



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL

SEKRETERLİĞİ DR. ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Doç. Dr. Salim ERKAYA

**OPERE OVER KANSERİ OLGULARINDA PREOPERATİF TAM KAN SAYIMI
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Ufuk CERAN

ANKARA

2014



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL

SEKRETERLİĞİ ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Doç. Dr. Salim ERKAYA

**OPERE OVER KANSERİ OLGULARINDA PREOPERATİF TAM KAN SAYIMI
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Ufuk CERAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tayfun GÜNGÖR

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan değerli başhekimimiz Doç. Dr. Salim ERKAYA'ya,

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemim süresince bana içtenlikle bilgi ve beceri ile yol gösteren, hoşgörü ve desteği ile yardımcı olan değerli tez hocam; Doç.Dr. Tayfun GÜNGÖR'e,

Eğitim sürem boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim, gerek tıbbi gerekse günlük hayatta bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen tüm hocalarıma, eğitim görevlileri ve uzman doktorlara,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Hayatımın her anında yanımda hissettiğim, bu kutsal mesleği seçmemde ve bugünüme gelmemde sonsuz emekleri olan annem, babam ve sevgili eşim Sema'ya şükranla sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Mehmet Ufuk CERAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Epidemiyoloji ve İnsidans	2
2.2 Etyoloji ve Patogenez.....	2
2.3 Risk Faktörleri.....	7
2.4 Histopatoloji.....	9
2.4.1 Epitel Kökenli Malign Over Tümörleri	10
2.4.2 Germ Hücre Kökenli Malign Over Tümörleri	13
2.4.3 Seks Kord-Stroma Kaynaklı Malign Over Tümörleri.....	16
2.4.4 Metastatik Over Tümörleri	17
2.5 Prognostik Faktörler	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
6. ÖZET	52
7. ABSTRACT	53
8. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

AFP	: Alfa Fetoprotein
AUC	: Area Under Curve
EOK	: Epitelyal Over Kanseri
EOPPC	: Ekstraovaryan primer peritoneal karsinom
FDA	: Food and Drug Administration
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
IL-6	: İnterlökin-6
LDH	: Laktik Dehidrogenaz
MMMT	: Malign Mikst Mülleryan Tümör
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
NPD	: Negatif Prediktif değer
OGHN	: Ovaryan Germ Hücreli Neoplazm
OK	: Oral Kontraseptif
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PLR	: Platelet /lenfosit oranı
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
TIC	: Tubal İntraepitelyal Kanser
TNF	: Tümör nekrozis faktör
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
VPF	: Vasküler geçirgenlik faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1. Ovaryan Karsinogenezde İnflamasyon	4
Şekil 2: P53 imzasının karsinogenezdeki yeri ve malignite dönüşüm mekanizmaları	6
Şekil 3: Normal fallop tüpü epitel hücrelerinden seröz karsinom gelişim aşamaları ve bu süreçte rol oynayan faktörler	6
Şekil 4. PLR ve NLR için ROC eğrisi.....	30
Şekil 5. CA125 için ROC eğrisi (Standart cut-off değeri için)	30
Şekil 6. CA125 için ROC eğrisi (Çalışmamızda belirlenen cut-off değeri için).....	30
Şekil 7. Ortalama sağ kalım grafiği.....	38
Şekil 8. NLR için ort. sağ kalım grafiği	38
Şekil 9. PLR için ort. sağ kalım grafiği	38
Şekil 10. Hastalık evresine göre ortalama sağ kalım grafiği.....	40
Şekil 11. Hastalık derecesine göre ortalama sağ kalım grafiği	40
Şekil 12. NLR için genel sağ kalım grafiği	42
Şekil 13. PLR için genel sağ kalım grafiği.....	42
Şekil 14. Hastalısız sağ kalım ile hastalık evresi ilişkisi.....	44
Şekil 15. Hastalısız sağ kalım ile hastalık derecesi ilişkisi	44
Şekil 16. Hastalısız sağ kalım ile trombositoz ilişkisi.....	45
Şekil 17. Hastalısız sağ kalım ile PLR ilişkisi.....	45
Şekil 18. Hastalısız sağ kalım ile NLR ilişkisi.....	45

TABLÖLAR

Tablo 1:	Epitelial over kanseri gelişiminde moleküler yollar ve tümör tipleri	5
Tablo 2	Epitelial Over Kanseri Risk Faktörleri	8
Tablo 3.	Over Kanserinde Histopatolojik Sınıflama	10
Tablo 4.	Histolojik olarak malign over germ hücreli tümörlerin görülme insidansı ve hasta sayısı	14
Tablo 5.	Over Kanserinde Prognostik Faktörler	17
Tablo 6.	Over Kanseri Evreleme Sistemi 2014 (FIGO)	18
Tablo 7.	Malignite İle İlişkili Asit Gelişim Mekanizmaları	22
Tablo 8:	Over kanseri evreleme sistemi (1988)	26
Tablo 9.	Çalışma grubundaki hastaların kategorik özellikleri	27
Tablo 10.	Çalışma grubuna dahil edilen hastaların preoperatif incelenen CA125 ve tam kan sayımı değişkenlerinin dağılımı	28
Tablo 11.	Çalışma grubundaki hastaların nüksten bağımsız (genel yaşam süresi) ve nükse göre (hastalısız dönem) incelenen ay bazında yaşam süreleri.....	29
Tablo 12.	Çalışma grubundaki hastaların incelenen parametreler açısından sağ kalım durumlarına göre hesaplanmış cut-off, PPD, NPD, sensitivite, spesifite değerleri	29
Tablo 13.	Çalışma grubundaki hastaların sağ kalım durumlarına göre CA125 için hesaplanmış cut-off, PPD, NPD, sensitivite, spesifite değerleri	31
Tablo 14.	Çalışma grubundaki erken ve ileri evre hastalarda CA125 standart cut-off değeri altında NLR ve PLR'nin dağılımının incelenmesi	32
Tablo 15.	Çalışma grubundaki erken ve ileri evre hastalarda CA125 standart cut-off değeri üstünde NLR ve PLR'nin dağılımının incelenmesi.....	32
Tablo 16.	Çalışma grubundaki hastaların PLR cut-off değeri baz alınarak incelenen değişkenler ile ilişkisi	33
Tablo 17.	Çalışma grubundaki hastaların NLR cut-off değeri baz alınarak incelenen değişkenler ile ilişkisi	33
Tablo 18.	Çalışma grubundaki hastaların PLR cut-off değeri baz alınarak kategorize edilmiş değişkenler ile ilişkisinin incelenmesi	34
Tablo 19.	Çalışma grubundaki hastaların NLR cut-off değeri baz alınarak kategorize edilmiş değişkenler ile ilişkisinin incelenmesi	35

Tablo 20. Çalışma grubundaki hastaların incelenen sayısal parametreleri ile sağkalım durumları arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi	36
Tablo 21. Çalışma grubundaki hastaların incelenen kategorize edilmiş parametreleri ile sağ kalım durumları arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi	37
Tablo 22. Çalışma grubundaki hastaların ortalama yaşam süreleri ile NLR ve PLR değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	38
Tablo 23. Çalışma grubundaki hastaların ortalama sağ kalım süreleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	39
Tablo 24. Çalışma grubundaki hastaların bir, üç ve beş yıllık genel sağ kalım süreleri ile kategorize edilmiş parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi	41
Tablo 25. Çalışma grubundaki hastaların çoklu regresyon analizi sonrası genel sağ kalımlarını etkileyen faktörler açısından incelenmesi	42
Tablo 26. Çalışma grubundaki hastaların hesaplanmış bir, üç, beş yıllık ve ortalama hastalısız dönem ve nüks olma olasılıkları ile kategorize edilmiş parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	43
Tablo 27. Çalışma grubundaki hastaların çoklu regresyon analizi ile hastalısız sağ kalımı ve nüks etme olasılığını etkileyen faktörler açısından incelenmesi	46
Tablo 28. Çalışma grubundaki hastaların PLR ve NLR değişkenleri ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Over kanseri kadın kanserleri içinde onuncu sıklıkta görülmekte olsa da jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanıdır (1). Hastalık erken evrede sıklıkla semptom vermediği için %70'e yakın olgu ileri evrede tanı almaktadır. Genel sağ kalım için %31 ile %53 arası rakamlar bildirilmiş olmakla beraber 2013 yılı istatistik verilerine göre %43 olarak bildirilmiştir. Yoğun çalışmalara rağmen prognoz halen istenilen düzeye getirilememiştir (1, 2).

Hastalığın seyri ve prognozu açısından bir yandan tedavi modaliteleri güncellenmekte iken, bir yandan etyopatenegeze yönelik genetik ağırlıklı çalışmalar güncel olarak ön plana çıkmaktadır. Prognostik değeri olduğu netlik kazanan hastalık evresi, histopatolojik diferansiyasyon derecesi, tümörün intrinsik biyolojisi, genom yapısına ait özellikler gibi değiştirilemeyen faktörlerin yanında, maksimal sitoredüktif cerrahi, hastanın performans durumu ve uygulanan kemoterapi protokolleri gibi sağ kalıma katkısı olan faktörler üzerinde önemle durulmaktadır (3). Başlangıç serum CA125 değerinin de tanıda olduğu kadar prognostik değer taşıdığı yönünde çalışmalar mevcuttur (4).

Hastalığı doğru tanı ile erken evrede saptayarak sağ kalım oranını yükseltmek ve prognozu öngörebilecek erken dönem laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Üzerinde çalışılan hiçbir belirteç over kanseri hastalarının tümünde pozitif olmamıştır; ancak CA125'in tanıdaki üstünlüğü göz önünde bulundurularak eklenecek yeni belirteçler ile ideal hedefe yaklaşmak olasıdır.

Bu çalışmanın amacı, histopatolojik olarak invaziv epitelyal over kanseri tanısı almış hastaların preoperatif tam kan sayımı inflamatuvar belirteçlerinin hastaların sağ kalımları baz alınarak ve CA125 değerleri ile karşılaştırılarak prognostik değerinin olup olmadığının araştırılmasıdır. Prognostik değer atfetmek üzere hipotezi kurulan çalışmamızda yine CA125 değerleri ile karşılaştırılan parametrelerimizin tanısal yönü de incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji ve İnsidans

Over kanseri kadın kanserleri içinde özellikle son yıllarda %3 görülme oranı ile onuncu sıraya kadar gerilemiştir. Kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenlerinde beşinci sıradadır. Ayrıca ikinci sıklıkta görülen jinekolojik kanser olmakla birlikte jinekolojik kanserlerden ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır. ABD’nde 2013 yılı istatistik rakamlarına göre yeni vaka sayısı 22240 ve over kanserine bağlı ölüm sayısı 14030 olarak bildirilmiştir. Beş yıllık sağ kalım oranı % 43’ tür (1). Global kanser istatistik verilerine göre 2008 yılında dünya çapında yaklaşık 225000 yeni over kanseri vakası ve 140000 ölüm bildirilmiştir (5). İnsidansı yaşla birlikte artar, 40-44 yaş arasında 15,7/100000 sıklıkla görülürken 50 yaşın üstünde bu oran 35/100000 olur. En yüksek insidans 65 ile 79 yaş arasındadır ve insidans bu yıllar için 57/100000 dir. Ortalama tanı yaşı 63’ tür, tanı sırasında %70 den fazla olguda pelvis dışında tümör vardır. Over kanseri görülme sıklığı en fazla İsveç gibi İskandinav ülkelerinde (19,6/100000) ve ABD’ nde (15/100000) iken en düşük insidans Japonya’dadır (10,1/100000) (2, 6). Over kanseri 40 yaş öncesi nadir olup hastalığın insidansı bu yaştan sonra artmaya başlar. Menarş yaşı 12 yaşından önce olan kadınlarda over kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (7, 8). Geç menopoza giren kadınlar ile over kanseri insidansında artış arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (9). Postmenopozal dönemde görülen ovaryan neoplazilerin %30’u malign iken, perimenopozal dönemde görülenlerin sadece %7’si maligndir (10).

Ülkemizde 2002 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan istatistiklere göre over kanseri kadın kanserleri içinde dördüncü en sık ve jinekolojik kanserler içinde en sık görülen kanserdir. Bu verilere bakıldığında ülkemizde insidans 1,7/100000’dir (11). Over kanserlerinin çoğunluğunu (%90) epitelyal kaynaklı tümörler oluştururken, geriye kalan kısmını diğer over kanserleri (seks kord stromal tümörler, germ hücre tümörleri, vs) oluşturur (12). Eğer aile hikayesinde kanser öyküsü yok ise yaşam boyu over kanserine yaklanma riski 1/71 ve over kanserinden ölüm riski 1/95’tir (13).

2.2 Etyoloji ve Patogenez

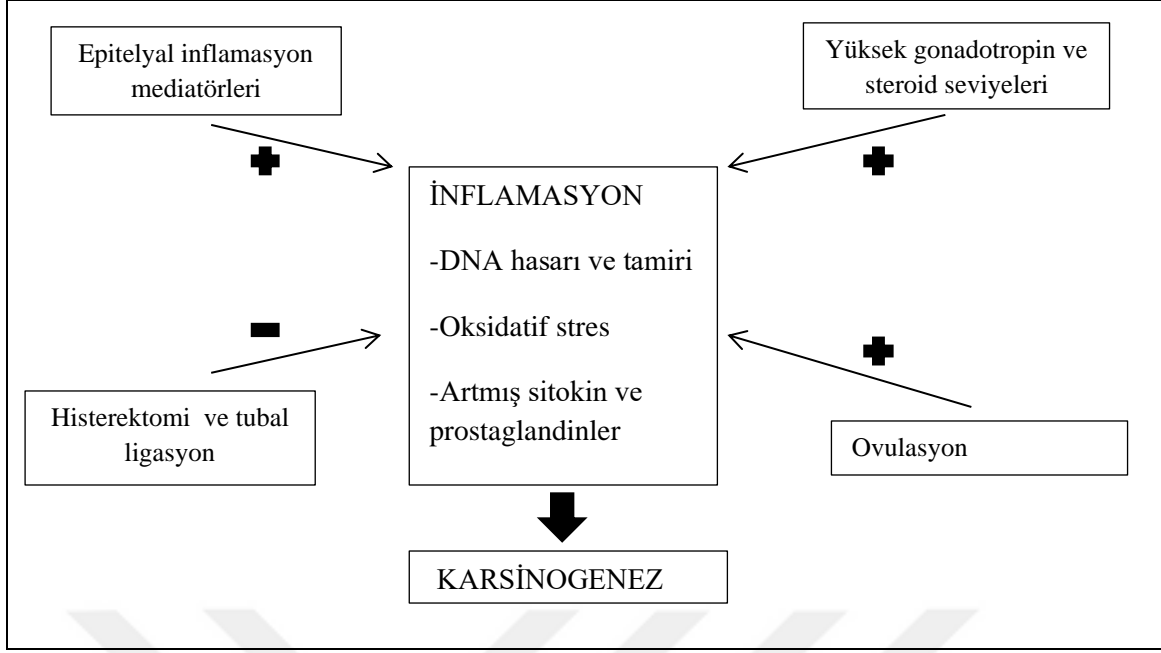
Over kanserinin etyolojisi ve patogenezini çok net olmamakla birlikte yıllar içinde bazı hipotezler ileri sürülmüştür. 1971 yılında aralıksız ovulasyon hipotezi ile Fathalla, bu sürecin ovulasyon sonrası over yüzey epitelinde görülen proliferasyon ve tamir

mekanizması yoluyla kanser gelişiminde rolü olabileceğini öne sürmüştür (14). Epitelyal over kanserinde yaygın olan p53 değişimlerinin ovaryan adenokarsinomlarda değerlendirilmesi üzerine yapılan bir çalışmada, p53 değişimlerinin insanlarda ve hayvanlarda benzer özellikte ve yaşam boyu ovulasyon sayısı ile korele olduğu sonucuna varılmıştır; bu değişimlerin ovulasyon sonrası defektif DNA tamir mekanizması ile over kanserine neden olabilirdiği öne sürülmüştür (15). Bu hipoteze dayanarak ovulasyonu engelleyen durumların koruyucu etki sağlaması mümkündür. Oral kontraseptifler, gebelik, laktasyon gibi durumlarda azalmış risk bu teoriyi desteklemektedir. Bazı çalışmalarda belirtildiği gibi progesteron içeriği sebebiyle oral kontraseptiflerin over yüzey epitelinde apoptozu artırdığı ve kanserden koruyucu etkilerini ovulasyonu baskılama dışında bu yol aracılığıyla da sağladığı göz önünde bulundurulmalıdır (16, 17) .

Diğer bir hipotez ise gonadotropin hormon hipotezidir. Bu hipoteze göre gonadotropin hormonların yüksek seviyeleri direkt ve ya indirekt olarak östrojen üretimde artış sonucu over yüzey epitelinde inklüzyon kistlerine ve malign transformasyona yol açabilmektedir (18). Dolayısıyla gonadotropin düzeylerini artıran herhangi bir faktör de over kanseri riskini artıracaktır (19). Gebelikte ovulasyonun baskılanması dışında, yükselen trofoblastik hCG düzeylerinin gonadotropinleri şiddetle baskılanması ve corpus luteumu uyarak progesteron salınımını artırması da gebeliğin koruyucu etkilerinden biridir (20).

Diğer taraftan inflamasyon hipotezine göre, ovulasyon esnasında ve ya endometrioziste olduğu gibi eşlik eden hastalık sürecinde artan inflamatuvar mediatörlerin over yüzey epitelinde ve/veya fallop tüp epitelinde meydana getirdiği hasarın etyolojide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. İnflamasyon sonucunda DNA hasarı ve tamiri, oksidatif stres, artan sitokinler ve prostaglandinlerin ovaryan karsinogenez etyolojisindeki rolü gündeme gelmiştir (21). Şekil 1'de inflamasyonun ovaryan karsinogenezdeki rolü görülmektedir..

Perineal talk pudrası veya asbest gibi karsinojenlere maruz kalma sonrası asendan yol ile over kanserinde risk artışı bildirilmiştir ve retrograd menstruasyon teorisi gündeme gelmiştir (22, 23). Histerektomi ve/veya tubal ligasyon yapılan kadınlardaki risk azalması hem bu asendan yol ile karsinogenez mekanizmasını desteklemekte, hem de over yüzey epitelindeki inflamasyonun engellenmesi ile riskte azalma sağlamaktadır (24, 25).



Şekil 1. Ovaryan Karsinogenezde İnflamasyon (21)

Over kanserinin epitelyal kökeniyle ilgili yaklaşık on yıl önce gündeme gelmiş bir diğer teori de moleküler yollar üzerine geliştirilmiştir. Bu fikir temelde, ovulasyon hipotezinde bahsi geçen p53 değişimleri, gonadotropin hipotezinde bahsi geçen subkortikal epitelyal inklüzyon kistleri ve bunlara ek olarak over yüzey epitelinde meydana gelen mülleryan metaplazi odaklarından over kanseri gelişimini desteklemektedir. Ancak bu gelişim ve değişimlerin yalnızca over yüzey epitel kökeninden değil, tubal mukoza epitelinden overe tubal transport aracılığı sonrası karsinogeneze yol açan ayrı moleküler patogeneze sahip bir yolak tarafından da tetiklenebileceğini öne sürmektedir (26).

Bu teoride iki ayrı moleküler yolak tanımlanmıştır. Tip 1 yolak, intrakortikal müllerian inklüzyon kistleri veya endometriozis zemininden gelişmekte ve benignden maligne doğru gidişat göstermektedir. Bu gidişatı özellikle mikrosatellit instabilitesi, Kras, B-raf, Beta katenin, PTEN mutasyonları tetiklemektedir. Borderline tümör, low grade seröz karsinom, müsinöz ve endometrioid karsinomlara tip 1 yolak aracılık etmektedir.

Tip 2 yolak ise, high grade seröz karsinom gelişmesine aracılık eden hızlı malign dönüşüm ile karakterizedir. Ovaryan seröz karsinomların yaklaşık yarısı tubal intraepitelyal karsinom (TIC) olarak distal fallop tüpünde başlamaktadır. Gelişimine özellikle p53 mutasyonu aracılık etmektedir ve tubal p53 imzasını varlığı karsinogenezin bu mekanizma ile başladığını düşündürmektedir. Peritoneal ya da serozal tutulum sonrası

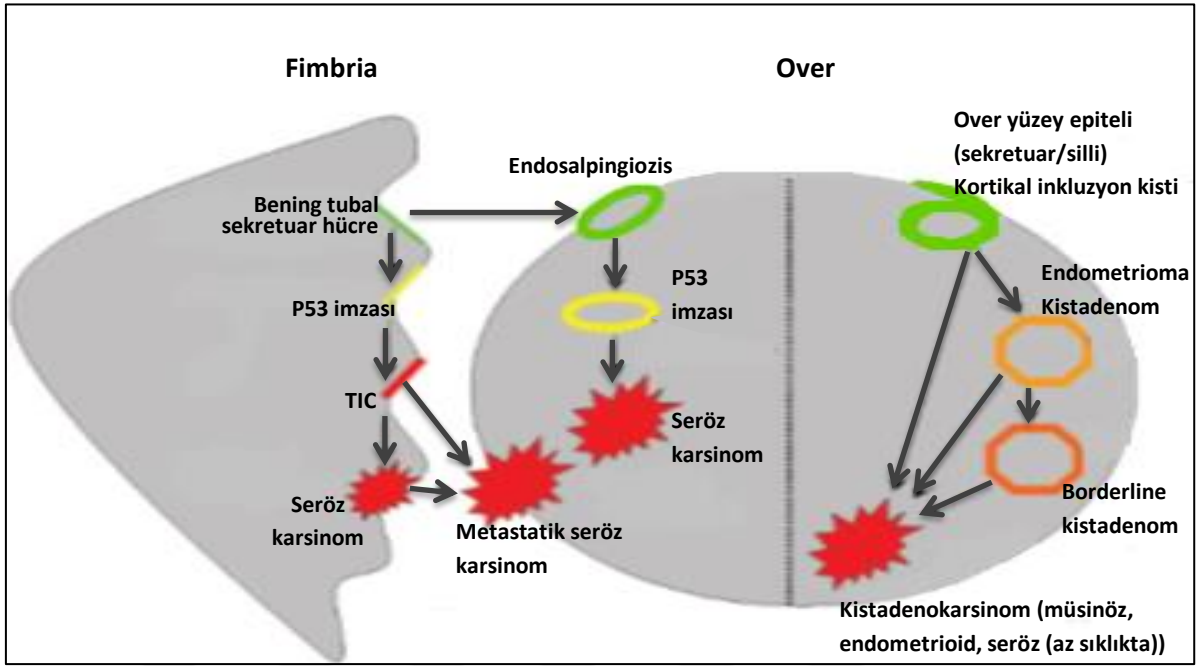
tanı alan, omentum, mezenter ve mezosalpinks tutulumunun daha yaygın görüldüğü tümörlerdir (26, 27).

Bu yolaklar temel alınarak bir dönem hastalığın histopatolojik alt tiplerine ait sınıflamanın da gündeme gelmiş olmasından dolayı, histopatoloji başlığı altında ayrıca bu yolaklardan kısaca bahsedilecektir.

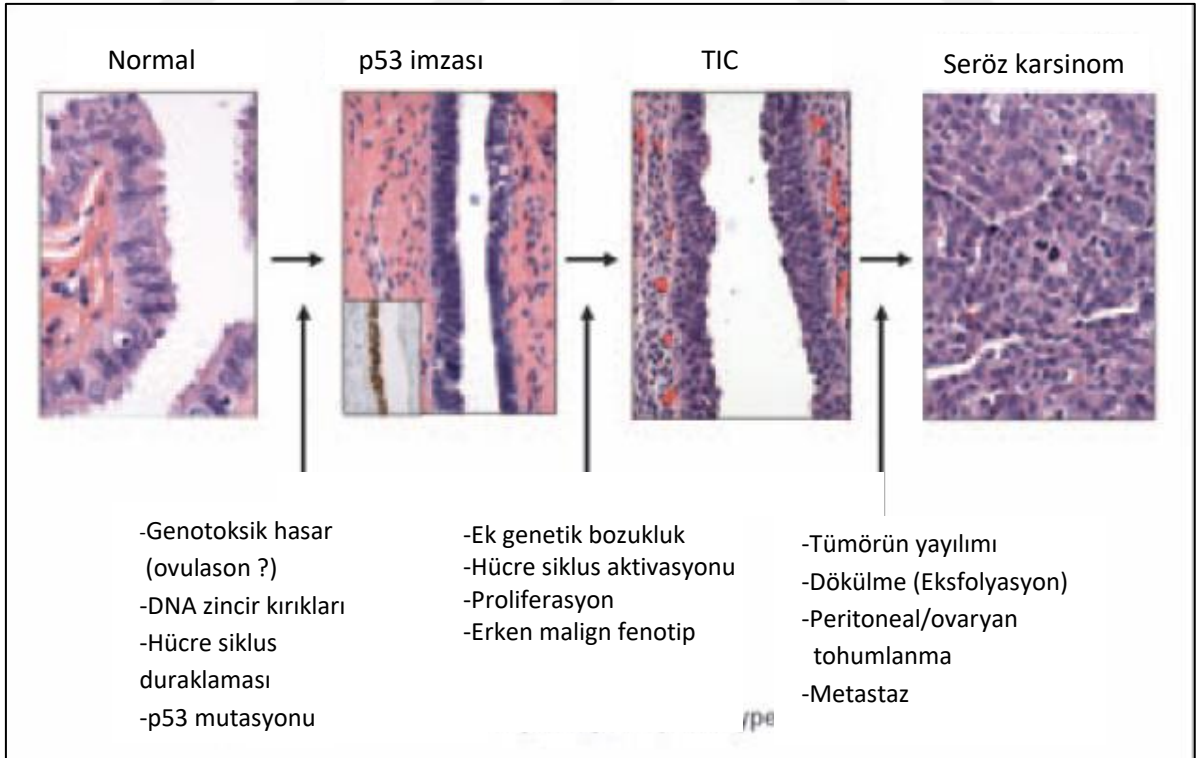
Tablo-1’de her iki yolak için sınıflandırılmış bilgiler görülmekte olup , Şekil-2 ve Şekil-3’te tubal p53 imzasının seröz epitelyal karsinogenezdeki rolü ve maligniteye dönüşüm basamaklarının şematizasyonu yer almaktadır.

Tablo 1: Epitelyal over kanseri gelişiminde moleküler yolaklar ve tümör tipleri (26-29)

	TİP 1 YOLAK	TİP 2 YOLAK
Hedef Hücre	Modifiye sekretuar ve silli	Sekretuar
Köken	Ovaryan ve peritoneal yüzeylerde mülleryan metaplazi, tubal transport (endosalpingiozis)	Tubal mukoza veya tubal transport (endosalpingiozis)
Fenotipik Aralık	Geniş	Dar
Başlatan Olay	Homeobox disregülasyonu ile ilişkili epitelyal değişimler (endometriozis, müsinöz metaplazi)	DNA hasarına yol açan genotoksik stres (ovulasyon?)
Gen Mutasyonları	K-ras, B-RAF, PTEN, beta-catenin (tip 1) ve p53(tip 2)	p53 (tip2)
Erken Lezyon	Kistadenom, bordeline kistadenom	p53 imzası
İlişkili Malignite	Endometioid, berrak hücreli, müsinöz, seröz (daha az yaygın) karsinom	İntraepitelyal, invaziv ve metastatik seröz karsinom
Malign dönüşüm	Yavaş ve kademeli	Hızlı ve ani
Yayılm Paterni	Multifokal yayılım, sistemik yayılım,	Overin mezotelyal yüzeyi, fallop tüpü, periton



Şekil 2: P53 imzasının karsinogenezdeki yeri ve malignite dönüşüm mekanizmaları (29)



Şekil 3: Normal fallop tüpü epitel hücrelerinden seröz karsinom gelişim aşamaları ve bu süreçte rol oynayan faktörler (27)

Şekil 2’de görüldüğü gibi benign tubal sekretuar hücrelerden p53 imzası varlığında önce TIC ve takiben seröz karasinom oluşmaktadır. TIC ve ya seröz karsinom oluşumu sonrası overe metastaz gerçekleşebilir. Ayrıca yine p53 imzası varlığında benign tubal sekretuar hücrelerin transportu ile endosalpingiosiz aracılığıyla seröz karsinom gelişebilmektedir. Overin yüzey epitelinden kaynaklanan kortikal inklüzyon kistlerinin de direkt olarak yahut endometrioma ve kistadenom aracılığıyla kistadenokarsinom oluşumundaki etkisi görülmektedir.

Şekil 3’te bu mekanizmanın hücre düzeyinde oluşumunu etkileyen faktörler ve yayılımı gösterilmiştir. Burada da belirtildiği gibi p53 mutasyonu sonucu hücre siklus aktivasyonu ile oluşan erken malign fenotip TIC olmakla beraber, ovaryan ve peritoneal seröz karsinogenezin tümörün yayılımı sonucu oluştuğu görülmektedir.

2.3 Risk Faktörleri

Over kanserindeki en belirgin risk faktörü ailede over kanseri öyküsüdür. Aile öyküsünde meme ve over kanseri olanlarda risk on kata kadar artar. Herediter geçişli over kanseri tüm over kanserleri içinde yaklaşık %10 görülürken, diğerleri ise sporadik olarak görülürler (13, 30). Herediter geçişli vakalardan DNA onarım genlerindeki mutasyonlar sorumludur. BRCA geni mutasyonu önemlidir ve bu vakaların üçte ikisi BRCA-1 gen mutasyonu, üçte biri ise BRCA-2 gen mutasyonu sonucu oluşmaktadır (31). Yaşam boyu over kanserine yakalanma riski BRCA-1 için %35-45, BRCA-2 için %13-23 tür (32). Diğer önemli genetik faktör Lynch sendromunda görülen herediter non-polipolipozis kolorektal kanser (HNPCC) DNA mismatch repair gen (MLH1, MSH2, MSH6) mutasyonudur, ve bu durum over kanserlerinin %1’ini oluşturmaktadır. HNPCC sendronunda yaşam boyu over kanseri riski ise %9-12 arasındadır (33, 34). Herediter over kanserleri genelde sporadik vakalardan 10 yıl daha erken görülür (35).

İleri yaş ve nulliparite önemli risk faktörleridir (2, 36). Öyle ki multipar kadınlarda nullipar kadınlara göre %30 ila %70 arasında risk azalması söz konusudur (37). İnfertilite tedavisinde kullanılan ilaçların risk artışına yol açabileceği tartışmalı olsa da Berit ve arkadaşları infertil kadınlarda over kanseri riskini infertil olmayan nullipar kadınlara göre 2,7 kat yüksek bulmuşlardır (37). Yaşam boyu ovulasyon sayısı artışına paralel olarak 12 yaşından önce görülen erken menarş ve geç menopoz olarak bilinen 50 yaş sonrası dönem artmış over kanseri riski ile birlikte (8, 9, 38).

Tablo 2 Epitelyal Over Kanseri Risk Faktörleri (39)

Artmış Risk	Azalmış Risk	Belirsiz
Hereditör Ailede over kanseri hikayesi Meme kanseri öyküsü BRCA -1, BRCA-2 gen mutasyonu Lynch sendromu	Reproduktif Multiparite Emzirme	Fertilite İlaçları Egzersiz Sigara kullanımı
Reproduktif İleri yaş Nulliparite İnfertilite	Hormonal Oral kontraseptifler Progesterinler	
Hormonal Erken menarş Geç menopoz Hormon replasman tedavisi Östrojen Androjen	Cerrahi Histerektomi Tubal ligasyon	
İnflamatuar Perineal talk maruziyeti Endometriozis Pelvik inflammatuar hastalık		
Yaşam Tarzı Obezite		

Endometriozis de over kanserinde bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Altta yatan mekanizma net bilinmemekle birlikte kronik inflamasyonun neoplaziye yol açtığı öne sürülmüştür. Ayrıca endometriotik alanlarda göreceli progesteron direnci ve buna bağlı olarak hormonların koruyucu etkinliğinin azaldığı düşünülmektedir. En yüksek prevalans %36 ile berrak hücreli over kanserinde, en düşük prevalans ise müsinöz over kanserinde görülmüştür (40, 41). Malign transformasyon %2,5 civarındadır ve bu transformasyon sonucu gelişen kanserler daha erken evrelerde saptanan iyi diferansiye kanserlerdir. Prognoz göreceli olarak daha iyidir (42).

Güncel çalışmalar göstermiştir ki, menopozal hormon replasman tedavisi müsinöz ovaryan kanser dışında tüm histolojik tipler için risk faktörü olarak tanımlanmıştır, müsinöz kanserde ise riski azalttığı gösterilmiştir (43).

Obez hastalarda artmış over kanseri riskine dair veriler mevcuttur ve 47 epidemiolojik çalışmanın ve 25127 kadının dahil edildiği sistematik bir meta analizde anlamlı ilişki saptanmıştır (44). Diyet faktörleri ile ilgili risk artışı net olmamakla beraber,

sistemik derlemelerde tüketilen doymuş yağ asitleri, yumurta, sebze ve meyvelerin gonadotropin düzeylerini yükselterek over kanserinde artışa sebep olduğunu bildirilmiştir (18, 45).

Egzersiz over kanseri ile güçlü bir ilişkisi bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda enerjik fiziksel aktivitenin riski azalttığı sonucuna varılmışken (46, 47), diğer bazı çalışmalar ise ilişkisiz ve ya riski artırdığını bildirmişlerdir (48).

Polikistik over sendromu olan hastalarda sistemik bir derlemede over kanseri riskinde artış olduğu belirtilmiştir (49).

Sigara kullanımı risk faktörleri grubunda belirsiz olarak tanımlansa da, geçmişte ve ya halen sigara içen kadınlarda müsinöz over kanseri riski artarken diğer epilyal over kanseri tiplerinde risk artışı yoktur. Müsinöz kanserde doza bağımlı risk artışı olması nedeniyle sigarayı bırakmak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlanabilir ve sigarayı bırakan kadınlarda uzun dönemde risk normal sınırlara gerileyebilir (50).

Kombine oral kontraseptif kullanımı için 23257 kadının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada oral kontraseptif kullanan kadınlarda over kanseri riskinde anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir. Kullanım süresi uzadıkça özellikle de 10 yıl üzeri kullanımlarda riskin maksimum azaldığı ve oral kontraseptif kullanımının kesilmesini takiben koruyucu etkisinin 30 yıla kadar sürdüğü belirtilmiştir (51). Yine geniş katılımlı bir çalışmada oral kontraseptif kullanan kadınlarda hiç kullanmayanlara göre yaklaşık %40 -50 risk azalması olduğu belirtilmiştir (52).

Histektomi ve tubal ligasyon over kanseri gelişmesine karşı koruyucu rol oynamaktadır. Histektomi yapılan kadınlarda epilyal over kanseri için histolojik tipten bağımsız olarak %36 ve tubal ligasyon yapılan kadınlarda uygulanan teknikten bağımsız olarak %39 risk azalması bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek koruyuculuk primer peritoneal tümörler için olup %74 tür. Cerrahi tubal oklüzyon ile de koruyuculuk sağlanabileceği belirtilmektedir (24). Geniş bir vaka kontrol çalışmasında, BRCA1 taşıyıcılarında, diğer faktörlere göre düzenlemeler sonrası yapılan analizde riskin %60 oranında azaldığı belirtilmiştir (53).

2.4 Histopatoloji

Histopatolojik olarak incelendiğinde over kanserleri, çoğunluğu epitel hücre kökenli olmak üzere, germ hücre kökenli ve seks kord-stroma kökenli ve ya metastatik olabilir. Bu çeşitliliğin sebebi over dokusunda farklı embriyolojik bileşenlerin bir arada bulunmasıdır. Tablo 2' de histopatolojik sınıflama yer almaktadır.

Tablo 3. Over Kanserinde Histopatolojik Sınıflama (54)

Epitel Kökenli (Çöломik)	Germ Hücre Kökenli	Seks Kord-Stroma Kökenli	Metastatik
Seröz	Disgerminom	Granüloza Hücreli	Meme
Müsinöz	Endodermal Sinüs Tümörü	Sertoli-Leydig Hücreli	Kolon
Endometrioid	Teratom	Gynandroblastom	Mide
Berrak Hücreli	-İmmatür		Endometriyum
Transisyonel Hücreli	-Matür		Lenfoma
Mikst	-Özelleşmiş (Struma ovarii, karsinoid)		
Undiferansiye	Embriyonel Karsinom Poliembriyom Koryokarsinom Gonadoblastom Mikst Germ Hücreli		

2.4.1 Epitel Kökenli Malign Over Tümörleri

Ovaryan neoplazilerin %59'u ve over kanserlerinin yaklaşık %90'ı epitel hücre kökenlidir. Çöломik epitelden köken alan yapılar içinde over yüzey epiteli dışında, fallop tüpleri, endometrium, endoservikal kanal, wolf kanalı gibi yapılar bulunmaktadır. Farklaşmamış çöломik epitelin kanser gelişiminde histolojik olarak çeşitliliğinin sebebi budur (54).

Günümüzden yaklaşık on yıl önce moleküler genetik çalışmalara dayanan bir sınıflandırma sistemi gündeme gelmiştir. Bu sistem içinde bu tümörler değerlendirildiğinde Tip 1 tümörler öncül lezyonlara ya da borderline tümörlere sekonder gelişen low-grade seröz karsinom, müsinöz karsinom, endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom olarak tanımlanmıştır. Bu tümörlerin overe lokalize olma oranı daha fazla ve daha az agresif davranışlı tümörler olduğu bildirilmiştir. Tip 2 tümörler ise high-grade seröz karsinom, undiferansiye karsinom ve karsinosarkom olarak sınıflandırılmış olup metastaz oranı daha yüksek, agresif davranışlı tümörler olarak sınıflandırılmıştır (26).

Günümüze yakın çalışmalar ise epitelyal over kanserinin alt tiplerinin farklı biyolojik davranışlara sahip farklı hastalıklar olduğunu göstermektedir. Hatta bu ayrımın yapılmasının, hastalığın tedavisi ve prognozu açısından kritik öneme haiz olduğu bildirilmiştir (55). Bu sınıflamaya göre, seröz karsinomlar epitel kökenli kanserler içinde

%70-80 sıklıkta görülür ve bunların büyük çoğunluğu high grade seröz, az bir kısmı ise low grade seröz karsinomdur. Takiben; ikisinde yaklaşık % 10 sıklıkta görülen endometrioid ve müsinöz karsinomlar izlenir. Daha az sıklıkta berrak hücreli karsinom, brenner tümörü (transisyonel hücreli karsinom), undiferansiye karsinom görülmektedir (55, 56).

Seröz karsinomlar sıklıkla 50-60 yaşlarında görülür ve %40-60 bilateraldir. Tanı anında ekstraovaryan yayılım %85 gibi çok yüksek orandadır. Son zamanlarda high grade ve low grade olarak, ayrı moleküler patogeneze sahip ayrı gen ve yolaklarla tetiklenen ayrı neoplazmlar olarak kabul görmektedir. Her ikisinin de fallop tüpü kökenli öncülden kaynaklandığı düşünülmekle beraber bu öncüllerin high grade seröz karsinomlar için tubal inraepitelyal neoplazi, low grade karsinomlar için endosalpenks ve mülleryan artıklar olduğu belirtilmektedir (54, 57). High grade seröz karsinomlar tipik olarak tümör TP53 ve BRCA mutasyonu ile, low-grade seröz karsinomlar ise KRAS ve BRAF mutasyonu ile birliktelik gösterir (57). Histopatolojik diferansiyasyon derecesi prognoz için önemli bir faktördür. Seröz karsinomlarda lameller kalsifikasyon alanları olarak gözlenen psammoma cisimcikleri bulunur. Bunlar da iyi prognozla ilişkilidir. Özellikle primer tümör odağında bulunurlarken metastaz odaklarında bulunmazlar (58).

Borderline seröz over tümörleri tüm ovaryan seröz tümörlerin %10'unu, ve borderline tümörlerin % 65'inden fazlasını oluşturmaktadır (59). İlk olarak 1970'li yılların başında sınıflamaya dahil edilmiş olup günümüze değin borderline, atipik proliferatif, düşük malign potansiyelli tümör olarak tanımlanmıştır. Stromal invazyon yoktur. Sağ kalım oranı 10 yıllık süreçte %95 olup, geç dönem nüks çok nadirdir (60). En fazla %35 hastada peritoneal implantlar ve rejyonel lenf nodu tutulumu saptanmış olsada sağ kalım değişmemektedir, ancak bu hastalarda low grade invaziv seröz tümör olarak nüks etme olasılığı vardır. Peritoneal endosalpingiozis ve benign glandüler inklüzyon kistleri tipiktir (59, 61).

Endometrioid karsinom sıklıkla erken evrede tanı alan, iyi prognozlu over kanseridir. Low grade seröz ve berrak hücreli kanserden farklı olarak kemosenstiftir. En fazla %42 oranında belirtilmiş olmakla beraber endometrioma ile ilişkilidir. Endometrioid over kanseri %15-20 olguda endometrium kanseri ile birliktelik göstermektedir. Tek taraflı, büyük, endometrioma ve ya borderline endometrioid tümör zemini varlığı, minimal myometrial invazyon gibi kriterler primer over kanserini düşündürür (62, 63). Eş zamanlı kanserde 5 yıllık sağ kalım %80 iken endometrioid over kanserinin endometriuma metastaz yapması durumunda 5 yıllık genel sağ kalım %40 düzeyine kadar düşmektedir

(64). Endometrioid tip over kanserinde ARID1A, PTEN mutasyonları ile birliktelik gösterilmiştir (65).

Borderline endometrioid over tümörü daha az sıklıkla görülen (borderline tümörlerin %2-10'u) genellikle postmenopozal kadınlarda adenofibrom paternde, tek taraflı, sıklıkla erken evrede saptanan prognozu mükemmele yakın over tümürüdür (66).

Müsinöz over kanseri sıklıkla gastrointestinal sistemden overe metastas yoluyla görülmekle beraber (bilateral over tutulumu görülür), primer müsinöz over kanseri (tek taraflı tutulum görülür) de çoğunlukla borderline müsinöz tümör ve ya high grade intraepitelyal neoplazi zemininde gelişmektedir. Koyu, müsnöz salgı içeriğine sahiptir ve buyutları 15 cm' den büyüktür (67, 68). Uzun zaman müsinöz over kanserinde rüptüre bağlı olarak görüldüğü düşünülen psödomiksoma peritone ise günümüzde açıkça kabul edilen görüşe göre overe metastaz (özellikle apendiks tümörleri) sonrası görülmektedir. Primer psödomiksoma peritonei nadiren primer ovaryan teratomlar sonrası gelişen müsinöz kansere bağlı görülmekte olup bu durum istisnai kabul edilmektedir (68, 69). Müsinöz tip over kanerinde KRAS gen mutasyonu ERBB2 gen amplifikasyonu ilişkili bulunmuştur (65).

Borderline müsinöz over tümörleri genellikle büyük, tek taraflı, düzgün kapsüllü multilokule kistik yapıdadır. Az bir kısmı endometrioma ile ilişkilidir. Bu durumda kistin genel görünümü çikolata kisti şeklinde olsa da solid alanlardan invaziv karsinoma dönüşüm olabileceği dikkate alınmalıdır. Histolojik olarak en sık intestinal ve serömüsinöz tip olmak üzere iki şekilde izlenebilir. Daha az sıklıkla endoservikal tip izlenir. Gastrointestinal tipte goblet hücreleri mevcuttur (68, 70).

Berrak hücreli karsinom (clear cell karsinom) mezonefroid tümör olarak da bilinen (renal karsinoma benzer clear cell içerdiği için) genellikle büyük, tübülokistik, solid, papiller paternde kitle ile karakterize ve sıklıkla erken evrede saptanan over kanseridir. Eğer ileri evrede saptanırsa, prognozu kemoterapiye az duyarlı olması ve hızlı progresyon göstermesi sebebiyle oldukça kötü seyredir. Paraneoplastik hiperkalsemi görülebilir ve artmış trombovasküler olay riski taşır (71, 72). Berrak hücreli over kanserinde endometrioid tip over kanserinde olduğu gibi ARID1A ve PTEN gen mutasyonları ilişkili bulunmuştur (65).

Transizyonel hücreli karsinom uzun zaman histolojik olarak ürotelyum epiteline benzerliği nedeniyle benign ve ya borderline brenner tümörü zemininde gelişen malign brenner tümörü olarak epitelyal kanserlerin bir alt tipi olarak sınıflandırılrsa da günümüzde kanıta dayalı veriler ışığında moleküler ve immünohistokimyasal olarak high-grade seröz

karsinom ile benzerliği saptanmıştır. Bu nedenledir ki günümüzde high-grade seröz karsinomun bir alt grubu olarak kabul görmeye başlamıştır (73, 74).

Undifferensiyel karsinom Dünya Sağlık rgt'nün tanımlamasına göre differensiyasyon göstermeyen veya kk diferansiyel alan içeren tümörlerdir (75). Nadir görülür. Histolojik olarak high-grade seröz karsinom spektrumunun sonunda yer alan tümördür. Bu hipotezi destekleyen global gen ekspresyon çalışmaları mevcuttur (26).

Karsinosarkom, malign mikst müllerian tümör (MMMT) olarak da bilinen, ileri yaşlarda görülen, oldukça agresif ve kötü prognozlu, ileri evrede tanı alan, tipik olarak büyük overyane kitle, abondan kanama ve nekroz alanları içeren over tmrdr. Epitelial komponenti sıklıkla high-grade seröz karsinom şeklinde iken stromal komponenti osteoid, kartilaj, rabdomyoplast gibi heterojen içerikte olabilmektedir (76).

Ekstraovaryan primer peritoneal karsinom (EOPPC) ve ya diğer adıyla peritonun papiller seröz karsinomu, histolojik olarak overin seröz papiller karsinomundan ayırt edilemese de morfolojik bazı farklılıkları vardır. Sıklıkla seröz histoloji olmakla beraber diğer histolojik tipler de bildirilmiştir. Onkoloji grubu ayırıcı tanı için bazı kriterler belirlemiştir. Bunlar, overin boyutunun normal olması (4 cm'den kk) veya benign olaylardaki boyuttan daha büyük olması, ekstraovaryan tutulumun daha büyük olması, histolojik olarak seröz hakimiyet, mikroskopide overyane komponent yokluğu, stromal invazyonun ve yüzey tutulumunun 5 mm' den az olması EOPPC'yi düşündürür (77, 78).

2.4.2 Germ Hücre Kökenli Malign Over Tümörleri

Malign epitelial over tmrerinden sonra ikinci sıklıkta görülürler. Tüm over malignitelerinin yaklaşık %5'ini olşturur. Genellikle tanı anında erken evrede olup hemen daima tek taraflı tutulum izlenir (64). Ortalama görülme yaşı 19'dur. Pik yaptığı yaşlar 20 yaşın üzeridir (79).

ABD epidemiyolojik tarama ve ulusal kanser bilgi tabanının 1973-2002 yılları arasında 1262 hastayı kapsayan değerlendirme sonuçlarına göre en sık görülen malign germ hücreli tümör %35,6 oranla malign teratomlar iken disgerminomun %32,8 oranla ikinci sıklıkta grldği belirtilmiştir. Yine 1953-2009 yılları arasını kapsayan kohort çalışmada benzer şekilde en sık malign teratom grldği belirtilmiştir (79, 80). Bu verilerle göre belirlenen sayılar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Histolojik olarak malign over germ hücreli tümörlerin görülme insidansı ve hasta sayısı (79)

Histolojik tip	Hasta Sayısı	Yüzde
Disgerminom	414	32,8
Malign teratom	486	35,6
İmmatür Teratom	449	32,7
Matür teratom malign dejenerasyonu	37	2,9
Endodermal sinüs tümörü (yolk sak)	183	14,5
Embriyonel karsinom	52	4,1
Koryokarsinom	27	2,1
Malign mikst germ hücreli tümör	67	5,3
Teratokarsinom	33	2,6
Toplam	1262	100

Disgerminom tüm over neoplazilerinin %2'sini oluşturur. Vakaların %75'i adolesan ve genç erişkinlerde görülür ve bu yaş grubunda malign over neoplazilerinin üçte birinden sorumludur (79, 81). Gebelikte görülen en sık malign over tümörüdür (seröz borderline tümörler ile birlikte). Y kromozomu ihtiva eden gonadal disgenezi olgularında gelişen gonablastomdan disgerminom gelişebilir. Gonadoblastom saptanması ileride gonadal neoplaziyi önlemek açısından cerrahi yaklaşım gerektirir. Hızlı büyümesi nedeniyle abdominal kitle, ağrı (rüptür, torsiyon vs. sebebiyle) yakınmaları sık görülür. Daha malign olan diğer germ hücre kökenli tümörler (endodermal sinüs tümörü, immatür teratom vs.) ile beraber görülebilir ve prognoz malignitesi yüksek olan komponent ile ilişkilidir. Solid ve ya semisolid yapıda olabilmekte, %10 oranında bilateralite göstermektedir. Yaklaşık %5 olguda görülebilen sinsityotroblastlar nedeniyle hCG ve LDH bu olgularda yükselebilir (82).

Endodermal Sinus (yolk sak) tümörü malign ovaryan germ hücreli tümörlerin %14,5'ini oluşturur. Hastalar üçte biri menarş öncesi dönemdedir, ortalama görülme yaşı 23 tür. Histolojik olarak invajine papiller yapılar içeren Schiller-Duval cisimciği bazı sahalarda izlenebilir (79, 83). Genellikle tek taraflı tutulum görülür. Kitle boyutu 30 cm'ye varabilir. Hızlı büyüme ile karakterize olduğundan intaabdömal yayılım potansiyeli yüksektir. Yüksek oranda AFP salgıladığı için tanı ve takipte kullanılır. Olguların %71'i evre I'dir (82). Serum LDH seviyesinin de yükseldiğine dair çalışmalar vardır (84).

Embriyonel karsinom malign germ hücreli over tümörlerinin %4,1'ini oluşturur (79). Ortalama görülme yaşı 15 olup overden kaynaklanan en malign tümördür. Genellikle malign mikst germ hücreli tümörlerin bir komponentidir. Serum AFP ve hCG düzeyleri yükselebilir (85).

İmmatür teratomlar, teratoblastom, embriyonel teratom, malign teratom olarak da bilinirler. Tüm OGNH'lerin %32,7'sini oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 20 yaş civarındadır. Olguların %5 kadarı bilateraldir. Ayrıca matür kistik teratomlar da %0,2-2 oranında malign dejenerasyon gösterebilirler (79). Bu grup da tüm OGNH'lerin %2,9'unu oluşturur. Hasta yaşının 45'in üzerinde olması, dopplerde düşük dirençli akım, tümör çapının 10 cm'in üzerinde olması, kitlenin hızlı büyümesi matür teratomun malign dejenerasyonunu düşündürülen bulgulardır (86). Her üç germ tabakasına ait dokular izlenebilir. Genellikle immatür elemanlar nöroektoderm kaynaklıdır ki derecelendirilmesi (grade) içerdikleri bu immatür nöral doku miktarına göre yapılır; grade I iyi diferansiye iken grade III kötü diferansiye tümördür. Grade, prognoz ve ekstraovaryan yayılım için önemlidir, grade III tümör ve ya yolk sak tümör komponenti varlığı agresif seyirli kötü prognoz göstergesidir (87).

Poliembriyoma çoğunlukla malign mikst germ hücreli tümörün bir komponenti olarak görülmekle beraber seyri oldukça malign olan ve nadir görülen bir tümördür. Embriyoid cisimcikten (normal embriyoyu andırır) oluşur. Genç kızlarda görülür ve psödupuberte ile belirti verebilir. Agresif bir tümör olup geniş lokal yayılım ve uzak metastaz yapar (88).

Koryokarsinom ve tüm OGNH'lerin yaklaşık %2,1'ini oluşturur (79). Primer (nongestasyonel) ve sekonder (gestasyonel) olmak üzere iki gruba ayrılır. Nongestasyonel koryokarsinom oldukça nadir görülür. Malign germ hücrelerinin ekstraembriyonik diferansiyasyonu sonucu meydana gelir. Gestasyonel koryokarsinomdan ayırt edilmesi oldukça güçtür ve DNA analizi ile ayrılabilir. Paternal DNA varlığında tanı gestasyonel koryokarsinomdur. Oldukça agresif seyirli ve prognozu kötüdür. Mikst tümörlerin bir komponenti olarak görülebilir iken saf formları nadirdir. Koryokarsinomlar hCG üretirler. Hem primer hem de sekonder koryokarsinomlar hematojen yolla akciğer, karaciğer, beyin ve diğer doku metastazı yapabilirler (89, 90).

Malign mikst ovarian germ hücreli tümörler tüm OGNH'lerin %5,3'ünü oluşturur (79). En sık bulunun komponent %70-80 oranıyla disgerminomdur. Takiben endodermal sinüs tümörü, immatür teratom, embriyonel karsinom ve koryokarsinom görülür.

Disgerminom komponenti baskın olduğunda karşı overde tümör bulunma olasılığı %10'dur. Bu tümörler LDH, AFP, hCG salgılayabilirler (89, 91).

Ayrıca overde görülmesi olası diğer germ hücre kökenli maligniteler arasında tiroid karsinomu, bazal hücreli tümör, melanom ve sarkomlar sayılabilir (79).

2.4.3 Seks Kord-Stroma Kaynaklı Malign Over Tümörleri

Over kaynaklı primer malign tümörlerin %1-2'sini oluştururlar (92), ve epitel kökenli malignitelere nazaran daha erken evrede saptanırlar. Çoğunluğu low-grade tümördür ve fibroblastlardan, gonadal stromadaki granülosa, teka, sertoli ve leydig hücrelerinden köken alırlar . Genellikle fonksiyonel tümörlerdir ve geliştiği hücre grubuna göre östrojen, progesteron, kortizol gibi steroid hormon sentezi ile karakterizedir (93).

Granülosa hücreli tümörler düşük grade malignitelerdir ve iki kısımda incelenirler. Yaklaşık %95'lik kısmını adult tip oluştururken geriye kalan kısmı juvenil tip oluşturur. Ortalama 50-55 yaşları arasında görülürler, ancak juvenil tip menarş öncesi görülür. Ailede meme ve over kanseri olanlarda görülme riski daha fazladır (94). Genellikle tek taraflı ve büyük kitleler olmakla beraber tümör çapı milimetrik boyutlardan 20 cm'ye kadar değişebilir. Bilateral tutulum yaklaşık %2'dir ve bu olgularda prognoz daha kötüdür. Tanı anında genellikle evre I olan bu tümörlerde mikroskobik olarak call-exner cisimciği olarak adlandırılan mikrofoliküler patern izlenir (94, 95). Hiperöstrojenizme bağlı anormal uterin kanama, endometrial hiperplazi vardır (96).

Sertoli hücreli tümörler de düşük grade tümörlerdir. Granülosa hücreli tümörlerde olduğu gibi genellikle tek taraflı, fonksiyonel ve tanı anında evre I tümörlerdir. Sertoli, Leydig ya da her iki hücre grubunu içermesine bağlı androjen, östrojen ve ya her iki hormonuda salgılayan tümörlerdir. Saf sertoli hücreli tümör özellikle östrojen salgılar. Bunun yanın da renin salgılayarak hipertansiyon ve hipokalemiye yol açabilir.

Leydig hücreli tümörler de nadir görülürler. Saf formları için yalnızca birkaç vaka bildirimini mevcuttur. Androjen ve ya prekürsörlerini salgılar. Genellikle tek taraflı ve tanı anında overde sınırlı tümörlerdir (97).

Sertoli-Leydig Hücreli tümörler düşük malignite potansiyeline sahip tümörlerdir. İyi, orta, az diferansiye ve heterolog elemanların bulunduğu alt gruplara ayrılır. Genellikle sert, lobule, solid düzgün konturlu kitle ile karakterizedir. Mikroskopik olarak iyi diferansiye formu (retiform patern) rete testis ve rete ovarie benzeyen papilla yapısı gösterirken, kötü diferansiye formunda hemoraji ve nekroz alanları izlenir. Retiform

paternde hepatosit benzeri diferansiyasyon ve AFP yüksekliği görülebilir. Hormonal olarak aktif tümörlerdir ve klinikte buna bağlı semptomlar (oligomenore, anormal uterin kanama, virilizm vs.) karşımızza çıkabilir (98, 99).

2.4.4 Metastatik Over Tümörleri

Metastatik over kanseri % 75 oranında çift taraflı görülür. Metastatik kanserler %50 oranında postmenopozal olmakla birlikte genellikle primer tümörün görülme yaşından daha erken yaşlarda görülür. Genellikle komşu organlardan doğrudan, hematogen, transperitoneal ve ya lenfatik yayılım sonucu görülürler. Fallop tüpleri, endometrium, serviks, vulva, vajen gibi genital ve ya ekstragenital (kolon, meme, mide vs.) kaynaklı primer tümörden metastaz olabilir (2). Klinik olarak primer over kanserine benzer. Krukenberg tümörü başta mide kanseri olmak üzere kolon ve diğer gastrointestinal sistem kanserlerinden overe metastaz sonucu görülür ve metastatik over kanserlerinin %30-40'ını oluşturur. Taşlı yüzük hücreli mikroskopiye sahip tümörlerdir (100).

2.5 Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler genel sağ kalım ile korele, klinik sonucun tahmini ve en uygun tedavinin seçimine yardımcı olabilecek fenotiplerdir. Tüm over kanserlerinde en önemli prognostik faktörler hastalığın tanı anındaki evresi ve rezidüel tümör dokusu hacmidir. Histolojik alt grup ve hastalığın derecesi (grade) bu faktörler değerlendirildikten sonra ele alınır. Tablo 4'te over kanserinde önemli prognostik faktörler özetlenmiştir.

Tablo 5. Over Kanserinde Prognostik Faktörler (3, 101)

Prognostik Faktör

-
- **Patolojik**
 - Evre
 - Grade
 - **Tümörün İntrensik Biyolojisi**
 - Histolojik tip
 - DNA ploidi
 - BRCA mutasyon taşıyıcıları
 - p53 over ekspresyonu
 - **Hasta ile ilişkili faktörler**
 - Yaş
 - Performans durumu
 - Rezidü hastalık volümü
 - Asit varlığı
 - **Kemoterapiye verilen yanıt**
 - **Başlangıç serum CA-125 düzeyi**
-

Tablo 6. Over Kanseri Evreleme Sistemi 2014 (FIGO) (102)

FIGO	TNM
Evre I Primer tümör overe sınırlıdır	T1
IA Tümör bir overe sınırlı, over yüzeyinde tümör yok, kapsül intakt, peritoneal yıkantılar negatif	T1a
IB Tümör iki overe sınırlı. over yüzeylerinde tümör yok, kapsüller intakt, peritoneal yıkantılar negatif	T1b
IC Tümör bir ya da,iki overde sınırlı	
IC1 Cerrahi sırasında spilling (cerrahi sırasında kapsül rüptürü)	T1c1
IC2 Cerrahiden önce kapsül rüptürü ya da ovaryan yüzeyde/yüzeylerde tümör mevcudiyeti	T1c2
IC3 Asit ya da peritoneal yıkantı sıvılarında malign hücreler	T1c3
Evre II Pelvik yayılımla birlikte, tümör bir ya da iki overi tutmakta ya da pelvik girimin altında pelvik yayılım ile birlikte primer peritoneal kanser	T2
IIA Uterus üzerinde ve/veya fallop tüplerinde tümöral implantlar ve/veya tümöral yayılım	T2a
IIB Diğer intraperitoneal pelvik dokulara yayılım	T2b
Evre III Pelvis dışındaki peritona yayılımın sitolojik ya da histolojik olarak teyit edildiği durumlarda tümörün bir ya da ikioveri tutması hali ve/veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu	-
IIIA Retroperitoneal lenf nodu pozitifliği ve/veya pelvis dışındaki mikroskobik metastazlar	T1,T2,T3aN1
IIIA1 Sadece retroperitoneal lenf nodu pozitifliği	T3a/T3aN1
IIIA1(i) Metastaz ≤ 10 mm	
IIIA1(ii) Metastaz > 10 mm	
IIIA2 Pelvik girimin üzerinde mikroskobik ekstrapelvik peritoneal tutulum \pm retroperitoneal lenf nodu pozitifliği. Karaciğer ve dalak kapsülüne yayılımında kapsar	T3a2-N0/N1
IIIB ≤ 2 cm ekstrapelvik peritoneal makroskopik tutulum \pm retroperitoneal lenf nodu pozitifliği.	T3b-N0/N1
IIIC > 2 cm ekstrapelvik peritoneal makroskopik tutulum \pm retroperitoneal lenf nodu pozitifliği. Karaciğer ve dalak kapsülüne yayılımında kapsar	T3c-N0/N1
Evre IV Peritoneal metastazlar dışındaki uzak metastazlar	
IVA Pozitif sitoloji ile birlikte plevral efüzyon	
IVB Hepatik ve/veya splenik parankimal metastazlar, ekstraabdominal organlara metastaz (inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodlarını da içerir)	M1

Tümörün Evresi

Over kanserinden şüphelenilen olgularda tanıyı doğrulamak, hastalığın yaygınlığını belirlemek, geniş hacimli hastalığı olan hastalarda sitoredüksiyon ile rezidü hastalığı minime indirmek amacıyla gerekli olan yaklaşım cerrahidir. Evrelemede ilk olarak 1988 yılında yayınlanan ve zaman içinde revize edilen International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından önerilen evreleme sistemi kullanılmaktadır (101, 103). En son sınıflama ve revizyon 2014 yılına ait olmakla beraber Tablo-6'da görülmektedir (102).

Nitelikli cerrahi evreleme ile evre I hastalık için 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %90'dır (104). Evre II hastalık için bakıldığında 5 yıllık sağ kalım oranı %68-79 arasındadır. Evre III için 5 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla %49,2 (IIIA), %40,8 (IIIB) ve % 28,9 (III C)'dur . Evre IV hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı ise %13,4'dür (105).

Histopatolojik Derece (Grade)

Derecelendirme için birkaç sistem tanımlanmış olmakla birlikte en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi FIGO sistemidir. Bu sistem histopatolojik olarak glanduler ve papiller yapıların solid alanlara oranına dayanır. Grade I: solid komponent <%5, grade II: %5-50 solid komponent, grade III: solid komponent >%50 olarak tanımlanır. Tümörün histopatolojik derecesi arttıkça sağ kalım belirgin olarak azalır (106).

Histolojik Tip

Günümüze değin yapılan birçok prognoz çalışmasında epitelyal over kanserleri, histolojik alt gruplarına dayanan detaylı inceleme yerine seröz ve seröz olmayan gibi istatistiksel gücün artırılmasına yönelik sınıflandırmalara tabi tutulmuştur. Oysaki alt grupların her birinin farklı davranışlar sergileyen klinik antiteler olduğu, tedavi, takip ve prognozun bu bağlamda değerlendirilmesi ve çalışılması gerektiğini düşünen otörler gün geçtikçe artmaktadır (107).

Rezidüel Hastalığın Boyutu

Over kanserinde sitoredüktif cerrahi ile hastalık akıbeti arasındaki ilk ilişki 1975 yılında Griffiths tarafından bildirilmiştir. Bu kohort çalışmasında rezidüel hastalık olmayan 10 hastada ortalama sağ kalım 39 ay, rezidüel hastalık boyutu 0,5 cm'den küçük olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 29 ay, rezidüel hastalık boyutu 0,5 cm'den büyük 1,5 cm'den küçük hastalarda ortalama sağ kalım süresi 18 ay ve 1,5 cm'den büyük rezidüel hastalık olanlarda ortalama sağ kalım süresi 11 ay olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada bir

çok değişken incelenmiş olup yalnızca rezidüel hastalık boyutu ve hastalığın derecesi (grade) bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (108). Takip eden çalışmalarda rezidüel hastalık boyutunun hastalığın evre ve tümörün derecesi gibi sağ kalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) “optimal” sitoredüksiyon kavramını rezidüel tümör boyutunun 1cm’den az olduğu durumlar için tanımlamıştır. Bu değer daha ileri değerlendirmeler ile Hoskins ve arkadaşları tarafından desteklenmiştir (109). Du Bois ve ark. yaptığı bir sağ kalım çalışmasında makroskopik olarak hiç tümör görülmeyen maksimal cerrahi uygulanmış hastaların ortalama yaşam sürelerinin hem 1 cm’den büyük rezidüel tümörü olan, hem de 1 cm’den daha az rezidüel tümörü olan hastalardan belirgin olarak daha iyi olduğunu saptamıştır (sırasıyla 99.1 ay, 29.6 ay, 36.2 ay). Bu sonuçlarla primer maksimal cerrahinin hedefinin günümüzde makroskopik rezidüel sıfır tümör (R=0) yükü olduğunu bildirmişlerdir. En az düzeyde rezidüel hastalık bırakmaya yönelik yapılan cerrahi daha uzun sağ kalım süresi ve kemoterapiye daha iyi yanıt ile ilişkilidir. Ancak bunun nedensel mi olduğu yoksa maksimum oranda rezeke edilebilen hastalığın zaten daha fazla kemosenitif ve daha az agresif biyolojik davranış serileyen bir tümör mü olduğu konusu tartışmalıdır (110). Yani tümörün bizzat kendisinin biyolojik davranışının maksimal sitoredüksiyonu belirleyen bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür.

Tümör DNA Ploidisi

Son yıllarda üzerinde çalışılan bir diğer kavram DNA ploidisidir. Evre I over karsinomlarının %45’inin, evre 3-4 over karsinomlarının %75’inin anöploid olduğu bildirilmiştir (111). Tümörün DNA yapısının anöploidi baskın olduğu durumlar için erken evre ve ileri evre hastalıkta diğer faktörlerden bağımsız olarak prognostik etkiler için güçlü kanıtlar sunulmuştur. Over kanserinde anöploidi arttıkça ileri evre, rezidü tümör olasılığı, daha agresif seyir ve kötü prognoz bildirilmiştir. Akım sitometrisindeki DNA indeksi (anöploid pik/diploid pik oranı) bu anlamda yararlı prognostik veriler sağlamaktadır (112).

Preoperatif CA125 Düzeyi

Serum CA125 düzeyinin epitelyal over kanserinde belirteç olarak ilk kullanımı 1983 yılında olmuştur (113). Günümüzde de halen en yaygın kullanılan belirteçtir ve Amerikan Gıda ve İlaç Birliği tarafından tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için onaylanmıştır (114). CA125’i kodlayan gen 2001 yılında tanımlanmıştır ve MUC16 olarak isimlendirilmiştir (115). CA125 hem çöломik epitelden (perikard, plevra, periton), hem de mülleryan epitelden (fallop tüpü, endometrium, endoserviks) salgılanabilen geniş

transmembranöz glikoprotein yapısında bir antijendir (116, 117). Antijen kompleksi A ve B kısmı olmak üzere iki majör bölüme sahiptir. A kısmı, OC125 ve M11 monoklonal antikor tekrar sekanslarını içeren bölgedir. Orijinal CA125 testi OC125 monoklonal antikora istinaden değerlendirilir iken yeni CA125 testi (CA125 II) hem OC 125 hem de M11 antikorlarını içeren bir testtir (118). Her iki test klinik pratikte kullanılmaktadır. CA125 II'nin daha spesifik olabileceği düşünülmekte ise de bunu destekleyen ve bir testin diğerine üstün olduğunu gösteren kanıt yoktur (119). Normal değerleri CA125 için ≤ 35 U/mL iken CA125 II için < 20 U/mL'dir. Bu değerler menopoz sonrası değişebilmekle beraber bazı otörler tarafından 20 ila 200 arasında cut-off değerler bildirilmiştir. Bunun sebebi de muhtemeldir ki CA125'in benign olgularda da (menstruasyon, uterin fibroid, ovulasyon) yükselebiliyor olmasıdır (120). Sensitivitesi evre I hastalık için %50, evre II ve ileri evre hastalıkta ise %90'lara varmaktadır ve histolojiye göre değişmektedir. Bahsedildiği gibi over kanseri dışında endometrium ve pankreas kanseri gibi diğer bazı malignitelere ve endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, leiomyom gibi benign durumlarda ve hatta sağlıklı kadınlarda da yükselebildiğinden spesifik değildir (121, 122). Epiteyal over kanserinde operasyon öncesi bakılan serum CA125 değerinin evre, derece ve tümör yükü ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar çok değişkenli analizler ile yapılan bazı çalışmalarda bağımsız prognostik faktör olmadığı belirtilse de preoperatif yüksek serum CA125 seviyelerinin azalmış sağ kalımı öngördüğü belirtilmiştir (123).

Asit Varlığı

Asit varlığının en yaygın sebebi (%85) siroz ve portal hipertansiyondur (124). Malignite ilişkili asit ise %10 oranında görülür ve kanser hücreleri içeren sıvının abdomende toplanması olarak bilinir (125). Over, meme, kolon, akciğer, pankreas, ve karaciğer kanserlerinde malign asit görülebilir. Ayrıca lenfoma da olduğu gibi şilöz asit de görülebilir (126). Asit gelişimi multifaktöryeldir ve bu bağlamda malign asit yerine "malignite ile ilişkili asit" kavramı kullanılması uygun olabilir. Tanımlanmış altı mekanizma asit gelişiminde önemlidir (127).

Tablo 7. Malignite İle İlişkili Asit Gelişim Mekanizmaları (127)

Etyolojik faktör	Görülme yüzdesi
Peritoneal Karsinomatozis	53
Masif karaciğer metastazına sekonder portal hipertansiyon	13
Peritoneal karsinomatosis + masif karaciğer metastazı	13
Hepatoselüler karsinom ile beraber siroz	13
Maligniteye sekonder şilöz asit (Lenfoma)	7
Maligniteye bağlı hepatik ven oklüzyonu sonrası Budd-Chiari sendromu	Nadir

Venöz ve lenfatik obstrüksiyon asit gelişiminde önemli faktörlerdir. Ayrıca kapiller geçirgenlik atışına yol açan sitokinler de asit gelişimine katkıda bulunur. Bunlar vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), vasküler geçirgenlik faktörü (VPF), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi moleküllerdir (128). Asit miktarı arttıkça ve intravasküler volüm azaldıkça renin ve aldosteron hormonu artışı meydana gelir ve idrar çıkışında azalma ortaya çıkar (129). Birçok çalışma asit varlığının epitelyal over kanserinde prognostik değeri olduğuna dair sonuç bildirilmişse de sağ kalımı öngörmede etkisinin olmadığını belirtmiştir (130). Ayhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada benzer şekilde asit varlığının ve hacminin sağ kalım için bağımsız prognostik değeri olmadığı belirtilmiş, fakat tümörün evresi, intraperitoneal ve retroperitoneal yaygınlığı, metastatik lenf nodu sayısı ile korele olduğu, bu nedenle prognozu tahmin etmede asit varlığının değerli olduğu bildirilmiştir (131).

Yaş ve Performans Durumu

Over kanserinde prognozu etkileyen diğer faktörler içinde yaş ve hastanın performans durumu yer alır. Thigpen ve arkadaşlarının yaptığı ve 2123 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ileri yaş ve kötü performans durumu olan hastaların azalmış sağ kalım ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Öyle ki rezidüel hastalık, evre ve performans durumu gibi faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra bile 69 yaşın üzerindeki hastaların daha genç hastalardan belirgin düzeyde kısa sağ kalıma sahip olduklarını bildirmişlerdir (132).

Kemoterapiye Verilen Yanıt

Epitelyal over kanserinde standart olarak adjuvan kemoterapi (postoperatif) ve ya neoadjuvan kemoterapi (preoperatif-postoperatif) protokolleri uygulanmaktadır. Neoadjuvan kemoterapide amaç perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve cerrahi sitoredüksiyon sırasında rezidüel tümör hacmini en aza indirebilmektir. Cerrahi sonuçlarda iyileşme görülmele beraber yapılan klinik çalışmalar her iki tedavinin sağ kalıma yönelik birbirine üstünlüğü olmadığını göstermiştir (133, 134). Rutin kullanımda olan platin- taxan kombinasyonları ile tedavi planlanmaktadır. Platin tedavisine duyarlı ve dirençli hastalık arasında prognostik fark olduğu belirtilmiştir. Cerrahi sitoredüksiyon sonrası uygulanan ilk basamak kemoterapinin bitimini takiben 6 ay içinde nüks bulgusu izlenen hastalar platin tedavisine dirençli olarak bildirilmiştir ve bu hastalar için 6 aydan daha uzun sürede nüks bulgusu izlenen hastalara göre daha düşük sağ kalım sonuçları bildirilmiştir (135, 136).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan bu çalışmaya, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, Ocak 2006-Aralık 2012 tarihleri arasında Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde opere edilmiş ve histopatolojik tanıları belgelenmiş malign epitelyal ovaryan patolojiye sahip hastalar dahil edildi. Çalışma için hastanemizin Eğitim Plan ve Koordinasyon Kurulu'ndan gerekli onay alındı.

Hastaların yaşı, paritesi, menopoz durumu, operasyon tipi ve tarihi, kemoterapi uygulanıp uygulanmadığı, nüks bulgusu var ise nüks tarihi, istatistiksel analiz öncesi 1.2.2014 tarihi itibari ile hastaların mortaliteye yönelik son durumları, histopatolojik alt tipleri, hastalığın evresi ve derecesi kayıt edildi. Operasyon tarihlerinden önce alınmış ve bu tarihe en yakın olan tam kan sayımı değerleri ve tümör belirteçleri kayıt altına alındı. Hastalardan alınan periferik venöz kan örnekleri EDTA içeren tüpe alındı ve hematoloji laboratuvarında Beckman Coulter LH 780 cihazı ile analiz edildi. Tam kan sayımı değerleri içinden beyaz küre, nötofil, lenfosit, platelet değerleri ayrı ayrı kaydedilmiş olup, çalışmaya konu olan platelet/lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranları tek tek hesaplandı. Platelet değeri normal aralığı 140000-400000 hücre/santimetreküp kabul edildi (137). Tümör belirteci olarak serum CA125 düzeyleri kaydedildi. Serum CA125 analizi, hastaların periferik venöz kan örnekleri alındıktan sonra biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter Unicel Dxi 800 İmmunoassay Değerlendirme cihazı ile yapıldı. Bu analizde CA125 için OV125AG kit olarak kullanıldı.

Beyaz küre sayıları artmış olan hastalar içinde klinik enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İmmun yetmezlik, splenektomi gibi beyaz küre ve platelet sayılarını etkileyecek sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların patoloji sonuçları incelenmiş olup çalışmaya invaziv epitelyal over kanseri tanısı alan hastalar dahil edildi. Düşük malign potansiyelli (borderline) epitelyal tümörler, seks-kord stromal kökenli ve germ hücre kökenli maligniteler ile metastatik over kanseri tanısı alan hastalar biyolojik davranışları göz önünde bulundurularak çalışma dışı bırakıldı. Hastaların histolojik tanıları yanında, hastalık evresi ve tümörün diferansiyasyon derecesi kayıt altına alındı.

Nüks bulgusu için kriterler cerrahi sitoredüksiyon sonrası takiplerde görüntüleme yöntemleri (ultrason, bilgisayarlı tomografi, magnetic rezonans görüntüleme), CA125 değerleri, sekonder sitoredüksiyon ve ya second-look laparotomi sonuç ve bulgularına

dayanılarak belirlendi. Hastaların cerrahi evresi çalışmanın retrospektif düzeninden dolayı 1988 FIGO evreleme sistemine göre yapıldı (Tablo-8) (103).

Hastaların sağ kalım analizi öncesi son durum değerlendirmesi hastaların vatandaşlık numaraları baz alınarak T.C. İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü Merkezi Nüfus Kayıt Sistemi verilerine dayanılarak, vatandaşlık numarası teyit edilemeyen hastalara ve ya yakınlarına telefonla ulaşarak yapıldı. Verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve değişkenlik katsayıları dikkate alınarak incelendi; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanıldı.

Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi ve Mann-Whitney U (Exact) test, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında One-Way Anova (Robust Test: Brown-Forsythe), post hoc analizler için LSD testi kullanıldı. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için Spearman's rho testleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması ise Pearson Chi-Square (Exact) testi ile test edildi. Risk faktörlerinin mortalite ile yaşam sürelerine etkileri Kaplan-Meier (product limit method) Mantel Cox yöntemi ile analiz edildi. Ana faktöre göre yaşam süresi üzerinde prognostik değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için Cox Regression (Enter Method-Backward Stepwise (Wald) analizi kullanıldı.

Hasta gruplarının değişkenlere göre hesaplanan cut off (kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama arasındaki ilişki sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif tanımlama oranı (pozitif kestirim, positive predictivity) ve negatif tanımlama oranı (negatif kestirim, negative predictivity) kullanılarak yapıldı. Bu değerler ROC (receiver operating curve) eğrisi analizi ile incelenip ifade edildi. Kantitatif veriler tablolarda ortalama \pm std. (standart sapma) ve ortanca \pm IQR (Interquartile Range) değerleri şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise sayı (n) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelendi ve p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 8: Over kanseri evreleme sistemi (1988) (103)

FIGO	TNM
Primer tümör varlığı değerlendirilemedi	TX
0 Primer tümör varlığına kanıt yok	T0
Evre I Primer tümör overe sınırlıdır	T1
IA Tümör bir overe sınırlı; asit yok. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül intakt	T1a
IB Tümör iki overe sınırlı; asit yok. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül (ler) intakt	T1b
IC* Tümör Evre IA yada IB, ancak bir / iki over yüzeyinde; yada kapsül rüptüre; yada malign hücre içeren asit var; yada peritoneal lavaj pozitif.	T1c
Evre II Tümör bir yada iki overi etkilemiş, pelvik yayılım var	T2
IIA Uterus ve/yada tubalar etkilenmiş ve/yada bunlara metastaz var	T2a
IIB Diğer pelvik organlara yayılım var	T2b
IIC* Tümör Evre IIA yada IIB, ancak bir / iki over yüzeyinde; yada kapsül (ler) rüptüre; yada malign hücre içeren asit var; yada peritoneal lavaj pozitif	T2c
Evre III Tümör bir yada iki overi etkilemiş, pelvis dışında retroperitoneal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal yada inguinal lenf nodu. Yüzeysel karaciğer metastazını da kapsar. Tümör gerçek pelviste sınırlı, ancak histolojik olarak gösterilmiş ince barsak ya da omentum malign yayılımı var	T3 ve/ yada N1
IIIA Tümör gerçek pelviste sınırlı, negatif lenf nodu, ancak histolojik olarak gösterilmiş abdominal periton yüzeyine mikroskopik yayılım.	T3a
IIB Tümör bir yada iki overde, ancak histolojik olarak gösterilmiş abdominal periton yüzeyinde çapı 2 cm'yi geçmeyen implantlar var. Lenf nodu negatif.	T3b
IIC Abdominal implantların çapı > 2 cm ve/veya pozitif retroperitoneal yada inguinal lenf nodu	T3c ve /veya N1
IV Tümör bir yada iki overde, uzak metastaz var. Sitoloji testi pozitif bulunan plevral effüzyon ve karaciğer parankim metastazlarını da kapsar	M1

4. BULGULAR

Çalışmamız Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde opere olmuş 316 malign over tümörü içinden dışlama kriterleri sonrası seks-kord stromal patolojiye sahip 36 hasta, germ hücre kökenli pataolojiye sahip 16 hasta, metastatik over tümörü olan 7 hasta, ovaryan leiomyosarkom patoloji tanısı almış 1 hasta, borderline patolojiye sahip 7 hasta, verilerine ulaşılamayan 2 hasta, splenektomi ve aktif hepatit nedeniyle 3 hasta çalışma dışı bırakıldıktan sonra seçilmiş 244 malign epitelyal invaziv over kanseri tanısı almış hasta grubunu içermektedir. Hastaların özelliklere göre dağılımı Tablo-9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Çalışma grubundaki hastaların kategorik özellikleri

Özellik	Sayı (n:244)	Yüzde(%)	
Parite	Nullipar	29	11,9
	Multipar	215	88,1
Menopoz	Premenopozal	106	43,4
	Postmenopozal	138	56,6
Histopatoloji	Seröz	119	48,8
	Müsinöz	28	11,5
	Endometrioid	44	18
	Berrak hücreli	21	8,6
	Mikst	25	10,2
	Diğer	7	2,8
	Undiferansiye	3	1,2
Sınıflandırılmayan	4	1,6	
Evre	Erken Evre	87	35,7
	Ia	36	14,8
	Ib	4	1,6
	Ic	27	11,1
	IIa	13	5,3
	IIb	4	1,6
	IIc	3	1,2
	İleri Evre	157	64,3
	IIIa	3	1,2
	IIIb	3	1,2
	IIIc	104	42,6
	IV	47	19,3
	Derece	İyi Diferansiye	72
Orta Diferansiye		90	36,9
Kötü Diferansiye		82	33,6
Mortalite	Exitus	91	37,3
	Yaşıyor	153	62,7
Nüks bulgusu	Yok	136	55,7
	Var	108	44,3

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 52,4±11 (26-86) dir. Hastaların %56,6'sı postmenopozal dönemde tanı almıştır. Cerrahi evreleme sonrası evre I ve II hastalık erken evre, evre III ve IV hastalık ileri evre hastalık olarak kategorize edildiğinde hastaların % 35,7'si erken evrede tanı alırken, %64,3'ünün ileri evrede tanı aldığı saptandı. İleri evrede tanı alan hastalarda en sık (%42,6) Evre IIIc hastalık izlenmiştir. Histopatolojik diferansiyasyon derecesine göre iyi, orta ve kötü hastaların dağılımı sırasıyla %29,5, %36,9 ve %33,6'dır. Histopatolojik alt gruplara bakıldığında hastaların en sık seröz tip (%48,8) görülürken, bunu %18 oranında endometrioid ve %11,5 oranında müsinöz tip takip etmektedir. Dört hasta invaziv epitelyal patolojiye sahip kabul edilmekle beraber alt grupta yapılamamıştır. Çalışma grubuna dahil edilen 108 hastada nüks bulgusu saptanmış olup analiz öncesi son durum değerlendirmesinde 91 hasta kayıtlara ölü olarak geçmiştir.

Tablo 10. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların preoperatif incelenen CA125 ve tam kan sayımı değişkenlerinin dağılımı

Değişken	Ortalama ± Ss.	Ortanca(En büyük-En küçük)
CA125	289,1±232,10	219 (600-6,9)
Beyaz küre sayısı	8,5±2,38	8,3 (17,5-3,25)
Nötrofil sayısı	5,9±2,11	5,51 (13-2,17)
Lenfosit sayısı	1,9±0,67	1,88 (3,63-0,3)
Platelet sayısı	337,3±105,06	317 (707-151)
PLR	203,4±119,17	166,7 (886,7-54,8)
NLR	3,5±2,37	2,8 (20,7-1)
Hemogram	12,6±1,68	12,6 (16,4-7,5)

Ss.:standart Sapma

Tablo 10'da tam kan sayımı ve biyokimyasal tümör belirteci CA125 değerlerinin ortalama, ortanca, en büyük ve en küçük değerleri verilmiştir. PLR için ortanca değer 166,7 ve NLR için 2,8 bulunmuştur. CA125 için ortanca değer 219'dur.

Tablo 11. Çalışma grubundaki hastaların nüksten bağımsız (genel yaşam süresi) ve nükse göre (hastaliksız dönem) incelenen ay bazında yaşam süreleri

Süre	Ortalama ± Ss.	Ortanca (En yüksek-en düşük)
Genel yaşam süresi (ay)	39,5±24,78	34 (95-0)
Hastaliksız dönem (ay)	31,7±24,82	24,5 (95-0)

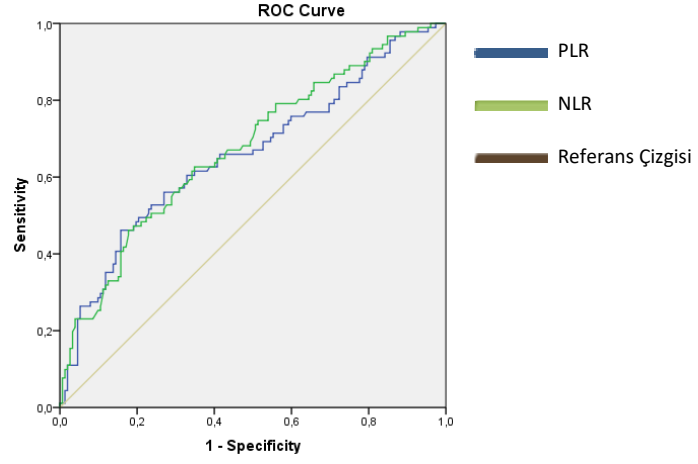
Ss.: Standart Sapma

Hastaların opere oldukları tarihten başlamak üzere çalışmanın analizi öncesinde 01.02.2014 tarihi itibari ile sağ kalımları baz alınarak son durumlarına göre genel yaşam süresi ve var ise nüks bulgusu saptanması baz alınarak hastaliksız dönem tanımlamaları yapılmış olup bu değerlendirmeye göre ortanca genel yaşam süresi 39,5 ay ve ortanca hastaliksız dönem 24,5 ay olarak hesaplanmıştır.

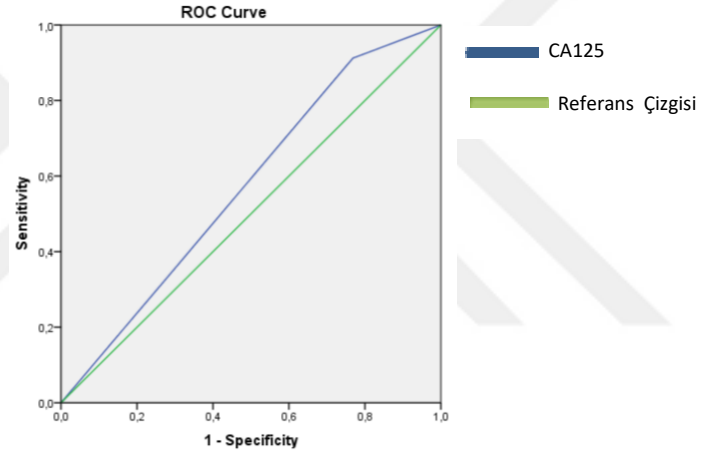
Tablo 12. Çalışma grubundaki hastaların incelenen parametreler açısından sağ kalım durumlarına göre hesaplanmış cut-off, PPD, NPD, sensitivite, spesifite değerleri

Değişkenler	Cut Off Değeri	Sağ kalım		P Değeri
		Yaşiyor	Ölü	
		n (Satır %) (Sütun %)	n (Satır %) (Sütun %)	
PLR	<231,36	128(72,3%)(84,2%)	49(27,7%)(53,8%)	<0,001
	>231,36	24(36,4%)(15,8%)	42(63,6%)(46,2%)	
	Sensitivite / Spesifite	PPD / NPD	AUC±Se	
	46,2% / 84,2%	63,6% / 72,3%	0,659±0,037	
NLR	<3,83	122(71,8%)(80,3%)	48(28,2%)(52,7%)	<0,001
	>3,83	30(41,1%)(19,7%)	43(58,9%)(47,3%)	
	Sensitivite / Spesifite	PPD / NPD	AUC±Se	
	47,3% / 80,3%	58,9% / 71,8%	0,674±0,036	
CA125	<35	35(81,4%)(23,2%)	8(18,6%)(8,8%)	0,061
	>35	116(58,3%)(76,8%)	83(41,7%)(91,2%)	
	Sensitivite / Spesifite	PPD / NPD	AUC±Se	
	91,2% / 23,3%	41,7% / 81,4%	0,572±0,037	

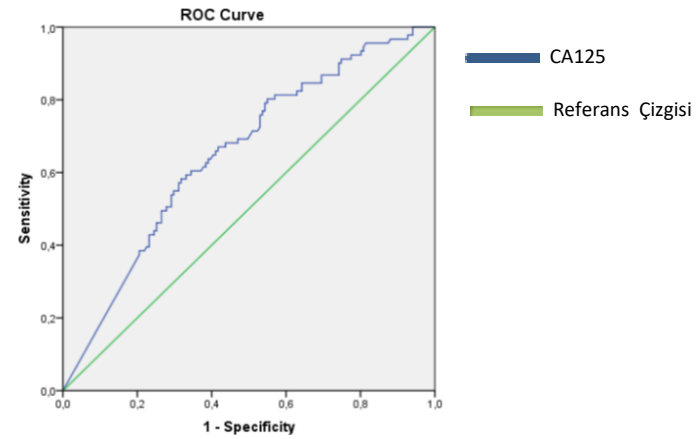
Roc Curve Analysis Se: Standard error AUC: Area under the ROC curve



Şekil 4. PLR ve NLR için ROC eğrisi



Şekil 5. CA125 için ROC eğrisi (Standart cut-off değeri için)



Şekil 6. CA125 için ROC eğrisi (Çalışmamızda belirlenen cut-off değeri için)

Tablo 13. Çalışma grubundaki hastaların sağ kalım durumlarına göre CA125 için hesaplanmış cut-off, PPD, NPD, sensitivite, spesifite değerleri

Değişken	Cut Off Değeri	Sağ kalım		P Değeri
		Yaşiyor	Ölü	
		n (Satır %) (Sütun %)	n (Satır %) (Sütun %)	
	<307,25	103(73%)(68,2%)	38(27,0%)(41,8%)	<0,001
	>307,25	48(47,5%)(31,8%)	53(52,5%)(58,2%)	
CA125 YENİ	Sensitivite / Spesifisite	PPD / NPD	AUC±Se	
	58,2% / 68,2%	52,5% / 73%	0,654±0,036	

Roc Curve Analysis Se: Standard error AUC: Area under the ROC curve

Tablo 12 ve 13’de incelenen parametrelerin sağ kalım durumlarına göre hesaplanmış cut-off, PPD, NPD, sensitivite ve spesifite değerleri verilmiştir. Şekil 4,5 ve 6’da incelenen parametreler için ROC eğrileri görülmektedir. Bu incelemede en iyi öngörme değerine göre hesaplanan cut-off değerler PLR ve NLR için sırasıyla 231 ve 3,83’tür. CA125’in standart cut off değeri olan değer ile çalışmamızda belirlenen cut-off değeri için bu hesaplar ayrı ayrı yapılmıştır.

Çalışmamızda en yüksek spesifite değeri %84,2 ile PLR, en yüksek sensitivite değeri %91,2 ile CA125 (standart cut-off >35), en yüksek pozitif öngörme değeri %63,6 ile PLR ve en iyi negatif öngörme değeri % 81,4 ile CA125 (standart cut-off >35) olarak görülmüştür. CA125 için yapılan standart cut-off değer (CA125 > 35) ve çalışmamızda belirlenen cut-off değer (CA125 > 307,25) arasında inceleme yapıldığında hesaplanan yeni cut-off değerinin pozitif öngörme ve spesifite değerlerinin standart cut-off değere göre oldukça yüksek olmasından dolayı sağ kalım analizinde belirlenen cut-off değer kullanılarak inceleme yapılmıştır.

Tablo 14. Çalışma grubundaki erken ve ileri evre hastalarda CA125 standart cut-off değeri altında NLR ve PLR'nin dağılımının incelenmesi

Evre	CA125 <35			
	NLR		PLR	
	<3,83	>3,83	<231,36	>231,36
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Erken Evre	26 (70,3%)	4 (66,7%)	29 (70,7%)	1 (50%)
İleri Evre	11 (29,7%)	2 (33,3%)	12 (29,3%)	1 (50%)

Pearson Chi-Square Test(exact)

Tablo 15. Çalışma grubundaki erken ve ileri evre hastalarda CA125 standart cut-off değeri üstünde NLR ve PLR'nin dağılımının incelenmesi

Evre	CA125 >35			
	NLR		PLR	
	<3,83	>3,83	<231,36	>231,36
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Erken Evre	49(37,1%)	8(11,9%)	49(36,3%)	8(12,5%)
İleri Evre	83(62,9%)	59(88,1%)	86(63,7%)	56(87,5%)

Pearson Chi-Square Test(exact)

Tablo 14 ve 15’de NLR ve PLR cut-off değeri ile CA125 standart cut-off değeri baz alınarak erken ve ileri hastalık için dağılımlar görülmektedir. Preoperatif CA125 değerinin 35’in altında olduğu erken evre 30 hastanın değerlerine bakıldığında bu hastaların 26’sı NLR ve benzer şekilde 29’u PLR cut-off değerinin altındadır. Tabloda 13 hasta CA125< 35 iken ileri evre hastalık tanısı almıştır ve bu hastaların birinde PLR ikisinde ise NLR cut-off değerinin üstündedir. Ancak Tablo 15’de görülmektedir ki CA125>35 olan ileri evre 142 hastanın 83’ünde NLR ve 86’sında PLR cut-off değerinin altında normal sınırlardadır.

Tablo 16. Çalışma grubundaki hastaların PLR cut-off değeri baz alınarak incelenen değişkenler ile ilişkisi

	PLR		P Değeri
	<231,36	>231,36	
	Median±IQR	Median±IQR	
Genel sağ kalım süresi	39,0±37,0	24,5±32,0	0,001
Hastaliksız Dönem	29,0±35,0	17,0±19,0	<0,001
Ca125	149,8±421,9	519,0±353,0	<0,001
Beyaz.Küre.Sayısı	8,0±2,6	8,7±2,9	0,200
Hemogram	12,7±2,2	12,5±2,7	0,754

Mann Whitney U test(Exact) IQR:Interquartile Range

Tabloda görüldüğü gibi PLR için belirlenen cut-off değer (Normal <231) baz alındığında genel sağ kalım süresi PLR normal iken ortanca 39,0±37,0 ay; PLR eşik değerinin üstünde iken 24,5±32,0 ay olmak üzere aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine hastaliksız döneme bakıldığında PLR normal iken ortanca 29,0±35,0 ay; PLR eşik değerinin üstünde iken diğer ortanca 17,0±19,0 ay olmak üzere anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tablo 17. Çalışma grubundaki hastaların NLR cut-off değeri baz alınarak incelenen değişkenler ile ilişkisi

	NLR		P Değeri
	<3,83	>3 83	
	Ortanca±IQR	Ortanca±IQR	
Genel sağ kalım süresi	39,5±37,0	28,0±32,0	0,005
Hastaliksız Dönem	27,0±35	19,0±23,0	0,003
Ca 125	9,0±391,0	541,0±399,0	<0,001
Beyaz.Küre.Sayısı	7±2,2	9,3±2,9	<0,001
Hemogram	12,4±2,1	13,2±2,9	,196

Tablo 17’de NLR için hesaplanan cut-off değer 3,83 olarak kabul edildiğinde genel sağ kalım süresi NLR normal ve eşik değerinin üstünde olmak üzere sırasıyla ortanca 39,5±37,0 ay ve 28,0±32,0 ay olarak bulunmuştur . Ayrıca hastaliksız dönem üzerinde de bu değerler sırasıyla 27,0±35,0 ay ve 19,0±23,0 ay bulunmuş ve her iki parametre ile farklar istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir. PLR analizinden farklı olarak NLR analizinde

cut-off değerinin altında ve üstünde toplam beyaz küre sayısının ortanca değerlerinin istatistiksel anlamlı farka sahip olduğu gözlenmiş ve Tablo-28'deki korelasyon analizinde saptandığı üzere orta derecede pozitif korelasyon bildirilmiştir.

Tablo 18. Çalışma grubundaki hastaların PLR cut-off değeri baz alınarak kategorize edilmiş değişkenler ile ilişkisinin incelenmesi

		PLR		P Değeri
		<231,36	>231,36	
		n(%)	n(%)	
Menopoz	Premenopoz	78(44,1%)	28(42,4%)	0,885
	Postmenopoz	99(55,9%)	38(57,6%)	
Nüks	Yok	111(62,7%)	24(36,4%)	<0,001
	Var	66(37,3%)	42(63,6%)	
Evre	Erken Evre	78(44,1%)	9(13,6%)	<0,001
	İleri Evre	99(55,9%)	57(86,4%)	
Derece	İyi Diferansiye	61(34,5%)	11(16,7%)	0,007
	Orta Diferansiye	65(36,7%)	24(36,4%)	
	Kötü Diferansiye	51(28,8%)	31(47%)	
Histopatoloji	Seröz	78(44,1%)	40(60,6%)	0,12
	Müsinöz	22(12,4%)	6(9,1%)	0,536
	Endometrioid	38(21,5%)	6(9,1%)	0,06
	Berrak hücreli	15(8,5%)	6(9,1%)	1
	Mixed	20(11,3%)	5(7,6%)	0,506
	Diğer	4(2,3%)	3(4,5%)	0,399

Pearson Chi-Square Test(Exact)

Belirlenen PLR cut-off değeri kategorize edilmiş değişkenler ile incelendiğinde hastalık evresi (erken –ileri), hastalığın histopatolojik diferansiyasyon derecesi (I-iyi, II-orta, III-kötü), nüks bulgusu (varlığı ve yokluğu) üzerine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Histopatolojik alt gruplara bakıldığında ise PLR için belirlenen cut-off değerinin hiçbir alt grup ile anlamlı istatistiksel ilişkisi olmadığı saptanmıştır.

Tablo 19. Çalışma grubundaki hastaların NLR cut-off değeri baz alınarak kategorize edilmiş değişkenler ile ilişkisinin incelenmesi

		NLR		P Değeri
		<3,83	>3,83	
		n(%)	n(%)	
Menopoz	Premenopoz	75(44,1%)	31(42,5%)	0,888
	Postmenopoz	95(55,9%)	42(57,5%)	
Nüks	Yok	105(61,8%)	30(41,1%)	0,003
	Var	65(38,2%)	43(58,9%)	
Evre	Erken Evre	75(44,1%)	12(16,4%)	<0,001
	İleri Evre	95(55,9%)	61(83,6%)	
Derece	İyi Diferansiye	59(34,7%)	13(17,8%)	0,028
	Orta Diferansiye	59(34,7%)	30(41,1%)	
	Kötü Diferansiye	52(30,6%)	30(41,1%)	
Histopatoloji	Seröz	77(45,3%)	41(56,2%)	0,27
	Müsinöz	20(11,8%)	8(11%)	1
	Endometrioid	34(20%)	10(13,7%)	0,328
	Berrak hücreli	16(9,4%)	5(6,8%)	0,64
	Mixed	20(11,8%)	5(6,8%)	0,383
	Diğer	3(1,8%)	4(5,5%)	0,208

Pearson Chi-Square Test(Exact)

Tablo 19’da kategorize edilen değişkenlerin NLR ile ilişkisi değerlendirilmiştir. PLR ile yapılan analizlere benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir ve hastalık evresi (erken –ileri), hastalığın histopatolojik diferansiyasyon derecesi (1-iyi, 2- orta, 3-kötü), nüks bulgusu (varlığı ve yokluğu) üzerine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bildirilmiş olup histopatolojik altgruplarda istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Tablo 20. Çalışma grubundaki hastaların incelenen sayısal parametreleri ile sağkalım durumları arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi

	Sağ kalım		P Değeri
	Yaşıyor	Ölü	
	Ortanca±IQR	Ortanca±IQR	
Genel sağ kalım süresi	44±43	21±30	<0,001
Hastaliksız Dönem	36±36	14±13	<0,001
CA125	162±434	400,3±4 5,1	<0,001
Beyaz Küre Sayısı	8±2,2	8,9±3,2	0,003
Lenfosit Sayısı	2±0,915	1,7±0,91	0,004
Nötrofil Sayısı	5,2±2,18	6,3±3,13	<0,001
Platelet Sayısı	300±106,5	361±193	<0,001

Mann Whitney U test(Exact) IQR:Interquartile Range

Çalışma grubundaki hastaların son durumları sağkalım açısından değerlendirildikten sonra incelenen sayısal değişkenler ile analiz edilmiştir. Genel sağ kalım süresi ve hastaliksız dönemin analize dahil edilmesi çalışmanın retrospektif olarak kabul edilebilir süreyi içerdiğini göstermekte ve ortanca değerleri belirtmektedir. Tabloda belirtildiği gibi CA125 değeri yaşayan hasta grubu için ortanca 162±434 iken, diğer hasta grubunda ortanca 400,3±455,1'dir. Beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve platelet sayısı yaşayan hastalarda anlamlı olarak düşük iken (sırasıyla ortanca 8±2,2, 5,2±2,18 ve 300±106,5) lenfosit sayısı anlamlı oranda yüksek (ortanca 2±0,915) bulunmuştur.

Tablo 21. Çalışma grubundaki hastaların incelenen kategorize edilmiş parametreleri ile sağ kalım durumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Sağ kalım		P Değeri
		Yaşıyor	Ölü	
		n(%)	n(%)	
Menopoz	Premenopoz	70(45,8%)	36(39,6%)	0,354
	Postmenopoz	83(54,2%)	55(60,4%)	
Nüks	Yok	106(69,3%)	30(33%)	0,001
	Var	47(30,7%)	61(67%)	
Evre	Erken Evre	79(51,6%)	8(8,8%)	<0,001
	İleri Evre	74(48,4%)	83(91,%)	
Derece	İyi Diferansiye	62(40,5%)	10(11%)	<0,01
	Orta Diferansiye	50(32,7%)	40(44%)	
	Kötü Diferansiye	41(26,8%)	41(45,1%)	
Histopatoloji	Seröz	72(47,1%)	4 (51,6%)	0,636
	Müsinöz	17(11,1%)	11(12,1%)	0,87
	Endometrioid	35(22,9%)	9(9,9%)	0,08
	Berrak hücreli	14(9,2%)	7(7,7%)	0,824
	Mixed	12(7,8%)	13(14,3%)	0,149
	Diğer	3(2%)	4(4,4%)	0,436

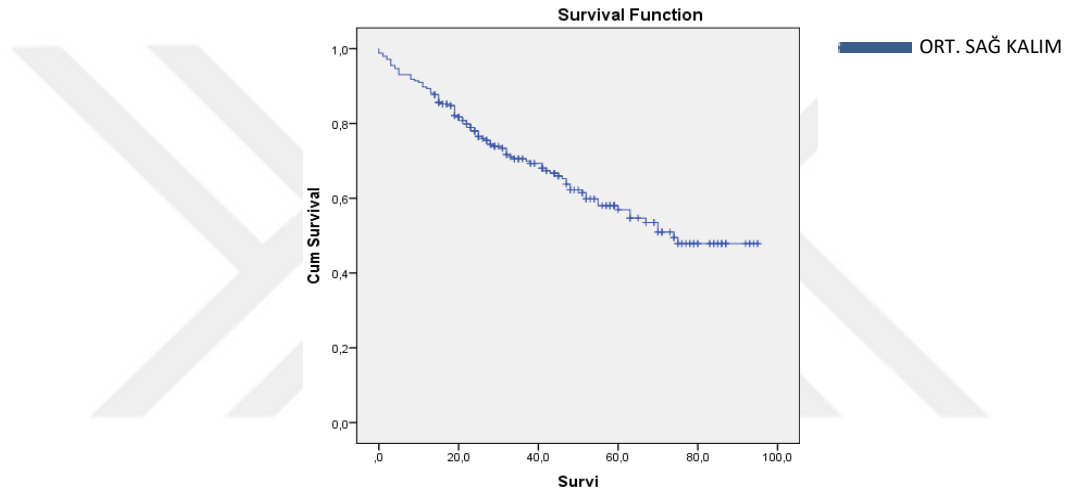
Pearson Chi-Square Test(Exact)

Kategorize edilmiş değişkenler ile hastaların mortalite durumlarını incelendiği Tablo 21’de hastaların menopoz durumlarının istatistiksel anlamlı farkı olmadığı görülmektedir. Yine Tablo 21 incelendiğinde yaşayan hastaların %69,3’ünde nüks bulgusu yok iken, diğer grupta %67 oranında nüks bulgusu saptanmıştır. Aynı şekilde hastalık evresi, histopatolojik diferansiyasyon derecesi ile sağ kalım arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmiş olup histopatolojik alt tiplerde anlamlı fark izlenmemiştir.

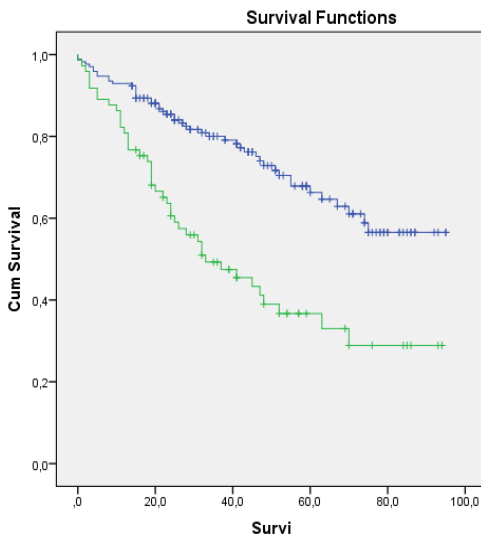
Tablo 22. Çalışma grubundaki hastaların ortalama sağ kalım süreleri ile NLR ve PLR değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Değişkenler	Ortalama sağ kalım süresi		P Değeri
	<231,36	>231,36	
PLR	<231,36	71,1±2,80	<0,001
	>231,36	42,5±4,45	
NLR	<3,83	70,5±2,87	<0,001
	>3,83	46,4±4,43	
Genel	63,1±2,53		

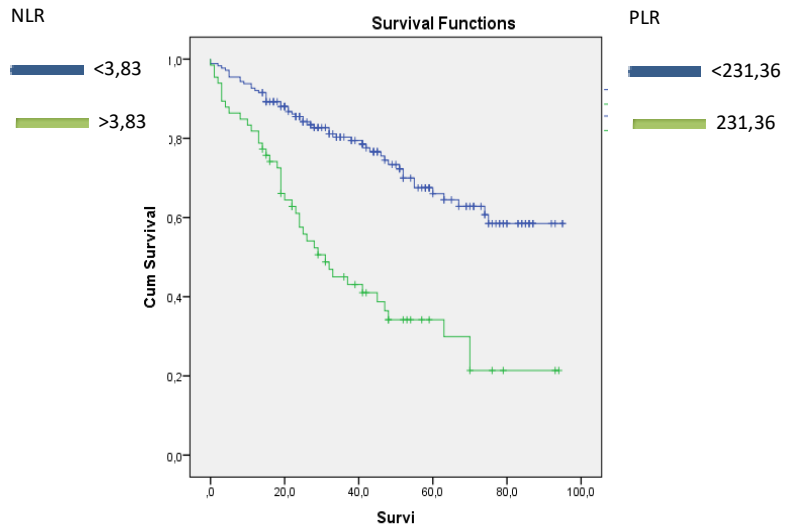
Kaplan Meier-Log Rank (Mantel-Cox) Sh: Standart Hata



Şekil 7. Ortalama sağ kalım grafiği



Şekil 8. NLR için ort. sağ kalım grafiği



Şekil 9. PLR için ort. sağ kalım grafiği

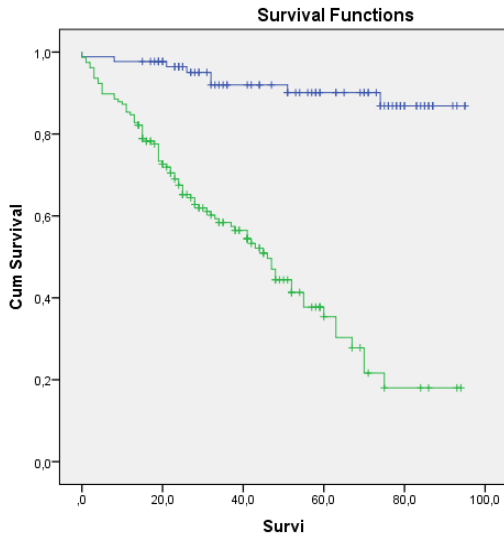
Tablo 22’de çalışma grubundaki hastaların Kaplan Meier-Log Rank (Mantel-Cox) test yöntemi ile analizi sonrası hesaplanan ortalama sağ kalımı ile PLR ve NLR arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda hem PLR hem de NLR için ortalama sağ kalım süresi açısından belirlenen cut-off değerinin altındaki ve üstündeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ilgili analizin grafikleri Şekil 7-8 ve 9’da gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların genelinde hesaplanan ortalama yaşam süresi 63,1±2,53 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 23. Çalışma grubundaki hastaların ortalama sağ kalım süreleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

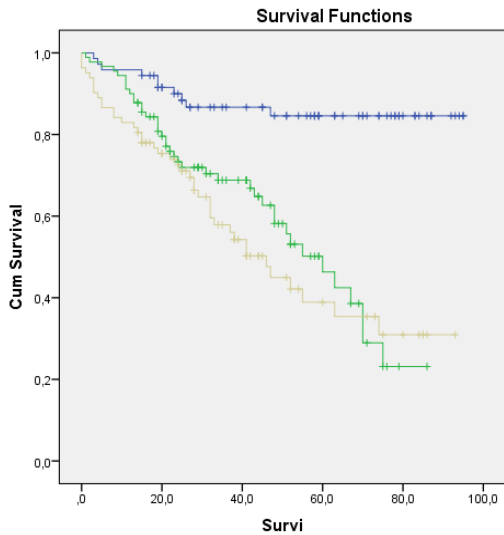
Değişkenler	Ortalama sağ kalım süresi		P Değeri
	Ortalama±Sh.		
Evre	Erken Evre	87,6±2,51	<0,001
	İleri Evre	46,6±2,98	
Nüks	Yok	75,1±3,20	<0,001
	Var	48,1±2,9	
Derece	İyi Diferansiye=I	83,5±3,39	<0,001
	Orta Diferansiye=II	52,6±3,42	
	Kötü Diferansiye=III	49,8±4,36	
	P(1-2)<0,001 P(1-3)<0,001 P(2-3)=0,354		
Histopatoloji	Seröz	61,3±3,56	0,218
	Müsinöz	55,4±6,64	
	Endometrioid	76,1±4,95	
	Berrak hücreli	60,4±8,04	
	Mixed	53,2±7,36	
	Diğer	50,1±14,89	
CA125	<307,25	70,84±3,29	<0,001
	>307,25	53,94±3,61	
PLT	<400.000	69,7±2,75	<0,001
	>400.000	40,76±4,43	
Genel		63,1±2,53	

Kaplan Meier-Log Rank (Mantel-Cox) Sh: Standart Hata

Tablo 23’de; incelenen parametrelerin hastaların ortalama yaşam süresi üzerine etkileri gösterilmiştir. Erken evre hastalıkta ortalama yaşam süresi $87,6 \pm 2,51$ ay iken ileri evre hastalıkta istatistiksel anlamlı farka sahip olmak üzere $46,6 \pm 2,98$ aydır. Hastalığın histopatolojik diferansiyasyon derecesi arttıkça ortalama yaşam süresinin kısaldığı görülmektedir. Derece I, II ve III için ortalama yaşam süreleri sırasıyla $83,5 \pm 3,39$ ay, $52,6 \pm 3,42$ ay ve $49,8 \pm 4,36$ ay olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yine nüks bulgusu varlığı da ortalama yaşam süresini anlamlı ölçüde kısaltmaktadır. Tablo 24 ve 25’te hastalığın nüks bulgusu varlığı olup olmamasına göre yapılan sağ kalım analizi ayrıca gösterilmiştir. Histopatolojik alt tiplere bakıldığında çalışmamızda ortalama sağ kalım üzerine anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Yine tabloda görüldüğü gibi çalışmamızda belirlenen CA125 cut-off değeri ve trombositozun ortalama sağ kalım süresiyle anlamlı ilişkisi mevcuttur. Şekil 10 ve 11’de hastalık evresi ve derecesinin ortalama sağ kalım grafikleri gösterilmiştir.



Şekil 10. Hastalık evresine göre ortalama sağ kalım grafiği



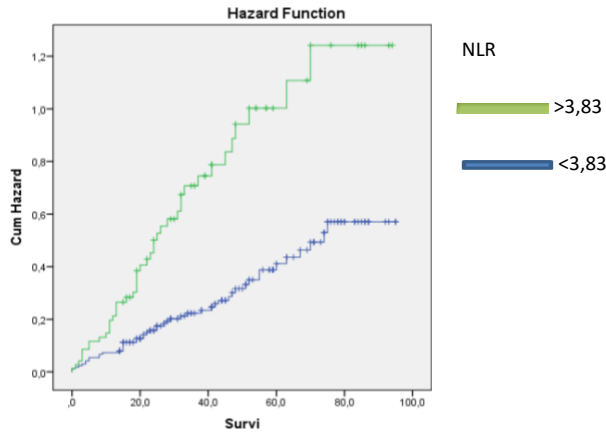
Şekil 11. Hastalık derecesine göre ortalama sağ kalım grafiği

Tablo 24. Çalışma grubundaki hastaların bir, üç ve beş yıllık genel sağ kalım süreleri ile kategorize edilmiş parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

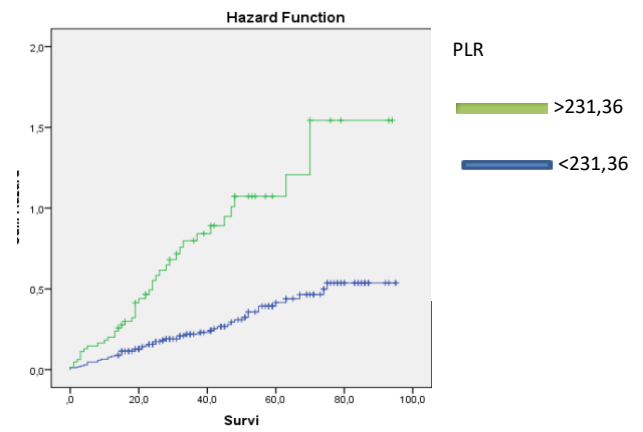
Değişken	Ölüm sayısı	1 yıllık genel sağ kalım	3 yıllık genel sağ kalım	5 yıllık genel sağ kalım	P değeri
		Ölüm sayısı-olasılık	Ölüm sayısı-olasılık	Ölüm sayısı-olasılık	
Evre	Erken	8	2-98,9%	6-92%	<0,001
	İleri	83	24-84,7%	60-58,4%	
Derece	İyi=1	10	3-95,8%	9-86,7%	P(1-2) <0,001
	Orta=2	40	9-90%	26-68,8%	P(1-3) <0,001
	Kötü=3	41	14-82,9%	31-57,9%	P(2-3) =0,354
PLT	≤400	54	14-92,3%	34-79,4%	<0,001
	>400	37	12-80,6%	32-44,4%	
PLR	≤231	49	14-92,1%	32-80,3%	<0,001
	>231	42	12-81,8%	34-45%	
NLR	≤3,83	48	12-92,9%	31-80%	<0,001
	>3,83	43	14-80,8%	35-49,3%	
CA125	<307,25	38	15-89,4%	32-74,7%	0,001
	>307,25	53	11-89,1%	34-64,8%	
GENEL SAĞ KALIM		91	26-89,3%	66-70,5%	-

Kaplan Meier-Log Rank (Mantel-Cox)
Sh: Standart Hata

Tablo 24’de hastaların bir, üç ve beş yıllık sağ kalım analizi ile incelenen parametreler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Yapılan analize göre ileri hastalık evresi, orta veya kötü histopatolojik diferansiyasyon derecesi, platelet sayısının 400000’den yüksek olması hesaplanan cut-off değerler baz alınarak PLR, NLR ve CA125’in cut-off değerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere genel sağ kalımı azaltmaktadır. Şekil 12 ve 13’de NLR ve PLR’ye göre genel sağ kalım analizi grafikleri görülmektedir.



Şekil 12. NLR için genel sağ kalım grafiği



Şekil 13. PLR için genel sağ kalım grafiği

Tablo 25. Çalışma grubundaki hastaların çoklu regresyon analizi sonrası genel sağ kalımlarını etkileyen faktörler açısından incelenmesi

	B±Sh.	Odss Ratio [95% G.A]	P Değeri
Nüks Varlığı	1,281±0,36	3,60 [1,78-7,28]	<0,001
Evre (İleri)	-2,036±0,60	7,66 [2,35-24,92]	0,001
Ca125 (>307,25)	0,663±0,26	1,94[1,152-3,267]	0,013
Trombositoz (Plt>400.000)	0,651±0,24	1,19[1,19-3,08]	0,007
PLR (> 231)	-0,928±0,35	2,53 [1,28-4,99]	0,008

Cox Regression-Enter Method B:Regresyon katsayıları Sh: Standart hata G.A:Güven Aralığı

Çalışma grubuna alınan hastaların genel sağ kalımını etkileyen faktörlerin çoklu regresyon analizi Tablo 25’de verilmiştir. Oluşturan modele göre ileri evre hastalık 7,66 kat, nüks bulgusu saptanması 3,6 kat, PLR değerinin 231’den büyük olmasının 2,53 kat mortaliteyi artırdığı ve genel sağ kalımı azalttığı sonucuna varılmıştır. Aynı şekilde trombositoz (plt >400000) saptanan olgularda 1,19 kat mortalitede artış saptanmış olup sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

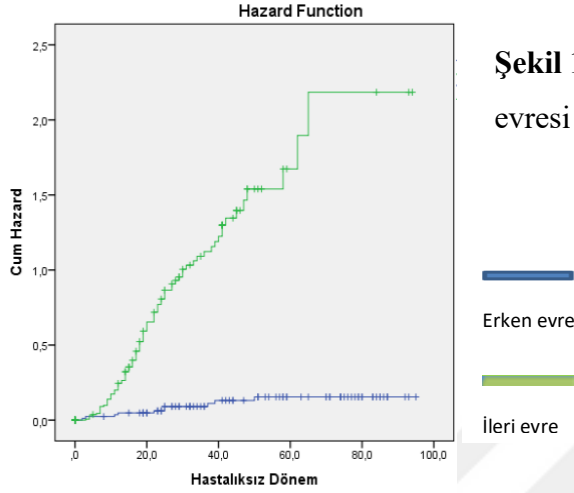
Tablo 26. Çalışma grubundaki hastaların hesaplanmış bir, üç, beş yıllık ve ortalama hastaliksız dönem ve nüks olma olasılıkları ile kategorize edilmiş parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

Değişken	Nüks sayısı	1 yıllık hastaliksız sağ kalım	3 yıllık hastaliksız sağ kalım	5 yıllık hastaliksız sağ kalım	Ortalama hastaliksız sağ kalım	p	
		Nüks sayısı-olasılık	Nüks sayısı-olasılık	Nüks sayısı-olasılık	Ortalama (ay) ± Ss.	-	
Evre	Erken	10	4-95,3%	7-91,3%	10-85,7%	85,076±2,94	<0,001
	İleri	98	30-78,3%	86-32,5%	96-18,8%	33,167±2,79	
Derece	İyi=I	12	4-94,2%	9-85,7%	12-78,9%	80,32±3,82	P(1-2) <0,001 P(1-3) <0,001 P(2-3) =0,384
	Orta=II	49	18-79,2%	42-47,4%	49-30,0%	42,25±3,84	
	Kötü=III	47	12-82,4%	42-35,7%	45-28,5%	38,86±4,18	
PLT	≤400	71	18-89,3%	59-62,6%	70-51,6%	59,89±3,09	<0,001
	>400	37	16-70,4%	34-30,4%	36-24,3%	33,54±4,33	
PLR	≤231	66	19-88,6%	55-64,4%	64-55,2%	61,42±3,13	<0,001
	>231	42	15-73,2%	38-28,8%	42-18,7%	33,75±4,38	
NLR	≤3,83	65	17-89,3%	55-62,7%	63-54,5%	60,4±3,22	<0,001
	>3,83	43	17-73,4%	38-37,3%	42-27,6%	39,1±4,52	
Ca125	<307,25	38	15-88,2%	34-71,2%	38-65,7%	69,23±3,46	<0,001
	>307,25	69	19-79,9%	58-36,0%	67-22,0%	36,6±3,33	
NÜKSE GÖRE SAĞ KALIM		108	34-84,8%	93-55,3%	106-45,5%	54,21±2,73	-

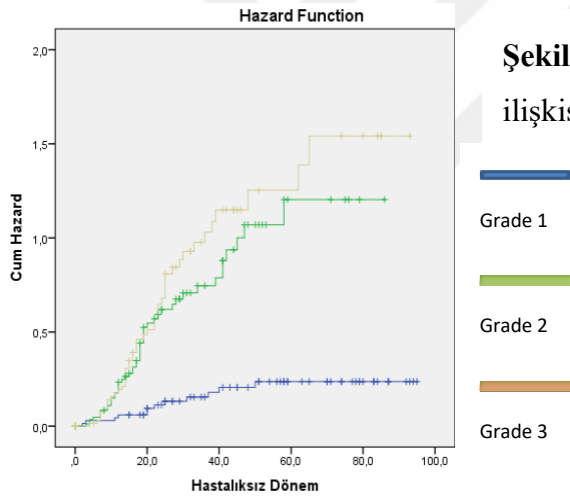
Kaplan Meier-Log Rank (Mantel-Cox)
Sh: Standart Hata

Tablo 26'da çalışma grubundaki hastaların nüks bulgularının varlığı ve yokluğu göz önünde bulundurularak hastaliksız geçen süreleri ay bazında hesaplanmış ve hastaliksız sağ kalım analizi olarak tanımlanmıştır. İncelenen parametreler ile hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişkiye baktığımızda ileri evre hastalıkta ortalama hastaliksız sağ kalım 33,167±2,79 ay, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %18,8 iken erken evre hastalıkta ortalama hastaliksız sağ kalım 85,076±2,94 ay ve 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %85,7 olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastalığın histopatolojik diferansiyon derecesi içi iyi, orta ve kötü olmak üzere sırasıyla 80,32±3,82 ay, 42,25±3,84 ay ve 38,86±4,18 hesaplanmış ve istatistiksel anlamlılık gözlenmiştir. Trombositoz ve CA125 yüksekliğinin de hastaliksız sağ kalım üzerine anlamlı etkileri tabloda görülmektedir. PLR ve NLR için belirlenen cut-off değerlerin üzerindeki hastaların

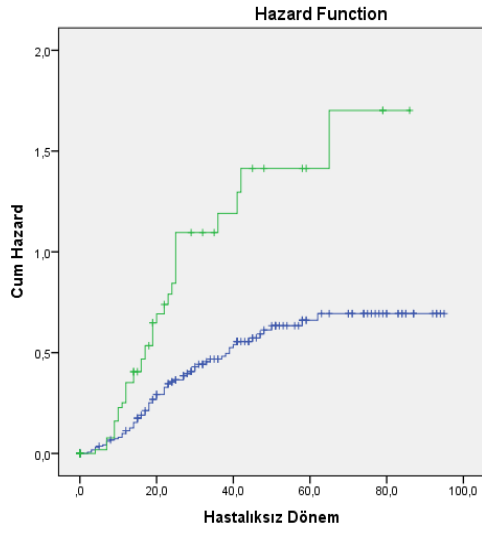
ortalama hastaliksız sağ kalım süreleri sırasıyla $33,75 \pm 4,38$ ay ve $39,1 \pm 4,52$ ay iken cut-off değerlerin altındaki hastaların ortalama sağ kalım süreleri $61,42 \pm 3,13$ ay ve $60,4 \pm 3,22$ ay olarak hesaplanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 14. Hastaliksız sağ kalım ile hastalık evresi ilişkisi

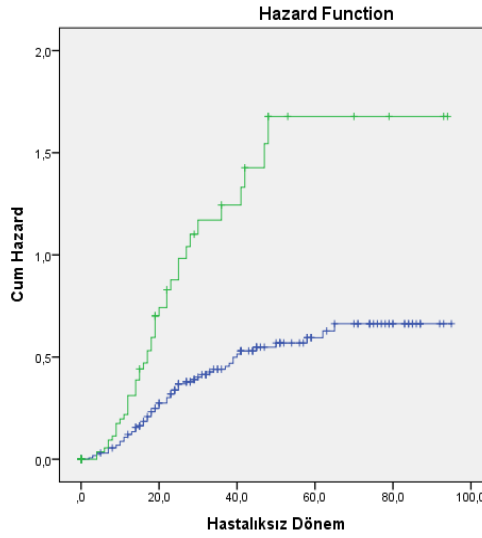


Şekil 15. Hastaliksız sağ kalım ile hastalık derecesi ilişkisi



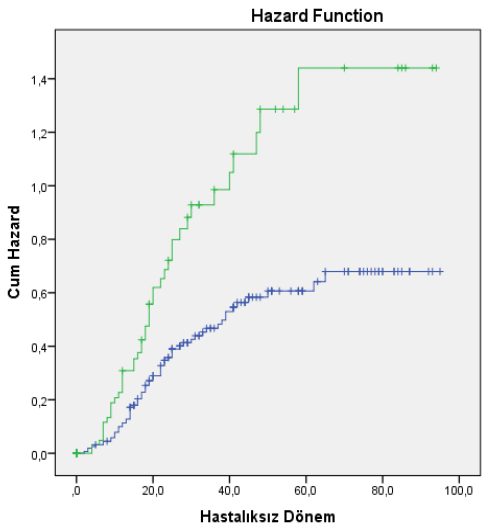
Şekil 16. Hastaliksız sağ kalım ile trombositoz ilişkisi

PLT
 <400.000
 >400.000



Şekil 17. Hastaliksız sağ kalım ile PLR ilişkisi

PLR
 <231
 >231



Şekil 18. Hastaliksız sağ kalım ile NLR ilişkisi

NLR
 <3,83
 >3,83

Tablo 27. Çalışma grubundaki hastaların çoklu regresyon analizi ile hastaliksız sağ kalımı ve nüks etme olasılığını etkileyen faktörler açısından incelenmesi

	B±Sh.	Odss Ratio [95% G.A]	P Değeri
İleri hastalık evresi	-2,01±0,36	7,46[7,46-15,00]	<0,001
Grade 2-3 diferansiyasyon	-0,91±0,34	2,48[2,48-4,85]	0,008
Trombositoz (>400)	-0,59±0,21	1,80[1,80-2,70]	0,004

Cox Regression-Method : Backward Stepwise (Wald) B:Regresyon katsayıları Sh: Standart hata G.A:Güven Aralığı

Hastaliksız sağ kalım ve nüks bulgusu ortaya çıkma olasılığını etkileyen bağımsız değişkenlerin çoklu regresyon analizinde ileri hastalık evresinin erken evre hastalığa göre 7,46 kat, orta ve kötü histopatolojik diferansiyasyona sahip hastaların iyi diferansiye hastalara göre 2,48 kat, trombositozun ise normal değerleri olan hastalara göre 1,8 kat artışa yol açtığı istatistiksel anlamlılık zemininde gösterilmiştir.

Tablo 28. Çalışma grubundaki hastaların PLR ve NLR değişkenleri ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi

Değişkenler		r	P Değeri
PLR	Genel sağ kalım süresi	-0,231	<0,001
PLR	Hastaliksız Dönem	-0,264	<0,001
PLR	CA125	0,307	<0,001
PLR	Beyaz Küre Sayısı	0,031	0,626
NLR	Genel sağ kalım süresi	-0,152	0,018
NLR	Hastaliksız Dönem	-0,174	0,007
NLR	CA125	0,304	<0,001
NLR	Beyaz Küre Sayısı	0,399	<0,001
NLR	PLR	0,743	<0,001

Spearman's rho Test r: Korelasyon Katsayısı

Tablo 28'de görülen korelasyon analizine göre PLR değerinin genel sağ kalım süresi ve hastaliksız dönem ile düşük düzeyde negatif, CA125 değeri ile orta düzeyde pozitif korelasyonu saptanmış olup beyaz küre sayısı ile korelasyon saptanmamıştır. NLR değeri için ise PLR'ye benzer şekilde genel sağ kalım süresi ve hastaliksız dönem ile düşük düzeyde negatif ve CA125 ile orta düzeyde pozitif korelasyonu izlenmiş olup farklı olarak beyaz küre sayısı ile de orta düzeyde korele bulunmuştur. PLR ve NLR değerleri arasında ise güçlü korelasyon tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epitelyal over kanseri (EOK) öne sürülen bir çok hipotez, genetik çalışmalar ve geliştirilen tedavi modalitelerine rağmen altta yatan temel biyolojinin tam olarak anlaşılabilmesi sebebiyle ki halen jinekolojik kanserler içinde en ölümcül olanıdır. EOK kadın kanserlerinin %3-4'ü ve jinekolojik kanserlerin % 27'sini oluşturur. Genel 5 yıllık sağ kalım oranı % 31-53 arasında değişmektedir. Tümörün biyolojik davranışı, hastaya ait faktörler ve uygulanan tedaviye bağlı olmakla beraber prognoz halen istenilen düzeye getirilememiştir (1, 105).

EOK'de bir risk faktörü olarak tanımlanan kronik inflamasyon enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, benign ve malign tümörler gibi durumlarda oluşabilmektedir (138).

Özellikle pankreas ve kolon kanseri olmak üzere gastrointestinal sistem (139), akciğer (140), meme (141), prostat kanseri (142) gibi çeşitli kanserlerin gelişmesinde ve ilerlemesinde inflamasyonun katkıda bulunduğu bilinmektedir.

EOK etyopatogenezinde ovulasyon hipotezi, gonadotropin hipotezi, inflamasyon hipotezi kabul görmektedir. Ayrıca DNA tamir hasarı, ilişkili mutajen genler ve bir çok genetik çalışma ile over kanseri genetik haritası aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Ancak kronik inflamasyon hipotezi diğer fikirleri de kapsayacak şekilde karsinogenezin inflamasyon aracılığıyla olduğunu öne sürmektedir. Gonadotropin hipotezine göre over kanseri riskini artıran östrojenlerin, immün cevabı stimule ettiği, bunu da B lenfosit hücre yanıtını stimüle ederek ve süpresör T lenfosit reaktivitesini azaltarak yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca oral kontraseptiflerin genital traktusta lokal immunoglobulin A ve G konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (143).

Giderek yaygın kabul gören bu hipoteze dayanarak antiinflamatuvar ilaç kullanımının ovaryan karsinogenezi azaltabileceği öne sürülmüştür. Bir epidemiyolojik çalışmada aspirin kullanımının over kanseri riskini azalttığına dair sonuçlar bildirilmiş, ancak aynı çalışmada ibuprofen kullanımında böyle bir etki görülmemiştir (144). Literatürde antiinflamatuvar kullanımı ile over kanseri oluşma riski arasında çok az çalışma mevcut olup, Cibere ve ark.'nın yaptığı 862 romaoid artrit tanısı alan Kanadalı kadın hastanın ortalama 17 yıl takip edildiği çalışmada hastaların beşinde over kanseri geliştiği gözlenmiş ancak standardize edilmiş insidans istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (145).

İnflamasyonun çok çeşitli belirteçleri olmakla birlikte son yıllarda bir çok kanser tipi için kolay uygulanabilir, basit yorumlanabilir, ucuz ve etkili yöntem arayışı mevcuttur.

Rutin pratikte kullanılan tam kan sayımı parametreleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Bir çok çalışma göstermiştir ki yükselmiş nötrofil (146) ve platelet sayısı (137, 147, 148), nötrofil lenfosit oranı (NLR)(149, 150) ve platelet lenfosit oranı (PLR)(151) epitelyal over kanseri de dahil birçok kanser tipi için olumsuz klinikopatolojik sonuçlar ile ilişkilidir. Bu belirteçlerdeki yükseklik EOK için kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Asher ve ark. over kanseri nedeniyle opere olan 235 hasta ile yaptıkları çalışmada PLR için cut-off değer 300, NLR için cut-off değer 4 olarak belirlemiş ve sağ kalım analizi sonuçlarında NLR ve PLR yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (151).

Williams ve ark. sonuçlarını 2014 yılında yayınladığı çok merkezli 519 over kanseri hastası ile yaptıkları çalışmada; yüksek NLR değerlerinin ileri evre hastalık, orta ve kötü histopatolojik diferansiyasyon derecesi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada NLR ve CA125 arasında yüksek korelasyon olduğuna da belirtmişlerdir (152).

Raungkaewmanee ve ark. yine bu konuyla ilgili bir çalışmada 2004 ve 2010 yılları arasında opere olmuş 166 invaziv epitelyal over kanseri tanısı almış hastaları incelediğinde PLR için cut-off değer 200, NLR için 2,6 olarak belirlemişlerdir. Çalışmalarında yüksek NLR değerlerinin ileri evre hastalık ve suboptimal cerrahi ile anlamlı ilişkisi bulunurken, ne genel sağ kalım ne de hastalısız sağ kalım üzerine ilişki olmadığı belirtilmiştir. PLR değerlerinin ise hem NLR hem de trombositozdan daha iyi prognostik belirteç olduğunu ve yüksek değerlerinin tek değişkenli regresyon analizinde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (153).

Cho ve ark. over kanserinde tedavi sonrası sağ kalımı öngörmede NLR değerinin etkisini çalışmalarında incelemişlerdir (149). Çalışmaya epitelyal over kanseri tanısı almış 192 hasta, benign ovaryan tümör patolojisine sahip 173 hasta, 229 benign jinekolojik patolojisi olan hasta ve 405 sağlıklı hasta kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmanın diğer çalışmalara üstünlüğü, Raungkaewmanee ve ark.'nın (153) dahil etmediği preoperatif CA125 seviyelerini çalışmaya eklemiş ve önceki çalışmalarda bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta preoperatif NLR değerinin over kanseri grubunda (ortalama 6,02) hem benign ovaryan tümör grubundan (ortalama 2,57) hem benign jinekolojik hasta grubundan (ortalama 2,55) belirgin ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Tüm gruplar sağlıklı kontrol grubundan (ortalama 1,98) anlamlı ölçüde yüksek bildirilmiştir. NLR pozitif (>2,6=cut-off) hastaların çok değişkenli regresyon analizi sonrası hastalık evresi ve ileri yaş ile beraber bağımsız kötü prognostik faktörler

olduğunu ve NLR pozitifliğinin analizde en güçlü prediktif değişken olduğunu belirtmişlerdir (Hazard Ratio = 8.42 [95% CI: 1.09–64.84], $P = 0.041$). Preoperatif NLR ve CA125 değerlerinin birlikte değerlendirilmesinin over kanserini saptamada ve olumsuz klinik sonuçları öngörmeye basit, ucuz ve etkili bir yöntem olabileceğini çalışmalarında vurgulamışlardır (149).

Literatürdeki çalışmalar ışığında hipotezi oluşturulan çalışmamızda biz de benzer olarak biyolojik davranışları göz önünde bulundurularak yalnızca invaziv epitelyal over kanseri olgularını bilinen prognostik faktörler ve tam kan sayımı infalamatuar belirteçleri açısından inceledik ve sağ kalım analizine tabi tuttuk.

Hastaların mortaliteye göre PLR, NLR ve CA125 standart ve CA125 hesaplanan değerlerine cut-off belirledik . PLR için 231,36, NLR için 3,83, CA125 standart (kabul edilen 35), CA125 hesaplanan cut-off değer 307,25 olarak belirledik ve literatürde bildirilenlere yakın sonuçlar aldık. En yüksek sensitivite değerleri PLR (%84,2) ve NLR (%80,3) ye ait iken en yüksek sensitivite (%91,2) ve NPD (%81,4) değerini CA125 standart olarak bulduk. Bu sonuçlarla tarama amacıyla halen CA125 standart değerinin çalışmamızdaki diğer parametrelere üstün olduğu sonucuna ulaştık. Yanlış pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle preoperatif PLR ve NLR parametreleri eklenerek CA125 değerlendirmesi doğru tanı için yardımcı olabilir. CA125 için çalışmamızda ayrıca cut-off değer hesapladık. Bu değer (307,25) optimal prediktif değere göre hesaplandığı için çok değişkenli regresyon analizi ve sağ kalım analizinde bu değeri kullandık.

Sayısal değişkenler ile PLR ve NLR arasındaki ilişkiyi incelediğimizde her iki parametrenin de genel sağ kalım süresi, hastalısız geçen süre, CA125 sayısal değeri ve beyaz küre sayısı ile ortanca değerler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğunu gördük. Preoperatif hemoglobün değerinin ise her iki parametrenin belirlenen cut-off değeri baz alındığında anlamlı ilişkisi olmadığını belirledik. Kategorize edilmiş verilerimiz ile PLR ve NLR arasındaki ilişkiye baktığımızda hastaların menopoz durumunun her iki parametre ile ilişkisiz olduğunu saptadık. Hem NLR hem de PLR için nüks bulgusu varlığının, hastalığın ileri evre olmasının, orta ve kötü histopatolojik diferansiyasyon derecesinin istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkardığı görüldü. PLR değerinin endometrioid histopatolojik tip ile anlamlı ilişkisi gözlenirken diğer histopatolojik tiplerle ilişki saptamadık. NLR değeri için ise herhangi bir histopatolojik tip ile ilişkisi olmadığını gördük.

Sağ kalan ve ölen hasta grupları için sayısal değişkenler ile ilişkisini inceledik. Sağ kalan hasta grubunun, ortanca değerler baz alınarak değerlendirilmesi sonrası; CA125

değeri, beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı ve platelet sayısı değişkenleri yönünden ölen hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı olduğu izlendi. Kategorize verilerimiz ile bu ilişki incelendiğinde, nüks varlığı, ileri evre hastalık, orta ve kötü histopatolojik diferansiyasyon derecesi ve endometrioid histopatolojik tip değişkenleri bakımından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlemlendi.

Değişkenlerin prognoza etkisini inceleyebilmek için sağ kalım analizi yaptık. Hastaların genel ortalama sağ kalım süresini $63,1 \pm 2,53$ ay olarak hesapladık. Ortalama sağ kalım süresi PLR normal ($PLR < 231,36$) hastalarda $71,1 \pm 2,80$ ay iken, PLR yüksek ($PLR > 231,36$) hastalarda $42,5 \pm 4,45$ ay olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük. Benzer şekilde NLR normal ($NLR < 3,8$) hastalarda ortalama sağ kalım süresi $70,5 \pm 2,87$ ay iken NLR yüksek ($NLR > 3,83$) hastalarda $46,4 \pm 4,43$ ay idi ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı. Ortalama sağ kalım süresi üzerinde ileri evre hastalık, nüks varlığı, orta ve kötü diferansiyasyon derecesi, CA125 yüksekliği ($CA125 > 307,25$) ve trombositozun ($plt > 400.000 \text{ hc/cm}^3$) anlamlı istatistiksel fark oluşturduğunu gördük. Aynı sonuçlara hastaların 5 yıllık genel sağ kalım süreleri ile de ulaştık. Genel sağ kalım ve mortalite üzerine etkili olduğunu düşündüğümüz bu parametreleri çok değişkenli regresyon analizi ile incelediğimizde başta ileri evre hastalık için 7,6 kat olmak üzere, nüks varlığı için 3,6 kat, PLR yüksekliği için 2,53 kat, CA125 yüksekliği için 1,94 kat, ve trombositoz için 1,19 kat olasılıkla mortaliteyi artırdığını %95 güven aralığı ve istatistiksel anlamlılık bazında analiz ettik.

Hastaların nüks olma olasılığı göz önünde bulundurularak hastalısız geçen süre baz alınarak hastalısız sağ kalım analizi yaptık. Genel sağ kalım üzerinde anlamlı fark oluşturan ileri evre, orta-kötü histopatolojik diferansiyasyon, trombositoz, yüksek PLR ve NLR değeri ve yüksek CA125 değerinin hastalısız 5 yıllık ve hastalısız ortalama sağ kalım üzerine de anlamlı istatistiksel fark oluşturduğunu gördük. Her iki sağ kalım analizinde de histopatolojik alt tipler açısından sağ kalıma anlamlı fark oluşturan sonuç izlemedik. Çalışmamızın bu bağlamda eksikliği olabileceğini düşündüğümüz konu hastaların kategorizasyonunda kullanılan basamak sayısının fazlalığının analiz sonuçlarını etkileyebileceğini göz önünde bulundurarak literatüre göre daha kötü prognoz ile seyrettiği bilinen karsinomların kategorize edilerek ayrıca değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olabileceği yönündedir. Genel sağ kalım analizinde olduğu gibi bu aşamada elde ettiğimiz verilerin çok değişkenli regresyon analizine baktığımızda, hastalısız sağ kalım ve nüks olma olasılığını artıran bağımsız faktörler ileri evre hastalık evresi 7,46 kat, orta-kötü histopatolojik diferansiyasyon derecesi ve trombositozdur.

PLR ve NLR değişkenleri ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonları incelediğimizde her iki parametrenin genel sağ kalım süresi ve hastalısız dönem ile düşük düzeyde negatif, CA125 ile orta derecede pozitif korelasyonu olduğunu gördük. NLR değeri beyaz küre sayısı ile orta derecede pozitif korelasyona sahip iken, PLR'nin beyaz küre sayısı ile korele olmaması bir üstünlük sayılabilir ve beyaz küre sayısını artıran enfeksiyon ve otoimmün hastalıklardan daha az etkilendiği düşünülebilir.

Sonuç olarak over kanseri gelişimde katkısı olduğu bilinen inflamasyon göstergelerinin, hastalığın tanısı ve takibi aşamasında yaygın kullanımını sağlayabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada tam kan sayımı inflamatuvar belirteci olarak kullanılabilen PLR ve NLR başta olmak üzere çeşitli değişkenleri inceledik. Yüksek sensitivite ve NPD değerleri bakımından tanı esnasında yüksek sensitiviteye sahip CA125 değerleri ile beraber kullanımının doğru tanı koymada etkin olabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle sağ kalım üzerine yapılan analizlerde PLR ve NLR başta olmak üzere tam kan sayımı inflamatuvar belirteçlerindeki yükeliğın kötü prognoz, ileri evre hastalık, kötü diferansiyasyon derecesi ve yüksek nüks olasılığı ile ilişkisinin anlamlı olması yönünden bu parametrelerin prognostik değer taşıdığını, az sayıda literatüre paralel olarak söyleyebilmekteyiz. Özellikle klinikte sık karşılaşılan enfeksiyon ve diğer beyaz küre sayısını artıran faktörler göz önünde bulundurulduğunda PLR'nin öne çıkan prognostik değerini vurgulamak isteriz.

Klinik pratikte hali hazırda değerlendirdiğimiz labaratuvar sonuçlarından elde edilen bu parametrelerin birlikte veya ayrı ayrı kullanılmasının tanı ve takip aşamasında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızın kısıtlılığı olarak, maksimal sitoredüktif cerrahi oranı, hastaların yaşam boyu ovulasyon sayısı hesabı, platin direnci gibi elde edilecek geniş verilerin çok değişkenli regresyon analizine dahil edilmesi ve daha uzun süre hasta takibi yapılarak daha fazla sayıda hastanın izlenmesini belirtmek gerekir.

6. ÖZET

Bu çalışmanın amacı; invaziv epitelyal over kanseri nedeniyle opere olan hastalarda preoperatif bakılan tam kan sayımı inflamatuvar belirteçlerinin prognostik açıdan etkisinin araştırılmasıdır.

Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan bu çalışmaya, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi için Eğitim Plan ve Koordinasyon Kurulu'ndan gerekli onay alınarak başlanmıştır. 2006 ile 2012 yılları arasında opere olmuş ve invaziv epitelyal over kanseri tanısı almış 244 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi tam kan sayımı ve CA125 değerleri kaydedilmiş, operasyon tarihi, nüks bulgusu saptanma tarihi ve son durum mortalite değerlendirmesi ile sağ kalım analizi yapılmıştır. İnflamatuvar belirteçler NLR ve PLR için ve ayrıca serum CA125 düzeyi için ayrı ayrı ROC eğrisi analizi ile sensitivite, spesifite, PPD ve NPD hesaplanmıştır. Sağ kalım analizi Kaplan Meier-Log Rank (Mantel-Cox) yöntemi ile yapılmış olup değişkenlerin bağımsız prognostik etkilerini incelemek amacıyla çok değişkenli COX regresyon metodu kullanılmıştır. Değişkenlerin birbiri ile korelasyonları Spearman's rho test ile incelenmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistikel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Elde ettiğimiz bulgularda 5 yıllık genel sağ kalım olasılığını %56,9 ve 5 yıllık hastalıklı sağ kalım olasılığını %45,5 olarak hesapladık. Ortalama yaşam süresi ve 5 yıllık sağ kalım sonuçları üzerinde ileri hastalık evresi, orta-kötü histopatolojik diferansiyasyon derecesi, nüks varlığının sağ kalım üzerine ters yönlü anlamlı ilişkisini saptadık. İnflamatuvar belirteçlerden NLR ve PLR'nin hem hastalıklı sağ kalım hem de genel sağ kalım üzerine bu çalışma kapsamında belirlenen cut-off değerler (PLR=231,36, NLR=3,83) baz alınarak bağımsız prognostik etkileri olduğunu belirledik.. Ayrıca trombositoz ve CA125 (cut-off =307, 25) için de benzer sonuçlar elde ettik. Histopatolojik alt tiplerin sağ kalım üzerine bu çalışmada prognostik değer taşıdığını ise gözlemleyemedik. Korelasyon analizinde PLR ve NLR'nin birbiri ile pozitif ve sağ kalım süreleri ile negatif korelasyonu olduğunu gördük.

Tam kan sayımı inflamatuvar belirteci olarak kabul gören ve klinik kullanımda anlamlı olabilecek PLR ve NLR değerlerinin belirlenen cut-off değeri baz alınarak invaziv epitelyal over kanseri nedeniyle opere olan hastalarda bağımsız prognostik değeri olduğu saptanmıştır.

7. ABSTRACT

The aim of the present study was to investigate the prognostic significance of preoperative whole blood count inflammatory markers in women operated for invasive epithelial ovarian cancer (EOC).

For this retrospectively designed study, necessary approval was obtained from Training Plan and Coordination Committee of Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Investigation Hospital. 244 patients that underwent operation with the diagnosis of invasive epithelial ovarian cancer between 2006 and 2012 were included in the study. Whole blood count and CA125 values were recorded prior to operation and, the date of operation, the date of recurrence and final mortality evaluation were performed for survival analysis. The sensitivity, specificity, PPV and NPV for inflammatory markers such as NLR and PLR were separately calculated and with ROC analysis. In addition, initial serum CA125 levels were used for the same purpose. Survival analysis was carried out with Kaplan Meier-LogRank (Mantel-Cox) method. In order to evaluate the independent prognostic effect of variables, multi variable COX regression method was used. Correlation of variables with each other was investigated with Spearman's test. Data were investigated at 95% confidence interval and p value of >0.05 was considered statistically significant

According to our findings, 5 year overall survival rate was %56,9 and 5 year disease free survival rate was %45,5. Advanced disease stage, moderate-poor tumor differentiation, and the presence of recurrence were determined to have significant inverse relation with mean survival and five year survival rates. It was established that, inflammatory markers such as NLR and PLR had prognostic effect on both disease free survival and overall survival based upon cut-off values determined in the study (PLR=231,36, NLR= 3,83). In addition, similar results were obtained for thrombocytosis (cut-off=400.000) and initial serum CA125 levels (cut-off =307, 25). Histopathological subtypes were not found to have any prognostic value for survival. In correlation analysis, PLR and NLR had positive correlation with each other and negative correlation with overall survival.

We conclude that, inflammatory markers such as NLR and PLR have independent prognostic value for women who underwent surgery for invasive EOC.

8. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
2. Disaia PJ GWe. Epithelial Ovarian cancer. *Clinical gynecology oncology* 5th edition St Louis: Mosby. 1997:282-350.
3. Holschneider CH, Berek JS, editors. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Seminars in surgical oncology*; 2000: Wiley Online Library.
4. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, et al. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology.* 2002;100(1):59-64.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2011;61(2):69-90.
6. Rock JA, Jones, Howard W. Ovarian cancer: Etiology, Screening and Surgery. *Te Linde's Operative Gynecology*, 10th Edition Lippincott Williams & Wilkins. 2008:p.1309.
7. Ries LAG, Young J, Keel G, Eisner M, Lin Y, Horner M. Cancer survival among adults: US SEER Program, 1988-2001: patient and tumor characteristics. *Cancer survival among adults: US SEER Program, 1988-2001: patient and tumor characteristics.* 2007.
8. Rimán T, Dickman P, Nilsson S, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *European journal of epidemiology.* 2004;19(11):1011-9.
9. Ho SM. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:73.
10. Fiorica JV, Roberts WS. Screening for Ovarian Cancer. *Cancer Control.* 1996;3(2):120-9.
11. Kılıç D, Kılıç A. Sağlık İstatistikleri ,2002. TC Sağlık Bakanlığı. 2003;653:97.
12. Lacey JV SM. Ovarian neoplasia. In: *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2nd ed., Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al.. (Eds), Churchill Livingstone, Elsevier. Oxford,2009:p.601.
13. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, et al. Familial ovarian cancer: a report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981–1991. *Cancer.* 1993;71(S2):582-8.
14. Fathalla M. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *The Lancet.* 1971;298(7716):163.
15. Hakim AA, Barry CP, Barnes HJ, Anderson KE, Petite J, Whitaker R, et al. Ovarian adenocarcinomas in the laying hen and women share similar alterations in p53, ras, and HER-2/neu. *Cancer prevention research.* 2009;2(2):114-21.
16. Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, Bentley RC, Walmer DK, Cline M, et al. Progesterin-induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta. *Journal of the National Cancer Institute.* 2002;94(1):50-60.
17. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, et al. Effect of progesterin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 1998;5(5):271-6.
18. Konishi I, Kuroda H, Mandai M. Review: gonadotropins and development of ovarian cancer. *Oncology.* 1999;57 Suppl 2:45-8.
19. Modugno F, Moslehi R, Ness RB, Nelson DB, Belle S, Kant JA, et al. Reproductive factors and ovarian cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers (United States). *Cancer Causes & Control.* 2003;14(5):439-46.
20. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *Journal of the National Cancer Institute.* 1998;90(23):1774-86.

21. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(17):1459-67.
22. Graham J, Graham R. Ovarian cancer and asbestos. *Environ Res*. 1967;1(2):115-28.
23. Harlow BL, Hartge PA. A review of perineal talc exposure and risk of ovarian cancer. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1995;21(2):254-60.
24. Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, et al. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer*. 1997;71(6):948-51.
25. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1996;5(11):933-5.
26. Shih le M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *The American journal of pathology*. 2004;164(5):1511-8.
27. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, 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):161-9.
28. Li J, Fadare O, Xiang L, Kong B, Zheng W. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *Journal of hematology & oncology*. 2012;5:8.
29. Körner M, Burckhardt E, Mazzucchelli L. Different proportions of aneusomic cells in ovarian inclusion cysts associated with serous borderline tumours and serous high-grade carcinomas support different pathogenetic pathways. *The Journal of pathology*. 2005;207(1):20-6.
30. Whittemore AS. Characteristics relating to ovarian cancer risk: implications for prevention and detection. *Gynecologic oncology*. 1994;55(3 Pt 2):S15-9.
31. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(7):2417-25.
32. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1329-33.
33. Banks E, Beral V, Reeves G. The epidemiology of epithelial ovarian cancer: a review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 1997;7(6):425-38.
34. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and Penetrance of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Population Series of 649 Women with Ovarian Cancer. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(3):700-10.
35. Goldberg JM, Piver MS, Jishi MF, Blumenson L. Age at onset of ovarian cancer in women with a strong family history of ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 1997;66(1):3-9.
36. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*. 2004;91(11):1911-5.
37. Mosgaard BJ, Lidegaard Ø, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertility and sterility*. 1997;67(6):1005-12.
38. Purdie D, Green A, Bain C, Siskind V, Ward B, Hacker N, et al. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: An Australian case-control study. *International journal of cancer*. 1995;62(6):678-84.
39. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(1):3-23.
40. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):349-71.
41. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(1):280-94.

42. Orezza J, Russell A, Oliva E, Del Carmen M, Eichhorn J, Fuller A. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecologic oncology*. 2008;110(3):336-44.
43. Yang HP, Trabert B, Murphy MA, Sherman ME, Sampson JN, Brinton LA, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtypes in the NIH-AARP diet and health study. *International Journal of Cancer*. 2012;131(4):938-48.
44. Cancer CGoESoO. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS medicine*. 2012;9(4):e1001200.
45. Huncharek M, Kupelnick B. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 6,689 subjects from 8 observational studies. *Nutr Cancer*. 2001;40(2):87-91.
46. Dosemeci M, Hayes RB, Vetter R, Hoover RN, Tucker M, Engin K, et al. Occupational physical activity, socioeconomic status, and risks of 15 cancer sites in Turkey. *Cancer Causes Control*. 1993;4(4):313-21.
47. Pukkala E, Poskiparta M, Apter D, Vihko V. Life-long physical activity and cancer risk among Finnish female teachers. *Eur J Cancer Prev*. 1993;2(5):369-76.
48. Bertone ER, Willett WC, Rosner BA, Hunter DJ, Fuchs CS, Speizer FE, et al. Prospective study of recreational physical activity and ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(12):942-8.
49. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(3):398-405.
50. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006;103(3):1122-9.
51. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. 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):303-14.
52. Purdie D, Green A, Bain C, Siskind V, Ward B, Hacker N, et al. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Survey of Women's Health Study Group. Int J Cancer*. 1995;62(6):678-84.
53. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet*. 2001;357(9267):1467-70.
54. Dorigo O, Baker V, DeCherney A, Nathan L. Premalignant and malignant disorders of the ovaries and oviducts. DeCherney AH, Nathan L, et al *Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment 9^a edición* Nueva York, McGraw-Hill. 2003:933-46.
55. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2012;460(3):237-49.
56. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: larc; 2003. 117 p.
57. Jarboe E, Folkins A, Nucci MR, Kindelberger D, Drapkin R, Miron A, et al. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(1):1-9.
58. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *International Journal of Gynecologic Pathology*. 2000;19(1):7-15.
59. Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(3):517-25.
60. Segal GH, Hart WR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants". *The American journal of surgical pathology*. 1992;16(6):577-83.
61. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol*. 2005;18 Suppl 2:S33-50.

62. Tothill RW, Tinker AV, George J, Brown R, Fox SB, Lade S, et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2008;14(16):5198-208.
63. Prat J. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas. *Modern pathology*. 2005;18:S99-S111.
64. Castro IM, Connell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(5):521-5.
65. Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(5):961-8.
66. Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(11):1465-79.
67. de Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, Valli M, Pisani E, Fabris G, et al. Benign, borderline, and well-differentiated malignant intestinal mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and nuclear quantitative study of 57 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1994;13(1):10-21.
68. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(11):1447-64.
69. McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(5):645-55.
70. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(6):617-35.
71. Goff BA, Sainz de la Cuesta R, Muntz HG, Fleischhacker D, Ek M, Rice LW, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecologic oncology*. 1996;60(3):412-7.
72. Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecologic oncology*. 2008;109(3):370-6.
73. Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(4):556-67.
74. Ali RH, Seidman JD, Luk M, Kalloger S, Gilks CB. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant brenner tumor. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;31(6):499-506.
75. Karseladze AI. [WHO histological classification of ovarian tumors. Geneva, 1999 (R.E.Scully, L.H.Sobin)]. *Arkh Patol*. 2005;Suppl:1-64.
76. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, Rutherford TJ, Mor G, Azodi M, et al. Carcinosarcoma of the ovary. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(1):22-9.
77. Bhuyan P, Mahapatra S, Mahapatra S, Sethy S, Parida P, Satpathy S. Extraovarian primary peritoneal papillary serous carcinoma. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;281(3):561-4.
78. Mills SE, Andersen WA, Fechner RE, Austin MB. Serous surface papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 10 cases and comparison with stage III-IV ovarian serous carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1988;12(11):827-34.
79. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(5):1075-85.

80. Solheim O, Kærn J, Tropé C, Rokkones E, Dahl A, Nesland J, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: Presentation, survival and second cancer in a population based Norwegian cohort (1953–2009). *Gynecologic oncology*. 2013;131(2):330-5.
81. La Vecchia C, Morris HB, Draper GJ. Malignant ovarian tumours in childhood in Britain, 1962-78. *Br J Cancer*. 1983;48(3):363-74.
82. Abu-Rustum NR, Aghajanian C, editors. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Seminars in oncology*; 1998.
83. Shah JP, Kumar S, Bryant CS, Ali-Fehmi R, Malone JM, Jr., Deppe G, et al. A population-based analysis of 788 cases of yolk sac tumors: A comparison of males and females. *Int J Cancer*. 2008;123(11):2671-5.
84. Kawai M, Kano T, Kikkawa F, Morikawa Y, Oguchi H, Nakashima N, et al. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecologic oncology*. 1992;45(3):248-53.
85. Arvas M, Göker B. Germ hücreli over tümörleri. *Jinekolojik Onkoloji*. 2002;3:245-55.
86. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, Franke FE, Tinneberg HR, Munstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1173-80.
87. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer*. 1976;37(5):2359-72.
88. Chapman DC, Grover R, Schwartz PE. Conservative management of an ovarian polyembryoma. *Obstetrics and gynecology*. 1994;83(5 Pt 2):879-82.
89. Disaia P, Creasman W. Germ cell, stromal and other ovarian tumors. *Clinical gynecologic oncology*. 1997;4:426-57.
90. Fisher RA, Newlands ES, Jeffrey AJ, Boxer GM, Begent RH, Rustin GJ, et al. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. *Cancer*. 1992;69(3):839-45.
91. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, Wu TI, Chao A, Chou HH, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecologic oncology*. 2005;96(3):784-91.
92. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecologic oncology*. 2005;97(2):519-23.
93. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol*. 2005;18 Suppl 2:S81-98.
94. Boyce EA, Costaggini I, Vitonis A, Feltmate C, Muto M, Berkowitz R, et al. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: a case-control study. *Gynecologic oncology*. 2009;115(2):221-5.
95. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecologic oncology*. 1995;56(3):338-44.
96. Evans AT, 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr., Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstetrics and gynecology*. 1980;55(2):231-8.
97. Oliva E, Alvarez T, Young RH. Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(2):143-56.
98. Mooney EE, Nogales FF, Tavassoli FA. Hepatocytic differentiation in retiform Sertoli-Leydig cell tumors: distinguishing a heterologous element from Leydig cells. *Hum Pathol*. 1999;30(6):611-7.
99. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1985;9(8):543-69.
100. Khunamornpong S, Suprasert P, Chiangmai WN, Siriaunkgul S. Metastatic tumors to the ovaries: a study of 170 cases in northern Thailand. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16 Suppl 1:132-8.

101. Benedet J, Pecorelli S, Ngan HY, Hacker NF, Denny L, Jones III HW, et al. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2000;70:207-312.
102. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2014;124(1):1-5.
103. Research. NIH Consensus Development Conference on Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Followup: National Institutes of Health; 1994.
104. Munoz KA, Harlan LC, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(11):3408-15.
105. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:S161-92.
106. Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Current topics in pathology Ergebnisse der Pathologie*. 1989;78:85-109.
107. Matias-Guiu X, Davidson B. Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2014;464(3):315-31.
108. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *National Cancer Institute monograph*. 1975;42:101-4.
109. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;170(4):974-9; discussion 9-80.
110. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
111. Van Dam P. Ploidy in ovarian cancer and prognosis. *The biology of gynaecological cancer*. London: RCOG Press; 1995.
112. Kimmig R, Wimberger P, Hillemanns P, Kapsner T, Caspari C, Hepp H. 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. *Gynecologic oncology*. 2002;84(1):21-31.
113. Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 1983;309(15):883-7.
114. <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm120670.pdf>.
115. Field AE, Colditz GA. Frequent dieting and the development of obesity among children and adolescents. *Nutrition*. 2001;17(4):355-6.
116. Dorigo O, Berek JS. Personalizing CA125 levels for ovarian cancer screening. *Cancer prevention research*. 2011;4(9):1356-9.
117. Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human reproduction*. 1989;4(1):1-12.
118. Kenemans P, van Kamp GJ, Oehr P, Verstraeten RA. Heterologous double-determinant immunoradiometric assay CA 125 II: reliable second-generation immunoassay for determining CA 125 in serum. *Clinical chemistry*. 1993;39(12):2509-13.
119. Eltabbakh GH, Gupta MK, Belinson JL, Kennedy AW, Webster K, Paraiso MF. Comparison between Centcor CA 125 and CA 125 II assays. *European journal of gynaecological oncology*. 1996;17(6):504-6.

120. Grover S, Koh H, Weideman P, Quinn MA. The effect of the menstrual cycle on serum CA 125 levels: a population study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(5):1379-81.
121. Bast Jr R, Siegal F, Runowicz C, Klug T, Zurawski Jr V, Schonholz D, et al. Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1985;22(1):115-20.
122. Bast Jr RC, Klug TL, John ES, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 1983;309(15):883-7.
123. MAKAR AP, KRISTENSEN GB, KÆRN J, BØRMER OP, ABELER VM, TROPÉ CG. Prognostic value of pre-and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 1992;79(6):1002-10.
124. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Annals of internal medicine*. 1992;117(3):215-20.
125. Runyon BA. Care of patients with ascites. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(5):337-42.
126. Smith EM, Jayson GC. The current and future management of malignant ascites. *Clinical oncology*. 2003;15(2):59-72.
127. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology*. 1988;8(5):1104-9.
128. Smith E, Jayson GC. The current and future management of malignant ascites. *Clinical oncology*. 2003;15(2):59-72.
129. Chung M, Kozuch P. Treatment of malignant ascites. *Current treatment options in oncology*. 2008;9(2-3):215-33.
130. Sorbe B, Frankendal B. Prognostic importance of ascites in ovarian carcinoma. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1983;62(5):415-8.
131. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Dursun P, Firat P, Bozdog G, et al. Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(1):68-75.
132. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl):606-14.
133. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;8:CD005343.
134. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(10):943-53.
135. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(6):487-8.
136. Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. *The oncologist*. 2000;5(1):26-35.
137. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2004;92(1):211-4.
138. Brower V. Feeding the flame: new research adds to role of inflammation in cancer development. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(4):251-3.
139. Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2001;281(3):G626-G34.

140. Ardies CM. Inflammation as cause for scar cancers of the lung. *Integrative cancer therapies*. 2003;2(3):238-46.
141. Condeelis J. Inflammation and Breast Cancer. *Cancer Research*. 2012;72(24 Supplement 3).
142. Wang W, Bergh A, Damber J-E. Cyclooxygenase-2 expression correlates with local chronic inflammation and tumor neovascularization in human prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(9):3250-6.
143. Crowley-Nowick PA. Basic principles of immunology and genital tract immunity. In: Ness RB KL, editors. *Health and disease among women. Biological and environmental influences*. New York (NY): Oxford University Press; 1998. p. 273–96.
144. Cramer DW, Harlow BL, Titus-Ernstoff L, Bohlke K, Welch WR, Greenberg ER. Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer. *The Lancet*. 1998;351(9096):104-7.
145. Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(9):1580-6.
146. Den Ouden M, Ubachs J, Stoot J, Van Wersch J. Whole blood cell counts and leucocyte differentials in patients with benign or malignant ovarian tumours. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1997;72(1):73-7.
147. Crasta JA, Premlatha T, Krishnan SM, Vallikad E, Rameshkumar K. Significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2010;53(1):54.
148. Gungor T, Kanat-Pektas M, Sucak A, Mollamahmutoglu L. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;279(1):53-6.
149. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2009;58(1):15-23.
150. Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmai het thangphaet*. 2011;94(7):871-7.
151. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2011;13(7):499-503.
152. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, et al. Prognostic Significance and Predictors of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer. *Gynecologic oncology*. 2014.
153. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*. 2012;23(4):265-73.