

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**Preoperatif Görüntüleme Yöntemlerinin (MR, BT, 18F-FDG PET/BT)
Over Kanserinin Yayılımını Saptamada ve Tedavi Yöntemini
Belirlemede Etkinliği**

Dr. Hülya KANDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Yavuz SALİHOĞLU

İSTANBUL

2018

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**Preoperatif Görüntüleme Yöntemlerinin (MR, BT, 18F-FDG PET/BT)
Over Kanserinin Yayılımını Saptamada ve Tedavi Yöntemini
Belirlemede Etkinliği**

Dr. Hülya KANDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Yavuz SALİHOĞLU

İSTANBUL

2018

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden tezimin tamamlanmasına kadar geçen sürede desteğini ve yardımlarını benden esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Yavuz SALİHOĞLU'na,

Asistanlık eğitimimiz süresince tecrübelerini ve bilgi birikimlerini bizimle paylaşan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Atıl YÜKSEL olmak üzere Prof. Dr. Ahmet BÜYÜKÖREN, Prof. Dr. Halil SAYGILI, Prof. Dr. Alkan YILDIRIM, Prof. Dr. Recep HAS ve Prof. Dr. Samet TOPUZ hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım İstanbul Tıp Fakültesi'nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan, tecrübelerini bize aktarmakla kalmayıp zorda kaldığımız anlarda yardımlarını esirgemeyen değerli Doç. Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN, Doç. Dr. Özlem DURAL ve Doç. Dr. Cenk YAŞA'ya,

Tezimin gerçekleştirilmesinde büyük katkısı olan ve yoğun temposuna rağmen desteğini esirgemeyen Op. Dr. Hamdullah SÖZEN'e,

Tez hastalarımın görüntülemelerinin çekimi ve yorumlanması aşamalarında hoşgörü ile destek olan ve beni hiç geri çevirmeyen İTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Merve Gülbiz KARTAL ve İTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Zeynep Gözde ÖZKAN'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Tez yazım aşamasında elinden geleni sabırla yapan kuzenim Hem. Merve DIVARCI'ya

İstanbul Tıp Fakültesi'nin bana armağan ettiği, yaşamın tüm zorluklarını kendilerine tutunarak kolaylıkla aşabileceğim, huzur kaynaklarım ikiz oğullarım Yağız ve Yiğit KANDEMİR'e,

Oğullarıma benim baktığımdan daha iyi bakacağını bildiğim, binbir türlü emek ve zorlukla beni büyüten, hep yanımda olan anneme,

Kendisi de Kadın Hastalıkları ve Doğum doktoru olan, anlayışla tüm yorgunluğumu ve kahrımı çeken, sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen eşim Selim KANDEMİR'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER	vi
TABLolar.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
I. GİRİŞ VE AMAÇ:.....	5
II. GENEL BİLGİLER:.....	7
A. EMBRİYOLOJİ, HİSTOLOJİ VE ANATOMİ	7
1. Over- Tuba- Periton Embriyolojisi	7
2. Over- Tuba- Periton Histolojisi.....	8
3. Over-Tuba- Periton Anatomisi.....	9
B. OVER KANSERİ.....	11
1. Epidemiyoloji:.....	11
2. Over Kanseri Sınıflandırma	13
3. Risk Faktörleri:.....	18
a) Yaş.....	19
b) Erken Menarş-Geç Menapoz	19
c) Nulliparite.....	19
d) Endometriozis.....	19
e) İnfertilite	19
f) Polikistik Over Sendromu	19
g) Rahim İçi Araç (RİA).....	19
h) Postmenapozal Hormon Replasman Tedavisi (HRT)	20

i) Çevresel Faktörler	20
j) Aile Öyküsü Ve Genetik Faktörler:.....	21
4. Over Kanserinden Koruyucu Faktörler	22
a) Oral Kontraseptif Kullanımı	22
b) Bilateral Salpingo-Ooferektomi (BSO).....	22
c) Tüp Ligasyonu-Histerektomi.....	23
d) Emzirme	23
e) Multiparite	23
5. Over/Tuba/Periton Kanseri Yayılım Yolları.....	23
a) Direkt İnvazyon:	23
b) Transçöломik (İntraperitoneal) Yayılım:	24
c) Lenfatik Yayılım:	24
d) Hematojen Yayılım:	25
6. Over Kanserinde Semptom Ve Bulgular.....	25
a) Akut Semptomlar.....	25
b) Subakut Semptomlar	25
c) Diğer semptomlar:	26
d) Bulgular	26
7. Over Kanserlerinde Evreleme	26
C. EPİTELİYAL OVER KANSERLERİ (EOK).....	28
1. Epitelyal Over Kanserinde Sınıflandırma:	28
a) Seröz Karsinom:	29
b) Müsinöz Karsinom:	31
c) Endometrioid Karsinom:	31
d) Berrak Hücreli Karsinom	31
e) Transizyonel Hücreli Karsinom	32
f) Peritoneal Karsinomlar:.....	32

g) Mezotelyomalar:.....	32
2. Epitelyal Over Kanserinde Tarama:.....	32
a) Kanser Antijeni (CA) 125	32
b) Diğer tümör belirteçleri	33
c) Over kanseri semptom indeksi	33
d) Ultrason (USG).....	34
e) Pelvik Muaye:.....	34
f) Multi modal tarama (MMT)	34
3. Epitelyal Over Kanserinde Tanı.....	35
a) Fizik Muayene:.....	35
b) Laboratuvar:	35
c) Görüntüleme:.....	36
(1) BT:	36
(2) MR:	36
(3) 18F-FDG PET/BT:.....	37
d) Parasetez-Biyopsi:	37
4. Epitelyal Over Kanserinde Prognostik Faktörler	38
a) Patolojik Faktörler	38
b) Biyolojik Faktörler	38
c) Klinik Faktörler	38
5. Epitelyal Over Kanserinde Tedavi	39
a) Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi	40
b) İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi	41
c) İleri Evre EOK Tedavisine Karar Vermede Leuven Kriterleri	45
6. Epitelyal Over Kanserinde Prognoz.....	47
7. Epitelyal Over Kanserinde Takip.....	48
a) Takipte CA 125'in Yeri.....	48

b) Takipte Radyolojik Yöntemlerin Yeri.....	48
D. Peritoneal Kanser İndeksi (PKİ).....	49
III. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	52
A. Hasta Seçimi Ve Veri Toplama.....	52
B. Cerrahi Kriterleri	52
C. Histopatolojik Değerlendirme	53
D. BT Çekim Kriterleri	53
E. MR Çekim Kriterleri	53
F. 18F-FDG PET/BT Çekim Kriterleri.....	54
G. Görüntülerin Analizi.....	55
H. Lezyonların değerlendirilme kriterleri	55
İ. İstatistik.....	56
IV. BULGULAR.....	57
A. Hasta Özellikleri.....	57
B. Over kanserinin sıklıkla yayıldığı 24 spesifik anatomik bölgeye ait analizler 58	
C. MR, BT, 18F-FDG PET/BT'nin PKİ Puanını belirlemede etkinliği analizi	71
D. Cerrahi, MR, BT, 18F-FDG PET/BT'nin Leuven kriterlerinde geçen Anatomik bölgeleri değerlendirme sonuçları	74
V. TARTIŞMA.....	75
VI. SONUÇLAR.....	89
VII. KISITLILIKLAR.....	90
VIII. REFERANSLAR	90

ŞEKİLLER

Şekil 1 Türkiye’de Kadınlarda Kanser Görülme Sıklığı	12
Şekil 2. Yaşlara Göre Over Kanseri Görülme Sıklığı	12
Şekil 3. İleri evre epitelyal over kanserinde tedavi şeması	41
Şekil 4. PKİ Alanları	51
Şekil 5: <0,5 cm lezyonların dahil olduğu ROC eğrisi	67
Şekil 6. $\geq 0,5$ cm lezyonların dahil olduğu ROC eğrisi	70
Şekil 7. PKİ skoru grafiği.....	71

TABLÖLAR

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Over Kanseri Sınıflandırması	17
Tablo 2. FIGO Over Kanseri Evrelemesi 2014.....	27
Tablo 3. Epitelyal Over Kanserlerinin Histolojik Sınıflandırması.....	30
Tablo 4. Primer cerrahi ve NAKT Toplam Sağkalım	45
Tablo 5. NAKT ve Primer Cerrahi Sonuçlarının Karşılaştırılması	45
Tablo 6. Leuven Kriterleri.....	47
Tablo 7. Epitelyal over kanserinde evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları	48
Tablo 8. MR çekim kriterleri.....	54
Tablo 9. Hasta Özellikleri	57
Tablo 10. MR (<0.5 cm lezyonlar dahil) Analizi.....	58
Tablo 11. MR (≥0,5 cm lezyonlarda) Analizi	60
Tablo 12. BT (<0.5 cm lezyonlar dahil) Analizi	61
Tablo 13. BT (≥0,5 cm lezyonlarda) Analizi	62
Tablo 14. 18F-FDG PET/BT (<0.5 cm lezyonlar dahil) Analizi	63
Tablo 15. 18F-FDG PET/BT (≥0,5 cm lezyonlarda) Analizi.....	64
Tablo 16. MR, BT ve 18F-FDG PET/BT (<0.5 cm lezyonlar dahil) Analizi	66
Tablo 17. <0,5 cm lezyonların dahil olduğu ROC eğrisinden hesaplanan eğri altında kalan alan istatistiği.....	67
Tablo 18. MR, BT ve 18F-FDG PET/BT (≥0,5 cm lezyonlarda) Analizi	69
Tablo 19. ≥0,5 cm lezyonların dahil olduğu ROC eğrisinden hesaplanan eğri altında kalan alan istatistiği.....	70
Tablo 20. C-PKİ, MR-PKİ, BT-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ Puanları	71
Tablo 21. C-PKİ, MR-PKİ, BT-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ Puanlarının Eşleştirilmiş Örneklemeler t Test istatistikleri.....	72
Tablo 22. C-PKİ, MR-PKİ, BT-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ Puanlarının Eşleştirilmiş Örneklemeler t Test (Paired Samples t Test) ile Karşılaştırılması.....	72
Tablo 23. C-PKİ, MR-PKİ, BT-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ Puan Gruplarının Çapraz Tablosu	73
Tablo 24. Leuven Kriterlerinde Geçen Anatomik Bölgelerde Lezyon Varlığı.....	74

KISALTMALAR

EOK	: Epitelyal Over Kanseri
KT	: Kemoterapi
NAKT	: Neo-Adjuvan Kemoterapi
PC	: Primer Cerrahi
SKT	: Sekonder Kemoterapi
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
PKİ	: Peritoneal Kanser İndeksi
VATS	: Video Assisted Thoracoscopic Surgery
HIPEK	: Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi
RIA	: Rahim İçi Araç
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
CA 125	: Kanser Antijeni 125
HE4	: İnsan Epididim Proteini 4
AMH	: Anti Mülleryan Hormondur
MR	: Manyetik Rezolans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
18F-FDG	: Flor-18 Florodeoksiglukoz
USG	: Ultrason
TVUSG	: Transvajinal Ultrason
LS	: Laparaskopi

PACS	: Görüntü Saklama Ve Arşivleme Sistemle
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
NPD	: Negatif Prediktif Değer
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
SEER	: US National Database Surveillance, Epidemiology, And Results
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NCIC	: National Cancer Institute of Canada
GOG	: Gynecologic Oncology Group
MMT	: Multi Modal Tarama
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
PLCO	: Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over Kanseri Tarama Çalışması
UKCTOCS	: İngiltere Over Kanseri Tarama Birliği Çalışması

ÖZET

AMAÇ: Over kanserleri içerisinde en sık epitelyal over kanseri izlenmektedir ve ileri evrelerinde sıklıkla peritoneal yayılım paterni göstermektedir. EOK’de uygun cerrahi sitoredüksiyon sağkalımı etkileyen en önemli bağımsız faktördür. Bu nedenle cerrahinin amacı var olan tümöral dokuların tamamen çıkarılmasıdır. Yeterli sitoredüksiyon sağlanamayacağı öngörüldüğünde ise Neoadjuvan Sistemik Kemoterapi (NAKT) seçeneği gündeme gelmektedir. Kanser metastaz yaptığı bölgeler primer tedavi seçimine karar vermede etkilidir. Bu nedenle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve 18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografinin (18F-FDG PET/BT) EOK yayılımı saptamadaki rolünü değerlendirmek üzere prospektif bir çalışma planladık. Birincil amacımız preoperatif dönemde MR, BT, PET/BT çekimleri yapılan EOK hastalarda batin içi tümöral yoğunluğu ve tümör ile infiltre alanları göstermede hangi görüntüleme yönteminin daha başarılı olduğunu saptamaktır. EOK’nin sıklıkla yayıldığı 24 spesifik anatomik bölgedeki tümörleri saptamada, her bir görüntüleme yönteminin sensitivite-spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluk yüzdelerini hesapladık. İkinci amacımız, her üç görüntüleme yönteminin Sugarbaker tarafından önerilen uluslararası Peritoneal Kanser İndeksi (PKİ) puanını belirlemede etkinliğini saptamaktır. Bunun için görüntüleme yöntemleri ile hesaplanan operasyon öncesi PKİ puanı ve operasyon esnasında hesaplanan PKİ puanını karşılaştırdık. Üçüncü amacımız ise EOK’nin primer tedavisine karar vermede etkili olan Leuven kriterlerinde geçen anatomik bölgelerdeki tümöral implantları saptamada, her bir yöntemin sensitivite ve spesifitesi belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızın adı ‘Preoperatif Görüntüleme Yöntemlerinin (MR, BT ve 18F-FDG PET/BT) Over Kanserinin Yayılımını Saptamada ve Tedavi Yöntemini Belirlemede Etkinliği’dir. Bu çalışmaya 2017-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı tarafından EOK tanısı alan primer, nüks veya NAKT almış 24 hasta dahil edildi. Tüm hastalara operasyondan kısa bir süre önce her üç görüntüleme yöntemi de uygulandı ve ardından hastalar opere edildi. Operasyon esnasında, PKİ hesaplandı ve EOK en sık

metastaz yaptığı alanlardaki yayılımı not edildi. Cerrahi esnasında elde edilen veriler ile her üç görüntüleme yönteminden elde edilen veriler istatistiki olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Over kanserinin sıklıkla metastaz yaptığı 24 spesifik anatomik bölgeye baktığımızda 0.5 cm'den büyük implantları saptamada MR, BT, 18F-FDG PET/BT yöntemlerinin sensitivitesi sırasıyla %95, %84, %86 olarak bulundu. Milimetrik implantları da içeren tüm boyutlar göz önüne alındığında sensitiviteler sırasıyla %40, %38, %42 olarak bulundu. Görüntüleme yöntemleri ile hesaplanan PKİ puanı ile cerrahi sonucu elde edilen PKİ puanı arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Görüntüleme yöntemleri birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Leuven kriterlerinde geçen anatomik bölgelerdeki metastazı göstermede ise MR sensitivitesi %67, BT sensitivitesi %67 ve 18F-FDG PET/BT sensitivitesi %83 olarak bulundu.

SONUÇ: MR, BT, 18F-FDG PET/BT 0.5 cm üstü lezyonları göstermede yüksek sensitiviteye sahiptirler. Ancak özellikle 0.5 cm altı lezyonların dahil olduğu yaygın hastalığı tespit etmekte ve operasyon öncesi PKİ skoru hesaplamada yeterince başarılı değildirler. Leuven kriterlerinde geçen bölgeleri tespit etmekte 18F-FDG PET/BT'nin sensitivitesi görece daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza göre; ileri evre EOK'nın primer tedavisine karar vermede ve batın için yaygınlığını saptamada, farklı görüntüleme yöntemlerini aynı anda kullanmanın sağladığı katkı minimal olmaktadır. Aynı anda farklı görüntüleme yöntemleri yerine, tanısal laparaskopi bir seçenek olarak düşünülebilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Epitelyal Over Kanseri, MR, 18F-FDG PET/BT, BT, Peritoneal Yayılım, Peritoneal Kanser İndeksi, Leuven Kriterleri

ABSTRACT

OBJECTIVE: Epithelial ovarian cancer is the most common ovarian carcinoma and it usually shows a peritoneal spread pattern in its advanced stages. Proper surgical cytoreduction is an important independent factor that affect survival. Therefore, the purpose of surgery is to completely remove the existing tumor tissue. Neoadjuvant Systemic Chemotherapy (NACT) option is considered when adequate cytoreduction is not possible. The sites of metastases have crucial effect on choice of primary treatment. Our primary goal is to determine the imaging method which is more successful in demonstrating intra-abdominal tumoral volume and tumor infiltrating areas prior to the operation in patients with EOC. Sensitivity-specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy percentages of each imaging method were determined in detecting tumors in 24 specific anatomical regions in which EOC frequently spreads. Our secondary goal is to determine the efficacy of all three imaging modalities in calculating the International Peritoneal Cancer Index (PCI) score recommended by Sugarbaker. Therefore, we compared the pre-operative PCI score calculated with imaging methods and the PCI score calculated during the operation. Our tertiary aims is to determine the sensitivity and specificity of each method in detecting the tumoral implants in the anatomic regions of the Leuven criteria which are used to decide the primary treatment of EOC.

MATERIALS AND METHODS: The name of our study is ‘The Effect of Preoperative Imaging Methods (MR, CT and 18F-FDG PET / CT) on Determining the Propagation of Ovarian Cancer and Determining the Treatment Method’. Twenty-four patients who were diagnosed with EOC (primary, recurrence or NACT) by Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Gynecological Oncology between 2017-2018 were included in this study. All patients underwent three imaging procedures shortly before the operation and the patients were operated. The data obtained during the surgery and the data obtained from all three imaging methods were compared statistically.

RESULTS: When we look at 24 specific anatomical regions in which metastases of ovarian cancer is common, the sensitivity of MR, CT, 18F-FDG PET/CT methods in detecting implants greater than 0,5 cm was 95%, 84% and 86%, respectively. For all dimensions including millimetric implants, the sensitivities were 40%, 38% and 42%, respectively. A statistically significant difference was found between the PCI score calculated by imaging methods and the PCI score obtained from the surgical results. No statistically significant difference was found between the three imaging methods compared to each other. In the anatomical regions of the Leuven criteria, MR sensitivity was 67%, CT sensitivity was 67%, and 18F-FDG PET/CT sensitivity was 83%.

CONCLUSION: MR, CT, 18F-FDG PET/CT have high sensitivity to show lesions which equal or greater than 0,5 cm. However, they can't detect the diffuse disease including lesions smaller than 0,5 cm and they fail to calculate the PCI score before the operation. The sensitivity of 18F-FDG PET/CT was found to be relatively higher in the detection of the regions under the Leuven criteria. According to our study; The contribution of using different imaging modalities at the same time is minimal in deciding the primary treatment of advanced EOC and determining its spread for the abdomen. Instead of using different imaging methods at the same time, diagnostic laparoscopy may be considered as an option.

KEYWORDS: Epithelial Ovarian Cancer, MR, CT, 18F-FDG PET/CT, Peritoneal Propagation, Peritoneal Cancer Index, Leuven Criteria

I. GİRİŞ VE AMAÇ:

Over kanseri dünyada 6. en sık kanser iken kansere bağlı ölümler arasında 5. sırada yer almaktadır. Tüm jinekolojik kanserler içerisinde 2. (jinekolojik kanserlerin %22'si) en sık görülen kanser olmasına rağmen tüm jinekolojik kanserlerin toplamından daha fazla ölüme sebebiyet vermekte, jinekolojik kanser nedenli ölümlerin yaklaşık %43'ünü oluşturmaktadır.

Görüntüleme teknolojileri, cerrahi teknikler, kemoterapötik rejimler ve uygulama stratejilerinde son yıllarda önemli ilerlemeler olmasına rağmen, over kanseri en ölümcül jinekolojik malignite olarak kalmaya devam etmektedir. 5 yıllık sağkalım oranları 1975-1977 yılları arasında %36, 1987-1989 yılların arasında %38 iken 2004-2010 yılları arasında ancak %45'e yükselmiştir.

Over kanserlerinin yaklaşık %90'ı çöломik epitelyum veya modifiye mezotelyum hücrelerinden köken alır. Günümüzde over, tuba ve periton karsinomlarının tek bir hastalık gibi kabul edilmesi gerektiğine inanılmaktadır. Histolojik özellikler ve klinik davranış olarak tuba karsinomu ile epitelyal over kanseri aynıdır, bundan dolayı yönetimleri de aynıdır. Peritoneal seröz karsinomlar da tuba veya overde ortaya çıkan seröz kanserlerle patolojik olarak aynıdır ve kemoterapiye yanıtın yanı sıra aynı biyolojik davranışa sahiptirler. Bu verilere dayanarak, epitelyal over kanseri, tuba ve periton kanseri olan hastalar, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından aynı şekilde evrenmekte, değerlendirilmekte ve tedavi edilmektedir.

Over kanserinin yaklaşık %70'i ileri evrelerde yakalanmaktadır, belirgin belirti ve bulguları olmadığı için "sessiz katil" olarak nitelendirilmektedir. İntraperitoneal yayılım en sık ve en erken yayılım yoludur bu nedenle ileri evre over, tuba kanserleri tanı anında zaten peritona yayılmış durumdadır. Bu yayılımın ne kadar geniş olduğunu ve lezyonların hangi anatomik bölgelerde bulunduğunu bilmek bize primer tedavi seçiminde yardımcı olur. Over kanserinde temel tedavi cerrahi evreleme ve platin bazlı kemoterapidir. Erken evre hastalarda ve optimal cerrahi yapılabilecek hastalarda bu kolayca sağlanabilse de bazı ileri evre hastalarda ve performansı kötü hastalarda NAKT alternatif tedavi şekli olarak görülmektedir bu nedenle komplet sitoredüksiyon cerrahisinden fayda görecektir ve görmeyecek hastaların ayrımını yapmak tedavi seçimini etkiler. Primer cerrahiye uygun olmadığından suboptimal sitoredüksiyon yapılan vakalarda sağkalım oranları ile primer cerrahiye uygun olup optimal sitoredüksiyon

yapılan hastalar arasında genel sağkalım oranları optimal sitoredüksiyon yapılan grup lehinedir. Hacker ve Berek en yüksek sağkalım oranının, en büyük rezidüel lezyonun <5 mm hastalarda olduğunu göstermişlerdir. Bu kategorideki hastaların ortalama sağkalımları 40 ayken, lezyonları 1.5 cm'den küçük olanlarda 18 ay ve 1.5 cm'den büyük olanlarda ise 6 ay olarak bulunmuştur. Yaygın karsinomatazis, asit varlığı ve kötü tümör grade'i varlığında rezidü hastalık 5 mm'den küçük olsa da sağ kalım kötüdür.

Over kanserinde evreleme FIGO evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Ancak FIGO evrelemesi ileri evre over kanserlerinde peritoneal kavite boyunca yayılan hastalığın tümör yükünü ve lokalizasyonunu saptamada yeterince doğru değildir. Aynı evredeki hastalarda farklı prognozlar görülebilmektedir. Örneğin; Evre 3C bir hastada over kanseri lokalize ve kolayca rezeke edilebilen implantları içerebileceği gibi rezeke edilemeyen yaygın implantları da içerebilir. FIGO evrelemesinin bu gibi kısıtlılıklardan dolayı kanser yayılımını saptamak için çeşitli puanlama sistemleri geliştirildi. Bunların arasında peritoneal karsinomatozisi en iyi gösteren puanlama sistemi PKİ'dir. 2012 yılında yapılan bir çalışmada PKİ puanlama evrensel olarak kullanılabileceği ve diğer puanlama sistemlerine göre ileri evre over kanserinde daha doğru sonuçlarının olduğunu vurgulamışlardır.

Over kanseri tanısı olan hastaların tedavi modaliteleri içerisinde yer alan kemoterapi ve cerrahi tedavi yöntemlerinden hangisinin seçileceği aşamasında batın içi tutulumun yaygınlığı ve hangi anatomik bölgelerin tutulduğunun tespiti önemlidir. Bu durum tedavi yöntemini (Primer cerrahi veya NAKT) değiştirilebilmektedir. Örneğin Leuven kriterlerine göre belirlemiş oldukları anatomik bölgelerde lezyon varlığında hastalar direkt NAKT'a yönlendirilmelidir.

Laparoskopi (LS) intraperitoneal yayılımı saptamada kullanılabilmekle birlikte invaziv olması ve genel anestezi gerektirmesi nedeni ile görüntüleme tekniklerine olan ilgi giderek artmaktadır. Abdominal ve pelvik görüntülemeler tanıda, cerrahi öncesi evrelemede, hasta seçiminde, ameliyat sonrası komplikasyonları ve sağkalımı saptamada değerli bilgiler sağlamaktadır. Görece ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasından dolayı tanı ve takipte Ultrason ve BT yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde ise peritoneal tutulumlarda MR, çok küçük lezyonlarda PET öne çıkmakta, tedavi öncesi ve

sonrası takiplerde BT ve MR birlikte kullanılmakta, yetersiz kaldığı durumlarda PET önerilmektedir.

Over kanserleri içerisinde en sık epitelyal over kanseri izlenmekte olup, ileri evrelerinde sıklıkla peritoneal yayılım paterni göstermektedir, bu nedenle çalışmamızı epitelyal over kanseri histolojisi olan hastalarla sınırladık. Bu çalışmayı yapmaktaki asıl amacımız preoperatif dönemde MR, BT, 18F-FDG PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilen epitelyal over, tuba, periton kanserleri hastalarda kanserin batin içi tümöral yoğunluğunu ve tümör ile infiltre alanları göstermede hangi görüntüleme yönteminin daha başarılı olduğunu saptamak, bu sayede klinisyenlere primer tedavi şekline karar verirken kullanılabilecek görüntüleme yöntemini seçmede yardımcı olmaktır. Bu amaç doğrultusunda over kanserinin sıklıkla yayıldığı 24 spesifik anatomik bölgedeki tümörleri saptamada her bir görüntüleme yönteminin sensitivite-spesifite, PPD, NPD ve doğruluk yüzdeleri hesaplandı, her üç görüntüleme yönteminin PKİ puanını belirlemedeki etkinliğini saptamak adına operasyon öncesi görüntüleme yöntemleri ile PKİ puanı hesaplandı ve bu değerler operasyon esnasında hesaplanan PKİ puanı ile karşılaştırıldı, NAKT/Primer cerrahi seçiminde önemli karar verici etkisi olan Leuven kriterlerini saptamada her bir görüntüleme yönteminin sensitivite ve spesifitesi saptandı. Bu veriler literatür verileri ile karşılaştırıldı.

II. GENEL BİLGİLER:

A. EMBRİYOLOJİ, HİSTOLOJİ VE ANATOMİ

1. Over- Tuba- Periton Embriyolojisi

Embriyonun cinsiyeti döllenme sırasında belirlenmektedir. Primordial germ hücreleri gelişimin 3. haftasında yolk kesesi duvarında belirir sonra arka barsağın (hindgut) mezenter boyunca yolk kesesinden 10. torasik seviyede bulunan posterior gövde duvarı mezenkimine doğru göç ederler, bu odak overin başlangıçtaki yerleşim yeridir. Germ hücreleri bu odağa ulaştıklarında, çevredeki mezonefroz ve çöломik epitel hücrelerinde proliferasyonu indükleyerek mezonefrozun medialinde bir çift genital tümsek oluştururlar. Testis belirleyici faktörün yokluğunda dişi embriyoda gelişimin 7. haftasında medulladaki seks kordları regrese olur ve kortikal seks kordları yıkılarak izole hücre topluluklarına ayrışır (primordial foliküller). Germ hücreleri oogoniaya

farklılaşır. Gebeliğin 11-12. haftasında oogonialar 1. mayoz bölünmeye girer ve primer oosit haline dönüşürler. Primer oositler puberteye kadar 1. mayozda beklerler. Gebeliğin 18-20. haftalarında primer oositlerin çevresi tek sıra yassı pregranüloza hücreleri ile çevrilerek primordial foliküller oluşmaya başlar. Germ hücre mitozu 20. Gebelik haftasında sonlanır ve oogoniaların sayıları yaklaşık 7.000.000' a ulaşmaktadır [1]. Doğuma kadar birçoğu atreziye uğrar ve doğumda yaklaşık 700.000 ile 2.000.000 arası primer oosit bulunur. Pubertenin başlangıcında, sayıları 400.000 civarındadır ve bir kadının üreme çağı boyunca yaklaşık 450 tanesi ovulasyona uğrar. Overler başlangıçta embriyonun torasik bölgesinde yer alırken sonradan normal yerleri olan pelvise inerler. Bu inişten gubernakulum sorumludur. Gubernakulumun bir ucu overe bağlı iken diğer ucu labium majusa bağlıdır. Overler gubernakulum ile pelvise indikten sonra, gubernakulumun proksimal parçası lig. ovarii propriuma, distal parçası da round ligamente dönüşür.

Embriyoda 8. haftaya kadara her iki cinse ait duktal kanallar bir arada bulunur ve bu kanallar nefrojenik çıkıntı içerisinde dirler. Hangi duktal sistemin gelişimine devam edeceğini belirleyen faktör; Leydig hücrelerinden salınan androjenler ve Sertoli hücrelerinden salınan Anti Mülleryan Hormondur (AMH). Dişi embriyoda AMH ve testosteron olmadığından Wolf kanalı regrese olurken Müller kanalı gelişir. Müller kanalının kranialde füzyona uğramayan kısmı çöломik boşluğa açılır ve tubaları meydana getirir.

Periton; paryetal ve visseral peritondan oluşur. Paryetal periton embriyonun somatik mezoderminden oluşurken visseral periton embriyonun splanknik mezoderminden oluşur. Periton karın duvarının iç kısmı ile batin içi organların çoğunun yüzeylerini kaplar.

2. Over- Tuba- Periton Histolojisi

Over; korteks, medulla ve hilustan oluşmaktadır. Hilus organa damar ve sinirlerin girip çıktığı yerdir. Over dıştan, hilus bölgesi hariç, tek katlı kübik epitel tabakası ile örtülmüştür.

Medulla; overin merkezi bölgesinde bulunmaktadır, elastik liflerin çoğunlukta olduğu gevşek bağ dokusudur. Kan damarlarından zengindir, bu nedenle zona vasküloza da denir. Lenfatikler ve sinirler de bulunur.

Korteks medullayı çevreleyecek (hilus hariç) şekilde overin periferik bölgesinde yer almaktadır. Korteks'in en dışında tek katlı kübik epitel (germinatif epitel) onun altında da tunika albuginea bulunur. Tunika albuginea kollagen ve retiküler liflerden zengin, iç biçimli hücreler içeren bir bağ dokusuna dönüşerek korteks stromasını yapar. Korteks stroması içinde çeşitli gelişme ve gerileme aşamalarında bulunan over follikülleri yerleşmiştir.

Tubalarda submukoza bulunmaz. İçten dışa doğru; tunika mukoza (silyalı kolumnar epitel), tunika muskularis (içte sirküler, dışta longitudinal kas tabakası), tunika seroza (tüpü saran periton tabakası) bulunmaktadır.

Periton membranının erişkindeki yüzey alanı 1,7-2 m² arasında değişmektedir. Membran mezotelyum, interstisyum ve kapiller endotelyum olmak üzere üç tabakadan oluşur. Mezotel hücreleri yassı, poligonal, mononükleer hücrelerdir ve CA-125 salgırlar. Mezotel hücrelerinin lümenal yüzeyinde çok sayıda mikrovillüs bulunur. İnterstisyum ise fibroblast, mast hücreleri, makrofaj, lenfatik dokudan oluşur ve mukopolisakkarit yapıdadır.

3. Over-Tuba- Periton Anatomisi

Overler ortalama 4x2x1 cm boyutlarında olup yaş, hormonal durum, menstural siklus dönemlerinden etkilenir. Uterusun her iki yanında, küçük pelviste ana iliak arter bifurkasyonunun hemen altında fossa ovarikada yerleşmişlerdir. Her iki overin hilus bölgesi, mezenteri (mezovaryum) aracılığı ile broad ligamente tutunmuştur [2]. Mezovaryum; mezosalpenks ve tubaların dorsalinde bulunmaktadır. Nörovasküler yapılar ise overlere infundibulopelvik ligament ve mezovaryum vasıtası ile ulaşır. Overler lig. ovari proprium (utero-ovaryan ligament) ile uterusu asılırlar. Bu ligament gubernakulum artığıdır ve içerisinde a. uterinanın ramus ovarikusunu geçirir. Lig. suspensorium ovarii (infundibulopelvik ligament) ise overi pelvik yan duvara asar ve içinden a.-v. ovarika geçer.

Arterleri: Arteria ovarikadır, abdominal aortanın dalıdır. Overin beslenmesine katkıda bulunan diğer kaynak ise uterin arterin ovaryan dalıdır.

Venleri: Hilustan çıktıktan sonra, overin yanında lig. latum içinde panpiniform pleksus adı verilen venöz ağı oluşturur. Her bir ovaryan ven bu pleksustan orijin alır ve ovaryan artere eşlik ederek pelvis minörü terk eder. Sıklıkla solda renal vene, sağda vena kava inferiora dökülür.

Lenfatikleri: Paraaortik lenf zincirine dökülür.

Sinirleri: Pleksus ovarikusun üst bölümü; pleksus renalis ile pleksus aortikustan gelen dallardan oluşmaktadır. Alt bölümü ise pleksus hipogastrikus inferior ve superiordan gelen dallardan oluşmaktadır. Ağrı duyusunu ileten lifler T9-10 segmentlerinden medulla spinalise girerler [2].

Tubalar ve overlere topluca adneks adı verilmektedir. Tubalar 7-12 cm uzunluğunda, müller kanalının füzyona uğramamış proksimal uçlarını temsil eden içi boş yapılardır. 4 kısımdan oluşmaktadır. 1.intertisyel (intramural): Tubanın en dar kısmıdır, tubal ostiumları meydana getirir; 2. İstmus: Uterin duvara yakın en dar segmenttir; 3. Ampulla: en geniş çaplı ve en uzun bölümdür; 4. Fimbria (infundibulum): Karın boşluğuna açılan bölümdür, ovumu yakalar, periton ile kaplı değildir.

Arterleri: A. uterina ve a. ovarikadan gelir ve mezosalpenkste anastomoz yaparlar.

Venleri: V. ovarika ve v. uterinaya dökülürler.

Sinirleri: Uterovajinal ve ovaryan pleksustan gelir. Belirgin sempatik innervasyonu vardır.

Periton; paryetal periton, visseral periton ve peritoneal kaviteden oluşur. Paryetal periton abdominopelvik duvarın iç yüzeyini kaplar, kanlanması karın duvarından olurken venleri vena kava inferiora drene olur. Visseral periton ise abdominal organların yüzeyini kaplar, kanlanması superior mezenterik arterden olurken venleri portal dolaşıma drene olur. Peritoneal kavite ise visseral ve paryetal periton arasında kalır ve içerisinde yaklaşık 100 ml seröz sıvı vardır. Periton; omentumu, mezenter, peritoneal ligamentleri, katlantılar, çıkmazlar ve poşları oluşturmaktadır.

B. OVER KANSERİ

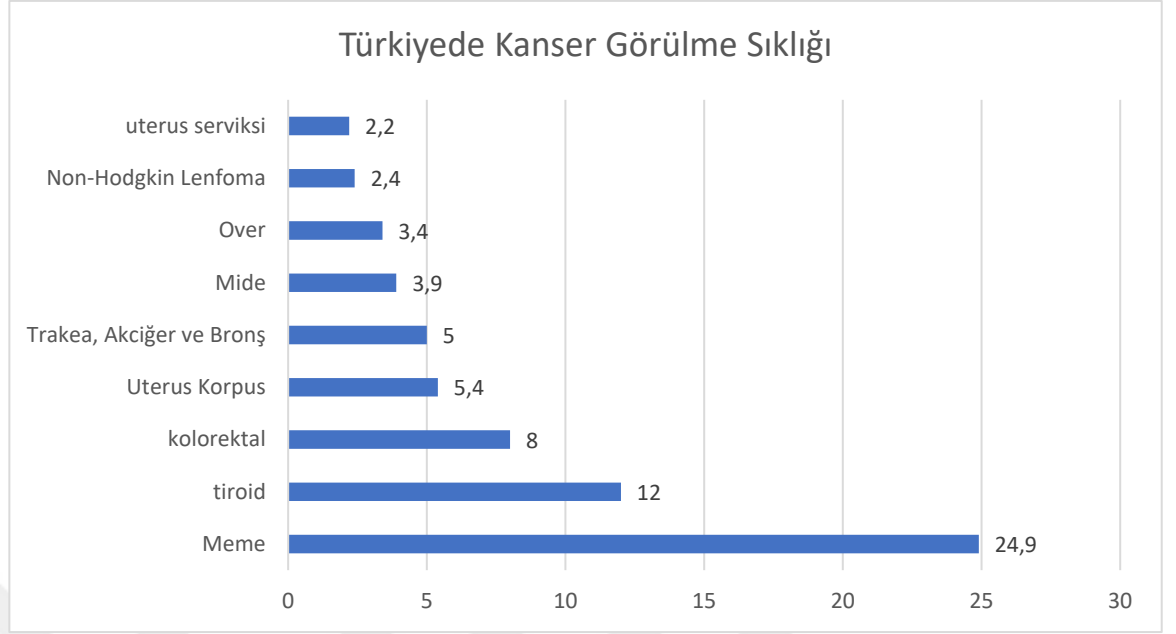
1. Epidemiyoloji:

Over kanseri jinekolojik kanserler içerisinde 2. en sık (%22) görülen kanser (gelişmiş ülkelerde 2. en sık, gelişmekte olan ülkelere 3. en sık) olmasına rağmen tüm jinekolojik kanserlerin toplamından daha fazla ölüme sebebiyet vermektedir (jinekolojik kanser nedenli ölümlerin yaklaşık %43'ü). [3].

Dünyada 6. en sık kanser iken kansere bağlı ölümler arasında 5. sırada yer almaktadır [4]. Dünya çapında her yıl 238.719 kadın over kanserine yakalanmakta ve 151.917 kadın aynı yıl içerisinde bu hastalıktan yaşamını kaybetmektedir [3].

Amerika'da over kanseri jinekolojik kanserler içinde 2. en sık kanserdir ve yine jinekolojik kanserler içinde en sık ölüme neden olan kanserdir [5]. Amerika'da 2018 US National Database Surveillance, Epidemiology, and Results (SEER) verilerine göre 8. en sık kanser ve kansere bağlı ölümler arasında 5. Sırada yer almaktadır. İnsidansı 100.000'de 11.49, yıllık ölüm hızı 100.000'de 6.74, 5 yıllık sağkalım %47.7 (2008-2014), yaşam boyu görülme oranı % 1.3, yaşam boyu over kanserinden ölme oranı %2.3'tür. En sık 55-64 yaş arasında izlenmektedir [5].

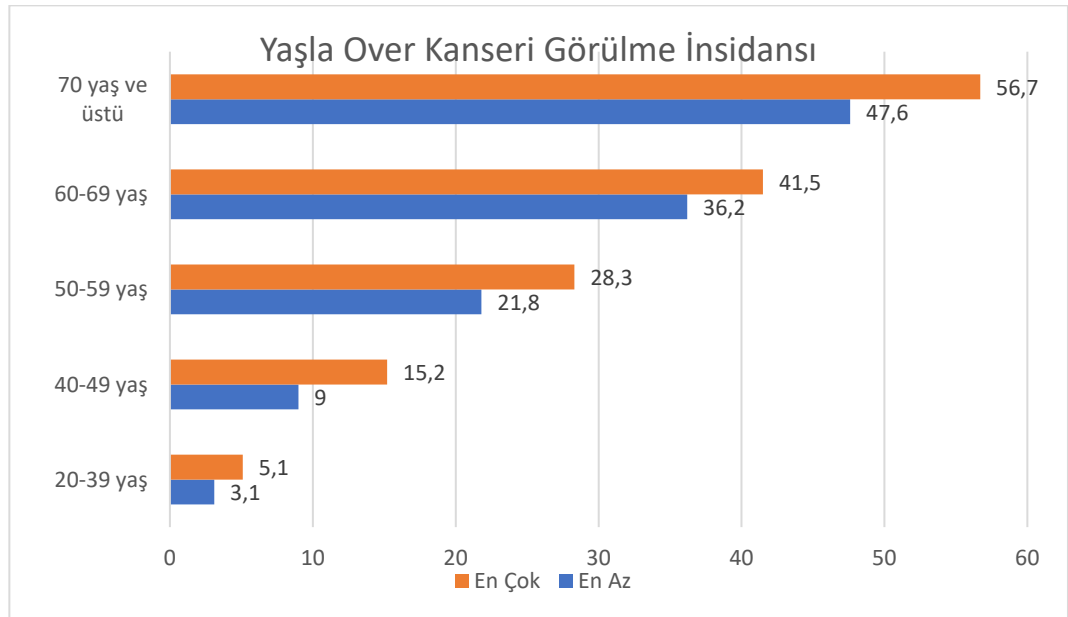
Türkiye'de ise meme, tiroid, kolorektal, uterus, trakea/akciğer ve mide kanserlerinden sonra 7. sırada yer almaktadır (Şekil 1), insidansı yıllara göre farklılıklar gösterse de yaklaşık olarak 100.000 de 6.9-7.3 arasında değişmektedir [6]. Jinekolojik kanserler içerisinde ise korpus uteri kanserlerinden sonra 2. en sık izlenen kanser türüdür.



Şekil 1 Türkiye’de Kadınlarda Kanser Görülme Sıklığı

Görüntüleme teknolojileri, cerrahi teknikler, kemoterapötik rejimler ve uygulama stratejilerindeki son yıllarda önemli ilerlemeler olmasına rağmen, over kanseri en ölümcül jinekolojik malignite olarak kalmaya devam etmektedir. 5 yıllık sağkalım oranları 1975-1977 yılları arasında %36, 1987-1989 yılların arasında %38 iken 2004-2010 yılları arasında ancak %45’e yükselmiştir [3].

Ortalama tanı yaşı 63’tür ve görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Yaşlara Göre Over Kanser Görülme Sıklığı

20 yaş öncesinde sıklıkla malign germ hücreli kanserler görülürken 50 yaş ve üzerinde esas olarak epitelyal kanserler görülmektedir. Herediter over kanseri ise epitelyal over kanserlerine göre daha erken yaşlarda görülmektedir.

Over kanseri tanı anında genelde ileri evrededir ve yaklaşık %61 oranında uzak metastaz mevcuttur. 65 yaş üzerinde 5 yıllık yaşam beklentisi genç hastalarinkine göre %50 daha azdır. Bir kadının hayat boyu over kanserine yakalanma ihtimali %1-%1.5 arasındadır.

2. Over Kanseri Sınıflandırma

Over kanserleri için en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırma, Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ'NÜN (WHO) OVER KANSERİ SINIFLANDIRMASI	
Epitelyal tümörler	Seröz tümörler ▪ Benign • Seröz kistadenom • Seröz adenofibrom • Seröz yüzey papillomu ▪ Borderline • Seröz borderline tümör / atipik proliferatif seröz tümör • Seröz borderline tümör - mikropapiller varyant / noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom ▪ Malign • Düşük dereceli seröz karsinom • Yüksek dereceli seröz karsinom Müsinöz tümörler ▪ Benign • Müsinöz kistadenom • Müsinöz adenofibrom

Epitelyal tümörler devamı	▪ Borderline • Müsinöz borderline tümör / atipik proliferatif müsinöz tümör ▪ Malign • Müsinöz karsinom Endometrioid tümörler ▪ Benign • Endometriotik kist • Endometrioid kistadenom • Endometrioid adenofibrom ▪ Borderline • Endometrioid borderline tümör / atipik proliferatif endometrioid tümör ▪ Malign • Endometrioid karsinom Berrak hücreli tümörler ▪ Benign • Berrak hücreli kistadenom • Berrak hücreli adenofibrom ▪ Borderline • Berrak hücreli borderline tümör / atipik proliferatif berrak hücreli tümör ▪ Malign • Berrak hücreli karsinom Brenner tümörleri ▪ Benign • Brenner tümörleri ▪ Borderline • Borderline Brenner tümör / atipik proliferatif Brenner tümörü ▪ Malign • Malign Brenner tümörü Serömüsinöz tümör ▪ Benign • Seromüsinöz kistadenom • Seromüsinöz adenofibroma
---	---

	▪ Borderline • Seromüsinöz borderline tümör / atipik proliferatif seromüsinöz tümör ▪ Malign • Serömüsinöz karsinom Undiferansiye karsinom
Seks kord-stromal tümörler	Saf stromal tümörler • Fibrom • Hücresel fibrom • Tekom • Sklerozan peritonit ile ilişkili lüteinize tekom • Fibrosarkom • Sklerozan stromal tümör • Signet- ring stromal tümörü • Mikrokistik stromal tümör • Leydig hücre tümörü • Steroid hücre tümörü • Malign Steroid hücre tümörü Saf seks kord tümörleri • Erişkin granüloza hücre tümörü • Juvenil granüloza hücre tümörü • Sertoli hücre tümörü • Anüller tübüller içeren seks kord tümörü Karma seks kord-stromal tümörler • Sertoli-Leydig hücreli tümör
Germ hücre tümörleri	Disgerminom Yolk sak tümörü Embriyonal karsinom Nongestasyonel koryokarsinom Matür teratom İmmatür teratom Mikst germ hücreli tümör

Mezenkimal tümör	Düşük dereceli endometrioid stromal sarkom Yüksek dereceli endometrioid stromal sarkom
Mezotelyal tümörler	Adenomatoid tümör Mezotelyoma
Yumuşak doku tümörleri	Miksoma Diğerleri
Germ Hücre-seks kord-stromal tümörler	Gonadoblastoma, Mikst germ hücreli-seks kord-stromal tümör,
Monodermal teratom ve dermoid kist kökenli somatic tip tümörler	Struma ovarii, benign Struma Ovarii, malign Karsinoid • Strumal karsinoid • Müsinöz karsinoid Nöroektodermal tip tümörler Sebase tümörler • Sebase adenom • Sebase karsinom Diğer nadir monodermal teratomlar Karsinomlar
Mikst epitelyal ve mezenkimal tümör	Adenosarkom Karsinosarkom

Çeşitli tümörler	Rete ovarı tümörleri • Rete Ovari adenomu • Rete ovarı adenokarsinomu Wolffian tümörü Küçük hücreli karsinom, hiperkalsemik tip Küçük hücreli karsinom, pulmoner tip Wilms tümörü Paraganglioma Katı psödopapiller neoplazm
Tümör benzeri lezyonlar	Folikül kisti Korpus luteum kisti Büyük soliter luteinize folikül kisti Hiperreaksiyo luteinalis Gebelik luteomasi Stromal hiperplazi Stromal hipertekozis Fibromatozis Masif ödem Leydig hücre hiperplazisi Diğerleri
Lenfoid ve miyeloid tümörler	Lenfoma Plazmasitoma Miyeloid neoplazmalar
Metastatik tümörler	

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Over Kanseri Sınıflandırması

Çölomik epitelden köken aldıkları düşünölen epitelyal over kanserleri en sık görölen over kanserleridir.

Germ hücreli tümörler ikinci en sık görölen over kanserleridir. Genç kadınlar arasında en yaygın olanlardır. Histolojik olarak, ekstraembriyonik elemanlardan oluşabilirler veya üç embriyonik katmanın (ektoderm, mezoderm ve endoderm) herhangi birine veya tümüne benzeyen özelliklere sahip olabilirler.

Seks kord-stromal tümörler en sık görölen üçüncü gruptur. Bu tümörler seks steroid hormonlarını salgılayabilir veya hormonal olarak inaktif olabilir.

Lipid (lipoid) hücre tümörleri oldukça nadirdir ve histolojik olarak adrenal bezlere benzemektedir.

Gonadoblastomlar, germ hücreleri ve seks kord stromal elementlerden oluşur. Özellikle bir Y kromozomu mevcut olduğunda, disgenetik gonad olan bireylerde ortaya çıkar.

Sınıflandırılmamış tümörler, adından da anlaşılacağı gibi, önceki kategorilerin hiçbirine yerleştirilemez. Bir örnek vermek gerekirse, özellikle genç kadınları etkileyen oldukça ölümcül bir kanser olan küçük hücreli karsinomdur.

Over için metastatik tümörler, diğer genital organlardan veya bağırsak, mide (Krukenberg tümörleri) gibi uzak organlardan kaynaklanan tümörlerdir.

3. Risk Faktörleri:

Kesintisiz ovulasyon teorisine göre her ovulasyon over epitelinde minör travmalara sebep olmaktadır. Bozulan epitel bütünlüğü enflamasyona yol açar ve bu süreçte meydana gelen oksidatif stresin doku tamiri sırasında mutasyonlara sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu hipoteze kanıt olarak oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve emzirme gibi ovulasyonun baskılandığı durumları yaşayan kadınlarda over kanseri insidansının daha düşük oluşu gösterilmektedir. Bunun aksi olan infertilite, erken menarş-geç menapoz, nulliparite gibi sürekli ve uzun süre ovulasyona maruz kalmak over kanseri riskini artırmaktadır [7].

a) Yaş

Over kanseri insidansı yaşla beraber artmaktadır. Bir çalışmaya göre 50 yaşından küçük kadınlarda risk her yıl %2, 50 yaşından büyük kadınlarda %11 artmaktadır [8].

b) Erken Menarş-Geç Menapoz

Yapılan bazı çalışmalarda 12 yaşından önce menarş ve 52 yaşından sonra menopoza girmenin over kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir [9].

c) Nulliparite

Nullipar kadınlarda over kanseri riski yaklaşık 2 kat artmıştır. 1 kez term gebelik geçirmek riskte %8'lik bir düşüş sağlar. 35 yaşından sonra gebe kalmak da riskte azalmaya sebep olur. İndüklenmiş veya spontan düşüklerde riskte azalma izlenmemektedir [9].

d) Endometriozis

Over kanserleri içinden özellikle; berrak hücreli, endometriod ve düşük dereceli seröz epiteyel over kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. Genellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkmakta ve daha iyi prognoza sahip olmaktadır.

e) İnfertilite

Over kanseri riskinde artış yapmakta olup infertilite tedavisi için kullanılan ovulasyon indüksiyon ilaçlarının risk artışı yapmadığı çalışmalar tarafından ortaya konmuştur [10].

f) Polikistik Over Sendromu

Gonadotropin hipotezi ve androjen/progesteron hipotezi ile açıklanır. Sürekli olarak LH tarafından uyarılan overlerde artmış androjen sekresyonu ve bozulmuş foliküler olgunlaşma izlenebilmektedir. 8 vaka kontrol çalışmasının meta analizi sonucunda riski artırdığı gözlenmiştir.

g) Rahim İçi Araç (RİA)

Bazı çalışmalarda RİA kullanımı ile over kanseri riskinin arttırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmada kullanılan RİA'nın türü hakkında bilgi verilmemiştir [11]. Finlandiya merkezli yapılan bir çalışmada ise menometroraji tedavisi amacı ile Levonorgestrol salgılayan RİA kullanan 30-49 yaş arası 98.000 kadın incelenmiş ve over kanseri riskinde azalma olduğu belirtilmiştir [12].

h) Postmenapozal Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Meme kanseri saptama ve kanıtlama projesi isimli geniş katılımlı bir kohort çalışmasında 44.241 postmenapozal kadın takip edilmiş ve 329 kadında over kanseri saptanmış olup postmenapozal dönemde 10 yıldan daha fazla süreyle progesteron olmaksızın östrojen tedavisi alan kadınlarda over kanseri riskinde artış meydana gelmiştir ve eğer bu süre 20 yılın üstünde ise rölatif risk 3.2 kat artmıştır [13]. Wernli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HRT'nin epitelyal over kanseri riskini artırdığı gösterilememiştir [14].

i) Çevresel Faktörler

Yapılan son çalışmalarda sigara içenlerde müsinöz over kanserinde artış saptanmıştır. Müsinöz kanser için risk içilen sigara miktarı ile doğru orantılıdır [15].

Talk pudrası kullanımı konusunda fikir birliği olmasa da 16 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta analizde genital talk pudrası kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde epitelyal over kanseri riskini artırdığı saptanmıştır [16].

Diyet ile over kanseri arasında ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar mevcuttur. Hayvansal kaynaklı yağın fazla tüketimi sonucunda riskin arttığı bildirilmiştir [17]. Karşılaştırmalı 7 çalışmanın meta analizi sonucunda yüksek soya tüketiminin over kanserinden koruyucu olduğu bulunmuştur [18]. D vitamini ve alkol için yapılan çalışmaların meta analizi sonucunda over kanseri gelişimi ile bir bağlantı kurulamamıştır [19].

Fiziksel aktivite ile over kanseri riski arasında açık bir ilişki ortaya konulamamış olup bazı çalışmalarda egzersiz yapan kadınlarda az da olsa bir risk azalması saptanırken [20], şiddetli egzersiz yapan kadınlarda over kanseri riskinde artış saptanmıştır [21].

Obezite ile ilgili yapılmış çalışmalar sonucunda over kanseri riskinde artış yaptığı belirtilmiştir [22]. 495.477 kişinin 16 yıl boyunca takip edildiği retrospektif bir kohort çalışmasında Vücut Kitle İndeksi (VKİ) yüksek olanlar (35-40 kg/m²), VKİ normal olanlar (18.5-24.9 kg/m²) ile karşılaştırıldığında yüksek olan grupta over kanseri kaynaklı ölümlerin daha fazla olduğu gözlenmiştir [23].

j) Aile Öyküsü Ve Genetik Faktörler:

Epitelyal over kanserlerinin önemli bir kısmı sporadik olarak görülürken yaklaşık %14 kadarı kalıtsaldır [24]. Kuzey Amerika’da yapılan toplum temelli bir çalışmada over kanseri hastalarının yaklaşık %15’inde BRCA mutasyonu saptanmıştır [25]. Over kanserine yatkınlık yapan genler başta BRCA1 ve BRCA2 genleridir. BRIP1, RAD51C, RAD51D ve mismatch tamir genleri de (Lynch sendromu) over kanseri gelişiminde rol oynamaktadır [26]. BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genlerde meydana gelen germline mutasyonlar DNA onarım mekanizmasında bozukluğa sebebiyet vererek hücreleri daha yüksek malign potansiyelli değişim riskine sokan genetik instabiliteye yol açar.

BRCA1 ve BRCA2 gen pozitifliği olan 9856 hastanın dahil edildiği porospektif kohort çalışmasının sonucunda 80 yaşına kadar hesaplana kümülatif over kanseri riski BRCA1 mutasyon taşıyıcısında %44 (%36-53) ve BRCA2 mutasyon taşıyıcısında %17 (%11-25) olarak hesaplanmıştır [27]. Literatürde tuba kanserinde BRCA mutasyon sıklığı %17-28, primer periton tümörlerinde %28 olarak verilmiştir [28]. Kalıtsal over kanserlerinin görülme yaşı sporadik kanserlere göre 10 yıl daha erkendir [29, 30]. Kanser BRCA taşıyıcılarında da tanı anında genel popülasyonda olduğu gibi %70 ileri evrededir. Yine en fazla seröz tipi görülür. Bu hastalarda bilateral salpingooferektomi (BSO) yapıldıktan sonra peritoneal kanser görülme riski %1.7 ve BSO’dan 20 yıl sonra peritoneal kanserin kümülatif riski %4.3 olarak bulunmuştur. Bu mutasyonlar için genetik danışma oldukça önemlidir.

Lynch sendromu diğer adıyla herediter non-polipozis kolorektal kanser sendromunda endometrium ve over kanseri için artmış risk bulunmaktadır. Lynch Sendromu otozomal dominant geçişidir. Sendrom MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, ve PMS2 genlerindeki mutasyon ile ilişkilidir [31]. Bu genler tamir genleridir. Bu genlerdeki hasarlar mikrosatellit instabilitesine neden olmaktadır. Yaşam boyu risk genel popülasyonda %1,4 iken Lynch sendromu olanlarda yaklaşık %3-14 arasındadır. Over kanseri riski için gen mutasyonlarına tek tek baktığımızda ise MSH1 için %11-20, MSH2 için %15, MSH6 için ise %1 olarak hesaplanmıştır [32]. Lynch sendromuna bağlı over kanseri için ortalama tanı yaşı 42-49 yaş arasında değişmektedir. Mutasyonlar genellikle otozomal dominant kalıtıldığından dolayı tüm soyağacı analizi dikkatlice incelenmelidir [33].

4. Over Kanserinden Koruyucu Faktörler

a) Oral Kontraseptif Kullanımı

Yapılan çalışmalar tutarlı ve uzun süre kullanmanın over kanseri riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Risk her beş kullanım yılı için yaklaşık %20 azalıp, 15 yılda ortalama %50 azalmıştır [34]. OKS kullanımı bırakıldıktan sonraki 30 yıl boyunca koruyucu etki zamanla azalsa da devam etmektedir.

OKS kullanımı ile ilgili en büyük ve en uzun süreli çalışma olan Royal Practiceers Oral Contraception Study’de araştırmacılar 46.022 kadını 44 yıla kadar izlemiş ve OKS kullanımının over kanseri riskinde yüzde 33'lük bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [35].

b) Bilateral Salpingo-Ooferektomi (BSO)

Over kanseri riskini azaltır, ancak peritoneal karsinom riski hala vardır. Yapılan çalışmalar yüksek dereceli seröz karsinomların distal tuba epitelinden kaynaklandığını ve overlere yayıldığını gösterdiğinden ooferektomi yapılan hastalara salpenjektomi de yapılması önerilmektedir. Ayrıca risk azaltıcı BSO uygulanan kadınlarda gizli primer tuba karsinomları bildirilmiştir [36]. Neoplastik hücreler peritona yayılabilir ve ovaryan lezyon olmadan peritoneal karsinom olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle yüksek dereceli seröz over, tuba, periton karsinomlarının aynı biyolojik spektrumda olduğu; yayılım, tedaviye yanıt ve prognoz açısından benzer davrandığı düşünülmektedir.

2010 yılında fırsatçı salpenjektomi (başka bir endikasyonla pelvik cerrahi geçiren bir kadında, over, tuba ve periton karsinomunun önlenmesi için tubaların çıkarılması) tanımlanmıştır. Bu tanımlama belirtilen kanserler için yüksek riskten ziyade ortalama risk altındaki kadınları korumaya yöneliktir, yüksek risk altındaki kadınlarda tipik olarak risk azaltıcı salpingooferektomi yapılması önerilir.

İsveç’te 251.465 kadının katılımı ile yapılan toplum temelli kohort çalışmasında herhangi bir benign nedenle opere edilirken aynı seansta salpenjektomi yapılan ve salpenjektomi yapılmayan kadınlar karşılaştırılmış sonuçta; hem unilateral salpenjektomi hem de bilateral salpenjektomi yapılan grupta over kanseri riskinde

anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Bilateral salpenjektomi olanlarda risk azalması daha fazla olmuştur [37].

c) Tüp Ligasyonu-Histerektomi

Over kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir. Riski azaltan mekanizma tam olarak bilinmese de over kanserine sebep olan hücrelerin tüp epitelinde döküldüğü, endometrioid over kanserine sebep olan hücrelerin retrograd yolla endometrial kaviteden geldiği yönündeki bulgular göz önüne alındığından tüp ligasyonunun bu yolu engellediği düşünülmektedir [38]. 10.000'den fazla kadını içeren 13 toplum temelli çalışmanın meta analizinde tüp ligasyonu yapılan kadınlarda seröz karsinom riskinde önemli bir düşüş saptanmıştır [39].

İsveç'te 251.465 kadını içeren kohort çalışmasında benign nedenler ile histerektomi, histerektomi+salpingooferektomi veya sterilizasyon amaçlı tüp ligasyonu yapılan kadınlar; bu operasyonlardan herhangi biri yapılmayanlarla karşılaştırıldığında over kanseri riskinde önemli ölçüde azalma olduğu bulunmuştur [37].

d) Emzirme

Emziren kadınlarda over kanseri görülme riskinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [40]. Altı çalışmayı içeren bir meta analizde toplamda 12 ay süreyle emziren kadınların hiç emzirmeyenlere kıyasla daha az over kanseri riski taşıdıkları gösterilmiştir [41]. Emzirme süresi arttıkça over kanseri riski azalmaktadır (6 aydan az emzirenlerde %17 iken 6-12 ay arası emzirenlerde %28 olmaktadır).

e) Multiparite

Yapılan çalışmalarda gebelik sayısı arttıkça over kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir [42].

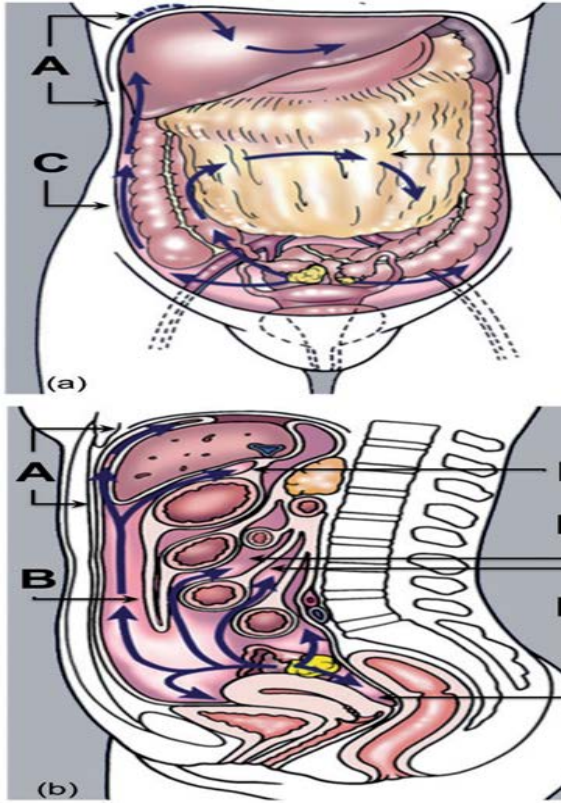
5. Over/Tuba/Periton Kanseri Yayılım Yolları

a) Direkt İnvazyon:

Major yayılım yoludur. Batın içi primer malignitelerin pek çoğu mezenter yapraklarını, mezenterik damarları ve komşu ligamanları direkt invaze eder.

b) Transçölomik (İntraperitoneal) Yayılım:

Peritoneal kavite yüzeyine dökülen hücreler yoluyla (İntraperitoneal ekilme). Bu hücreler peritoneal sıvının akış yolunu (Şekil 3) izlerler ve solunum hareketi ile parakolik alanlara özellikle sağda barsak mezenteri boyunca sağ hemidiyaframa hareket ederler. Metastazlar sıklıkla peritoneal sıvının doğal olarak biriktiği alanlar olan Douglas boşluğunda, parakolik boşluklarda, sağ hemidiyaframda (burada torasik lenf sistemi tarafından absorbe olur, bu da pelvik malignitelerde sağ subfrenik alanlardaki implantların sıklığını açıklar), karaciğer kapsülünde, barsak ve mezenterlerinin peritoneal yüzeylerinde ve omentumda olur. Over kanseri bu yolla yayılan en sık tümördür [43].



Peritoneal sıvının akışı

A: Perihepatik ve subdiyafragmatik akış,

B: Büyük omentum üzerinden akış,

C: Parakolik boşluklar boyunca akış,

D: Douglas poşu üzerinden akış,

E: Barsak serozası etrafında akış,

F: Bursa omentalis minör ile bağlantı

Şekil 3. Peritoneal sıvının akışı

c) Lenfatik Yayılım:

İleri evre hastalıkta pelvik ve paraaortik lenf nodlarına yayılım sıktır [44] [45]. Burghardt ve arkadaşları evre 3 hastaların %78'inde pelvik lenf nodu metastazı olduğunu bildirmişlerdir [45]. Başka bir çalışmada ise paraaortik lenf nodu tutulum oranları evre 1 hastalıkta %18, evre 2 hastalıkta %20, evre 3 hastalıkta %42 ve evre 4 hastalıkta %67 olarak

bildirilmiştir. Diyafram lenfatikleri ve retroperitoneal lenf nodları yoluyla özellikle supraklavikular lenf nodlarına da yayılım izlenebilir [44].

d) Hematojen Yayılım:

Nadirdir. Akciğer ve karaciğer gibi hayati organların parankimine yayılım vakaların sadece %2-3'ünde görülür. Diyafram üstü hastalığı bulunanların çoğunda sağ plevral effüzyon izlenir. Sistemik metastazlar ise yıllarca hayatta kalanlarda görülür.

6. Over Kanserinde Semptom Ve Bulgular

Epitelyal over, tuba ve periton kanserleri kendini sıklıkla subakut semptomlarla gösterir. Bazen hasta başka bir endikasyonla muayene edilirken rastlantısal olarak adneksiyel kitlesi saptanır, bazen de başka bir endikasyonla ameliyat edilirken over kanserine rastlanabilir.

a) Akut Semptomlar

İlk semptom malign plevral effüzyon nedeni ile nefes darlığı olabilir. Torasentez sıvısında malign müllerian hücrelerin görülmesi durumunda over kanseri tanısı konur ve ileri değerlendirme amacıyla batin ve pelvik görüntülemeler yapılmalıdır.

Bazı kadınlar barsak tıkanıklığı, tedavi gerektiren ciddi bulatı ve kusma şikayetleri ile gelir. Bazen ilk semptomu venöz tromboemboli (VTE) olabilir. Normal popülasyona göre risk 3 kat daha fazladır [46].

b) Subakut Semptomlar

Over kanserinde pelvik muayene veya görüntülemelerde adneksiyel kitle sık izlenir. Pelvik organlara bası nedeni ile pelvik ağrı saptanabilir. İlerlemiş hastalıkta kitle pelvis dışına çıkabilir.

Over kanseri belirgin belirti ve bulguları olmadığı için eskiden “sessiz katil” olarak nitelendirilirdi. Ancak yapılan çalışmalarda pek çok kadında erken evre hastalıkta dahi semptom olduğu gösterilmiştir [47]. Karında şişkinlik, acil idrar yapma hissi/sık idrara çıkma, iştahsızlık/erken doyma, kabızlık/ishal, pelvik ağrı/karın ağrısı gibi semptomlar olabilir. Semptomların ciddiyeti ile hastalığın evresi arasında ilişki yoktur ve bu semptomlar gastrointestinal veya ürolojik hastalıklardan dolayı da görülebilir [47].

c) Diğer semptomlar:

Adet düzensizliği, postmenapozal kanama, rektal kanama (ailesel over ca) [48, 49], tuba kanseri için klasik triad (kanlı- seröz vajinal akıntı, pelvik ağrı ve pelvik kitle) [49]. Ancak tuba kanserli kadınların çoğunda vajinal akıntı görülmemektedir. Bir çalışmada 12 tuba kanserli kadının sadece 2'sinde vajinal akıntı izlenmiştir [50].

Servikal sitolojide atipik glandüler hücreler görüldüğünde başlangıçta serviks ve endometrium kanserinden şüphelenilmeli ,ancak bunlar yoksa over-tuba-kolon kanseri araştırılmalıdır [51]. Paraneoplastik sendrom nadiren görülür; serebellar dejenerasyon, polinevrit, dermatomyozit, hemolitik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon, akantozis veya nefrotik sendrom görülebilir. Başka bir endikasyonla cerrahi yapılan hastalara rastlantısal olarak over kanseri tanısı konulabilir.

d) Bulgular

En önemli fizik muayene bulgusu; pelvik kitle varlığıdır. Solid, fikse, düzensiz pelvik kitle beraberinde üst batında kitle veya asit varlığı ovaryan maligniteyi düşündürmelidir. Ancak benign kitlelerden ayırtetmek için spesifik bir muayene bulgusu yoktur. 1 yıldan daha fazla süredir menapozda olan kadınlarda overler atrofiktir ve muayenede palpe edilememelidir. Bu hastalarda palpe edilebilir kitle varlığında malignite araştırılmalıdır [52]. Ancak bu görüş tartışmalıdır çünkü daha sonra yapılan araştırmalarda 5 cm'den küçük palpe edilebilen kitlelerin ancak %3'ünün malign olduğu belirtilmiştir.

7. Over Kanserlerinde Evreleme

Over kanserinin yaklaşık %70'i ileri evrelerde yakalanmaktadır. Bu da tanı anında abdominopelvik yayılımın olduğu anlamına gelir. Over tümörlerinin evrelemesi cerrahidir ve FIGO evreleme sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 2). 1988 yılına ait olan evreleme sistemi over kanserinin histolojik ve moleküler karakteristiği konusunda yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgilerle 2013 yılında yenilenmiş ve yeni evreleme sistemi 1 Ocak 2014 tarihinden itibaren kullanıma girmiştir [53].

Evre 1: Tümör over veya tubada sınırlı	
1A	Tümör tek over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/periton yıkantı sıvısı negatif
1B	Tümör her iki over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/peritoneal yıkantı sıvısı negatif
1C	Tümör tek veya her iki over veya tubada sınırlı, fakat
1C1	Cerrahi sırasında kapsül rüptürü
1C2	Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over/tuba yüzeyinde tümör
1C3	Asit veya periton yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği
Evre 2: Tümör tek/her iki overde veya tek/her iki tubada ancak pelvik yayılım var (pelvik girimin altı) ya da primer peritoneal kanser mevcut	
2A	Uterus ve/veya over ve/veya tubalara yayılım
2B	Diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım
Evre 3: 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	
3A	Retroperitoneal lenf nodu tutulumu ve/veya pelvis dışı mikroskopik peritoneal yayılım
3A1	Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3A1(i)	Metastaz ≤ 10 mm
3A1(ii)	Metastaz > 10 mm
3A2	Mikroskopik pelvis dışı peritoneal yayılım $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3B	Makroskopik pelvis dışı peritoneal yayılım ≤ 2 cm, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3C	Makroskopik pelvis dışı peritoneal yayılım > 2 cm, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu (dalak ve karaciğer kapsülüne metastaz dahil)
Evre 4: Peritoneal metastazlar dışındaki uzak metastaz	
4A	Pozitif sitoloji ile birlikte plevral efüzyon
4B	Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı veya abdomen dışı organlara yayılım (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)
Not: Parankimal metastaz evre 4B'dir	

Tablo 2. FIGO Over Kanseri Evrelemesi 2014

C. EPİTELİYAL OVER KANSERLERİ (EOK)

1. Epitelyal Over Kanserinde Sınıflandırma:

Over kanserlerinin yaklaşık % 90'ı çöломik epitelyum veya modifiye mezotelyum hücrelerinden gelişir [54]. Metaplaziye uğrayabilen bu hücreler ilkel mezodermin bir ürünüdür. Epitelyal over kanserlerinin (EOK); over yüzey epiteli, mülleryan inklüzyon kistleri veya invajinasyon yoluyla ovulasyon bölgesinin rejenerasyonu sırasında implante olan endometrial hücrelerden geliştiğı düşünölmüşse de yüksek dereceli seröz karsinomların overden ziyade tubaların fimbrial ucundan kaynaklandığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır [55]. Bu yolla oluşan ovar kanserleri tip 1 tümör olarak adlandırılıyor. Tip 1 tümörler genetik olarak stabildir, KRAS ve BRAF mutasyonu ile karakterizedir. Ayrıca endometrioid, berrak hücreli, müsinöz, düşük dereceli seröz ve borderline seröz kanserler gibi erken evre kanserleri içerisinde barındırır.

Tip 2 tümör olarak adlandırdığımız grup ise; fenotip olarak tuba mukozasına benzemektedir ve çoğunda p53 mutasyonu mevcuttur. Tip 2 tümörlerin ortaya çıkması ve büyümesi daha hızlı olmaktadır. Tanı anında genellikle ileri evre tümörlerdir [56] .

Epitelyal kanserlerin yaklaşık %75-80'i seröz histolojik tipte olup, çoğunluğu yüksek dereceli kanserlerdir. Daha az görölen alt tipler müsinöz (%10), endometrioid (%10), berrak hücreli, brenner ve farklılaşmamış karsinomlardır. Her tümör tipi, alt genital sistemin bir bölümünün epitel özelliklerini taşıyan histolojik bir paterne sahiptir. Müsinöz tümörler endoservikal bezlere, endometrioid tümörlere ise endometriumu benzemektedir. Seröz epitelyal tümör follop tüpünü örten epitelden kaynaklanmaktadır. Son zamanlarda yüksek dereceli seröz epitelyal kanserlerin distal follop tüpü fimbrial ucundan kaynaklandığı kabul edilmiştir. Yüksek dereceli seröz kanserler genellikle hem overleri hem de tüpleri içerir. Genellikle orijin bölgesini tespit etmek mümkün olmamaktadır [57]. Günümüzde over, tuba ve periton karsinomlarının tek bir hastalık gibi kabul edilmesi gerektiğine inanılmaktadır. Histolojik özellikler, kemoterapiye yanıt, klinik ve biyolojik davranış olarak tuba kanseri, epitelyal over kanseri ve primer periton kanseri aynıdır, bundan dolayı yönetimleri de aynıdır. Hemen hemen tüm tuba kanserleri seröz histolojide olup epitel kökenlidir. Nadiren sarkomlar da bildirilmiştir. Tubalar sıklıkla over, peritoneal kanser, endometriyum kanseri, gastrointestinal sistem kanseri veya meme kanserlerine ikincil olarak da tutulmaktadır [58].

Periton kanserinin çöломik epitelyumdaki müllerian kalıntılarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca tubaların fimbrialarından da ortaya çıkarabilir, bu hastalarda over yüzeyinde mikroskobik veya küçük makroskobik kanser bulgusu olmasına rağmen özellikle omentumda ve üst karın bölgesindeki geniş hastalık olabilir. Peritoneal karsinom, overleri cerrahi olarak uzun yıllar önce çıkarılan bir hastada “over kanseri” nin nasıl ortaya çıkabileceğini açıklamaktadır, ancak bazı hastalarda bu durum tubaların tam çıkarılamamasına veya over kalıntısı varlığına bağlı olabilir [59]. Bu verilere dayanarak, epitelyal over kanseri, tuba ve periton kanseri olan hastalar, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından aynı şekilde evrenmekte, değerlendirilmekte ve tedavi edilmektedir.

EOK'nin %80'den fazlası postmenapozal kadınlarda görülür. İnsidansı yaşla birlikte hızla artıp pik insidansı 56-60 yaş arasındadır. 45 yaşından genç kadınlarda rölatif olarak nadirdir. %1'inden azı 21 yaşından önce görülür. Postmenapozal kadınlardaki over neoplazmlarının %30'u malign iken premenapozal kadınlarda sadece %7'si maligndir.

Düşük malign potansiyelli tümörler borderline tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. Borderline tümörler genellikle tanı anında overler ile sınırlıdır, premenopozal kadınlarda görülür ve çok iyi prognoza sahiptirler. En sık olarak 30 ve 50 yaşları arasında teşhis edilir, ortalama yaş 46'dır [54]. Nadiren borderline tümörlerde de implantlar görülebilmektedir. Bu implantlar invaziv ve non-invaziv olarak iki gruba ayrılır. İnvaziv implantlar barsak obstrüksiyona, ölüme neden olabilir ve daha yüksek progresyon olasılığı ile ilişkilidir [60].

a) Seröz Karsinom:

En sık görülen histolojik tiptir. Sıklıkla 45-65 yaş arasında görülür. Bütün over kitlelerinin 1/3'ü ve bütün over kanserlerinin %70-80'i seröz tiptedir. Tuba epiteline benzer kolumnar silyalı epitelden oluşur. Düşük dereceli seröz karsinomlarda papiller ve glandüler yapılar baskınken, kötü diferansiye tümörler sert hücre tabakaları, belirgin atipi, nükleol belirginliği, çekirdek pleomorfizmi ve yüksek mitotik aktivite ile karakterizedir. Stromal invazyon mevcuttur. Psammom cisimcikleri %80'ninde izlenir. Psammom cisimcikleri iyi prognozla ilişkilidir ve primer odakta bulunurken metastaz bölgesinde bulunmazlar. En sık bilateralite gösteren epitelyal over tümörüdür. Çoğunda BRCA 1, BRCA 2 ve p53 genlerinde anormallik vardır. Platin bazlı kemoterapiye cevabı yüksek, prognozu kötüdür.

EPİTELİYAL OVER KANSERLERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMASI		
HİSTOLOJİK TİP / GÖRÜLME SIKLIĞI		HÜCRESEL TİP
1. SERÖZ %75-80		ENDOSALPİNGEAL
A. Benign B. Borderline C. Malign		
2. MÜSİNÖZ %5		İNTESTİNAL, ENDOSERVİKAL
A. Benign B. Borderline C. Malign		
3. ENDOMETRİOİD %10		ENDOMETRİYAL
A. Benign B. Borderline C. Malign		
4. BERRAK HÜCRELİ %5		MÜLLERİYAN
A. Benign B. Borderline C. Malign		
5. BRENNER < %1		TRANSİZYONEL
A. Benign B. Borderline C. Malign		
6. MİKST EPİTELİYAL		MİKST
A. Benign B. Borderline C. Malign		
7. ÜNDİFERANSİYE < %1		ANAPLASTİK OLABİLİR
8. SINIFLANDIRILMAMIŞ		MEZOTELYOMA, diğer

Tablo 3. Epitelyal Over Kanserlerinin Histolojik Sınıflandırması

b) Müsinöz Karsinom:

Vakaların %95-%98 inde overe sınırlı ve genellikle unilateral tümörlerdir. KRAS mutasyonu görülür. Bu tümörler müsin salgılayan epitel ile döşeli kistlerden oluşur. Tüm abdominal kaviteyi dolduracak kadar anormal boyutlara ulaşabilirler. İntestinal tip hücreler ve goblet hücreleri içerdiğinden gastroentestineal sistem kanserleri ile karışır. Primer odak over veya appendikstir. Bu nedenle tüm hastalara rutin appendektomi yapılmalıdır. İntraperitoneal yayılım göstermelerine psödomiksoma peritonei denir. Temel sorun metastatik tümörler ile ayırıcı tanıdır. Tümörün bileteral olması, 10 cm'den küçük olması, yüzey tutulumunun izlenmesi, destrüktif stromal invazyon, nodüler büyüme paterni, taşlı yüzük hücreleri ve lenfovasküler invazyon olması metastaz lehine bulgulardır. Platin bazlı kemoterapiye cevabı düşük, prognozu iyidir.

c) Endometrioid Karsinom:

Endometrium benzeri yapılardan oluşur. PTEN ve CTNNB-1 gen mutasyonu izlenebilir. Sıklıkla unilateraldir. Endometrium kanseri ile en sık birliktelik gösteren over tümörüdür. Birliktelik sıklığı yaklaşık %15- 20 civarındadır. FIGO Evre 1'de en sık görülen tümördür. Overe metastaz yapan endometrium kanserlerine göre multifokal kanser varlığı daha iyi prognozludur. Multifokal kanser tanısı konması oldukça önemlidir çünkü metastatik hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %30-40 iken multifokal hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %75- 80'dir. Endometrial ve ovaryan tümörün histolojik görünümü farklı olduğunda büyük ihtimalle iki ayrı primer lezyondur. İki tümör benzer göründüklerinde ise; iyi diferansiye ve sadece yüzeyel invazyon varlığı yine ayrı primer tümörü düşündürür. Platin bazlı kemoterapiye cevabı yüksek, prognozu iyidir.

d) Berrak Hücreli Karsinom

Sıklıkla evre 3 kanserlerdir. KRAS, PTEN, PIK3CA gen mutasyonu izlenir. Tümör berrak hücrelerden, çekirdeği sitoplazma üst sınırına yakın olan kabara çivisi hücrelerinden oluşur. Uzun berrak hücreler bol berrak veya vakuollü sitoplazma, hiperkromatik irregüler nükleus ve değişik ölçülerde nükleoluslara sahiptirler. Fokal endometriois alanları sık görülür, mikst berrak hücre ve endometrioid karsinom görülebilir. %50 endometriois ile birliktedir. Erken dönemde metastaz yapan, agresif, en kötü prognozlu tümörlerdir. Platin bazlı kemoterapiye cevabı düşüktür.

e) Transizyonel Hücreli Karsinom

Tanımlanabilen bir Brenner tümörü olmadan mesanenin transizyonel hücreli karsinomunu andıran primer over karsinomudur. Histolojisinde kahve çekirdeği hücreleri ve Walthard adacıkları görülür. Hastalık overle sınırlı ise prognoz iyidir. Ancak genelde hastalık ileri evrelerde tanı almaktadır. Daha agresif olmalarına rağmen kemoterapi yanıtı en iyi olan indifferansiye over kanseridir.

f) Peritoneal Karsinomlar:

Epitelyal over kanserlerinin aslında %15'ten fazlası primer peritoneal karsinomdur, pelvik veya abdominal peritondan de novo olarak oluşmaktadır. Histolojik olarak seröz over tümörlerinden ayırt edilemezler. Overler hiç tutulmamış veya minimal tutulmuştur. Çoğu orta veya kötü diferansiye seröz over karsinomu görünümüne sahiptir, endometrioid karsinom daha az görülür. Peritoneal karsinom klinik olarak over veya tuba kanseri ile aynı şekilde düşünülmelidir. Overlerin yüzeyinde mikroskobik veya küçük makroskopik kanser ve üst abdomende özellikle omentumda yaygın hastalık olabilir. En sık tutulum yerleri sakrouterin ligament, pelvik periton ve omentumdur.

g) Mezotelyomalar:

Peritoneal malign mezotelyomalar; epitelyal, sarkomatöz veya bifazik olabilirler. Asbest maruziyeti ile ilişkili değildir. Multiple intraperitoneal kitleler şeklinde görülüp tüm peritonu kaplarlar. Benign nedenlerle yapılan histerektomi ve salpingo-ooferektomi sonrasında da gelişebilirler.

2. Epitelyal Over Kanserinde Tarama:

Over kanseri için bir tarama protokolünün, en az %10'luk bir tahmin değerine sahip olması gerekmektedir (yani, 1 over kanseri tanısı koymak için yapılması gereken gereksiz prosedür sayısı 9 sağlıklı kadını geçmemelidir). 50 yaşın üzerindeki tüm kadınları hedefleyen bir tarama programı, yüzde 10'luk bir pozitif tahmin değeri elde etmek için en az %99.6 spesifitede ve %80 sensitivitede olmalıdır [61]. Tarama amacıyla değerlendirilen testler; CA 125 tümör belirteci, diğer serolojik belirteçler, ultrasonografi ve bu modalitelerin kombinasyonlarını (multimodal tarama [MMT]) içerir.

a) Kanser Antijeni (CA) 125

Over kanseri taraması için en çok incelenen serum belirteci CA 125 glikoprotein antijeninin serum konsantrasyon ölçümüdür [62]. Serum CA 125 değerleri, erken evre hastalığı

olan kadınların yaklaşık %50'sinde ve ileri evre olan kadınların %80'inde artmaktadır, bununla birlikte spesifitesi sınırlıdır, CA 125 seviyeleri, sağlıklı kadınların yaklaşık yüzde 1'inde yükselir ve adet döngüsü sırasında dalgalanır [63]. Over kanseri dışında başka benign ve malign durumlarda da artabilir. Örneğin endometriozis, uterin leiomyom, asitli veya asitsiz siroz, pelvik enflamatuvar hastalık; endometrium, meme, akciğer ve pankreas kanserleri, herhangi bir sebepten dolayı plevrada veya peritonda sıvı varlığında artabilir.

Yapılan prospektif bir çalışmada, CA 125 konsantrasyonunun asemptomatik postmenopozal kadınlarda >30 Unit/mL olması over kanseri riskinin güçlü bir belirleyicisi olarak bulunmuştur [64].

Over kanseri taraması için CA 125 kullanılmasında genellikle postmenopozal döneme odaklanılmıştır. Çünkü postmenopozal dönemde adet döngüsüne bağlı ortaya çıkabilecek dalgalanmalar yoktur ayrıca premenopozal dönemde daha sık görülen ve CA 125 değerinin yüksek çıkmasına sebep olan benign jinekolojik durumların sıklığı azalmıştır [65].

İsveç ve İngiltere'de yapılan üç büyük tarama çalışması, postmenopozal kadınlarda ovaryan neoplazmların saptanması için tek bir CA 125 düzeyinin spesifitesinin %98,6'dan %99,4'e kadar değiştiğini, pozitif prediktif değerinin ise % 3 ile kabul edilemez derecede düşük olduğunu gösterdi [66].

b) Diğer tümör belirteçleri

İnsan Epididim Proteini 4 (HE4), over kanseri vakaları ile sağlıklı vakaların karşılaştırılmasında CA 125'e benzer bir duyarlılığa sahipken benign jinekolojik hastalığa sahip vakalar ile over kanseri vakaları karşılaştırıldığında daha yüksek bir duyarlılığa sahip gibi görünmektedir [67].

Pelvik kitleli 531 kadında yapılan bir çalışmada, HE4+CA 125 birlikte kullanılarak yüksek riskli epitelyal over kanseri vakalarının %93,8'i doğru bir şekilde saptanmıştır [68]. Amerika'da over kanseri nüksünü veya progresyonunu izlemek için onaylanmıştır, ancak tarama için uygun değildir.

c) Over kanseri semptom indeksi

Goff ve arkadaşları over kanseri semptom indeksi geliştirmiş olup 1 yıldır var olan ve ayda 12 günden uzun süren; pelvik/abdominal ağrı, işeme sıklığında artış/ani işeme hissi, abdominal şişkinlik hissi, iştahsızlık/erken doyma semptomlarını over kanseri ile

ilişkilendirmiştir. Bu indeksin sensitivitesi erken evre over kanserinde %56.7, ileri evre over kanserinde ise %79.5 olduğunu belirtmiştir [69].

Over kanseri için yüksek riskli 254 sağlıklı kadın ve over kanseri olan 75 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, semptom indeksi+CA 125 kombinasyonunun, yalnızca CA 125 kullanılan gruba göre daha fazla sayıda kansere işaret ettiği gösterilmiştir [70]. Bununla birlikte, over kanseri bulunmayan yüksek riskli grubun %12'sinde semptom indeksi pozitif bulunmuştur bu nedenle özgüllük düşüktür.

d) Ultrason (USG)

Transabdominal ve transvajinal USG (TVUSG), over kanseri için potansiyel birinci basamak tarama yöntemleri olarak değerlendirilmiştir. TVUSG, overlerin daha iyi görüntülenmesini sağlar. Overlerin volüm olarak üst limitleri premenapozal dönemde 20 cc postmenapozal 10 cc olarak belirtilmiştir [71]. Ultrasonagrafik olarak malignite yönünde şüpheli kitleler genellikle solid, hiperekoik olmayan, içerisinde papiller yapılar içeren, düzensiz ve kalın duvarı olan, doppler USG'de içerisinde kan akımı izlenen, asit sıvısı var olan kitlelerdir. Peritoneal kitleleri USG ile görmek çok kolay değildir. USG tarama amaçlı yapılan çalışmalarda genellikle CA 125 ile kombine olarak kullanılmıştır.

e) Pelvik Muaye:

Over kanseri taraması için rutin pelvik muayene önerilmemektedir. Bimanuel muayene ile genellikle küçük pelvik kitleler ele gelmemektedir. Bimanuel muayenede yakalanan over kanserleri çoğunlukla ileri evre over kanseri olmaktadır.

f) Multi modal tarama (MMT)

Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over Kanseri Tarama Çalışmasında (PLCO) bir grup doktorları tarafından rutin takip edilen 55-74 yaş arası 68.557 adet postmenapozal kadınları, diğer grup yıllık CA 125 değeri+TVUSG ile over kanseri yönünden taranan kadınları içermektedir. Çalışmanın sonucunda tarama programı mortalitede bir azalma meydana getirmediği gibi bazı istenmeyen sonuçlarada sebep olmaktadır [65].

İngiltere Over Kanseri Tarama Birliği Çalışması (UKCTOCS), over kanseri taraması için yapılmış en geniş popülasyona sahip çalışmadır. 50-74 yaş arası 202.638 postmenapozal kadın; 1. Tarama yapılmayan, 2. Yıllık TVUSG ile taranan, 3. Önce CA 125 bakılıp anormallik varsa TVUSG yapılan (MMS) olmak üzere gruplara ayrılmıştır. 11 yıllık çalışma sonucunda over kanserine bağlı ölümler 1. grupta en fazla bulunmuştur. Taramaya başladıktan sonra bir yıl içerisinde EOK tanısı için sensitivite değerleri; MMT grubunda %84 (237

EOK'nin 199 tanesinde), TVUSG grubunda ise %73 (221 EOK'nin 161 tanesinde) olarak saptanmıştır. MMT grubunda 16 primer peritoneal kanser (PPK) hastasının 13 tanesi (%81) tespit edilebilirken TVUSG grubunda 10 PPK vakasından 3 tanesi (%33) tespit edilebilmiştir. Bu çalışmadan çıkarılan en önemli sonuç, over kanseri tarama programlarına bağlı mortalite düşüşlerinin ancak uzun süreli takiplerin ardından elde edilebileceğidir. İlk 7 yıllık takipte gruplar arasında herhangi bir mortalite farkı oluşmazken 7-14 yıl arasında tarama gruplarıyla kontrol grupları arasında fark oluşmaya başlamış ancak hala istenilen mortalite düşüş oranlarına ulaşılamamıştır. 1 kadının over kanserinden ölmesini engellemek için 641 kadını 14 yıl boyunca yıllık taramak gerekmektedir [72].

Japonya'da yapılan bir çalışmada; 9 yıl boyunca TVUSG+CA125 tarama grubu ile rutin kontrole giden grup karşılaştırılmış olup over kanserini erken tanıma konusunda her iki grup arasında bir fark bulunmamıştır [73].

Sonuç olarak, over kanseri hastalarında erken tanı, yaşam süresi için çok önemli bir faktördür, ama tanısı genellikle ileri evrelerde konulabilmektedir. Hereditör kanser sendromları over kanseri için yüksek risklidir ve tarama programına almak akıllıcadır [64].

The US Preventive Services Task Force (USPSTF), 2018 yılında yayınladığı tavsiye bildirisinde, over kanseri için yüksek riskli kalıtsal sendromları olmayan, asemptomatik kişilerde over kanseri için tarama yapılmaması yönündeki kararını devam ettirmektedir [64].

3. Epitelyal Over Kanseri Tanı

a) Fizik Muayene:

Pelvik bölgede solid, nodüler ve fiks kitle palpe edilmesi malignite açısından önemli bulgulardır. Yine de benign kitlelerden ayırt etmek için spesifik bir muayene bulgusu yoktur. Ayrıca tüm abdomene yayılan dev kitleler daha çok benign ya da borderline kitlelerdir. Pelvik kitleye eşlik eden asit varlığı aksi ispat edilene kadar over kanseri düşündürmelidir.

b) Laboratuvar:

Tümörden salgılanan vazopressin benzeri hormon nedeniyle hiponatremi de saptanabilir. CA 125 glikoprotein antijeni, over kanserlerinin %85-90'ını oluşturan epitelyal over tümörleri için en sık ölçülen tümör biyomarkıdır [74]. İleri evredeki over kanseri hastalarının %80'inden fazlasında, erken evredeki over kanserlerinde ise %50'sinde CA 125

yükseldiği tespit edilmiştir. Ancak, CA 125 hem normal fizyolojik koşullarda hem de diğer malignitelerde artabilmektedir, Bu yüzden CA 125'in özgüllüğü ve duyarlılığı zayıftır [75].

Bir başka marker olan insan epididimal proteini (HE4) son dönemde tanımlanmış ve over kanserleri hastalarda kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır [76]. Kolon kanserlerinin adneksiyal metastazını ekarte etmek için CEA, diğer over kaynaklı tümörleri ekarte etmek için inhibin, LDH, HCG, AFP bakılabilir.

c) Görüntüleme:

Jinekolojik onkolojide primer görüntüleme yöntemi USG'dir. Genellikle malign kitleler USG'de multilobüle, kalın septalı, hiperekojen, papiller projeksiyonlar ve neovaskülarizasyon gösteren kitleler olarak saptanırlar. Kitle pelvisin dışına taşmışsa USG'nin kullanışlılığı azalır ve daha ileri görüntüleme gerekebilir. MR, BT ve 18F-FDG PET/BT bu amaçla kullanılabilir.

(1) BT:

Over tümörleri tanı anında çoğunlukla 4-5 cm'den büyük olurlar. BT'de kompleks, kistik-solid ve multiloküle kitle şeklindedirler. Solid komponentlerinde kontrastlanma izlenir. Seröz over kanserleri için karakteristik kalsifikasyonlar olan psammom cisimcikleri en iyi BT ile ve ancak %12 oranında görüntülenebilmektedirler. Müsinöz kanserlerde ise abdominal ve pelvik yüzeylerde müsin içeren implantlar olabilir ve bunlar BT'de yüksek dansitede izlenirler ve diğer sıvılardan kolaylıkla ayırtedilebilirler. Endometrioma içerisinde kontrast tutan mural nodül bulunması olasılıkla malignite bulgusudur. Büyük boyutlu endometriomalar BT'de over kanserlerini taklit edebilirler. Berrak hücreli karsinom sıklıkla bir veya daha fazla solid, belili kontrast tutan mural nodül içeren uniloküle veya multiloküle kist olarak görüntülenir [77].

(2) MR:

Over kanserinde kitlenin karakterizasyonu ve evreleme amacıyla kullanılabilir [78]. Kan, yağ dokusu, fibroitik doku ayrımı ve solid-kistik ayrımı yapılabilmektedir [79]. Klinik olarak veya ultrasonografi ile saptanan kompleks ovaryan kitlelerin malignite tanısında MR'ın doğruluk oranı %91 olarak bulunmuştur. Peritoneal implantların saptanmasında ve abdominal evrelemenin yapılmasında MR ile BT arasında önemli bir fark bulunmamaktadır. Lenf nodu metastazının değerlendirilmesinde BT ve MR benzer duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir [80].

(3) 18F-FDG PET/BT:

Primer over kanserinin tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü pek çok çalışmada %90 ve üzerinde bulunmuştur [81]. Asemptomatik adneksiyal kitlesi olan hasta grubunda USG, MR, 18F-FDG PET/BT sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla 18F-FDG PET/BT için %58 ve %76, USG için %92 ve %60, MR için %83 ve %84 bulunmuş olup her üç yöntem kullanıldığında değerler %92 ve %85'e yükselmiştir [82]. Dolayısıyla adneksial kitlelerin ayırıcı tanısında değişik görüntüleme modalitelerinin birlikte kullanımının en iyi sonucu vereceği bildirilmektedir. 18F-FDG PET/BT görüntüleme her ne kadar makroskopik hastalığı belirleme de başarılı sonuçlar verse de mikroskopik hastalığı belirlemede başarısı sınırlıdır. Zaten günümüzde kullanılan görüntüleme yöntemleri ile erken dönem düşük tümör yüklü over kanserinin tanısı güvenilir değildir [83].

Over kanserinde nüks belirlemede önceki yıllarda doğrudan second-look cerrahi tercih edilirken, bu işlemin sağkalıma herhangi bir etkisi olmadığı gösterildikten sonra cerrahi öncesi değerlendirmede günümüzde pek çok merkezde USG, BT ve MR ile birlikte başta CA 125 olmak üzere serum tümör belirteç düzeyleri değerlendirilmektedir. Over kanserinde nüksün en sık görüldüğü periton, lenf nodları ve karaciğerde BT, MR ve USG'nin duyarlılık ve özgüllüklerinin araştırıldığı bazı çalışmalarda her üç yöntemin de duyarlılığının %50'den yüksek olmadığı bildirilmiştir. BT ve MR nüksleri belirlemede daha başarılı olmakla birlikte, boyutu 2 cm'den küçük nükslerin saptanmasında tüm modaliteden sınırlı başarı göstermektedir [83]. Over kanserinde nüks saptamada 18F-FDG PET/BT çok yararlı bir görüntüleme olmakla birlikte negatif 18F-FDG PET/BT sonucunun küçük hacimli hastalığı ekarte ettiremeyeceği kabul edilmektedir. 18F-FDG PET/BT primer hastalığın tesbitinde duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmakla birlikte nüksü saptamada %97 duyarlılıkla ultrasonografi ve BT'ye üstündür.

d) Parasentez-Biyopsi:

Pelvik kitle ile beraber asit varlığı aksi kanıtlanana kadar over kanseri olarak kabul edilir. Bu durumda parasentez yapılmasına gerek yoktur. Üstelik bu işlem trokar giriş bölgesinde metastaza yol açabilir. Ancak pelvik kitle olmaksızın asit varlığında tanısall amaçlı parasentez yapılabilir. Over kanserinde biyopsi çoğunlukla tümör dokusundan yapılır. Bu yöntem genellikle ileri evredeki kanser hastalarında kullanılır çünkü biyopsi ile kanserin yayılma olasılığı mevcuttur [84].

4. Epitelyal Over Kanserinde Prognostik Faktörler

Tedavi sonrası hastaların sağkalım sürelerini etkileyen faktörler prognostik faktörler olarak adlandırılırlar ve bunlar patolojik, biyolojik ve klinik faktörlerdir.

a) Patolojik Faktörler

Tümörün morfolojisi ve histopatolojik özellikleri sağkalım üzerine etkilidir. 506 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada evre 1 ve 2 epitelyal over kanserinde histolojik tipin prognozu etkilemediği belirtilmiştir [85]. Aynı ekibin farklı bir çalışmasında evre 3 hastalarda berrak hücreli ve müsinöz histolojinin diğer histolojik tiplere göre daha kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir [85]. Histolojik grade prognoz açısından önemlidir, iyi diferansiye grade 1 olgularda prognoz daha iyi iken, diferansiasyon derecesi azaldıkça prognoz kötüleşir.

b) Biyolojik Faktörler

Üzerinde en çok durulan faktör DNA ploidisidir. Yapılan çalışmalarda erken evre kanserlerin daha çok diploid, ileri evrelerin ise anöploid olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diploid tümörlerde ortalama sağkalım daha uzun bulunmuştur. Anöploidi bağımsız prognostik faktördür ve sağkalımın önemli bir belirleyicisidir [86].

c) Klinik Faktörler

Epitelyal over kanserlerinde prognozu etkileyen en önemli etken evredir. Evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır. FIGO verilerine göre evre 1 hastalıkta 5 yıllık sağkalım %86 iken evre 4'te bu %19 a kadar düşmektedir [87]. Genç hastaların prognozu daha iyi olmaktadır. Genç hastalarda görülen over kanserleri daha erken evrede olmaya ve daha iyi diferansiye olmaya meyillidir, hasta performansı daha iyi olduğundan agresif kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedirler. Bu nedenlerle genç hastalarda ortalama sağ kalım daha uzundur [88]. Primer sitoredüktif cerrahi sonrası rezidü tümör hacmi sağkalım açısından önem taşımaktadır. Tüm metastatik tümör odaklarını çıkarmak mümkün değilse amaç mümkün olduğunca tümör yükünü azaltmak olmalıdır. Gözle görülür tümör kalmaması maksimal, 1 cm'den küçük tümör odaklarının kalması optimal, 1 cm'den büyük odakların kalması suboptimal sitoredüksiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak çalışmalarda 0,1-1 cm arasında rezidü tümörü olanlarla 1 cm'den büyük rezidü tümörü olanlar arasında sağkalım açısından az bir fark olması nedeni ile optimal debulking tanımını ' hiç tümör kalmaması' olarak tanımlayan otörlerin sayısını arttırmaktadır [89].

5. Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Epitelyal over kanseri tedavisinin temelini primer sitoredüksiyon ve platin bazlı kemoterapi oluşturmaktadır. Erken evre hastalarda bu kolayca sağlanabilse de bazı ileri evre hastalarda ve performansı kötü hastalarda NAKT alternatif tedavi şekli olarak görülmektedir. Sitoredüksiyonun over kanseri tedavisindeki yeri ilk olarak 1934 yılında Meigs tarafından ortaya konulmuş ve ardından sitoredüksiyonun yaşam süresi üzerine olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır [90]. Optimal sitoredüksiyon ile amaçlanan temelde kemoterapinin etkinliğini arttırmaktır. Tümör yükü azaltılarak tümörün yol açtığı asit ve rahatsızlığı gidermek, zayıf perfüze olan anoksik alanlardaki tümörü ortadan kaldırarak kemoterapi duyarlılığını arttırmak, sitoredüksiyon sonrası geride kalan tümör dokusunda daha az genetik mutasyon olması ve kemoterapi direnci gelişme riskinin azalması, tümör yükünün azalmasıyla daha az dozda kemoterapiye ihtiyaç duyulacak olması sitoredüksiyonla elde edilen faydalar olarak sıralanmaktadır [91]. Optimal sitoredüksiyonda amaç yukarıda belirtilen hedeflere ulaşmak için görünür tüm tümör ve metastatik odakları çıkarmaktır. Bunu sağlamak için orta hat veya paramedyan abdominal insizyon önerilir. Kitle mümkünse intakt çıkarılmalı ve frozen section çalışılmalıdır. Standart evreleme cerrahisinde yer alan sitolojik örnekleme yapılmalı, serbest sıvı yoksa batin 50-100 ml salin ile yıkanıp yıkantı sıvısı alınmalıdır. Tüm intraabdominal yüzeyler ve organlar saat yönünde sistematik olarak explore edilmelidir. Ekstrafasyal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu, infrakolik omentektomi, tüm şüpheli alanlardan ya da peritoneal yüzeydeki yapışıklıklardan biyopsi alınmalıdır. Diyaframdan sürüntü yapılarak örneklenmelidir. Ek olarak metastaz içeren tüm odaklar çıkarılmalıdır. Metastaz izlenmesi halinde total omentektomi, splenektomi, barsak rezeksiyonu, diyafragma stripping ve VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery) da optimal primer sitoredüksiyon kapsamına girmektedir. Evre 1 ve 2 gibi görünen epitelyal over kanserli 10 hastanın 3'ünde pelvik bölgede sınırlı olduğu düşünülen tümörün üst abdomen ya da retroperitoneal lenf nongrularına okült metastaz yaptığı görülmüştür [92]. Evre 1 ve 2 olduğu düşünülen 100 hastayı içeren bir çalışmada başlangıçta evre 1 olduğu düşünülen hastaların %28'nin evresi artmış ve evre 2 hastalığı olduğu düşünülenlerin %43'nün daha ileri lezyonlarının olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, histolojik grade, okült metastazların önemli bir belirleyici olarak tanımlanmıştır [93]. Optimal sitoredüksiyonun yapılabilirliği, işlemin yapıldığı merkezin ve cerrahın tecrübesiyle doğrudan ilişkilidir. Aynı merkezde tecrübe arttıkça optimal sitoredüksiyon başarı oranları değişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda ileri evre over kanserinde optimal sitoredüksiyona ulaşma oranı %43-90 arasında değişmektedir [94].

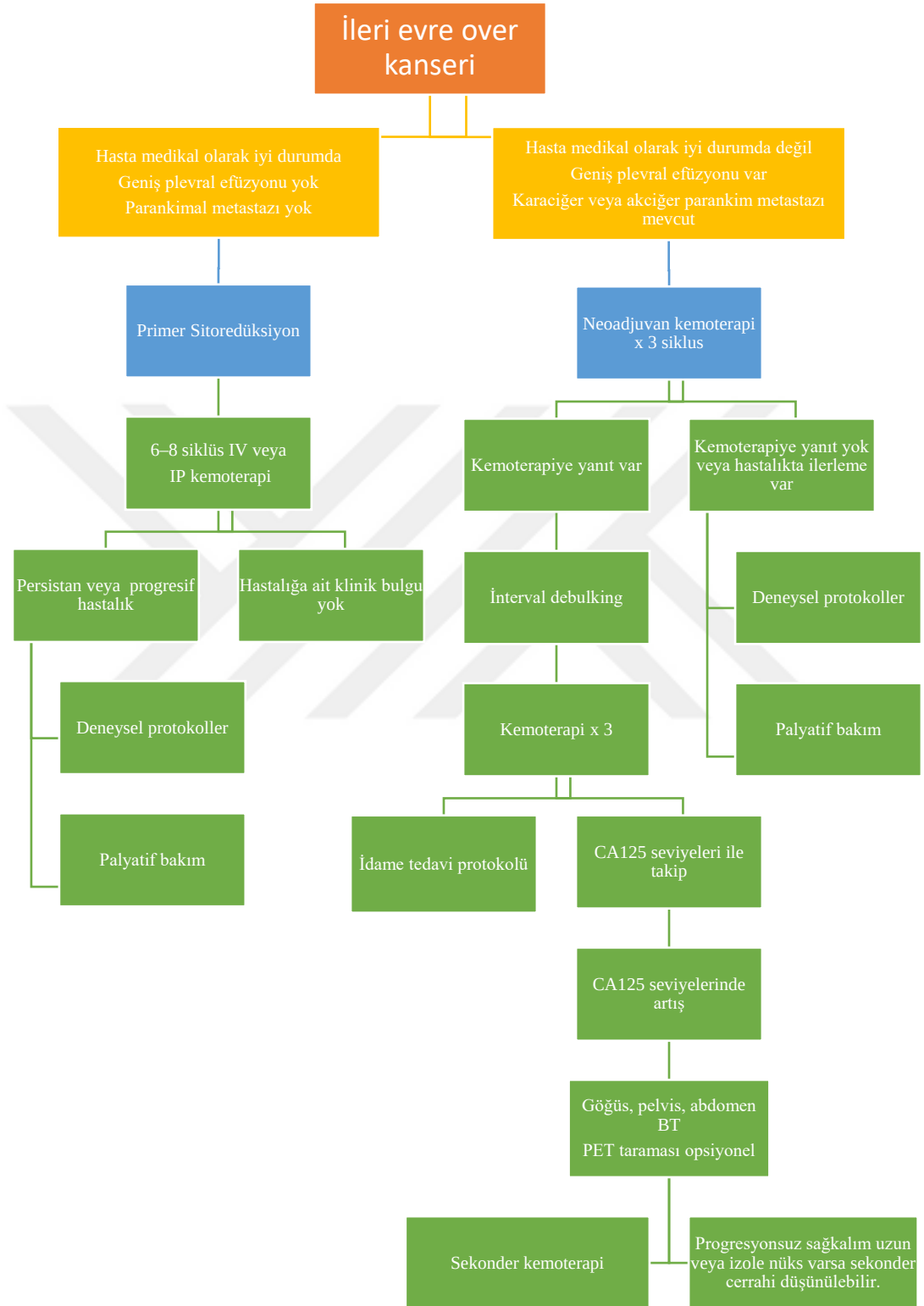
a) Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Tümör saptandığında kitle cerrahi olarak çıkarılmalı ve uygun evreleme cerrahisi yapılmalıdır. Görüntüleme ve fizik muayenede farkedilmemiş metastazlar olabileceğinden üst karın eksplorasyonunu da sağlayacak şekilde cerrahi insizyon yapılmalıdır. Tüm peritoneal ve retroperitoneal alanların eksplorasyonu (barsak yüzeyleri ve mezoları dahil) sağlanmalı, sitolojik örnek alınmalı, asit yoksa 50-100 cc serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra batin yıkantı sıvısı alınmalıdır. Tüm karın içi organlar metastaz açısından değerlendirilmeli ve peritoneal yüzeylerden (hipervasküler alanlar, dens adezyonlar, douglas boşluğu peritonu, mesane peritonu, parakolik alanlar ve diyafragma altı) biyopsi alınmalıdır. Total histerektomi, karşı adneksin de çıkarılması (fertilite korunmayacaksa), infrakolik omentektomi, pelvik paraaortik lenfadenektomi ya da örnekleme yapılmalıdır.

Evre 1A grade 1-2 olan, fertilitésinin korunmasını arzulayan, genç, yakın takip imkanı olan hastalarda uterus ve karşı over korunabilir. Bu hastalar rutin pelvik muayene ve serum CA125 düzeyleriyle birlikte dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Doğurganlığın tamamlanmasıyla birlikte uterus ve diğer over çıkarılmalıdır. Young ve arkadaşlarının yaptığı iki randomize prospektif çalışmaya göre evre 1A/1B grade1-2 hastalar için kemoterapi ve radyoterapi gibi ek tedaviler gereksizdir [95] [93]. Bazen tümörün tek overde sınırlı olarak görüldüğü vakaların bir kısmı cerrahi evreleme sonucunda daha ileri evre olarak tanı almaktadır. Makroskopik olarak normal görünen omentumda patolojik inceleme sonucunda %22 oranında invazyon saptandığı bildirilmiştir [96]. Lenfatik yayılım ile pelvik lenf nodlarında %15, paraaortik lenf nodlarında %5 hastalık bulunmuştur [97].

Evre 1 olup kötü diferansiye hastalığı olan veya asit/peritoneal yıkama sıvısında malign hücreler bulunan hastalar ile evre 2 hastalar yüksek riskli gruptur ve tam cerrahi evreleme yapılmalıdır, sonrasında platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Bu hastalara 3 ya da 6 kür karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi verilmektedir.

b) İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi



Şekil 3. İleri evre epitelyal over kanserinde tedavi şeması

Over kanserli hastaların büyük bir kısmı tanı anında evre 3-4 seviyesinde ileri evre hastalığa sahiptir. Bu hastalar medikal olarak stabilse ideal tedavi primer sitoredüktif cerrahidir. Sitoredüktif cerrahinin temel amacı primer kanserin ve mümkünse metastatik odakların tamamen çıkarılmasıdır. Sitoredüktif cerrahi sonrası rezidü tümör miktarı sağkalımla ters orantı göstermektedir [98]. Sitoredüktif cerrahi, total abdominal histerektomi ve biletaral salpingo-ooferektomi, total omentektomi (İlerlemiş epitelyal over kanseri sıklıkla omentumu tamamen doldurur ve omantel kek oluşturur), peritoneal yüzeylere yerleşmiş diğer büyük tümör kitlelerin çıkarılması ve barsak yüzeyindeki metastatik lezyonların rezeksiyonunu içerir. Sıklıkla primer tümörün ve omental kekin çıkarılması ile asit kaybolacaktır. Büyük bulky tümörler zayıf vaskülarize alanlar içerir ve bu bölgede kemoterapötiklerin suboptimal konsantrasyonlarda olmasına neden olur, aynı zamanda yetersiz oksijene alanlardır ve radyoterapi de daha az etkili olur. Bulky tümörün çıkarılması ile radyoterapi ve kemoterapiye dirençli kısım ortadan kalkmış olur.

Tüm metastazların çıkarılması mümkün değilse amaç, optimal düzeyde tümör yükünü küçültmek olmalıdır. Hacker ve Berek <5 mm rezidüel lezyonu kalan hastalarda ortalama sağkalımı 40 ay, lezyonları 0.5-1.5 cm olanlarda 18 ay ve 1.5 cm'den büyük olanlarda ise 6 ay olarak bulmuştur. Yaygın karsinomatazis, asit varlığı ve kötü tümör grade'i varlığında hastalık 5 mm'den küçük de olsa sağ kalım kötüdür [99].

Primer sitoredüktif cerrahi uzun yıllar optimal ve suboptimal sitoredüksiyon olarak sınıflandırıldı, ancak bu değerlendirme tamamen subjektif olduğundan sıklıkla tam doğru değildi [100]. Yapılan çalışmalarda sağkalım oranlarının 0,1-1 cm rezidü tümörü kalanlarda, 1 cm'den fazla rezidü tümörü kalanlardan bir miktar daha iyi olduğu, ancak rezidü tümör kalmayanlarda çok daha iyi olduğu gösterilmiştir [101]. Bu bulgular ve bunu destekleyen diğer çalışmalar 'optimal sitoredüksiyonun' geride makroskopik tümör kalmaması olarak tanımlanması gerektiğini ifade etmişlerdir [89].

Metastatik tümörün rezeke edilebilmesi genellikle hastalığın konumuna bağlıdır. Diyafram üzerinde, karaciğer parankiminde, incebarsak mezenterinin tabanı boyunca, omentum minusta veya porta hepatiste yaygın hastalık varsa optimal sitoredüksiyon güçtür. Primer tümör ve metastatik hastalığın yaygınlığını anlamak için peritoneal kavite ve retroperiton gözlenmeli ve palpe edilmelidir. Optimal durumun elde edilemeyeceği düşünülüyorsa barsak obstrüksiyonu haricinde geniş barsak ve ürolojik rezeksiyon endike

değildir. Abdominal metasizislerin tamamı veya büyük kısmı çıkarılabilecek ve optimal hastalık kalacaksa fokal rezeksiyon yapılabilir.

Primer siterodüktif cerrahinin öneminin gösteren prospektif randomize çalışma bulunmasa da retrospektif çalışmalara bakıldığında; ileri evre over kanseri nedeni ile sitoredüktif cerrahi uygulanan 81 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada debulking cerrahisi ne kadar geniş uygulanırsa sağkalımın o kadar arttığı gösterilmiştir. Sitoredüksiyondaki her %10'luk artış, ortalama sağkalımda %5.5 artışa denk gelmektedir [98]. Sitoredüksiyonu %75'ten fazla yapılan hastalarda ortalama sağkalım 33.9 ay iken, sitoredüksiyonu %75'ten az yapılanlarda 22.7 aydır.

Bazı hastalar gerek kişinin klinik durumu gerekse tümörün çıkarılabilir olmaması nedeniyle sitoredüktif cerrahi için uygun olmayabilir. Bu durumda ikinci bir seçenek olarak bu hastalara cerrahi öncesi NAKT verilebilir.

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) tarafından interval sitoredüktif cerrahi ile ilgili yapılan randomize prospektif bir çalışmada ilk operasyonda sitoredüktif cerrahi ile suboptimal sitoredüksiyon sağlanan hastalara 3 siklus platin kombinasyon kemoterapisi verildikten sonra interval debulking uygulanmış ve uygulanmamış hastalar karşılaştırılmış, interval debulking kolunda mortalite %40'ın üzerinde azalmıştır. Oysa başka bir çalışmasında hastalara ilk operasyonda tümör rezeksiyonu için maksimal çaba harcanmış olup 3 kür kemoterapi sonrası bir gruba interval debulking cerrahisi yapılmış diğer gruba yapılmamış olup genel sağkalım açısından fark görülmemiştir [102]. Bu nedenle ileri evre over kanserli hastalar şartlar uygun olduğu takdirde primer cerrahi için bu konuda özelleşmiş kurumlara refere edilmeli ve mümkün olduğunca tam bir sitoredüksiyona ulaşmak için her türlü çaba gösterilmelidir.

Epitelial over kanserli hastalarda ya ilk teşhiste ya da rekürren hastalıkta intestinal obstrüksiyon sıklıkla gelişir. Obstrüksiyon mekanik blokaja veya karsinomatöz ileusa bağlı olabilir. İlk tanı sırasında görülürse düzeltilebilir ancak rekürren hastalıkta karar vermek daha zordur. Rekürren hastalıkta multiple obstrüksiyonlar sık görülür, bu durumda rezeksiyon yerine intestinal by-pass ve/veya kolostomi yapılmalıdır.

Beklenen yaşam süresi kısa (iki aydan az) olan hastalarda cerrahi yaklaşım endike değildir. Rekürren over kanserli hastaların çoğunda öncelikli yaklaşım; uygun radyolojik inceleme, hidrasyon, elektorilt bozukluğunun düzeltilmesi, parenteral destek ve gerekirse barsak tüpü olmalıdır.

Evre 1A grad 1 kanser dışında kemoterapi verilebilir. Primer sitoredüksiyon sonrasında hastalara platin bazlı kemoterapi verilmektedir Sıklıkla kullanılan kemoterapi rejimi 3-6 siklus Karboplatin+Paklitaksel kombinasyonudur.

Optimal cerrahi yapılan hastalara intravenöz (IV) karboplatin+paklitaksel ya da intraperitoneal (IP) sisplatin+paklitaksel kemoterapi seçeneği mevcuttur. Suboptimal cerrahi yapılan hastalarda ise IP kemoterapi bir seçenek değildir. Büyük tümöral kitleye IP kemoterapinin penetransı sınırlı olacağından bu seçenek sadece optimal cerrahi yapılan hastalarda kullanılabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda platin/taksan kombinasyonunun platin monoterapisine ve platin/taksan dışındaki kombinasyonlara göre sağkalımda daha üstün olduğu gösterilmiştir [103]. İleri evre over kanserlerinin çoğu 16 ay içinde nüks eder. Nüks eden over kanserlerinin tedaviye yanıtı farklılık göstermektedir. Primer platin bazlı kemoterapinin bitiminden hastalığın tekrarladığı zamana kadar geçen süre; “platinsiz aralık”tır. Bu sürenin 6 ay veya daha uzun olduğu hastalığın kemoterapiye duyarlı olduğu kabul edilir ve “platin duyarlı hastalık” olarak adlandırılır. Platinsiz aralık 6 aydan kısa ise hastalığın kemoterapiye dirençli olduğu kabul edilir ve “platin dirençli hastalık” olarak adlandırılır. Platin tedavisi sırasında hastalıkta progresyon olması “platin-refrakter hastalık” olarak adlandırılır [104]. Bu durumlarda tedavi değiştirilir veya doz artırılır.

Tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin kullanımı tedavi cevabına bağlıdır. Radyoterapi morbiditesi nedeni ile kullanılmamaktadır. Bevacizumab ise kullanılan monoklonal bir antikordur, platin duyarlı ve rezistan tümörlerde tedaviye yanıt oranı %16-22’dir. Primer sitoredüksiyona uygun olmayan, optimal cerrahi yapılamayacak, genel durum bozukluğu olan hastalara ise NAKT bir tedavi seçeneğidir. NAKT hastaya ilk sıra tedavi olarak kemoterapi vermeyi ifade eder. İlk cerrahi girişimde biyopsi yapıp ardından kemoterpi verilmesi de NAKT kapsamındadır. Burada amaç cerrahiye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve optimal sitoredüksiyona ulaşma ihtimalini arttırmaktır. Çalışmalarda NAKT’ın cerrahinin başarısını arttırdığı gösterilmiş; ancak sağkalımın primer cerrahi+adjuvan kemoterapi alan hastalarla benzer olduğu bulunmuştur [105] [106].

Makroskobik tümör kalmayacak şekilde optimal rezeksiyon yapılabilme oranları primer cerrahiden sonra %19 iken NAKT sonrası interval cerrahide %51 olarak bulundu, ancak

toplam sağkalım (29 ay primer cerrahi/30 ay NAKT) ve progresyonsuz sağkalım (her ikisinde de 12 ay) her iki grupta benzer bulundu [107].

Vergote ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam sağkalım Tablo 4'teki gibidir [108].

	Optimal (rezidüel tümör yok)	Suboptimal (rezidüel tümör 1-10 mm)	Diğer (rezidüel tümör > 10 mm)
Primer cerrahi+ kemoterapi sonrası sağkalım	45 ay	32 ay	26 ay
NAKT+İnterval cerrahi sonrası sağkalım	38 ay	27 ay	25 ay

Tablo 4. Primer cerrahi ve NAKT Toplam Sağkalım

Vergote ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada NAKT ve primer cerrahi karşılaştırıldığında; sağkalım, yan etki, yaşam kalitesi, postoperatif mortalite ve morbidite açısından fark izlenmemiş olup sonuçlar Tablo 5'teki gibidir [105].

Postoperatif mortalite ve morbidite	Primer Cerrahi sonrası grup	NAKT sonrası cerrahi yapılan grup
Postoperatif mortalite (<28 gün)	%2.5	%0.7
Postoperatif ateş(enfeksiyon)	%8.1	%1.7
Fistül (barsak/ genitoüriner)	%1.2/ %0.3	%0.3/ %0.6
Ameliyat süresi (dk)	180	180
Eritrosit transfizyonu	%51	%53
Kanama	%7.4	%4.1
Venöz komplikasyon	%2.6	%0

Tablo 5. NAKT ve Primer Cerrahi Sonuçlarının Karşılaştırılması

c) İleri Evre EOK Tedavisine Karar Vermede Leuven Kriterleri

European Organisation for Treatment and Research-Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) and the National Cancer Institute of Canada (NCIC) Evre 3C-4 kanseler için yaptığı randomize çalışma ile NAKT ve primer cerrahinin rolü konusunda pek çok tartışma ortaya çıkardı. Komplet makroskopik tümör rezeksiyonun bağımsız en önemli prognostik faktör olduğu gösterildi. EORTC 55971 çalışmasında <5 cm metastazı olan Evre 3C hastalarda toplam sağkalım primer cerrahi yapılan grupta NAKT'a göre daha fazla

bulunurken Evre 4 hastalarda NAKT alan grubun toplam sağkalımı primer cerrahi olanlarda daha fazla bulunmuştur. Evre 3C hastalarda eğer hiç rezidüel tümör kalmadan opere edilebileceği öngörülebiliyorsa primer cerrahi önerilirken Evre 4 hastalarının çoğuna (özellikle Leuven kriterlerini karşılayan) NAKT önerilmektedir [109]. Bu verilere bakılarak Evre 3C'de primer cerrahi Evre 4'de NAKT verilmesi gerekir demek yanlış olur çünkü tedavi rejimini seçmek FİGO evrelemesinden daha fazla faktöre bağlı bulunmuştur [109].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Evre 4 over kanseri için ön planda NAKT, Evre 3C over kanseri için rezidüel tümör kalmayacak şekilde sitoredüksiyon yapılabileceği öngörülyorsa primer cerrahi yapılması kararlaştırılmıştır [105] [107] [110].

Meyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Evre 3C olup NAKT alanların toplam sağkalımı primer cerrahi olan gruptan daha kısaydı ancak bu durum Evre 4 hastalar için geçerli değildi [110].

Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG) konferansında 23 üyeden 21'i EORTC55791 çalışmasında da olduğu gibi Evre 3C-4 over kanserli olup seçilmiş hastalarda NAKT'ın bir seçenek olabileceğini desteklemişlerdir ve optimal sitoredüksiyonu ise <0.5 cm rezidüel tümör kalması değil makroskopik rezidüel tümör kalmaması olarak tanımlanmıştır [111].

Karaciğer ve diğer solid organlarda, kemik ve plevrada metastaz saptanması durumunda sitoredüktif cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEK) düşüncesinden uzaklaşılır [112]. Son ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer parankim metastazı, ince barsak mezenter metastazı ve plevral effüzyon varlığı suboptimal rezeksiyon ile ilişkili bulmuştur [113].

Bunlara ek olarak optimal sitoredüksiyon olasılığını tespit etmek için Leuven kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 5). Bu kriterleri karşılayan hastalar NAKT'a yönlendirilirler. Bu durum hastaların sağkalımını azaltmazken interval cerrahide rezeksiyon oranlarını artırır.

LEUVEN KRİTERLERİ	
TANI	- Histopatolojik olarak tanımlanmış FIGO Evre IIIc-IV epitelyal over, tuba, periton kanseri veya CA 125 (KU/L) / CEA (ng/dl) oranı > 25 olan pelvik kiteli olgularda ince iğne aspirasyon biyopsi ile tanımlanmış karsinom hücreleri. - Eğer CA 125/ CEAoranı < 25 olursa primer mide, kolon veya meme kanserini dışlamak için görüntüleme veya endoskopi uygulanmalıdır
ABDOMİNAL METASTAZLAR	- Superior mezenterik arter tutulumu - İnce barsak mezenter kökünde diffüz derin infiltrasyon - Total gastrektomiye veya geniş bir ince barsak rezeksiyonu sonucu kısa barsak sendromuna neden olabilecek diffüz kısa barsak ve/veya mide karsinomatöz tutulumları - İntrahepatik metastazlar - Duodenum ve/veya pancreas ve/veya hepatoduodenal ligamentteki, trunkus çöliakus veya porta hepatis arkası büyük damar tutulumları
ABDOMEN DIŞI METASTAZLAR	- Aşağıdaki durumlar dışında - Rezeke edilebilir inguinal metastazlar - Tek rezeke edilebilen retrokrural veya parakardial nodlar - Plevral tümör olmadan malign hücre içeren plevral sıvı
HASTA KARAKTERİSTİKLERİ	- Komplet rezeksiyon için gerekli olacak maksimal cerrahiye izin vermeyen hastalar; azalmış performans durumu veya komorbidite bulunması. - Kan transfüzyonu gibi potansiyel destek tedaviyi veya geçici stoma açılmasını kabul etmeyen hastalar.

Tablo 6. Leuven Kriterleri

6. Epitelyal Over Kanserinde Prognoz

Hastanın yaşı, hastalığın evresi, cerrahi sonrası rezidüel hastalık varlığı prognozu etkiler. Tüm evrelerdeki hastalar değerlendirildiğinde 50 yaşından küçük hastalarda 5 yıllık sağkalım %40, 50 yaşından büyük hastalarda 5 yıllık sağkalım %15 olarak bulunmuştur. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 6'daki gibidir.

Tablo 7. Epitelyal over kanserinde evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları	
Evre 1	%94
Evre 2	%73
Evre 3-4	%28
Evre 3A	%41
Evre 3B	%25
Evre 3C	%23
Evre 4	%11

Tablo 7. Epitelyal over kanserinde evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları

Bazı çalışmalarda mikroskobik rezidüel hastalığı bulunan evre 3 hastalarda 5 yıllık sağkalım %40-70 iken, optimal rezeke edilenlerde %30-40 ve suboptimal rezeke edilenlerde yalnızca %5 olarak bulunmuştur [114], [115]

7. Epitelyal Over Kanserinde Takip

Epitelyal over kanserli hastalar tedavi sonrası ilk 2 yıl 3 ay arayla sonraki 3 yıl 6 ay arayla ve sonrasında yıllık olarak takip edilmelidir. Her kontrolde fizik ve pelvik muayene yapılmalıdır. Tanıda CA 125 seviyesi yüksekse takipte de CA 125 kullanılabilir. Rekürrens şüphesinde ise görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

a) Takipte CA 125'in Yeri

EOK'li kadınlarda eğer aktif hastalık sırasında CA 125 değeri yüksek olarak ölçülmüşse takip süresi içerisinde de CA 125 ölçümü istenmesi önerilmektedir. Sekonder sitoredüksiyon yapılan 74 hasta üzerinde yapılan çalışmada, primer cerrahi sonrası ilk CA 125 yükselmesi ile sekonder sitoredüksiyon arasındaki süre kıaldıkça optimal cerrahi imkanının arttığı gösterilmiştir [116].

b) Takipte Radyolojik Yöntemlerin Yeri

Jinekolojik maligniteli hastaların evrelemesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve rekürrensin saptanmasında konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (BT, MR,USG) yetersiz kalmaktadır [117]. BT; mikroskopik ve küçük makroskopik lezyonları saptamada sınırlı olup, %36 yanlış pozitiflik oranına ve %40-60 sensitiviteye sahiptir. MR hastalığın pelvisteki lokal rekürrensini saptamada kullanılır. Spesifik bir teknik olmasına rağmen cerrahi sonrası anatomik değişiklikler yüzünden rekürren hastalıkta spesifitesi düşer. 18F-FDG PET/BT ile

ilgili Hynninen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, subdiyafragmatik peritoneal yüzeylerde ve bağırsak mezosunda karsinomatozisin saptanması için BT'den daha üstün olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte MR, BT, 18F-FDG PET/BT yeterli duyarlılık veya özgüllüğe sahip değildir. Semptomatik nüks geliştiren veya asemptomatik olmasına rağmen yükselen CA 125 ile nüks olduğu düşünülen hastalarda BT ve MR rekürrens yerini belirlemek amacıyla sıklıkla kullanılır. Son zamanlarda 18F-FDG PET/BT'nin CA 125 seviyeleri yükselip nüks hastalık şüphesiyle değerlendirilen hastalarda hastalığı ortaya koymada en hassas ve özgül görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir [118]. 18F-FDG PET/BT tüm vücut görüntülemesinde önemli bir tetkiktir, primer tümörün tanısında, evrelemesinde ve rekürrensin saptanmasında bilgi verir. Fakat borderline ve evre I tümörlerde, benign hastalıklarda, inflamatuvar ve granülamatöz hastalıklarda yanlış pozitif sonuç verebilir [119].

D. PERİTONEAL KANSER İNDEKSİ (PKİ)

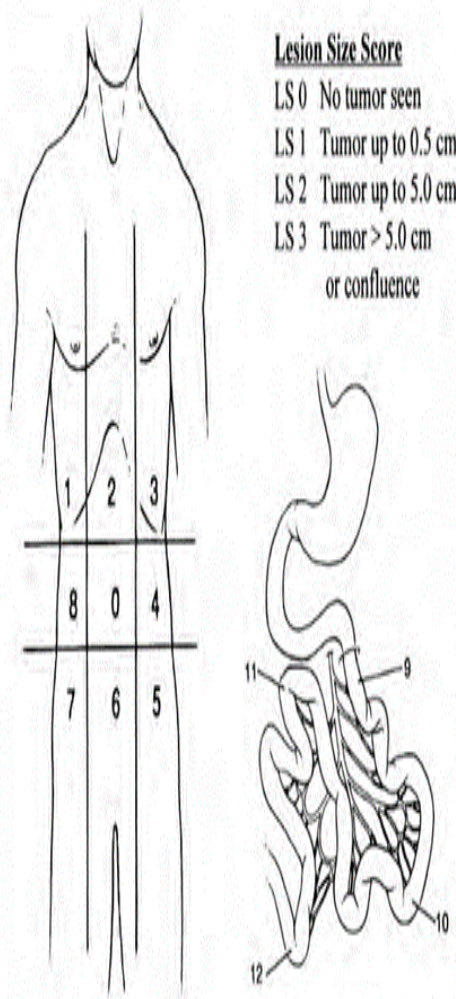
The International Federation Gynecology and Obstetrics (FIGO) evrelemesi 2013 yılında revize edilip yeni evreleme sistemine 1 Ocak 2014 tarihinden itibaren geçildi [53]. FIGO evrelemesi over kanseri evrelemesinde referanstır ve kullanımı kolaydır. Ancak FIGO evrelemesi ileri evre over kanserlerinde peritoneal kavite boyunca yayılan hastalığın tümör yükünü ve lokalizasyonunu saptamada yeterince doğru değildir. Aynı evredeki hastalarda farklı prognozlar görülebilmektedir [120]. Örneğin; Evre 3C bir hastada over kanseri lokalize ve kolayca rezeke edilebilen implantları içerebileceği gibi rezeke edilemeyen yaygın implantları da içerebilir. Bu gibi kısıtlılıklardan dolayı kanser yayılımını saptamak için çeşitli puanlama sistemleri geliştirildi. 1981 yılında P puanı, 1994 yılında Gilly evrelemesi, 1996 yılında PKİ puanı, 2003 yılında Eisenkop puanı, 2004 yılında basitleştirilmiş PKİ puanı, 2006 yılında Fagotti puanı, 2008 yılında Modifiye Fagotti puanı tanımlandı. Bunların arasında peritoneal karsinomatozisi en iyi gösteren puanlama sistemi PKİ'dir.

Peritoneal Kanser İndeksi (PKİ) 1996 yılında Jacquet ve Sugarbaker tarafından peritonea yayılmış kolon kanserinin ve mezotelyomanın yaygınlığını saptamak için standart bir yöntem olarak geliştirildi ve o dönemlerde PKİ peritoneal mezotelyoma, kolorektal kanser ve sarkomatozisin peritoneal yüzeylere yayılımını değerlendirmek için kullanıldı ayrıca sağkalımı güvenilir bir şekilde tahmin edilebilmekteydi [121] [122]. PKİ peritoneal yüzeylere yayılımı gösteren bir puanlama sistemidir. Bu amaçla PKİ puanlaması kaynağı ne olursa

olsun peritoneal kanserin tüm tiplerinde kullanılabilir. İleri evre over kanserinin peritoneal yaygınlığını doğru tanımlamada uygun bir metod olarak düşünülebilir çünkü ileri evre over kanserinin biyolojik davranışı peritoneal mezotelyoma ve kolorektal kanserlerle aynıdır. 2012 yılında yapılan bir çalışmada PKİ puanlamasının evrensel olarak kullanılabileceği ve diğer puanlama sistemlerine göre ileri evre over kanserinde daha doğru sonuçlarının olduğu vurgulanmıştır. Gastrointestinal kanserlerin tersine over kanserinde PKİ'nin rolüyle ilgili bilgiler hala yüzeyseldir. Mevcut çalışmaların amacı ileri evre over kanserinde PKİ'nin peritoneal yayılımı değerlendirmede ve prognozu tahmin etmedeki önemini ortaya çıkarmaktır.

Bu puanlama sisteminde batın ve pelvis iki tranvers ve iki sagittal plan kullanılarak 9 bölgeye ayrılır. Üstteki tranvers çizgi kostal arkın alt sınırından ve alttaki çizgi krista iliakadan geçer, sagittal çizgiler ise midklavikular hattın geçer. İnce barsaklar ayrı olarak değerlendirilir ve 4 farklı alana ayrılır; bunlar üst ve alt jejunum ile üst ve alt ileumdur. Böylece toplam 13 alan oluşur. Bu alanlar Şekil 5'te görüldüğü gibidir. Her alana lezyon boyutuna göre puan verilir. Lezyon Boyutuna (LB) göre puan verilmektedir. Bu alanlarda hiç tümör yok ise 0 puan, 0.5 cm'ye kadar olan tümörlerde 1 puan, 0.5-5 cm arası tümörlerde 2 puan, 5 cm'den daha büyük tümörlerde 3 puan verilmektedir. Bu alanlarda bulunan en büyük lezyona belirtilen puanlar verilmekte ve primer tümörlere puan verilmemektedir. Toplam puan 0-39 arasındadır.

1998 yılında Sugarbaker PKİ'nin bazı zayıf yönleri olduğunu bildirdi. Bunlar; mezenter kökü tutulumu düşük puan almasına rağmen rezeke edilememesi, noninvaziv pseudomiksoma peritonei ve peritoneal mezitelyoma için yüksek PKİ puanları hesaplanmasına rağmen komplet sitoredüksiyonun kolayca yapılması ve tedavi sonrası prognozun olumlu olması, üst abdomende kritik alanlar (biliyer sistem, porta hepatis) etkilendiğinde PKİ puanı düşük olsa bile prognozun kötü olmasıdır [123]. Sadece tümörün yayılımı ve boyutunu tanımladığından hastanın performans durumu ve komorbiditeleri hakkında ve lenf nodu tutulumu hakkında bilgi vermez [124].



Şekil 4. PKİ Alanları

Alanlar	Anatomik Yapılar
0 Merkez	Orta hat transvers insizyon, büyük omentum, transvers kolon
1 Sağ Üst	Karaciğer sağ lob yüzeyi, sağ hemidiyafram altı, sağ retrohepatik alan
2 Epigastrik	Epigastrik yağ tabakası, karaciğer sol lobu, küçük omentum, falsiform ligament
3 Sol Üst	Sol hemidiyafram altı, dalak, pancreas kuyruğu, midenin ön ve arka yüzeyi
4 Sol Yan	İnen kolon, sol karın boşluğu
5 Sol Alt	Sol pelvik yan duvar, sigmoid kolon
6 Pelvis	Over, tuba ve uterusu içeren kadın iç genital sistemi, mesane, Douglas poşu, rectosigmoid
7 Sağ Alt	Sağ pelvik yan duvar, çekum, appendiks
8 Sağ Yan	Sağ karın boşluğu, çıkan kolon
9 Üst jejunum	
10 Alt jejunum	
11 Üst ileum	
12 Alt ileum	
PKİ	

III. YÖNTEM VE GEREÇLER

A. HASTA SEÇİMİ VE VERİ TOPLAMA

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 2017-Nisan 2018 yılları arasında değerlendirilen ve takip edilen primer over kanseri, nüks over kanseri, NAKT almış over kanseri tanılı 35 hastanın prospektif olarak çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik kurulu tarafından değerlendirildi ve 22.12.2017 tarihinde 1537 sayı numarası ile onaylandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi doğrultusunda hazırlanmış onam formu verilerek çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgilendirme yapıldı. 3 hasta nihai patoloji sonucuna göre epitelyal over kanseri olmaması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. 8 hastanın ise operasyonu postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde yatış gerektirdiğinden ve önceden belirlenen operasyon gününde yoğun bakım ünitesinde yer açılmadığından ameliyatları ertelendi ve çalışma dışı bırakıldılar. Kontrast maddeye alerjisi olan hastalar, renal yetmezliği olanlar ve MR çekiminin kontrendike olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle kriterleri karşılayan epitelyal over kanseri tanılı toplam 24 hasta analize dahil edildi. Hasta bilgileri, patoloji sonuçları, cerrahi prosedür ve cerrahi sırasındaki rezidüel hastalık gibi veriler prospektif olarak toplandı ve analiz edildi.

24 hastanın hepsine cerrahiden kısa bir süre önce MR, BT ve 18F-FDG PET/BT çekildi. BT çekimi ile operasyon tarihi arasında 1-2 gün, MR çekimi ile operasyon tarihi arasında 5-7 gün ve 18F-FDG PET/BT çekimi ile operasyon tarihi arasında 7-10 gün bulunmaktaydı. Her üç görüntüleme yöntemi ile elde edilen veriler operasyonu yapacak cerrah tarafından bilinmekteydi. Cerrahi esnasındaki bulgular histopatoloji ile doğrulandı, cerrahi ve patolojik bulgular uygun olmadığında patolojik bulgular geçerli sayıldı.

B. CERRAHİ KRİTERLERİ

Çalışmamızda hastalar deneyimli jinekolog onkologlardan oluşmuş aynı ekip tarafından opere edildi. Laparatomik adezyolozis tamamlandıktan ve asit boşaltıldıktan sonra tüm batın eksplorasyonu, inspeksiyonu ve palpasyonu yapılarak; 2 cerrah tarafından over kanserinin sıklıkla yayıldığı 24 spesifik anatomik bölge, PKİ puanının hesaplandığı 13 peritoneal segment ve Leuven kriterlerinde geçen metastatik bölgeler değerlendirildi. Her

ameliyat için median laparotomi ile pelvik ve paraaortik lenfadenektomiye de içeren maksimum tümör debulkingi amaçlandı. Maksimum tümör debulkingi (hiç makroskobik rezidüel tümör kalmayacak şekilde) 17/24 hastaya uygulandı. Çıkarılan tüm dokular tek tek incelendi ve lezyon boyutları kaydedildi. Evreleme 2014 FIGO evreleme sistemine göre yapıldı.

C. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çıkarılan tüm materyaller İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda çalışmakta olan deneyimli en az iki patolog tarafından değerlendirildi, patolojik sınıflandırma WHO sınıflandırmasına göre yapıldı.

D. BT ÇEKİM KRİTERLERİ

Tüm BT görüntülemeler 64 dedektörlü BT tarayıcı (Toshiba Aquilon 64) ile supin pozisyonunda yapıldı. Oral kontrast ajan kullanılmadı, yalnızca intravenöz kontrast madde kullanıldı. Toplam 90 ml non-iyonik kontrast madde 2.5 ml/sn şeklinde intravenöz olarak verildi. Kontrast verildikten 30 saniye sonra çekim yapıldı. Tüm batin ve pelvis; diyafram kubbesi ile pelvik tabanı da içerecek şekilde 5 mm kesit kalınlığında aksiyal planda görüntülendi. Tüm görüntüler PACS'a gönderildi. Hastane veri tabanına kaydedildi.

E. MR ÇEKİM KRİTERLERİ

MRG görüntüleri 1.5T görüntüleme sisteminde elde olundu (Philips Achieva, Philips Medical Systems, Best, Hollanda). 16 kanallı batin koili kullanıldı. Çalışma protokolü T2 ağırlıklı (A) turbo spin eko, nefes tutmadan multisection single-shot spin eko ekoplanar diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) (kimyasal kayma artefaktlarını azaltmak için yağ baskılama kullanıldı) sekansları elde olundu. Ayrıca nefes tutmalı T1A, yağ baskılı spoiled gradient eko sekansları kontrast öncesi, dinamik ve geç sekanslar eklendi. Sekanslara ait parametreler Tablo8'de gösterilmiştir. Kontrast madde 0.1mmol/kg iv gadolinyum şelatları olarak verilmiştir. Kontrast madde verilmesi bittikten hemen sonra çekime başlandı. Tüm görüntüler PACS'a gönderilmiş ve hastane sistemine kaydedilmiştir.

Parametre	T2A TSE*	Multi-section single-shot DAG*	T1 YB sGE***
Kesit kalınlığı(mm)	6-8	6	4
Kesit aralığı	1,5-2	1	0,8
Tekrarlama zamanı (TR)(ms)	809	1812	5,11
Eko zamanı (TE)(ms)	290	868	2,51
NEX****	1	3	1
Flip açısı	90	90	10
Matriks boyutu	216*216	216*256	352*352
*TSE: Turbo spin eko **DAG: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme; ***YB sGE:Yağ baskılı spoiled gradient eko; ****NEX: Eksitasyon sayısı DAG için kullanılan b değerleri 0,500,1000s/mm ² . Redüksiyon faktörü ve ekoplanar görüntüleme faktörü sırasıyla 2 ve 53			

Tablo 8. MR çekim kriterleri

F. 18F-FDG PET/BT ÇEKİM KRİTERLERİ

Radyofarmasötik enjeksiyonu öncesinde hastalara en az 6 saat aç kalmaları gerektiği söylendi. Oral antidiyabetik olarak metformin kullanan hastalarda ilaca bağlı görülecek barsak aktivitesinin engellenmesi için 72 saat öncesinden ilaç kullanmamaları tavsiye edildi. İnsülin kullanan hastalarda ise kaslarda aktivite tutulumunun engellenmesi için hızlı etkili formların radyofarmasötik enjeksiyonundan en az 4 saat, diğer formların ise 12 saat öncesinde yapılması gerektiği bildirildi. Radyofarmasötik enjeksiyonundan önce hastaların kan şekeri seviyesi kontrol edildi. Kan şekeri seviyesi 200 mg/dl'nin altında olan hastalara 0.2 mCi/kg flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) enjeksiyonu yapıldı. Dokularda radyofarmasötik tutulumunun sağlanması ve zemin aktivitenin temizlenmesi için hastalar 60-90 dakika yarı yatar pozisyonundaki koltuklarda dinlendirildikten sonra çekime alındı. 18F-FDG PET/BT çekimi Siemens Biograph™ 6 TruePoint™ cihazı ile tüm vücut olarak yapıldı. Öncelikle BT ile gerçekleştirilen transmisyon çekimi, cihazın spiral 4 kesit BT komponenti ile, kesit kalınlığı 4 mm olacak şekilde yapıldı. Ardından cihazın 3D PET komponenti ile emisyon çekimi 6-8 yatak pozisyonunda, yatak başına 3 dakika olarak verteks-uyluk ortası pozisyonunda yapıldı. Emisyon görüntülerine BT-bazlı atenüasyon düzeltmesi uygulandı. PET görüntüleri iterasyon yöntemiyle (ordered subset expectation maximization-OSEM) 2 iterasyon, 8 subset olarak 5 mm filtre boyutu kullanılarak rekonstrükte edildi. Rekonstrükte edilmiş ve atenüasyon düzeltmesi yapılmış PET görüntüleri, BT görüntüleri ve bu

görüntülerden elde edilmiş füzyon görüntüleri aksiyal, koronal ve sagittal planlar ile 3 boyutlu sine modundaki maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri şeklinde değerlendirildi. İlk görüntülerin değerlendirilmesi sonrasında şüpheli olarak yorumlanan alanlardan 1-2 saat sonra geç spot görüntüler alındı. Bu görüntüler de benzer şekilde rekonstrükte edildi ve yorumlama için hazırlandı. Görüntüler öncelikle vizüel olarak değerlendirildi. PET görüntülerinde fizyolojik aktivite tutulum sahaları dışında, zemin aktiviteden daha fazla tutulum gösteren alanlar patolojik olarak kabul edildi ve karşılık gelen BT görüntüleri ile lezyon karakterizasyonu yapıldı. Ardından lezyon bölgelerinde ilgi alanları çizildi. Bu alandaki aktivitenin (mCi/ml) hastaya enjekte edilen total aktiviteye (mCi/kg) bölünmesi ile hesaplanan ve semikantitatif bir değerlendirme metodu olan standart uptake değerleri (SUV) belirlendi.

G. GÖRÜNTÜLERİN ANALİZİ

MR ve BT jinekolojik onkolojide deneyimli 13 yıllık uzman radyolog tarafından ayrı zamanlarda hasta ismi bilinmeden değerlendirildi. 18F-FDG PET/BT ise 12 yıllık nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Bu iki uzman da hastaların diğer görüntüleme tetkiklerinden, kliniğinden, laboratuvar bulgularından ve patolojik bulgularından habersizdi.

H. LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLME KRİTERLERİ

Bu çalışmayı yaparken 3 amacımız vardı, bu nedenle değerlendirmeler bu amaçlar doğrultusunda yapıldı.

1. amacımız over kanserinin sıklıkla yayıldığı 24 spesifik anatomik bölgede (mesane peritonu, Douglas peritonu, sigmoid kolon/rektum seroza, sağ parakolik bölge, sol parakolik bölge, ince barsak mezenter, ince barsak seroza, transvers kolon seroza, kolon mezenter, dalak kapsülü, büyük omentum, omental kek varlığı, trunkus çöliakus, morison poşu, portal hilus, karaciğer yüzeyi, sağ ve sol diyafragma, pelvik ve ana iliak lenf nodu, parakaval lenf nodu, interaortakaval lenf nodu, sol paraaortik lenf nodu, küçük omentum ve karaciğer parankimi) tümöral implantları saptamada her bir görüntüleme yönteminin sensitivite-spesifite değerlerini bulmak olup bu amaç doğrultusunda MR, BT, 18F-FDG PET/BT görüntülemeleri okunurken ve sonrasında cerrahi eksplorasyon esansında bu alanlarda metastaz, implant, kalınlaşma ‘var/yok’ şeklinde ve varsa boyutu not edildi.

2. amacımız her üç görüntüleme yönteminin Sugarbaker tarafından önerilen uluslararası Peritoneal Kanseri İndeksi (PKİ) (13 peritoneal segment) belirlemede etkinliği olup yine bu amaç doğrultusunda operasyon öncesi dönemde görüntüleme yöntemleri ile hesaplanan PKİ puanları operasyon esnasında hesaplanan PKİ puanı ile karşılaştırıldı. Toplam PKİ puanı 3 gruba ayrıldı. Grup 1 (Küçük hacim): PKİ puanı 0-10, Grup 2 (Orta Hacim): PKİ puanı 11-20, Grup 3 (Büyük Hacim): PKİ puanı 21-39 olarak belirlendi. Cerrahi ile hesaplanan Peritoneal Kanseri İndeksi: C-PKİ, BT ile hesaplanan Peritoneal Kanseri İndeksi: BT-PKİ, MR ile hesaplanan Peritoneal Kanseri İndeksi: MR-PKİ, 18F-FDG PET/BT ile hesaplanan Peritoneal Kanseri İndeksi: 18F-FDG PET/BT-PKİ olarak adlandırıldı.

3. amacımız over kanserinin ilk sıra tedavisinin NAKT mı Primer Cerrahi mi olacağı konusunda önemli karar verici etkisi olan Leuven kriterlerinde geçen metastatik bölgeleri [superior mezenterik arter tutulumu, ince barsak mezenter kökünde diffüz derin infiltrasyon, total gastrektomiye veya geniş bir ince barsak rezeksiyonu sonucu kısa barsak sendromuna neden olabilecek diffüz kısa barsak ve/veya mide karsinomatöz tutulumları, intrahepatik metastazlar, duodenum ve /veya pankreas ve/veya hepatoduodonal ligamentteki trunkus çöliakus veya porta hepatis arkası büyük damar tutulumları ve şu durumlar dışındakiler (rezeke edilebilir inguinal metastazlar, tek rezeke edilebilen retrokrural veya parakardiyal nodlar, plevral tümör olmadan malign hücre içeren plevral sıvı)] saptamada her bir görüntüleme yönteminin sensitivite ve spesifitesini saptamak olup bu amaçla MR, BT, 18F-FDG PET/BT görüntülemeleri okunurken ve cerrahi eksplorasyon esnasında bu alanlarda lezyon ‘var/yok’ şeklinde ve varsa boyutu not edildi.

İ. İSTATİSTİK

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan elde edilen veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)-21 paket programına girildi. Cerrahi bulgular ve histopatoloji sonuçları birleştirilerek elde edilen veriler altın standart olarak kabul edildi.

Over kanserinin sıklıkla yayıldığı 24 spesifik anatomik bölgedeki ve Leuven kriterlerinde geçen anatomik bölgelerdeki lezyonları göstermede her üç görüntüleme yönteminin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değerleri (NPD) ve doğruluk yüzdelerini hesaplamak için SPSS-21 çapraz tablo (crosstabs table) özelliği kullanıldı. Elde edilen dört gözlü tablonun sonuçları Office 2016 Excel programında hazırlanan formüllere yerleştirildi ve yüzdeler elde edildi. Ayrıca her üç görüntüleme yöntemi

için SPSS-21 programında ROC Curve analizi ile eğri altında kalan alan hesaplandı. Tüm analizler %95 güven aralığında gerçekleştirildi, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

C-PKİ ile BT-PKİ puanları, C-PKİ ile MR-PKİ puanları ve C-PKİ ile 18F-FDG PET/BT-PKİ puanları eşleştirilmiş örneklemeler t test (Paired Samples t Test) kullanılarak karşılaştırıldı.

IV. BULGULAR

A. HASTA ÖZELLİKLERİ

HASTA NO	YAŞ	TANI	EVRE	PATOLOJİ
HASTA-1	58	Nüks Over Karsinomu	Evre 4b	Adenokarsinom
HASTA-2	46	Neoadjuvan SKT Almış Over Karsinomu	Evre 3c	Seröz Adenokarsinom
HASTA-3	43	Nüks Over Karsinomu	Evre 3c	Adenokarsinom
HASTA-4	50	Neoadjuvan SKT Almış Periton Karsinomu	Evre 3c	Adenokarsinom
HASTA-5	56	Primer Over Karsinomu	Evre 1c3	Berrak Hücreli Adenokarsinom
HASTA-6	79	Neoadjuvan SKT Almış Periton Karsinomu	Evre 3c	Adenokarsinom
HASTA-7	45	Neoadjuvan SKT Almış Over Karsinomu	Evre 4b	Seröz Adenokarsinom
HASTA-8	46	Nüks Over Karsinomu	Evre 4b	Adenokarsinom
HASTA-9	38	Nüks Over Karsinomu	Evre 3c	Adenokarsinom
HASTA-10	51	Neoadjuvan SKT Almış Over Karsinomu	Evre 3c	Seröz Adenokarsinom
HASTA-11	58	Nüks Over Karsinomu	Evre 3c	Adenokarsinom
HASTA-12	40	Primer Over Karsinomu	Evre 4b	Seröz Adenokarsinom
HASTA-13	75	Primer Over Karsinomu	Evre 4b	Seröz Adenokarsinom
HASTA-14	63	Primer Over Karsinomu	Evre 3c	Sarkomatöz ve Skuamöz Değişim Gösteren Müsinöz Adenokarsinom
HASTA-15	58	Primer Over Karsinomu	Evre 3a1	Seröz Adenokarsinom
HASTA-16	51	Nüks Over Karsinomu	Evre 4b	Adenokarsinom
HASTA-17	51	Primer Over Karsinomu	Evre 3c	Adenokarsinom
HASTA-18	27	Nüks Over Karsinomu	Evre 4b	Adenokarsinom
HASTA-19	59	Primer Over Karsinomu	Evre 3c	Adenokarsinom
HASTA-20	74	Nüks Over Karsinomu	Evre 3c	Adenokarsinom
HASTA-21	49	Primer Over Karsinomu+ Endometrium Karsinomu	Over Evre 1c3/Endometrium Evre 1a	Endometrioid karsinom / Endometrioid karsinom
HASTA-22	57	Neoadjuvan SKT Almış Over Karsinomu	Evre 3c	Seröz Adenokarsinom
HASTA-23	69	Neoadjuvan SKT Almış Over Karsinomu	Evre 4b	Seröz Adenokarsinom
HASTA-24	46	Primer Over Karsinomu	Evre 2b	Seröz Adenokarsinom

Tablo 9. Hasta Özellikleri

Hastaların yaşı ortalama 54 (27-79) olarak bulundu. Hastaların 9'u primer over/tuba/periton kanseri, 8'i nüks over/tuba/periton kanseri, 7'si NAKT almış over/tuba/periton kanseri idi. FIGO evrelemesine göre 21/24 hasta Evre 3-4, 2/24 hasta Evre 1c3, 1/24 hasta Evre 2b idi. En sık histolojik subtip seröz adenokarsinomdu.

B. OVER KANSERİNİN SIKLIKLA YAYILDIĞI 24 SPESİFİK ANATOMİK BÖLGEYE AİT ANALİZLER

MR (<0.5 cm lezyonlar dahil)											
	GERÇEK POZİTİF	YANLIŞ POZİTİF	YANLIŞ NEGATİF	GERÇEK NEGATİF	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	DOĞRULUK		
BÖLGELER	YÖTEMLER	A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)	
Mesane Peritonu	MR	7	1	9	7	43,75	87,50	87,50	43,75	0,58	
Douglas Peritonu	MR	8	1	7	8	53,33	88,89	88,89	53,33	0,67	
Sigmoid Rektum Tutulumu	MR	6	0	8	10	42,86	100,00	100,00	55,56	0,67	
Sağ Parakolik Bölge	MR	2	0	11	11	15,38	100,00	100,00	50,00	0,54	
Sol Parakolik Bölge	MR	4	1	6	13	40,00	92,86	80,00	68,42	0,71	
İnce Barsak Mezenter	MR	1	0	4	19	20,00	100,00	100,00	82,61	0,83	
İnce Barsak Seroza	MR	1	0	2	21	33,33	100,00	100,00	91,30	0,92	
Transvers Kolon Seroza	MR	1	0	6	17	14,29	100,00	100,00	73,91	0,75	
Kolon Mezenter Tutulumu	MR	3	0	6	15	33,33	100,00	100,00	71,43	0,75	
Dalak Kapsül	MR	1	0	6	17	14,29	100,00	100,00	73,91	0,75	
Omentum Tutulumu	MR	8	1	4	11	66,67	91,67	88,89	73,33	0,79	
Omental Kek Varlığı	MR	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Truncus Çölyakus Tutulumu	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Küçük Omentum	MR	0	0	3	21	0,00	100,00	#SAYI/0!	87,50	0,88	
Morrison Tutulumu	MR	3	2	4	15	42,86	88,24	60,00	78,95	0,75	
Portal Hilus Tutulumu	MR	0	2	0	22	#SAYI/0!	91,67	0,00	100,00	0,92	
Karaciğer Yüzeyel Tutulum	MR	4	0	4	16	50,00	100,00	100,00	80,00	0,83	
Sağ Diyafragma Tutulum	MR	1	0	8	15	11,11	100,00	100,00	65,22	0,67	
Sol Diyafragma Tutulum	MR	1	0	5	18	16,67	100,00	100,00	78,26	0,79	
Pelvik – Ana İliak LND Tutulum	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Parakaval LND Tutulum	MR	0	3	1	20	0,00	86,96	0,00	95,24	0,83	
İnteraortakaval LND Tutulum	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Sol Paraaortik LND Tutulum	MR	0	0	3	21	0,00	100,00	#SAYI/0!	87,50	0,88	
Karaciğer Parankim Tutulumu	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
TOPLAM	MR	66	11	97	402	40,49	97,34	85,71	80,56	0,81	

Tablo 10. MR (<0.5 cm lezyonlar dahil) Analizi

<0,5 cm lezyonlar dahil edildiğinde MR'ın sensitivitesi en az küçük omentum tutulumunu, parakaval lenf nodu tutulumunu, sol paraaortik lenf nodu tutulumunu ve en fazla omental kek varlığını, pelvik-ana lenf nodu tutulumunu ve karaciğer parankim tutulumunu göstermede olmak üzere %0-100 arasında değişmektedir, spesifitesi %86-100 ve doğruluğu %54-100 arasındadır. 576 bölgenin hepsi göz önüne alındığında ise toplam sensitivite %40, spesifite %97 ve doğruluk %81'dir. Trunkus çöliakus, portal hilus ve interaortakaval lenf nodu alanlarında hiçbir hastada lezyon saptanmadığı için bu alanlarda sensitivite hesaplanamamıştır.

$\geq 0,5$ cm lezyonlarda MR'ın sensitivitesi en az küçük omentum tutulumunu göstermede olmak üzere %50-100 arasında değişmektedir, spesifitesi %91-100 ve doğruluğu %92-100 arasındadır. 576 bölgenin hepsi göz önüne alındığında ise toplam sensitivite %95, spesifite %99 ve doğruluk %99'dur. İnce barsak mezenter, ince barsak seroza, trunkus çöliakus, portal hilus, interaortakaval lenf nodu, parakaval lenf nodu ve sol paraaortik lenf nodu alanlarında hiçbir hastada lezyon saptanmadığı için bu alanlarda sensitivite hesaplanamamıştır.

MR (≥0,5 cm lezyonlarda)	YÖTEMLER	GERÇEK NEGATİF				GERÇEK POZİTİF				DOĞRULUK	
		A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)	
BÖLGELER											
Mesane Peritonu	MR	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Douglas Peritonu	MR	8	0	0	16	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Sigmoid Rektum Tutulumu	MR	5	0	1	18	83,33	100,00	100,00	94,74	0,96	
Sağ Parakolik Bölge	MR	2	0	0	22	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Sol Parakolik Bölge	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
İnce Barsak Mezenter	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
İnce Barsak Seroza	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Transvers Kolon Seroza	MR	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Kolon Mezenter Tutulumu	MR	3	0	0	21	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Dalak Kapsül	MR	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Omentum Tutulumu	MR	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Omental Kek Varlığı	MR	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Truncus Çölyakus Tutulumu	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Küçük Omentum	MR	0	0	1	23	0,00	100,00	#SAYI/0!	95,83	0,96	
Morrison Tutulumu	MR	5	0	0	19	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Portal Hilus Tutulumu	MR	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96	
Karaciğer Yüzeyel Tutulumu	MR	3	0	0	21	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Sağ Diyafragma Tutulumu	MR	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Sol Diyafragma Tutulumu	MR	1	0	1	22	50,00	100,00	100,00	95,65	0,96	
Pelvik –Ana İliak LND Tutulumu	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Parakaval LND Tutulumu	MR	0	2	0	22	#SAYI/0!	91,67	0,00	100,00	0,92	
İnteraortakaval LND Tutulumu	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Sol Paraaortik LND Tutulumu	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Karaciğer Parankim Tutulumu	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
TOPLAM	MR	63	3	3	507	95,45	99,41	95,45	99,41	0,99	

Tablo 11.MR (≥0,5 cm lezyonlarda) Analizi

<0.5 cm lezyonlar dahil edildiğinde BT'nin sensitivitesi en az ince barsak mezenter tutulumunu, dalak kapsül tutulumunu, küçük omentum tutulumunu ve en fazla omental kek varlığını, parakaval lenf nodu tutulumunu, karaciğer parankim tutulumunu göstermede olmak üzere %0-100 arasında değişmektedir, spesifitesi %87-100 ve doğruluğu %54-100 arasındadır. 576 bölgenin hepsi göz önüne alındığında ise toplam sensitivite %38, spesifite %97 ve doğruluk %81'dir. Trunkus çöliakus, portal hilus ve interaortakaval lenf nodu alanlarında hiçbir hastada lezyon saptanmadığı için bu alanlarda sensitivite hesaplanamamıştır.

BT (<0.5 cm lezyonlar dahil)	YÖTEMLER	GERÇEK NEGATİF				SENSİTİVİTE		SPEŞİFİTE		DOĞRULUK	
		A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)	
Mesane Peritonu	BT	7	1	9	7	43,75	87,50	87,50	43,75	0,58	
Douglas Peritonu	BT	7	0	8	9	46,67	100,00	100,00	52,94	0,67	
Sigmoid Rektum Tutulumu	BT	4	0	10	10	28,57	100,00	100,00	50,00	0,58	
Sağ Parakolik Bölge	BT	3	1	10	10	23,08	90,91	75,00	50,00	0,54	
Sol Parakolik Bölge	BT	4	1	6	13	40,00	92,86	80,00	68,42	0,71	
İnce Barsak Mezenter	BT	0	1	5	18	0,00	94,74	0,00	78,26	0,75	
İnce Barsak Seroza	BT	1	1	2	20	33,33	95,24	50,00	90,91	0,88	
Transvers Kolon Seroza	BT	2	0	5	17	28,57	100,00	100,00	77,27	0,79	
Kolon Mezenter Tutulumu	BT	2	0	7	15	22,22	100,00	100,00	68,18	0,71	
Dalak Kapsül	BT	0	0	7	17	0,00	100,00	#SAYI/0!	70,83	0,71	
Omentum Tutulumu	BT	8	1	4	11	66,67	91,67	88,89	73,33	0,79	
Omental Kek Varlığı	BT	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Truncus Çölyakus Tutulumu	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Küçük Omentum	BT	0	0	3	21	0,00	100,00	#SAYI/0!	87,50	0,88	
Morrison Tutulumu	BT	3	2	4	15	42,86	88,24	60,00	78,95	0,75	
Portal Hilus Tutulumu	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Karaciğer Yüzeyel Tutulumu	BT	2	0	6	16	25,00	100,00	100,00	72,73	0,75	
Sağ Diyafragma Tutulumu	BT	2	0	7	15	22,22	100,00	100,00	68,18	0,71	
Sol Diyafragma Tutulumu	BT	1	0	5	18	16,67	100,00	100,00	78,26	0,79	
Pelvik –Ana İliak LND Tutulumu	BT	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96	
Parakaval LND Tutulumu	BT	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96	
İnteraortakaval LND Tutulumu	BT	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96	
Sol Paraaortik LND Tutulumu	BT	1	0	2	21	33,33	100,00	100,00	91,30	0,92	
Karaciğer Parankim	BT	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
TOPLAM	BT	62	10	101	403	38,04	97,58	86,11	79,96	0,81	

Tablo 12. BT (<0.5 cm lezyonlar dahil) Analizi

BT (≥0,5 cm lezyonlarda)	GERÇEK POZİTİF	YANLIŞ POZİTİF	YANLIŞ NEGATİF	GERÇEK NEGATİF	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	DOĞRULUK	
BÖLGELER	YÖTEMLER	A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)
Mesane Peritonu	BT	6	0	1	17	85,71	100,00	100,00	94,44	0,96
Douglas Peritonu	BT	7	0	1	16	87,50	100,00	100,00	94,12	0,96
Sigmoid Rektum Tutulumu	BT	4	0	2	18	66,67	100,00	100,00	90,00	0,92
Sağ Parakolik Bölge	BT	2	0	0	22	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00
Sol Parakolik Bölge	BT	4	1	0	19	100,00	95,00	80,00	100,00	0,96
İnce Barsak Mezenter	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00
İnce Barsak Seroza	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00
Transvers Kolon Seroza	BT	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96
Kolon Mezenter Tutulumu	BT	2	0	1	21	66,67	100,00	100,00	95,45	0,96
Dalak Kapsül	BT	0	0	1	23	0,00	100,00	#SAYI/0!	95,83	0,96
Omentum Tutulumu	BT	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00
Omental Kek Varlığı	BT	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00
Truncus Çölyakus Tutulumu	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00
Küçük Omentum	BT	0	0	1	23	0,00	100,00	#SAYI/0!	95,83	0,96
Morrison Tutulumu	BT	5	0	0	19	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00
Portal Hilus Tutulumu	BT	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96
Karaciğer Yüzeyel Tutulumu	BT	2	0	1	21	66,67	100,00	100,00	95,45	0,96
Sağ Diyafragma Tutulumu	BT	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00
Sol Diyafragma Tutulumu	BT	1	0	1	22	50,00	100,00	100,00	95,65	0,96
Pelvik –Ana İliak LND Tutulumu	BT	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96
Parakaval LND Tutulumu	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00
İnteraortakaval LND Tutulumu	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00
Sol Paraaortik LND Tutulumu	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00
Karaciğer Parankim Tutulumu	BT	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00
TOPLAM	BT	56	3	10	507	84,85	99,41	94,92	98,07	0,98

Tablo 13. BT (≥0,5 cm lezyonlarda) Analizi

≥0,5 cm lezyonlarda BT'nin sensitivitesi en az küçük omentum tutulumunu ve dalak kapsül tutulumunu göstermede olmak üzere %0-100 arasında değişmektedir, spesifitesi %95-100 ve doğruluğu %92-100 arasındadır. 576 bölgenin hepsi göz önüne alındığında ise toplam sensitivite %84, spesifite %99 ve doğruluk %98'dir. İnce barsak mezenter, ince barsak seroza,

trunkus çöliakus, portal hilus ve interaortakaval lenf nodu, parakaval lenf nodu ve sol paraaortik lenf nodu alanlarında hiçbir hastada lezyon saptanmadığı için bu alanlarda sensitivite hesaplanamamıştır.

PET/BT (<0.5 cm lezyonlar dahil)										
	GERÇEK POZİTİF	YANLIŞ POZİTİF	YANLIŞ NEGATİF	GERÇEK NEGATİF	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	DOĞRULUK	
BÖLGELER	YÖTEMLER	A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)
Mesane Peritonu	PET	7	2	9	6	43,75	75,00	77,78	40,00	0,54
Douglas Peritonu	PET	7	1	8	8	46,67	88,89	87,50	50,00	0,63
Sigmoid Rektum Tutulumu	PET	6	0	8	10	42,86	100,00	100,00	55,56	0,67
Sağ Parakolik Bölge	PET	2	1	11	10	15,38	90,91	66,67	47,62	0,50
Sol Parakolik Bölge	PET	3	0	7	14	30,00	100,00	100,00	66,67	0,71
İnce Barsak Mezenter	PET	1	1	4	18	20,00	94,74	50,00	81,82	0,79
İnce Barsak Seroza	PET	1	2	2	19	33,33	90,48	33,33	90,48	0,83
Transvers Kolon seroza	PET	2	0	5	17	28,57	100,00	100,00	77,27	0,79
Kolon Mezenter Tutulumu	PET	3	0	6	15	33,33	100,00	100,00	71,43	0,75
Dalak Kapsül	PET	3	0	4	17	42,86	100,00	100,00	80,95	0,83
Omentum Tutulumu	PET	7	0	5	12	58,33	100,00	100,00	70,59	0,79
Omental Kek Varlığı	PET	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00
Truncus Çölyakus Tutulumu	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00
Küçük Omentum	PET	2	0	1	21	66,67	100,00	100,00	95,45	0,96
Morrison Tutulumu	PET	1	3	6	14	14,29	82,35	25,00	70,00	0,63
Portal Hilus Tutulumu	PET	0	3	0	21	#SAYI/0!	87,50	0,00	100,00	0,88
Karaciğer Yüzeyel Tutulum	PET	4	1	4	15	50,00	93,75	80,00	78,95	0,79
Sağ Diyafragma Tutulum	PET	3	1	6	14	33,33	93,33	75,00	70,00	0,71
Sol Diyafragma Tutulum	PET	3	1	3	17	50,00	94,44	75,00	85,00	0,83
Pelvik –Ana İliak LND Tutulumu	PET	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96
Parakaval LND Tutulumu	PET	0	0	1	23	0,00	100,00	#SAYI/0!	95,83	0,96
İnteraortakaval LND Tutulumu	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00
Sol Paraaortik LND Tutulumu	PET	0	1	3	20	0,00	95,24	0,00	86,96	0,83
Karaciğer Parankim	PET	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00
TOPLAM	PET	69	17	94	396	42,33	95,88	80,23	80,82	0,81

Tablo 14. 18F-FDG PET/BT (<0.5 cm lezyonlar dahil) Analizi

<0.5 cm lezyonlar dahil edildiğinde 18F-FDG PET/BT'nin sensitivitesi en az parakaval lenf nodu ve sol paraaortik lenf nodu tutulumunu ve en fazla karaciğer parankim tutulumunu ve

omental kek varlığını göstermede olmak üzere %0-100 arasında değişmektedir, spesifitesi %75-100 ve doğruluğu %50-100 arasındadır. 576 bölgenin hepsi göz önüne alındığında ise toplam sensitivite %42, spesifite %95 ve doğruluk %81'dir. Trunkus çöliakus, portal hilus ve interaortakaval lenf nodu alanlarında hiçbir hastada lezyon saptanmadığı için sensitivite bu alanlarda hesaplanamamıştır.

PET/BT (≥0,5 cm lezyonlarda)	DOĞRULUK															
	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER		POZİTİF PREDİKTİF DEĞER		SPESİFİTE		SENSİTİVİTE		GERÇEK NEGATİF		YANLIŞ NEGATİF		YANLIŞ POZİTİF		GERÇEK POZİTİF	
BÖLGELER	YÖTEMLER	A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)						
Mesane Peritonu	PET	6	0	1	17	85,71	100,00	100,00	94,44	0,96						
Douglas Peritonu	PET	7	0	1	16	87,50	100,00	100,00	94,12	0,96						
Sigmoid Rektum Tutulumu	PET	5	0	1	18	83,33	100,00	100,00	94,74	0,96						
Sağ Parakolik Bölge	PET	1	0	1	22	50,00	100,00	100,00	95,65	0,96						
Sol Parakolik Bölge	PET	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96						
İnce Barsak Mezenter	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00						
İnce Barsak Seroza	PET	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96						
Transvers Kolon Seroza	PET	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96						
Kolon Mezenter Tutulumu	PET	2	0	1	21	66,67	100,00	100,00	95,45	0,96						
Dalak Kapsül	PET	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96						
Omentum Tutulumu	PET	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00						
Omental Kek Varlığı	PET	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00						
Truncus Çölyakus Tutulumu	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00						
Küçük Omentum	PET	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00						
Morrison Tutulumu	PET	3	1	2	18	60,00	94,74	75,00	90,00	0,88						
Portal Hilus Tutulumu	PET	0	2	0	22	#SAYI/0!	91,67	0,00	100,00	0,92						
Karaciğer Yüzeyel Tutulumu	PET	3	1	0	20	100,00	95,24	75,00	100,00	0,96						
Sağ Diyafragma Tutulumu	PET	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96						
Sol Diyafragma Tutulumu	PET	2	1	0	21	100,00	95,45	66,67	100,00	0,96						
Pelvik –Ana İliak LND Tutulumu	PET	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96						
Parakaval LND Tutulumu	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00						
İnteraortakaval LND Tutulumu	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00						
Sol Paraaortik LND Tutulumu	PET	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96						
Karaciğer Parankim	PET	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00						
TOPLAM	PET	57	10	9	500	86,36	98,04	85,07	98,23	0,97						

Tablo 15.18F-FDG PET/BT (≥0,5 cm lezyonlarda) Analizi

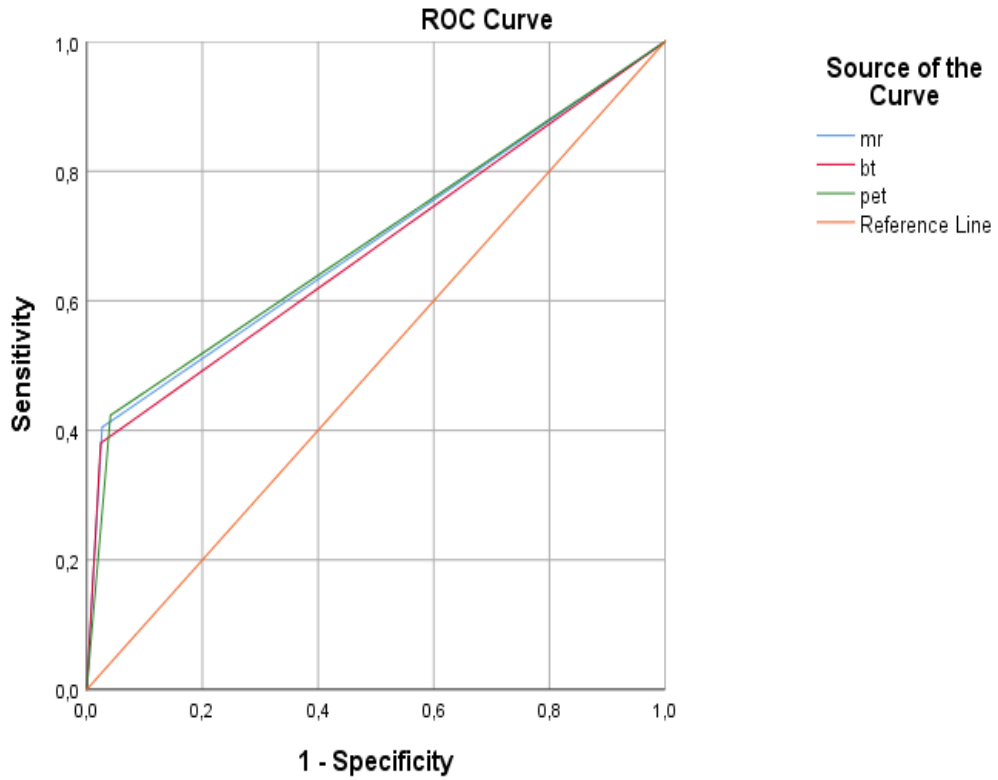
$\geq 0,5$ cm lezyonlarda 18F-FDG PET/BT'nin sensitivitesi en az sağ parakolik alan tutulumunu göstermede olmak üzere %50-100 arasında değişmektedir, spesifitesi %92-100 ve doğruluğu %88-100 arasındadır. 576 bölgenin hepsi göz önüne alındığında ise toplam sensitivite %86, spesifite %98 ve doğruluk %97'dir. İnce barsak mezenter, ince barsak seroza, trunkus çöliakus, portal hilus ve interaortakaval lenf nodu, parakaval lenf nodu ve sol paraaortik lenf nodu alanlarında hiçbir hastada lezyon saptanmadığı için bu alanlarda sensitivite hesaplanamamıştır.

MR, BT, PET/BT (<0.5 cm lezyonlar dahil)		GERÇEK POZİTİF		YANLIŞ POZİTİF		YANLIŞ NEGATİF		GERÇEK NEGATİF		SENSİTİVİTE		SPESİFİTE		POZİTİF PREDİKTİF DEĞER		NEGATİF PREDİKTİF DEĞER		DOĞRULUK	
BÖLGELER	YÖTEMLER	A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)									
Mesane Peritonu	MR	7	1	9	7	43,75	87,50	87,50	43,75	0,58									
	BT	7	1	9	7	43,75	87,50	87,50	43,75	0,58									
	PET	7	2	9	6	43,75	75,00	77,78	40,00	0,54									
Douglas Peritonu	MR	8	1	7	8	53,33	88,89	88,89	53,33	0,67									
	BT	7	0	8	9	46,67	100,00	100,00	52,94	0,67									
	PET	7	1	8	8	46,67	88,89	87,50	50,00	0,63									
Sigmoid Rektum Tutulumu	MR	6	0	8	10	42,86	100,00	100,00	55,56	0,67									
	BT	4	0	10	10	28,57	100,00	100,00	50,00	0,58									
	PET	6	0	8	10	42,86	100,00	100,00	55,56	0,67									
Sağ Parakolik Bölge	MR	2	0	11	11	15,38	100,00	100,00	50,00	0,54									
	BT	3	1	10	10	23,08	90,91	75,00	50,00	0,54									
	PET	2	1	11	10	15,38	90,91	66,67	47,62	0,50									
Sol Parakolik Bölge	MR	4	1	6	13	40,00	92,86	80,00	68,42	0,71									
	BT	4	1	6	13	40,00	92,86	80,00	68,42	0,71									
	PET	3	0	7	14	30,00	100,00	100,00	66,67	0,71									
İnce Barsak Mezenter	MR	1	0	4	19	20,00	100,00	100,00	82,61	0,83									
	BT	0	1	5	18	0,00	94,74	0,00	78,26	0,75									
	PET	1	1	4	18	20,00	94,74	50,00	81,82	0,79									
İnce Barsak Seroza	MR	1	0	2	21	33,33	100,00	100,00	91,30	0,92									
	BT	1	1	2	20	33,33	95,24	50,00	90,91	0,88									
	PET	1	2	2	19	33,33	90,48	33,33	90,48	0,83									
Transvers Kolon Seroza	MR	1	0	6	17	14,29	100,00	100,00	73,91	0,75									
	BT	2	0	5	17	28,57	100,00	100,00	77,27	0,79									
	PET	2	0	5	17	28,57	100,00	100,00	77,27	0,79									
Kolon Mezenter Tutulumu	MR	3	0	6	15	33,33	100,00	100,00	71,43	0,75									
	BT	2	0	7	15	22,22	100,00	100,00	68,18	0,71									
	PET	3	0	6	15	33,33	100,00	100,00	71,43	0,75									
Dalak Kapsül	MR	1	0	6	17	14,29	100,00	100,00	73,91	0,75									
	BT	0	0	7	17	0,00	100,00	#SAYI/0!	70,83	0,71									
	PET	3	0	4	17	42,86	100,00	100,00	80,95	0,83									
Omentum Tutulumu	MR	8	1	4	11	66,67	91,67	88,89	73,33	0,79									
	BT	8	1	4	11	66,67	91,67	88,89	73,33	0,79									
	PET	7	0	5	12	58,33	100,00	100,00	70,59	0,79									
Omental Kek Varlığı	MR	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00									
	BT	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00									
	PET	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00									
Truncus Çölyakus Tutulumu	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00									
	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00									
	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00									

MR, BT, PET/BT (<0.5 cm lezyonlar dahil)																	
		GERÇEK POZİTİF		YANLIŞ POZİTİF		YANLIŞ NEGATİF		GERÇEK NEGATİF		SENSİTİVİTE		SPESİFİTE		POZİTİF PREDİKTİF DEĞER		NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	
BÖLGELER	YÖTEMLER	A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)							
Küçük Omentum	MR	0	0	3	21	0,00	100,00	#SAYI/0!	87,50	0,88							
	BT	0	0	3	21	0,00	100,00	#SAYI/0!	87,50	0,88							
	PET	2	0	1	21	66,67	100,00	100,00	95,45	0,96							
Morrison Tutulumu	MR	3	2	4	15	42,86	88,24	60,00	78,95	0,75							
	BT	3	2	4	15	42,86	88,24	60,00	78,95	0,75							
	PET	1	3	6	14	14,29	82,35	25,00	70,00	0,63							
Portal Hilus Tutulumu	MR	0	2	0	22	#SAYI/0!	91,67	0,00	100,00	0,92							
	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00							
	PET	0	3	0	21	#SAYI/0!	87,50	0,00	100,00	0,88							
Karaciğer Yüzeyel Tutulumu	MR	4	0	4	16	50,00	100,00	100,00	80,00	0,83							
	BT	2	0	6	16	25,00	100,00	100,00	72,73	0,75							
	PET	4	1	4	15	50,00	93,75	80,00	78,95	0,79							
Sağ Diyafragma Tutulumu	MR	1	0	8	15	11,11	100,00	100,00	65,22	0,67							
	BT	2	0	7	15	22,22	100,00	100,00	68,18	0,71							
	PET	3	1	6	14	33,33	93,33	75,00	70,00	0,71							
Sol Diyafragma Tutulumu	MR	1	0	5	18	16,67	100,00	100,00	78,26	0,79							
	BT	1	0	5	18	16,67	100,00	100,00	78,26	0,79							
	PET	3	1	3	17	50,00	94,44	75,00	85,00	0,83							
Pelvik –Ana İliak LND Tutulum	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00							
	BT	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96							
	PET	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96							
Parakaval LND Tutulumu	MR	0	3	1	20	0,00	86,96	0,00	95,24	0,83							
	BT	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96							
	PET	0	0	1	23	0,00	100,00	#SAYI/0!	95,83	0,96							
İnteraortakaval LND Tutulumu	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00							
	BT	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96							
	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00							
Sol Paraaortik LND Tutulumu	MR	0	0	3	21	0,00	100,00	#SAYI/0!	87,50	0,88							
	BT	1	0	2	21	33,33	100,00	100,00	91,30	0,92							
	PET	0	1	3	20	0,00	95,24	0,00	86,96	0,83							
Karaciğer Parankim	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00							
	BT	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00							
	PET	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00							
TOPLAM	MR	66	11	97	402	40,49	97,34	85,71	80,56	0,81							
	BT	62	10	101	403	38,04	97,58	86,11	79,96	0,81							
	PET	69	17	94	396	42,33	95,88	80,23	80,82	0,81							

Tablo 16. MR, BT ve 18F-FDG PET/BT (<0.5 cm lezyonlar dahil) Analizi

Her üç görüntüleme yöntemi ile <0,5 cm lezyonların da dahil edildiği 576 bölgeden elde edilen test sonuçlarını, altın standart olarak kabul ettiğimiz cerrahi bulgularla karşılaştırarak ROC eğrisi elde ettik. EAA her biri için ayrı ayrı hesaplandı. En büyük EAA 0.691 ile 18F-FDG PET/BT’de izlendi. Bu değer MR için 0.689 ve BT için 0.678 bulundu. EAA’ın her 3 görüntüleme yönteminde de birbirine yakın olduğu ve hepsinin EAA yorumlanmasında kullanılan derecelendirme sistemine göre 0.60-0.70 arasında yer aldığı görüldü. EAA değeri 0.60-0.70 arasında kalan testler zayıf olarak nitelendirilir. Çalışmamızda her üç görüntüleme yönteminin de 0.5 cm’den küçük lezyonları göstermede zayıf sensitiviteye sahip olduğu bulundu.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 5: <0,5 cm lezyonların dahil olduğu ROC eğrisi

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
mr	,689	,027	,000	,636	,743
bt	,678	,027	,000	,624	,732
pet	,691	,027	,000	,638	,744

The test result variable(s): mr, bt, pet has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Tablo 17. <0,5 cm lezyonların dahil olduğu ROC eğrisinden hesaplanan eğri altında kalan alan istatistiği.

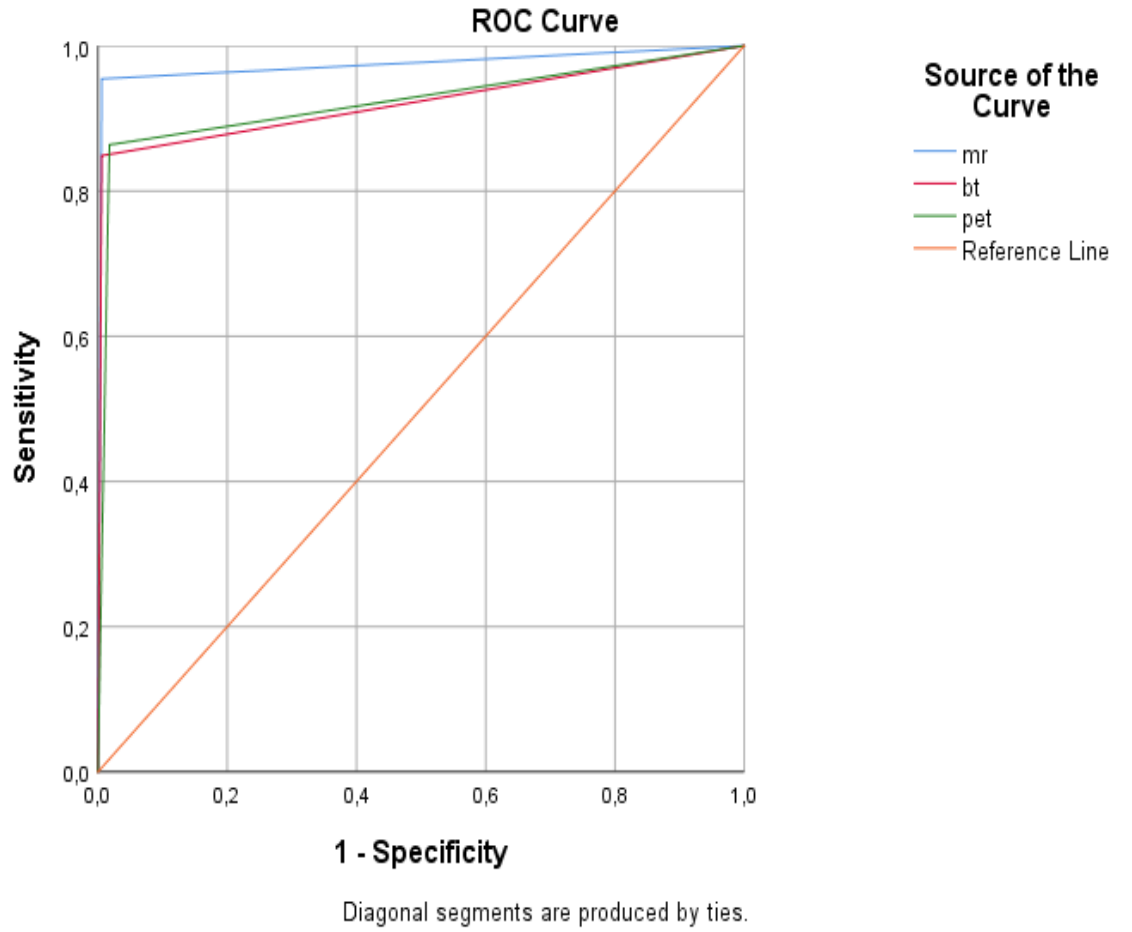
MR, BT, PET/BT (≥0.5 cm lezyonlarda)											
BÖLGELER	YÖTEMLER	GERÇEK NEGATİF				SENSİTİVİTE		SPESİFİTE		DOĞRULUK	
		A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)	
Mesane Peritonu	MR	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	6	0	1	17	85,71	100,00	100,00	94,44	0,96	
	PET	6	0	1	17	85,71	100,00	100,00	94,44	0,96	
Douglas Peritonu	MR	8	0	0	16	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	7	0	1	16	87,50	100,00	100,00	94,12	0,96	
	PET	7	0	1	16	87,50	100,00	100,00	94,12	0,96	
Sigmoid Rektum Tutulumu	MR	5	0	1	18	83,33	100,00	100,00	94,74	0,96	
	BT	4	0	2	18	66,67	100,00	100,00	90,00	0,92	
	PET	5	0	1	18	83,33	100,00	100,00	94,74	0,96	
Sağ Parakolik Bölge	MR	2	0	0	22	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	2	0	0	22	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	PET	1	0	1	22	50,00	100,00	100,00	95,65	0,96	
Sol Parakolik Bölge	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	4	1	0	19	100,00	95,00	80,00	100,00	0,96	
	PET	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96	
İnce Barsak Mezenter	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
İnce Barsak Seroza	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	PET	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96	
Transvers Kolon Seroza	MR	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96	
	PET	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96	
Kolon Mezenter Tutulumu	MR	3	0	0	21	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	2	0	1	21	66,67	100,00	100,00	95,45	0,96	
	PET	2	0	1	21	66,67	100,00	100,00	95,45	0,96	
Dalak Kapsül	MR	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	0	0	1	23	0,00	100,00	#SAYI/0!	95,83	0,96	
	PET	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96	
Omentum Tutulumu	MR	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	PET	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Omental Kek Varlığı	MR	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	PET	7	0	0	17	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	

MR, BT, PET/BT (≥0.5 cm lezyonlarda)											
		GERÇEK POZİTİF	YANLIŞ POZİTİF	YANLIŞ NEGATİF	GERÇEK NEGATİF	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE	POZİTİF-PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF-PREDİKTİF DEĞER	DOĞRULUK	
BÖLGELER	YÖTEMLER	A	B	C	D	A/(A+C)*100	D/(B+D)*100	A/(A+B)*100	D/(D+C)*100	(A+D)/(A+B+C+D)	
Truncus Çölyakus Tutulumu	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Küçük Omentum	MR	0	0	1	23	0,00	100,00	#SAYI/0!	95,83	0,96	
	BT	0	0	1	23	0,00	100,00	#SAYI/0!	95,83	0,96	
	PET	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
Morrison Tutulumu	MR	5	0	0	19	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	5	0	0	19	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	PET	3	1	2	18	60,00	94,74	75,00	90,00	0,88	
Portal Hilus Tutulumu	MR	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96	
	BT	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96	
	PET	0	2	0	22	#SAYI/0!	91,67	0,00	100,00	0,92	
Karaciğer Yüzeyel Tutulum	MR	3	0	0	21	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	2	0	1	21	66,67	100,00	100,00	95,45	0,96	
	PET	3	1	0	20	100,00	95,24	75,00	100,00	0,96	
Sağ Diyafragma Tutulum	MR	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	1	0	0	23	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	PET	1	1	0	22	100,00	95,65	50,00	100,00	0,96	
Sol Diyafragma Tutulum	MR	1	0	1	22	50,00	100,00	100,00	95,65	0,96	
	BT	1	0	1	22	50,00	100,00	100,00	95,65	0,96	
	PET	2	1	0	21	100,00	95,45	66,67	100,00	0,96	
Pelvik –Ana İliak LND Tutulum	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96	
	PET	3	0	1	20	75,00	100,00	100,00	95,24	0,96	
Parakaval LND Tutulum	MR	0	2	0	22	#SAYI/0!	91,67	0,00	100,00	0,92	
	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
İnteraortakaval LND Tutulum	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	PET	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
Sol Paraaortik LND Tutulum	MR	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	BT	0	0	0	24	#SAYI/0!	100,00	#SAYI/0!	100,00	1,00	
	PET	0	1	0	23	#SAYI/0!	95,83	0,00	100,00	0,96	
Karaciğer Parankim	MR	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	BT	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
	PET	4	0	0	20	100,00	100,00	100,00	100,00	1,00	
TOPLAM	MR	63	3	3	507	95,45	99,41	95,45	99,41	0,99	
	BT	56	3	10	507	84,85	99,41	94,92	98,07	0,98	
	PET	57	10	9	500	86,36	98,04	85,07	98,23	0,97	

Tablo 18. MR, BT ve 18F-FDG PET/BT (≥0,5 cm lezyonlarda) Analizi

Sadece ≥0,5 cm lezyonlara baktığımızda her üç görüntüleme yönteminin 576 bölgeden elde ettiğimiz test sonuçlarını, altın standart olarak kabul ettiğimiz cerrahi ile karşılaştırarak ROC eğrisi elde ettik. EAA her biri için ayrı ayrı hesaplandı. En büyük EAA 0.974 ile MR’da izlendi. Bu değer 18F-FDG PET/BT için 0.923 ve BT için 0.921 dir. Her üç görüntüleme yöntemi ile elde edilen EAA birbirine yakın bulundu ve hepsi EAA yorumlanmasında kullanılan derecelendirme sistemine göre 0.90-0.100 arasında yer almaktadır. EAA değeri 0.90-0.100

arasında kalan testler mükemmel olarak nitelendirilirler. Bu durumda her üç görüntüleme yönteminin de $\geq 0,5$ cm lezyonları saptamada sensitivitesi anlamlı derecede yüksektir.



Şekil 6. $\geq 0,5$ cm lezyonların dahil olduğu ROC eğrisi

Area Under the Curve					
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
mr	,974	,015	,000	,945	1,000
bt	,921	,026	,000	,870	,973
pet	,923	,025	,000	,874	,972

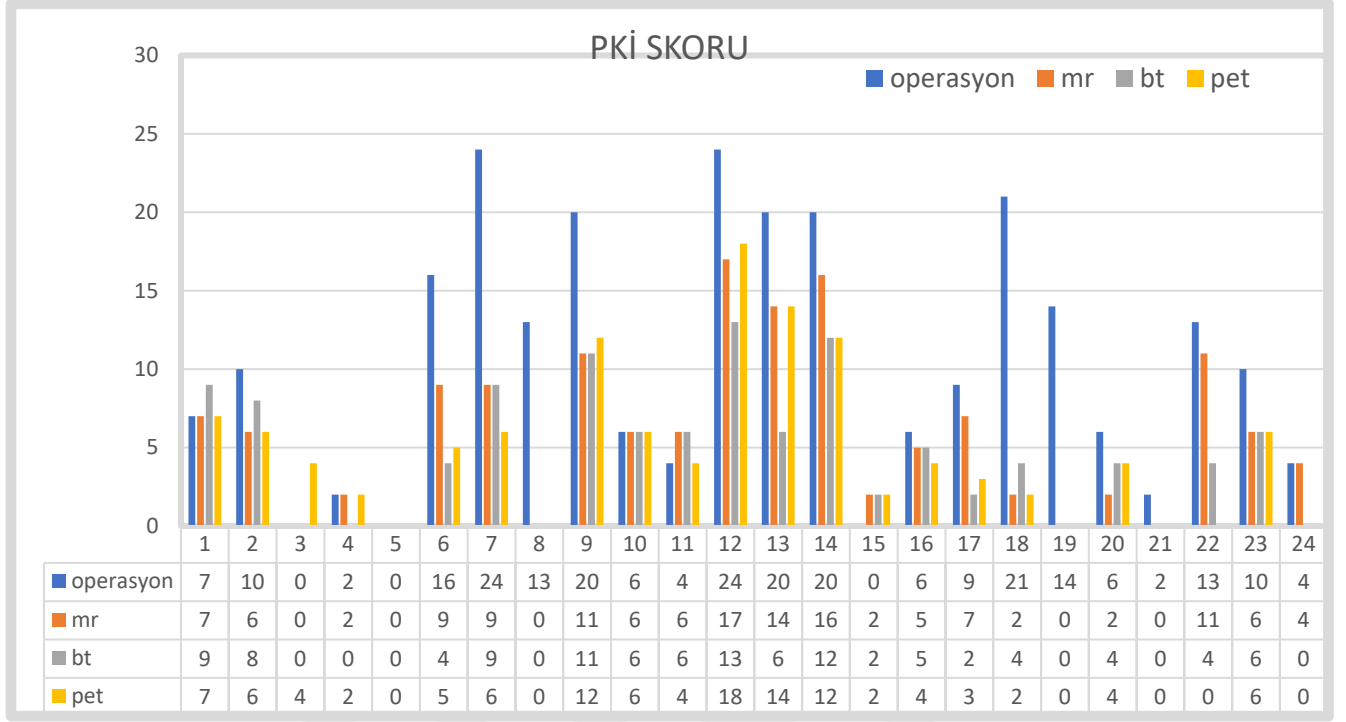
The test result variable(s): mr, bt, pet has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Tablo 19. $\geq 0,5$ cm lezyonların dahil olduğu ROC eğrisinden hesaplanan eğri altında kalan alan istatistiği.

C. MR, BT, 18F-FDG PET/BT’NİN PKİ PUANINI BELİRLEMEDE
ETKİNLİĞİ ANALİZİ



Şekil 7. PKİ skoru grafiği

PKİ SKORU				
yöntemler	operasyon	mr	bt	pet/bt
Hastalar	pki	pki	pki	pki
Hasta-1	7	7	9	7
Hasta-2	10	6	8	6
Hasta-3	0	0	0	4
Hasta-4	2	2	0	2
Hasta-5	0	0	0	0
Hasta-6	16	9	4	5
Hasta-7	24	9	9	6
Hasta-8	13	0	0	0
Hasta-9	20	11	11	12
Hasta-10	6	6	6	6
Hasta-11	4	6	6	4
Hasta-12	24	17	13	18
Hasta-13	20	14	6	14
Hasta-14	20	16	12	12
Hasta-15	0	2	2	2
Hasta-16	6	5	5	4
Hasta-17	9	7	2	3
Hasta-18	21	2	4	2
Hasta-19	14	0	0	0
Hasta-20	6	2	4	4
Hasta-21	2	0	0	0
Hasta-22	13	11	4	0
Hasta-23	10	6	6	6
Hasta-24	4	4	0	0

PKİ puanları hem görüntüleme yöntemleri değerlendirilirken hem de cerrahi ekplorasyon sırasında 13 anatomik bölgeye tek tek bakılarak hesaplandı. Tablo 20’de her hastanın C-PKİ, MR-PKİ, BT-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ Puanları görülmektedir. Bu puanlar Eşleştirilmiş Örneklemeler t Test ile karşılaştırıldı (Tablo 21)

Tablo 20. C-PKİ, MR-PKİ, BT-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ Puanları

Eşleştirilmiş Örneklemeler İstatistik

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	operasyon	10,46	24	7,901	1,613
	mr	5,92	24	5,124	1,046
Pair 2	operasyon	10,46	24	7,901	1,613
	bt	4,63	24	4,105	,838
Pair 3	operasyon	10,46	24	7,901	1,613
	pet	4,88	24	4,848	,990
Pair 4	mr	5,92	24	5,124	1,046
	bt	4,63	24	4,105	,838
Pair 5	mr	5,92	24	5,124	1,046
	pet	4,88	24	4,848	,990
Pair 6	bt	4,63	24	4,105	,838
	pet	4,88	24	4,848	,990

Tablo 21. C-PKİ, MR-PKİ, BT-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ Puanlarının Eşleştirilmiş Örneklemeler t Test istatistikleri

Eşleştirilmiş Örneklemeler Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	operasyon - mr	4,542	5,733	1,170	2,121	6,963	3,881	23	,001
Pair 2	operasyon - bt	5,833	6,112	1,248	3,252	8,414	4,675	23	,000
Pair 3	operasyon - pet	5,583	6,283	1,282	2,930	8,236	4,354	23	,000
Pair 4	mr - bt	1,292	2,881	,588	,075	2,508	2,196	23	,038
Pair 5	mr - pet	1,042	2,911	,594	-,188	2,271	1,753	23	,093
Pair 6	bt - pet	-,250	2,575	,526	-1,337	,837	-,476	23	,639

Tablo 22. C-PKİ, MR-PKİ, BT-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ Puanlarının Eşleştirilmiş Örneklemeler t Test (Paired Samples t Test) ile Karşılaştırılması

Görüntüleme yöntemlerinden elde edilen PKİ puanları hem altın standart yöntem olarak kabul edilen C-PKİ puanları ile hem de kendi aralarında Eşleştirilmiş Örneklemeler t

Test ile karşılaştırıldı. C-PKİ puanı ile MR-PKİ, BT-PKİ ve 18F-FDG PET/BT-PKİ puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. Ayrıca MR-PKİ ile BT-PKİ puanları arasında da anlamlı farklılık izlenirken; MR- PKİ ile 18F-FDG PET/BT-PKİ ve BT-PKİ ile 18F-FDG PET/BT-PKİ puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p<0.05$)

PKİ PUANINI YÖNTEMLER İLE KARŞILAŞTIRMA														
yöntem	operasyon									Doğruluk	MR	18/24	0,75	
	pki	0-10	11-20	21-39							BT	16/24	0,66	
mr	0-10	14	3	2							PET	17/24	0,7	
	11-20	0	4	1	yöntem	mr								
	21-39	0	0	0		pki	0-10	11-20	21-39					
bt	0-11	14	5	2	bt	0-11	19	2	0					
	11-21	0	2	1		11-21	0	3	0	yöntem	bt			
	21-39	0	0	0		21-39	0	0	0		pki	0-10	11-20	21-39
pet	0-12	14	4	2	pet	0-12	19	1	0	pet	0-12	20	0	0
	11-22	0	3	1		11-22	0	4	0		11-22	1	3	0
	21-39	0	0	0		21-39	0	0	0		21-39	0	0	0

Tablo 23. C-PKİ, MR-PKİ, BT-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ Puan Gruplarının Çapraz Tablosu

C-PKİ puan grupları: Grup 1: 14 hasta, Grup 2: 7 hasta, Grup 3: 3 hasta

MR-PKİ puan grupları: Grup 1: 19 hasta, Grup 2: 5 hasta, Grup 3: 0 hasta

BT-PKİ puan grupları: Grup 1: 21 hasta, Grup 2: 3 hasta, Grup 3: 0 hasta

18F-FDG PET/BT-PKİ puan grupları: Grup 1: 20 hasta, Grup 2: 4 hasta, Grup 3: 0 hasta olarak bulundu.

PKİ puanları gruplara ayrıldığında her üç görüntüleme yöntemi de grup 1’de yer alan 14 hastanın 14’ünü doğru tespit etmiştir. Grup 2’de yer alan 7 hastanın MR sadece 4 tanesini, BT 2 tanesini ve 18F-FDG PET/BT 3 tanesini tespit etmiştir. Grup 3’te yer alan 3 hastayı ise hiçbir görüntüleme yöntemi tespit edememiştir. MR’ın doğruluğu %75, BT’nin %66 ve 18F-FDG PET/BT’nin %70 olarak hesaplanmıştır.

**D. CERRAHİ, MR, BT, 18F-FDG PET/BT’NİN LEUVEN
KRİTERLERİNDE GEÇEN ANATOMİK BÖLGELERİ
DEĞERLENDİRME SONUÇLARI**

Leuven Kriterlerinde Geçen Anatomik Bölgelerde Lezyon Analizi				
HASTALAR	CERRAHİ	MR	BT	PET
HASTA-1	VAR	VAR	VAR	VAR
HASTA-2	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-3	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-4	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-5	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-6	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-7	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-8	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-9	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-10	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-11	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-12	VAR	YOK	YOK	VAR
HASTA-13	VAR	YOK	YOK	YOK
HASTA-14	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-15	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-16	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-17	VAR	VAR	VAR	VAR
HASTA-18	VAR	VAR	VAR	VAR
HASTA-19	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-20	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-21	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-22	VAR	VAR	VAR	VAR
HASTA-23	YOK	YOK	YOK	YOK
HASTA-24	YOK	YOK	YOK	YOK

Tablo 24 Leuven Kriterlerinde Geçen Anatomik Bölgelerde Lezyon Varlığı

Cerrahi eksplorasyon esnasında Leuven kriterleri içerisinde geçen anatomik bölgeler ayrıca incelendi, inceleme sonrasında bu bölgelerde lezyon ‘var/yok’ olarak not edildi. Cerrahide 6 hastada Leuven kriterlerinde geçen anatomik bölgede lezyon izlenirken, MR ve BT bu 6 hastanın 4 tanesini, 18F-FDG PET/BT ise 5 tanesini saptadı. Hiçbir görüntüleme yönteminde yalancı pozitiflik saptanmadı. Bu alanlarda MR ve BT’nin sensitivitesi %67, spesifitesi %100 ve doğruluk oranı %92 olarak hesaplandı. 18F-FDG PET/BT’nin sensitivitesi %83, spesifitesi %100 ve doğruluk oranı %96 olarak hesaplandı.

V. TARTIŞMA

Epitelyal over, tuba kanseri ve primer periton kanseri aynı tür kanserlerdir ve aynı şekilde tedavi edilirler. Semptomları nonspesifik olduğundan tanı konulduğu anda sıklıkla (%70) hastalık ileri evrededir (evre 3-4) ve bu evrelerde peritoneal yayılım, uzak organ metastazı, asit zaten vardır [87]. 5 yıllık sağkalım Evre 3 kanserlerde %35 iken Evre 4 kanserlerde %22'dir [125]. Over kanserinin introperitoneal yayılımı en sık ve en erken yayılım yoludur [126]. EOK'yi tedavi etmek ve evrelemek için temel nokta cerrahidir. İleri evre over kanserlerinde standart tedavi sitoredüktif cerrahi ve sonrasında taksan/platin bazlı adjuvan KT'dir [127]. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda ise NAKT sonrası interval cerrahi yapılması önerilmektedir. Over kanserinde cerrahinin birincil amacı tümörün tamamen çıkarılmasıdır [128] [129]. Maksimum sitoredüksiyon cerrahi sonrası minimum rezidüel tümör kalması demektir. Epitelyal over kanserinde uygun cerrahi sitoredüksiyon sağkalımı etkileyen en önemli bağımsız faktördür. Standart peritonektomi prosedürüne göre ilgili peritoneal yüzeylerin soyulması gerekmektedir, çünkü bu tümörün tamamen çıkarılmasını sağlayan ve sağkalımı arttıran tek metottur [130]. Yakın zamanda yapılmış 18 çalışmayı ve 13.000 hastayı içeren bir meta analizde komplet sitoredüksiyonun ortalama sağkalıma pozitif etkisi kanıtlandı [131]. Kemoterapiye cevabın en yüksek olduğu grup optimal sitoredüksiyon yapılan grup olarak izlenmiştir [132]. Bu da primer sitoredüktif cerrahinin önemini vurgulamaktadır. Gelişmiş merkezlerde vakaların %70-90'ına optimal debulking yapılabilmektedir [133]. Optimal debulking cerrahi sadece cerrahin becerisine ve hastanın komorbiditelerine değil tümörün paterni ve biyolojisine de bağlıdır. Cerrahi öncesi doğru bir evreleme yapmak en uygun yaklaşımın ne olduğuna karar verebilmek için önemlidir [134]. Laparoskopi (LPS) ile batin içi organlara direkt bakmak tümörün doğru topografik haritalamasını düşük yanlış negatif oranlarla (%3) sağlar [135]. LPS intraperitoneal yayılımı saptamada kullanılabilmekle birlikte invaziftir ve genel anestezi gerektirir [136]. Ayrıca adezyonları olan vakalarda abdominal kadrantların %10-20'sinin saptamada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle over kanserini evrelemek için non-invaziv görüntüleme tekniklerine ilgi giderek artmaktadır. Abdominal ve pelvik görüntülemeler tanıda, cerrahi öncesi evrelemede, hasta seçiminde, ameliyat sonrası komplikasyonları ve sağkalımı saptamada değerli bilgiler sağlamaktadır [112] [137]. Komplet sitoredüksiyon cerrahisinden fayda görecektir ve görmeyecek hastaların ayrımını yapmak tedavi seçiminde faydalı olabilir (primer cerrahi veya NAKT). Gynecologic Oncology

Group (GOG) çalışmalarından GOG 111’de hastalara suboptimal sitoredüksiyon ardından Sisplatin+paklitaksel tedavisi verilmiş ve second-look cerrahi yapılmış. %26’ında tam patolojik cevap izlenirken [138]; GOG 158’de hastalara optimal sitoredüksiyon yapıp ardından karboplatin/sisplatin+paklitaksel tedavisi verilmiş ve second-look cerrahi yapılmış olup %49’unda tam patolojik cevap izlenmiş. GOG 158’de ortalama sağkalım GOG 111’e göre 15 ay daha fazla bulunmuş (53/38) [139]. GOG 172’de ise hastalara optimal sitoredüksiyon yapıp bir gruba intravenöz paklitaksel+sisplatin verilmiş diğer gruba intravenöz paklitaksel ve intraperitoneal sisplatin+paklitaksel verilmiş. Ortalama sağkalım intraperitoneal tedavi alan grupta daha fazla bulunmuş (66 ay) [140].

Peritoneal kavitenin karışık anatomisinden dolayı küçük peritoneal metastazların tanımlanması zordur. Cerrahinin ne zaman yapılacağına karar vermek (ilk sırada cerrahi veya 3-6 kür kemoterapi sonrası interval cerrahi) ve NAKT’ın etkinliğini değerlendirmek için hastalığın yaygınlığını tanımlayan bir puanlama sistemine ihtiyacımız var.

Biz çalışmamızda Sugarbaker tarafından tanımlanan PKİ paunlama sistemini kullandık. PKİ puanlaması ileri evre over kanserinin peritoneal yaygınlığını doğru tanımlamada uygun bir metod olarak düşünülebilir. PKİ puanı için sınırın ne olacağı konusunda çalışmalar yapılmıştır. Berthet ve arkadaşları tarafından 13’ten fazla değerlerin sağkalım üzerine belirgin etkisinin olduğu gösterildi [141]. Tentis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri evre over kanserinde sınır değeri 10 olarak alındı ve 5 yıllık sağkalım PKİ >10 olanlarda 38 ay iken PKİ ≤10 olanlarda 80 ay olarak bulunmuştur [130]. Elias ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayınlanan çalışmada ise kolorektal kanserlerde sınır değeri 20 olarak belirlendi [142]. 1999 yılında Sugarbaker tarafından yapılan çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları PKİ <10 olanda %50, 11-20 arasında %20 ve >20 olanda %0 olarak bulundu. Bu nedenle komplet sitoredüksiyon+ HIPEK tedavisi için PKİ puanının >20 olması görece kontraendikedir. Bu durumlarda komplet sitoredüksiyon+ HIPEK tedavisi uygulananlarla uygulanmayanlar arasında ortalama sağkalım açısından fark görülmediğinden palyatif kalınması gerektiği kararlaştırılmıştır [123].

2015 yılında yapılan bir çalışmada PKİ >17 olan hastalarda sağkalıma faydası olmadığından agresif tedaviler önerilmemektedir [143].

PKİ puanının komplet sitoredüksiyon olasılığını, peritoneal yaygınlığı ve uzun dönem sağkalımı tahmin ettiğine dair çalışmalar mevcuttur [144]. Bundan dolayı tedavi yönetimini etkileyebilir. Peritoneal yaygınlık herhangi bir görüntüleme yöntemi ile doğru tahmin edilebilirse hastaya uygulanacak tedavi şekli de (primer cerrahi, HIPEK, NAKT) doğru bir şekilde kararlaştırılmış olur. Çeşitli görüntüleme yöntemleri üzerine bu amaçla çalışmalar yapılmıştır. Biz çalışmamızda MR (Difüzyon ağırlıklı görüntüler dahil), BT ve 18F-FDG PET/BT üzerinde durduk.

BT, Amerika'da over kanseri için sıklıkla ilk sırada kullanılan testtir ve tüm dünyada malign tümörlerin evrelemesi ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır; çekim süresi kısa, yüksek görüntü kalitesi ve ucuz fiyat gibi avantajları vardır. Özellikle Evre 3A ve 3B'de paryetal peritonda yaygın kalınlaşma, ince barsak duvarında kalınlaşma ve distorsiyon peritoneal metastaz bulgusudur. Nodülün boyutu ve dansitesi, asit varlığı veya yokluğu, kesit kalınlığı, BT'nin çözünürlüğü ve teknolojisi gibi pek çok faktör peritoneal implantları saptamadaki etkinliğini etkilemektedir. En önemlisi ise 1 cm altı implantlarda sensitivitesinin az olmasıdır [145]. BT'nin küçük implantları saptamadaki sensitivitesini arttırmak adına bir çalışmada BT çekiminden önce pnömoperitoneum oluşturmak veya iyotlu kontrast maddeyi peritona damlatmak gibi çeşitli teknikler kullanılmış olup bu yöntemler rutin kullanıma girmek için fazla invazif bulunmuştur [146].

MR; pahalı, çekim süresi uzun, hareket artefaktından etkilenen ve pek çok kontreendikasyonu olan bir görüntüleme yöntemidir. Malign tümörlerin değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı görüntüler giderek önem kazanmaktadır [147]. Son 10 yılda MR'ın peritoneal kanserlerdeki rolü gittikçe artmaktadır. Yağ baskılı, gadolinyumlu ve difüzyon ağırlıklı görüntülerin kullanılması ile sensitivitesi BT'yi aşar. Bazı çalışmalarda gadolinyumlu ve difüzyon ağırlıklı görüntülerin kombinasyonu komplet sitoredüksiyuna gidecek hasta grubunun belirlenmesinde en iyi görüntüleme metodu olarak bulunmuştur [148] [149].

18F-FDG PET/BT'de radyosyona maruziyeti, yüksek maliyet, küçük volümlü tümörlerin tanımlanması dezavantajlarıdır. 2-(florin 18) floro-2-deoksi-D-glikoz (18F-FDG) 18F-FDG PET/BT ise malign dokuları artmış 18F-FDG tutulumu ile saptar. 18F-FDG PET/BT'de PET ile metabolik bilgi sağlanırken BT ile anatomik detaylar tanımlanır böylece PET'in belirsiz kaldığı alanlar azaltılmış olur. 18F-FDG PET/BT'nin

en iyi bilinen kısıtlılığı ince barsak ve üriner sistemde ekskresyona bağlı artefakt oluşmasıdır [150]. Çeşitli kanser tiplerinin evrelemesinde 18F-FDG PET/BT kullanımı gittikçe artmaktadır. 18F-FDG PET/BT görüntülemenin amacı peritoneal yüzeylere yayılmış küçük implantların olduğu yaygın peritoneal karsinomun noninvaziv olarak görüntülenebilmesidir. Ancak 18F-FDG PET/BT milier karsinomu görüntülemeye azalmış rezölüsyonu, hastanın barsak hareketleri ve solunumundan dolayı görüntülerin hatalı olması, mesane ve gastrointestinal sistem aktivitesinden dolayı 18F-FDG lokalizasyonunun zorluğu gibi dezavantajları vardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu dezavantajlar göz önüne alındığında BT gibi konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin tanı ve evrelemede ilk sırada kalması gerektiği belirtilmiştir [151].

Prognostik değeri olan en önemli klinik faktörler rezidüel tümör, evre, tümörün gradı, asit varlığı, hastanın performans durumu ve yaşıdır; aynı çalışmada peritoneal yayılım önemli bir prognostik klinik faktör olarak tanımlanmıştır [152].

Çalışmamızın 1. amacı over, tuba, periton kanserinin en çok yayılım gösterdiği alanlardaki tümörlerin varlığını saptamada her bir görüntüleme yönteminin sensitivite, spesifite PPD, NPD ve doğruluk yüzdelere bakmak olup, daha önceden belirlediğimiz ve yayılımın sık görüldüğü 24 bölge; mesane peritonu, Douglas peritonu, sigmoid kolon/rektum seroza, sağ parakolik bölge, sol parakolik bölge, ince barsak mezenter, ince barsak seroza, transvers kolon seroza, kolon mezenter, dalak kapsülü, büyük omentum, omental kek, trunkus çöliakus, morison poşu, portal hilus, karaciğer yüzeyi, sağ diyafragma ve sol diyafragma, pelvik ve ana iliak lenf nodu, parakaval lenf nodu, interaortakaval lenf nodu, sol paraaortik lenf nodu, küçük omentum ve karaciğer parankimi şeklindedir.

BT'nin bu bölgelerde $\geq 0,5$ cm tümöral implantları göstermede toplam sensitivitesi %84.8, spesifitesi %94.4, PPD %94.9, NPD %98 ve doğruluğu %98 iken verilerimize < 0.5 cm tümöral implantları da dahil edip tekrar hesapladığımızda toplam sensitivitesi %38, spesifitesi %97.5, PPD %86, NPD %79.9 ve doğruluğu %81 olarak bulundu. BT'nin başarısı $\geq 0,5$ cm lezyonlarda belirgin olarak artmıştır. Özellikle omentum, omental kek varlığı ve karaciğer parenkim tutulumunda, diyafram tutulumunda, transvers kolon ve parakolik bölgelerin tutulumunda sensitivitesi %100'e yaklaşmaktadır. Bu alanlarda avantajlı bulunmuştur. İnce barsak mezenterinin tutulduğu

hasta sayısı az olduğundan bu bölgeyi değerlendirmek için yeterli veri elde edemedik. Her iki parakolik bölgede $\geq 0,5$ cm üstünde sensitivitesi %100 iken $< 0,5$ cm tümöral lezyonları da istatistiğe kattığımızda %31'e kadar düşmektedir. BT'nin Douglas poşundaki lezyonları tespit oranı $\geq 0,5$ cm lezyonlarda %87 iken, tüm boyutlar dahil edildiğinde %46.6 olarak bulundu. Aynı bölgede oluşan bu farklılık tümöral lezyonun boyutundan kaynaklanmaktadır.

Büyük omentum, özellikle de infrakolik omentum over kanserinde en sık etkilenen bölgelerden biridir ve bizim çalışmamızda %29'unda cerrahi olarak tutulu izlenmiş olup BT bu hastaların hepsinde tutulumu doğru olarak tespit etti.

576 alan (24 hasta x 24 anatomik bölge) içinden 10 alanda metastaz olarak görülen kitle cerrahide metastaz olarak çıkmamıştır. Ayrıca metastazların küçük bir miktarının cerrahi esnasında gözden kaçabileceği de teorik olarak mümkündür.

Marin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrastlı multi dedektör BT'nin peritoneal yayılımı saptamada sensitivitesi %25-100 ve spesifitesi % 78-100 bulunmuştur. Mezenter kökünde, küçük omentumda sol hemidiyaframda ve ince barsak serözal yüzeylerde 5 mm'den daha küçük implantlar BT'nin sensitivitesini belirgin bir şekilde düşürür ve %11-48 olarak bulunmuştur [153]

Coagley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 cm'in altındaki peritoneal tümörlerde helikal BT' nin sensitivitesi %25-50 iken tüm boyutlarda %85-95 olarak bulunmuştur [145].

Michielsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada peritoneal evrelemede MR %91, BT %75 ve 18F-FDG PET/BT %71 doğruluk oranlarına sahiptir [154]. Yayılım özellikle barsak mezenterinde, barsak serozasında, subdiyaframatik alanlarda ve omental alanlarda iken BT'nin subsantimetrik peritoneal metastazları saptama oranı %7-28 olarak bulundu [155].

Kontrastlı BT'nin peritoneal metastazları saptamada sensitivitesi %17-88 arasında değişmektedir [156], [157]. BT ile peritoneal implantların saptanmasında pek çok araştırmacı sensitiviteyi %0-93 arasında ve spesifiteyi %62-100 arasında bulmuştur.

MR'ın bu 24 bölgede $\geq 0,5$ cm tümöral implantları göstermede toplam sensitivitesi %95.4, spesifitesi %99.4, PPD %95.4, NPD %99.4 ve doğruluğu %99 iken verilerimize

<0.5 cm tümöral implantları da dahil ettiğimizde toplam sensitivitesi %40.4, spesifitesi %97.3, PPD %85.7, NPD %80.5 ve doğruluğu %81 olarak bulundu. MR'ın başarısı $\geq 0,5$ cm lezyonlarda belirgin olarak artmıştır. 24 hastanın hiçbirinde trunkus çöliyakus, portal hilus, ince barsak serozası ve mezenterinde $\geq 0,5$ cm lezyon olmadığından bu bölgelerde sensitivite hesaplanamadı. Diğer tüm alanlarda $\geq 0,5$ cm lezyonları göstermede avantajlı bulunmuştur. <0,5 cm lezyonları da istatistiğe kattığımızda MR sensitivitesi belirgin olarak azalmaktadır. Mesane peritonu, Douglas peritonu, sigmoid rektum, sağ ve sol parakolik bölgeleri göstermede diğer görüntüleme yöntemlerine göre MR'ın sensitivitesi daha fazla bulunmuştur. 576 alan (24 hasta x 24 anatomik bölge) içinden 11 alanda metastaz olarak görünen kitle cerrahide metastaz olarak çıkmamıştır.

Fujii ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign tümörlerin peritoneal yayılımını saptamada difüzyon ağırlıklı MR multi dedektör BT'ye göre başarılıdır [158].

Low ve arkadaşları gadolinyumlu MR'ın <0,5 cm tümörü saptamada sensitivitesini %75-80, BT'nin sensitivitesini %22-33 olarak bulmuşlardır. Tüm boyutlarda MR sensitivitesi %84 BT %54'dür [159].

Peritoneal yayılımı saptamada MR'ın sensitivitesinin difüzyon ağırlıklı MR sekansları eklenerek arttığı görülmüştür [160]. Michielsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada difüzyon ağırlıklı ve kontrastlı MR'ın peritoneal hastalığı göstermede BT ve 18F-FDG PET/BT'den daha yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir [155]. Çalışmamızda hem difüzyon ağırlıklı hem de gadolinyum kontrastlı görüntüler mevcuttur.

BT ileri evre over kanserinde kullanılan standart bir tetkiktir, ne yazık ki BT ve MR peritoneal kanserde lezyon boyutu 1 cm'den küçük olduğunda yetersiz kalmaktadır [161].

18F-FDG PET/BT'nin bu bölgelerde $\geq 0,5$ cm tümöral implantları göstermede toplam sensitivitesi %86,3, spesifitesi %98, PPD %85, NPD %98 ve doğruluğu %97 iken verilerimize <0.5 cm tümöral implantları da dahil edip tekrar hesapladığımızda toplam sensitivitesi %42, spesifitesi %95, PPD %80, NPD %80 ve doğruluğu %81 olarak bulundu. 18F-FDG PET/BT'nin de başarısı $\geq 0,5$ cm lezyonlarda belirgin olarak artmıştır. $\geq 0,5$ cm lezyonlarda özellikle omentum, omental kek varlığı ve karaciğer parenkimi, karaciğer yüzey ve diyafram tutulumunda sensitivitesi %100'

yaklaşmaktadır. Bu alanlarda avantajlı bulunmuştur. Özellikle sağ ve sol parakolik bölgelerde boyut bakılmaksızın sensitivitesi düşüktür bu bölgelerde $\geq 0,5$ cm'de sensitivite %50 iken $< 0,5$ cm'yi de kattığımızda sensitivite %15'e düşmektedir. Ayrıca yanlış pozitiflik oranı diğer görüntüleme yöntemlerine nazaran daha fazla bulunmuştur. 576 alan (24 hasta x 24 anatomik bölge) içinden 17 alanda metastaz olarak görünen kitle cerrahide metastaz olarak çıkmamıştır. Erken evre hastalarda da peritoneal infiltrasyon olasılığı az olduğundan yanlış pozitiflik oranları fazladır. 0.5 cm'den daha küçük lezyonların varlığı ile karakterize tümöral yayılımın olduğu alanlarda 18F-FDG PET/BT'nin yanlış negatiflik oranları daha yüksektir, bu durum sıklıkla milier tutulum ile ilişkilidir. > 5 cm tümörlerde yanlış negatiflik olmasının nedeni ise cerrahi olarak saptanan kitlenin aslında pek çok küçük lezyonun bileşiminden oluşması ve bu küçük lezyonların metabolizmasının düşük olmasıdır.

Bizim çalışmamızda 18F-FDG PET/BT ile 17/576 bölgede yanlış pozitiflik saptanmış olup bu durum o bölgedeki peritonda inflamatuvar reaksiyon varlığıyla açıklanabilir. Bu da hastalığın evresinin yüksek bulunmasına ardından gereksiz cerrahi ve kemoterapotik tedavilere neden olabilir.

18F-FDG PET/BT en çok MR ve BT'nin yetersiz olduğu ya da negatif olduğu rekürrensten şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır. BT ve 18F-FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında MR peritoneal tümörün yaygınlığını ve lokalizasyonunu daha doğru saptamaktadır [162]. 18F-FDG PET/BT over kanserinin cerrahi öncesi değerlendirilmesinde ve evrelemesinde kullanıldığında BT'ye göre daha yüksek doğruluğa sahiptir, ancak peritoneal yayılımı saptamada sensitivitesi sınırlıdır [163].

De Iaco ve arkadaşları tarafından 18F-FDG PET/BT 5mm den daha küçük lezyonları göstermede duyarlı olmadığı, sensitivitesinin %78.9 ve spesifitesinin %68.4, PPD %95.3 olduğu gösterilmiştir, ayrıca 5 mm'den daha büyük tümörel kitlelerde 18F-FDG PET/BT'nin daha iyi tanısal değere sahip olduğunu gösterilmiştir, yanlış negatiflik oranları 5 mm- 5 cm için %21.1 iken 5cm ve üzeri kitlelerde %14.1'dir [134].

Soussan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada peritoneal kanseri saptamada difüzyon ağırlıklı MR (%74), 18F-FDG PET/BT'den (%63) daha sensitif bulundu. 1 cm altı lezyonlarda ise sensitivite MR için %42 iken 18F-FDG PET/BT için %50 bulundu.

18F-FDG PET/BT özellikle üst abdomende başarılı ancak; pelvik, mezenterik karsinomatozisi ve < 5 mm lezyonları saptamada zayıf kalıyor [164].

Cerrahi bulgular altın standart kabul edildi ve her üç görüntüleme yöntemi ile 576 bölgede elde ettiğimiz veriler kullanılarak ROC eğrisi çizildi ve eğri altında kalan alan hesaplandı. Hem 0.5 cm lezyonların dahil edildiği hem de dahil edilmediği gruplarda görüntüleme yöntemlerinin sensitivite ve referans değeri arasında anlamlı farklılık bulundu. <0.5 cm tümöral lezyonların da dahil olduğu lezyonları göstermede hesaplanan EAA; MR, BT, 18F-FDG PET/BT için sırası ile 0.689, 0.678, 0.691 olarak bulundu, her üç yöntem için hesaplanan EAA zayıf olarak derecelendirildi. En büyük alan 18F-FDG PET/BT ile hesaplandı. ≥0,5 cm lezyonları göstermede hesaplanan EAA; MR, BT, 18F-FDG PET/BT için sırası ile 0.974, 0.921, 0.923 olarak bulundu. En büyük alan MR ile hesaplandı, her üç yöntem için hesaplanan EAA mükemmel olarak derecelendirildi.

Çalışmamızın 2. amacı olan her üç görüntüleme yönteminin Peritoneal Kanser İndeksini (PKİ) puanını belirlemedeki etkinliğini saptamaya bakacak olursak; Sugarbaker sınıflandırılması kullanılarak 24 hastanın C-PKİ, BT-PKİ, MR-PKİ, 18F-FDG PET/BT-PKİ puanları hesaplandı. C-PKİ puanları altın standart olarak alındı ve karşılaştırmalar onunla yapıldı. Grup 1 (Küçük hacim): PKİ puanı 0-10, Grup 2 (Orta Hacim): PKİ puanı 11-20, Grup 3 (Büyük Hacim): PKİ puanı 21-39 olarak belirlendi.

Çalışmamızda PKİ puanı operasyon ve BT içi ayrı ayrı hesaplanmış olup aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Bizim çalışmamızda BT 24 hastanın 16'sında PKİ grubunu doğru hesapladı. Grup 1'de 14/14, grup 2'de 2/7 ve grup 3'te 0/3 hastanın PKİ grubunu doğru hesapladı. Doğruluk oranları tüm gruplar için %67, grup 1 için %100, grup 2 için %29 ve grup 3 için %0 olarak bulundu. Bu karşılaştırma sonucunda özellikle grup 1'de C-PKİ'ye göre grup 1 olan 14 hastanın 14'ünü de BT-PKİ grup 1 olarak değerlendirmiştir. Ancak C-PKİ'ye göre grup 2 olan 7 hastanın 5'ini ve grup 3 olan 3 hastanın 2'sini de grup 1 olarak değerlendirmiştir. PKİ toplam puanını hem lezyon boyutu hem de lezyonun yaygınlığı etkilemektedir. Grup 3'e uyan hastalarımıza baktığımızda BT'nin saptayamadığı lezyonların çoğunun subsantimetrik lezyonlar olduğunu gördük. Literatüre baktığımızda benzer olarak BT'nin 0.5 cm altındaki lezyonları gösterme sensitivitesinin düşük olduğunu gördük. Örneğin alan 8'e uyan sağ parakolik bölgede 0.5 cm ve altı lezyonların dahil olduğu

sensitivite-spesifite hesaplamasında BT'nin sensitivitesi %23 iken aynı alanda 0.5 cm üstü lezyonları aldığımızda BT'nin sensitivitesi %100'e kadar çıkmaktadır. Ayrıca 6. alanda bulunan mesane peritonu, Douglas peritonu ve sigmoid rektum için 0.5 cm ve altı lezyonlarda BT sensitivitesi sırası ile %43, %46, %28 iken 0.5 cm ve üstü lezyonlar için sensitivite sırası ile %85, %87, %66 olarak bulunmuştur.

Chua ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BT'nin pseudomiksoma peritoneide peritoneal lezyonları saptamada boyuttan bağımsız olarak abdominopelvik alanlarda (0-8 alanlar) doğruluk oranları %51-85 iken ince barsak alanlarında (9-12 alanlar) %21-25 bulunmuş, abdominopelvik alanlarda peritoneal implantları saptamada sensitivitesi %67-84 iken ince barsak alanlarında %56-57, BT'nin tüm alanlarda peritoneal lezyonları saptamada spesifitesi %100 bulunmuştur [165].

Çalışmaların çoğu BT'nin sensitivitesinin büyük implantlarda arttığı konusunda hem fikir. Jaquet ve arkadaşları BT'nin sensitivitesini lezyon boyutu <0.5 olanlarda %28, 0.5-5 cm'de %72 ve >5 cm olanlarda %90 olarak bulmuşlardır. BT'nin sensitivitesini 8,4,7 ve 5 nolu alanlarda >%80 olarak bulmuşlardır [166].

Koh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BT'nin sensitivitesi <0.5 cm'de %11, 0.5-5 cm'de %37 ve >5 cm'de %94 olarak bulmuş olup BT-PKİ ile C-PKİ puanları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur [144].

Mazzei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada multi dedektör BT kullanılmış olup sensitivite %66 ve doğruluğu %77 olarak bulunmuştur [167]. Tüm bu çalışmalara bakıldığında BT'nin peritoneal metastazları göstermede sınırlı olduğunu ve C-PKİ ile karşılaştırıldığında çok geride kaldığı görüldü.

Çalışmamızda MR ise 24 hastanın 18'inde PKİ grubunu doğru hesapladı. Grup 1'de 14/14, grup 2'de 4/7 ve grup 3'te 0/3 hastanın PKİ grubunu doğru hesapladı. Doğruluk oranları sırası ile tüm gruplar için %75, grup 1 için %100, grup 2 için %57 ve grup 3 için %0 olarak bulundu. Bu karşılaştırma sonucunda özellikle C-PKİ'ye göre grup 1 olan 14 hastanın 14'ünü de MR-PKİ grup 1 olarak değerlendirmiştir. Ancak C-PKİ'ye göre grup 2 olan 7 hastanın 3'ünü ve grup 3 olan 3 hastanın 2'sini de grup 1 olarak değerlendirmiştir. C-PKİ puanı ile MR-PKİ puanları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Örneğin alan 0'ı kapsayan omentum tutulumu veya omental kek varlığı durumunda MR sensitivitesi $\geq 0,5$ cm

lezyonlarda %100 olarak bulunurken tüm boyutlar dahil edildiğinde %66'ya düşmektedir. 9-12. alanları kapsayan ince barsak mezenterde ise MR <0.5 cm lezyonu olan 5 hastanın sadece birini tanımış olup sensitivitesi %20'dir. Bizim çalışmamızda MR <0.5 cm lezyonları tespit etmede yetersiz kaldığı için özellikle implantların yaygın ve küçük boyutta olduğu durumda MR-PKİ puanları cerrahiye göre daha düşük bulunmaktadır.

2013 yılında Low ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MR'ın doğruluğu grup 1'de %89, grup 2'de %75, grup 3'de %90 olarak bulunmuş iken [168], 2015 yılında Low ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MR'ın doğruluk oranları grup 1 için %91 grup 2 için %83, grup 3 için %94 olarak bulunmuştur, MR'ın tüm alanlarda sensitivitesi %95 spesitifesi %70 ve doğruluğu %88 bulunmuş olup, BT'nin sensitivitesi %55 spesitifesi %85 ve doğruluğu %63 olarak bulunmuştur [137].

Low ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada PKİ; grup 1, grup 2, grup 3 olarak sınıflandırıldı ve C-PKİ ile MR-PKİ %91 benzer bulundu. Özellikle 9-12. alanlarda MR'ın doğruluğu %92 iken BT'nin doğruluğu %48'di [162]

Çalışmamızda diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi 18F-FDG PET/BT-PKİ ile C-PKİ puanları arasında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). Burada 18F-FDG PET/BT, 24 hastanın 17'sinde PKİ puanını doğru hesapladı. Grup 1'de 14/14, grup 2'de 3/7 ve grup 3'te 0/3 hastanın PKİ grubunu doğru hesapladı. Doğruluk oranları sırası ile tüm gruplar için %70, grup 1 için %100, grup 2 için %43 ve grup 3 için %0 olarak bulundu. Bu karşılaştırma sonucunda özellikle C-PKİ'ye göre grup 1 olan 14 hastanın 14'ünü de 18F-FDG PET/BT -PKİ grup 1 olarak değerlendirmiştir. Ancak C-PKİ'ye göre grup 2 olan 7 hastanın 4'ünü ve grup 3 olan 3 hastanın 2'sini de grup 1 olarak değerlendirmiştir. 18F-FDG PET/BT'nin $\geq 0,5$ cm lezyonlarda tüm peritoneal bölgelerde sensitivitesi %86 iken <0.5 cm lezyonların da dahil olduğu tüm boyutlar göz önüne alındığında sensitivitesi %42 olarak bulunmuştur. Özellikle implantların yaygın ve küçük boyutta olduğu durumlarda 18F-FDG PET/BT-PKİ puanları cerrahiye göre daha düşük bulunmaktadır.

Pasqual ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BT ve 18F-FDG PET/BT cerrahi ile karşılaştırıldı, özellikle PKİ >20 olanların hepsinde başarısız oldukları görüldü. Bu da preoperatif dönemde doğru tedavi şekline karar vermeyi etkilemektedir [169].

Dromain ve arkadaşları yaptığı çalışmada BT ve 18F-FDG PET/BT'nin peritoneal yaygınlığı değerlendirmede özellikle de ince barsak alanlarında güvenilir olmadığına karar verilmiştir [157].

PKİ puanını doğru hesaplamada C -PKİ puanı ile MR-PKİ, BT-PKİ ve 18F-FDG PET/BT-PKİ puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. Ayrıca MR-PKİ ile BT-PKİ puanları arasında da anlamlı farklılık izlenirken; MR- PKİ ile 18F-FDG PET/BT-PKİ ve BT-PKİ ile 18F-FDG PET/BT-PKİ puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p<0.05$)

Çalışmamızın 3. amacı tedavi seçiminde (Neoadjuvan – Primer cerrahi) önemli karar verici etkisi olan Leuven kriterlerini saptamada her bir görüntüleme yönteminin sensitivitesi ve spesifitesini saptamaktır.

Epitelyal over kanserinin %15-20'lik kısmında primer tedavinin cerrahi mi NAKT mı olacağı konusunda fikir birliği yoktur. Leuven kriterleri ise evre 3C-4 over karsinomunda neoajuvan kemoterapi başlama kriterleri olarak tanımlanmış olup, biz de hastanemizde tedaviye karar aşamasında bu kriterleri göz önünde bulundurmaktayız.

NAKT/ Primer Cerrahi konusunda literatüre baktığımızda rezektebilite kriterleri merkezden merkeze farklılık gösterebilmektedir. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) klavuzlarında üst abdomende karaciğer ve dalak etrafında 2 cm'den büyük kitle, renal hilus üstünde lenf nodu metastazı ve mezenterik metastazlar optimal opere edilemeyecek alanlar olarak belirlenmiştir [170].

Borley ve arkadaşları yaptığı çalışmada ise > 7 mm akciğer metastazı, plevral effüzyon, ince ve kalın barsak mezenterinde > 10 mm metastazlar ve infrarenal paraaortik lenf nodu metastazı kriter olarak alındığında debulking cerrahisinde düşük başarı oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [171].

GOG verilerine bakıldığında rezidü tümörü 2 cm'in altında olmayan hastalarda primer sitoredüktif cerrahinin sağkalıma faydasının olmadığı gösterilmiştir. Bu da araştırmacıları NAKT'a yönlendirmektedir. Pek çok çalışma NAKT'ın operasyona bağlı morbiditeyi azalttığını ve interval cerrahinin başarısını arttırdığını göstermiştir [172]. EORTC 55971 çalışmasında sağkalım; suboptimal primer sitoredüksiyon yapılanlarda 20 ay, NAKT grubunda 26 ay ve optimal primer sitoredüksiyon yapılan grupta 51 ay olarak bulunmuştur. Cerrahi öncesi dönemde suboptimal rezeksiyon (SOR) olasılığı

tahmin edilebilirse gereksiz cerrahi yapılmamış ve hasta morbiditesi azaltılmış olur [139].

İleri evre over kanserlerinin NAKT mı primer cerrahi mi yapılacağına karar vermek zordur, ancak BT, MR, 18F-FDG PET/BT operebilitiyi tahmin etmede değerli ek bilgiler sağlayabilir [173] [155].

Hastanemizde hangi hastanın neoadjuvan kemoterapi alması gerektiğine karar verilirken Leuven kriterleri göz önünde bulundurulmaktadır. Çalışmamızda her üç görüntüleme yönteminin bunu belirlemedeki başarısı tespit edilmeye çalışılmıştır. Leuven kriterlerinde geçen metastatik bölgeler her hastada MR, BT, 18F-FDG PET/BT ile ve cerrahi eksplorasyonla değerlendirildi. Cerrahide 6 hastada Leuven kriterlerinde geçen anatomik bölgelerde lezyon izlenirken, MR ve BT bu 6 hastanın 4 tanesini, 18F-FDG PET/BT ise 5 tanesini saptadı. Hiçbir görüntüleme yönteminde yalancı pozitiflik saptanmadı. Değerlendirmede hasta sayısı kısıtlı olduğundan genel bir istatistiki görüntü çizmekten uzak olsa da cerrahi bulgular ile karşılaştırıldığında Leuven kriterlerinde geçen anatomik bölgeleri saptamada BT ve MR sensitivitesi %67, spesifitesi %100, PPD %100, NPD %90 ve Doğruluk %92 olarak bulundu. 18F-FDG PET/BT sensitivitesi %83, spesifitesi %100, PPD %100, NPD %94 ve doğruluk %96 olarak bulundu. Yanlış hasta seçiminden kaçınmak için ileri güvenlik önlemleri alınmalı. NAKT öncesi primer tümör veya metastazdan kor biyopsi alınarak over kanseri varlığı kanıtlanmalıdır.

Preoperatif MR, BT, 18F-FDG PET/BT yeterli cerrahi sitoredüksiyon için uygun olmayan hastaların seçilip cerrahiden kaçınılması için yardımcı olabilir [162].

Over kanserinde difüzyon ağırlıklı MR'ın değeri son zamanlarda Espada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtildi ve abdominal difüzyon ağırlıklı görüntüler sayesinde suboptimal sitoredüksiyon olasılığının tahmin edebileceğini ifade ettiler [174].

MR ve BT gibi konvansiyonel görüntüleme teknikleri ekstra pelvik yayılımı veya abdominal yüzeylerin tümörle infiltrasyonunu göstermede başarısız olduklarından hastalığın evresini saptamada yetersiz kalabilir. MR lenf nodu metastazlarını göstermede BT'den daha doğru sonuç verirken peritoneal ve karaciğer yüzeyini değerlendirmede düşük doğruluk oranlarıyla BT'ye benzemektedir [80].

Difüzyon ağırlıklı MR ile 18F-FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda göğüs, baş-boyun bölgelerinde; primer lezyon ve nodal metastaz difüzyon ağırlıklı görüntülemelerle daha iyi tespit edilmiş olup yalancı pozitiflik oranları daha düşüktür. Bu alanlarda 18F-FDG PET/BT'in yalancı pozitiflik oranının fazla olması bu alanlarda enflamasyonun sık görülmesinden kaynaklanmaktadır [175] [176].

18F-FDG PET/BT lenfadenopati ve uzak metastazı saptamada BT'den üstün bulunmuştur ve her ikisi de peritoneal yayılımı özellikle mezentrik ve barsak serözal yayılımı saptamada ve operabilityi tahmin etmede eksik kalmaktadır [177].

Satoh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada peritoneal yayılımın saptanmasında diğer modilitelere göre 18F-FDG PET/BT'nin pozitif prediktif değeri en yüksek olduğundan malign hastalıklarda patolojik evreleme için ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır. Yine de MR lezyonların saptanmasında tatmin edici değere sahiptir ve 18F-FDG PET/BT sensitivitesi ile arasında istatistiksel belirgin fark yoktur. Bu yüzden noninvaziv olması, 18F-FDG PET/BT'e göre daha ucuz olması ve 18F-FDG PET/BT'den kolay ulaşılır olmasından dolayı MR'ın ilk sırada kullanılabileceği belirtilmiştir [178].

Schmidt ve arkadaşları yaptığı çalışmada 18F-FDG PET/BT ile 3 hastada torasik lenf nodlarında artmış tutulum izlendi ve metastazdan şüphelenildi ancak bu hastaların hiçbirinde histolojik metastaz saptanmadı, bu supradiyafragmatik uzanımlar BT ve MR'da izlenmedi, çünkü çekim alanını kapsamamaktaydı [179]. Bizim çalışmamızda ise 2 hastada kardiyofrenik lenf nodunda histolojik olarak da kanıtlanan metastaz vardı. Operasyon öncesi çekilen 18F-FDG PET/BT ile her iki hastada kardiyofrenik lenf nodunda metastaz tespit edildi, ancak MR ve BT çekimleri bu alanları kapsamamaktaydı. MR ve BT ile karşılaştırıldığında 18F-FDG PET/BT'nin tüm vücudu kapsamaması bir avantajdır [180].

Risum ve arkadaşları malign pelvik tümörlerin tanısında 18F-FDG PET/BT'nin sensitivitesini %100 ve spesifitesini %92.5 olarak bulmuştur, BT'nin sensitivitesi %72-82 ve spesifitesi %53-81'dir [181]. Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada peritoneal karsinomatozis tanısında BT, MR, 18F-FDG PET/BT sensitivitesi sırası ile %96, %98, %95 iken spesifitesi %92, %84 ve %96 olarak bulundu. MR en yüksek sensitiviteye ve 18F-FDG PET/BT en yüksek spesifiteye sahip olmasına rağmen her üç

teknik arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi bu nedenle BT'nin kolay ulaşılabilen ve uygulanabilen; çekim süresi kısa, ekonomik bir yöntem oldmasından dolayı ilk sırada kullanılabileceğine, ancak BT yetersiz veya negatif olursa MR ve 18F-FDG PET/BT'in ek bilgi sağlayacağına karar verildi [179]. Michielsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümörün tanımlanmasında MR %94, BT %88 ve 18F-FDG PET/BT %94 sensitivite oranlarına sahipti [154]. Bu üç literatür verisi bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur çünkü 2 hastada BT, 1 hastada ise MR ve 18F-FDG PET/BT tamamen negatif olup hastalığın tanısında sensitivite oranları sırası ile %91, %95 ve %95 olarak bulundu.

Leuven deneyimlerine göre MR, BT, 18F-FDG PET/BT'ye ek olarak tanısal laparoskopi yapılması hastaların %90'ının tedavi türüne karar vermede önemli ek bilgiler sağlar [182].

Rezektabilitenin daha önceden bilinmesi gereksiz laparotomileri önleyecektir. Vergote ve arkadaşları operabiliteyi tahmin etmede laparoskopinin kullanılabileceğini savunmaktadır [183] [66].

Fagotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada laparoskopinin rutin olarak kullanılması ileri evre over kanserli hastalarda intraperitoneal yayılımın objektif olarak değerlendirilmesini sağlar. Suboptimal debulking riski olan vakaların tespit edilmesini ve bu vakaların üst merkezlere sevk edilmesini sağlamış olur (İleri sitoreduksiyon yapabilen veya NAKT verebilen) [183].

Gouy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MR ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinin 1 cm 'den küçük lezyonları ve 18F-FDG PET/BT'nin de 5 mm'den küçük lezyonları saptayamadığını belirtilmektedir. Bu nedenle tedavi planına karar vermek için cerrahi eksplorasyona ihtiyaç vardır ve ideali daha az invaziv olduğundan laparoskopidir, çünkü bu çalışmada laparoskopi/laparotomi karşılaştırılmış ve sonuçlar benzer bulunmuştur. Laparoskopinin kısa bir öğrenme eğrisi vardır ve hem rezektabiliteyi hem de prognozu tahmin edebilmektedir [136]. De Iaco ve arkadaşlarına göre laparoskopi, abdominal organların direkt gözle incelenmesini ve doğru topografik haritalamayı düşük yanlış negatiflik oranları ile (%3) sağlar. Laparatomiden daha az invazivdir [134].

Epitelyal over, tuba ve periton kanserinin ileri evrelerinde milier yayılım izlenmektedir. Oysa bizim çalışmamızda; özellikle <0.5 cm ve yaygın lezyon varlığında MR, BT, 18F-FDG PET/BT yöntemlerinin sensitivitesi sırası ile %40, %38, %42 olup tanı için yetersiz kalmaktadır. Bu da operabiliteyi tahmin etmede tanısal laparoskopiyi bir seçenek haline getirmektedir. Tanısal laparoskopi peritonun direk gözlenmesini sağlar, ancak adezyon varlığında teknik olarak zorlaşır. Ayrıca port giriş yerlerine metastaz riski vardır ve Retroperitoneal alanı değerlendirmede sınırlıdır. Buna rağmen over kanserinde laparoskopik evrelemenin kullanımı konusunda kanıtlar artmaktadır.

VI. SONUÇLAR

1. Over, tuba, periton kanserinin en çok yayılım gösterdiği alanlarda <0.5 cm tümörlerin varlığını saptamada her üç görüntüleme yönteminin sensitivite ve spesifitesi bölgelere bağlı olarak değişse de bütün olarak bakıldığında yetersiz kaldı.
2. Over, tuba, periton kanserinin en çok yayılım gösterdiği alanlarda $\geq 0,5$ cm tümörlerin varlığını saptamada her üç görüntüleme yönteminin sensitivitesi %90'nın üzerinde bulundu.
3. MR, BT, 18F-FDG PET/BT'nin sensitivitesi <0.5 cm tümörleri saptamada yetersiz olduğundan EOK'ni doğru evrelemede ve yaygınlığını belirlemede uygun yöntemler değildir.
4. Over, tuba, periton kanserinin en sık yayılım gösterdiği alanlarda sensitivite ve spesifite açısından her üç görüntüleme yönteminin de çok iyi ya da çok kötü olduğu bölgeler vardır. Bölgesel nüksten şüphelenildiğinde bu bölgede daha iyi olduğu bilinen görüntüleme yöntemi tercih edilebilir.
5. Peritoneal yaygınlığı belirlemede genel olarak MR'ın sensitivite ve spesifitesi BT ve 18F-FDG PET/BT'den daha yüksek bulundu.

6. Her üç görüntüleme yöntemi de PKİ puanını hesaplamak için uygun bulunmadı.
7. Leuven kriterlerine göre hastanın primer tedavi şekline karar vermede her üç görüntüleme yöntemi de kullanılabilir, ancak 18F-FDG PET/BT daha yüksek sensitiviteye sahiptir.
8. Preoperatif MR, BT ve 18F-FDG PET/BT görüntülemeler milier hastalığı göstermede başarısız olmaktadır bu nedenle ileri evre over kanserinde preoperatif yaygınlığın değerlendirilmesinde ve primer tedavi seçiminde laparoskopi seçenek olarak düşünülmelidir.

VII. KISITLILIKLAR

Güçlü öneriler yapmak için hasta sayısı az, BT çekiminde oral kontrast ajan kullanılmayıp sadece iv kontrast kullanıldı.

VIII. REFERANSLAR

1. Zuckerman, S.B., T.G. (1977). , *The development of the ovary and the process of oogenesis*. . In *The Ovary* 1977: p. ch. 2, pp. 41–59. .
2. Moore, K.L., *Clinically oriented anatomy / Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. — 7th ed.* 2014: p. 382.
3. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(1): p. 5-29.
4. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
5. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer Statistics, 2017*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(1): p. 7-30.
6. BORA, D.M.R.D.B., *T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016*. 2016(SB-SAGEM-2017/4): p. 38-276.
7. Salehi, F., et al., *Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors*. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2008. **11**(3-4): p. 301-21.
8. Gates, M.A., et al., *Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype*. Am J Epidemiol, 2010. **171**(1): p. 45-53.
9. Tsilidis, K.K., 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**(9): p. 1436-42.
10. Brinton, L.A., et al., *Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility*. Fertil Steril, 2004. **82**(2): p. 405-14.
11. Tworoger, S.S., et al., *Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(8): p. 894-901.
12. Soini, T., et al., *Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland*. Obstet Gynecol, 2014. **124**(2 Pt 1): p. 292-9.

13. Lacey, J.V., Jr., et al., *Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer*. *Jama*, 2002. **288**(3): p. 334-41.
14. Wernli, K.J., et al., *Hormone therapy and ovarian cancer: incidence and survival*. *Cancer Causes Control*, 2008. **19**(6): p. 605-13.
15. Jordan, S.J., et al., *Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review*. *Gynecol Oncol*, 2006. **103**(3): p. 1122-9.
16. Huncharek, M., J.F. Geschwind, and B. Kupelnick, *Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies*. *Anticancer Res*, 2003. **23**(2c): p. 1955-60.
17. Blank, M.M., et al., *Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study*. *Br J Cancer*, 2012. **106**(3): p. 596-602.
18. Myung, S.K., et al., *Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis*. *Bjog*, 2009. **116**(13): p. 1697-705.
19. Rota, M., et al., *Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. a systematic review and meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(3): p. 758-63.
20. Pan, S.Y., A.M. Ugnat, and Y. Mao, *Physical activity and the risk of ovarian cancer: a case-control study in Canada*. *Int J Cancer*, 2005. **117**(2): p. 300-7.
21. Anderson, J.P., J.A. Ross, and A.R. Folsom, *Anthropometric variables, physical activity, and incidence of ovarian cancer: The Iowa Women's Health Study*. *Cancer*, 2004. **100**(7): p. 1515-21.
22. Olsen, C.M., et al., *Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Cancer*, 2007. **43**(4): p. 690-709.
23. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
24. Boyd, J., *Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know*. *Gynecol Oncol*, 2003. **88**(1 Pt 2): p. S8-10; discussion S11-3.
25. Pal, T., et al., *BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases*. *Cancer*, 2005. **104**(12): p. 2807-16.
26. Song, H., et al., *Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(26): p. 2901-7.
27. Kuchenbaecker, K.B., et al., *Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*. *Jama*, 2017. **317**(23): p. 2402-2416.
28. Levine, D.A., et al., *Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(22): p. 4222-7.
29. Satagopan, J.M., et al., *Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations*. *Clin Cancer Res*, 2002. **8**(12): p. 3776-81.
30. King, M.C., J.H. Marks, and J.B. Mandell, *Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2*. *Science*, 2003. **302**(5645): p. 643-6.
31. Lynch, H.T., et al., *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I & II). Genetics, pathology, natural history, and cancer control, Part I*. *Cancer Genet Cytogenet*, 1991. **53**(2): p. 143-60.
32. Bonadona, V., et al., *Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome*. *Jama*, 2011. **305**(22): p. 2304-10.
33. Beller, U., et al., *High frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Ashkenazi Jewish ovarian cancer patients, regardless of family history*. *Gynecol Oncol*, 1997. **67**(2): p. 123-6.
34. Beral, V., et al., *Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls*. *Lancet*, 2008. **371**(9609): p. 303-14.
35. Iversen, L., et al., *Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. **216**(6): p. 580.e1-580.e9.

36. Tone, A.A., et al., *The role of the fallopian tube in ovarian cancer*. Clin Adv Hematol Oncol, 2012. **10**(5): p. 296-306.
37. Falconer, H., et al., *Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study*. J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(2).
38. Rice, M.S., S.E. Hankinson, and S.S. Tworoger, *Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies*. Fertil Steril, 2014. **102**(1): p. 192-198.e3.
39. Sieh, W., et al., *Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies*. Int J Epidemiol, 2013. **42**(2): p. 579-89.
40. Ip, S., et al., *A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries*. Breastfeed Med, 2009. **4 Suppl 1**: p. S17-30.
41. Chowdhury, R., et al., *Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Acta Paediatr, 2015. **104**(467): p. 96-113.
42. Hinkula, M., et al., *Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women--a population-based study in Finland*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(1): p. 207-11.
43. Woodward, P.J., K. Hosseinzadeh, and J.S. Saenger, *From the archives of the AFIP: radiologic staging of ovarian carcinoma with pathologic correlation*. Radiographics, 2004. **24**(1): p. 225-46.
44. Plentl, A.A. and E.A. Friedman, *Lymphatic system of the female genitalia. The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy*. Major Probl Obstet Gynecol, 1971. **2**: p. 1-223.
45. Burghardt, E., et al., *Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol, 1986. **155**(2): p. 315-9.
46. White, R.H., et al., *Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults*. Arch Intern Med, 2005. **165**(15): p. 1782-7.
47. Goff, B.A., et al., *Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection*. Cancer, 2007. **109**(2): p. 221-7.
48. Hippisley-Cox, J. and C. Coupland, *Identifying women with suspected ovarian cancer in primary care: derivation and validation of algorithm*. Bmj, 2011. **344**: p. d8009.
49. Hamilton, W., et al., *Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study*. Bmj, 2009. **339**: p. b2998.
50. Ou, Y.-C., et al., *Primary fallopian tube carcinoma: Clinicopathological analysis of 12 cases*. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011. **50**(2): p. 141-144.
51. Schnatz, P.F., et al., *Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(3): p. 701-8.
52. Miller, R.C., et al., *The postmenopausal palpable ovary syndrome. A retrospective review with histopathologic correlates*. J Reprod Med, 1991. **36**(8): p. 568-71.
53. Prat, J., *Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. Int J Gynaecol Obstet, 2014. **124**(1): p. 1-5.
54. Selvaggi, S.M., *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(3): p. 477.
55. Kindelberger, D.W., et al., *Intraepithelial Carcinoma of the Fimbria and Pelvic Serous Carcinoma: Evidence for a Causal Relationship*. The American Journal of Surgical Pathology, 2007. **31**(2): p. 161-169.
56. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(3): p. 433-43.
57. Erickson, B.K., M.G. Conner, and C.N. Landen, Jr., *The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(5): p. 409-14.
58. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 9-29.
59. Fowler, J.M., et al., *Peritoneal adenocarcinoma (serous) of Müllerian type: a subgroup of women presenting with peritoneal carcinomatosis*. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, 1994. **4**(1): p. 43-51.

60. Bell, D.A., M.A. Weinstock, and R.E. Scully, *Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis*. Cancer, 1988. **62**(10): p. 2212-22.
61. Jacobs, I., *Genetic, biochemical, and multimodal approaches to screening for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 1994. **55**(3 Pt 2): p. S22-7.
62. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., *Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(4): p. 1120-7.
63. Bast, R.C., Jr., et al., *A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer*. N Engl J Med, 1983. **309**(15): p. 883-7.
64. Grossman, D.C., et al., *Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Jama, 2018. **319**(6): p. 588-594.
65. Prorok, P.C., et al., *Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*. Control Clin Trials, 2000. **21**(6 Suppl): p. 273s-309s.
66. Menon, U., et al., *Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(31): p. 7919-26.
67. Clarke-Pearson, D.L., *Clinical practice. Screening for ovarian cancer*. N Engl J Med, 2009. **361**(2): p. 170-7.
68. Moore, R.G., et al., *A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(1): p. 40-6.
69. Goff, B.A., et al., *Ovarian carcinoma diagnosis*. Cancer, 2000. **89**(10): p. 2068-75.
70. Andersen, M.R., et al., *Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer*. Cancer, 2008. **113**(3): p. 484-9.
71. Pavlik, E.J., et al., *Ovarian volume related to age*. Gynecol Oncol, 2000. **77**(3): p. 410-2.
72. Menon, U., et al., *Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. Lancet Oncol, 2009. **10**(4): p. 327-40.
73. Kobayashi, H., et al., *A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(3): p. 414-20.
74. Nguyen, L., et al., *Biomarkers for early detection of ovarian cancer*. Womens Health (Lond), 2013. **9**(2): p. 171-85; quiz 186-7.
75. El Bairi, K., et al., *Emerging diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers for ovarian cancer*. Cell Oncol (Dordr), 2017. **40**(2): p. 105-118.
76. Zheng, L.-e., J.-y. Qu, and F. He, *The diagnosis and pathological value of combined detection of HE4 and CA125 for patients with ovarian cancer*. Open Medicine, 2016. **11**(1): p. 125-132.
77. Matsuoka, Y., et al., *MR imaging of clear cell carcinoma of the ovary*. Eur Radiol, 2001. **11**(6): p. 946-51.
78. Spencer, J.A., et al., *ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach*. Eur Radiol, 2010. **20**(1): p. 25-35.
79. Hricak, H., et al., *Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging--multivariate analysis*. Radiology, 2000. **214**(1): p. 39-46.
80. Tempany, C.M., et al., *Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities--report from the Radiological Diagnostic Oncology Group*. Radiology, 2000. **215**(3): p. 761-7.
81. Lerman, H., et al., *Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT*. J Nucl Med, 2004. **45**(2): p. 266-71.
82. Fenchel, S., et al., *Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings*. Radiology, 2002. **223**(3): p. 780-8.

83. Pannu, H.K., et al., *PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation*. Abdom Imaging, 2004. **29**(3): p. 398-403.
84. Smith, R.A., et al., *Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 100-121.
85. Chan, J.K., et al., *Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Cancer, 2008. **112**(10): p. 2202-10.
86. Kimmig, R., et al., *Multivariate analysis of the prognostic significance of DNA-ploidy and S-phase fraction in ovarian cancer determined by flow cytometry following detection of cytokeratin-labeled tumor cells*. Gynecol Oncol, 2002. **84**(1): p. 21-31.
87. Heintz, A.P., et al., *Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*. Int J Gynaecol Obstet, 2006. **95 Suppl 1**: p. S161-92.
88. Klar, 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*. Eur J Cancer, 2016. **66**: p. 114-24.
89. Schorge, J.O., et al., *Primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: are you a believer or a dissenter?* Gynecol Oncol, 2014. **135**(3): p. 595-605.
90. Neijt, J.P., et al., *Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 v CP) in advanced ovarian carcinoma*. J Clin Oncol, 1987. **5**(8): p. 1157-68.
91. Onda, T., et al., *Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection*. Br J Cancer, 2005. **92**(6): p. 1026-32.
92. Allen, V.A., et al., *Assessment of False-negative Ascites Cytology in Epithelial Ovarian Carcinoma: A Study of 313 Patients*. Am J Clin Oncol, 2017. **40**(2): p. 175-177.
93. Young, R.C., et al., *Staging laparotomy in early ovarian cancer*. Jama, 1983. **250**(22): p. 3072-6.
94. Horowitz, N.S., et al., *Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182*. J Clin Oncol, 2015. **33**(8): p. 937-43.
95. Guthrie, D., M.L. Davy, and P.R. Philips, *A study of 656 patients with "early" ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 1984. **17**(3): p. 363-9.
96. Steinberg, J.J., R.I. Demopoulos, and B. Bigelow, *The evaluation of the omentum in ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 1986. **24**(3): p. 327-30.
97. Dexeus, S., et al., *Lymphadenectomy in ovarian cancer*. Eur J Gynaecol Oncol, 2000. **21**(3): p. 215-22.
98. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
99. Farias-Eisner, R., et al., *The influence of tumor grade, distribution, and extent of carcinomatosis in minimal residual stage III epithelial ovarian cancer after optimal primary cytoreductive surgery*. Gynecol Oncol, 1994. **55**(1): p. 108-10.
100. Chi, D.S., et al., *Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less*. J Clin Oncol, 2007. **25**(31): p. 4946-51.
101. Elattar, A., et al., *Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(8): p. Cd007565.
102. Rose, P.G., et al., *Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma*. N Engl J Med, 2004. **351**(24): p. 2489-97.
103. Kyrgiou, M., et al., *Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(22): p. 1655-63.
104. Friedlander, M., et al., *Clinical trials in recurrent ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(4): p. 771-5.

105. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(10): p. 943-53.
106. Morrison, J., et al., *Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(8): p. Cd005343.
107. Kehoe, S., et al., *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial*. Lancet, 2015. **386**(9990): p. 249-57.
108. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree?* Gynecol Oncol, 2013. **128**(1): p. 6-11.
109. Vergote, I.B., E. Van Nieuwenhuysen, and A. Vanderstichele, *How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma*. J Clin Oncol, 2016. **34**(32): p. 3827-3828.
110. Meyer, L.A., et al., *Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer*. J Clin Oncol, 2016. **34**(32): p. 3854-3863.
111. Stuart, G.C., et al., *2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(4): p. 750-5.
112. Sugarbaker, P.H., *Preoperative Assessment of Cancer Patients with Peritoneal Metastases for Complete Cytoreduction*. Indian J Surg Oncol, 2016. **7**(3): p. 295-302.
113. Son, H.M., et al., *Preoperative prediction of suboptimal resection in advanced ovarian cancer based on clinical and CT parameters*. Acta Radiol, 2017. **58**(4): p. 498-504.
114. Berek, J.S., et al., *Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements*. Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 1**: p. 87-92.
115. Hoskins, W.J., et al., *The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 1992. **47**(2): p. 159-66.
116. Fleming, N.D., et al., *CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(2): p. 249-52.
117. Limei, Z., et al., *Accuracy of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2013. **23**(4): p. 598-607.
118. Peng, P., et al., *Benefits of fluorine-18 fludeoxyglucose positron emission tomography in secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian cancer*. Br J Radiol, 2015. **88**(1052): p. 20150109.
119. Naina, H.V. and S. Harris, *Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(19): p. 1840; author reply 1840.
120. Nguyen, H.N., et al., *National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system*. Cancer, 1993. **72**(10): p. 3007-11.
121. Jacquet, P. and P.H. Sugarbaker, *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis*. Cancer Treat Res, 1996. **82**: p. 359-74.
122. Sugarbaker, P.H., D. Chang, and P. Koslowe, *Prognostic features for peritoneal carcinomatosis in colorectal and appendiceal cancer patients when treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy*. Cancer Treat Res, 1996. **81**: p. 89-104.
123. Harmon, R.L. and P.H. Sugarbaker, *Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer*. Int Semin Surg Oncol, 2005. **2**(1): p. 3.
124. Lluca, A. and J. Escrig, *Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer*. Eur J Surg Oncol, 2018. **44**(1): p. 163-169.
125. Chornokur, G., et al., *Global ovarian cancer health disparities*. Gynecol Oncol, 2013. **129**(1): p. 258-64.

126. Meyers, M.A., *Distribution of intra-abdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1973. **119**(1): p. 198-206.
127. Goff, B.A., *Advanced ovarian cancer: what should be the standard of care?* J Gynecol Oncol, 2013. **24**(1): p. 83-91.
128. du Bois, A., et al., *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**(6): p. 1234-44.
129. Khoury-Collado, F. and D.S. Chi, *Recent surgical management of ovarian cancer*. J Obstet Gynaecol Res, 2011. **37**(5): p. 379-82.
130. Tentes, A.A., et al., *Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer*. Eur J Surg Oncol, 2003. **29**(1): p. 69-73.
131. Chang, S.J., et al., *Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2013. **130**(3): p. 493-8.
132. Raja, F.A., N. Chopra, and J.A. Ledermann, *Optimal first-line treatment in ovarian cancer*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 10**: p. x118-27.
133. Grabowski, J.P., et al., *Outcome of immediate re-operation or interval debulking after chemotherapy at a gynecologic oncology center after initially incomplete cytoreduction of advanced ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2012. **126**(1): p. 54-7.
134. De Iaco, P., et al., *FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy*. Eur J Radiol, 2011. **80**(2): p. e98-103.
135. Fagotti, A., et al., *A treatment selection protocol for recurrent ovarian cancer patients: the role of FDG-PET/CT and staging laparoscopy*. Oncology, 2008. **75**(3-4): p. 152-8.
136. Gouy, S., et al., *Accuracy and reproducibility of the peritoneal cancer index in advanced ovarian cancer during laparoscopy and laparotomy*. Int J Gynecol Cancer, 2013. **23**(9): p. 1699-703.
137. Low, R.N., R.M. Barone, and J. Lucero, *Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(5): p. 1708-15.
138. McGuire, W.P., et al., *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer*. N Engl J Med, 1996. **334**(1): p. 1-6.
139. Ozols, R.F., et al., *Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. J Clin Oncol, 2003. **21**(17): p. 3194-200.
140. Armstrong, D.K., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 34-43.
141. Berthet, B., et al., *Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment*. Eur J Cancer, 1999. **35**(3): p. 413-9.
142. Elias, D., et al., *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 63-8.
143. Goere, D., et al., *Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(9): p. 2958-64.
144. Koh, J.L., et al., *Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(2): p. 327-33.

145. Coakley, F.V., et al., *Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer*. Radiology, 2002. **223**(2): p. 495-9.
146. Bristow, R.E., et al., *A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography*. Cancer, 2000. **89**(7): p. 1532-40.
147. Koh, D.M. and D.J. Collins, *Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(6): p. 1622-35.
148. Low, R.N., et al., *Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings--a feasibility study*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **193**(2): p. 461-70.
149. Kyriazi, S., et al., *Diffusion-weighted imaging of peritoneal disease for noninvasive staging of advanced ovarian cancer*. Radiographics, 2010. **30**(5): p. 1269-85.
150. Subhas, N., et al., *Imaging of pelvic malignancies with in-line FDG PET-CT: case examples and common pitfalls of FDG PET*. Radiographics, 2005. **25**(4): p. 1031-43.
151. Funicelli, L., et al., *Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: the role of CT and [(1)(8)F]FDG-PET/CT*. Abdom Imaging, 2010. **35**(6): p. 701-7.
152. Omura, G.A., et al., *Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience*. J Clin Oncol, 1991. **9**(7): p. 1138-50.
153. Marin, D., et al., *64-Section multi-detector row CT in the preoperative diagnosis of peritoneal carcinomatosis: correlation with histopathological findings*. Abdom Imaging, 2010. **35**(6): p. 694-700.
154. Michielsen, K.L., et al., *Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent ovarian cancer: a clinical feasibility study*. Br J Radiol, 2016. **89**(1067): p. 20160468.
155. Michielsen, K., et al., *Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT*. Eur Radiol, 2014. **24**(4): p. 889-901.
156. Dirisamer, A., et al., *Detection of histologically proven peritoneal carcinomatosis with fused 18F-FDG-PET/MDCT*. Eur J Radiol, 2009. **69**(3): p. 536-41.
157. Dromain, C., et al., *Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT*. Abdom Imaging, 2008. **33**(1): p. 87-93.
158. Fujii, S., et al., *Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging*. Eur Radiol, 2008. **18**(1): p. 18-23.
159. Low, R.N., et al., *Peritoneal tumor: MR imaging with dilute oral barium and intravenous gadolinium-containing contrast agents compared with unenhanced MR imaging and CT*. Radiology, 1997. **204**(2): p. 513-20.
160. Iafrate, F., et al., *Peritoneal carcinomatosis: imaging with 64-MDCT and 3T MRI with diffusion-weighted imaging*. Abdom Imaging, 2012. **37**(4): p. 616-27.
161. Bailly, C., et al., *[Peritoneal carcinosis in ovarian cancer: conventional imaging (CT-scan and MRI)]*. Bull Cancer, 2009. **96**(12): p. 1155-62.
162. Low, R.N. and R.M. Barone, *Imaging for Peritoneal Metastases*. Surg Oncol Clin N Am, 2018. **27**(3): p. 425-442.
163. Lopez-Lopez, V., et al., *Use of (18)F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue*. Eur J Radiol, 2016. **85**(10): p. 1824-1828.
164. Soussan, M., et al., *Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy*. Eur Radiol, 2012. **22**(7): p. 1479-87.
165. Chua, T.C., et al., *Determining the association between preoperative computed tomography findings and postoperative outcomes after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(6): p. 1582-9.
166. Jacquet, P., et al., *Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis*. Cancer, 1993. **72**(5): p. 1631-6.

167. Mazzei, M.A., et al., *Accuracy of MDCT in the preoperative definition of Peritoneal Cancer Index (PCI) in patients with advanced ovarian cancer who underwent peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)*. *Abdom Imaging*, 2013. **38**(6): p. 1422-30.
168. Low, R.N., R.M. Barone, and M.J. Lee, *Surveillance MR imaging is superior to serum tumor markers for detecting early tumor recurrence in patients with appendiceal cancer treated with surgical cytoreduction and HIPEC*. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(4): p. 1074-81.
169. Pasqual, E.M., et al., *Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery*. *Anticancer Res*, 2014. **34**(5): p. 2363-8.
170. Forstner, R., et al., *ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up*. *Eur Radiol*, 2010. **20**(12): p. 2773-80.
171. Borley, J., et al., *Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer*. *Bjog*, 2015. **122**(6): p. 843-9.
172. Fanfani, F., et al., *Impact of interval debulking surgery on clinical outcome in primary unresectable FIGO stage IIIc ovarian cancer patients*. *Oncology*, 2003. **65**(4): p. 316-22.
173. Risum, S., et al., *Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography--a prospective study*. *Gynecol Oncol*, 2008. **108**(2): p. 265-70.
174. Espada, M., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma*. *Eur Radiol*, 2013. **23**(9): p. 2636-42.
175. Nomori, H., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging can be used in place of positron emission tomography for N staging of non-small cell lung cancer with fewer false-positive results*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **135**(4): p. 816-22.
176. Yan, R.Z., et al., *[Whole-body diffusion weighted imaging manifestation of oral squamous cell carcinoma with metastatic lymph nodes]*. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2009. **44**(3): p. 144-6.
177. Vergote, I., et al., *Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. **18 Suppl 1**: p. 11-9.
178. Satoh, Y., et al., *Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT*. *AJR Am J Roentgenol*, 2011. **196**(2): p. 447-53.
179. Schmidt, S., et al., *Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT*. *Clin Nucl Med*, 2015. **40**(5): p. 371-7.
180. Markman, M., *The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project*. *Gynecol Oncol*, 2009. **114**(3): p. 536; author reply 536-7.
181. Risum, S., et al., *The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study*. *Gynecol Oncol*, 2007. **105**(1): p. 145-9.
182. Vergote, I., et al., *Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer*. *Eur J Cancer*, 2011. **47 Suppl 3**: p. S88-92.
183. Fagotti, A., et al., *A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer*. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. **209**(5): p. 462.e1-462.e11.