 2 gen mutasyonu olan herediter over kanserli hastaların platin bazlı kemoterapi ve lipozomal doksorubisine karşı tedavi yanıtının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Sporadik over kanseri olan hastalara göre hem progresyonsuz sağkalım hem de total sağkalımlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum tümör hücrelerinin homolog rekombinasyon defekti nedeniyle daha kemosensitif hale gelmesi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>51</sup>

### 2.1.11. Tedavi sonrası gözetim

EOK için birinci basamak tedaviyi takiben izleme, rutin öykü ve fizik muayene, CA-125 veya ilk sunumda yükselmişlerse diğer tümör belirteçleri değerlendirmesini ve

klirik olarak endikeyse diğer testleri (örn. görüntüleme veya laboratuvar değeriendirmeleri) içermelidir.<sup>52</sup>

Hastaları CA-125 ile takip etmek, optimal sitoredüksiyon yapılabilecek seviyedeyken nüksde cerrahi tedavi için hastaları belirlemeye yardımcı olabilir. Ancak seri CA-125 ölçümlerinin total sağkalım üzerinde net bir etkisi yoktur.

Ultrasonografi, BT, MRI ve PET dahil olmak üzere standart görüntüleme teknikleri, nüks EOK'yi saptamak için sınırlı duyarlılığa sahiptir.<sup>53</sup> Sağkalım yararına dair kanıt bulunmadığından asemptomatik hastalarda rutin görüntüleme yapılmamalıdır.

### 2.1.12. Nüks

İlk tedaviye rağmen, ileri evre over kanserli hastaların çoğu nüks edecek ve ek tedavi gerektirecektir. Nüks olasılığı; ilk başvuruda hastalığın yayılımı, ilk sitoredüksiyonun başarısı, CA-125 değeri ve birincil tedaviden sonra tedaviye yanıt dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır.

Bazı hastalara sekonder sitoredüksiyon gerekebilir. Bazı hastalarda ise tedaviye yaklaşım, platin bazlı tedavinin tamamlanması ile platinsiz aralık (PFI) olarak bilinen nüks tespiti arasında geçen süreye bağlıdır. Bunun nedeni, PFI'nin progresyonsuz sağkalım (PFS), total sağkalım (OS) ve sonraki tedaviye yanıt (hem platin hem de platin olmayan ajanlara ve sitoredüksiyona) ile ilişkili olmasıdır.

- On iki ay veya daha uzun PFI'si olan hastaların kemoterapiye duyarlı hastalığa sahip oldukları kabul edilir (genellikle “platine sensitif” olarak da adlandırılır).
- Altı ay - on iki ay içinde nüks gösteren hastalar platine semisensitif olarak kabul edilir.
- Altı aydan daha kısa bir PFI'si olan hastalar, kemoterapiye dirençli hastalığa (genellikle “platine dirençli” olarak da adlandırılır) sahip olarak kabul edilir. Bu gruptan platin bazlı tedavide ilerleme gösteren hastalara genellikle “platine dirençli” hastalık denir.

### 2.2. Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) ve Diğer İnflamatuvar Markerlar

Kanser hastalarının kemoterapi tedavi rejimleri ve cerrahi kararı gibi seğeneklere uygunluğu performans durumu ya da kilo kaybı gibi faktörlere göre belirlenmektedir.

Kilo kaybı çok olan ve performans durumu düşük olan kanser hastalarının prognozları tümör evresi, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerden bağımsız olarak performansı iyi, kilo kaybı olmayanlara göre daha kötü seyredebilmektedir.

İnflamasyon, tümör oluşumunda temel bir rol oynar. Sistemik inflamasyon apoptozu inhibe ederken tümör proliferasyonunu, invazyonu ve anjiyogenezi uyarır. Nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayıları ve bunların birbirleri ile olan ilişkileri sistemik inflamasyon belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Nötrofil lenfosit oranı (NLR), lenfosit monosit oranı (LMR), trombosit lenfosit oranı (PLR) ve albümin sistemik inflamatuvar yanıtın önemli göstergelerinden kabul edilmektedir.<sup>54</sup>

Prognostik nutrisyonel indeks (PNI) preoperatif durumu değerlendirme ve cerrahi riski tahmin etmede basitliği ve rahatlığının yanında yüksek etkinliği de bulunan bir indeks olduğu için dikkat çekmiştir. İlk olarak Buzby ve ark. tarafından cerrahi riskini öngörmeye kullanılmıştır.<sup>55</sup> Prognostik nutrisyonel indeks hesaplamasında periferik kanda lenfosit ve serum albümin seviyesi kullanılır. PNI:  $10 \times \text{Albumin(g/dL)} + 0,005 \times \text{lenfosit ( /mm}^3\text{)}$  formülü ile hesaplanır.<sup>56</sup>

PNI başlangıçta iyi beslenemeyen gastrointestinal kanserlerinde mortalite ve perioperatif komplikasyonu tahmin etmek için geliştirilmesine rağmen sonradan yapılan çalışmalarda PNI'nın birçok kanser hastasında tedaviye yanıt ve uzun dönem prognoz ile korele olduğu gözlenmiştir.<sup>57-59</sup>

Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının kombinasyonu ile hesaplanır. EOK'de SII'nin prognostik önemi hakkında çok az veri vardır.<sup>60</sup>

C-reaktif proteinin (CRP) albümin oranına (CAR), tümör inflamasyonunda aktif rolleri olan CRP ve albümine dayalı bir immünoinflamatuvar göstergedir.

Keskin ve arkadaşları<sup>61</sup> over kanserlerinde potansiyel biyomarker bulmak için yaptıkları analizlerde, çalışmalarında NLR'in en anlamlı prognostik belirteç olarak bulunduğunu CA-125 ile beraber kullanılmasını önerdiklerini belirtmişlerdir. Prognostik nutrisyonel indeks (PNI) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) de güncel kullanıma giren yeni inflamasyon belirteçleridir. Over kanserlerinde de mikroçevre ve inflamasyonun önemine rağmen prognostik nutrisyonel indeks ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Bu sebeple prognozu öngörmeye faydalı olabileceği düşünülen bu değerle ilgili daha fazla çalışma ihtiyacı mevcuttur.

### 3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.01.2022 tarihli 118 numaralı toplantısında 25 sıra numarası ile onay alındıktan sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji ve Onkoloji Bilim Dalında yapıldı.

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 2010 ile 2020 yılları arasında high grade seröz over kanseri tanısı almış 497 hastanın dosyaları geriye dönük incelendi. Bu hastalar içerisinde verilerine tam ulaşılabilen 332 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların analizinde yaş aralığı, VKİ, menopoz durumu, parite durumu, başvuru semptomları, eşlik eden komorbidite, preoperatif asit miktarı, sitoloji sonucu, CA 125 değerleri, nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör boyutu ( $<1$  cm rezidü tümör çapı,  $\geq 1$  cm rezidü tümör çapı olarak vakalar kaydedildi), evresi, prognostik nutrisyonel indeks ve rekürrens durumu gibi parametreler incelendi.

Hastaların prognostik nutrisyonel indeksi, hastaların albümin (g/dL) değerlerinin on katı, lenfosit (/mm<sup>3</sup>) değerinin 0,005 katı ile toplanması ile hesaplandı.<sup>56</sup> Over kanseri tanılı 2050 hastada retrospektif olan yapılan bir metaanalizde PNI'nın progresyonsuz yaşam süresi ve total sağkalım arasındaki ilişki analiz edilmiş. Dahil edilen çalışmalarda PNI cutt off değerleri 42,9 ile 48,8 arasında değişmektedir.<sup>62</sup> Biz çalışmamızda bu çalışmada kullanılan en yüksek cut-off değerini ve kendi çalışmamızda Roc-Curve testi ile hesaplayarak belirlediğimiz cut-off değerini kullandık.

Ameliyat olacak her hastanın operatif riskini belirlemek için kullanılan Amerika Anesteziyoloji Derneği (ASA) skorlaması her hasta için belirlendi. Operasyon öncesi hastaların fiziksel durumuna göre sınıflandırıldığı bir değerlendirme sistemi olan ASA'nın hasta sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

ASA 1: Sistemik bozukluğa sebep olmayan cerrahi patoloji dışında bir hastalık veya sistemik açıdan herhangi bir rahatsızlığı olmayan sağlıklı ve normal bir kişi.

ASA 2: Cerrahi operasyon gerektiren nedene veya düşük seviyede amfizem, kronik bronşit, diyabet, hipertansiyon, anemi vb. bir hastalığa bağlı bir sistemik bozukluğu sahip olan kişi.

ASA 3: Kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, hipovolemi, ileri diyabet, sınırlı akciğer fonksiyonu vb. rahatsızlıklar nedeni ile aktivitesini sınırlayan; ancak, güçsüz bırakmayan hastalığı olan kişi.

ASA 4: Gücünü tamamen kaybetmesine sebep olup hayatına devamlı bir tehdit oluşturan solunum sistemi hastalığı, böbrek veya karaciğer yetmezliği vb. bir hastalığa sahip olan kişi.

ASA 5: 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son çare olarak cerrahi operasyon yapılan ölüm halindeki kişi.

ASA 6: Yukarıda bahsi geçen 5 gruba daha sonra altıncı grup eklenmiştir. Bu gruba da organ bağışına uygun, beyin ölümü gerçekleşmiş hastalar dahil olmaktadır.<sup>63</sup>

Over cerrahileri uygulanırken yapılan cerrahinin kompleksliğine göre ‘Cerrahi Zorluk Skorlaması’ tanımlanmıştır.<sup>64</sup> Bu skalada puan arttıkça cerrahi zorluğunun artacağı anlamına gelmektedir. Ölçekte puanlar düşük (<3), orta(<3-5) ve yüksek (>8) olarak sınıflandırılır. Çalışmamızda da bu ölçek kullanılarak hastalara uygulanan cerrahinin kompleksliği belirtilmiştir. (Tablo 2)

**Tablo 2. SCS – Cerrahi Zorluk Skorlaması**

| Prosedür                                       | Puan |
|------------------------------------------------|------|
| TAH+BSO                                        | 1    |
| Omentektomi                                    | 1    |
| Pelvik lenfadenektomi                          | 1    |
| Paraaortik lenfadenektomi                      | 1    |
| Pelvik periton stripping                       | 1    |
| Abdominal periton stripping                    | 1    |
| Rekto-sigmoidektomi_termino-terminal anastomoz | 3    |
| Kalın barsak rezeksiyonu                       | 2    |
| Diyafragma stripping/rezeksiyonu               | 2    |
| Splenektomi                                    | 2    |
| Karaciğer rezeksiyonu/-ları                    | 2    |
| İnce barsak rezeksiyonu/-ları                  | 1    |

**Zorluk skor grupları Puan**

**1 (düşük) ≤ 3**

**2 (orta) 4–7**

**3 (yüksek) ≥ 8**

*TAH+BSO: TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ+BİLATERAL SALPİNGOOFEREKTOMİ*

Hastaların PCI (*peritoneal cancer index*) skorları cerrahi sırasında 9 abdominopelvik bölgedeki 13 anatomik alanda bulunan tümöral implantların boyutuna göre her bir alan için 0 ile 3 arasında puan verilerek puanlandırıldı. Gözle görülür tümöral implant yok ise 0, 0.5 cm'ye kadar olan tümöral implantlar için 1, 0.5-5 cm

arasındaki tümöral implantlar için 2, 5 cm den büyük tümöral implantlar için ise 3 puan verilerek, 0-39 puan arasında belirlendi.

Çalışmamızda kullandığımız skarlardan biri de “Fagotti Skoru”ydı. Bu skarlama sistemi laparoskopiyeye dayalı bir skarlama sistemi olup ileri over kanserlerinde tümörün rezektabilitesini öngörmek için oluşturulmuştur. Puanlamada yedi değerlendirme alanı mevcuttur ve her bir alan 2 puan ile belirlenir. Karaciğer metastazı, peritoneal karsinomatozis, omental tutulumu, diyaframatik karsinomatozis, mezenterik retraksiyon, barsak ve mide infiltrasyonlarının her birinin varlığında 2’şer puan alınmaktadır. Prediktive indeks skoru >8 ise suboptimal cerrahide spesifite %100’dür.<sup>65</sup> Modifiye Fagotti Skoru ise sadece diyafragma, mezenter tutulumları, mide infiltrasyonu ve karaciğer metastazı olan hastalara her bir alana 2 puan verilerek hesaplanmaktadır. (Tablo 3)

**Tablo 3. Fagotti ve Modifiye Fagotti Skoru**

|                           | Fagotti skoru | Modifiye fagotti skoru |
|---------------------------|---------------|------------------------|
| Omental kek               | 2             | 0                      |
| Peritoneal karsinomatozis | 2             | 0                      |
| Diyafragma metastazı      | 2             | 2                      |
| Mezenterik metastaz       | 2             | 2                      |
| Barsak infiltrasyonu      | 2             | 0                      |
| Mide infiltrasyonu        | 2             | 2                      |
| Karaciğer metastazı       | 2             | 2                      |

FIGO 2014 güncellenen evreleme sistemine göre evreleme yapıldı. Evre 1 ve 2 erken evre, evre 3 ve evre 4 ileri evre olarak gruplandırıldı.

Hastaların nüks tarihleri, ölüm tarihleri, eğer excitus olmamışsa son görülme tarihleri kaydedildi. Gruplar nüks geliştiğindeki plantinsiz geçen aralığa göre; platin sensitif ve platin resistant olarak ayrıldı. Operasyon ile tanı kesinleştirildikten sonra altı ay içinde nüks gösteren hastalar platine rezistant, altı aydan sonra nüks olan hastalar ise platine duyarlı olarak kabul edilerek gruplandırıldı.

Hastaların total sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri hesaplandı. OS, hastanın ilk tanı aldığı zaman diliminden ölümüne veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak belirtildi. Progresyonsuz sağkalım süresi ise hastanın ilk tanı alışından nüks görülmesine veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

PNI değerinin, total sağkalımla, progresyonsuz sağkalımla ve mortaliteyle ilişkisi incelendi. Bu sürelerle ve mortaliteye etki eden diğer faktörlerle etkinliği karşılaştırıldı.

**İstatistiksel Analizler:** Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik parametrelerin karşılaştırılmalarında ki-kare ve Fisher exact keskinlik tanı testlerine başvuruldu. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Hastaların PNI değerini mortaliteyi tahmin etmedeki gücün belirlenebilmesi için ayrıca Roc-Curve testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan meier testi ile log rank testlerine başvuruldu. Hastaların mortalite etkilerini incelemesinde Çoklu Lojistik Regresyon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

**SPSS referansı:** IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastalara Ait Parametrelerin İncelenmesi

Çalışmaya high grade seröz over kanseri tanılı 332 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları  $54,6 \pm 12,1$  yıl olduğu gözlenirken; 123 (% 37)'ü 50 yaş altında, 154 (% 46,4)'ü 50-65 yaş arasında, 55 (% 16,6)'inin ise 65 yaş üstünde olduğu belirlendi.

Hastalardan 115 (% 34,6)'i premenopoz, 217 (% 65,4)'si ise postmenopoz idi. Parite bulguları hastaların 46 (% 13,9)'sında nullipar iken, 21 (% 6,3) hastada 1 doğum, 265 (% 79,8) hastada ise 2 ve üzeri doğum yapmış olduğu tespit edildi.

Hastaların VKİ değeri ortalamaları  $29,9 \pm 6,1$  iken; WHO VKİ (Dünya Sağlık Örgütü Vücut Kitle İndeksi) sınıflamasına göre sırasıyla hastaların 5 (%1,9)'inde 18,5 altında, 36 (% 14,3)'sında 18,5-24,9, 89 (% 35,4)'unda 25-29,9, 107 (% 42,5)'sinde 30-39,9, 15 (% 5,9)'inde ise 40 ve üzerinde olduğu belirlendi (Tablo 4).

Hastaların başvuru semptomlarına bakıldığında en sık sırasıyla 160 (% 48,2)'nda karın ağrısı, 110 (% 33,1)'unda karın şişliği, 31 (% 9,3)'inde vajinal kanama, 21 (% 6,3)'inde diğer bulgular, 10 (% 3,0) hastanın ise asemptomatik olduğu tespit edildi. Komorbidite varlığı 129 (% 38,9) hastada belirlendi.

ASA skorunun dağılımı hastalarda sırasıyla 206 (% 62,0)'sında 1, 112 (% 33,7)'sinde 2, 14 (% 4,3)'ünde ise 3 olduğu tespit edildi.

Hastaların ortalama takip süresi  $61,3 \pm 38,8$  idi.

**Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri**

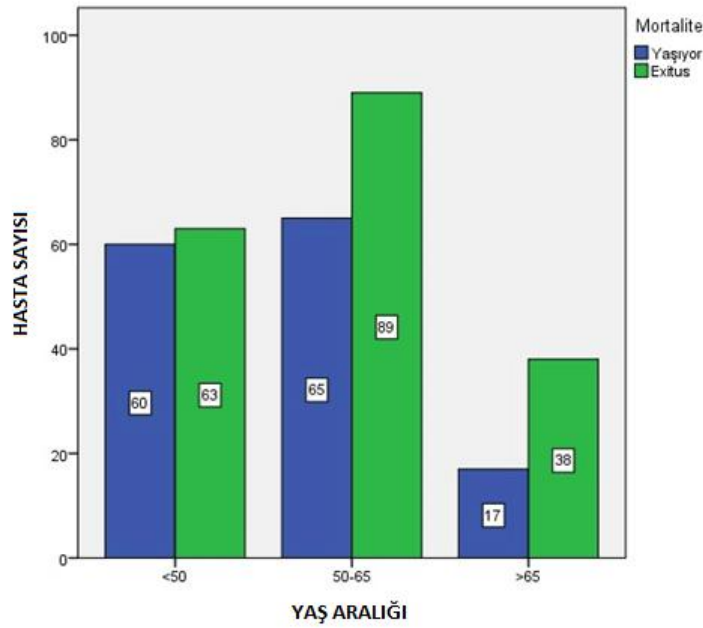
|                    | Sayı (n)       | Yüzde (%)        |
|--------------------|----------------|------------------|
| <b>Yaş aralığı</b> |                |                  |
| <50                | 123            | 37,0             |
| 50-65              | 154            | 46,4             |
| >65                | 55             | 16,6             |
| <b>Menopoz</b>     |                |                  |
| Premenopoz         | 115            | 34,6             |
| Postmenopoz        | 217            | 65,4             |
| <b>Parite</b>      |                |                  |
| Nullipar           | 46             | 13,9             |
| 1 doğum            | 21             | 6,3              |
| ≥2 doğum           | 265            | 79,8             |
| <b>VKİ</b>         | $29,9 \pm 6,1$ | 29,7 (15,6-50,6) |

Tablo 4'in devamı

|                          |           |                       |
|--------------------------|-----------|-----------------------|
| <b>WHO VKİ sınıflama</b> |           |                       |
| <18,5                    | 5         | 1,9                   |
| 18,5-24,9                | 36        | 14,3                  |
| 25-29,9                  | 89        | 35,4                  |
| 30-39,9                  | 107       | 42,5                  |
| ≥ 40                     | 15        | 5,9                   |
| <b>Semptom</b>           |           |                       |
| Asemptomatik             | 10        | 3,0                   |
| Karın şişliği            | 110       | 33,1                  |
| Karın ağrısı             | 160       | 48,2                  |
| Vajinal kanama           | 31        | 9,3                   |
| Diğerleri                | 21        | 6,3                   |
| <b>Komorbidite</b>       | 129       | 38,9                  |
| <b>ASA</b>               |           |                       |
| 1                        | 206       | 62,0                  |
| 2                        | 112       | 33,7                  |
| 3                        | 14        | 4,3                   |
| <b>Ort±Ss</b>            |           | <b>Med (Min-Maks)</b> |
| Yaş                      | 54,6±12,1 | 55 (22-86)            |

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, WHO: Dünya sağlık örgütü, VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: Amerika Anesteziyoloji Derneği

Yaşayan ve excitus olan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. Yaşayan ve excitus olan hastaların yaş aralığına göre dağılımları

Olguların laboratuvar bulguları Tablo 5’de özetlendi.

**Tablo 5. Laboratuvar bulguları**

|                   | <b>Ort±Ss</b> | <b>Med (Min-Maks)</b> |
|-------------------|---------------|-----------------------|
| CEA               | 21,4±183,9    | 1,34 (0,06-2581)      |
| CA19.9            | 102,9±422,0   | 10 (0-4603)           |
| CA15.3            | 94,7±314,9    | 27,2 (2,3-3741)       |
| Pre NACT CA125    | 2762,7±5273,1 | 1399 (0-39228)        |
| Preoperatif CA125 | 764,7±1162,2  | 251 (11-5089)         |
| Albumin           | 3,04±0,7      | 3,1 (0,9-4,8)         |
| Lenfosit          | 1936,1±682,6  | 1800 (600-5240)       |
| Nötrofil          | 5914,8±3031,7 | 5600 (800-19400)      |
| Trombosit         | 337,2±129,7   | 315 (78-912)          |
| NLR               | 3,42±2,2      | 2,95 (0,3-14)         |
| PLR               | 197,5±110,3   | 172,3 (32,23-691,3)   |

*Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı, NACT: Neoadjuvan kemoterapi*

PNI değeri ortalaması hastalarda 41,8±8,7 olduğu saptanırken; 48,8’nin altında 283 (% 85,3) hastada; elde edilen cut-off değerine göre ise 210 (% 63,3) hastanın 44,6 ve altında PNI değerine sahip oldukları tespit edildi.

Neoadjuvan kemoterapi alacak hastaların ilk kür öncesi CA-125 değerleri ortalaması 2762,7, preoperatif bakılan neoadjuvan kemoterapi alan hastaları da içeren CA-125 değeri ortalaması 764,7 olarak tespit edildi. 69 hastanın neoadjuvan kemoterapi aldığı belirlendi.

Görüntülemelerde asit varlığı 153 (% 49,7) hastada saptanmazken, 34 (% 11,0) hastada minimal, 121 (% 39,3) hastanın ise görüntülemesinde ise asit varlığına rastlanıldı.

Operasyon sırasında asit varlığı ise 171 (% 51,5) hastada tespit edilemezken; 42 (% 12,7)’sinde 1 lt altında, 107 (% 32,2)’sinde 1 lt üstünde, 12 (% 3,6) hastanın ise operasyon sırasında asit varlığı bulgularına ulaşılamadı.

Sitoloji incelemesinde malign hücre varlığı hastaların 62 (% 18,7)’sinde negatif, 78 (% 23,5)’inde ise pozitif sonuçlandı.

Cerrahi zorluk skorlaması (SCS) bulguları hastaların 118 (% 36,4)’inde düşük, 14 (% 4,3)’ünde ise yüksek olduğu gözlemlendi.

Sitoredüksiyon sonrası tümör yükü <1 cm olan 229 (% 72,7) hasta, ≥1 cm olan 86 (% 27,3) hasta saptandı.

Hastaların PCILS, fagotti ile modifiye fagotti skorları ortalama değerleri Tablo 6’da özetlendi.

**Tablo 6. Prognozu etkileyebilecek diğer parametreler**

|                                          | Sayı (n)      | Yüzde (%)             |
|------------------------------------------|---------------|-----------------------|
| <b>PNI*</b>                              |               |                       |
| <48,8                                    | 283           | 85,2                  |
| ≥48,8                                    | 49            | 14,8                  |
| <b>PNI (Cut-Off)**</b>                   |               |                       |
| ≤44,6                                    | 210           | 63,3                  |
| >44,6                                    | 122           | 36,7                  |
| <b>Görüntülemeye Asit Varlığı</b>        |               |                       |
| Yok                                      | 153           | 49,7                  |
| Minimal                                  | 34            | 11,0                  |
| Var                                      | 121           | 39,3                  |
| <b>Operasyon Sırasında Asit Varlığı</b>  |               |                       |
| Yok                                      | 171           | 51,5                  |
| < 1 lt                                   | 42            | 12,7                  |
| > 1 lt                                   | 107           | 32,2                  |
| Bilinmiyor                               | 12            | 3,6                   |
| <b>Sitoloji</b>                          |               |                       |
| Negatif                                  | 62            | 18,7                  |
| Pozitif                                  | 78            | 23,5                  |
| Alınmadı                                 | 192           | 57,8                  |
| <b>SCS</b>                               |               |                       |
| ≤ 3 düşük                                | 118           | 36,4                  |
| 4-7 orta                                 | 192           | 59,3                  |
| ≥ 8 yüksek                               | 14            | 4,3                   |
| <b>Sitoredüksiyon sonrası tümör yükü</b> |               |                       |
| <1 cm                                    | 229           | 72,7                  |
| ≥1 cm                                    | 86            | 27,3                  |
|                                          | <b>Ort±Ss</b> | <b>Med (Min-Maks)</b> |
| PNI                                      | 41,8±8,7      | 40,4 (18,55-59,8)     |
| PCILS                                    | 10,4±9,7      | 6 (0-31)              |
| Fagotti Skoru                            | 2,43±3,2      | 0 (0-12)              |
| Modifiye Fagotti Skoru                   | 0,76±1,5      | 0 (0-8)               |

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SCS:Cerrahi zorluk skoru, PNI:Prognostik nutrisyonel indeks, PCILS:Laparoskopide peritoneal karsinomatozis indeksi,

\* PNI: Literatüre göre PNI değerinin cut-off, \*\* Roc Curve testine göre PNI değeri

Hastalar 113 (% 34,0)'ünde erken evre, 219 (% 66,0)'unda ileri evre idi.

Nüks varlığı hastalardan 201 (% 60,5)'inde tespit edildi.

Şu anki duruma göre 188 (% 56,6) hastanın exitus olduğu tespit edilirken; 139 (% 41,9)'unun nüksüz, 5 (% 1,5)'inin ise nüks ile yaşadığı saptandı.

5 yıllık sağkalım 146 (% 44,0) hastada tespit edildi. (Tablo 7).

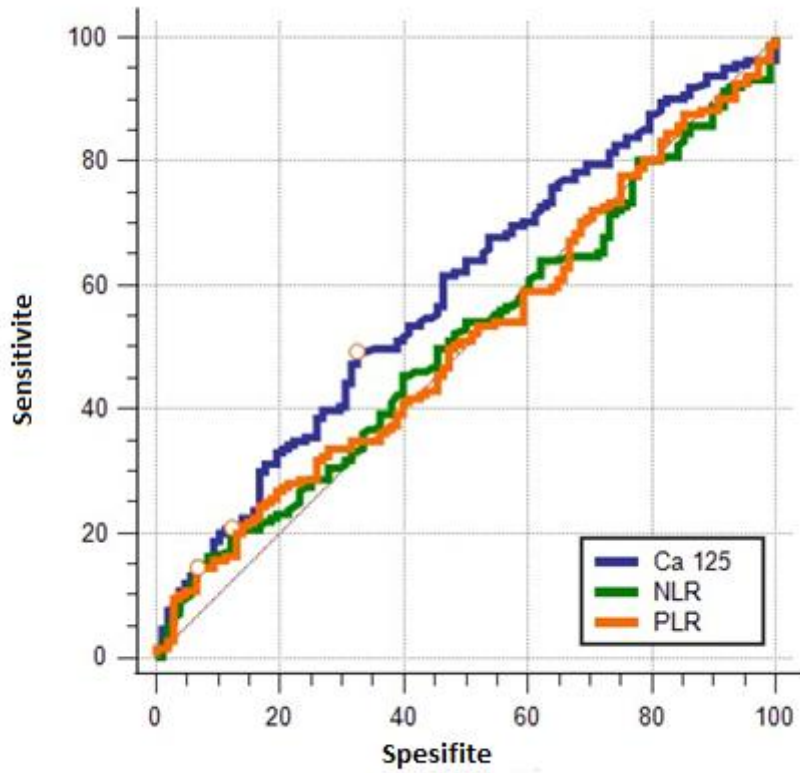
**Tablo 7. Klinik ve prognozla ilgili özellikleri**

|             | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-------------|----------|-----------|
| <b>Evre</b> |          |           |
| Erken       | 113      | 34,0      |
| İleri       | 219      | 66,0      |
| <b>Nüks</b> |          |           |
| Yok         | 131      | 39,5      |
| Var         | 201      | 60,5      |

Tablo 7'nin devamı

|                       |     |      |
|-----------------------|-----|------|
| <b>Şu anki durumu</b> |     |      |
| Exitus                | 188 | 56,6 |
| Yaşıyor               | 139 | 41,9 |
| Hastalıklı yaşıyor    | 5   | 1,5  |
| <b>≥ 5 yıl</b>        |     |      |
| Yok                   | 186 | 56,0 |
| Var                   | 146 | 44,0 |
| <b>Mortalite</b>      |     |      |
| Yaşıyor               | 142 | 42,8 |
| Exitus                | 190 | 57,2 |

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum



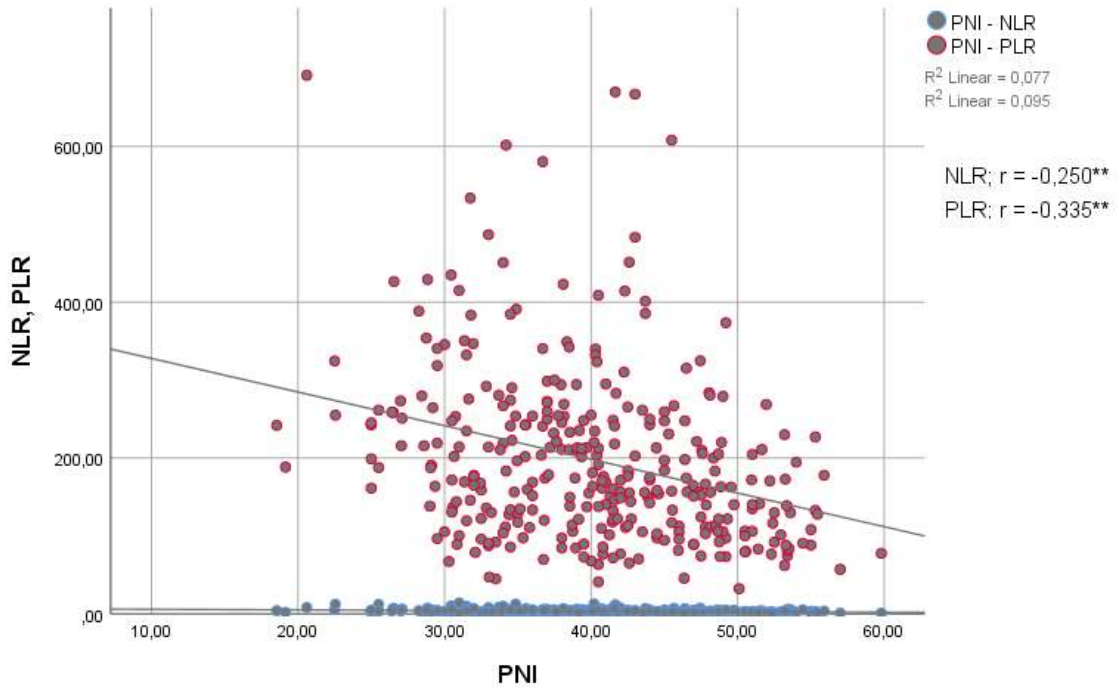
Şekil 2. CA 125, NLR ve PLR değerlerinin tanısal test performansı

Hastaların mortalite bulgularına göre Ca 125, NLR ve PLR değerine cut-off (eşik) değeri belirlemek için Roc Curve testi kullanıldı. Yapılan analiz sonucunda Ca 125 değerinin cut-off'u >380 üstünde olması % 49,07 duyarlılık, % 67,59 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü tespit edildi ( $p=0,012$ ). NLR ve PLR değerlerinde elde edilen cut-off değerinin mortaliteyi öngörmeye istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). (Tablo 8, Şekil 2)

**Tablo 8. Mortaliteye göre Ca 125, NLR ve PLR değerlerinin tanısal test performansı**

|                                 | Ca125               | NLR                 | PLR                 |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>AUC 95%-CI (%)</b>           | 0,588 (0,527-0,648) | 0,515 (0,459-0,569) | 0,523 (0,468-0,578) |
| <b>Cut-off</b>                  | >380                | ≤1,69               | ≤105,8              |
| <b>Sensitive (%) 95%-CI (%)</b> | 49,07 (41,1-57,1)   | 21,05 (15,5-27,5)   | 24,21 (18,3-30,9)   |
| <b>Spesitive 95%-CI (%)</b>     | 67,59 (57,9-76,3)   | 88,03 (81,5-92,9)   | 85,92 (79,1-91,2)   |
| <b>PPV 95%-CI (%)</b>           | 69,3 (62,2-75,6)    | 69,1 (56,8-79,1)    | 69,7 (58,8-78,8)    |
| <b>NPV 95%-CI (%)</b>           | 47,1 (42,2-52,1)    | 45,1 (42,8-47,4)    | 45,9 (43,3-48,5)    |
| <b>P</b>                        | <b>0,012**</b>      | 0,647               | 0,462               |

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , Roc curve test

**Şekil 3. PNI değeri ile NLR ve PLR değerleri arasındaki ilişki**

Hastaların PNI değeri ile NLR değeri arasında negatif (ters) yönlü zayıf ( $r = -0,250$ ); PLR değeri ( $r = -0,335$ ) ile de negatif (ters) yönlü orta düzey bir korelasyon bulgusuna rastlanıldı ( $p < 0,05$ ). ( Tablo 9, Şekil 3) Hastaların PNI değeri ile Ca-125 değerleri arasında negatif (ters) yönlü zayıf bir ilişki olduğu tespit edildi ( $r = -0,136$ ;  $p = 0,0026$ ). (Tablo 9)

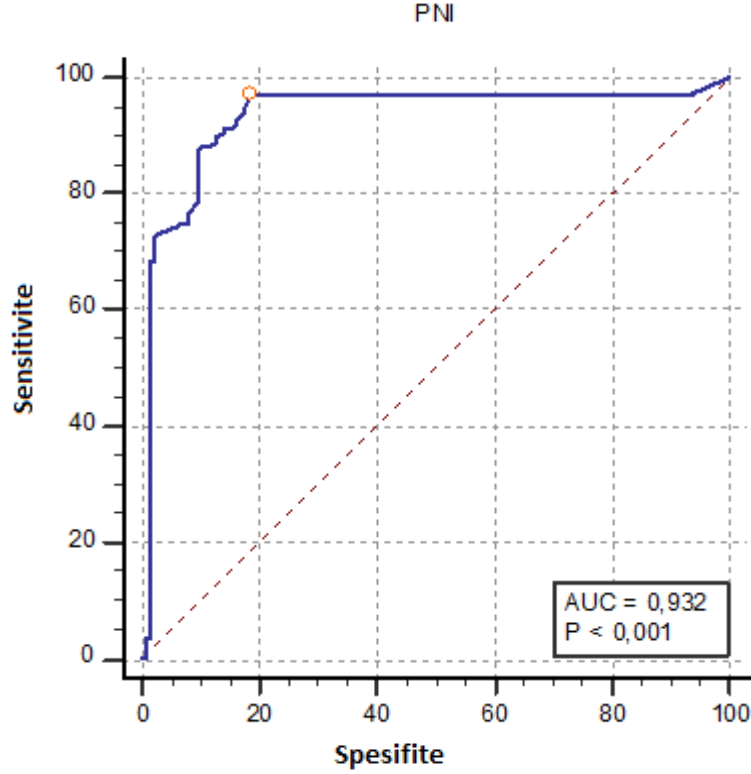
**Tablo 9. PNI değeri ile Ca 125, NLR ve PLR değerleri arasındaki ilişki**

|        | PNI      |        |
|--------|----------|--------|
|        | R        | p      |
| NLR    | -0,250** | <0,001 |
| PLR    | -0,335** | <0,001 |
| Ca-125 | -0,136   | 0,0026 |

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , Spearman's rho korelasyon, NLR: nötrofil lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı

#### 4.2. PNI Değerinin Tanısal Test Performansının İncelenmesi

Hastaların mortalite bulgularına göre PNI değerine cut-off (eşik) değeri belirlemek için Roc Curve testi kullanıldı. Yapılan analiz sonucunda PNI değerinin cut-off'u 44,6 ve altında olması % 96,84 duyarlılık, % 81,69 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü tespit edildi ( $p<0,001$ ).



Şekil 4. PNI değerinin tanısal test performansı

Tablo 10. Mortaliteye göre PNI değerinin tanısal test performansı

|                          | PNI                 | Ca125                     |
|--------------------------|---------------------|---------------------------|
| AUC 95%-CI (%)           | 0,932 (0,900-0,957) | 0,588 (0,527-0,648)       |
| Cut-off                  | $\leq 44,6$         | $> 380$                   |
| Sensitive (%) 95%-CI (%) | 96,84 (93,3-98,8)   | 49,07 (41,1-57,1)         |
| Spesitive 95%-CI (%)     | 81,69 (74,3-87,7)   | 67,59 (57,9-76,3)         |
| PPV 95%-CI (%)           | 87,6 (83,3-90,9)    | 69,3 (62,2-75,6)          |
| NPV 95%-CI (%)           | 95,1 (89,8-97,7)    | 47,1 (42,2-52,1)          |
| P                        | $<0,001^{**}$       | <b>0,012<sup>**</sup></b> |

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Roc curve test

Hastaların mortalite bulgularına göre Ca 125 ve PNI değerlerinin cut-off (eşik) değerini belirlemek için Roc Curve testi kullanıldı. Yapılan analiz sonucunda PNI değerinin kesim noktası %93,2; Ca 125 değerinin ise kesim noktasının %58,8 olduğu

tespit edildi. Yapılan analiz sonucunda PNI değerinin mortaliteyi ön görmede CA-125 değerine göre daha anlamlı olduğu anlaşıldı.

PNI değerini tanısal test performansı ile tespit edilen cut-off değerine göre hastalar 44,6 ve altı (düşük), 44,6 üstü (yüksek) olmak üzere Tablo 11’de iki farklı gruba ayrıldı.

PNI değeri düşük olanların menopoz sonrası olma oranı daha yüksek idi ( $p=0,037$ ).

PNI değeri düşük olan hastalarda sitoredüksiyon sonrası  $< 1$  cm tümör yükü görülme oranı düşük,  $\geq 1$  cm tümör yükü görülme oranı ise daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

İleri evre PNI değeri düşük olanlarda daha sık görüldü ( $p<0,001$ ).

Sitoloji varlığı PNI değeri düşük olanlarda pozitif oranı daha yüksek idi ( $p=0,004$ ).

PNI değeri düşük olan hastalarda platin rezistansı daha sık görüldüğü tespit edildi ( $p=0,001$ ).

PNI değeri düşük olanlarda operasyonda saptanan asit varlığı 1 lt üstünde görülme oranı daha sık idi ( $p=0,002$ ).

Nüks varlığı PNI değeri düşük olan hastalarda daha yüksek idi ( $p<0,001$ ).

5 yıl üstü yaşam süresi PNI değeri düşük olan hastalarda daha düşük bulundu ( $p<0,001$ ).

Mortalite oranı PNI değeri düşük olanlarda daha fazla idi ( $p<0,001$ ).

PNI değeri düşük olanların, PNI değeri yüksek olan hastalara göre yaşı, preop CA125 değeri ve fagotti skoru yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p=0,015$ ;  $p=0,041$ ;  $p<0,001$ ).

Tablo 11’de yer alan diğer parametreler ile PNI grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11. PNI değerinin düşük-yüksek olmasının diğer parametreler ile arasındaki ilişki**

|                    | PNI                 |                   | p             |
|--------------------|---------------------|-------------------|---------------|
|                    | $\leq 44,6$ (Düşük) | $> 44,6$ (Yüksek) |               |
|                    | n(%)                | n(%)              |               |
| <b>Yaş aralığı</b> |                     |                   |               |
| <50                | 72 (34,3)           | 51 (41,8)         | 0,123         |
| 50-65              | 97 (46,2)           | 57 (46,7)         |               |
| >65                | 41 (19,5)           | 14 (11,5)         |               |
| <b>Menopoz</b>     |                     |                   |               |
| Premenopoz         | 64 (30,5)           | 51 (41,8)         | <b>0,037*</b> |
| Postmenopoz        | 146 (69,5)          | 71 (58,2)         |               |

Tablo 11'in devamı

|                                          |                      |                          |          |
|------------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------|
| <b>Parite</b>                            |                      |                          |          |
| Nulliparite                              | 28 (13,3)            | 18 (14,8)                | 0,763    |
| 1 doğum                                  | 12 (5,7)             | 9 (7,4)                  |          |
| ≥ 2 doğum                                | 170 (81)             | 95 (77,9)                |          |
| <b>Komorbidite</b>                       | 79 (37,6)            | 50 (41)                  | 0,544    |
| <b>ASA</b>                               |                      |                          |          |
| 1                                        | 132 (62,9)           | 74 (60,7)                | 0,906    |
| 2                                        | 69 (32,9)            | 43 (35,2)                |          |
| 3                                        | 9 (4,3)              | 5 (4,1)                  |          |
| <b>SCS</b>                               |                      |                          |          |
| ≤ 3 düşük                                | 82 (40)              | 36 (30,3)                | 0,209    |
| 4-7 orta                                 | 115 (56,1)           | 77 (64,7)                |          |
| ≥ 8 yüksek                               | 8 (3,9)              | 6 (5)                    |          |
| <b>Sitoredüksiyon sonrası tümör yükü</b> |                      |                          |          |
| < 1 cm                                   | 130 (65)             | 99 (86,1)                | <0,001** |
| ≥ 1 cm                                   | 70 (35)              | 16 (13,9)                |          |
| <b>Evre</b>                              |                      |                          |          |
| Erken                                    | 44 (21)              | 69 (56,6)                | <0,001** |
| İleri                                    | 166 (79)             | 53 (43,4)                |          |
| <b>Sitoloji</b>                          |                      |                          |          |
| Negatif                                  | 40 (19)              | 22 (18)                  | 0,004**  |
| Pozitif                                  | 61 (29)              | 17 (13,9)                |          |
| Alınmadı                                 | 109 (51,9)           | 83 (68)                  |          |
| <b>Platine rezistans</b>                 |                      |                          |          |
| Platin duyarlı                           | 157 (74,8)           | 109 (89,3)               | 0,001**  |
| Platin rezistan                          | 53 (25,2)            | 13 (10,7)                |          |
| <b>Operasyonda saptanan asit varlığı</b> |                      |                          |          |
| Bilinmiyor                               | 7 (3,3)              | 5 (4,1)                  | 0,002**  |
| Yok                                      | 93 (44,3)            | 78 (63,9)                |          |
| < 1 lt                                   | 28 (13,3)            | 14 (11,5)                |          |
| > 1 lt                                   | 82 (39)              | 25 (20,5)                |          |
| <b>Nüks</b>                              | 175 (83,3)           | 26 (21,3)                | <0,001** |
| <b>≥ 5 yıl</b>                           | 44 (21)              | 102 (83,6)               | <0,001** |
| <b>Mortalite</b>                         |                      |                          |          |
| Yaşıyor                                  | 26 (12,4)            | 116 (95,1)               | <0,001** |
| Exitus                                   | 184 (87,6)           | 6 (4,9)                  |          |
|                                          | <b>PNI</b>           | <b>PNI</b>               |          |
|                                          | <b>≤44,6 (Düşük)</b> | <b>&gt;44,6 (Yüksek)</b> | <b>p</b> |
|                                          | <b>Ort±Ss</b>        | <b>Ort±Ss</b>            |          |
| Yaş                                      | 55,7±12,4            | 52,6±11,2                | 0,015*   |
| VKI                                      | 29,9±6,4             | 29,9±5,6                 | 0,865    |
| CEA                                      | 5,28±20,3            | 54,2±318,4               | 0,237    |
| CA19.9                                   | 94,7±343,1           | 118,2±541,6              | 0,585    |
| CA15.3                                   | 82,4±199,9           | 117,6±458,6              | 0,250    |
| Pre NACT CA125                           | 1972,2±2501,3        | 5608,4±10014,3           | 0,352    |
| Preoperatif CA125                        | 844±1242,9           | 609,7±972,9              | 0,038*   |
| PCILS                                    | 13,88±10,2           | 7,83±8,9                 | 0,210    |
| Fagotti skoru                            | 3,10±3,3             | 1,42±2,6                 | <0,001** |
| Albümin                                  | 2,98±0,6             | 3,15±,8                  | 0,010*   |
| Nötrofil                                 | 5963,1±3258,6        | 5831,5±2606,1            | 0,749    |
| Trombosit                                | 335,8±133,0          | 339,6±124,3              | 0,845    |
| Lenfosit                                 | 1911,8±667,1         | 1977,9±709,2             | 0,452    |
| NLR                                      | 3,46±2,2             | 3,35±2,1                 | 0,780    |
| PLR                                      | 200,4±115,8          | 192,6±100,3              | 0,925    |

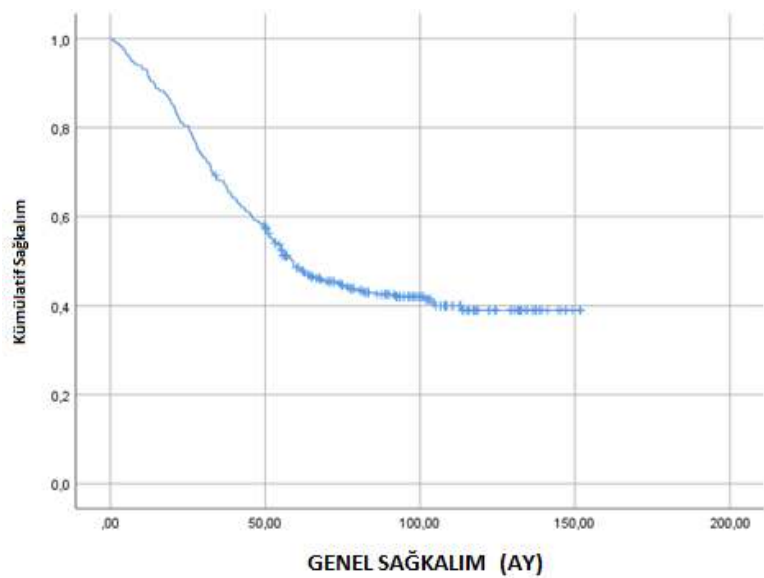
\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , a: Ki-kare ve Fisher exact, b: Mann Whitney U test, SCS:WHO: Dünya sağlık örgütü, VKI: Vücut kitle indeksi, ASA: Amerika Anesteziyoloji Derneği

Tablo 12’de hastaların PNI değerin azalmasına etki eden faktörler çoklu lojistik regresyon testi ile incelendi. Yapılan incelemeye göre PNI değeri az olan hastalarda platin rezistan varlığının 3,54 kat (OR: 3,543), nüks varlığının ise 0,029 kat (OR: 0,029) etkisi olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p=0,025$ ;  $p<0,001$ ).

**Tablo 12. PNI azalmasına etki eden faktörler**

|                                          | p                  | Odd Ratio | %95 Güven Aralığı |           |
|------------------------------------------|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
|                                          |                    |           | En Düşük          | En Yüksek |
| <b>Menopoz</b>                           | 0,786              | 0,854     | 0,274             | 2,663     |
| <b>Sitoredüksiyon sonrası tümör yükü</b> |                    |           |                   |           |
| <1 cm                                    | 0,051              |           |                   |           |
| ≥1 cm                                    | 0,067              | 0,356     | 0,117             | 1,076     |
| <b>İleri Evre</b>                        | 0,185              | 0,502     | 0,181             | 1,390     |
| <b>Sitoloji</b>                          |                    |           |                   |           |
| Negatif                                  | 0,922              |           |                   |           |
| Pozitif                                  | 0,743              | 0,824     | 0,258             | 2,631     |
| Alınmadı                                 | 0,996              | 0,997     | 0,375             | 2,650     |
| <b>Platin rezistan</b>                   | <b>0,025*</b>      | 3,543     | 1,170             | 10,732    |
| <b>Operasyonda saptanan asit varlığı</b> |                    |           |                   |           |
| Bilinmiyor                               | 0,723              |           |                   |           |
| Yok                                      | 0,515              | 0,671     | 0,201             | 2,235     |
| < 1 lt                                   | 0,482              | 1,447     | 0,517             | 4,054     |
| > 1 lt                                   | 1,000              | 0,000     | 0,000             |           |
| Nüks varlığı                             | <b>&lt;0,001**</b> | 0,029     | 0,011             | 0,080     |
| Yaş                                      | 0,632              | 0,989     | 0,947             | 1,034     |
| Preoperatif CA125                        | 0,123              | 1,000     | 1,000             | 1,000     |
| Fagotti skoru                            | 0,131              | 1,134     | 0,963             | 1,336     |
|                                          | 0,997              | 1,001     | 0,563             | 1,780     |
| Albümin                                  |                    |           |                   |           |
| Constant                                 | 1,000              | 0,005     |                   |           |

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Çoklu lojistik regresyon testi



**Şekil 5. Total sağkalım süresi**

Hastaların total sağkalımı  $82,8 \pm 3,3$  ay olduğu tespit edildi (Tablo 13; Şekil 5).

**Tablo 13. Hastaların ortalama sağkalım bulguları**

|                               | Ort  | Se  | %95 Güven Aralığı |           |
|-------------------------------|------|-----|-------------------|-----------|
|                               |      |     | En düşük          | En yüksek |
| Ortalama sağkalım süresi (ay) | 82,8 | 3,3 | 76,3              | 89,3      |

*Kaplan meier test*

Tablo 14’de hastaların total sağkalım bulguları ile ilgili parametreler arasındaki farklılıkları incelendi.

65 yaş üstü hastaların total sağkalım süreleri, diğer yaş gruplarına göre daha düşük bulundu ( $p=0,013$ ; Şekil 6).

Postmenopoz olan hastalarda total sağkalım süresi daha düşük idi ( $p=0,002$ ; Şekil 7).

PNI değeri 44,6 ve altında olan hastalarda ortalama sağkalım süresi düşük bulundu ( $p<0,001$ ; Şekil 11).

Operasyon sırasında asit varlığı 1 lt üstü tespit edilenlerde, diğer gruplarda yer alanlara göre total sağkalım süresi daha düşük bulundu ( $p<0,001$ ; Şekil 12).

SCS değeri 3 ve altında olan hastaların total sağkalım süreleri, diğer gruplara göre daha düşük idi ( $p=0,014$ ; Şekil 13).

Sitoloji bulgusu pozitif olan hastaların total sağkalım süreleri daha düşük olduğu tespit edildi ( $p=0,001$ ; Şekil 14).

Nüks tespit edilen hastalarda total sağkalım süreleri daha düşük bulundu ( $p<0,001$ ; Şekil 15).

İleri evre tespit edilen hastalarda total sağkalım süresi daha düşük idi ( $p<0,001$ ; Şekil 16).

Tablo 14’de yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ( $p>0,05$ ).

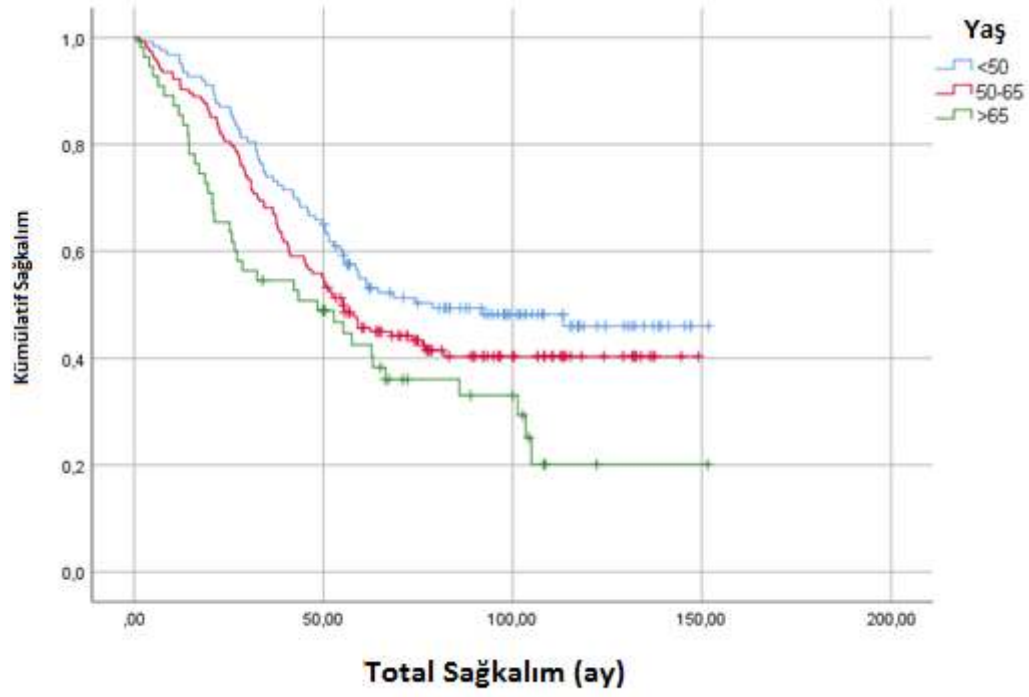
**Tablo 14. Total sağkalım ile ilgili parametreler**

|             | Ort±Se   | %95 CI<br>(En Düşük-En yüksek) | P             |
|-------------|----------|--------------------------------|---------------|
| Yaş aralığı |          |                                |               |
| <50         | 92,3±5,3 | 81,9-102,7                     | <b>0,013*</b> |
| 50-65       | 80,9±4,8 | 71,6-90,3                      |               |
| >65         | 64,0±7,7 | 48,9-79,1                      |               |

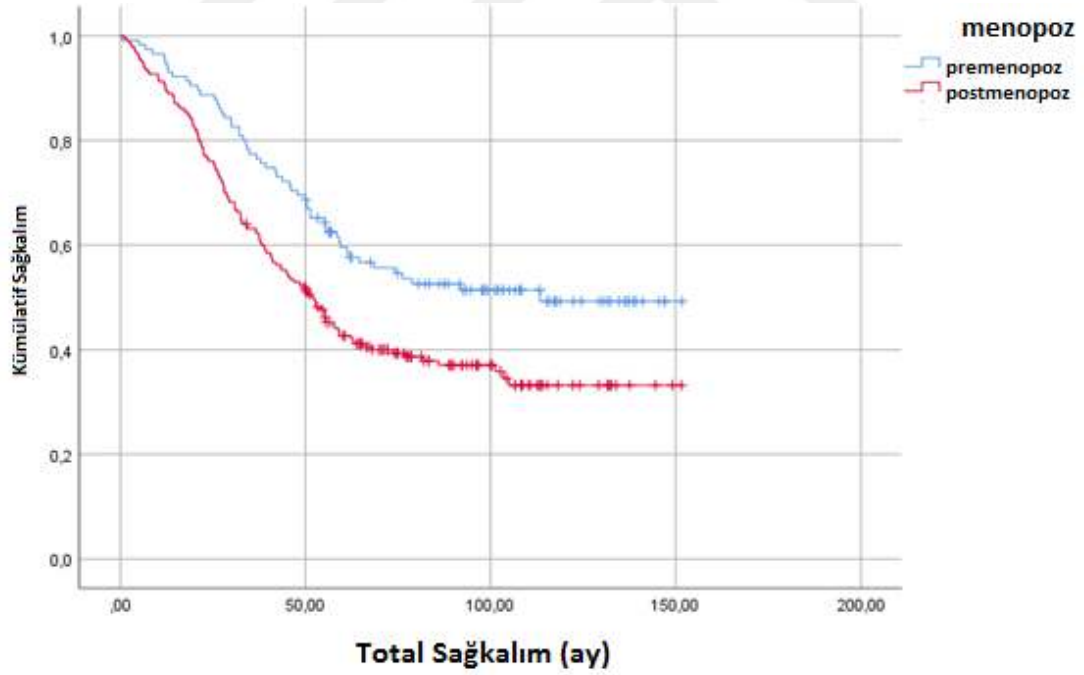
Tablo 14'ün devamı

|                                         |            |             |                    |
|-----------------------------------------|------------|-------------|--------------------|
| <b>Menopoz</b>                          |            |             |                    |
| Premenopoz                              | 96,7±5,4   | 86,0-107,4  | <b>0,002**</b>     |
| Postmenopoz                             | 75,2±4,1   | 67,2-83,2   |                    |
| <b>Parite</b>                           |            |             |                    |
| Nulliparite                             | 87,4±8,7   | 70,4-104,4  | 0,263              |
| 1 doğum                                 | 92,2±13,1  | 66,5-117,9  |                    |
| ≥ 2 doğum                               | 80,2±3,7   | 73,0-87,4   |                    |
| <b>Komorbidite</b>                      |            |             |                    |
| Yok                                     | 81,9±4,2   | 73,7-90,2   | 0,770              |
| Var                                     | 84,0±5,4   | 73,5-94,6   |                    |
| <b>ASA</b>                              |            |             |                    |
| 1                                       | 83,6±4,2   | 75,3-91,9   | 0,832              |
| 2                                       | 83,0±5,6   | 72,0-93,9   |                    |
| 3                                       | 61,9±12,3  | 37,7-85,9   |                    |
| <b>PNI**</b>                            |            |             |                    |
| ≤44,6                                   | 47,6±2,9   | 41,9-53,2   | <b>&lt;0,001**</b> |
| >44,6                                   | 146,0±2,2  | 141,6-150,4 |                    |
| <b>Operasyon Sırasında Asit Varlığı</b> |            |             |                    |
| Yok                                     | 98,5±4,4   | 89,8-107,1  | <b>&lt;0,001**</b> |
| < 1 lt                                  | 77,5±9,4   | 59,0-95,9   |                    |
| > 1 lt                                  | 52,5±4,6   | 43,4-61,5   |                    |
| Bilinmiyor                              | 110,3±15,2 | 80,5-140,2  |                    |
| <b>SCS</b>                              |            |             |                    |
| ≤ 3 düşük                               | 71,0-5,4   | 60,4-81,6   | <b>0,014*</b>      |
| 4-7 orta                                | 89,1-4,3   | 80,8-97,5   |                    |
| ≥ 8 yüksek                              | 82,9-6,5   | 40,3-65,7   |                    |
| <b>Sitoloji</b>                         |            |             |                    |
| Negatif                                 | 82,7±7,6   | 67,8-97,5   | <b>0,001**</b>     |
| Pozitif                                 | 57,9±5,1   | 47,9-67,9   |                    |
| Alınmadı                                | 91,7±4,4   | 83,0-100,4  |                    |
| <b>Nüks</b>                             |            |             |                    |
| Yok                                     | 138,7±3,5  | 131,9-145,5 | <b>&lt;0,001**</b> |
| Var                                     | 46,2±2,6   | 41,1-51,2   |                    |
| <b>Evre</b>                             |            |             |                    |
| Erken                                   | 122,1±4,8  | 112,7-131,5 | <b>&lt;0,001**</b> |
| İleri                                   | 61,3±3,5   | 54,4-68,2   |                    |
| <b>PNI*</b>                             |            |             |                    |
| ≤48,8                                   | 80,5±3,6   | 73,5-87,6   | 0,127              |
| >48,8                                   | 93,9±8,3   | 77,6-110,1  |                    |

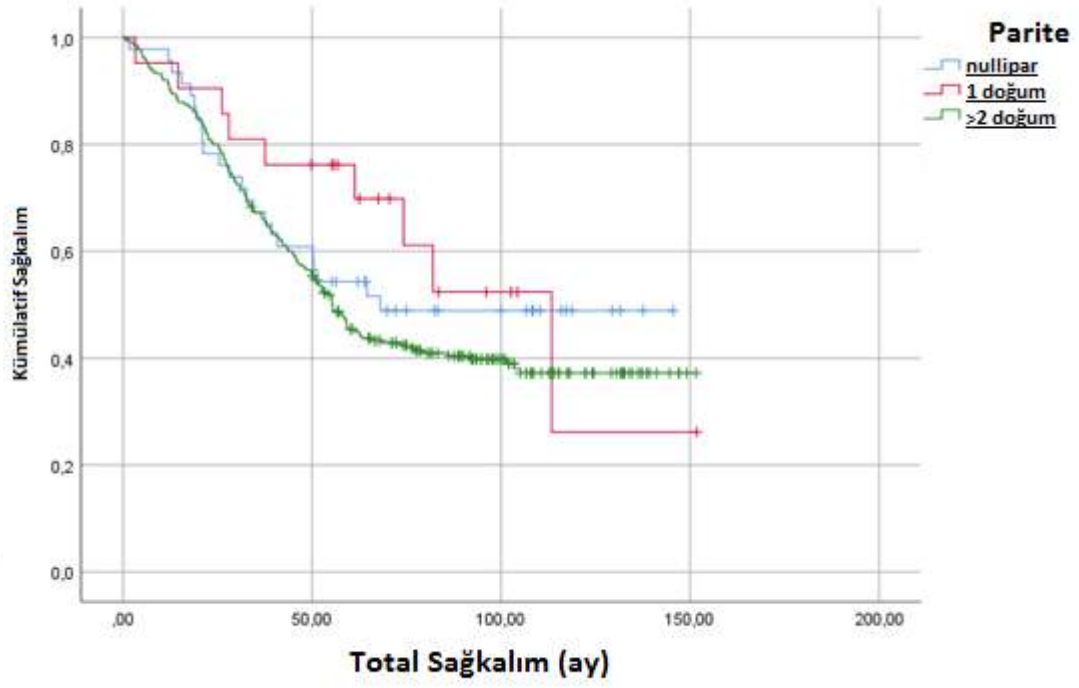
\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$ , Kaplan meier, Log rank test, \* PNI: Literatüre göre PNI değerinin cut-off, \*\* Roc Curve testine göre PNI değeri, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, ASA skoru: Amerika Anesteziyoloji Derneği skoru, SCS: Cerrahi zorluk skoru



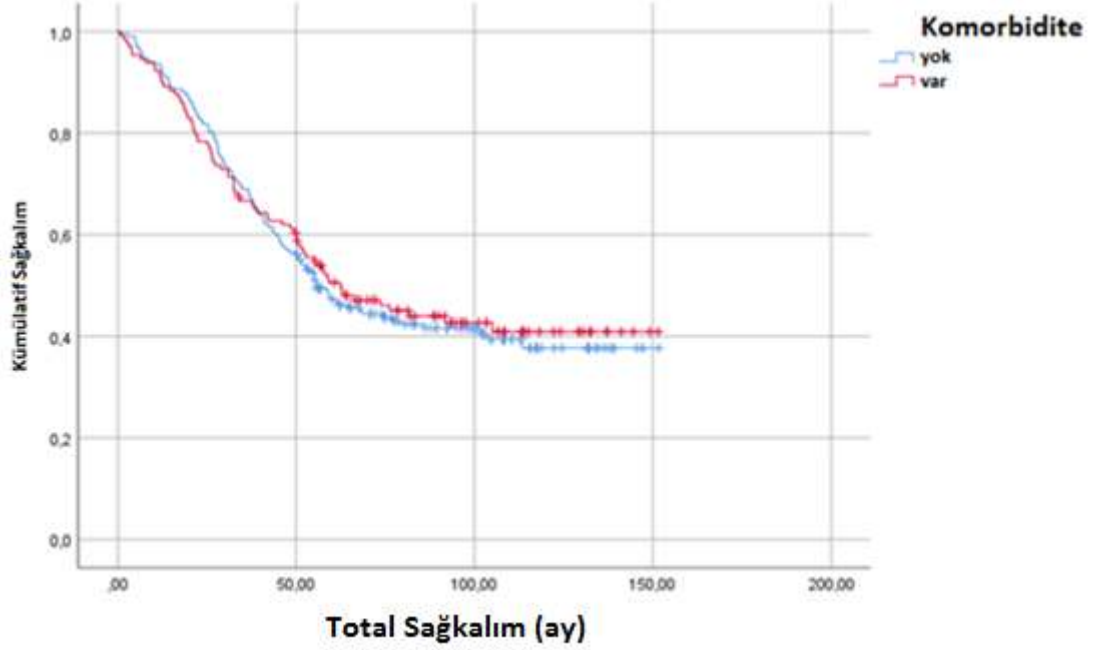
Şekil 6. Hastaların yaşları ile OS arasındaki farklılığın grafiği



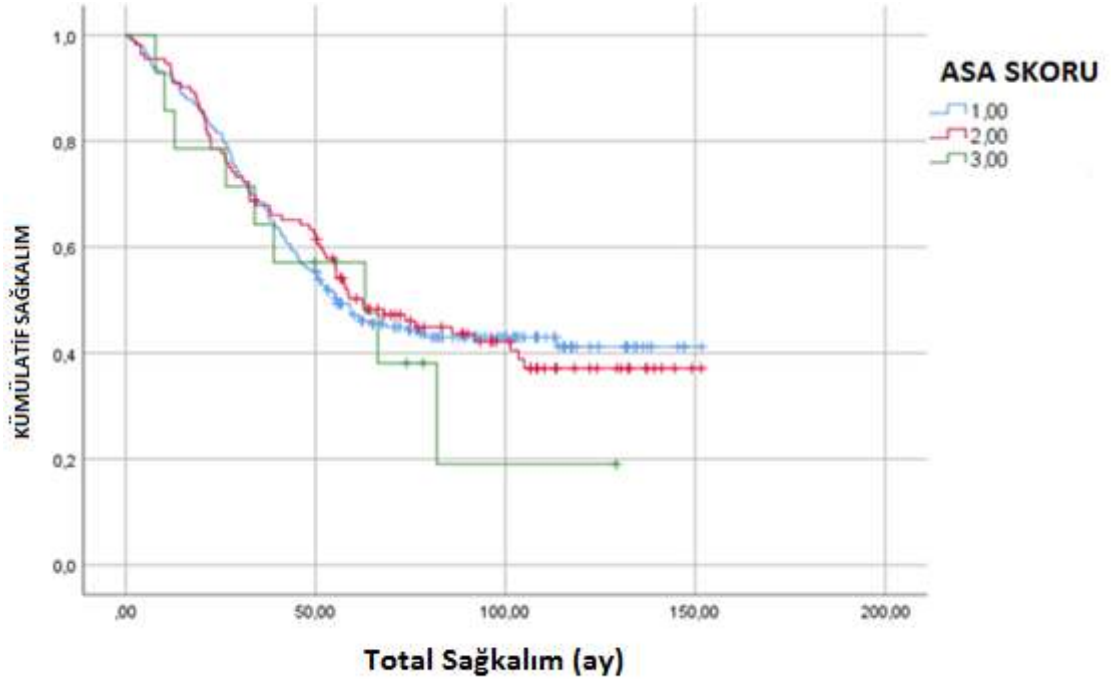
Şekil 7. Hastaların menopoz durumu ile OS arasındaki farklılığın grafiği



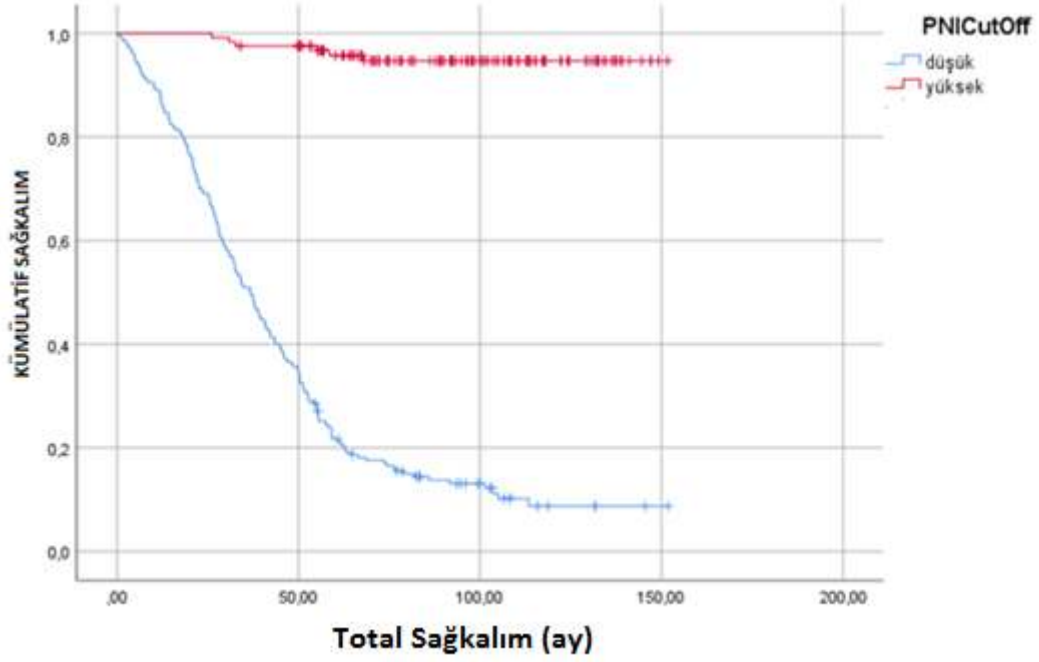
Şekil 8. Hastaların parite ile OS arasındaki farklılığın grafiği



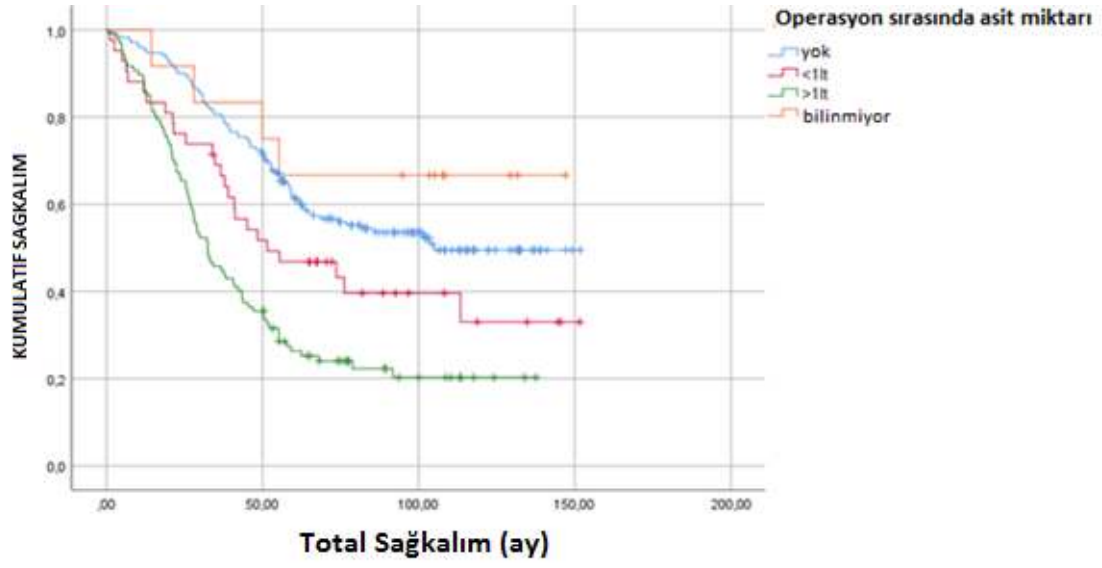
Şekil 9. Hastaların komorbidite varlığı ile OS arasındaki farklılığın grafiği



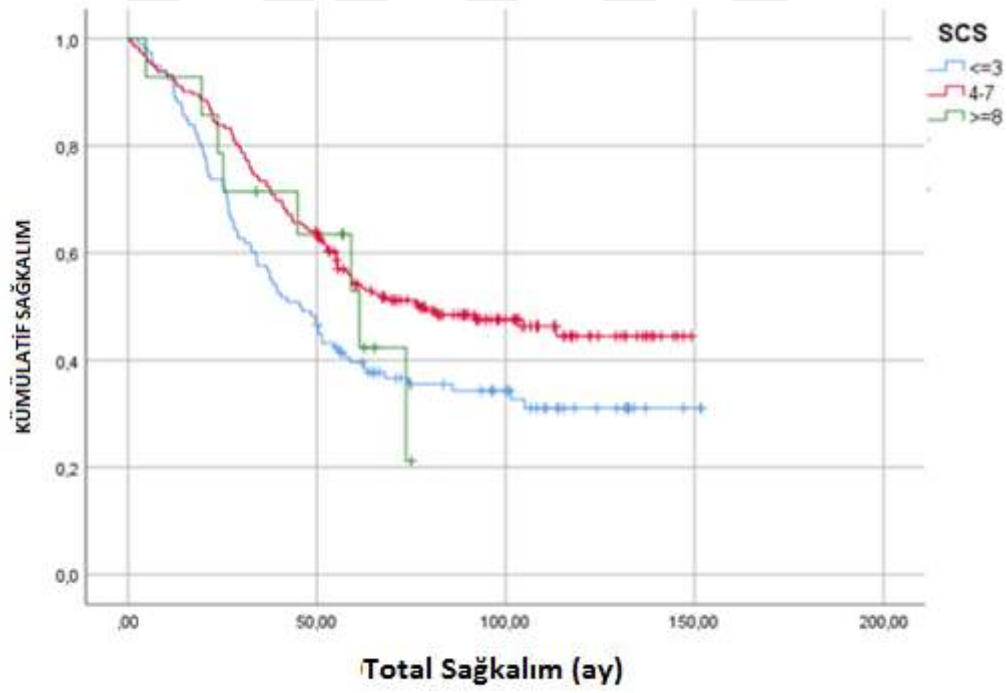
Şekil 10. Hastaların ASA skoru ile OS arasındaki farklılığın grafiği



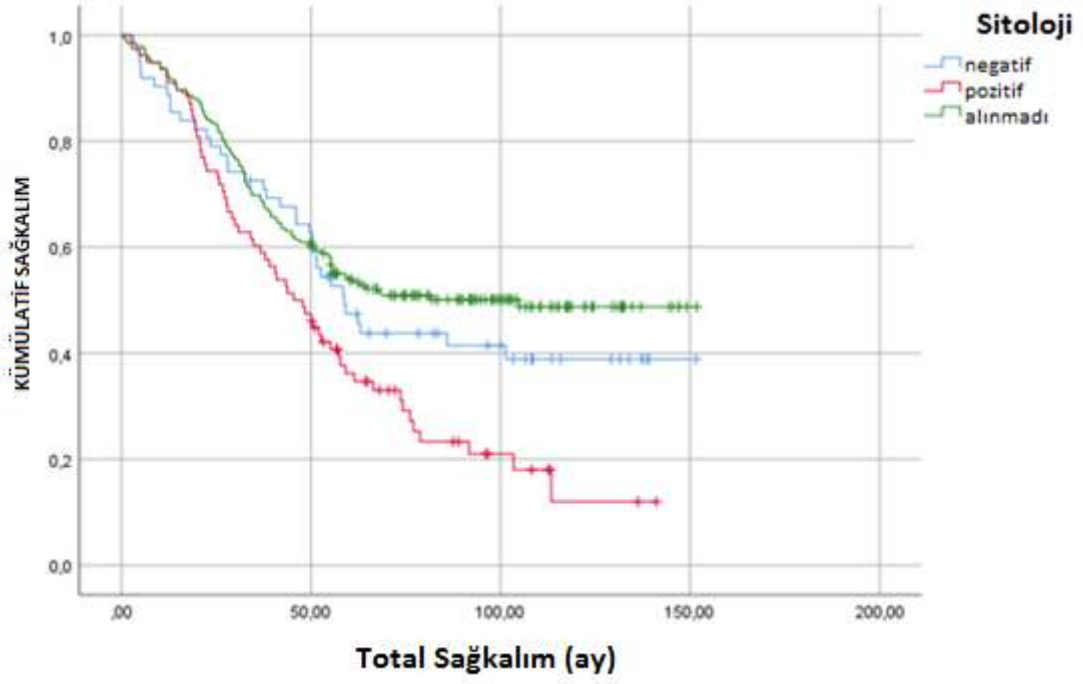
Şekil 11. Hastaların PNI değeri (cut-off:44,6) ile OS arasındaki farklılığın grafiği



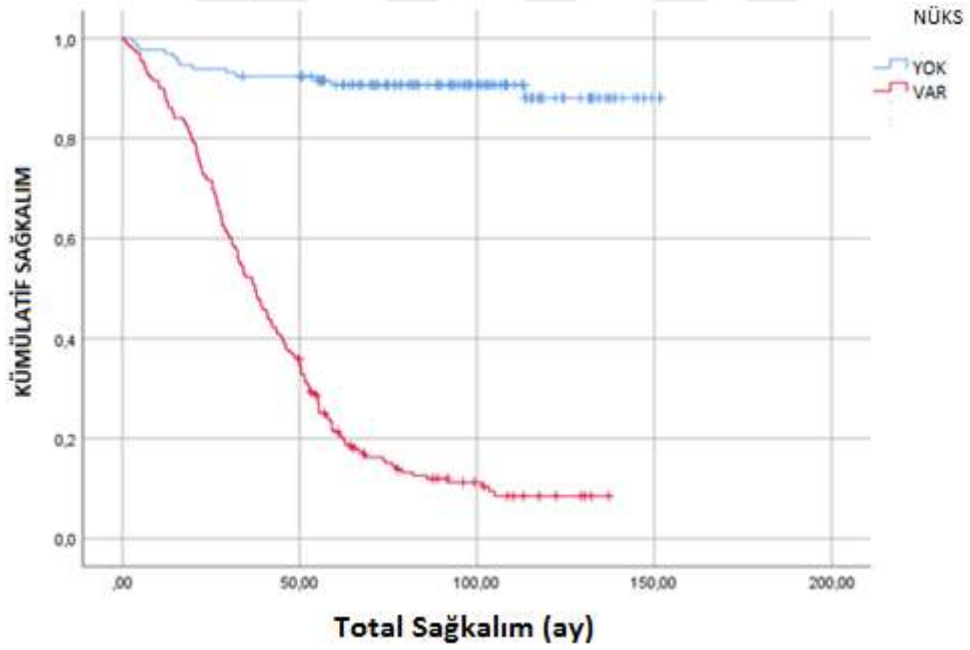
Şekil 12. Hastaların Operasyon Sırasında Asit Varlığı bulguları ile OS arasındaki farklılığın grafiği



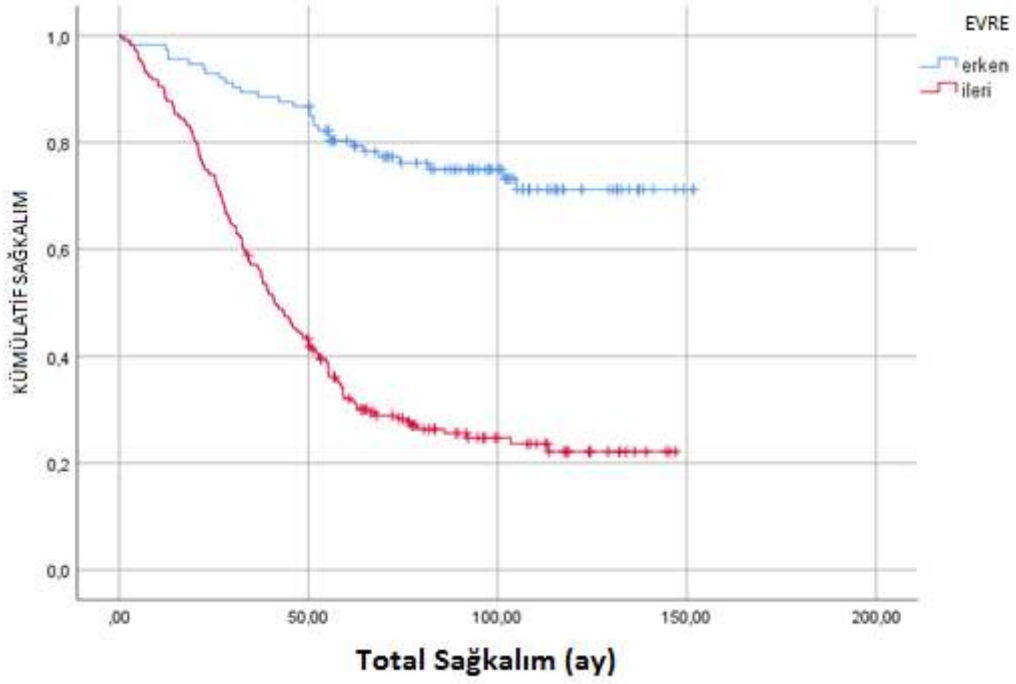
Şekil 13. Hastaların SCS değeri ile OS arasındaki farklılığın grafiği



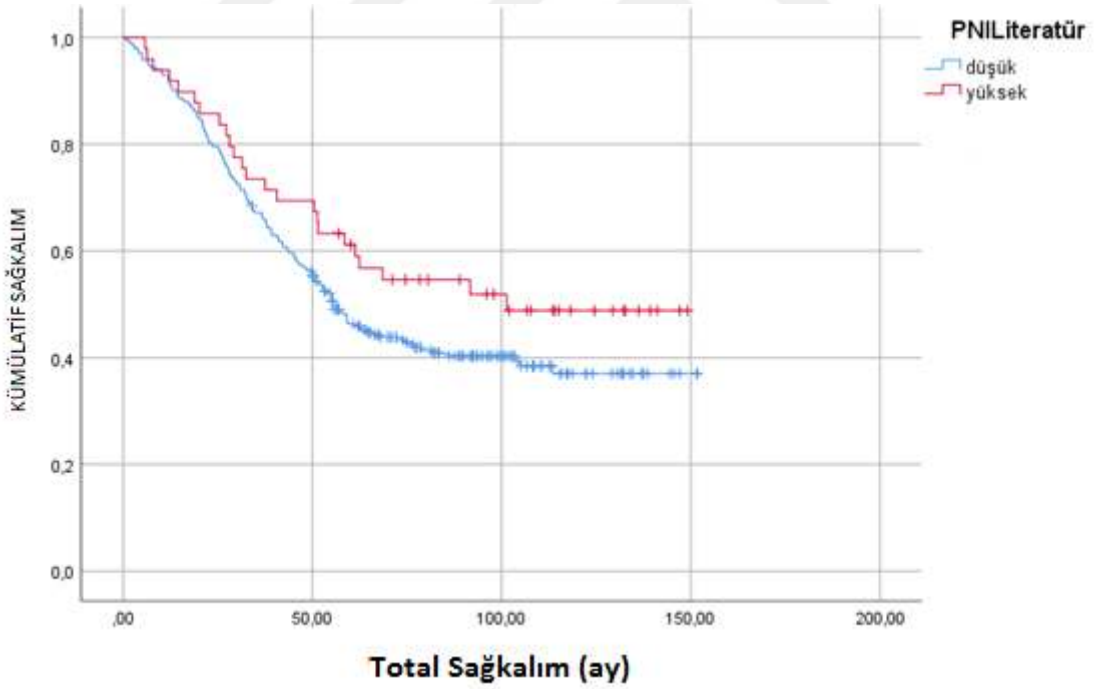
Şekil 14. Hastaların sitolojisi ile OS arasındaki farklılığın grafiği



Şekil 15. Hastaların nüks bulguları ile OS arasındaki farklılığın grafiği



Şekil 16. Hastaların evre bulguları ile OS arasındaki farklılığın grafiği



Şekil 17. Hastaların PNI (cut-off:48,8) değeri ile OS arasındaki farklılığın grafiği

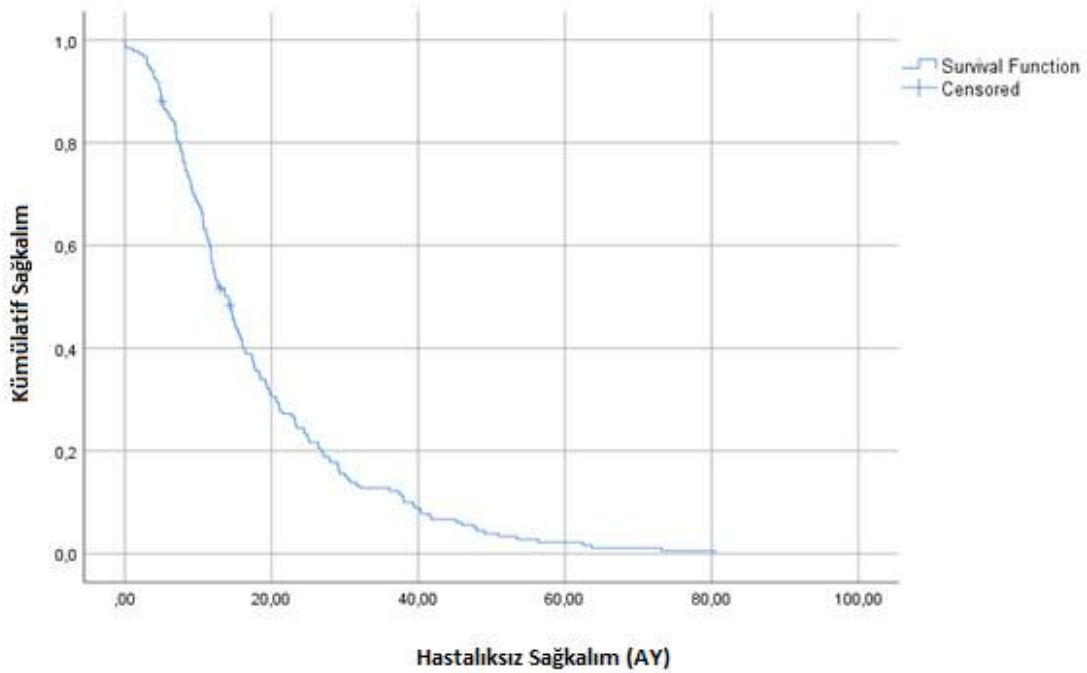
Tablo 15’de hastaların mortalite varlığına etki eden faktörler çoklu lojistik regresyon testi ile incelendi. Yapılan analiz sonucunda hastaların PNI değerinin 44,46 ve altında olmasının 136,82 kat ( $OR=136,821$ ), operasyon sırasında asit varlığının 1 lt

üstünde olmasının 52,9 kat (OR=56,967), nüks varlığının ise 306,1 kat (OR=306,073) mortaliteye etkisi olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,008$ ;  $p<0,001$ ).

**Tablo 15. Mortaliteye etki eden faktörler**

|                                               | P                  | Odd Ratio | %95 Güven Aralığı |           |
|-----------------------------------------------|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
|                                               |                    |           | En Düşük          | En Yüksek |
| <50 yaş                                       | 0,518              |           |                   |           |
| 50-65 yaş                                     | 0,259              | 0,195     | 0,011             | 3,38      |
| >65 yaş                                       | 0,299              | 0,192     | 0,009             | 4,321     |
| Menopoz                                       | 0,851              | 1,301     | 0,084             | 20,222    |
| PNİGrup ( $\leq 44,6$ )                       | <b>&lt;0,001**</b> | 136,821   | 54,657            | 342,499   |
| İleri Evre                                    | 0,056              | 7,061     | 0,948             | 52,588    |
| Görüntülemeye Asit Varlığı (Yok)              | 0,219              |           |                   |           |
| Görüntülemeye Asit Varlığı(Minimal)           | 0,487              | 0,352     | 0,019             | 6,675     |
| Görüntülemeye Asit Varlığı(Var)               | 0,086              | 0,103     | 0,008             | 1,376     |
| Operasyon Sırasında Asit Varlığı Yok          | 0,065              |           |                   |           |
| Operasyon Sırasında Asit Varlığı (<1 lt)      | 0,608              | 2,039     | 0,134             | 31,088    |
| Operasyon Sırasında Asit Varlığı (>1 lt)      | <b>0,008**</b>     | 52,967    | 2,846             | 985,689   |
| Operasyon Sırasında Asit Varlığı (bilinmiyor) | 0,999              | -         | -                 | -         |
| SCS <3                                        | 0,378              |           |                   |           |
| SCS (4-7)                                     | 0,208              | 0,366     | 0,077             | 1,748     |
| SCS (>8)                                      | 0,394              | 0,220     | 0,007             | 7,173     |
| Sitoloji Negatif                              | 0,847              |           |                   |           |
| Sitoloji (Pozitif)                            | 0,607              | 0,608     | 0,092             | 4,039     |
| Sitoloji (Alınmadı)                           | 0,955              | 0,954     | 0,190             | 4,796     |
| Nüks (Var)                                    | <b>&lt;0,001**</b> | 306,073   | 35,100            | 2668,951  |
| Platine dirençli                              | 0,288              | 3,169     | 0,378             | 26,593    |
| Constant                                      | 0,999              | 0,001     |                   |           |

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Çoklu lojistik regresyon test, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SCS: Cerrahi zorluk skoru



**Şekil 18. Hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım bulgularının grafiği**

Progresyonsuz sağkalım süresi hastalarda ortalama  $18,0 \pm 1,1$  ay olduğu tespit edildi (Şekil 18; Tablo 16).

**Tablo 16. Hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım bulguları**

|                                    | Ort | Se  | %95 Güven Aralığı |           |
|------------------------------------|-----|-----|-------------------|-----------|
|                                    |     |     | En düşük          | En yüksek |
| Progresyonsuz sağkalım süresi (ay) | 18, | 1,1 | 15,9              | 20,1      |

*Kaplan meier test*

Tablo 17’de ilgili parametreler ile PFS arasındaki farklılık incelendi.

Parite bulguları nullipar olanlarda ortalama PFS daha düşük bulundu ( $p=0,005$ ; Şekil 21).

Operasyon sırasında asit varlığı 1 lt üstünde olanlarda PFS oranı, diğer gruplara göre daha düşük idi ( $p=0,001$ ; Şekil 25).

Sitoloji pozitif olanların ortalama PFS oranı daha düşük idi ( $p=0,035$ ; Şekil 27).

İleri evre hastalarda PFS oranı daha düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0,001$ ; Şekil 28).

Tablo 17’de yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa ulaşılamadı ( $p>0,05$ ).

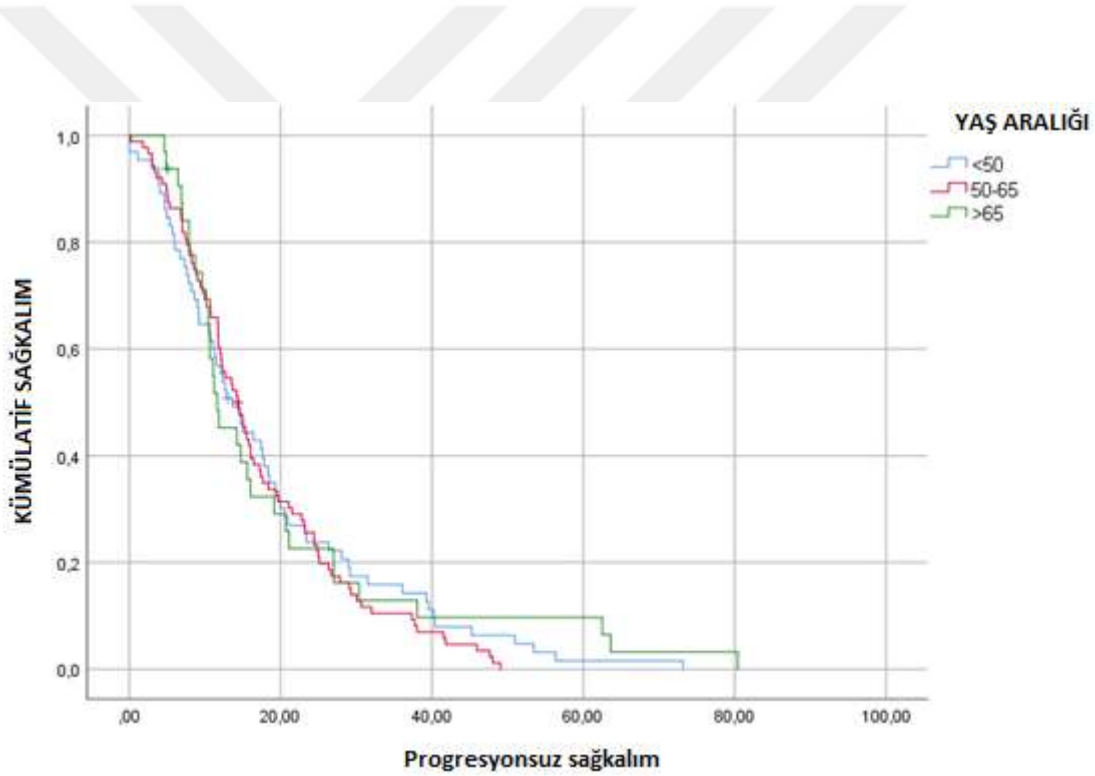
**Tablo 17. PFS ile ilgili parametreler**

|                                         | Ort±Se   | %95 CI<br>(En Düşük-En yüksek) | p              |
|-----------------------------------------|----------|--------------------------------|----------------|
| <b>Yaş aralığı</b>                      |          |                                |                |
| <50                                     | 18,3±1,9 | 14,6-22,1                      | 0,739          |
| 50-65                                   | 17,2±1,3 | 14,8-19,7                      |                |
| >65                                     | 19,5±3,3 | 12,9-25,9                      |                |
| <b>Menopoz</b>                          |          |                                |                |
| Premenopoz                              | 19,9±2,1 | 15,8-24,0                      | 0,217          |
| Postmenopoz                             | 17,2±1,2 | 14,8-19,5                      |                |
| <b>Parite</b>                           |          |                                |                |
| Nullipar                                | 11,2±1,1 | 8,9-13,4                       | <b>0,005**</b> |
| 1 doğum                                 | 17,9±6,5 | 5,3-30,7                       |                |
| ≥ 2 doğum                               | 18,9±1,2 | 16,7-21,3                      |                |
| <b>Komorbidite</b>                      |          |                                |                |
| Yok                                     | 18,8±1,5 | 15,9-21,7                      | 0,337          |
| Var                                     | 16,8±1,5 | 13,9-19,8                      |                |
| <b>ASA</b>                              |          |                                |                |
| 1                                       | 17,5±1,4 | 14,9-20,2                      | 0,631          |
| 2                                       | 18,2±1,7 | 14,9-21,4                      |                |
| 3                                       | 22,6±7,0 | 8,9-36,4                       |                |
| <b>PNI*</b>                             |          |                                |                |
| ≤44,6                                   | 17,1±1,1 | 14,9-19,4                      | 0,072          |
| >44,6                                   | 23,5±2,8 | 18,0-29,1                      |                |
| <b>Operasyon Sırasında Asit Varlığı</b> |          |                                |                |
| Yok                                     | 21,7±1,9 | 18,0-25,3                      | <b>0,001**</b> |
| < 1 lt                                  | 20,1±3,7 | 12,9-27,4                      |                |
| > 1 lt                                  | 13,7±0,9 | 11,8-15,7                      |                |
| Bilinmiyor                              | 11,1±2,5 | 6,3-15,9                       |                |

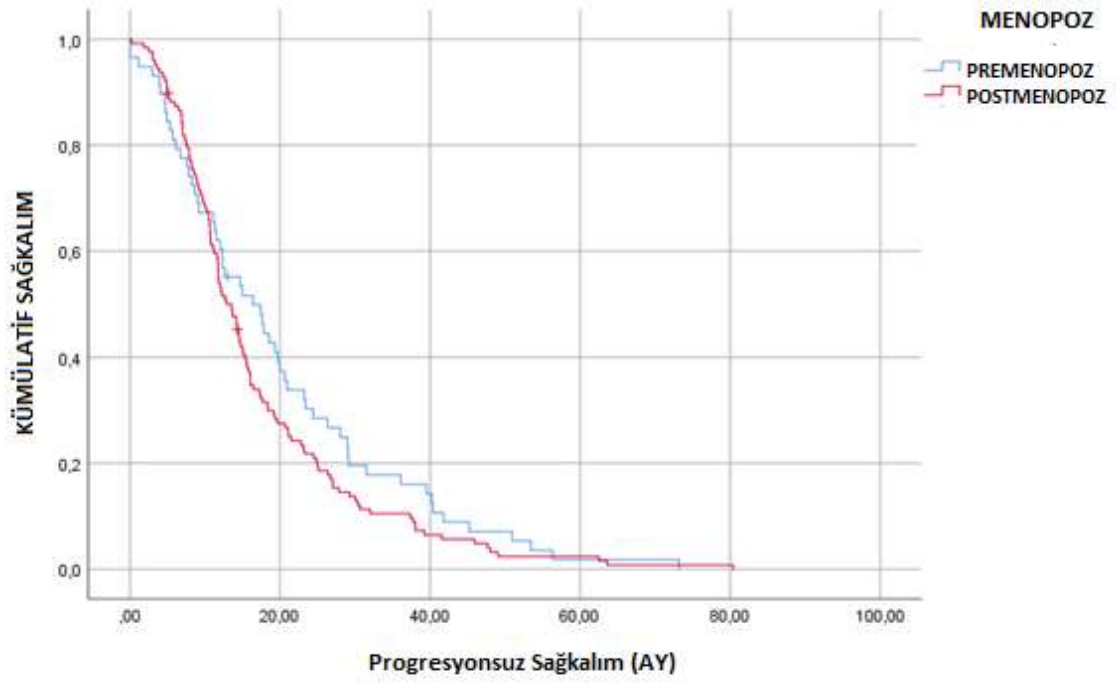
Tablo 17'nin devamı

|                 |          |           |                    |
|-----------------|----------|-----------|--------------------|
| <b>SCS</b>      |          |           |                    |
| ≤ 3 düşük       | 17,1±1,8 | 13,5-20,7 | 0,775              |
| 4-7 orta        | 18,6±1,4 | 15,8-21,4 |                    |
| ≥ 8 yüksek      | 20,6±4,6 | 11,6-29,7 |                    |
| <b>Sitoloji</b> |          |           |                    |
| Negatif         | 23,9±3,2 | 17,6-30,2 | <b>0,035*</b>      |
| Pozitif         | 18,2±1,8 | 14,6-21,8 |                    |
| Alınmadı        | 15,7±1,3 | 13,3-18,2 |                    |
| <b>Evre</b>     |          |           |                    |
| Erken           | 28,3±3,6 | 21,3-35,3 | <b>&lt;0,001**</b> |
| İleri           | 15,8±0,9 | 13,9-17,7 |                    |
| <b>PNI**</b>    |          |           |                    |
| ≤48,8           | 17,6±1,1 | 15,5-19,7 | 0,340              |
| >48,8           | 20,5±3,7 | 13,3-27,7 |                    |

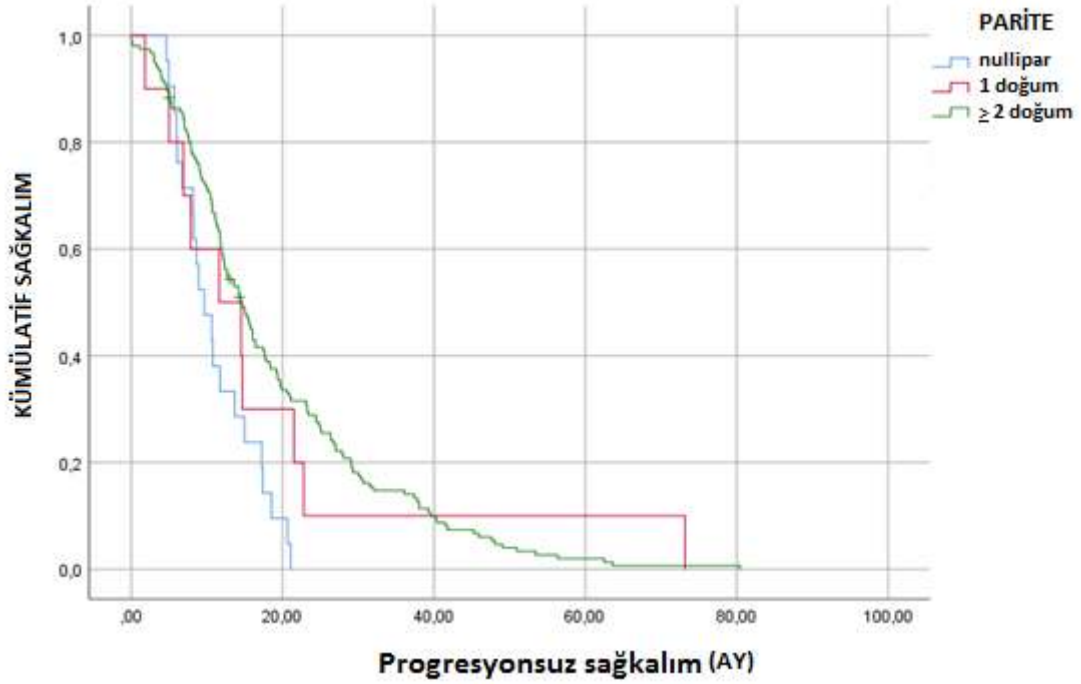
\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , Kaplan meier, Log rank test, \* PNI: Roc Curve testine göre PNI değeri , \*\*PNI: Literatüre göre PNI değerinin cut-off, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, ASA skoru: Amerika Anesteziyoloji Derneği skoru, SCS: Cerrahi zorluk skoru



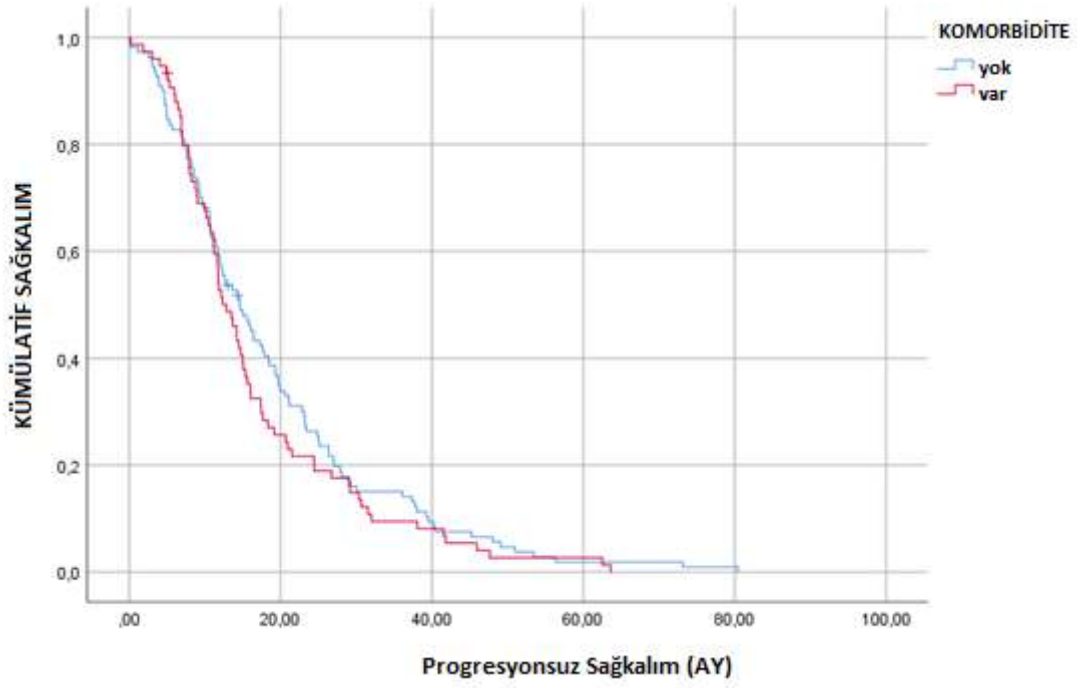
Şekil 19. Hastaların yaşları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



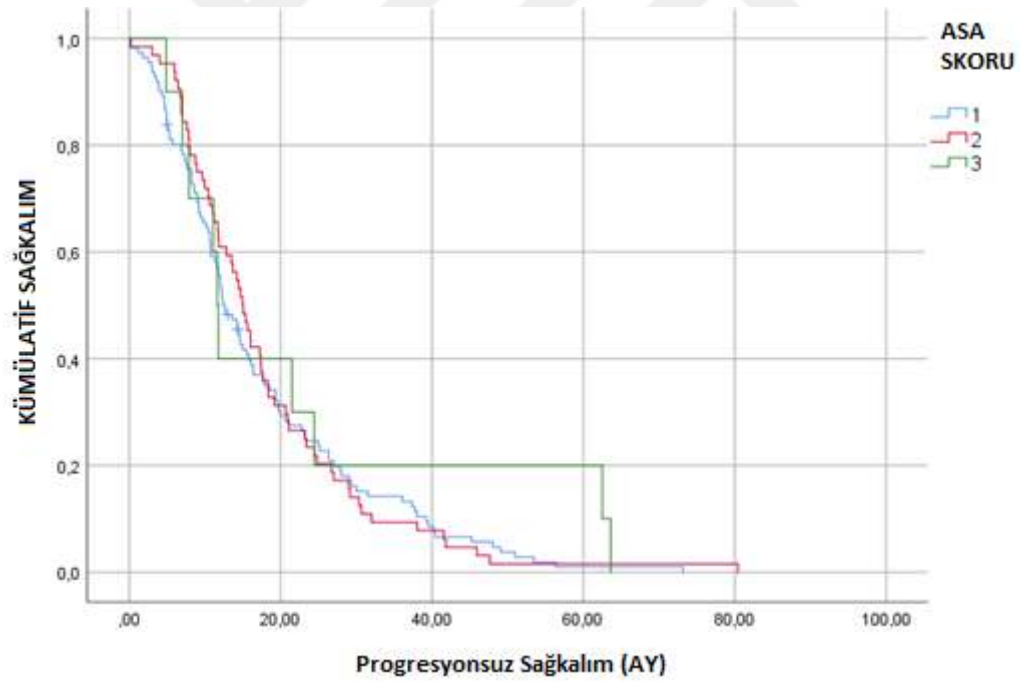
Şekil 20. Hastaların menopoz durumu ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



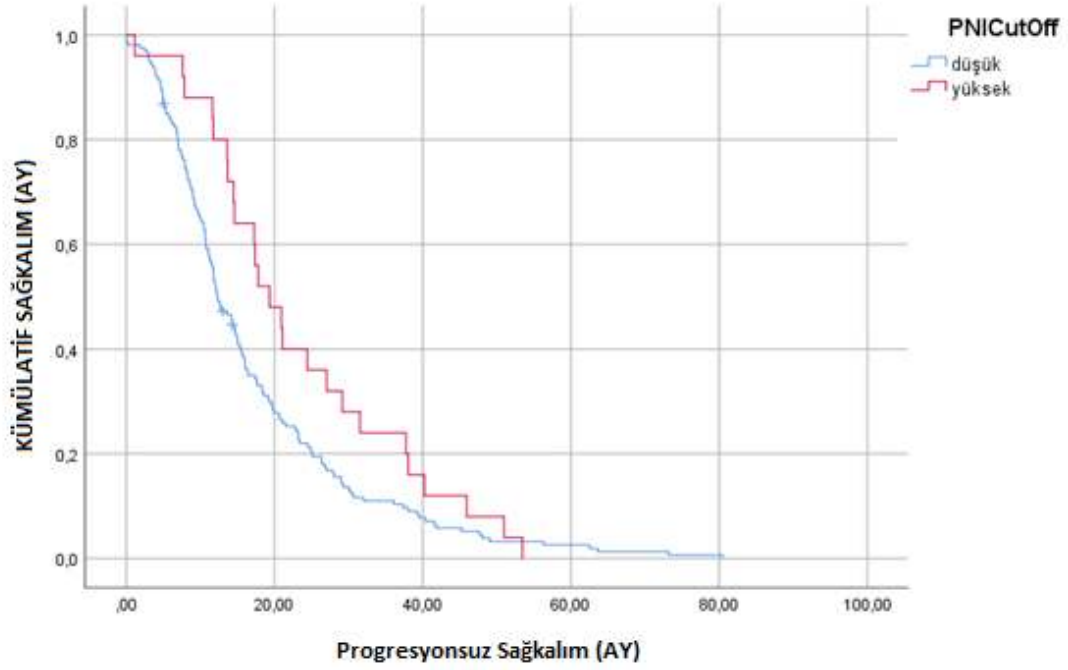
Şekil 21. Hastaların parite bulguları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



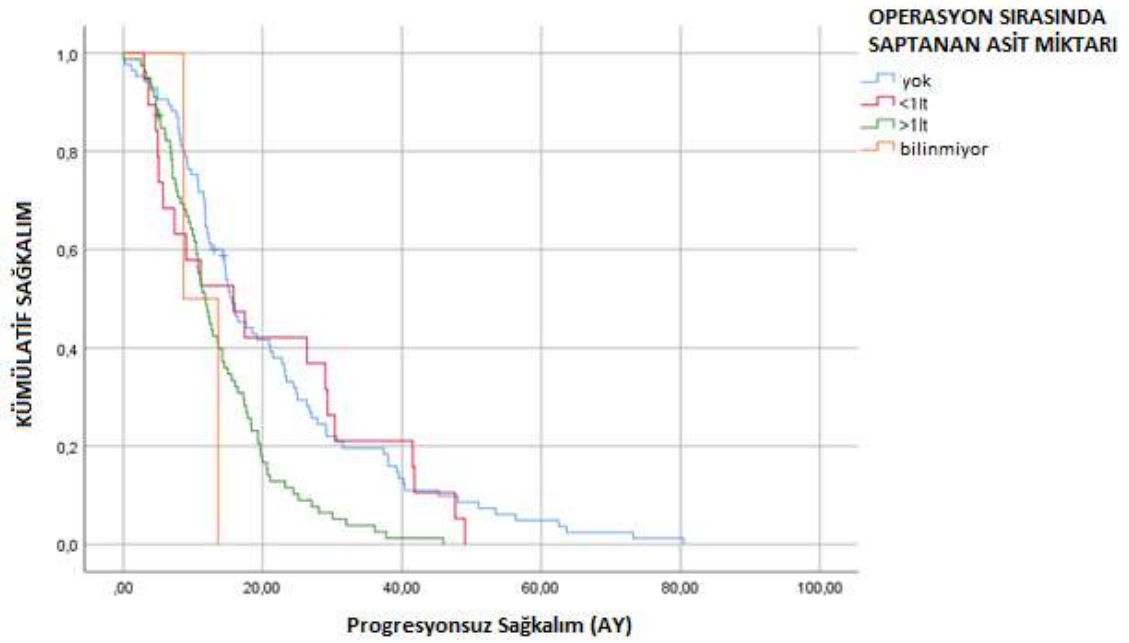
Şekil 22. Hastaların komorbidite varlığı ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



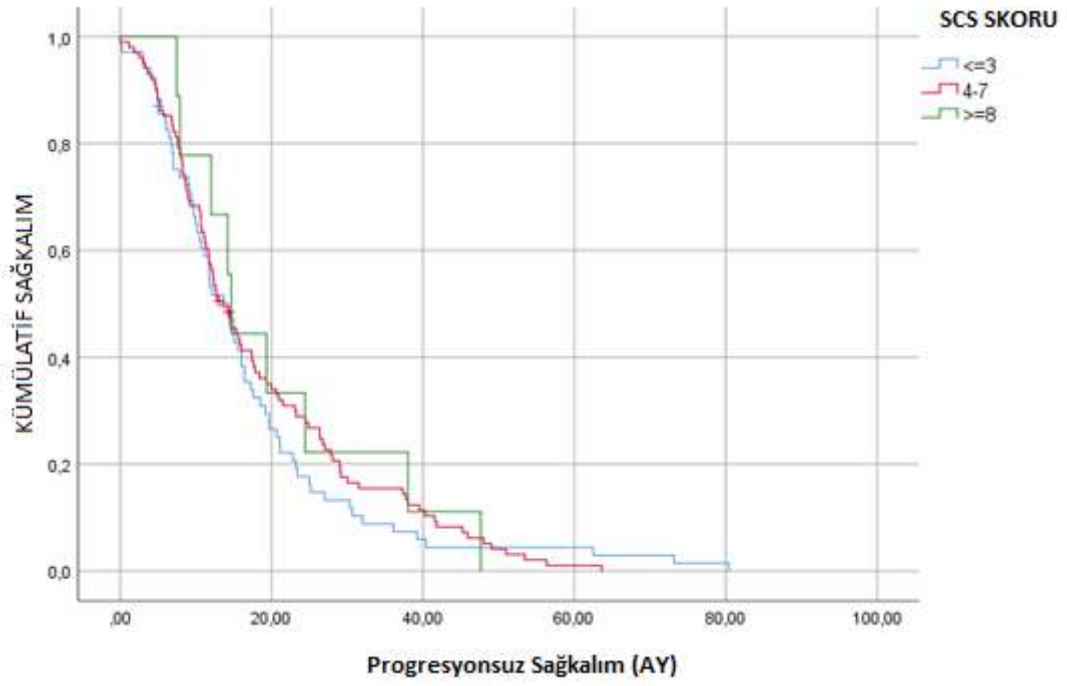
Şekil 23. Hastaların ASA skoru ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



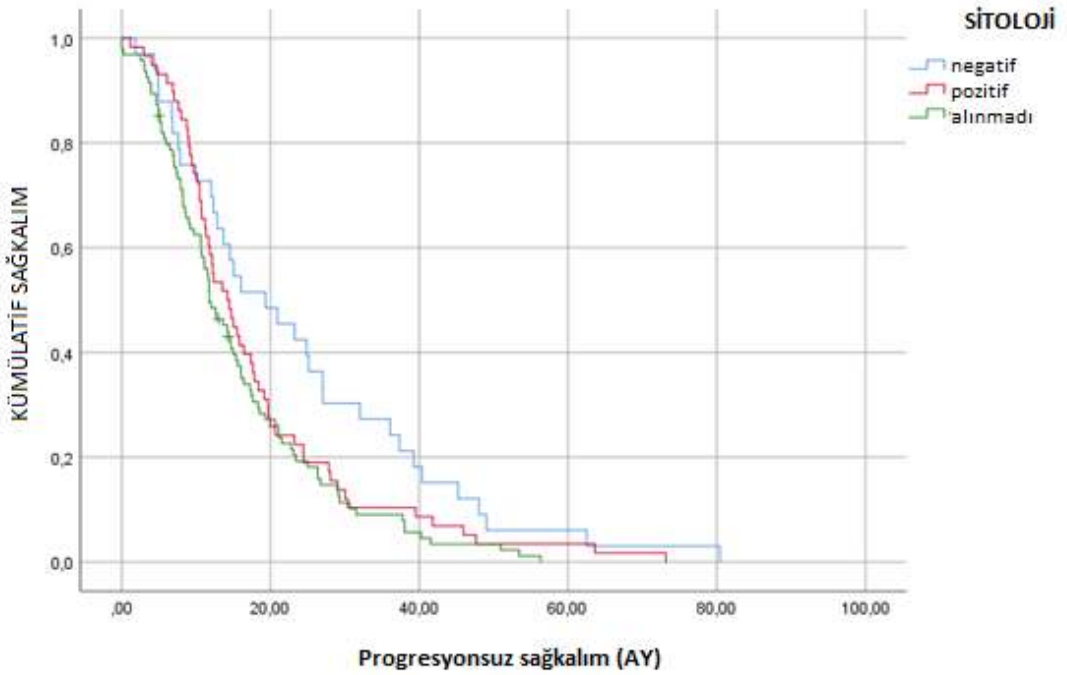
Şekil 24. Hastaların PNI (Cut-Off:44,6) ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



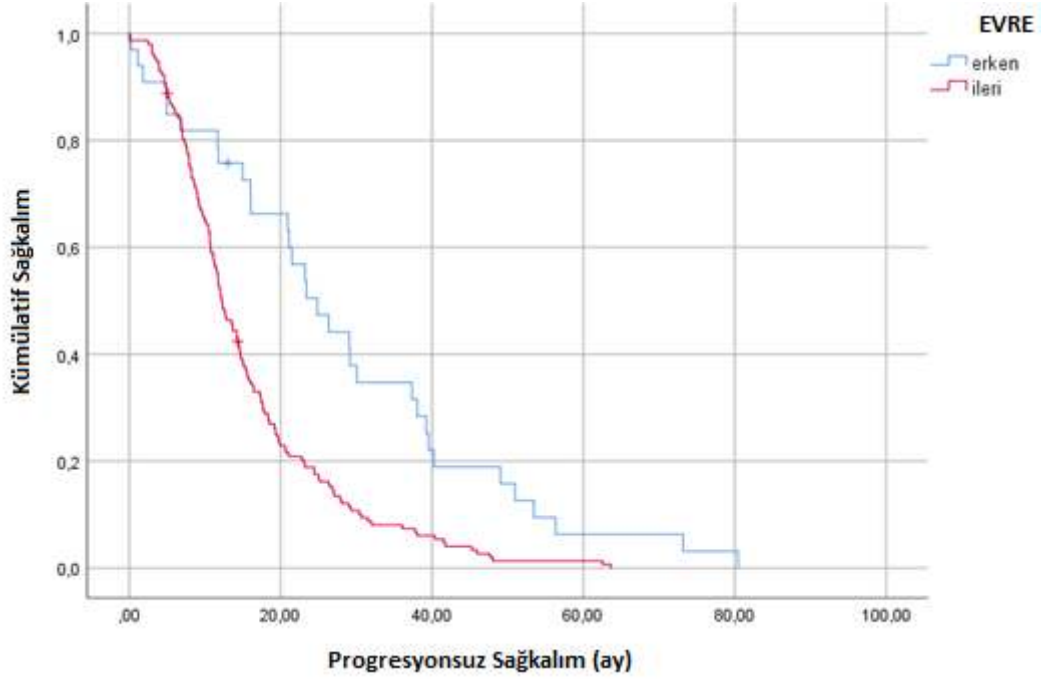
Şekil 25. Hastaların Operasyon Sırasında Asit Varlığı bulguları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



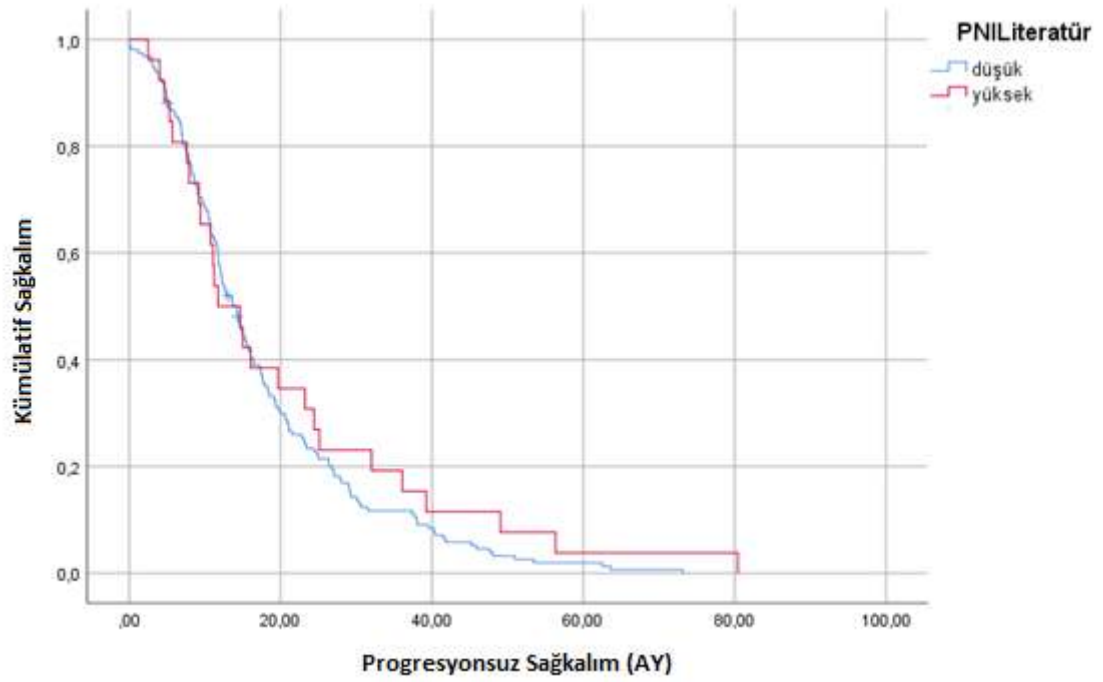
Şekil 26. Hastaların SCS değeri ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



Şekil 27. Hastaların sitoloji bulguları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



Şekil 28. Hastaların evre bulguları ile PFS arasındaki farklılığın grafiği



Şekil 29. Hastaların PNI (cut off:48,8) değeri ile PFS arasındaki farklılığın grafiği

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde kanser ile ilişkili prognozun temel taşı tümör yayılımının belirlenmesidir. Aynı zamanda, hasta ile ilgili faktörlerin, özellikle de nütrisyonel ve fonksiyonel etkilenimin, tümör evresinden bağımsız olarak daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu konusunda ortak bir görüş gelişmeye başlamıştır. Sistemik inflamatuvar yanıtın hastanın nütrisyonel ve fonksiyonel düşüşünün altında yatan önemli bir faktör olduğu bilinmektedir.<sup>66,67</sup>

Kadınlarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan over kanserlerinin prognozunu öngörmek için birçok çalışma yapılmıştır. Tanımlanmış prognostik faktörlere rağmen hastalığın erken dönemlerinin asemptomatik seyretmesi, nüks zamanının önceden belirlenememesi gibi nedenlerden dolayı, son yıllarda prognostik faktörler ve biyobelirteçlerle alakalı çalışmalarda artış görülmüştür.

Çalışmamızda; high grade over kanserli hastalarının klinik ve patolojik özellikleri ile prognostik nutrisyonel indeks değerleri analiz edilerek bu faktörlerin progresyonsuz sağkalım ve total sağkalım üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Olgularımızın yaş ortalaması  $54,6 \pm 12,1$  idi. Olguların 123 (%37,0)'ü 50 yaşın altındayken 55 (%16,6)'i 65 yaşın üzerindeydi. Nguyen ve ark.<sup>68</sup> yayımladığı 154 olguyu içeren bir makalede, over kanserlerinde ortalama yaş 56 olarak saptanmıştır. Quirk ve arkadaşlarının<sup>12</sup> yaptığı çalışmada ise over kanseri tanı anında yaş ortalamaları 54 olarak tespit edilmiş. Bizim bulgularımız bu açıdan bu çalışmalara benzerdi. Ayrıca total sağkalımı etkileyen diğer faktörler incelendiğinde yaş arttıkça sağkalım süresinin azaldığını tespit ettik ( $p=0,013$ ). Literatür incelendiğinde yapılan çalışmaların çoğunda, genç olgularda over malignitelerinin prognozunun daha iyi olduğu bildirilmiştir. Genç olguların daha erken evrelerde teşhis edilmesi, cerrahi olarak daha radikal davranılıyor olması ve kemoterapinin optimal dozunda tamamlanılabilmesi gibi faktörler de bu sonuçta etkili olabilir. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada 2003-2009 yılları arasında 15-39 yaş arasında over kanseri olan hastalarda bir yıllık survi %95,6 olarak saptanmış olup 85 yaş üstünde bu oranın %34,6'ya düştüğü görülmüştür.<sup>69</sup> Bailey ve ark.<sup>70</sup> yaptıkları çalışmada hastaların tanı yaşlarını 60 yaş altı, 60-74 yaşları arası ve 75 yaş üstü olarak üç gruba ayırmışlardır. Çalışma sonucunda 60 yaş altında teşhis alan

hastaların diğer gruplara oranla daha uzun sağkalım oranlarına sahip olduklarını göstermişlerdir. Çalışmamızda da bulgularımız benzerdi.

Literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak olgularımızın çoğu postmenopozal (%65,4) dönemdeydi.<sup>71</sup> Premenopozal dönemdeki hastaların ortalama sağkalım süresi 74,5±4,1 iken, postmenopozal hastaların ortalama sağkalım süresi 66,5-82,5 aydı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002) ve bu bulgumuz yaş ile yaptığımız analizlere benzerlik göstermekteydi. Bunun başlıca nedeninin premenopozal dönemdeki hastaların daha genç olmasından dolayı kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Leitzman ve arkadaşlarının<sup>72</sup> vücut kitle indeksi ile over kanseri insidansı arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları büyük çaplı araştırmada, yüksek VKİ olanlarda over kanseri sıklığının düşük olanlara göre anlamlı daha yüksek olduğunu raporlamışlardır (p<0,05). Bizim olgularımızın VKİ ortalaması 29,9±6,1 idi. Çalışmamızdaki bu oran Leitzman ve arkadaşlarının çalışmasından daha yüksek olmakla birlikte, over kanserli hastaların VKİ ortalamasının obezite sınırında olması bu çalışmayı destekleyen bulgumuzdu.

Nulliparitenin over kanseri için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda doğum yapmamış olgu sayımız 46 (%13,9) idi. Wentzensen ve arkadaşlarının<sup>73</sup> yaptığı çalışmada her ilave doğumun epitelyal over kanseri riskini %10-20 azalttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda 2 ve daha fazla doğum yapmış olgu sayımız 265 (%79,8) idi. Bizim çalışmamızda gebelik ve doğum sayılarının yüksek olması literatür ile uyumsuz bulgulardandı.

Over malignitesi olan hastalarda literatürde yapılmış çalışmalarda birçok komorbid hastalıkları olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda ek hastalıklardan hipertansiyon ve tedavisinde kullanılan ilaçların, adrenerjik reseptörler üzerindeki etkileri büyüme faktörlerinin ekspresyonu, tümörün büyümesi ve artan yayılımı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>74</sup> Çalışmamızda hastaların 129 hastada (%38,9) tanı anında ek hastalık vardı.

Rodriguez ve arkadaşlarının<sup>75</sup> evre IIIc ve IV epitelyal over kanseri 103 hastayı içeren çalışmada ortalama 3 siklus neoadjuvan kemoterapi alan 99 hastanın (%96,1) Ca-125 değeri <100 U/mL altına düşmüş olup bu hastalarda optimal sitoredüksiyon elde edilme oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi verilmeden önce ve preoperatif ölçtüğümüz CA-125 testleri incelendiğinde;

neoadjuvan kemoterapi öncesi CA-125 ortalaması  $2762,7 \pm 5273,1$  U/mL, preoperatif dönemde CA-125 ortalaması ise  $764,7 \pm 1162,2$  U/mL olduğunu ve bu düşüşün sebebinin preoperatif dönemdeki hastalar arasında neoadjuvan kemoterapi alan hastalar olmasından kaynaklandığını gözlemledik. Hastalığının takibinde kullanılan Ca-125'in neoadjuvan kemoterapi ile düşmesi literatürdeki çalışmaları desteklemekteydi.

Çalışmamızın primer sonlanım noktası olan PNI ile total sağkalımı incelerken yaptığımız analizlerde öncelikle bu iki parametreyi etkileyen faktörlerin analizlerini gerçekleştirdik.

Çalışmamızda ortalama takip süresi  $61,3 \pm 38,8$  aydı. Olgularımızın 188 (%56,6)'i excitus olmuşken 144 (%43,4)'ü hala hayattaydı. Hastaların %68,1'inin 3 yıllık, %48,5'inin ise 5 yıllık sağkalımları mevcut idi.

Gockley ve arkadaşlarının<sup>76</sup> 2017 yılında yaptığı çalışmada ileri evre over kanserli olguların ortalama yaşam sürelerinin 41 ay olduğu bildirilmiştir. Literatürde bu konuyla ilgili çeşitli bilgiler mevcuttur. Ülkelere ve tedavi rejimlerine göre bu süre değişmektedir. Dao ve arkadaşları<sup>77</sup> gibi daha uzun süre yaşam süresi olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ortalama yaşları 57 olan high grade seröz karsinomlu 203 hasta ile yapılan bu çalışmada ise ortalama sağkalım süresini 122 ay olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama sağkalım süresi 82 aydı. Bu çalışmadan daha az olmakla beraber literatürdeki çoğu çalışmadan daha fazlaydı.

Popovic ve arkadaşlarının<sup>78</sup> yakın zamanda yaptıkları çalışmada Evre III-IV epitelyal over kanseri olan 163 hastayı postoperatif dönemde 5 yıl takip etmişler. Çalışmalarının sonucunda ileri tanı yaşı, ileri menopoza yaşı, artmış vücut kitle indeksi ve ileri evre kötü prognozla ilişkili olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da; ileri yaşın ( $p < 0,013$ ), evrenin ( $p < 0,001$ ) ve menopoza varlığının ( $p = 0,002$ ) kötü prognozla ilişkili olduğunu tespit ettik. Doğum sayısı veya komorbid hastalık varlığının prognoz ile ilişkisi olmadığını gözlemledik.

Çalışmamızın primer amacı olan PNI'nin prognozla olan ilişkisini analiz etmek için yaptığımız analizde PNI ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon tespit ettik ( $p < 0,001$ ). Bu amaçla analizlerimizi gerçekleştirmeden önce PNI için bir cut-off belirlemek için yaptığımız Roc Curve testine göre PNI değerinin cut-off'u 44,6 ve altında olması % 96,84 duyarlılık, % 81,69 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü tespit edildi ( $p < 0,001$ ).

Zhang ve arkadaşlarının<sup>79</sup> bizim çalışmamıza benzer amaçla yaptıkları çalışmada evre 3 over kanseri olan hastaların preoperatif dönemde kaydettikleri PNI değerleri ile prognoz açısından analizler gerçekleştirmişler. Çalışmalarında medyan yaşları 50 idi. Bu hastalardan 131'i (%55,3) platine duyarlı, 106'sı (%44,7) platine dirençli olarak tanımlanmıştır. Hastaların çoğu seröz over karsinomu (n=123, %51.9) ve ilk tanı anında FIGO skorları evre III (n=140, %59.1) olarak sınıflandırılmıştır. PNI'nin mortalite ile arasındaki ilişkiyi incelemişler ve cut-off değeri olarak 47,2 bulmuşlardır (AUC=0,699). Yaptıkları diğer analizlerde PNI yüksek grubun sağkalım süresini anlamlı daha yüksek bulmuşlardır. PNI'nin prognozu ön görmede güçlü bir prediktör olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada PNI, CA-125'ten önemli ölçüde daha yüksek bir AUC değerine sahipti (sırasıyla AUC=0,699, AUC=0,567). Platin direnci ile ilgili olarak, PNI, CA-125'ten (0,699'a karşı 0,560, P=0,006) ve bunların kombinasyonundan (0,699'a karşı 0,692, P=0,847) daha yüksek bir AUC değeri göstermiş. Bu çalışmada azalmış PNI düzeyinin, ileri FIGO tümör evresi (P<0.001), maksimum rezidü tümör (P<0.001), histolojik alt tip (P=0.001), malign asit (P<0.001) ve yüksek CA-125 düzeyleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda PNI'yi belirlediğimiz cut-offa göre total sağkalım ile arasındaki ilişkiyi incelediğimizde PNI skoru yüksek (>44,6) olan hastaların total sağkalım süresi istatistiksel ileri derece anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). Çalışmamızda CA-125 değeri ile PNI'yi karşılaştırdığımızda ise PNI'nin mortaliteyi ön görmedeki gücü (AUC=0,932), CA-125'inkinden (AUC=0,588) anlamlı derecede fazla idi.

Miao ve arkadaşlarının<sup>80</sup> 344 epitelyal over kanseri bulunan hastada yaptığı çalışmada düşük PNI düzeyiyle total sağkalımı ve progresyonsuz sağkalım arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerlerdir (p<0,005). 875 high grade seröz over kanseri hastasıyla yapılan diğer bir çalışmada da düşük PNI ( $\leq 45,45$ ) düzeyinin mortaliteyle, yüksek CA-125 düzeyleriyle ve asit gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiş (p<0,05)<sup>81</sup>. Çalışmamızda da preoperatif yüksek CA-125 değeri saptanan hastalarda daha düşük PNI (<44,6) saptanmıştır. (p=0,041)

Yapılan çalışmalarda erken evre over kanserinde asit varlığı %20'lerde iken bu oran ileri evre hastalarda % 80-90'lara çıkmaktadır.<sup>82</sup> Over kanseri ile asit arasındaki prognostik ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmış olmasına karşın literatürde yeterli sayıda çalışma yoktur. Yapılan birçok çalışmada sadece asitin var olma durumu

incelenmiştir. Ancak asitin varlığı ve yokluğu ile miktarı ve sitolojik bulguları da prognoz açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada asiti olmayan hastaların, asiti olan hastalara oranla 5 yıllık yaşam oranlarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.<sup>83</sup> Bazı çalışmalarda ise over malignitelerinde asit varlığını tek değişkenli analizlerde anlamlı bulsalar da çok değişkenli analizlerde farklılık tespit etmemişlerdir.<sup>84,85</sup> Çalışmamızda yaptığımız analizlerde operasyon sırasında asit miktarını yok, 1 litreden az ve 1 litreden fazla olarak gruplandırarak gerçekleştirdik. Ayrıca total sağkalımı etkileyen faktörlerden birinin de asit miktarı olduğunu gözlemlememiz önemli bulgularımızdan biriydi. Bu bulgumuz istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Asidi fazla olan vakaların üçüncü boşluğa albümin kaçıışı ve düzenli parasentezler sonrası albümin kaybı olmasından dolayı olabilecek muhtemel albümin ve PNI azalmasının, total sağkalımı azaltan diğer faktörlerden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu konuyla alakalı literatürdeki en değerli çalışmalardan biri olan Dai ve arkadaşlarının<sup>62</sup> yaptığı metaanalizde birçok ülkeden 2065 hasta ile yapılan makale yayımlanmıştır. Bu metaanalizde PNI düzeyi ile total sağkalım, progresyonsuz sağkalım arasında pozitif korelasyon, FIGO evresi, asit gelişimi ve CA-125 oranları arasında ise negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu analiz sonucunda PNI'nin çok önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın içerdiği makalelerde cut-off değerleri 42,9 ve 48,8 arasında değişmekteydi. Bu cut-offların üzerindeki hastaların total sağkalım süreleri 37-68 ay arasında iken, düşük PNI olan olguların total sağkalım sürelerinin 19,7 ay ve 44 ay arasında olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda PNI değeri yüksek grubun total sağkalım süresi  $146,0\pm2,2$  iken PNI skoru düşük olan grubun  $47,6\pm2,9$  idi. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Olgularımızla yaptığımız analizlerde PNI değeri düşük olması ile ileri evre hastalık arasında anlamlı bir ilişki gözlemledik ( $p<0,001$ ). Bu bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

Yılmaz ve arkadaşları<sup>54</sup> yakın zamanda yaptıkları çalışmada epitelyal over kanserleri ile inflamatuvar belirteçlerin prognozu öngörmedeki değerini değerlendirmişler. Bu çalışmaya alınan over kanserli hastalardan ileri evre ve yüksek grade şartı aranmamış ve her evreden 273 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada PNI'nin prediktif cut-off değerini 42,1 (AUC=0,79) olarak bulmuşlar ve diğer inflamasyon belirteçleri analizleri arasında AUC düzeyi en yüksek olanın PNI olduğunu belirtmişlerdir. Sağkalım süresi ve PNI arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

PNI, SII ve evrenin sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla  $p<0.024$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.006$ ). Bu çalışmada bulunan cut-off değeri 42,1 di ve çalışmamıza benzerlik göstermekteydi. PNI ve prognoz arasındaki literatürdeki bütün çalışmalar PNI'nin over malignitelerinde prognozu öngörmeye anlamlı olduğunu bildirmektedir.

Keskin ve arkadaşlarının<sup>61</sup> yaptığı çalışmada over kaynaklı kitlesi olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin malignite tanısı koymada etkisini araştırmışlar ve NLR gibi bazı inflamatuvar belirteçlerin anlamlı derecede yüksek olduğunu elde etmişler. Biz de çalışmamızda NLR ve PLR gibi inflamatuvar belirteçlerin mortaliteyle ilişkisini inceledik. NLR ve PLR değerlerinin elde edilen cut-off değerinin mortaliteyi ön görmede istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). Hastaların PNI değeri ile karşılaştırıldığında NLR değeri arasında negatif (ters) yönlü zayıf ( $r=-0,250$ ); PLR değeri ( $r=-0,335$ ) ile de negatif (ters) yönlü orta düzey bir korelasyon bulgusuna rastlanıldı ( $p<0,05$ ).

Literatür incelendiğinde over malignitelerinde progresyonsuz sağkalım (PFS) birçok değişkene bağlıdır. Hastalığın evresi, tanı anındaki CA-125 düzeyi, tanı yaşı, gen mutasyon varlığı, tümörün optimal sitoredüksiyonu, hormon reseptör boyanma özellikleri, alınan tedavi türü PFS'i önemli ölçüde etkilemektedir.<sup>86,87</sup> Hastaların takip bilgileri ve kemoterapi yanıtları birlikte incelenerek birinci basamak tedavi bitimi sonrası ilk rekürrens tarihine kadar geçen progresyonsuz sağkalım olarak ay bazında hesaplanmıştır. Hastalarımızın progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması ise 18 aydı. Total sağkalımda etkili olan yaş, menopoza durumu, PNI değerinin düşük olması gibi durumların progresyonsuz sağkalımı etkilemediğini tespit ettik ( $p>0,05$ ).

PNI değeri belirlediğimiz cut-off değerinin altında olan olguların mortalite oranının diğer gruba göre yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu bulgumuz Demir ve arkadaşlarının<sup>88</sup> ülkemizde yaptığı çalışma bulgularıyla ve literatürde ki diğer çalışma sonuçlarıyla paralellik göstermekteydi.<sup>80,89</sup> Özellikle albümin düzeyinin kanserlerde mortalite ile ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur.<sup>90</sup> Sadece kanser değil bütün kronik hastalıklarda albümin düzeyinin önemli bir prognoz göstergesi olabileceği belirtilmektedir.<sup>91,92</sup> PNI de albüminle yapılmış bir indeks olduğu için bu bulgumuzun beklenen ve literatürle uyumlu bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz.

Primer tanı alan epitelyal over malignitelerinin standart yönetimi primer sitoredüktif cerrahi ve devamında intravenöz platin tabanlı sitotoksik kemoterapiden oluşmaktadır. Ancak buna rağmen ileri evre hastaların neredeyse tamamının sonunda nüks edeceği belirtilmektedir.<sup>93</sup> Rekürren over kanserlerinde total sağkalım 18-35 ay arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>94,95</sup> Platin dirençli olgularda total sağkalım platin duyarlı hastalardan çok daha kötü olduğu raporlanmaktadır.<sup>96,97</sup> Çalışmamızda olgularımızın 201 (%60,5)'inde rekürrens over kanseri olduğunu gözlemledik. Bu oranın düşük gibi görünme nedeni çalışmamızın retrospektif olması ve daha uzun dönemde nüks gelişme ihtimalinin olmasıdır.

Yaptığımız analizlerde düşük PNI değerinin nüks görülmesi ile ilişkili olduğunu tespit ettik ( $p<0,001$ ). Rekürren over kanserlerin daha mortal seyrettiği bilinmektedir.<sup>40,98</sup> Bu yüzden beklenen bir sonuç olarak nüks oluşan hastaların total sağkalımı oranı çok daha düşüktü ( $p<0,001$ ).

Mortaliteyi en çok etkileyen faktörleri incelemek için yaptığımız çoklu regresyon analizlerinde rekürrens varlığının mortaliteyi 306 kat arttırdığını tespit ettik ( $p<0,001$ ). Diğer mortaliteyi etkileyen faktörde PNI düşüklüğüydü. PNI düşük olan hastaların 136 kat daha fazla oranda exitus olduklarını gözlemledik ( $p<0,001$ ). Operasyon sırasında asit varlığının 1 lt üstünde olmasının ise 52 kat mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. ( $p=0,008$ ) Çalışmamızda PNI'in anlamlı olarak mortalite ile ilişkili olduğunu gözlemlememiz çalışmamızın önemli sonuçlarından biriydi.

Çalışmamızda son 10 yılı içeren sürede merkezimize başvuran hastaları içermiş olması ve çok değişkenli analizlerin yapılmış olması çalışmamızın diğer çalışmalara göre pozitif yanlarıdır. Çalışmamızın güçlü yanı ise sadece over malignitelerinin en sık görülen histopatolojik alt tipi olan high grade seröz karsinom tanısı almış olan hastaların dahil edilmiş olmasıdır. Bu sayede daha kompakt bir popülasyon elde edilmiştir ve çalışmamıza ait tüm sonuçlar sadece bu alt tip için geçerlidir.

Çalışmamızda litaratürle uyumlu olarak PNI değerinin düşüklüğünün, sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör yükünün fazla olması, ileri evre, asit varlığı ve asit sitoloji pozitifliği, platin direnci, nüks varlığı ve 5 yıldan az sağkalım ile ilişkili olduğunu tespit etmiş bulunmaktayız. PNI değerinin belirlediğimiz cutt-off değerinden düşük olmasının prognozu kötü etkilediğinin gösterilmesi bu çalışmanın en önemli

sonucudur. Çalışmamızın sonuçları high grade seröz over kanseri bulunan hastaların klinik yönetimlerinde prognozu öngörecek önemli çıkarımlar sağlayabilir.

Sonuç olarak; kadınlarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan over kanserlerinin prognozunu öngörmeye ve tedaviyi yönlendirmede kullanılacak biyomarkere ihtiyacı vardır. Çalışmamızda kullandığımız PNI'nin mortalite ile ilişkisini ve prognozu göstermede potansiyel bir belirteç olabileceğini gösterdiğimizden dolayı PNI'nin diğer prognostik faktörlerle beraber high grade seröz over kanserinde prognozu öngörmeye kullanılabileceği kanaatindeyiz. Konunun netleştirilmesi için kanıt düzeyi yüksek, daha geniş örneklemleri çalışmalara ihtiyacı vardır.



## 6. SONUÇLAR

1. Olgularımızın yaş ortalaması  $54,6 \pm 12,1$  idi. 217 (% 65,4)'sinin postmenopoz dönemde olduğu ve 46 (%79,8)'sı nullipar olduğu tespit edildi.
2. Preoperatif CA-125 değeri ortalamaları  $764,7 \pm 11,62$  olup, bu hastalara NACT alan hastalar da dahil idi.
3. Görüntülemelerde asit varlığı 121 (% 39,3) hastada saptandı. Preoperatif asit boşaltımları da olduğu için operasyon sırasında asit 107 (%32,2) hastada >1 litre olduğu belirlendi.
4. Hastaların %68,1'inin 3 yıllık, %48,5'inin ise 5 yıllık sağkalımı mevcut idi.
5. Hastaların CA-125 değerinin cut-off'u >380 üstünde olması % 49,07 duyarlılık, % 67,59 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü tespit edildi ( $p=0,012$ ).
6. NLR ve PLR değerlerinde elde edilen cut-off değerinin mortaliteyi öngörmede istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).
7. Hastaların PNI değeri ile NLR değeri arasında negatif (ters) yönlü zayıf ( $r=-0,250$ ); PLR değeri ( $r=-0,335$ ) ile de negatif (ters) yönlü orta düzey bir korelasyon bulgusuna rastlanıldı ( $p<0,05$ ). Hastaların PNI değeri ile Ca-125 değerleri arasında negatif (ters) yönlü zayıf bir ilişki olduğu tespit edildi ( $r=-0,136$ ;  $p=0,0026$ ).
8. PNI değerinin mortaliteyi ön görmede CA-125 değerine göre daha anlamlı olduğu bulundu (sırasıyla  $AUC=0,932$  , $AUC=0,588$  )
9. Postmenopoz hastalarda PNI değeri anlamlı derecede daha düşük idi ( $p=0,037$ ).
10. PNI değeri düşük olan hastalarda sitoredüksiyon sonrası < 1 cm tümör yükü görülme oranı düşük,  $\geq 1$  cm tümör yükü görülme oranı ise daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).
11. İleri evre PNI değeri düşük olanlarda daha sık gözlemlendi ( $p<0,001$ ).
12. PNI değeri düşük olan hastalarda platin rezistansı daha sık gözlemlendiği tespit edildi ( $p=0,001$ ).
13. Nüks varlığı PNI değeri düşük olan hastalarda daha yüksek idi ( $p<0,001$ ).
14. PNI değeri ortalaması  $41,8 \pm 8,7$  olduğu saptandı. Hastaların PNI değerinin cut-off değeri 44,6 ve altında olması %96,84 duyarlılık ve %81,69 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü tespit edildi ( $OR=136,821$ ,  $p<0,001$ ).
15. PNI değeri düşük olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı düşük; mortalite oranı ise daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Gentry-Maharaj A, Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2012;26:243-56.
2. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2021;155:61-85.
3. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2000;89:2068-75.
4. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Archives of gynecology and obstetrics* 2014;290:839-42.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer statistics. *Ca Cancer J Clin* 2009;59.
6. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *The lancet* 2009;374:1371-82.
7. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *The American journal of pathology* 2010;177:1053-64.
8. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2008;11:301-21.
9. Xiong S, Mhawech-Fauceglia P, Tsao-Wei D, et al. Expression of the luteinizing hormone receptor (LHR) in ovarian cancer. *BMC cancer* 2019;19:1-8.
10. Chung H, Hwang S, Jung K, et al. Ovarian cancer incidence and survival in Korea: 1993–2002. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2007;17.
11. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *International journal of cancer* 2003;104:228-32.
12. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecologic oncology* 2005;97:519-23.
13. Liat L-G, Jaron R, Liraz O, Tzvia B, Shlomo M, Bruno L. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecological Endocrinology* 2012;28:809-14.
14. Schöler S, Ponnath M, Engel J, Ortmann O. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics* 2013;287:1187-204.
15. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American journal of epidemiology* 2002;155:217-24.
16. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environmental Health Perspectives* 2011;119:1211-7.
17. Præstegaard C, Jensen A, Jensen SM, et al. Cigarette smoking is associated with adverse survival among women with ovarian cancer: Results from a pooled analysis of 19 studies. *International journal of cancer* 2017;140:2422-35.

18. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, Hecht JL, Hankinson SE. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2008;112:1169-77.
19. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer* 2007;43:690-709.
20. McNeilly A. Lactational control of fertility. *Reprod Fertil Dev* 2001;13:583-90.
21. Kondi-Pafiti A, Papakonstantinou E, Iavazzo C, Grigoriadis C, Salakos N, Gregoriou O. Clinicopathological characteristics of ovarian carcinomas associated with endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012;285:479-83.
22. Lin H-W, Tu Y-Y, Lin SY, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *The lancet oncology* 2011;12:900-4.
23. Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, et al. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. *Oncology* 2005;68:154-61.
24. Aunoble B, Sanches R, Didier E, Bignon Y. Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer. *International journal of oncology* 2000;16:567-643.
25. Zheng W, Fadare O. Fallopian tube as main source for ovarian and pelvic (non-endometrial) serous carcinomas. *International journal of clinical and experimental pathology* 2012;5:182.
26. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nature communications* 2017;8:1-11.
27. Bruce C, Lynch Jr T, Dan L. *Harrison's Manual of Oncology*. Harrison's Manual of Oncology First The McGraw-Hill Companies 2008:511-5.
28. Jones HW, Rock JA. *Te Linde's operative gynecology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
29. van Haaften-Day C, Shen Y, Xu F, et al. OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma: A critical appraisal. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2001;92:2837-44.
30. Johnson CC, Kessel B, Riley TL, et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecologic oncology* 2008;110:383-9.
31. Li AJ. Serum biomarkers for evaluation of an adnexal mass for epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. 2021.
32. Musto A, Rampin L, Nanni C, Marzola MC, Fanti S, Rubello D. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. *European journal of radiology* 2011;78:12-20.
33. Diaz JP, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of pleural effusions in patients with newly diagnosed advanced ovarian carcinoma can influence the primary management choice for these patients. *Gynecologic oncology* 2010;116:483-8.
34. Hewitt M, Anderson K, Hall G, et al. Women with peritoneal carcinomatosis of unknown origin: efficacy of image-guided biopsy to determine site-specific diagnosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;114:46-50.

35. Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, Ansari HA, Ansari M. Image-guided fine-needle aspiration cytology of ovarian tumors: An assessment of diagnostic efficacy. *Journal of Cytology/Indian Academy of Cytologists* 2010;27:91.
36. Kondi-Pafiti A, Kairi-Vasilatou E, Iavazzo C, et al. Metastatic neoplasms of the ovaries: a clinicopathological study of 97 cases. *Archives of gynecology and obstetrics* 2011;284:1283-8.
37. BAĞIR EK, AÇIKALIN A, Güleç ÜK, Güzel AB, Vardar MA, Gümürdülü D. Overin Primer ve Metastatik Müsinöz Tümörlerine Algoritmik Yaklaşım. *Akdeniz Tıp Dergisi*;5:176-80.
38. Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas—a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic oncology* 2001;83:355-62.
39. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecologic oncology* 2004;94:456-62.
40. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nature reviews Disease primers* 2016;2:1-22.
41. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian cancer: an integrated review. *Seminars in oncology nursing*; 2019: Elsevier. p. 151-6.
42. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011;61:183-203.
43. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020;38:1222.
44. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *British journal of cancer* 2005;92:1026-32.
45. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 2006;354:34-43.
46. Brennan DJ, Moran BJ. Time to evolve terminology from “debulking” to cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2021;28:5805-7.
47. Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, et al. Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *European Journal of Cancer* 2016;66:114-24.
48. Gaitskell K, Hermon C, Barnes I, et al. Ovarian cancer survival by stage, histotype, and pre-diagnostic lifestyle factors, in the prospective UK Million Women Study. *Cancer epidemiology* 2022;76:102074.
49. Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology* 2007;25:3621-7.
50. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-44.

51. Vencken P, Kriege M, Hoogwerf D, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1-and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Annals of oncology* 2011;22:1346-52.
52. Levy MH, Back A, Benedetti C, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 2009;7:436-73.
53. Limei Z, Yong C, Yan X, Shuai T, Jiangyan X, Zhiqing L. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2013;23.
54. Yilmaz A, Tekin SB, Bilici M, Yilmaz H. Clinical significance of inflammatory indexes in patients with epithelial ovarian cancer. *Acta Oncologica Turcica*;53:402-9.
55. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *The American Journal of Surgery* 1980;139:160-7.
56. Okada S, Shimada J, Kato D, Tsunezuka H, Teramukai S, Inoue M. Clinical significance of prognostic nutritional index after surgical treatment in lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2017;104:296-302.
57. Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, Saeki H, Korenaga D, Sugimachi K. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2002;28:396-400.
58. Pinato D, North B, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *British journal of cancer* 2012;106:1439-45.
59. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World journal of surgery* 2013;37:2688-92.
60. Nie D, Gong H, Mao X, Li Z. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: a retrospective study. *Gynecologic Oncology* 2019;152:259-64.
61. Keskin S, Altin D. Predictor Role of Systemic Inflammation in Ovarian Cancer. *Middle Black Sea Journal of Health Science* 2021;7:282-8.
62. Dai Y, Liu M, Lei L, Lu S. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020;99:e21840.
63. Doyle D, Garmon E. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940> Accessed March 2019;5.
64. Di Donato V, Di Pinto A, Giannini A, et al. Modified fragility index and surgical complexity score are able to predict postoperative morbidity and mortality after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2021;161:4-10.
65. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Annals of surgical oncology* 2006;13:1156-61.
66. Fearon K. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *European journal of cancer* 2008;44:1124-32.
67. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer: Nutrition Society and BAPEN

Medical Symposium on ‘Nutrition support in cancer therapy’. Proceedings of the Nutrition Society 2008;67:257-62.

68. Nguyen T, Wright J, Powell M, et al. Prognostic factors associated with response in platinum retreatment of platinum-resistant ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2008;18.

69. Doufekas K, Olaitan A. Clinical epidemiology of epithelial ovarian cancer in the UK. *International journal of women's health* 2014;6:537.

70. Bailey J, Murdoch J, Anderson R, Weeks J, Foy C. Stage III and IV ovarian cancer in the South West of England: five-year outcome analysis for cases treated in 1998. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2006;16.

71. Güzel D, YILDIRIM N, Besler A, et al. Over kanserinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi* 2019;44-9.

72. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009;115:812-22.

73. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:2888.

74. Minlikeeva AN, Freudenheim JL, Cannioto RA, et al. History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Causes & Control* 2017;28:469-86.

75. Rodriguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, et al. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecologic oncology* 2012;125:362-6.

76. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, et al. Outcomes of Women With High-Grade and Low-Grade Advanced-Stage Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics and gynecology* 2017;129:439-47.

77. Dao F, Schlappé BA, Tseng J, et al. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology* 2016;141:260-3.

78. Popovic M, Terzic M, Dotlic J, Ceric-Banicevic A. Evaluation of clinical characteristics linked with the survival of patients with advanced-stage ovarian malignancies. *J BUON* 2017;22:966-72.

79. Zhang W, Ye B, Liang W, Ren Y. Preoperative prognostic nutritional index is a powerful predictor of prognosis in patients with stage III ovarian cancer. *Scientific reports* 2017;7:1-8.

80. Miao Y, Li S, Yan Q, Li B, Feng Y. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Oncology Research and Treatment* 2016;39:712-9.

81. Feng Z, Wen H, Ju X, et al. The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *Bmc Cancer* 2018;18:1-6.

82. Shen-Gunther J, Mannel RS. Ascites as a predictor of ovarian malignancy. *Gynecologic oncology* 2002;87:77-83.

83. Puls LE, Duniho T, Hunter IV JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 1996;61:109-12.

84. Ansell S, Rapoport B, Falkson G, Raats J, Moeken C. Survival determinants in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 1993;50:215-20.

85. Swenerton K, Hislop T, Spinelli J, LeRiche J, Yang N, Boyes D. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstetrics and gynecology* 1985;65:264-70.
86. Marth C, Reimer D, Zeimet A. Front-line therapy of advanced epithelial ovarian cancer: standard treatment. *Annals of Oncology* 2017;28:viii36-viii9.
87. Ledermann JA. Front-line therapy of advanced ovarian cancer: new approaches. *Annals of Oncology* 2017;28:viii46-viii50.
88. Demir A, Alan O, Koca S, Surmeli H. The relationship between the prognostic nutritional index and overall survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. *Pathology* 2020;3:77.
89. Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, et al. Prognostic significance of the pretreatment prognostic nutritional index in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget* 2019;10:3605.
90. Suh B, Park S, Shin DW, et al. Low albumin-to-globulin ratio associated with cancer incidence and mortality in generally healthy adults. *Annals of Oncology* 2014;25:2260-6.
91. Phillips A, Shaper AG, Whincup P. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *The Lancet* 1989;334:1434-6.
92. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition journal* 2010;9:1-16.
93. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz F. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK);* 2002.
94. Icon, Collaborators A. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *The Lancet* 2003;361:2099-106.
95. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology* 2012;30:2039.
96. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: nonresponders to first-line therapy. *Gynecologic oncology* 1989;33:1-5.
97. Petrillo M, Anchora LP, Tortorella L, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with isolated platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis. *Gynecologic oncology* 2014;134:257-61.
98. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology* 2007;25:5165-71.