



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OVER KANSERİNDE KLİNİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİN
SAĞKALIM İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan HOSRAFOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR

Eylül-2021

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OVER KANSERİNDE KLİNİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİN
SAĞKALIM İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan HOSRAFOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR

Eylül-2021

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

Tezin adı: OVER KANSERİNDE KLİNİK VE LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Serkan HOSRAFOĞLU

02.09.2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR

TEZ JÜRİSİ:

Prof.Dr. Murat Taner GÜLŞEN

Doç.Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR

Dr. Öğr. Üyesi Özlem Nuray SEVER

Doç. Dr. Gülseren ELAY

Dr.Öğr. Üyesi Zeynel Abidin SAYINER

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, ilgisini bizlerden esirgemeyen, hekim duruşunu örnek aldığım değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN'e, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında bana kıymetli zamanını ayıran, yol gösteren sayın hocalarım Dr. Öğr. Gör. Özlem Nuray SEVER'e ve Doç. Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Büyük bir aile ortamında birlikte çalıştığım saygıdeğer uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Serkan HOSRAFOĞLU

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	III
IV. ABSTRACT.....	V
V. KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
VI. TABLOLAR LİSTESİ.....	IX
VII. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	36
7. ÖNERİLER	37
8. KAYNAKLAR	38

III. ÖZET

OVER KANSERİNDE KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Serkan HOSRAFOĞLU

Tıpta Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR

Ağustos 2021, 47 sayfa

Giriş ve amaç: Over kanseri, jinekolojik kanserler arasında en sık görülen ikinci kanserdir ve ayrıca en sık ölüm sebebidir. Over kanserinin prognozu hastalığın evresiyle yakın ilişkilidir. Literatürde over kanseri ile ilgili olarak klinik ve laboratuvar parametreleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli çalışma mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızda, over kanserli hastaların tanı anındaki evreleri, metastaz yerleri, parite ve gravite sayıları, menopoz yaşları, uygulanan tedaviler, laboratuvar parametreleri (CA-125, CEA, CRP, albumin, kreatinin) ile genel sağ kalım (GS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Bu çalışmada, 11.04.2012 ile 18.12.2020 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalına başvurmuş ve over kanseri nedeniyle tedavi edilen 83 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların GS, PFS ve demografik verileri ile , laboratuvar parametrelerini, tanı anındaki evrelerini, metastaz yerlerini karşılaştırdık.

Bulgular: Hastaların tanı anında ortalama yaşı 57 (min-max:18-85) idi. Menopoz döneminde olan 70 hastanın ortalama menopoz yaşı 48 (min-max:18-57) idi. Tanı anında 63 hastada asit mevcuttu. Hastalarda en sık saptanan histopatolojik alt tip HGSC (High grade serous carcinoma) (65 hasta) iken en az saptanan alt tip ise brenner tümörü idi. Tüm hastaların %41'i (34 hasta) tanı anında Evre IIIC hastalığa sahipti. Hastaların %72.3'ünde (60 hasta) tanı anında metastatik lezyonlar mevcuttu. En sık metastaz yeri %37.3 (31 hasta) ile kolon ve ince bağırsak idi. Hastaların %26.5'inde (22 hasta) WT1 ile boyanma mevcuttu. Östrojen ile boyanma oranı %34.9 (29 hasta) ve progesteron ile boyanma oranı ise %30.1 (25 hasta) idi. Hastaların ortalama GS 36.85 ± 24.18 ay ve ortalama GS 31.5 (1.4-91.8) ay olarak hesaplandı. Elde ettiğimiz verilere göre ortalama sağkalım oranı 12 ay için %93, 24 ay için %81.6, 36 ay için %69.9 ve 60 ay için ise %43.9 idi. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki CA-125 ve WT1 boyanma özelliği ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Hastaların GS süresi tanı anındaki CA125 değeri düşük olanlarda yüksek saptandı ($p=0.011$). Aynı şekilde tümörü WT1 ile boyanma özelliği göstermeyen hastaların GS süresi anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.036$). Hastaların ortalama PFS süresi 19.12 ± 16.33 ay, ortalama PFS süresi ise 13 (12 -91.8) ay olarak saptandı. Çalışmamızda WT1 boyanma özelliği ile PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.040$). Tümörü WT1 ile boyanma özelliği gösteren hastaların PFS anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızdaki sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda over kanserinde postmenopozal dönemde batında asitin çok sık bir bulgu olduğu görülmektedir. Özellikle erken postmenopozal kadınlarda yeni gelişen asitte over kanseri ayırıcı tanı olarak mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca çalışmamızın sonuçlarına göre over

kanserli hastalarda metastaz açısından ilk değerlendirilmesi gereken sisteminin gastrointestinal sistem olduğu görülmektedir. Genel sağkalımı göstermede WT1 ve tanı anındaki CA125 düzeyinin önemli birer belirteç olduğu düşünülmektedir. Tek başına bir parametrenin PFS'i tahmin etmede yeterli olmayacağı görülmektedir. Birden çok parametreyi bir arada kullanarak geliştirilecek modeller ile PFS tahmin çalışmalarının daha doğru sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Genel sağkalım; Progresyonsuz sağkalım; WT-1; Östrojen; Progesteron; Over kanseri



IV. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS AND SURVIVAL IN OVARIAN CANCER

Serkan HOSRAFOĞLU, M.D

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR

August 2021, 47 pages

Introduction: Ovarian cancer is the second most common cancer among gynecological cancers and also the most common cause of death. The prognosis of ovarian cancer is closely related to the stage of the disease. There are not enough studies in the literature showing the relationship between clinical and laboratory parameters and survival in ovarian cancer. Therefore, in our study, we aimed to investigate the relationship between the stages of ovarian cancer at the time of diagnosis, metastasis sites, parity and gravity numbers, menopause ages, treatments applied, laboratory parameters (CA-125, CEA, CRP, albumin, creatine) and overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Method: In this study, 83 patients who applied to Gaziantep University Medical Oncology Department between 11.04.2012 and 18.12.2020 and were treated for ovarian cancer were evaluated retrospectively. We compared OS and PFS of the patients with demographic data, laboratory parameters, stages at the time of diagnosis, and metastasis sites.

Results: The patients' median age was 57 (min-max: 18-85) at the time of diagnosis. The median age of menopause of 70 patients who were in the menopause period was 48 (min-max: 18-57). Ascites was detected in 63 patients at the time of diagnosis. The most common histopathological subtype was HGSC (High grade serous carcinoma) (65 patients), while the least detected subtype was Brenner's tumor. 41% (34 patients) of all patients had Stage IIIC disease at the time of diagnosis. Metastatic lesions were present at the time of diagnosis in 72.3% (60 patients) of the patients. The most common site of metastasis was the colon and small intestine with 37.3% (31 patients). WT1 staining was present in 26.5% (22 patients) of the patients. The rate of staining with estrogen was 34.9% (29 patients), and the rate of staining with progesterone was 30.1% (25 patients). The mean OS of the patients was 36.85 ± 24.18 months and the median OS of 31.5 (1.4-91.8) months. According to the data we obtained, the median survival rate was 93% for 12 months, 81.6% for 24 months, 69.9% for 36 months and 43.9% for 60 months. In our study, a statistically significant correlation was found between CA-125 and WT1 staining characteristics at the time of diagnosis and GS. The OS duration of the patients was found to be higher in those with low CA125 values at the time of diagnosis ($p=0.011$). Likewise, the OS duration of the patients whose tumors did not show staining with WT1 was significantly higher ($p=0.036$). The mean PFS time of the patients was 19.12 ± 16.33 months, and the median PFS time was 13 (12 -91.8) months. In our study, a statistically significant correlation was found between WT1 staining and PFS ($p=0.040$). The PFS of the patients whose tumor was stained with WT1 was found to be significantly higher.

Conclusion: Considering the results of our study, it is seen that ascites in the abdomen is a very common finding in the postmenopausal period in ovarian cancer. Especially in early postmenopausal women, ovarian cancer should be kept in mind as

a differential diagnosis in newly developing ascites. In addition, according to the results of our study, it is seen that the first system to be evaluated in terms of metastasis in patients with ovarian cancer is the gastrointestinal system. WT1 and CA125 level at the time of diagnosis are thought to be important markers in demonstrating overall survival. It seems that a single parameter will not be sufficient to predict PFS. It is thought that PFS estimation studies can yield more accurate results with models to be developed by using multiple parameters together.

Keywords: Overall survival; Progression-free survival; WT-1; Estrogen; Progesterone; Ovarian cancer



V. KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG: Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekoonkologlar Koleji

AMH: Anti mülleryan hormonun

Anti-VEGF: Vasküler endotelial growth faktör monoklonal antikor

BRCA-1: Breast Cancer gene-1

BRCA-2: Breast Cancer gene-2

BT: Bilgisayarlı tomografi

CA-125: Kanseri antijeni-125

CEA: Karsino embriyjenik antijen

CRP: C reaktif protein

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon

DM: Diabetes mellitus

EOK: Epitelial over kanseri

FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics

GOG: Gynecologic Oncology Group

GS: Genel sağ kalım

HE4: İnsan epididimal protein 4

HGSC: Yüksek dereceli seröz karsinom

HIPEC: Isıtılmış intraperitoneal kemoterapi

HT: Hipertansiyon

IP: İntraperitoneal

IV: İntravenöz

LGSC: Düşük dereceli seröz karsinom

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PARP: Poli ADP-riboz polimeraz

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PFS: Progresyonsuz sağ kalım

PI3K: Fosfotidil inositol 3 kinaz
PKOS: Polikistik over sendromu
PTEN: Fosfotaz ve tensin homologu
RİA: Rahim içi araç
SEER: Ulusal Kanseri Veri Tabanı
TVUSG: Transvajinal ultrasonografi
WBC: Beyaz küre
WT1: Willms tümör 1



VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Over Kanseri Alt Tipleri

Tablo 2: Epitelyal Over Kanseri Alt Tipleri

Tablo 3: ACOG sevk kriterleri

Tablo 4: FIGO Evrelemesi

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 6: Hastaların klinik özellikleri

Tablo 7: Hastaların histopatolojik özellikleri, patolojik evrelemesi ve metastaz durumu

Tablo 8: Tümör boyanma özellikleri

Tablo 9: Hastalara uygulanan tedaviler

Tablo 10: Hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki laboratuvar parametreleri

Tablo 11: Hastaların aylara göre ortalama sağkalım oranları

Tablo 12: Genel sağkalım değişkenleri

Tablo 13: Hastaların aylara göre ortalama sağkalım oranları

Tablo 14: Progresyonsuz sağkalım değişkenleri

VII. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Endometrioizisten Over Kanseri Gelişimi

Şekil 2: Over Kanseri Evreleri

Şekil 3: Erken Evre EOK Tedavisi

Şekil 4: Hastaların WT1 boyanmasına göre genel sağkalım süresi

Şekil 5: Hastaların WT1 boyanmasına göre progresyonsuz sağkalım süresi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri, jinekolojik kanserler arasında en sık görülen ikinci kanserdir ve ayrıca en sık ölüm sebebidir. Tüm dünyada yılda ortalama 295.000'den fazla kadına over kanseri teşhisi konulmaktadır ve yaklaşık 185.000 kadın ise bu sebep ile hayatını kaybetmektedir (1). Over kanseri genellikle 40 yaş ve üzerinde görülmekte olup ortalama tanı yaşı 63'tür (2).

Over kanseri risk faktörleri arasında ileri yaş, tütün kullanımı, sterilite, endometriozis, polikistik over sendromu (PKOS), rahim içi araç (RİA) kullanımı ve genetik yapı mevcuttur. Lynch sendromu ile ilişkili mismatch repair genlerinin yanı sıra homolog rekombinasyon yolağındaki diğer genlerin bazılarının da (*BRCA1*, *BRCA2* vb) over kanseri açısından risk oluşturmaktadır. Over kanseri riskini azaltan faktörler ise multiparite, emzirme öyküsü, oral kontraseptif kullanımı ve tüp ligasyonudur (3).

Over kanserleri epitelyal, germ hücreli, seks kord-stromal, non spesifik mezenkimal ve metastatik olarak gruplara ayrılır. 40 yaş ve üzerinde en çok epitelyal over kanseri saptanırken, genç hastalarda germ hücreli over kanserleri daha sık görülmektedir (4). Epitelyal over kanseri (EOK) ise seröz, müsinöz, berrak hücreli, endometrioid, brenner, miks epitelyal ve undiferansiye olarak alt tiplere ayrılmaktadır. En sık görülen epitelyal over kanseri ise seröz epitelyal alt tipidir (5).

Hastalarda semptomlar tümörün büyüklüğü, salgıladığı hormonlar ve metastaz bölgesine göre değişmektedir. Erken evrede hastalığa özgün olmayan semptomlar (kasık ağrısı, yan ağrısı, karın ağrısı, karında şişlik, halsizlik, yorgunluk gibi) ve sınırlı sayıda tümör belirteci olması nedeni ile tanı konulması gecikmektedir.

Over kanserinin prognozu hastalığın evresiyle yakın ilişkilidir. Heintz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beş yıllık genel sağkalım (GS) oranı evre I hastalıkta %80 iken evre IV hastalıkta %30'dur (6). Genç yaş, postoperatif rezidüel hastalık hacmi, hastanın performans durumu ve tümör histolojisi diğer prognostik faktörlerdir. Kanser antijeni-125 (CA-125)'in tanı için sensitivitesi düşük olmasına rağmen takipte, nüks durumunda ve cerrahi tedavi için hastaların belirlenmesine

yardımcı olabilir ve böylece optimal sitoredüksiyon olasılığını artırabilmektedir. Bununla birlikte, tekrarlayan CA-125 ölçümlerinin GS üzerine net bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (7).

Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada sağkalım ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Over kanserinde yeterli prognostik belirteç olmaması nedeniyle çalışmalar bu yönde hızlanmıştır. Şubat 2021’de yapılan bir çalışmada preoperatif nötrofil/lenfosit, lenfosit/monosit ve trombosit/lenfosit oranları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (8). Norveç kohortunda ise hastaların 10 yıllık takipleri sonucu elde edilen verilerde tanı anındaki yaş ile sağkalım arasında anlamlı farklılık saptanırken; uygulanan tedaviler, histolojik alt tip ve CA-125 arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (9).

Literatürde over kanseri ile ilgili olarak klinik ve laboratuvar parametreleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli çalışma mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızda, over kanserli hastaların tanı anındaki evreleri, metastaz yerleri, parite ve gravite sayıları, menopoz yaşları, uygulanan tedaviler, laboratuvar parametreleri (CA-125, CEA, CRP, albumin, kreatin) ile GS ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Embriyolojik gelişim

İntrauterin gelişimin üçüncü haftasından itibaren primordial germ hücreler yolk kesesinden arka gövde duvarı mezenkimine göç ederek yerleşir. Primordial germ hücreleri bu odağa ulaştıklarında, çevre epitelyum hücrelerinde proliferasyon ile genital tümsek oluşur. Embriyonel yaşamın yedinci haftasında medüller ve kortikal seks kordları yıkılır ve primordial foliküller oluşur. Germ hücreleri oogonia şeklinde farklılaşmaya başlar. İntrauterin 11. haftada oogoniaların 1. mayozu girmesiyle primer oositler oluşur ve 18. hafta civarında primer oositlerin çevresi tek sıra yassı pregranüloza hücreleri ile çevrilerek primordial foliküller oluşmaya başlar. Gebeliğin 20. haftasında ise germ hücre mitozu sonlanır. Bu dönemde yaklaşık 7.000.000 primer oosit varken çoğu atreziye uğrayarak 700.000 ile 2.000.000 arası primer oosit kalır. Puberte döneminde ise yaklaşık 400.000 kadar primer oosit kalır (10).

Overler embriyolojik dönemde bir ucu labium majusa, bir ucu overlere bağlı olan gubernaculum tarafından torasik bölgeden pelvise indirilir. Bu iniş sonrası gubernaculumun distal parçası round ligamentine, proksimal kısmı ise ligamentum ovarii proprium'a dönüşür. İntrauterin sekizinci haftaya dek Wolf ve Müller kanalları bir arada bulunurken sertoli hücrelerinden salınan Anti mülleryan hormonun (AMH) ve leydig hücrelerinden salınan testosteronun olmaması nedeniyle Wolf kanalı regrese olur ve Müller kanalı gelişir. Müller kanalının kranial kısmı çöломik boşluğa açılır ve tubaları meydana getirir.

Overler vasküler yapıların ve sinirlerin giriş-çıkış noktası olan hilus, kan damarları ve gevşek bağ dokudan zengin medulla (zona vasküloza) ve medulayı çevreleyen korteks kısmından oluşur. Korteksin dış katmanında mevcut olan kollajen ve retiküler liften zengin tunika albuginea bağ dokuya dönüşerek kortikal stromayı oluşturur. Bu kortikal stromanın içinde her aşamada ovarian foliküller yer alır. Korteksin en dışında ise germinatif epitelyum adı verilen tek sıra kübik epitelyum mevcuttur (11).

Overler uterusun her iki yanında fossa ovarikada yerleşmiş olup yaklaşık 4x2 cm boyutlarındadır. Abdominal aortanın dalı olan arteria ovarika ile beslenirler. Aynı zamanda uterin arterin ovaryan dalı da beslenmesine katkıda bulunur. Venöz ağ ise plexus pampiniformis adıyla bilinir. Tüm ovaryan venler bu pleksustan köken al.

Sağda vena kava inferior'a, solda ise sol renal vene dökülürler. Paraaortik lenf zincirine lenfatikleri dökülür. Overin sinirleri plexus ovarikus dallarından oluşur. Ağrı duyusunu ileten lifler T9-10 segmentlerinden medulla spinalise girerler (12).

2.2. Epidemiyoloji

Over kanseri en sık görülen ikinci jinekolojik malignensidir. Gelişmiş ülkelerde daha sık olarak görülmektedir. Orta ve Batı Avrupa hastalığın en sık görüldüğü bölgelerdir. Tüm dünyada yılda yaklaşık 300.000 yeni vaka ve 180.000 ölüm bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin Ulusal Kanser Veri Tabanı (SEER) verilerine göre jinekolojik malignensilere bağlı ölümün en sık sebebidir (13). Ülkemizde 2012-2016 yılları arasında yapılan çalışmalarda kadınlarda tüm malignensiler arasında 100.000'de 6.4 oranı ile 7. sırada, jinekolojik malignensiler arasında ise 2. sırada görülmektedir (14).

2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Over kanseri oldukça heterojen ve multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Hastalıkta belirleyici olduğu düşünülen birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

Yaş, bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Yaş ilerledikçe hastalık sıklığı artmaktadır. Ortalama tanı yaşı EOK için 63'tür. Ayrıca yaş gruplarına göre de over kanser türü değişkenlik göstermektedir. Adölesan dönemde germ hücreli tümörler, 30-40 yaş civarı borderline tümörler, 50 yaşından sonra ise EOK daha sık olarak görülmektedir. Sporadik vakalarda ortalama tanı yaşı daha ileri iken, herediter sendromlar ile ilişkili olanlarda ise daha erken yaşta saptanabilmektedir (15).

Reprodüktif dönemin süresinin uzaması over kanseri riskini arttırmaktadır. Erken menarş (<12 yaş) ve geç menopozun (>52 yaş) artmış rölatif risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaşam boyunca toplam ovulasyon sayısında artış, her bir ovulasyonda epitelyal travmaya sebep olduğundan malign transformasyona yol açabilmektedir. Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, emzirme gibi ovulasyonu baskılayan durumlar ise aynı mekanizma ile riski azaltmaktadır (16).

Genetik faktörler de over kanseri gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Birinci ve ikinci derece akrabasında over kanseri olanlarda risk yaklaşık olarak 3 kat armaktadır (17). Over kanserlerinin dörtte birinden genetik mutasyonların sorumlu

olduğu bilinmektedir. BRCA-1 (Breast Cancer gene-1) ve BRCA-2 (Breast Cancer gene-2) patojenik varyantlarına sahip hastalarda over ve meme kanser riskinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Lynch sendromlu hastalarda en sık görülen jinekolojik malignensi endometrium kanseri olmasına rağmen over kanser riski de önemli ölçüde artmıştır. HMG CoA redüktazı kodlayan genlerdeki inaktive edici mutasyonların over kanseri için koruyucu olabileceği 63.000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada gösterilmiştir (18).

Beslenme ile over kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren veriler de bulunmaktadır. Özellikle Akdeniz tarzı ve tam tahıllı ürünlerden zengin beslenme riski azaltırken, karbonhidrat ve hayvansal gıdadan zengin beslenmenin riski arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (19).

Sigaranın müsinöz over kanseri riskini arttırdığına dair kuvvetli veriler mevcutken diğer alt tiplerle ilişkisi gösterilememiştir. Ayrıca sigaranın Praestegaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortaliteyi de belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (20).

Over kanseri ile ilişkili koruyucu faktörler de bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda artmış parite, emzirme, tüp ligasyonu, oral kontraseptif kullanımı, histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektominin over kanserinden koruyucu faktörler olarak gösterilmiştir. Bilateral salpingo-ooferektomi'nin over kanseri riskini azaltmanın en güvenilir yolu olduğu bilinmektedir. Ayrıca son gebelikte çoğul gebelik öyküsünün de over kanserinden koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (21).

2.4. Histopatoloji

Over kanserleri çok fazla alt tipe sahip heterojen bir tümör grubundan oluşmaktadır. Tüm over kanserleri içerisinde; epitelyal tümörler (%50-70), germ hücreli tümörler (%20), gonadal stromal tümörler (%10), metastatik tümörler (%10) ve sınıflandırılmayan tümörler (%10) yer almaktadır (Tablo 1). Over kanserinin histopatolojik alt tipinin belirlenmesi farklı öncül lezyonlar, yayılma paternleri, tedavi seçimi, tedaviye yanıt ve prognoz değişkenlikleri nedeniyle önem arz etmektedir (22).

Tablo 1: Over Kanseri Alt Tipleri

<u>Epitelyal Over Kanseri</u>	<u>Non-Epitelyal Over Kanseri</u>		
	Germ Hücreli	Seks Kord Stromal	Metastatik
Seröz	Disgerminom	Granüloza	
Müsinöz	Teratom	Sertoli-Leydig	
Berrak Hücreli	Endodermal Sinus	Jinandroblastom	
Endometrioid	Embriyonel Karsinom	Sınıflandırılmayan	
Brenner	Poliembriyom		
Mikst	Koriyokarsinom		
Undifferansiye			

EOK için, immünohistokimyasal, histopatolojik ve genetik analizler kullanılarak beş ana alt tip belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Epitelyal Over Kanseri Alt Tipleri

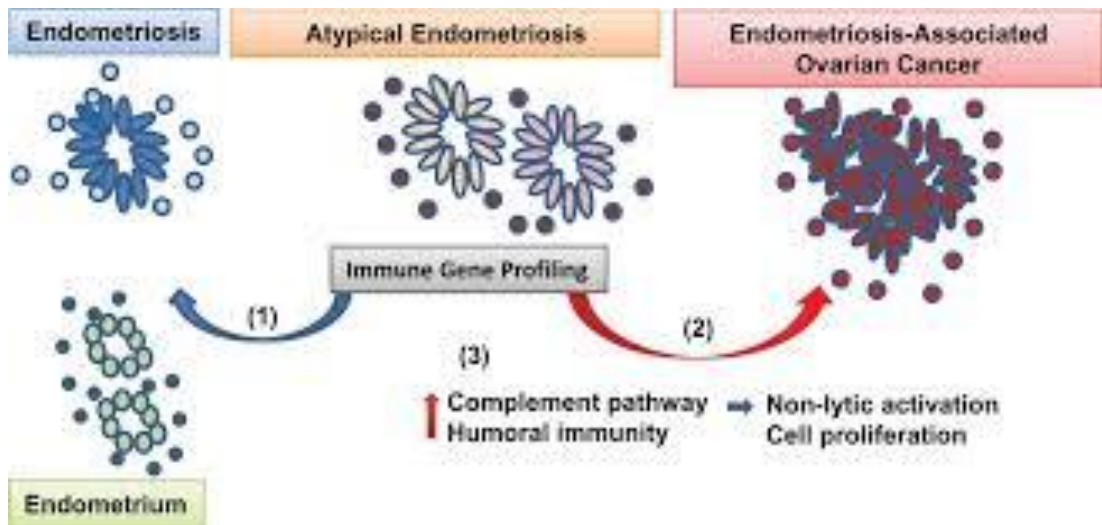
Alt Tip	Sıklık (%)
Yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC)	70-80
Endometrioid karsinom	10
Berrak hücreli karsinom	10
Müsinöz karsinom	3
Düşük dereceli seröz karsinom (LGSC)	<5

HGSC (High grade serous carcinoma); EOK'leri içerisinde en sık görülen alt tipi oluşturmaktadır (%70-80). Kötü prognoza sahiptir. Tanı anında overe sınırlı tümör çok nadiren saptanır. Seröz tubal intraepitelyal neoplazi öncül lezyonlarıdır. Tümör boyutu 20 cm'e kadar ulaşabilir ve kanama, nekroz ile komplike olabilir. Tümör, periton ve omentum boyunca yayılarak sert nodüller oluşturabilir (omental kek görünümü) (23). Mikroskopik olarak tümör belirgin mitotik aktiviteye sahiptir ve

atipi içerir. İmmünohistokimyasal olarak diffüz p53 ve p16 boyanması saptanabilir. WT-1, östrojen reseptörü ve PAX-8 çoğu zaman pozitifdir. Yüksek Ki-67 indeksine sahiptirler. Moleküler olarak ise %50-80 oranında p53 geninde (TP53), %10 olarak BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonu ve daha az oranda ise PTEN ve PI3K mutasyonları saptanır (24).

Endometrioid karsinom; çoğunlukla erken evrelerde saptanır ve çok daha iyi prognoza sahiptir. Seröz karsinoma oranla kemoterapiye daha duyarlıdır. Hastaların yaklaşık %40'ında ovaryan veya pelvik endometriozis, %10-20'sinde ise endometrium kanseri eşlik etmektedir. Genellikle tek taraflı olan tümörün bilateral görülmesi endometriumdan kökenli metastazı desteklemektedir. Tümörün gros olarak yapısı endometriozise benzemektedir (Şekil 1). En sık saptanan gen mutasyonları; CTNNB-1 (Beta katenin) ve PTEN'dir (25).

Berrak hücreli karsinom; endometrioid karsinom gibi iyi prognoza sahiptir ve nadiren metastatiktir. İleri evrede saptandığında ise kemoterapiye yanıtı kötü olması nedeni ile seröz ve endometrioid karsinomdan daha kötü prognozludur. Aynı zamanda artmış trombotik olay ve paraneoplastik hiperkalsemi riskine sahiptir. Sıklıkla endometriozis ve berrak hücreli adenofibromlar ile ilişkilidir. Gros olarak sıklıkla 15 cm'e kadar ulaşabilen büyük kitleler oluşturabilir. İmmünohistokimyasal olarak ise tipik olarak hem östrojen hem WT-1 ile boyanırlar. En sık görülen gen mutasyonlar K-ras, PTEN ve PIK3CA'dır (26).



Şekil 1: Endometriozisten Over Kanseri Gelişimi

Müsinöz karsinomlar; iyi prognozludur ve çoğu erken evrede saptanmaktadır. Gastointestinal sistemden köken olan tümörlerin metastazları da bu histolojik yapıdadır. Tümör boyutu çoğu zaman 20 cm'i aşmaktadır ve tek taraflıdır. Psödomiksoma peritonei'nin eskiden müsinöz over karsinom rüptüründen kaynaklandığı düşünülmekteyken artık appendiks kaynaklı olduğu bilinmektedir. İmmünohistokimyasal olarak CK7, CK20 ve CDX2 pozitifliği mevcuttur. Yaklaşık %75'inde K-ras mutasyonları bulunmaktadır (27) .

LGSC (Low grade serous carcinoma); çoğu zaman ileri evrede tanı alır ve kötü prognozludur. Genellikle kemoterapiye dirençli olup yavaş büyüyen tümörlerdir. Endosalpingios/müllerian kalıntılardan kaynaklandıkları düşünülmektedir. Gros olarak HGSC'den ayırt edilemezler. Mikroskopik olarak HGSC'den daha yoğun psammoma cisimciği içerirler. İmmünohistokimyasal olarak HGSC'ye benzer daha az p53 boyanması ve Ki-67 indeksine sahiptir. Genellikle K-ras ve BRAF gen mutasyonları mevcuttur (28).

Transizyonel hücreli over kanserleri; mesanenin düşük gradeli transizyonel karsinomuna benzer. Diğer epitelyal tümörler ile birliktelik gösterebilirler. En sık müsinöz tümörlere eşlik ederler. Overe sınırlı hastalıkta prognoz iyi iken çoğu hasta ileri evrede tanı alır. İndiferansiye karsinomlar içerisinde kemoterapi yanıtı en iyi olan karsinomdur (29).

2.5. Klinik Bulgular

EOK tanılı hastalar akut veya subakut olarak prezente olabilir. İntestinal obstruksiyon, pleural efüzyon, asit ve tromboemboli gibi akut bulgular ile başvurabilirler. Akut başvuru daha nadir olarak görülmektedir ve genellikle acil tıbbi değerlendirme gerekmektedir. Hastaların büyük kısmı ise subakut semptomlar ile başvururlar. Semptomlar çoğu zaman nonspesifiktir ve ileri inceleme gerektirir. Spesifik semptomları olan hastalar çoğunlukla abdominal, pelvik semptomlar olan şişkinlik, erken doyma, karın ağrısı, pelvik ağrı, dizüri ile başvururlar. Semptomların ciddiyeti ile hastalığın evresi arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (30). Çoğunlukla hastalar gastrointestinal ve ürolojik sistem semptomları ile başvurur ve

ileri inceleme ile ovaryan tümör saptanır. Daha nadir bir grup ise postmenapozal vajinal kanama veya rektal kanama ile başvurabilir.

Bir kısım hasta ise paraneoplastik sendrom semptomları ile başvururlar. Tanı anında hastalarda anemi, DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon), serebellar dejenerasyon, polinöropati, dermatomiyozit ve nefrotik sendrom gibi over kanseri seyrinde görülebilen paraneoplastik sendromlar saptanabilir (31).

Over kanserli hastaların %5-30'u metastatik malignensilerdir. Hastaların bir kısmı metastatik hastalığa bağlı semptomlar ile de başvurabilmektedir. Yapılan çalışmalarda en sık gastrointestinal sistem ve meme kaynaklı tümörlerin metastazları saptanmıştır. Kondi-Pafiti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada overe en sık metastaz yapan kanserler sırasıyla kolon, meme ve mide olarak saptanmıştır (32).

2.6. Tarama

Günümüzde over kanseri için bilinen bir tarama programı bulunmamaktadır. Hastalığın ileri evreye kadar semptom vermemesi ve klinik semptomların nonspesifik olması tarama programlarının gelişmemesinin en önemli sebebi olarak görünmektedir.

Yüksek riskli hastaların taranması maliyet etkin olarak görünmektedir. Tarama öncelikle detaylı aile öyküsü sorgulaması ile başlamaktadır. Sonrasında ise tümör belirteci olan CA-125, radyolojik görüntüleme ve pelvik muayene yapılmaktadır. Ailede over ve meme kanser öyküsü olan veya BRCA gen mutasyonu taşıyan kadınlar tarama için en önemli adaylarıdır. Bu risk faktörlerini karşılayan kadınlarda rutin pelvik muayene, radyolojik görüntülemeler ve serum CA-125 seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir. Risk içermeyen grupta ise CA-125 düzeyinin çok düşük belirleyiciliğe sahip olduğunun gösterilmesi nedeniyle tarama amaçlı kullanılmaması önerilmektedir (33). Yapılan çalışmalarda CA-125'in tek başına over kanseri taraması için etkin bir yöntem olmadığı, fakat yapılan seri ölçümlerin ise daha başarılı olduğu gösterilmiştir (34). Hem birden fazla patolojik durumda yüksek saptanması hem de menstrüel döngü, yaş, sigara içilmesi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermesi nedeniyle tarama amaçlı tek başına kullanılması önerilmemektedir (35).

Tarama amaçlı en sık kullanılan radyolojik yöntem transvajinal ultrasonografi'dir (TVUSG). Duyarlılığı gözlemciye göre değişmektedir. Erken evre hastalıkta ise duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiştir (36).

Daha önce yapılan çalışmalarda yeterli program oluşmaması nedeniyle riskli kadınların taranması gündeme gelmiştir. Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekoonkologlar Koleji (ACOG)'nin 2014 yılında yayınladığı kılavuzda malignite şüphesi yüksek hastalarda jinekoonkologlara yönlendirme için kriterler belirlenmiştir (37) (Tablo 3).

Tablo 3: ACOG sevk kriterleri

Premenapozal Kadınlarda
Yüksek CA-125 düzeyi
Asit varlığı
Abdominal veya uzak metastaz kanıtı
Postmenapozal Kadınlarda
Yüksek CA-125 düzeyi
Asit varlığı
Abdominal veya uzak metastaz kanıtı
Noduler veya sabit pelvik kitle

2.7. Tanı Yöntemleri

Over kanserinde semptomların nonspesifik olması ve hastaların şikayetlerini menapoz, yaşam tarzı, stres gibi faktörlere bağlamaları nedeniyle çoğunlukla ileri evrede tanı konulmaktadır. Tanı için en önemli aşamayı dikkatli olarak yapılmış olan abdominal, pelvik ve vajinal muayene oluşturmaktadır. Kitle saptandığında veya kitle saptanmasa da abdominal distansiyon, asit gibi yaygın hastalık bulguları olması halinde ileri inceleme yapılması gerekmektedir.

Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve tümör belirteci olan CA-125 değerlendirilmelidir. Spesifik bir parametre olmasa da tümörden salınan sitokinler ve hormonların etkisiyle kan parametrelerinde değişiklikler meydana gelebilmektedir. CA-125 tanı aşamasında değerli bir parametre olmasa da takipte kullanılmasının değerli olması nedeniyle ilk incelemede bakılması önerilmektedir. Henüz over

kanseri tanısında durarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir belirteç saptanamasa da insan epididimal protein 4 (HE4) ile ilgili umut verici çalışmalar devam etmektedir (38).

Tanıda en önemli aşamalardan biri de kitlenin radyolojik olarak değerlendirilmesidir. TVUSG'nin kolay uygulanabilmesi, vajinal muayene ile koordineli olarak yapılabilmesi nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) kitlenin yayılımı gösterebilmesi ve kitlenin operabilitesinin değerlendirebilmesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Dezavantaj olarak bir cm'den küçük tümörler için duyarlılığı düşüktür. Kontrast madde verilmesinin uygun olmadığı durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de tanı amacıyla kullanılabilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) de tanı anında sık olarak kullanılsa da evreleme ve nüks hastalığı saptamada tercih edilen bir yöntemdir.

Over kanserinin esas tanısı ise histopatolojik incelemedir. En sık kullanılan yöntem overin cerrahi olarak rezeke edilmesidir. Erken evre hastalıkta kitlenin rezeksiyonunun sağkalıma katkı sağlaması ve kitlenin tahribatının hastalığın progresyonuna sebep olabilmesi nedeniyle ovaryan kitlelerde biopsi yapılmamaktadır. İleri evrede saptanan hastalarda torasentez veya parasentez yoluyla elde edilen doku veya mayinin incelenmesi yoluyla da tanıya gidilebilmektedir. Özellikle yaygın hastalığa ait bulgular olan tens asit, karaciğerde veya akciğerde metastaz şüphesi oluşturan kitle olan hastalarda neoadjuvan tedavi olasılığı da göz önünde bulundurularak cerrahi dışı patolojik tanı yöntemleri uygulanabilmektedir (39). Nadir bir hasta grubunda ise adneksiyal bir kitle olmasa bile, EOK ilişkili semptomlar mevcutsa ya da abdominal distansiyon veya asit ile beraber EOK ile ilişkili tümör belirteçleri yükselmişse, tanı aracı olarak diagnostik laparoskopi kullanılabilir (40).

2.8. Evreleme

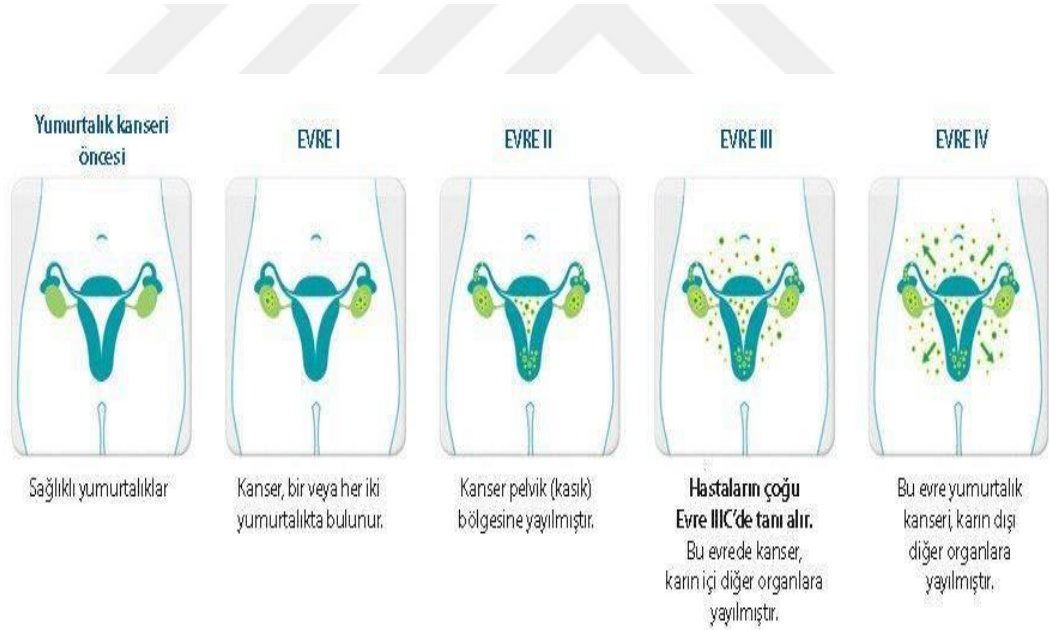
Over kanserinde prognozun en önemli göstergesi hastalığın evresidir. Evreleme yapılması tedaviyi yönlendiren en önemli basamaktır. Cerrahi evrelemede laparotomi yapılmaktadır. Laparotomi ile abdominal ve pelvik yüzeylerin inspeksiyonu ve palpasyonu sonrasında yıkama sıvısı alınması, peritoneal adezyonlardan biyopsiler alınması, ilgili over yapısının rezeksiyonu, uygun hastada total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi, infrakolik veya

infragastrik omentektomi, pelvik ve para-aortik lenf nodu örnekleme yapılabilmektedir. Evreleme olarak 2017 yılında 8. kez güncellenen FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) evrelemesi kullanılmaktadır (41) (Tablo 4).

Tablo 4: FIGO Evrelemesi

Evre I: Overe (tek taraflı veya bilateral) sınırlı tümör	
Evre IA	Tümör tek overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkama sıvısı negatif
Evre IB	Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkama sıvısı negatif
Evre IC	Tümör, bir veya iki over ile sınırlı ve aşağıdakilerden herhangi birine sahip
Evre IC1	Cerrahi sırasında kapsül rüptürü
Evre IC2	Cerrahi öncesinde kapsül rüptüre veya over yüzeyinde tümör var
Evre IC3	Asit veya yıkama sıvısında malign hücre var
Evre II: Pelvik yayılımı olan tümör	
Evre IIA	Uterus ve/veya tubalara yayılım
Evre IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım
Evre III: Pelvis dışına yayılımı olan tümör	
Evre IIIA	Pelvis dışı mikroskopik yayılım veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu
Evre IIIA1	Sadece retroperitoneal lenf nodu tutulumu
Evre IIIA1(i)	Metastaz ≤ 10 mm
Evre IIIA1(ii)	Metastaz > 10 mm
Evre IIIA2	Mikroskopik pelvis dışı yayılım, retroperitoneal lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın
Evre IIIB	Makroskopik pelvis dışı peritoneal yayılım 2 cm'den küçük boyutta. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
Evre IIIC	Makroskopik pelvis dışı peritoneal yayılım 2 cm'den büyük boyutta. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
Evre IV: Uzak metastaz	
Evre IVA	Pozitif plevral efüzyon
Evre IVB	Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı, abdomen dışı organlara metastaz

Tümör evresi sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerdendir (Şekil 2). Beş yıllık GS oranı erken evre hastalıkta %80 iken, evre IV hastalıkta %20'lere kadar gerilemektedir (42,43). Hastalığın evrelemesinde ve tedavisinde önemli basamakların başında gelen cerrahi prosedürlerin dezavantajlarından biri fertilite kaybıdır. Bu nedenle evreleme cerrahisinde seçilmiş hasta gruplarına fertilite koruyucu cerrahi uygulanabilmektedir. Malign potansiyeli düşük olan non-epitelyal over kanserli hastalarda ve evre IA EOK olan hastalarda doğurganlığı korumak için fertilite koruyucu cerrahi bir alternatif seçeneği oluşturmaktadır. Cerrahi olarak tek taraflı salpingo-ooforektomi, peritoneal yıkama, omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, peritoneal biopsi ve endometrial kanseri dışlamak amacıyla endometrial biyopsi yapılmaktadır. Ulusal Kanser Veri Tabanı verilerine göre evre IA EOK'li hastalarda ölüm riskinde artış olmasa da fertilizasyon isteği ortadan kalktıktan sonra tamamlayıcı cerrahi işlem yapılması yüksek riskli hastalarda önerilmektedir (44).



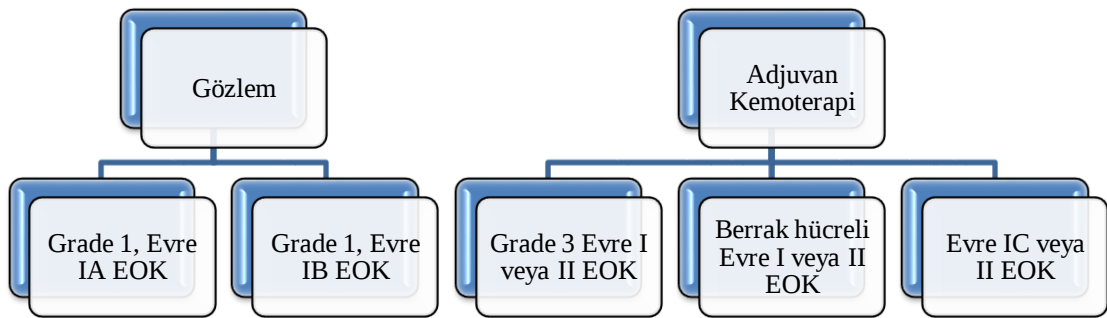
Şekil 2: Over Kanser Evreleri

2.9. Tedavi

2.9.1 Erken Evre (Evre I-II) Over Kanser Tedavisi

Erken evre hastalarda adjuvan tedaviye uygunluğu belirlemek için risk faktörleri belirlenmiştir (Şekil 3). Evre IC veya evre II hastalığı olanlar, berrak

hücreli kanser histolojisine sahip olanlar ve grade 3 gibi yüksek histolojik dereceye sahip tümörlü hastalar nüks için yüksek risk altındadır ve adjuvan tedavi adayıdır. Evre IA-IB kanserli hastalarda sağkalım oranları %90'larda iken evre IC-II olan hastalarda %40-80 arasındadır. Bu oran nüks hastalık durumunda ise %25 civarındadır (45,46). Yapılan çalışmalarda erken evre over kanserinde adjuvan tedavinin sağkalımı önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. 2003 yılında tamamlanan bir meta-analizde, platin bazlı adjuvan kemoterapinin yüksek riskli hastalarda progresyonsuz sağkalımı (PFS) ve beş yıllık GS'yi önemli ölçüde arttırdığı, düşük riskli hastalarda ise anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (47). Günümüzde yüksek riskli hastalara adjuvan tedavi önerilirken, risk faktörü olmayan hastalarda kemoterapinin faydası gösterilemediğinden tedavi önerilmemektedir. Ayrıca yüksek riskli özelliklere sahip olup evreleme cerrahisi tam olarak yapılmış hastalarda adjuvan kemoterapinin etkinliğinin düşük olduğuna dair kanıtlar mevcut olmasına rağmen yeterli prospektif çalışma olmaması nedeniyle tedavi önerilmektedir (48). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) verilerine göre tümü ile rezekt edilmiş grade 1 Evre IA-IB hastalıkta gözlem, grade 3 EOK'li hastalarda veya berrak hücreli histopatolojik alt tipe sahip olanlarda veya Evre IC-II hastalıkta adjuvan kemoterapi, grade 2 EOK'li hastalarda ise adjuvan kemoterapi önerilse de diğer risk faktörlerinin yokluğunda gözlem de bir tercih olarak sunulmaktadır (49).



Şekil 3: Erken Evre EOK Tedavisi

En iyi tedavi rejimi hala bilinmemesine rağmen erken evre EOK'li yüksek riskli hastalarda 21-35 günlük periyodlarla karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu intravenöz olarak verilmektedir. Eskiden intraperitoneal P 32 tedavisi kullanılmaktayken gerek yan etki profili gerekse de etkinliğinin zayıf olması nedeniyle artık tercih edilmemektedir (50). Karboplatin ve paklitaksel kombinasyon tedavisi ileri evre hastalıkta sıklıkla tecrübe edilmiş olması nedeniyle tercih edilmektedir. Fakat, en iyi rejim konusunda çalışmalar devam etmektedir, alternatif olarak tek ajan karboplatin kullanılan çalışmalar da mevcuttur (51). Kemoterapi rejiminin kaç kür olarak verileceği hakkında çelişkili veriler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda en az 3 kür olmak üzere kişiselleştirilmiş tedavi planları önerilmektedir. Yaygın olarak kabul görmüş tedavi olarak hastalara 6 kür uygulanmaktadır fakat çalışmalar seröz over kanseri ve evre II hastalık dışında 6 kür tedavinin 3 kür tedaviye oranla daha çok toksisite ile ilişkili olduğunu ve sağkalıma ek katkısı olmadığını göstermiştir (52).

Berrak hücreli karsinomun, seröz over kanserine oranla platin bazlı kemoterapiye yanıtı daha kötüdür. Bu nedenle platin bazlı adjuvan tedavi rejimi yerine geçebilecek birçok ajanla ilgili klinik çalışmalar yapılmaktadır. Sunitinib ve temsirolimus'un mevcut rejime eklenmesiyle ilgili çalışmalar halen sonuç aşamasına gelmemiştir (53).

Adjuvan kemoterapi uygulanan EOK'li hastalara gözlem önerilmektedir. Tek ajan paklitakselin idame tedavide kullanılması ile gözlem seçeneğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda paklitaksel kullanımının ek sağkalım yararı göstermediği ve toksisite riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Ancak BRCA mutasyonuna sahip olan EOK'li özellikle Evre II hastalarda idame tedavide poli ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörü ajanların kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmaktadır (55).

2.9.2 İleri Evre (Evre III-IV) Over Kanseri Tedavisi

İleri evre over kanserinde tedavi, sitoredüktif cerrahi ve ardından sistemik kemoterapiden oluşmaktadır. Tanı anında cerrahiye uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi verilebilmektedir.

Neoadjuvan tedavinin temeli cerrahi öncesi sistemik tedavi uygulanmasıdır. Mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve sitoredüktif cerrahi ile tam rezeksiyon olasılığını arttırmak hedeflenmektedir. EOK'inde agresif sitoredüksiyon cerrahisini tolere edemeyecek veya cerrahi ile optimal sitoredüksiyon (<1 cm rezidüel tümör) sağlanamayacak hastalara neoadjuvan tedavi önerilmektedir. Klasik olarak neoadjuvan kemoterapi 3-4 siklus olarak uygulanmaktadır. Neoadjuvan tedavi ile devam edilip edilmeyeceğine karar verilmesi için tümörün sitoredüktebilitesinin değerlendirilmesi gerekir. Bu amaçla radyolojik görüntüleme yöntemleri (BT, MRG vb) kullanılabilmekte veya tanısallaparakoskopi yapılabilmektedir (56). Tedavide karboplatin, paklitaksel ve bevacizumab kombinasyonu kullanılabilmektedir. Tedavi sonrası BT ile görüntüleme ve CA-125 ölçümleri yapılarak progrese olmayan hastalarda sitoredüktif cerrahi tercih edilirken, progresyon gelişen hastalarda platin dirençli hastalıktaki gibi sistemik tedavi planı yapılarak cerrahi tedavi ötelenmektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası interval debulking cerrahisi sırasında ısıtılmış intraperitoneal (IP) kemoterapi (HIPEC) ile ilgili çalışmalar umut verici olsa da henüz önerilmemektedir (57).

Neoadjuvan tedavi adayı olmayan hastalarda birincil tedavi sitoredüktif cerrahi ve ardından sistemik kemoterapidir. Sistemik tedaviye operasyondan 2-4 hafta sonra başlanmaktadır. Tedavinin temelini platin bazlı tedavi ve taksan kombinasyonu oluşturmaktadır. Tedavi seçimi ameliyat sonrası rezidü hastalığa göre yapılmaktadır. Sitoredüktif cerrahi sonrası herhangi bir bölgede <1 cm hastalığı olan hastalar optimal sitoredüksiyonlu ve ≥ 1 cm hastalığı olan hastalar ise suboptimal sitoredüksiyonlu olarak adlandırılmaktadır. Optimal sitoredüksiyonlu EOK'inde intravenöz/intraperitoneal (IV/IP) tedavi tercih edilirken, suboptimal sitoredüksiyonlu EOK'inde ve bevasizumab verilmesi planlanan optimal sitoredüksiyonlu EOK'inde IV kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir. IV sistemik kemoterapi olarak haftalık paklitaksel ve 3 haftada bir karboplatin uygulanmaktadır. Nüks riski yüksek olan (BRCA mutasyonu olmayan, plevral efüzyonlu ve asitli hastalarda) seçilmiş hasta grubunda ise tedaviye bevacizumab eklenmesi önerilmektedir. Ek olarak tüm ileri evre hastalara BRCA analizi yapılması ve platin bazlı tedaviye yanıt veren BRCA1 veya BRCA2 mutasyonuna sahip hastalara idame tedavisinde PARP inhibitörü (olaparib) eklenmesi önerilmektedir. Ayrıca berrak hücreli, endometrioid, müsinöz tümörlü hastalarda mismatch repair deficiency somatik

mutasyon taraması önerilmektedir. Mutasyona sahip olan hastalar için immünoterapi tedavisi planlanabilmektedir (58,59). Gynecologic Oncology Group (GOG) tarafından oluşturulan protokole göre IV/IP tedavi rejimi; 1. gün 24 saatte IV paklitaksel 135 mg/m², 2. gün IP sisplatin 100 mg/m², 8. gün IP paklitaksel 60 mg/m²'den oluşmaktadır (60).

IV tedavide sisplatin, karboplatin'e göre daha ciddi toksisite riski taşıması ve benzer sağkalım sağlaması nedeniyle sık olarak tercih edilmemektedir. Platin grubuyla beraber taksan olarak paklitaksel ve dosetaksel kullanılabilmektedir. Toksisite profillerine göre seçim yapmak mümkündür. Paklitaksel daha fazla nöropati, miyalji yaparken dosetaksel daha çok miyelosupresyon, hipersensivite reaksiyonu ve bulantı/kusmaya neden olmaktadır (61,62). Tedavide farklı seçenekler araştırılırken yapılan bir meta analizde karboplatin ile pegile-lipozomal doksorubisin kombinasyonunun, karboplatin ile paklitaksel tedavisinin yerine kullanılabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca yapılan çalışmalarda tedaviye üçüncü bir ajanın eklenmesinin sağkalım açısından ek fayda göstermediği saptanmıştır (63,64). Tedavi 6 kür olarak planlanmaktadır. Tedavi sonrası fizik muayene, CA-125 serum belirteci, abdominal ve torakal görüntüleme ile hastalar değerlendirilmektedir. Eskiden second look laparotomi yapılabilmekteyken günümüzde önerilmemektedir. Tedavi sonrası remisyonadaki hastalardan remisyon sonrası sık nükslere rastlanmaktadır. Bu nüksleri engellemek amacıyla konsolidasyon ve idame tedaviler denenmişse de başarılı bir rejim bulunmamaktadır. Tedavi sonrası progrese olan hastalarda ise platin dirençli hastalık tedavisine uygun olarak tedavi verilmektedir (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Bu çalışmada, 11.04.2012 ile 18.12.2020 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalına başvurmuş ve over kanseri nedeniyle tedavi edilen 83 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 07.07.2021 tarihli ve 2021/137 karar nolu etik kurul onayı sonrası çalışma başlatıldı. Hastaların bilgilerine, hasta dosyalarından, otomasyon sisteminden ve patoloji arşivinden ulaşıldı.

PFS analizi için tedavi ajanının başlangıç tarihinden klinik ve/veya radyolojik olarak hastalık nüksüne veya ölüme kadar geçen zaman; OS tanımlaması ise over kanseri tanısı konulan tarihten, son kontrol tarihine veya ölüme kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Over kanser tanılı hastalar
2. Merkezimizde takip edilen hastalar
3. Tedavi alan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Eşlik eden ikincil malignite olması
2. Tedavi almamış olması
3. Başka merkezde takip edilmesi
4. 18 yaş altı olan hastalar

Değerlendirilen parametreler:

1. Yaş,

2. Menopoz durumu,
3. Doğum sayısı,
4. Ek hastalık durumu,
5. Tanı anında asit varlığı,
6. Histopatolojik alt tipi,
7. Tümör derecesi,
8. Patoloji preparatlarında östrojen /progesteron/ WT-1 boyanma özellikleri,
9. Tanı tarihi,
10. FIGO evresi,
11. Metastaz tarihi, metastaz varlığı ve metastaz yerleri,
12. Tedavi başlangıç tarihi,
13. Progresyon tarihi,
14. Tedavi rejimleri,
15. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası CA-125, CEA, CRP, lökosit (WBC), nötrofil, lenfosit, hemoglobin, hemotokrit, platelet, albumin, kreatin değerleri
16. Son kontrol tarihi ve ölüm tarihi

3.2. İstatistiksel Yöntem

Hastaların demografik özelliklerine ilişkin bilgiler tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde, ortalama, medyan ve standart sapma) yardımıyla verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edildi. İki bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student t veya Mann Whitney u testleri kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin korelasyon analizi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sağkalım hesaplamasında Kaplan Meier analizi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22 windows versiyonu kullanıldı, p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmamızda yer alan 83 hastanın tanı anında ortalama yaşı 57 (min-max:18-85) idi. Tanı anında 70 (%84.3) hastada menapoz mevcut iken 13 (%15.7) hasta premenopozal/perimenopozal dönemde idi. Menapoz döneminde olan 70 hastanın ortalama menapoz yaşı 48 (min-max:18-57) idi. Çalışmamızdaki hastaların ortalama gebelik sayısı 4 (min-max:0-13), ortalama canlı doğum sayısı ise 3 (min-max:0-12) idi. Tablo 5’de hastaların demografik özellikleri gösterildi.

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Sayı (n)	Ortalama değer (min-max)
Yaş	83	57 (18 -85)
Menapoz yaşı	70	48 (18 -57)
Gebelik sayısı	83	4 (0 -13)
Canlı doğum sayısı	83	3 (0 -12)

Tablo 6’da hastaların klinik özellikleri özetlendi. Hastaların %53’ünde (44 hasta) tanı anında ek hastalık mevcuttu. En sık saptanan ek hastalık ise %34.9 (29 hasta) ile hipertansiyondu. Tanı anında hastaların %75.9’unda (63 hasta) asit saptanırken %34.1’inde (20 hasta) asit mevcut değildi.

Tablo 6: Hastaların klinik özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ek hastalık		
Yok	39	47,0
HT	29	34,9
DM	6	7,2
Astım	5	6,0
Hipotiroidi	4	4,8
Tanı anında asit varlığı		
Yok	20	24,1

Var	63	75,9
-----	----	------

Hastalarda en sık saptanan histopatolojik alt tip HGSC (%73.3; 65 hasta) iken en az saptanan ise brenner tümörü (%2.4; 2 hasta) idi. Tablo 7’da hastaların histopatolojik özellikleri, patolojik evrelemesi ve metastaz durumu özetlendi. Tüm hastaların %41’i (34 hasta) tanı anında Evre IIIC hastalığa sahipti. Hastaların %27.7’si (23 hasta) ise tanı anında Evre IV hastalık olarak değerlendirildi. Hastaların %72.3’ünde (60 hasta) tanı anında metastatik lezyonlar mevcuttu. En sık metastaz yeri %37.3 (31 hasta) ile kolon ve ince bağırsak, ikinci sıklıkta ise %16.9 (14 hasta) ile mide olarak saptandı.

Tablo 7: Hastaların histopatolojik özellikleri, patolojik evrelemesi ve metastaz durumu

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Histopatolojik alt tip		
HGSC	65	78.3
LGSC	3	3.6
Endometrioid	3	3.6
Müsinöz	5	6.0
Brenner	2	2.4
Tanıda metastaz durumu		
Yok	23	27.7
Var	60	72.3
Tanıda evre		
Evre IA-IB	1	1.2
Evre IC	15	18.1
Evre II	4	4.8
Evre III A-IIIB	5	6.0
Evre IIIC	34	41.0
Evre IV	23	27.7
Metastaz yerleri		
Yok	23	27.7
Kolon ve İnce bağırsak	31	37.3
Mide	14	16.9

Karaciğer	7	8.4
Kemik	6	7.2
Beyin	2	2.4

HGSC: High grade serous carcinoma

LGSC: Low grade serous carcinoma

Patoloji raporlarında mevcut olan tümör boyanma özellikleri incelendi. Tablo 8’de tümör boyanma özellikleri gösterildi. Hastaların %26.5’inde (22 hasta) WT1 ile boyanma mevcuttu. Östrojen ile boyanma oranı %34.9 (29 hasta) ve progesteron ile boyanma oranı ise %30.1 (25 hasta) idi.

Tablo 8: Tümör boyanma özellikleri

Boyanma Özelliği	Sayı (n)	Yüzde (%)
WT1		
Yok	61	73.5
Var	22	26.5
Östrojen		
Yok	54	65.1
Var	29	34.9
Progesteron		
Yok	58	69.9
Var	25	30.1

WT-1: Wilmms tümör 1

Tablo 9’da hastalara uygulanan tedaviler özetlendi. İlk basamak tedavide hastaların %85.5’i (71 hasta) IV karboplatin ve paklitaksel kombinasyon kemoterapisi, %14.5’i (12 hasta) ise IP sisplatin ve IV paklitaksel kemoterapisi aldı. İkinci basamak tedavi 69 hastaya uygulandı.

İkinci sıra tedavi alan hastaların %60.8’i (42 hasta) karboplatin ve paklitaksel kombinasyon tedavisi, %26.1’i (18 hasta) karboplatin, gemsitabin ve bevasizumab kombinasyon kemoterapisi aldı.

Üçüncü basamak tedavi ise 59 hastaya uygulandı. Üçüncü sıra tedavi alan hastaların %55.9'u (33 hasta) karboplatin ve paklitaksel kombinasyon tedavisi, %18.6'sı (11 hasta) ise karboplatin, gemsitabin ve bevasizumab kemoterapisi aldı.

Dördüncü basamak tedaviyi 39 hasta aldı. Hastaların %71.7'si (28 hasta) karboplatin ve paklitaksel kombinasyon tedavisi, %15.3'ü (6 hasta) ise karboplatin ve dosetaksel kemoterapisi aldı.

Beşinci basamak tedavi ise 34 hastaya uygulandı. Hastaların %76.4'ü (26 hasta) karboplatin ve paklitaksel kombinasyon tedavisi, %23.6'sı (8 hasta) ise gemsitabin, karboplatin ve bevasizumab kemoterapisi aldı.

Tablo 9: Hastalara uygulanan tedaviler

Tedaviler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Birinci Basamak		
IV Karboplatin ve Paklitaksel	71	85.5
IP Sisplatin/IV Paklitaksel	12	14.5
İkinci Basamak		
Karboplatin ve Paklitaksel	42	60.8
Gemsitabin, Karboplatin ve Bevasizumab	18	26.1
Kapesitabin ve Vinorelbin	5	7.2
Tamoksifen	4	5.9
Üçüncü Basamak		
Karboplatin ve Paklitaksel	33	55.9
Pegile-Lipozomal doksorubisin	7	11.8
Gemsitabin, Karboplatin ve Bevasizumab	11	18.6
Topotekan	8	13.7
Dördüncü Basamak		
Karboplatin ve Paklitaksel	28	71.7

Pegile-Lipozomal doksorubisin	5	13
Karboplatin ve Dosetaksel	6	15.3
Beşinci Basamak		
Karboplatin ve Paklitaksel	26	76.4
Gemsitabin, Karboplatin ve Bevasizumab	8	23.6

IP:İntraperitoneal IV:İntravenöz

Tablo 10’da hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki laboratuvar parametreleri gösterildi. Hastaların tanı anındaki ortalama CA-125 değeri 1283.23 ± 22.53 , CEA değeri 1.67 ± 2.57 iken, son kontroldeki ortalama CA-125 değeri 661.94 ± 22.08 , CEA değeri 2.14 ± 3.68 idi.

Tüm hastaların tanı anındaki ortalama WBC değeri 8.29 ± 2.3 , nötrofil değeri 5.6 ± 2.2 , hemoglobulin değeri 12.24 ± 1.62 , lenfosit değeri 1.86 ± 0.62 , hemotokrit değeri 37.8 ± 4.65 , platelet değeri 359.64 ± 123.17 , kreatin değeri 0.78 ± 0.78 , albumin değeri 39.79 ± 5.72 , CRP değeri 22.91 ± 64.58 idi.

Hastaların son kontroldeki WBC değeri 8.55 ± 5.52 , nötrofil değeri 5.27 ± 5.1 , hemoglobulin değeri 11.74 ± 1.81 , lenfosit değeri 1.88 ± 1.16 , hemotokrit değeri 35.96 ± 5.16 , platelet değeri 232.12 ± 108.98 , kreatin değeri 0.85 ± 0.78 , albumin değeri 36.85 ± 8.26 , CRP değeri 45.37 ± 80.02 olarak saptandı.

Tablo 10: Hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki laboratuvar parametreleri

Parametre	Tanı anında Ortalama $\pm$ SS	Son kontrolde Ortalama $\pm$ SS
CA125 (IU/ml)	1283.23 ± 22.53	661.94 ± 22.08
CEA (IU/ml)	1.67 ± 2.57	2.14 ± 3.68
WBC (mm ³)	8.29 ± 2.3	8.55 ± 5.52
Nötrofil (10 ³ /µl)	5.6 ± 2.2	5.27 ± 5.1
Lenfosit (10 ³ /µl)	1.86 ± 0.62	1.88 ± 1.16
Hemoglobin (g/dl)	12.24 ± 1.62	11.74 ± 1.81

Hemotokrit (%)	37.8 ± 4.65	35.96 ± 5.16
Platelet (10 ³ /µl)	359.64 ± 123.17	232.12 ± 108.98
Kreatinin (mg/dl)	0.78 ± 0.78	0.85 ± 0.78
Albumin (mg/dl)	36.85 ± 8.26	36.85 ± 8.26
CRP (mg/L)	22.91 ± 64.58	45.37 ± 80.02

SS: Standart sapma

4.2. Sağkalım Analizi

4.2.1 Genel Sağkalım Analizi

Analiz sırasında hastaların 35'i (%42.2) ölü iken 48'i (%57.8) yaşıyordu. Hastaların ortalama GS 36.85±24.18 ay ve ortanca GS 31.5 (1.4-91.8) ay olarak hesaplandı. Elde ettiğimiz verilere göre ortanca sağkalım oranı 12 ay için %93, 24 ay için %81.6, 36 ay için %69.9 ve 60 ay için ise %43.9 idi. Tablo 11'de hastaların aylara göre ortanca sağkalım oranları gösterildi.

Tablo 11: Hastaların aylara göre ortanca sağkalım oranları

Sağkalım süresi	Yüzde (%)
12. ay	93
24. ay	81.6
36. ay	69.9
60. ay	43.9

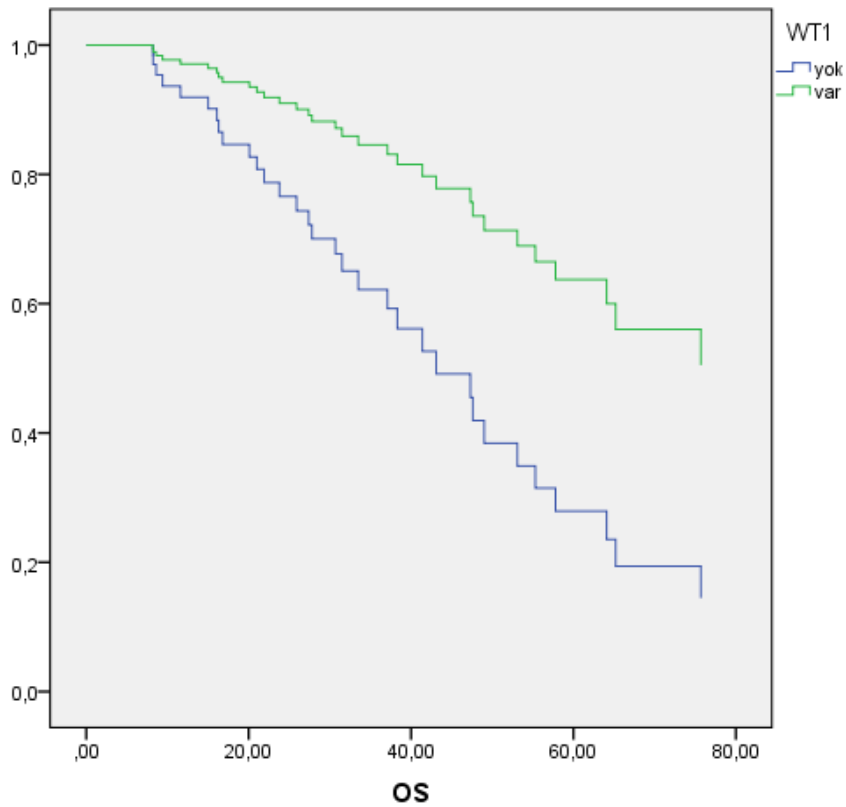
Çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaşı, menopoz yaşı ve östrojen boyanma özelliği ile GS arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olup, tanı anındaki CA-125 ve WT1 boyanma özelliği ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 12). Hastaların GS süresi tanı anındaki CA125 değeri düşük olanlarda yüksek saptandı (p=0.011). Aynı şekilde tümörü WT1 ile boyanma özelliği

göstermeyen hastaların GS süresi anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.036$) (Şekil 4).

Tablo 12: Genel sağkalım değişkenleri

Değişkenler	HR [95% GA]	<i>p</i>
Tanı Yaşı	1.03 [0.99 -1.07]	0.099
Menapoz Yaşı (yıl)	0.93 [0.86 -1.01]	0.091
Tanı anındaki CA-125	0.18 [0.08 -0.85]	0.011
WT1	0.35 [0.13 -0.93]	0.036
Östrojen	1.91 [0.8 -4.6]	0.146

WT-1: Wilmms tümör-1 ($p<0,05$)



Şekil 4: Hastaların WT1 boyanmasına göre genel sağkalım süresi

4.2.2 Progresyonsuz Sağkalım Analizi

Hastaların ortalama PFS süresi 19.12 ± 16.33 ay, ortanca PFS süresi ise 13 (12 -91.8) ay olarak saptandı. Elde ettiğimiz verilere göre ortanca PFS oranı 12 ay için %67.8, 24 ay için %42.9, 36 ay için %32.6, 60 ay için ise %19 idi. Tablo 13’de hastaların aylara göre ortanca sağkalım oranları gösterildi.

Tablo 13: Hastaların aylara göre ortanca sağkalım oranları

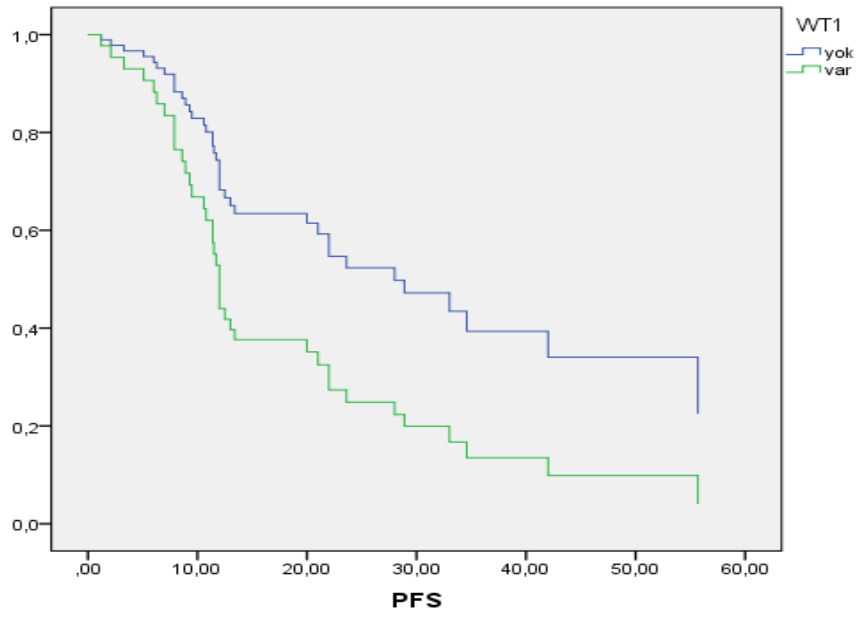
Sağkalım süresi	Yüzde (%)
12. ay	67.8
24. ay	42.9
36. ay	32.6
60. ay	19

Çalışmamızda tanı anındaki yaş, menapoz yaşı, tanı anındaki CA125 düzeyi ve östrojen boyanma özelliği ile PFS arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olup, WT1 boyanma özelliği ile PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.040$) (Tablo 14). Tümörü WT1 ile boyanma özelliği gösteren hastaların progresyonsuz sağkalımı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (Şekil 5).

Tablo 14: Progresyonsuz sağkalım değişkenleri

Değişkenler	HR [95% GA]	<i>p</i>
Tanı Yaşı	1 [0.97 -1.04]	0.903
Menapoz Yaşı	0.98 [0.92 -1.05]	0.550
Tanı anındaki CA125	1 [1 -1]	0.217
WT1	2.17 [1.04 -4.55]	0.040
Östrojen	0.84 [0.39 -1.82]	0.665

WT-1: Wilmms tümör-1 ($p<0,05$)



Şekil 5: Hastaların WT1 boyanmasına göre progresyonsuz sağkalım süresi

5.TARTIŞMA

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık görülen ikinci kanserdir ve ayrıca jinekolojik kanserler arasında ölümün en sık sebebidir (1). Yaş, bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Yaş arttıkça over kanseri sıklığı artmaktadır. Özellikle 40 yaş ve üzerinde sık görülmekle birlikte epitelyal over kanseri için ortalama tanı yaşı 63'tür. Ayrıca yaş gruplarına göre de görülen over kanser türü değişkenlik göstermektedir. Adölesan dönemde germ hücreli tümörler, 30-40 yaş civarı borderline tümörler, 50 yaşından sonra ise epitelyal over kanserleri daha sık görülmektedir. Sporadik vakalarda ortalama yaş daha ileri iken, herediter sendromların seyrindeki over kanserlerinde daha erken yaşta over kanseri saptanabilmektedir (15). Kotsopoulos ve ark. 2018 yılında yayınlanan çalışmasında BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda tanı yaşı 51,3; BRCA2 mutasyonu olan hastalarda over kanseri ortalama tanı yaşı 61,4 olarak saptanmıştır (66). Bizim çalışmamızda yer alan 83 hastanın tanı anında ortalama yaşı ise 57 (18-85) olarak saptandı. Çalışmamızdaki hastalar literatürdeki verilere kıyasla daha erken yaşta tanı almıştır. Bu duruma kısıtlı hasta sayısının neden olabileceği düşünülmektedir.

Bir diğer önemli parametre reproduktif dönemin süresidir. Reprodüktif dönemin uzaması over kanseri riskini arttırmaktadır. Erken menarş (<12 yaş) ve geç menapozun (>52 yaş) artmış rölatif risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaşam boyunca toplam ovulasyon sayısında artış, her bir ovulasyonda epitelyal travmaya sebep olduğundan malign transformasyona yol açabilmektedir (16). Menapoz yaşı farklı coğrafyalarda farklı olabilirken yapılan çalışmalarda ortalama 51 (45-55) yaş olarak saptanmaktadır (67). Webb ve ark. 2017 yılında yayınlanan çalışmasında menapoz yaşında her beş yıllık artışta epitelyal over kanseri riskinin kümülatif %6 arttığı saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda tanı anında menapoza giren 70 hastanın ortalama menapoz yaşı 48'di (18-57). Çalışmamızdaki ortalama menapoz yaşı literatüre göre daha küçüktür. Çalışmamızda reproduktif dönemin hemen başında patolojik olarak menstrüal siklusu kesilen üç hastanın olması bu durumu açıklayabilmektedir. Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, emzirme gibi ovulasyonu baskılayan durumların menopoza benzer mekanizma ile EOK riskini azalttığı bilinmektedir. Wentzensen ve ark. yaptığı çalışmada her ilave doğumun epitelyal over kanseri riskini %10-20 azalttığı bildirilmiştir (69). Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama gebelik sayısı 4 (0-13), ortalama canlı doğum sayısı ise 3'tü (0-12).

Çalışmamızda gebelik ve doğum sayılarının düşük olmaması ek risk faktörlerinin en az gebelik ve doğum sayıları kadar epitelyal over kanserinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Over tümörleri çok fazla alt tipe sahip heterojen bir tümör grubundan oluşur. Tüm over tümörleri içerisinde; %50-70 epitelyal tümörler, %20 germ hücreli tümörler, %10 gonadal stromal tümörler, %10 metastazlar, %10 da sınıflandırılmayan tümörler yer almaktadır. EOK'leri içerisinde en sık görülen histopatolojik alt tipin HGSC olduğu bilinmektedir. Çoğu çalışmada endometrioid karsinom ikinci sıklıkta görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki 83 hastada en sık saptanan histolojik alt tip %73.3 (65 hasta) ile HGSC idi. En az saptanan histolojik alt tip ise %2.4 (2 hasta) ile brenner tümörü idi. Literatürle uyumlu olarak LGSC %3.6 olarak saptandı. Endometrioid karsinom ise literatürün aksine %3.6 olarak saptandı. Hasta sayısındaki kısıtlılık heterojen bir grup olan EOK'inde endometrioid alt tipin çalışmamızda az saptanmasına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Over kanserli hastalarda literatürde yapılmış çalışmalarda birçok ek hastalık olabildiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda ek hastalıklardan hipertansiyon ve tedavisinde kullanılan ilaçların, adrenerjik reseptörler üzerindeki etkileri büyüme faktörlerinin ekspresyonu, tümörün büyümesi ve artan yayılımı ile ilişkilendirilmiştir (70). Çalışmamızda hastaların %47'sinde (39 hasta) tanı anında ek hastalık yoktu. En sık saptanan ek hastalık ise %34,9 (29 hasta) ile hipertansiyondu. Tüm dünyada en sık görülen 2. hastalık olarak bilinen hipertansiyonun hastalarımızda en sık görülen komorbidite olması hem literatürle hem de çalışmayı yaptığımız bölgenin özellikleriyle uyumlu idi.

Over kanserli hastalarda batında asit çok sık saptanan bir semptom olmakla beraber, yapılan çalışmalarda asitin evresi veya hastaların şikayetlerinin ciddiyeti ile hastalığın evresi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır (30). Bizim çalışmamızda da tanı anında hastaların %75.9'unda (63 hasta) asit saptandı. Çalışmamızın verileri literatür ile uyumlu olarak batında asitin over kanserinde çok sık bir bulgu olduğunu göstermektedir. Özellikle erken postmenapozal kadınlarda yeni gelişen asitte over kanseri ayırıcı tanı olarak mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Prognozun en önemli göstergesi hastalığın evresidir. Evreleme tedaviyi yönlendiren en önemli basamaktır. Evreleme şeması olarak 2017 yılında 8. kez

güncellenen FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) evrelemesi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda en sık hastalık Evre IIIC olarak tanı almaktadır (41). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tanı anında hastalar en sık Evre IIIC olarak saptandı (%41; 34 hasta). Hastaların %27.7'si (23 hasta) ise tanı anında Evre IV hastalık olarak değerlendirildi. Bu duruma hastalığın; nonspesifik ve ileri evreye dek non-spesifik semptomlarının olmasının etken olduğu düşünülmektedir.

Over kanserli hastaların yaklaşık %30'u tanı anında metastatik malignansilerdir. Hastaların bu kısmı metastatik hastalığa bağlı semptomlar ile başvurabilmektedir. Yapılan çalışmalarda çoğu kanserin aksine over kanseri hematolojik veya lenfojen metastaz ile değil transçölemik yolla en sık periton boşluğuna ve gastrointestinal sisteme metastaz gösterilmiştir (32,71). Çalışmamızda ise hastaların %72.3'ünde (60 hasta) tanı anında metastatik lezyonlar vardı. En sık metastaz yeri %37.3 (31 hasta) ile kolon ve ince bağırsak, ikinci sıklıkta ise %16.9 (14 hasta) ile mide olarak saptandı. Çalışmamızda peritoneal tutulum uzak metastaz bölgesi olarak değerlendirilmedi. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızın sonuçlarına göre de tüm over kanserli hastalarda metastaz açısından ilk değerlendirilmesi gereken sistem gastrointestinal sistemdir.

Over kanserinde neoadjuvan tedavi adayı olmayan hastalarda birincil tedavi sitoredüktif cerrahi ve ardından sistemik kemoterapidir. Tedavinin temelini platin bazlı tedavi ve taksan kombinasyonu oluşturmaktadır. Daha önce yapılmış birçok çalışmada İP ve İV tedavi protokollerinin sonuçları yayınlanmıştır. Jaaback ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı çalışmada 9 ayrı randomize çalışma ele alınmış, İP ve İV tedavi karşılaştırılmıştır. İP tedavi hem OS hem PFS açısından üstün bulunmuş fakat özellikle gastrointestinal sistem toksitesi olmak üzere advers etkiler de anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (72). Çalışmamızda ilk basamak tedavide hastaların %85.5'i (71 hasta) İV karboplatin ve paklitaksel kombinasyon kemoterapisi, %14.5'i (12 hasta) ise İP platin ve paklitaksel kemoterapisi almıştı. İP tedavinin uygulanmasındaki güçlükler ve yan etkilerin sıklığı kullanımını kısıtlamıştır. İkinci basamak tedaviyi 69 hasta alabilmişti. İkinci sıra tedavi alan hastaların %60.8'i (42 hasta) karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu, %26.1'i (18 hasta) karboplatin, gemsitabin ve bevacizumab kombinasyon kemoterapisi almıştı. Yapılan birçok çalışmada nüks riski yüksek hasta grubunda tedaviye bevacizumab

eklenmesinin sağkalımı önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir. Çalışmamızdaki hastalarda da ikinci basamaktan itibaren belirli hastalarda anti-VEGF monoklonal ajan olan bevacizuman tedaviye eklenmiştir.

Cerrahi sonucu elde edilen over tümörünün histopatolojik incelemeleri yapılmaktadır. Hem tedaviyi yönlendirmek hem prognozu değerlendirmek amacıyla çalışmamızın yapıldığı merkezde de over tümöründe WT1, östrojen ve progesteron reseptörleri değerlendirilmektedir. Literatürde bu konuda birçok çalışma olmakla birlikte 2021 yılında yayınlanan Mondal ve ark. yaptığı çalışmada seröz over kanserinde WT1 yüksek oranda pozitif saptanırken, endometrioid over kanserinde WT1 negatif olarak saptanmıştır (73). Zarychta ve ark. 2020 yılından yayınlanan çalışmasında seröz over kanserli hastaların %75.6'sında WT1 pozitifliği saptanmıştır (74). Çalışmamızda literatürün aksine hastaların %73.5'unun (61 hasta) tümörleri WT1 ile boyanma özelliği göstermiyordu. Yine tüm hastaların tümörlerinin %65.1'i östrojenle, %69.9'u ise progesteron negatif olarak saptanmıştı. Verilerimizin literatür ile çelişmesinin sebebi hasta sayısındaki kısıtlılık olabilir.

Yapılan çalışmalarda CA-125'in tek başına over kanserini taramak için etkin bir yöntem olmadığı, yapılan seri ölçümlerin ise tespit için daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Hem birden fazla patolojide yüksek saptanması hem de menstrüel döngü, yaş, sigara içilmesi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermesi nedeniyle tarama amaçlı tek başına kullanılması önerilmemektedir (35,36). Tüm bu verilere rağmen yapılan birçok çalışmada halen CA-125'in tanı halinde tedavi öncesi ve tedaviyi takipte değerli olduğu gösterilmiştir (75). Çalışmamızda da hastaların tanı anındaki ortalama CA-125 değeri 1283.23 ± 22.53 , son kontroldeki değeri ise 661.94 ± 22.08 idi. Tanı anındaki değerlerin tedavi sonrası dönemden yüksek olması literatürle uyumlu olarak uygun tedaviye yanıtta CA-125'in halen kullanılabileceğini göstermektedir.

Over kanserinde sağkalım birçok faktöre bağlıdır. En önde gelen nedenlerden biri tanı anındaki evredir. Tanı anındaki yaş, menapoz yaşı, tümörün histopatolojik boyanma özellikleri gibi birçok faktör de sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Klar ve ark.'nın 2016 yılında yayınlamış oldukları dört çalışmanın verilerini içeren çalışmada over kanserinin ortalama GS süresi 46 ay, Heintz ve ark.'nın yayınladığı çalışma verilerine göre en sık saptanan evre IIIC hastalıkta 1 yıllık sağkalım %84.8, iki yıllık

sağkalım %64.5, evre IV hastalıkta ise %32.5 olarak saptanmıştır (76,77). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama genel GS süresi literatürle uyumlu olarak 36.85 ± 24.18 ay olarak hesaplandı.

Over kanserinde nonspesifik belirti ve bulgular, tanıdaki zorluklar ve gecikmeler, heterojen alt tipler sağkalımı öngörmenin önündeki en büyük engellerdir. Prognozla ilişkili faktörlerin belirlenmesi tedavideki farklılıkları da beraberinde getirebileceğinden araştırma konusu olmuştur. Günümüze dek bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Miroslav Popovic ve ark.'nın 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında Evre III-IV epitelyal over kanseri olan 163 hastayı postop 5 yıl takip etmişler. Çalışmalarının sonucunda ileri tanı yaşı, ileri menapoz yaşı, artmış vücut kitle indeksi ve ileri evre kötü prognozla ilişkili olarak saptanmıştır (78). Bizim çalışmamızda ise tanı anındaki yaş ve menapoz yaşı ile GS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızdaki veriler ile literatürdeki çelişkili veriler göz önünde bulundurulduğunda ne tanı yaşının ne de menapoz yaşının tek başına prognostik belirteç olarak değerli olmadığını göstermektedir.

Yakın tarihte özellikle östrojen, progesteron ve WT1 reseptörleri ve sağkalım ile ilişkili çok fazla çalışma yapılmıştır. Literatürde çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Dapeng Hou ve ark. over kanserinde nonklasik östrojen sinyalizasyonu ile kemosenivite ilişkisini inceleyen çalışmalarında östrojen sinyalizasyonunun kemoterapi ajanlarına artmış duyarlılık ile birlikte olduğunu göstermişler (79). Shouzhen Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada 894 hasta değerlendirilmiştir. Östrojen ve progesteron pozitifliğinin daha iyi klinik yanıt ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Metastaz ve rekürrens ile ilişkileri ise saptanamamıştır (80). Karen Chan ve ark.'nın 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında östrojen reseptörü ile sağkalım ilişkisini gösteren çalışmaları derinleştirmiş ve östrojen reseptör alt tiplerini sağkalım açısından değerlendirmişlerdir. İleri evre 106 hastada yapılan çalışmada östrojen reseptör Beta 5 alt tipinin genel sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olabileceği belirtilmiştir (81). Çalışmamızda östrojen boyanma özelliği ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda östrojen reseptör alt tiplerinin sağkalımla daha doğru ve yakın ilişkilerinin olduğunun gösterilmesi ve hem çalışmamızdaki hem de literatürdeki çelişkili veriler, yapılacak çalışmalarda reseptör alt tiplerinin sağkalım ilişkisinin değerlendirilmesinin daha doğru sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir.

Jingjing Lu ve ark.'nın 2018 yılında yayınladıkları 2205 hastanın dahil edildiği çalışmalarında WT1'in jinekoonkolojik kanserlerde prognostik önemini göstermişlerdir. Çalışmada WT1 over ekspresyonu kötü prognozla ilişkili olarak saptanmıştır (82). Yapılan birçok çalışmada CA-125 ile sağkalım arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tanı anında yüksek CA125 düzeylerinin azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (83,84). Çalışmamızda da tanı anındaki CA-125 ve WT1 boyanma özelliği ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Tanı anındaki CA125 değeri düşük olan hastaların genel sağkalımı yüksek olan hastalara oranla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Aynı şekilde tümörü WT1 ile boyanma özelliği göstermeyen hastaların genel sağkalımı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Verilerimizi literatür ile birlikte değerlendirdiğimizde genel sağkalımı göstermede WT1 ve tanı anındaki CA-125 düzeyinin önemli birer belirteç olduğu düşünülmektedir.

Over kanserinde bir diğer önemli araştırma konusu ise progresyonsuz sağkalımdır. Literatüre baktığımızda over kanserinde PFS birçok değişkene bağlı olduğundan çok değişkenlik göstermektedir. Hastalığın evresi, tanı anındaki CA-125 düzeyi, tanı yaşı, gen mutasyon varlığı, tümörün operabilitesi, hormon reseptör boyanma özellikleri, alınan tedavi türü PFS'i önemli ölçüde etkilemektedir. Bizim çalışmamızda ortalama PFS $19,12 \pm 16,33$ ay olarak saptandı. Robert Hollis ve ark.'nın 2019 yılında yayınladıkları çalışmalarında östrojen, progesteron reseptörleriyle sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış. Östrojen reseptörüyle PFS arasında ilişki saptanamamıştır. Progesteron reseptörü pozitif hastalar ise anlamlı derece artmış PFS ile ilişkili olarak saptanmıştır (85). Aksine Toprak ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ise östrojen Beta reseptörü ile PFS arasında ilişki saptanmış. Aynı çalışmada progesteron reseptörü pozitif hastalarda PFS anlamlı derecede azalmış olarak saptanmıştır (86). Bizim çalışmamızda ise yaş, menapoz yaşı, tanı anındaki CA-125 düzeyi ve östrojen boyanma özelliği ile PFS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. WT1 boyanma özelliği ile ilgili ise literatürde yine birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmında PFS ile ilişkisi saptanmazken bir kısmında doğru orantılı, bir kısmında ise ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Carter ve ark.'nın 2019 yılında yayınladıkları seröz over kanserli hastalardan oluşan çalışmalarında WT1 ekspresyonu düşük PFS ile ilişkili olarak saptanmışken, Sallum ve ark.'nın yayınladıkları seröz over kanserli hasta

alışmalarında WT1 ekspresyonu ile PFS arasında ilişki saptanmamıştır (87,88). Bizim alışmamızda ise tümör dokusu WT1 ile boyanma özelliğı gösteren hastaların progresyonsuz sağkalımı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Literatürdeki çelişkili veriler de göz önünde bulundurulduğunda tek başına bir parametrenin PFS'i tahmin etmede yeterli olmayacağı görölmektedir. Tüm bu durum birden çok parametreyi bir arada kullanarak geliştirecek modeller ile PFS tahmin çalışmalarının daha doğru sonuçlar verebileceğı düşündürmektedir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda yer alan 83 hastanın tanı anında ortalama yaşı 57 (18-85) olarak saptandı. Tanı anında 70 hasta menapoza girmişti. Menapoza giren 70 hastanın ortalama menapoz yaşı 48'di (18-57).
2. En sık saptanan histolojik alt tip %73.3 (65 hasta) ile HGSC idi.
3. Tanı anında hastaların %75.9'unda (63 hasta) asit saptanırken, %34.1'inde (20 hasta) tanı anında asit saptanmadı.
4. Tanı anında hastalar en sık Evre IIIC olarak saptandı. Tüm hastaların %41'i (34 hasta) tanı anında Evre IIIC hastalığa sahipti. Hastaların %27.7'si (23 hasta) ise tanı anında Evre IV hastalık olarak değerlendirildi.
5. En sık metastaz yeri %37.3 (31 hasta) ile kolon ve ince bağırsak, ikinci sıklıkta ise %16.9 (14 hasta) ile mide olarak saptandı.
6. Hastaların 48'i (%57.8) ise takip süresince hayattaydı.
7. İlk basamak tedavide hastaların %85.5'i (71 hasta) intravenöz karboplatin paklitaksel kemoterapisi, %14.5'i (12 hasta) ise intraperitoneal platin ve paklitaksel kemoterapisi almıştı.
8. İkinci basamak tedaviyi 69 hasta alabilmişti. İkinci sıra tedavi alan hastaların %60.8'i (42 hasta) karboplatin ve paklitaksel kombinasyon tedavisi, %26.1'i (18 hasta) karboplatin gemsitabin bevacizumab kemoterapisi almıştı.
9. Hastaların %73.5'unun (61 hasta) tümörleri WT1 ile boyanma özelliği göstermiyordu. Yine tüm hastaların tümörlerinin %65.1'i östrojen, %69.9'u ise progesteron negatif olarak saptanmıştı.
10. Ortalama GS süresi 36.85 ± 24.18 ay olarak hesaplandı.
11. Tanı anındaki CA125 değeri düşük olan hastaların genel sağkalımı yüksek olan hastalara oranla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Aynı şekilde tümörü WT1 ile boyanma özelliği göstermeyen hastaların GS süresi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$).
12. Ortalama PFS süresi 19.12 ± 16.33 ay idi.
13. Tümörü WT1 ile boyanma özelliği gösteren hastaların PFS süresi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$).

7. ÖNERİLER

Çalışmamızdaki sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda over kanserinde postmenapozal dönemde batında asitin çok sık bir bulgu olduğu görülmektedir. Özellikle erken postmenapozal kadınlarda yeni gelişen asitte over kanseri ayırıcı tanı olarak mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca çalışmamızın sonuçlarına göre over kanserli hastalarda metastaz açısından ilk değerlendirilmesi gereken sisteminin gastrointestinal sistem olduğu görülmektedir.

Genel sağkalım ile ilgili olarak çalışmamızdaki veriler ile literatürdeki veriler birlikte değerlendirildiğinde ne tanı yaşının ne de menapoz yaşının tek başına prognostik belirteç olarak değerli olmadığı düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda östrojen reseptör alt tiplerinin genel sağkalımla daha doğru ve yakın ilişkilerinin olduğunun gösterilmesi ve hem çalışmamızdaki hem de literatürdeki çelişkili veriler, yapılacak çalışmalarda reseptör alt tiplerinin sağkalım ilişkisinin değerlendirilmesinin daha doğru sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda verilerimizi literatür ile birlikte değerlendirdiğimizde genel sağkalımı göstermede WT1 ve tanı anındaki CA-125 düzeyinin önemli birer belirteç olduğu düşünülmektedir.

Literatürdeki çelişkili veriler de göz önünde bulundurulduğunda tek başına bir parametrenin PFS'i tahmin etmede yeterli olmayacağı görülmektedir. Tüm bu durum birden çok parametreyi bir arada kullanarak geliştirilecek modeller ile PFS tahmin çalışmalarının daha doğru sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir.

8.KAYNAKLAR

1. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer 2000; 89:2068.
2. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed, Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.
3. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. Am J Epidemiol 2010; 171:45.
4. Lacey J, Sherman M. Ovarian neoplasia. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2nd ed. Oxford. Expert consult editorial, 2009: p. 601-3.
5. Torre L.A, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians, 68(4), 284-296.
6. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95 Suppl 1:S161.
7. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A. Exploratory analysis of serum CA-125 response to surgery and the risk of relapse in patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer. Gynecol Oncol 2009; 115:209.
8. Erben SD, Kılıç F, Ünsal M, Aytekin, O, Cömert GK, Karalök A ve ark. Preoperatif Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının Seröz Over Kanseri Sağ Kalımındaki Yeri. Balıkesir Medical Journal 2021, 5(1), 43-53.
9. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, jørn Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. Obstetrics & Gynecology 2003, 101(5), 885-891.
10. Zuckerman S, Baker T. The development of the ovary and the process of oogenesis. In Zuckerman S, The Ovary 2nd ed, Acad Press, New York 1977, vol.1 ch; 2: 41–59.

11. Moore KL. Clinically oriented anatomy / Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. - 7 th ed. 2014, 382.

12. Robboy SJ, et al: Embryology of the female genital tract. In Kurman R (ed): Bleustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, SpringerVerlag, 2002, pp 3-31.

13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68:394.

14. Şencan İ, Keskinçilic B. Türkiye kanser istatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2017.

15. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2015; 131 Suppl 2:S111.

16. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Br J Cancer 2011; 105:1436.

17. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. Lancet Oncol 2009; 10:400.

18. Yarmolinsky J, Bull CJ, Vincent EE, et al. Association Between Genetically Proxied Inhibition of HMG-CoA Reductase and Epithelial Ovarian Cancer. JAMA 2020; 323:646.

19. McLemore MR, Miaskowski C, Aouizerat BE, Chen LM ve Dodd MJ. Epidemiological and genetic factors associated with ovarian cancer. Cancer Nurs 2009, 32 (4), 281-290.

20. Praestegaard 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. Int J Cancer 2017; 140:2422.

21. Whiteman DC, Murphy MF, Cook LS, et al. Multiple births and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1172.
22. Karseladze AI. [WHO histological classification of ovarian tumors. Geneva, 1999 (R.E.Scully, L.H.Sobin). *Arkh Patol* 2005; Suppl:1.
23. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett RM (Eds), Springer, New York 2011.
24. Li J, Fadare O, Xiang L, et al. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol* 2012; 5:8.
25. Soslow RA, Tornos C (Eds), Diagnostic pathology of ovarian tumors. Springer Science, New York 2011.
26. Lee S, Garner EI, Welch WR, et al. Over-expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:311.
27. Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27:151.
28. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012; 118:3087.
29. Ayhan A, Basaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji*, 3.Baskı. Ankara: Çağdas Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43.
30. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, et al. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001; 98:212.

31. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, et al. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics* 2010; 30:903.

32. Kondi-Pafiti A, Kairi-Vasilatou E, Iavazzo C, et al. Metastatic neoplasms of the ovaries: a clinicopathological study of 97 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:1283.

33. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstetrics and gynecology*, 2009. 113(4): p. 957

34. Partridge, E. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*, 2009. 113(4): p. 775.

35. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:883.

36. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:124.

37. Rodríguez-Ayala G, Romaguera J, López M, Ortiz A.P. Ovarian cancer screening practices of obstetricians and gynecologists in puerto rico. *BioMed research international*, 2014.

38. Havrilesky LJ. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecologic oncology*, 2008. 110(3): p. 374-382.

39. Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, et al. Image-guided fine-needle aspiration cytology of ovarian tumors: An assessment of diagnostic efficacy. *J Cytol* 2010; 27:91.

40. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer 2000; 89:2068

41. Prat J, Olawaiye AB, Bermudez A, et al. Ovary, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.681.

42. Güzel D, Yıldırım N, Besler A, Akman L, Özdemir N, Zekioğlu O, Özşaran AA. Over kanserinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. Ege Tıp Dergisi 2019, 58, 44-49.

43. Bilgetekin İ, Esin E, Başal FB, Demirci U, Öksüzoğlu B. Changes in Ovarian Cancer Prognosis, Ten Years Single Center Experience Over Kanseri Prognozunda Değişiklikler, On Yıllık Tek Merkez Deneyimi. Acta Oncologica Turcica 2020,267-273

44. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, et al. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. Gynecol Oncol 2006; 103:1109.

45. Chan JK, Tian C, Teoh D, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2010; 116:307.

46. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. N Engl J Med 1990; 322:1021.

47. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD004706.

48. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for

Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst 2003; 95:113.

49. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (Accessed on January 29, 2020).

50. Young RC, Brady MF, Nieberg RK, et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin--a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2003; 21:4350.

51. Adams G, Zekri J, Wong H, et al. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? BJOG 2010; 117:1459.

52. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). Ann Oncol 2005; 16 Suppl 8:viii7.

53. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer 2000; 88:2584.

54. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel × 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2011; 122:89.

55. Tomao F, Boccia SM, Sassu CM, et al. First-Line Treatment with Olaparib for Early Stage BRCA-Positive Ovarian Cancer: May It Be Possible? Hypothesis Potentially Generating a Line of Research. Cancer Manag Res 2020; 12:5479.

56. Vergote I, du Bois A, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? Gynecol Oncol 2013; 128:6.

57. Schwartz PE. What is the role of neoadjuvant chemotherapy in the management of ovarian cancer? *Oncology (Williston Park)* 2008; 22:1118.

58. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38:1222.

59. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:2317.

60. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:34.

61. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1682.

62. Stewart L, Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001418.

63. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD010482.

64. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27:1419.

65. Mei L, Chen H, Wei DM, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD007414.

66. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, Rosen B, Huzarski T, Moller P; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecologic oncology* 2018, 150(1), 85-91.

67. Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. in www.uptodate.com .2017 UpToDate. Topic 7450 Version 28.0

68. Webb PM, Jordan S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology 2017, 41, 3-14.

69. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan A A, Patel AV, Tworoger SS. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. Journal of Clinical Oncology 2016, 34(24), 2888.

70. Minlikeeva A N, Freudenheim JL, Cannioto RA, Szender JB, Eng KH, Modugno F;Ovarian Cancer Association Consortium. History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: evidence from the ovarian cancer association consortium. Cancer Causes & Control 2017, 28(5), 469-486.

71. Al Habyan S, Kalos C, Szymborski J, McCaffrey L. Multicellular detachment generates metastatic spheroids during intra-abdominal dissemination in epithelial ovarian cancer. Oncogene 2018, 37(37), 5127-5135.

72. Jaaback K, Johnson N, Lawrie, T A. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane database of systematic reviews 2016, (1).

73. Mondal, S K. "Role of WT1, B-cell lymphoma 2, Ki-67 (Mib1), and Her2/Neu as diagnostic and prognostic immunomarkers in ovarian serous and endometrioid carcinoma." Journal of Cancer Research and Therapeutics 17.1 (2021): 164.

74. Zarychta E, Lepinay K, Szubert S, Jozwicki J, Misiak J, Brozyna A, Jozwicki, W. Wilms' tumor 1 antigen immunoreactivity in epithelial ovarian cancer—diagnostic and prognostic value. Folia Histochemica et Cytobiologica 2020, 58(3), 198-207.

75. Zhang Xuehui. "Analysis of circulating tumor cells in ovarian cancer and their clinical value as a biomarker." *Cellular Physiology and Biochemistry* 2018;1983-1994.

76. Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Pfisterer J, du Bois, A. 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; 114-124.

77. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Beller U. Carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2006, 95,;S161-S192.

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(4);966-972.

79. Hao D, Li J, Wang J, Meng Y, Zhao Z, Zhang C, Di LJ. Non-classical estrogen signaling in ovarian cancer improves chemo-sensitivity and patients outcome. *Theranostics* 2019, 9(13), 3952.

80. Chen S, Dai X, Gao Y, Shen F, Ding J, Chen Q. The positivity of estrogen receptor and progesterone receptor may not be associated with metastasis and recurrence in epithelial ovarian cancer. *Scientific reports* 2017, 7(1); 1-7.

81. Chan KK, Siu MK, Jiang YX, Wang JJ, Wang Y, Leung TH, Ngan HY. Differential expression of estrogen receptor subtypes and variants in ovarian cancer: effects on cell invasion, proliferation and prognosis. *BMC cancer* 2017, 17(1), 1-11.

82. Lu J, Gu Y, Li Q, Zhong H, Wang X, Zheng Z, Wen L. Wilms' tumor 1 (WT1) as a prognosis factor in gynecological cancers: A meta-analysis. *Medicine* 2018; 97(28).

83. Baert T, Van Camp J, Vanbrabant L, Busschaert P, Laenen A, Han S, Coosemans A. Influence of CA125, platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio on the immune system of ovarian cancer patients. *Gynecologic oncology* 2018, 150(1);31-37.

84. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, Lu KH. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent CA125 testing in women at increased familial risk—combined results from two screening trials. *Clinical Cancer Research* 2017, 23(14); 3628-3637.

85. Hollis RL, Stanley B, Iida Y, Thomson J, Churchman M, Rye T, Herrington, C. S. Hormone receptor expression patterns define clinically meaningful subgroups of endometrioid ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology* 2019, 155(2);318-323.

86. Schüler-Toprak S, Weber F, Skrzypczak M, Ortmann O, Treeck O. Estrogen receptor β is associated with expression of cancer associated genes and survival in ovarian cancer. *BMc cancer* 2018, 18(1); 1-9.

87. Carter JH, Deddens JA, Mueller G, Lewis TG, Dooley MK, Robillard MC, Douglass LE. Transcription factors WT1 and p53 combined: a prognostic biomarker in ovarian cancer. *British journal of cancer* 2018, 119(4); 462-470.

88. Sallum LF, Andrade L, Ramalho S, Ferracini AC, de Andrade Natal R, Brito A BC, Derchain S. WT1, p53 and p16 expression in the diagnosis of low-and high-grade serous ovarian carcinomas and their relation to prognosis. *Oncotarget* 2018, 9(22); 15818.