



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI**  
**SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**Başhekim: PROF. DR. YAPRAK ÜSTÜN**

**OVARYEN KARSİNOSARKOMLARIN PROGNOZU İLE GRADE 3 SERÖZ  
KİSTADENOKARSİNOMLARIN PROGNOZUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. NURTEN ASMALI**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. MEHMET MUTLU MEYDANLI**

**ANKARA**  
**2017**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI**  
**SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**Başhekim: PROF. DR. YAPRAK ÜSTÜN**

**OVARYEN KARSİNOSARKOMLARIN PROGNOZU İLE GRADE 3 SERÖZ  
KİSTADENOKARSİNOMLARIN PROGNOZUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. NURTEN ASMALI**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. MEHMET MUTLU MEYDANLI**

**ANKARA**  
**2017**

## 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; Prof. Dr. Yaprak Üstün'e,

Asistanlık eğitimimde, tez konumun ortaya çıkışında ve gerçekleştirilmesinde büyük katkısı olan, sabır ve hoşgörü ile yardımlarını eksik etmeyen çok değerli tez hocam; Prof. Dr. Mehmet Mutlu Meydanlı'ya

Eğitim sürem boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim, gerek tıbbi gerekse günlük hayatla ilgili bilgi, beceri ve tecrübesini bizlerden esirgemeyen, samimiyetle bizlere gerçek birer ağabey ve abla olan tüm hocalarıma ve uzman doktorlarımıza,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bazen yorulsak da yanımda olmalarını kar bildiğim tüm asistan arkadaşlarıma, dostlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Her an varlıklarıyla beni mutlu eden, bana destek olan, bugünüme gelmeme anlam veren annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Nurten ASMALI

## İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar .....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. PATOGENEZ .....	3
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.3.1 Genetik Faktörler.....	6
2.3.2 Çevresel Faktörler .....	7
2.3.3 Koruyucu Faktörler .....	7
2.4. HİSTOPATOLOJİ .....	8
2.4.1 Seröz Tümörler:.....	10
2.4.2 Endometrioid Tümörler:.....	10
2.4.3 Berrak Hücreli Adenokanser:.....	10
2.4.4 Müsinöz Tümörler.....	11
2.4.5 Transizyonel Hücreli Tümörler .....	11
2.4.6 Andifferansiye Karsinomlar .....	11
2.4.7 Mikst Karsinomlar.....	11
2.5. KLİNİK BULGULAR .....	13
2.5.1 Tarama.....	13
2.5.2 Laboratuvar .....	14
2.6.TEDAVİ.....	15
2.6.1 Erken Hastalık: FIGO Evre I-II.....	19
2.6.2 İlerlemiş Hastalık: FIGO III-IV .....	19
2.6.3 Tekrarlayan Hastalık .....	20
2.6.4 EOK'nin Yeni Tedavi Stratejileri .....	20
3. MATERYAL – METOD .....	21
3.1. YÖNTEM.....	21

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	22
4. BULGULAR .....	23
4.1. OCS Grubu .....	23
4.2. HGSC Grubu .....	34
4.3. OCS Grubu ve HGSC Grubunun Karşılaştırılması .....	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	50
6. ÖZET .....	60
7. ABSTRACT .....	61
8. KAYNAKLAR .....	62



## KISALTMALAR

EOK	: Epitelyal over kanseri
ZTB	:Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (International Federation Of Gynecology And Obstetrics)
DFS	: Hastaliksız Sağkalım (Disease Free Survival)
OS	: Genel Sağkalım (Overall Survival)
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf nodu
PMK	: Postmenopozal kanama
SS	: Standart sapma
CI	: Confidence interval (güven aralığı)
OR	: Odds ratio
GnRH	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
TAH	: Total abdominal histerektomi
BSO	: Bilateral salpingooforektomi
DES	: Diethylstilbestrol
Min	: Minimum
Max	: Maximum
LH	: Luteinize edici hormon
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
CA125	: Cancer antigen 125
BRCA	: Breast Cancer Susceptibility
Cm	: Santimetre
U	: Ünite
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü ( World Health Organization )
STIC	: Seröz tubal intraepitelyal karsinoma
HRT	: Hormon replasman tedavisi
VKI	: Vücut kitle indeksi
OKS	: Oral kontraseptif
HNPCC	: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser
GHOT	: Germ hücreli over tümörü
SKST	: Seks kord stromal tümör
EOT	: Epitelyal over tümörü
IHC	: Immunohistokimya
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
HGSC	: Yüksek gradeli seröz kanser ( High Grade Serous Cancer )
OCS	: Ovaryen karsinosarkom
PARP	: Poli ADP riboz polimeraz
PFI	: Platinsiz aralık ( platinum free interval )
VEGFR	: Vasküler endotelyal growth faktör reseptörü
EGFR	: Epitelyal growth faktör reseptörü
EPK	: Eğitim Planlama Kurulu

## ŞEKİLLER

Şekil 1 . Epitelyal Over Tümörleri İçin Belirlenen Histopatolojik Kategoriler .....	10
Şekil 2 FIGO, 2014 .....	18
Şekil 3 . OCS Hastaların Yaş Gruplarına Göre Genel Sağkalım Hızları .....	23
Şekil 4 . OCS Hastaların Yaş Gruplarına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları .....	24
Şekil 5 . OCS Hastaların CA125 Değerlerine Göre Genel Sağkalım Hızları.....	25
Şekil 6 . OCS Hastaların CA125 Değerlerine Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları.....	26
Şekil 7 . OCS Hastaların Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Genel Sağkalım Hızları .....	27
Şekil 8 . OCS Hastaların Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları ..	28
Şekil 9 . OCS Hastaların Nüks Varlığına Göre Genel Sağkalım Hızları .....	31
Şekil 10 . OCS Hastaların Nüks Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları .....	31
Şekil 11 . HGSC Hastaların Yaş Gruplarına Göre Genel Sağkalım Hızları .....	35
Şekil 12 . HGSC Hastaların Yaş Gruplarına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları.....	35
Şekil 13 . HGSC Hastaların CA125 Değerlerine Göre Genel Sağkalım Hızları.....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
Şekil 14 . HGSC Hastaların CA125 Değerlerine Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları...	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
Şekil 15 . HGSC Hastaların Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Genel Sağkalım Hızları .....	40
Şekil 16 . HGSC Hastaların Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları .....	40
Şekil 17 . HGSC Hastaların Nüks Varlığına Göre Genel Sağkalım Hızları .....	42
Şekil 18 . HGSC Hastaların Nüks Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları.....	43
Şekil 19 . Tanı Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Hızları .....	48
Şekil 20 . Tanı Gruplarının Genel Sağkalım Hızları .....	49

## TABLULAR

Tablo 1. OCS Hastalarında Yaş Dağılımı .....	23
Tablo 2. OCS Hastalarının Klinik Özellikleri .....	24
Tablo 3. OCS Hastalarının Serum CA125 Düzeyi.....	25
Tablo 4. OCS Hastalarının Patoloji Bulguları.....	26
Tablo 5. OCS Hastalarının Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı ve Tümör Çapı Bulguları .....	27
Tablo 6. OCS Hastalarında Sitoredüksiyon Durumu .....	29
Tablo 7. OCS Hastalarında Cerrahi Evreleme Sonuçları .....	29
Tablo 8. OCS Hastalarında Postoperatif Tedavi Süreci .....	29
Tablo 9. OCS Hastalarında Saptanan Komplikasyonlar .....	30
Tablo 10. OCS Hastalarının Akıbetlerine Ait Bulgular .....	30
Tablo 11. OCS Hastalarının Hastalısız ve Genel Sağkalım Sürelerini Etkileyen Faktörler.....	32
Tablo 12. OCS Hastalarının Yayılım Özellikleri .....	33
Tablo 13. OCS Hastalarının Second-line Kemoterapi ve Histopatolojik Özellikleri.....	34
Tablo 14. HGSC Hastalarında Yaş Dağılımı .....	34
Tablo 15. HGSC Hastalarının Klinik Özellikleri .....	36
Tablo 16. HGSC Hastalarının Serum CA125 Düzeyi.....	37
Tablo 17. HGSC Hastalarının Histopatolojik Subtip Bulguları .....	38
Tablo 18. HGSC Hastalarının Patoloji Bulguları .....	39
Tablo 19. HGSC Hastalarında Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı ve Tümör Çapı Bulguları.....	39
Tablo 20. HGSC Hastalarında Sitoredüksiyon.....	41
Tablo 21. HGSC Hastalarında Cerrahi Evreleme Sonuçları .....	41
Tablo 22. HGSC Hastalarının Akıbetlerine Ait Bulgular .....	42
Tablo 23. HGSC Hastalarının Hastalısız ve Genel Sağkalım Sürelerini Etkileyen Faktörler.....	44
Tablo 24. HGSC Hastalarının Yayılım Özellikleri .....	45
Tablo 25. OCS ve HGSC hastalarının yaşlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 26. OCS ve HGSC Hastalarının Başvuru Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	46
Tablo 27. OCS ve HGSC Hastalarının Serum CA125 Düzeyinin Karşılaştırılması .....	46
Tablo 28. OCS ve HGSC Hastalarının Patoloji Bulguları ve Tümör Çapı Karşılaştırılması .....	47
Tablo 29. OCS ve HGSC Hastalarının Patoloji Bulguları Karşılaştırılması .....	48
Tablo 30. OCS ve HGSC Hastalarının Progresyon-Nüks Durumlarının Karşılaştırılması.....	48
Tablo 31. OCS ve HGSC Hastalarının Sağkalım Karşılaştırılması .....	48

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri, jinekolojik kanserler içerisinde en yüksek mortaliteye sahip olan kanser türüdür [1, 2]. Over kanseri, Birleşik Devletler’de, tüm diğer jinekolojik malignitelerin toplamından daha çok sayıda ölüme neden olmaktadır. 2008 yılında dünyada 225000 kadın tanı almış ve 140000’i bu hastalıktan dolayı yaşamını yitirmiştir. Bunların içinde, daha yavaş gelişimli, düşük malignite potansiyelli borderline tümörler de dahil olmak üzere, epitelyal over tümörleri olguların yaklaşık %90-95’ini oluşturmaktadır. Geri kalan olguların %3’ünü germ hücreli tümörler ve daha az oranda olmak üzere metastatik ve seks kord stromal tümörler oluşturur.

Belirgin semptomlarının olmaması nedeniyle over kanseri olgularının çoğu geç evrede tanı almaktadır [3]. Epitelyal over kanserleri (EOK) erken evrede tanı aldığı ve organ sınırlı olduğu durumda 5 yıllık sağkalım %90 civarındadır. Ne yazık ki over malignitelerinin sadece %20’si bu evrede tanı almakta, çoğu vaka 5 yıllık sağkalımın %20’den az olduğu geç evrelerde tespit edilmektedir [4]. Over kanserlerinde prognozu belirlemede en çok histolojik grade, evre, lenf nodu metastazı gibi parametreler kullanılmaktadır. Bazı biyolojik faktörlerin (protoonkogen, onkogen, düzenleyici faktörler, tümör supresör genler) prognozu belirlemede rollerinin olup olmadığı araştırılmaktadır.

Seröz epitelyal kistadenokarsinomlar, epitelyal over kanserlerinde en sık görülen histolojik tiptir. Sıklıkla 45-65 yaş arasında görülürler. Bütün over tümörlerinin 1/3’ü ve bütün over kanserlerinin %70-80’i seröz tiptedir [5]. Overin karsinosarkomları da epitelyal alt tipte olup tüm over malignitelerinin %1’inden azını oluşturur ve daha çok nullipar, postmenopozal kadınlarda görülür [1, 9, 10]. Malign epitelyal ve mezenkimal komponent içeren oldukça agresif, bifazik neoplazmlardır. Prognozları oldukça kötüdür ve 5 yıllık sağkalım oranı %50’den azdır [9].

Bu çalışmanın amacı, Dr. Zekai Tahir Burak (ZTB) Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Onkoloji Kliniği’nde opere olan ve nihai patoloji sonucunda grade 3 seröz kistadenokarsinom ve ovaryen karsinosarkom tanısı almış olan hastaların klinik özelliklerinin, onkolojik akıbetlerinin ve prognozlarının retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Hayatı boyunca bir kadının over kanseri geliştirme riski 1/70'dir (%1,5). Ölen her 100 kadından 1'inde sebep over kanseridir. Epitelyal over kanserlerinin %1'i 20 yaş altında, %85'i 50 yaş üzerinde görülmektedir. Over kanseri ortanca görülme yaşı 63'dür. Yaşla birlikte EOK'lerinin görülme sıklığı artar. En yüksek görülme sıklığına 75-79 yaş grubunda (54/100000) ulaşır. 30 yaş altında EOK görülme riski çok azdır [6, 7].

Over kanserindeki en önemli prognostik faktör, tanı anında hastalığın evresidir [8]. Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %93, uzak metastazların varlığında ise %28 olarak saptanır ve hastalığın yaygınlık derecesine göre değişir. Hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtilerinin ve etkin bir tarama testinin olmayışı sebebiyle olguların üçte ikisinden fazlası ileri evrelerde tanı almaktadır [9]. Yaklaşık olarak hastaların dörtte biri evre I hastalıktır ve uzun dönem sağkalımları yüksektir. İleri evre EOK hastalarında genel sağkalım, cerrahi ve kemoterapideki modern gelişmelere rağmen hala yeterince artmış değildir. Maksimal sitoredüktif cerrahi ve primer platin bazlı kemoterapi daha uzun süreli sağkalım sağlamada en önemli basamaktır [10]. Primer sitoredüktif cerrahide mümkün olduğunca çok tümörün çıkarılması ile postoperatif rezidüel tümör boyutunun minimalizasyonu, ileri evre over kanserinin tedavisinde en önemli basamak haline gelmiştir [11, 12].

Rekürren EOK varlığında ise en önemli prediktörler; disease free survival (DFS-hastaliksız dönem), komplet cerrahi rezeksiyon, assit miktarı, performans statusu ve rekürrenste assit varlığıdır. Kemoterapi (KT) duyarlılığı da komplet rezeksiyon ve sağkalım üzerine anlamlı etki eden diğer bir önemli faktördür ve platin bazlı tedavilere yanıt en belirgin farklılığı sağlamaktadır.

## 2.1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Over kanseri kadın kanserlerinin sadece %3'ünü oluşturmaktadır. Bununla birlikte kansere bağlı ölümlerin akciğer, meme, kolon-rektum ve pankreas kanserlerinden sonra 5'inci en sık nedenini oluşturmaktadır. Jinekolojik kanserler içinde ise ikinci en yaygın malignitedir ve jinekolojik kanser ölümlerinin birinci nedenini oluşturmaktadır. Over kanseri insidansı ve mortalite oranı yaş ile birlikte artmaktadır. Bir kadının hayatı boyunca over kanserine yakalanma riski yaklaşık %1,5'dir. Olguların büyük çoğunluğunu 50 yaş üzeri kadınlar oluştursa da herhangi bir yaşta da tanı konabilmektedir [13, 14]. Birleşik Devletler'de 2003-2007 yılları arasında ortalama over kanseri saptanma yaşının 63 olduğu belirtilmektedir. Over kanseri sıklığı en fazla İskandinav ülkelerinde (14,9/100000) ve Birleşik Devletler'de (13,3/100000) iken en düşük sıklık Japonya'dadır (2,7/100000) [15]. Batı ülkelerinde saptanma riski 3-7 kat daha fazladır, hatta doğudan batıya göç edenlerde de risk artmaktadır. Herediter ovaryen kanser sendromları ise (BRCA ile ilişkili kanserler veya Lynch sendromu) daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır [16].

## 2.2. PATOGENEZ

Primer over tümörlerinin büyük çoğunluğu yüzey epitel hücrelerinden köken alırlar. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre histolojik olarak epitelyal over tümörleri, germ hücre tümörleri ve seks kord stromal tümörler olarak sınıflanmaktadırlar. Epitelyal over kanserleri (EOK) overin yüzey epitelinin malign transformasyonu sonucu oluşmaktadır [17]. EOK patogenezindeki ilk olay çoğunlukla, over yüzey epitelinin invajinasyonu sonucu oluşan kortikal inklüzyon kistleridir. Epitelyal hücrelerin kortikal sekestrasyonu ya da follikül rüptüründen sonra yüzey kapanması veya yaşlanan overde derin kıvrımların oluşması ile meydana gelmektedir. Overlerin embriyolojik gelişiminde Müller kanalının etkinliği yoksa da over tümörlerinin çoğu Müller kanalının türevlerinin kalıntılarını taşır. Çünkü yüzey epiteli; endoservikal, intestinal, endometrial, tubal ve üroepitelyal yönde farklılaşma özelliğine sahiptir. Bu farklılaşma sonucunda sırasıyla müsinöz, seröz, endometrioid ve Brenner tümörleri ortaya çıkmaktadır. Ayrıca epitelyal over tümörleri proliferatif değişikliklerin derecesine göre selim, borderline ve malign olmak üzere üç grupta toplanmaktadırlar. EOK gelişimine neden olan moleküler süreçler ise henüz bilinmemektedir [18]. HER2, c-myc ve K-ras, Akt ve tümör baskılayıcı gen olan

p53'ün mutasyonu ve/veya aşırı ekspresyonu, sporadik over kanserlerinde saptanabilmektedir [19, 20]. Tümör baskılayıcı genler olan PTEN ve p16'nın inaktivasyonu da saptanabilen diğer bulgulardandır [21, 22]. Epigenetik faktörler, BRCA1-2 ve diğer başka genler de kanser gelişiminden sorumlu tutulmaktayken epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar, kanser gelişiminde predominant faktör olarak üreme ve ovulasyonu işaret etmektedir [23, 24].

Günümüzde over kanserlerindeki moleküler değişikliklerin detaylı incelendiği çalışmalarda, kanserogenezisin iki farklı yoldan gelişebileceği düşünülmektedir.

**Tip 1 Yolağı:** Bunlar düşük gradeli seröz tümörler, müsinöz tümörler, endometrioid karsinomlar, şeffaf hücreli ve malign Brenner hücreli tümörlerdir. Bu kanserlerde sıklıkla BRAF ya da K-ras mutasyonu izlenmektedir. Proliferatif indeksleri daha düşük olup, prognozları nispeten daha iyidir [25, 26].

**Tip 2 Yolağı:** Yüksek gradeli seröz kanserler, malign miks mezodermal tümörler ve andifferansiye karsinomlar bu gruptadır. Bunlarda sıklıkla p53 mutasyonları görülmektedir. Proliferatif indeksleri daha yüksek olup, prognozları nispeten daha kötüdür.

Yapılan çalışmalar tuba epitelinin de kanser gelişiminde önemli rol oynuyor olabileceğini göstermiştir. Profilaktik olarak adneksleri çıkartılan herediter over kanserli hastaların %10-15'inde fimbriyal uçta seröz tubal intraepitelyal karsinoma (STIC) hücrelerinin görülmesi ve bu hücrelerin seröz yüksek gradeli over kanseri hücrelerine benzemesi, aynı anda over stromasında invazyonun olmaması, aslında olguların başlangıç yerinin tuba epiteli olduğunu düşündürmüştür. Daha sonra herediter olmayan over kanserlerinde de %50-60 olguda eş zamanlı STIC olduğu gösterilmiştir. Tubadan dökülen hücreler overde ovulasyon ile oluşan lezyonlardan girip proliferatif olarak ovulasyon sürecindeki oksidatif stres ve inflamasyonun da etkisi ile kortikal kistler oluşturup malign dönüşüm geçirmektedir. Bu teori; proliferatif olup metaplaziye uğrayan over yüzey epitelinin kortikal kistler oluşturup malignleşmesini destekleyen teoriden daha yeni ve düşündürücüdür [27, 28].

### **2.3. RİSK FAKTÖRLERİ**

Over kanserinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak bugüne kadar üç hipotez geliştirilmiştir:

**a) Devamlı ovulasyon:** Fatalla ve arkadaşları tarafından öne sürüldü. Bugünkü teoriler arasında akla en yakın olanıdır. Bu teoriye göre devamlı ovulasyon over epitelinde

ovulasyon olan noktalarda rejenerasyon sırasında inklüzyon cisimciklerinin oluşumuna ve proliferasyona yol açar ve mitotik aktivitede artış görülür. Bu değişiklikler değişik faktörlerin etkisiyle over kanseri gelişmesine yol açabilir. Bu varsayımı destekleyen gözlemler: kombine oral kontraseptif kullanımı, doğum sayısında artış ve emzirme süresi ile over kanserinin azalmasıdır [29]. Erken menarş (12 yaşından önce) veya geç menopoz (50 yaşından sonra) da artmış risk ile ilişkilidir. Epidemiyolojik veriler nulligraviditenin de EOK için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [30-32]. Her ek ve özellikle term gebelik ile birlikte risk yaklaşık %10-15 azalmaktadır. EOK ile gebelik yaşı arasındaki ilişki ise tartışmalıdır.

**b) Gonadotropin yüksekliği hipotezi:** Vakaların %81'inin 50 yaş üzerinde postmenopozal olgular olması ve bu dönemde gonadotropinlerin çok yüksek seviyelere çıkması ovaryen karsinogeneze FSH ve LH yüksekliğinin rol oynayabileceğine işaret eder. Persistan gonadotropin sekresyonunun, yüksek östrojen konsantrasyonlarına sebep olarak, epitel proliferasyonuna ve muhtemel malign transformasyona öncülük ettiği öne sürülmüştür. Yine son yıllarda, ovulasyon indüksiyonu için verilen ekzojen gonadotropin tedavisi ile over kanseri arasında bir ilişkinin ortaya çıkması bu hipotezi desteklemektedir [33]. Yapılan bazı çalışmalara göre de infertilite over kanseri için bir risk faktörü iken, infertilite tedavisi ile ilişkili değildir ve infertil hastalardaki anormal endokrin faktörlere bağlanmaktadır. Yüksek androjen konsantrasyonları, inflamasyon ve stromal hiperaktivite de diğer risk faktörleri olarak düşünülmekteyken, progesterinlerin koruyucu rol oynadığı belirtilmektedir [34].

**c) Pelvik kontaminasyon:** Özellikle bazı kanserojenlerin asendan yolla overe ulaştığı ve kansere yol açtığı öne sürülmektedir. Talk ile uğraşanlarda bu kanserin daha sık görülmesi, buna karşın tüp ligasyonu ve histerektomi grubunda riskin azalması bu hipotezi desteklemektedir [35].

Geniş kohort çalışmalarında endometriozis; EOK için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir [36]. Bir derlemede müsinöz, seröz, endometrioid ve berrak hücreli ovaryen karsinoma olgularında endometriozis oranları değerlendirilmiş ve sırasıyla %1,4-%4,5-%19,0 ve %35,9 olarak saptanmıştır. Ovaryen endometriozis için malign transformasyon oranı yaklaşık %2,5'dir. Endometriozis ile ilişkili over kanserleri genellikle genç ve nullipar olgulardır ve bu tümörler iyi diferansiye, erken evre karsinomlar olmaları nedeniyle, daha uzun sağkalım sürelerine sahiptirler [37].

Endometriozis olgularında ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntülemesi ile mural nodül oluşumunun takip edilmesi, cerrahide odakların tamamen çıkarılması ve hormonal tedaviler ile endometriozis yinelenmesinin azaltılması malignite riskini azaltmada önemlidir.

Bir meta analizde, polikistik over sendromlu olgularda ovaryen kanser için artmış risk ortaya konmuştur [38]. Postmenopozal hormon replasman tedavisine (HRT) bağlı mutlak risk artışı hafiftir. Geniş bir prospektif epidemiyolojik çalışmada (US Nurses' Health Study, n=107900) intrauterin araç kullanımı ile ovaryen kanser riskinde artış saptanmıştır [39].

### 2.3.1 Genetik Faktörler

Over kanserinde aile öyküsü en yüksek risk faktörüdür. Etkilenen yakınların sayısı ve tanı anındaki yaşı, akrabalık derecesinden daha önemlidir. İki ya da daha fazla yakını tanı alan veya 50 yaşından daha genç tanı alan yakını olanlarda risk maksimumdur. Populasyon temelli çalışmalarda meme kanseri öyküsü (özellikle genç yaş) veya meme ve over kanseri öyküsünün birlikte bulunması, 2-6 kat risk artışıyla en güçlü risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Over kanseri olgularının %5-10'unda birinci derece akrabada over kanseri mevcuttur ve çoğu otozomal dominant kalıtılan BRCA1 (17q21) ve BRCA2 (13q12) mutasyonları ile ilişkilidir. Bu mutasyonların varlığı bir kadının yaşam boyu over kanseri geliştirme riskini yaklaşık %1,5'den sırasıyla %9,4'e ve %15-50'ye çıkarır. Her iki gen de değişik penetranslarla otozomal dominant kalıtımla aktarılırlar fakat, kimde hastalık oluşacağı belirsizdir. BRCA1 taşıyıcılarında over kanseri riski 40 yaşına kadar %2-3'dür, BRCA2 taşıyıcılarında ise risk daha çok 50 yaş sonrası açığa çıkar. Her iki gen de tümör supressor gen sınıfında olup mutasyon taşıyıcılarında çoğu zaman yüksek gradeli ileri evre seröz karsinomlara neden olurlar [40]. Bu neoplazmlar iki farklı sendrom olan, meme-over kanseri sendromu ve Lynch sendromunun (HNPCC: herediter nonpolipozis kolorektal kanser) bir komponentidir ve sporadik olgulardan yaklaşık 10 yıl önce saptanırlar [41]. Ailede bir yakınında EOK öyküsü bulunması %4-5, iki yakınında bulunması %7 risk artışına neden olurken, en az iki tane birinci derece yakınında EOK bulunan herediter over kanseri sendromu olgularının, yaşam boyu EOK geliştirme riski %25-50 civarındadır. Meme-over kanseri sendromu (BRCA mutasyonu); herediter over kanseri sendromu

olgularının %90'ında ve tüm over kanserlerinin yaklaşık %10'unda saptanmaktadır [42]. Bu mutasyonun saptanması halinde 40 yaş sonrası veya gebelik istemi tamamlandıktan sonra profilaktik salphingoofektomi yapılması hastaları pelvik kanser gelişiminden %80-90 oranında korumaktadır.

Lynch sendromu ise çok sayıda kanser gelişimine sebep olabilen otozomal dominant bir sendromdur. Yaşam boyu over kanseri gelişimi riski %10'lardadır ve bunların %85'i berrak hücreli, %10'u endometrioid ve %5'i andifferansiye tümörlerdir. 50 yaşından genç hastalarda gelişen over kanserlerinin %10'u Lynch sendromu ile ilişkilidir ve %60'ı berrak hücreli karsinomlardır.

### 2.3.2 Çevresel Faktörler

Bazı hipotezlere göre ovaryen karsinogenezde bazı etyolojik ajanlar, alt genital yoldan uterus ve tüpler aracılığıyla peritoneal kaviteye ulaşmaktadır. Tüp ligasyonu ve histerektominin alt genital sistemden yukarı doğru taşınan iritanların overlere ulaşmasını engelleyerek koruyucu etki oluşturduğu öne sürülmüştür [43]. Epidemiyolojik çalışmalara göre asbestos ve talk gibi over kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü bulunmuştur. Bu çevresel faktörler overlere asendan bir yolla ulaşırlar (vajen-serviks-uterus-fallop tüpleri). Asbestos varlığı kadın asbest işçilerinde ve erkek işçilerin eşlerinde gösterilmiştir [44] [45]. Sigara kullanan ya da önceden kullanmış olan olgularda müsinöz ovaryen kanser riskinin arttığı gösterilse de seröz kanserler için fark izlenmemiştir [46]. Obezite (VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> veya daha fazla), yüksek nişasta veya yüksek yağlı diyet, sedanter yaşam tarzı gibi çeşitli faktörler EOK riskinde artış ile ilişkiliyken; günlük lif alımının artması, karoten, C ve E vitamini, doymamış yağ asitlerinin kullanımı ve fiziksel aktivite artışı over kanseri riskinde kısmen azalma ile ilişkilidir.

### 2.3.3 Koruyucu Faktörler

Over kanseri için bazı koruyucu faktörler tanımlanmıştır:

- Oral kontraseptif (OKS) kullanımı
- Multiparite
- Tubal ligasyon

- Laktasyon
- Progesteron

Epidemiyolojik çalışmalar uzamış OKS kullanımının over kanseri riskinde azalma sağladığını göstermişlerdir. OKS kullanım süresi ile risk azalışı doğru orantılıdır ve her 5 yıllık kullanım riskte yaklaşık %20 azalma sağlarken, 15'inci yılda risk yarı yarıya azalmaktadır. Aynı zamanda etkinliği ilacın kesilmesinden 30 yıl sonra bile devam etmektedir. Histerektomi ve tubal ligasyon da diğer koruyucu faktörler arasında yer almaktadır [47]. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group tarafından yapılmış bir vaka kontrol çalışmasında, BRCA1 taşıyıcılarında tubal ligasyon over kanseri riskinde %60 azalma sağlarken, OKS kullanımı da eklenirse bu oran %72'ye kadar çıkmaktadır [48]. Yüksek riskli hastalarda bilateral salphingooferektomi, hasta doğumlarını tamamladığında veya 35 yaşında iken yapılmalıdır. BRCA mutasyonlarında %90 ve HNPCC'li kadınlarda riskte %100'e yakın bir azalma sağlanabilir. Profilaktik bilateral salphingooferektomi (BSO) aynı zamanda meme kanseri riskinde de yaklaşık %50'lik bir azalma sağlar. HNPCC sendromu olan kadınlarda endometrium kanseri riskine yönelik olarak uterusun da cerrahi olarak çıkarılması zorunludur. Fakat BRCA mutasyonları, artan endometrium kanseri riski ile ilişkili olmadığından böyle bir zorunluluk yoktur [49].

## 2.4. HİSTOPATOLOJİ

Over kanserleri WHO'ya göre epitelyal over tümörleri (EOT), germ hücreli over tümörleri (GHOT) ve seks kord stromal tümörler (SKST) olmak üzere üç sınıfta toplanmıştır. Bunların arasından epitelyal over tümörleri, çöломik epitelin neoplastik transformasyonu ve komşu ovaryen stromadan köken alırlar. Epitelyal over tümörleri için belirlenen histopatolojik kategoriler Şekil 1'de gösterilmiştir.

Mikroskopik olarak 9 ana grupta incelenirler (seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli, malign Brenner, andifferansiye, malign mikst mezodermal, skuamöz hücreli ve mikst). Bu epitelyal tümörler biyolojik davranışlarına göre benign, borderline ve malign olmak üzere 3 ana grupta incelenirler. Epitelyal tümörlerin %15 kadarı borderline (düşük malignite potansiyelli tümörler) kategoridedir. Bunlar stromal invazyon dışında malign tümörlerin tüm histolojik özelliklerini içerirler ve nadiren metastazları invaziv karakterde olabilir. Tüm malign over tümörlerinin %80-90'ını oluşturan epitelyal kanserlerin yaklaşık yarısı seröz tümörlerdir.

## Epitelyal Over Tümörlerinin Patolojik sınıflaması

<b>Seröz Tümörler</b>	<b>Benign</b>	Kistadenom
		Yüzey papillomu
		Adenofibrom ve kistadenofibrom
	<b>Borderline tümörler</b>	Kistik tümör ve papiller kistik tümör
		Yüzey papillomu
		Adenofibrom ve kistadenofibrom
	<b>Malign</b>	Adenokarsinom, papiller adenokarsinom ve papiller kistadenokarsinom
		Yüzey papiller adenokarsinom
		Adenokarsinofibroma ve kistadenokarsinofibroma (malign adenofibrom ve kistadenofibrom)
<b>Müsinöz Tümörler, endoservikal benzeri ve intestinal tipler</b>	<b>Benign</b>	Kistadenom
		Adenofibrom ve kistadenofibrom
	<b>Borderline tümörler</b>	Kistik tümör
		Adenofibrom
	<b>Malign</b>	Adenokarsinom ve kistadenokarsinom
		Adenokarsinofibroma ve kistadenokarsinofibroma
<b>Endometrioid tümörler</b>	<b>Benign</b>	Kistadenom
		Skuamöz farklılaşma ile birlikte olan kistadenom
		Adenofibrom ve kistadenofibrom
		Skuamöz farklılaşma ile birlikte olan adenofibrom ve kistadenofibrom
	<b>Borderline tümörler</b>	Kistik tümör
		Skuamöz farklılaşma ile birlikte olan Kistik tümör
		Adenofibrom ve kistadenofibrom
		Skuamöz farklılaşma ile birlikte olan adenofibrom ve kistadenofibrom
	<b>Malign</b>	Adenokarsinom ve kistadenokarsinom
		Skuamöz farklılaşma ile birlikte olan adenokarsinom ve kistadenokarsinom
		Adenokarsinofibroma ve kistadenokarsinofibroma
		Skuamöz farklılaşma ile birlikte olan adenokarsinofibroma ve kistadenokarsinofibroma
<b>Berrak hücreli tümörler</b>	<b>Benign</b>	Kistadenofibrom
		Adenofibrom ve kistadenofibrom
	<b>Borderline tümörler</b>	Kistik tümör
		Adenofibrom ve kistadenofibrom
	<b>Malign</b>	Adenokarsinom
		Adenokarsinofibrom ve kistadenokarsinofibrom
<b>Tranzisyonel hücreli tümörler</b>	Brenner tümörü	
	Borderline malignensi potansiyeli olan Brenner tümörü	
	Malign Brenner tümörü	
	Tranzisyonel hücreli tümör (Brenner tümörü dışında)	
<b>Skuamöz hücreli tümörler</b>		
<b>Andifferansiye tümörler</b>		
<b>Miks epitelyal</b>	<b>Benign</b>	
	<b>Borderline tümörler</b>	
	<b>Malign</b>	

## Şekil 1 . Epitelyal Over Tümörleri İçin Belirlenen Histopatolojik Kategoriler

### 2.4.1 Seröz Tümörler

En sık görülen histolojik tiptir. Sıklıkla 45-65 yaş arasında görülürler. Bütün over tümörlerinin 1/3'ü ve bütün over kanserlerinin %70-80'i seröz tiptedir. Müsinöz ve endometrioid tümörler daha az sıklıkla (yaklaşık %10), berrak hücreli tümör, Brenner ve andifferansiye tümörler ise daha nadiren tanı almaktadır. Seröz tümörlerin %50'den fazlası 15 cm'e ulaşabilir, %40-60 vakada bilateraldir ve %85'i tanı sırasında over dışı yayılım gösterebilir. Tümör dokusunda solid alanlar, nekroz, hemoraji alanları, kist duvarına ve çevre dokuya adezyon izlenmektedir. Histolojik olarak endosalpingeal epitele benzerler. Seröz tümörlerde olguların %80'inde, iyi prognozla ilişkili olan psammoma cisimcikleri bulunur ve primer odakta bulunurlarken metastaz bölgesinde bulunmazlar. Ovaryen seröz karsinomlar için evrensel bir grade belirleme şeması bulunmamaktadır. Fakat tümörler genelde grade 1 (iyi farklılaşmış), grade 2 (orta derecede farklılaşmış) ve grade 3 (kötü farklılaşmış) lezyonlar olarak sınıflandırılırlar. Histopatolojik grade prognostik öneme sahiptir, özellikle erken evre hastalıkta ve düşük gradeli tümörlerde kemosenitivitenin daha zayıf olması nedeniyle tedavi planlamasında değerlidir [50]. Düşük gradeli seröz karsinomlar ve düşük malignite potansiyelli seröz tümörler (örneğin noninvaziv borderline tümörler) benzer genlere ve yollara sahiptir ve bu açıdan yüksek gradeli seröz karsinomlardan farklılık gösterirler [51]. Her iki tümör de genç yaşta tanı alır ve uzun süreli doğal bir seyir ile karakterizedir. Ayrıca borderline tümörler düşük gradeli invaziv seröz karsinom olarak rekürrens gösterebilir ve klinik davranışları düşük gradeli seröz karsinomlara benzeyebilir [52, 53]. Bu bulgular, saptanamamış düşük malign potansiyelli bir seröz ovaryen tümörün, düşük gradeli seröz ovaryen karsinoma doğal bir progresyonu olabileceğini düşündürmektedir.

**2.4.2 Endometrioid Tümörler:** Epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturan en yaygın ikinci tipidir. Üçte biri bilateraldir ve tanı anında %30'unda endometrioze ait bulgular izlenir. Olguların %20-30'una primer endometriyal kanser eşlik eder ve metastatik hastalık olasılığından fazladır. Endometrioid histoloji seröz adenokarsinom ile karşılaştırıldığında, hastalık evresine ve platin duyarlılığına bakılmaksızın, daha iyi sağkalımla ilişkilidir [54].

**2.4.3 Berrak Hücreli Adenokanser:** Berrak hücreli adenokarsinomlar over kanserlerinin %5-10'unu oluştururlar ve renal hücreli karsinomlara histolojik olarak

benzerlik gösteren berrak hücreler içermeleri nedeniyle mezonefroid karsinom olarak da adlandırılırlar. Overde görülen berrak hücreli karsinom, histolojik olarak uterustakine veya intrauterin dietilstilbestrole (DES) maruz kalan genç hastaların vajeninde gelişebilen karsinoma benzer. Hiperkalsemi ve endometriyozis ile en sık birliktelik gösteren tümörlerdir. Rekürrensi diğer histolojik tiplere göre daha sıktır ve platin-taksan bazlı kemoterapilere yanıtı düşüktür [55]. Bu tümörlerin %20'si platin dirençlidir, ileri evrelerde tanı alır ve seröz kanserlerden daha kötü prognozludur.

**2.4.4 Müsinöz Tümörler:** Müsinöz over tümörlerinin %75'i benign, %10'u borderline ve %15'i malign özellik gösterme eğilimindedir. Müsinöz borderline ve benign tümörler intestinal veya endoservikal epitele benzerler. Borderline tümörlerde intestinal tip daha sık saptanırken (%85), benign tümörler arasında iki histolojik tip benzer oranda saptanmaktadır. Müsinöz tümörler seröz tiplere göre daha uzun süre overde sınırlı kalma eğilimindedirler ve ortalama 18-20 cm boyutlarına ulaşabilen, en büyük çaplı epitelyal over tümörleridir. Klinik bir tablo olan psödomiksomaperitonei gelişebilmektedir. Primer ovaryen müsinöz tümörlerin ayırıcı tanısında metastatik kolon-rektum, apendiks, serviks veya pankreas müsinöz tümörleri düşünülmelidir ancak; ayırıcı tanı oldukça güçtür. Primer apendiks tümörü, over tümöründen küçük olabilir ve makroskopik olarak saptanamaz. Bu nedenle tüm psödomiksomaperitonei olgularında apendiksin çıkarılıp tam olarak incelenmesi önerilmektedir [56].

**2.4.5 Transizyonel Hücreli Tümörler:** Tüm over tümörlerinin %2'sini oluştururlar. Mesanenin low-grade transizyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Bu tümörler en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterebilirler. Daha agresif olmalarına rağmen kemoterapi yanıtı en iyi olan andifferansiye over kanserleridir. Borderline transizyonel hücreli over tümörüne proliferatif Brenner tümörü de denir. Genellikle tek taraflı multiloküle kistik tümörlerdir. Stromal invazyon göstermezler.

**2.4.6 Andifferansiye Karsinomlar:** Diğer histolojik gruplardan herhangi biri altında sınıflandırılmasını sağlayacak ayırt edici mikroskopik özelliği olmayan çok kötü farklılaşmış neoplazilerdir. Epitelyal neoplazilerin %10'undan azını oluştururlar. Tipik olarak, tümörün içinde genellikle seröz Mülleriyan kanser odağı bulunur. Diğer histolojik tiplerden çok daha kötü prognozludur.

**2.4.7 Mikst Karsinomlar:** Mikst karsinomlar en az %10 oranında olmak üzere iki veya daha fazla histolojik tip barındıran tümörlerdir. Yaygın kombinasyonlar mikst berrak

hücreli+endometrioid veya seröz+endometrioid adenokanserlerdir. Seröz karsinom veya sarkom komponentinin varlığı kötü prognoza işaret etmektedir [57].

**2.4.8 Ovaryen Karsinosarkomlar:** Overin malign mikst mezodermal tümörü (ovaryen karsinosarkom) nadir görülen, kötü prognozlu agresif tümörlerdir. En sık postmenopozal kadınlarda, EOK'lerine benzer bulgularla prezente olurlar. Histolojik olarak karsinosarkomlar epitelyal tümörler olup karsinomatöz (malign epitelyal) ve sarkomatöz (mezenkimal) elemanlardan oluşurlar. Epitelyal bileşen genellikle seröz, endometrioid veya andifferansiye adenokarsinomdur. Aynı zamanda berrak hücreli adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom da olabilir. Sarkomatöz bileşen ise homolog (over dokusunda doğal olarak bulunan) veya heterolog (over dokusunda doğal olarak bulunmayan) yapıda olabilir. Homolog elemanlar arasında fibrosarkom ve leiomyosarkom bulunabilirken; kondrosarkom, rabdomyosarkom, osteosarkom ve liposarkom heterolog elemanlar arasında bulunur [58, 59]

Bu ikili sınıflamanın klinik faydası açık değildir. Bazı çalışmalar heterolog sarkomatöz elemanların varlığını kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [60, 61]. Ancak, başka çalışmalar da heterolog bileşenin sağkalımı etkilemediğini kaydetmektedir [62].

Karsinosarkomların patolojik tanısında, sitokeratin için immünohistokimya (IHC) boyaması diffüz güçlü epitelyal boyanma gösterir ve vimentin için yapılan boyamada mezenkimal elemanlar diffüz güçlü boyanırken epitelyal bileşenler nadiren boyanır. Tanı, Müllerian kökenli pozitif CK7 boyaması ve negatif CK20 boyaması ile desteklenmelidir. Kas spesifik aktin ve desmin için yapılacak ilave IHC, düz kas farklılaşması ile diğer "saf" sarkomların ayırt edilmesini sağlayabilir. CD34 boyaması ovaryen karsinosarkomların, CD34'ü şiddetle ifade eden epitelooid sarkomlardan ayırt edilmesine yardımcı olabilir [58].

Patogenezin açıklanmasında ovaryen karsinosarkomların genetik kökeni belirsizliğini korumaktadır. Bu tümörlerin bifazik doğasını açıklamaya çalışan üç ana teori vardır.

1) Çarpışma teorisi; tümörün epitelyal ve sarkomatöz alt tiplerinin, bağımsız olarak gelişip bir araya geldiğini, karsinom ve sarkomun iki bağımsız tümör olduğunu düşündürmektedir.

2) Kombinasyon teorisi; tümör gelişiminin başlarında bir karsinom ve bir sarkom ortaya çıkaran tek bir kök hücre olduğunu ve karsinomatöz ve sarkomatöz bileşenlerin tek bir kök hücreden türetildiğini söylemektedir.

3) Dönüşüm teorisi ise; sarkomatöz elemanın karsinomdan ortaya çıktığını, orijinal ortak bir pluripotent kök hücreden diğer bir hücre türüne dönüştüğünü ve sonra ikinci bir hücre türüne dönüştüğünü düşündürür. Şimdiye kadar yapılan birçok araştırma, üçüncü teoriyi desteklemektedir [63].

Erken serozal ve peritoneal yayılım göstermesi ile karsinosarkomlar epitelyal over kanserlerinin özelliklerini taşır. Kemoterapiye nispeten iyi cevap vermelerine rağmen karsinosarkomlu hastalarda sıklıkla hızlı bir şekilde rekürrens gelişir ve kötü bir prognoza sahiptirler. Uzun dönem sağkalım, erken evrede tanı alıp primer küratif cerrahi ile tedavi edilen hastalar dışında çok olası bir ihtimal değildir. Kemoterapi yaygın olarak kullanılmakla birlikte, henüz etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmış bir adjuvan tedavi protokolü tanımlanamamıştır. Optimal tedavi şekline yönelik prospektif çalışmalar bulunmama ile birlikte, olguların çoğunluğunda sitoredüktif cerrahi ve takiben platin içeren kombine kemoterapiler uygulanmaktadır [64].

## **2.5. KLİNİK BULGULAR**

EOK büyük oranda 45-60 yaş arası kadınlarda tanı almaktadır. Semptomlar erken evre hastalıkta çok belirgin değildir ve genellikle sessiz katil olarak tanımlanırlar. Bu bir anlamda yanıltıcıdır. Çünkü hastalığın erken evresinde bile semptomatik olabilmelerine karşın bu semptomlar sıklıkla menopoz, yaşlanma, beslenme bozukluğu, stress, depresyon ya da fonksiyonel barsak rahatsızlıklarına bağlanabilmektedir. Bununla birlikte olgular yeni başlayan abdominal veya pelvik semptomlarla (şişlik, abdominal çevre artışı, disüri, pollaküri, iştahsızlık ve abdominal ya da pelvik ağrı vs.) başvururlar. Ovaryen rüptür veya torsiyon gibi akut semptomlara ise daha nadiren rastlanmaktadır. İleri evre hastalık ise assit, omentum veya periton metastazına sekonder abdominal distansiyon, bulantı, anoreksi ile karakterizedir. Dispne genellikle plevral effüzyon ile birlikte dir.

### **2.5.1 Tarama**

Over kanseri taraması için yüzlerce olası belirteç tanımlanmış, sonografik ve pelvik incelemeler önerilmiş fakat var olan hiçbir test yeterli doğruluk düzeyine ulaşamamıştır. Yeterli güvenilirlikte erken tanı testleri bulunmadığı için, tarama testleri ailesel meme-over kanseri öyküsü olan kadınlara ve BRCA1 ve 2 mutasyonu taşıyıcılarına önerilmiştir. Başarısı sınırlı olsa da, genellikle kanser antijeni 125 (CA125) ve/veya transvajinal ultrasonografi kullanılmıştır. Son zamanlarda daha duyarlı bir algoritim geliştirilmiştir

(ROCA: risk of ovarian cancer algorithm). Bu algoritim seri ölçülen CA125 seviyelerine göre çizilen eğrilere dayanır. ROCA skorunda risk %1'in üzerine çıkarsa transvajinal sonografi yapılır. ROCA değerlendirmesi ile birlikte ikinci basamak test olarak transvajinal sonografi yapmanın pozitif öngörü değeri (%35), yıllık yapılan transvajinal sonografinin pozitif prediktif değerinden (%3) daha yüksektir. Bunun yanı sıra yeni potansiyel biyobelirteçler tanımlanmıştır [65, 66]. Yüksek derecede duyarlılığı ve özgüllüğü olan binlerce protein paterninin profiline dayanan OvaCheck ve aynı anda bakılan altı antiteye (leptin, osteopontin, insülin benzeri büyüme faktörü 2, makrofaj inhibitör faktör ve CA125) dayanan OvaSure umut vaat eden tarama yöntemleri olmakla birlikte halen rutin klinik uygulamaya konulamamıştır [67].

## 2.5.2 Laboratuvar

CA125 normal over epiteli tarafından üretilmeyen, fakat hem malign hem de benign over tümörlerince üretilen bir glikoproteindir. İleri evre olguların yaklaşık %80'inde yükselmiş (>65 ünite/ml) olarak saptanmaktadır. Malign nonmüsinöz tümörü olan menopoz dönemindeki kadınlarda spesifitesi %69, sensitivitesi %84'dür ve premenopozal dönemdeki kadınlarda spesifitesi %69, sensitivitesi %50'dir. Ancak adneksiyal kitlenin preoperatif yönetiminde tek başına kullanılmamalıdır [68]. CA125 sensitivitesi evre I hastalıkta yaklaşık %50 civarlarındadır, yani evre I hastalıkta olguların yaklaşık yarısında CA125 değeri normal olacaktır. Aksine, yüksek bir değer pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis, leiomyom, gebelik ve hatta menstruasyon gibi yaygın ve benign nedenlere bağlı olabilir ve nadiren 100-200 ünite/ml'nin üzerine çıkar [69, 70]. Evre II ve daha ileri hastalıkta CA125 yüksekliği %90'lara kadar çıkmaktadır ancak, histolojik özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir. Yükselmiş serum CA125 düzeyleri genellikle seröz histolojilerde en yüksek prevalansa sahipken, müsinöz tümörlerde düşük veya normal seyrederek [71]. Müsinöz tümörlerde kanser antijeni 19-9 (CA19-9) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) değerleri yükselir. Ayrıca OVA 1, overyan kitle tespit edilmiş ve cerrahi planlanan, henüz onkoloğa yönlendirilmemiş hastalarda endikasyonu olan bir kan testidir [72]. Klinik değerlendirmeler kanser için yüksek risk göstermiyorsa, kanser riskinin daha ileri değerlendirmesi amacıyla bir jinekolog onkoloğa konsültasyonun gerekliliğini belirlemede yardımcı olabilir. Premenopozal kadınlarda 5 ve üzerindeki, postmenopozal kadınlarda ise 4,4 ve üzerindeki değerler overyan kanseri düşündürür [9].

## 2.6.TEDAVİ

EOK'de esas tedavi modalitesi cerrahi ve kemoterapidir. Cerrahinin amacı, tanıyı doğrulamak, erken evrelerde doğru bir cerrahi evreleme sağlamak, ileri evrelerde ise maksimum düzeyde tümör çıkarmaktır (sitoredüktif cerrahi, debulking). Kemoterapötik ilaçlar da kullanım sırasına göre first-line, second-line ve third-line olarak ayrılırlar. Radyoterapi ile ilgili küçük çaplı bazı çalışmalar olsa da günümüzde rutin değildir. Ayrıca son yıllarda gündeme gelen intraperitoneal kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi, biyolojik ve hedefe yönelik tedaviler olsa da günümüzde bu uygulamalar rutin değildir. Sitoredüksiyonun amaçları:

1. Tümöral kitlenin çıkarılması ile fizyolojik faydalar elde edilir. Böylece gastrointestinal sistem üzerindeki baskı ve obstrüksiyon kalkar ve daha iyi bir beslenme sağlanabilir.
2. Tümör perfüzyonu ve büyüme fraksiyonu artar ve böylece adjuvan tedavilere yanıt artar.
- 3.Hastanın immünolojik yanıtı artar.

Başlangıçtaki tümör kitlesi, primer cerrahi sonrası rezidü tümör hacmi ve debulking sonrası rezidü tümör nodülünün çapı hastanın prognozu üzerinde primer etkilidir [73]. Rezidü hastalık <5 mm iken ortalama sağkalım 40 ay; 5-15 mm rezidüel hastalıkta bu süre 18 ay; >15 mm rezidüel hastalıkta 6 ay olarak bulunmuştur. Prensipite çoğu çalışma gözle görülür tümör kalmamasını “maksimal debulking”, ≤1 cm olan rezidüel hastalığı “optimal debulking”, >1 cm rezidüel hastalığı “suboptimal debulking” olarak ifade etmektedir [74].

İnterval sitoredüksiyon; ilk cerrahide suboptimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda veya tanı anında optimal sitoredüktif cerrahinin yapılamayacağı durumlarda neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan sitoredüksiyondur. İleri evre EOK'nde interval sitoredüktif cerrahi; tümör rezeksiyonu için cerrahi yapıp optimal sitoredüksiyon sağlanamamış hasta grubuna ve genel durumu kötü, medikal komorbiditesi olan veya hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonu nedeniyle primer sitoredüktif cerrahi yapılamayan hasta grubuna uygulanır.

Sekonder sitoredüktif cerrahi; rekürren over kanserinde uygulanan ikincil cerrahi prosedürdür ve dört ana klinik durumda uygulanabilir: progresif hastalık; first-line kemoterapi alırken klinik olarak hastalığın progrese olduğu hastalar, second-look cerrahi; primer cerrahi ve first-line kemoterapi sonrasında radyolojik ve klinik açıdan hastalığı kalmamış, second-look cerrahide makroskopik hastalık tespit edilmiş hastalar, rekürren hastalık; primer tedavi sonrasında klinik açıdan hastaliksız dönemi (6-12 aydan uzun) olan ve sonrasında rekürrens gelişen hastalar. Ancak bu işlemin, aşağıda bahsedilen şartları sağlayan hasta grubunda en çok fayda sağladığı bulunmuştur:

- En az 12 aylık progresyon olmaksızın sağkalım
- Tüm rezidüel gros tümör dokusunun çıkarılabilme potansiyeli olması
- İlk seçenek terapiye yanıt olması
- İyi hasta performansı
- EOK ise lokal rekürrens olması.

Ayrıca bu prosedürden fayda görecektir hasta grubunun belirlenmesinde PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) kullanımı ve seri CA125 takibinin değerli olduğu bazı çalışmalarda belirtilmektedir [75].

Tersiyer sitoredüktif cerrahi; hakkında az sayıda veri olmakla birlikte sekonder sitoredüksiyon sonrası nüks eden vakalarda uygulanan sitoredüksiyondur [76]. Gözle görülür tümör dokusu kalmaması amacıyla yapılacak bu prosedür, sağkalımı arttırabilse de cerrahi risk ve yarar hesabının çok iyi yapılması, alternatif tedavi yöntemlerinin de değerlendirilmesi önerilmektedir.

Over kanseri için primer cerrahi sitoredüksiyon; total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi ve metastatik lezyonların rezeksiyonundan oluşur. Diğer tip kanserlerin aksine EOK'nde cerrahi, ileri evrede dahi uygulanmalıdır [10, 77, 78]. Hedef; tümör dokusunu mümkün olduğunca çıkarmak olmalıdır. Bu yaklaşımdaki amaç; cerrahi kür hedefinden ziyade tümörün rezeksiyonu sonrası uygulanacak olan kemoterapötik rejimin etkinliğinin artırılmasıdır. İleri evre over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenf nodlarının çıkartılmasının önemi net değildir. Evre III veya IV over kanserlerinin %65-75'inde lenf nodu tutulumu görülmektedir [79]. Sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, büyümüş lenf nodlarının çıkarılması ile karşılaştırıldığında genel sağkalım açısından farkı gösterilememiştir [80]. Fakat en az iki çalışmada ileri evre over kanserlerinde lenfadenektomi yapıldığında yaşam süresinin daha iyi olduğu

gösterilmiştir [81, 82]. Beneditti Panicci ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çalışmada optimal debulking yapılan ileri evre over kanserli hastalarda sistematik lenfadenektomi ile overall survivalda (OS) kazanç sağlanamazken, hastalısız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır [83]. Genel yaklaşım; pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, hastalığın gerçek yaygınlığının belirlenmesine katkı sağlayacağından ve bulky lenf nodlarının çıkartılması ile adjuvan kemoterapinin etkinliği artacağından yapılması gerektiği yönündedir. Teknik nedenlerle sitoredükte edilemeyen karaciğer, diyafragma ve renal damarların üstündeki lenf nodları muhtemelen hastalığın rekürrenslerinden sorumludur.

Over kanserinin yayılım şeklinin bilinmesi cerrahi yaklaşımın anlaşılmasında önemli olabilir. Genel olarak EOK'leri çoğunlukla dökülme (eksfolyasyon) yolu ile metastaz yaparlar [55]. İmplantlar, periton sıvısının normal dolaşımını izleyerek, batın içinde herhangi bir yere yerleşebilirler [84]. Batın içi organlara yayılmaktansa yüzeysel implantlar olarak kalırlar. Omentum en sık yayılımın olduğu yerdir ve tümörle yaygın olarak tutulur. Sıklıkla sağ hemidiyafragmanın alt yüzeyi ve ince barsak serozasında nodüller görülür, fakat tüm periton yüzeylerine yayılım mümkündür. Sınırlı omental metastazı olan hastalarda optimal sitoredüksiyon sağlamak için infrakolik omentektomi yeterlidir. Apendektomi, rutin evrelemenin bir parçası olarak kabul edilmelidir, çünkü makroskopik olarak normal bile gözüксе mikroskopik metastaz ihtimali %10 civarındadır [85]. Lenfatik yayılım diğer bir primer yayılım şeklidir. Malign hücreler infindibulopelvik ligamentler boyunca ovaryen kan akımını takip ederek renal damarlar düzeyine kadar paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler [86]. Diğer lenfatikler, yanlarda broad ligamentler ve parametrium aracılığı ile eksternal iliak, obturator ve internal iliak lenf nodu zincirlerine geçerler. Daha nadir olmak üzere round ligamentleri izleyerek inguinal lenf nodlarına metastaz yapabilirler. Over kanseri büyüdükçe doğrudan yayılım ile çevresine komşu doku ve organlarda tümöral oluşumlara neden olabilir. İleri evre hastalıkta birkaç litre assit bulunabilir ve diyafragmayı da geçerek malign effüzyon oluşturabilir. Peritoneal kaviteye girdikten sonra varsa asitten, yoksa abdominopelvik yıkama sıvısından örnek alınıp sitolojiye gönderilmelidir. Hematojen yayılım atipiktir. Tanı anında akciğer, karaciğer parankimi, beyin, böbrek metastazları saptanmasa da tekrarlayan hastalıklarda izlenebilir. Primer sitoredüktif cerrahinin morbiditesi sadece cerrahi prosedürün yaygınlığına değil, ayrıca hastanın medikal genel durumuna ve performansına, cerrahın

deneyim ve becerisine, anestezi ve yoğun bakım koşullarına da bağlıdır. Hastaların %32-67'sinde en az bir komplikasyon oluştuğu rapor edilmiştir [87].

#### **EVRE I: TÜRÖR OVERLERDE SINIRLI**

**IA: TÜRÖR bir overde sınırlı, kapsül intakt, yüzeyde tÜRÖR yok, peritoneal yıkantılar negatif.**

**IB: TÜRÖR iki overde sınırlı, kapsüller intakt, over yüzeylerinde tÜRÖR yok, peritoneal yıkantılar negatif.**

**IC: TÜRÖR bir ya da iki overde sınırlı**

**IC1:Cerrahi sırasında spillaj (cerrahi sırasında kapsül rüptürü)**

**IC2:Cerrahiden önce tÜRÖR kapsül rüptürü ya da overyan yüzeyde /yüzeylerde tÜRÖR mevcudiyeti**

**IC3: Asit ya da peritoneal yıkantı sıvılarında malign hücreler**

#### **EVRE II: PELVİK GİRİMİN ALTINDA PELVİK YAYILIMLA BİRLİKTE, TÜRÖR BİR YA DA İKİ OVERİ TUTMAKTA YADA PELVİK GİRİMİN ALTINDA PELVİK YAYILIMLA BİRLİKTE PRİMER PERİTONEAL KANSER**

**IIA: Uterus üzerinde ve/veya fallop tüplerinde tÜRÖral implantlar ve/veya tÜRÖral yayılım**

**IIB: Diğer intraperitoneal pelvik dokulara yayılım**

#### **Evre III: PELVİS DIŞINDAKİ PERİTONEA YAYILIMIN SİTOLOJİK YA DA HİSTOLOJİK OLARAK TEYİT EDİLDİĞİ DURUMLARDA TÜRÖRÜN BİR YA DA İKİ OVERİ TUTMASI HALİ VE/VEYA RETROPERİTONEAL LENF NODU TUTULUMU**

**IIIA: Pozitif retroperitoneal lenf nodu ve/veya pelvis dışına mikroskobik metastazlar**

**IIIA1: Pozitif retroperitoneal lenf nodları**

**IIIA1(i) : Metastaz≤10mm**

**IIIA1(ii): Metastaz>10mm**

**IIIA2: Pelvik girimin üzerinde mikroskobik ekstrapelvik peritoneal tutulum ±pozitif retroperitoneal lenf nodu. Karaciğer/dalاک kapsülüne yayılımı da kapsar.**

**IIB: ≤2 cm ekstrapelvik, peritoneal makroskobik, metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodu. Dalak / karaciğer kapsülüne yayılımı da kapsar.**

**IIC: >2 cm ekstrapelvik, peritoneal makroskobik, metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodu. Dalak / karaciğer kapsülüne yayılımı da kapsar.**

#### **Evre IV: PERİTONEAL METASTAZLAR DIŞINDAKİ UZAK METASTAZLAR**

**IVA: Pozitif sitoloji ile beraber plevral effüzyon**

**IVB: Hepatik ve/veya dalak parakimal metastazlar, ekstraabdominal organlara metastaz (ingüinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodlarını da içerir).**

Şekil 2 FIGO, 2014

### **2.6.1 Erken Hastalık: FIGO Evre I-II**

Etkili tarama programlarının eksikliği nedeniyle, vakaların yalnızca %25'i erken bir aşamada teşhis edilebilmektedir. Erken evre (evre I veya II) hastalıkların çoğunda cerrahi tedavi küratiftir ve beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90'dır. Erken evre overyeni kanserler üzerine, Uluslararası Collaborative Ovarian Neoplasm Grubu'nun yaptığı iki çalışmanın sonuçlarına göre, evre Ia-Ib, grade 1 tümörler %90'a varan sağkalım oranlarıyla mükemmel prognoza sahiptirler ve kemoterapiden fayda görmemektedirler. Diğer erken evre kanserlerin hepsi için adjuvan kemoterapi (KT) önerilmektedir [88]. Bununla birlikte evre Ic, berrak hücre histolojisi (evreden bağımsız olarak) ve grade 3 tümörler rekürrens açısından yüksek risk taşırlar ve dolayısıyla KT önerilmesi gereken erken evre hastalardır [89]. Erken evre EOK için optimal tedavi süresi belirlenememiştir. Sıklıkla karboplatin+paklitaksel, 3-6 siklus kullanılır [90]. Türkiye'de standart uygulama 6 siklustur. Tedaviye mümkün olan en kısa zamanda; cerrahiden 2-4 hafta sonra başlanması tercih edilir [91]. İleri evre hastalıkta ise 6 siklus karboplatin+paklitaksel en yaygın kullanılan rejimdir [92].

### **2.6.2 İlerlemiş Hastalık: FIGO III-IV**

İleri evre over kanseri olan hastalar için standart tedavi, cerrahi sitoreduksiyon (total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve omentektomi) sonrası sistemik platin bazlı kemoterapi uygulamasıdır ve evre III veya IV'de over kanseri tanısı almış kadınların %10-30'unda 5 yıllık sağkalım sağlar. Debulking kavramı, rezidüel tümör yükünü adjuvan tedavinin en etkili olacağı noktaya indirmektir. Optimal sitoreduktif cerrahi tedavi sağlanabilen hastaların oranı %17-87 arasında değişmektedir. Bu oran cerrahin deneyimlerine büyük ölçüde bağlı olabilir.

Vergote ve arkadaşlarının yaptığı bir faz III randomize çalışmada, primer debulking cerrahi ve ardından kemoterapi planlanan hastalar ile neoadjuvan kemoterapi ve ardından interval debulking cerrahi tedavi planlanan hastalar karşılaştırılmıştır. Ortalama sağkalım süresi primer cerrahi grubunda 29 ay, neoadjuvan kemoterapi grubunda 30 ay olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Fakat ortanca progresyonsuz sağkalımda anlamlı fark izlenmiştir [93]. Daha ileri araştırmalar optimal

sitoredüksiyon sağlanamayan ve neoadjuvan bir stratejiden fayda sağlayabilen hastaların seçimine odaklanmış olsa da, başlangıçtaki maksimal sitoredüksiyon hala standart tedavidir.

### **2.6.3 Tekrarlayan Hastalık**

Birinci basamak tedavide %80'e varan KT etkinliğine rağmen, hastaların çoğunluğu tekrarlayan hastalık nedeniyle ölmektedir. Bu nedenle, hastaların büyük bir kısmı ikinci basamak tedaviye adaydır. Birinci basamak platin temelli tedaviye yanıt olarak tanımlanan platin duyarlılığı; aynı zamanda kurtarma tedavisinde platin içeren bir rejime hastalığın vereceği cevabın tahminini de sağlar. Birinci basamak tedavi süresince ilerleyen veya stabil hastalığı olan veya bir ay içinde nüks geliştiren hastalar "platin refrakter" kabul edilir. Birinci basamak tedaviye yanıt veren ve altı ay içinde nüks eden hastalar "platin dirençli" olarak kabul edilir. Başlangıç tedavisinin tamamlanmasından sonra, altı aydan uzun sürede nüks eden hastalar "platin duyarlı" olarak nitelendirilir. Daha uzun platinsiz aralığın (PFI), platin tedavisinden fayda görme şansını artırdığı bilinmektedir. Bu, özellikle PFI için 12 aydan uzun süredir. İlk tedavisinin bitiminden 6-12 ay sonra nüks eden hastalar daha az fayda sağlayabilir ve genellikle "kısmen duyarlı" olarak sınıflandırılırlar.

### **2.6.4 EOK'nin Yeni Tedavi Stratejileri**

EOK'nde prognozu iyileştirmek için beklentinin artması, yeni biyolojik ajanların kullanım arayışını getirmiştir. Ovaryen kanser biyolojisinin araştırılması; büyüme faktörü reseptörleri, sinyal iletim yolları, hücre döngüsü düzenleyicileri ve anjiyojenik mekanizmalar gibi çoklu moleküler hedeflerin tanımlanmasına yol açmıştır. Moleküler hedefi olan iki ajan; Anti-VEGF (Anti-Vasküler Endotelyal Growth Factor) antikor bevacizumab ve PARP (Poli ADP-Riboz Polimeraz) inhibitörü olaparib tedaviyi iyileştirmek adına umut vaat etmektedir.

### 3. MATERYAL – METOD

#### 3.1. YÖNTEM

1. Ocak. 2007 – 31. Aralık. 2016 tarihleri arasında Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde opere edilmiş, takiplerini hastanemizde devam ettiren hastaların verileri, hastane takip sistemi ve Jinekolojik Onkoloji Polikliniği hasta takip dosyalarından taranarak, nihai patoloji sonuçları “ovaryen karsinosarkom (OCS)” ve “yüksek gradeli seröz karsinom (HGSC)” olarak tanımlanmış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta takip kayıtları eksiksiz olan ve orijinal patoloji raporlarına ulaşılabilen 37 OCS olgusu ile 72 adet HGSC olgusu çalışmaya dahil edildi. Hastanemiz Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'ndan (EPK) çalışma için onay alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü başvuru sırasında tıbbi bilgilerinin araştırma amacıyla kullanılması için onam verdiler.

Çalışmaya dahil edilen toplam 109 olgu OCS ve HGSC olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, parite, menopoz durumu), klinik özellikleri (başvuru şikayeti, girişteki serum CA125 düzeyi), operasyon bilgileri (uygulanan cerrahi prosedür, sitoredüksiyon optimizasyonu, assit varlığı, assit miktarı, operatif-postoperatif komplikasyon ve tümörün unilateral ya da bilateral olması), patolojik bulguları (tümörün büyüklüğü, histolojik tipi, evresi, pelvik ve paraaortik lenf nodlarının tutulumu, sitolojinin negatif ya da pozitif olması), adjuvan tedavileri (kemoterapi rejimleri), takip bilgileri (nüks, nükse kadar geçen süre, sekonder veya tersiyer cerrahi gereksinimi) ve sağkalım bilgileri yönünden iki grup arasında karşılaştırma yapıldı.

Operasyonlar açık cerrahi teknikle gerçekleştirildi ve tüm hastalara total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salphingooferektomi (BSO) işlemini takiben frozen section sonucuna ve hastanın cerrahi performansına göre debulking cerrahisi uygulandı. Debulking işleminin komponentleri TAH-BSO işlemine ilave olarak omentektomi, appendektomi, pelvik lenf nodu disseksiyonu ve sol renal ven seviyesine kadar paraaortik lenf nodu disseksiyonu olarak belirlendi. Operasyonun bitiminde çıplak gözle rezidü tümör kalmayan veya rezidü tümör çapı  $\leq 1$  cm olarak saptanan olgularda sitoredüksiyon “optimal” olarak kabul edildi. Rezidü tümör çapı  $> 1$  cm olan olgularda sitoredüksiyon işlemi “suboptimal” olarak değerlendirildi. Operasyonların tümü jinekolojik onkologlar tarafından gerçekleştirildi. Hastalığın evrelemesinde FIGO 2014 evreleme sistemi kullanıldı. 2014 yılından önce opere edilmiş olguların orijinal patoloji raporları incelenerek hastalığın evresi FIGO 2014 evreleme sistemine göre yeniden belirlendi.

Hastaların postoperatif takipleri hastenemiz Jinekolojik Onkoloji Polikliniği tarafından yapıldı. Çalışma kapsamına alınan her hastaya ulaşılarak son durumlarına ait veriler teyit edildi. Operasyon tarihinden ilk lokal ve-veya uzak nüksün tespit edildiği tarihe, nüks saptanmayan veya takibe gelmeyen hastalarda olgunun görüldüğü son tarihe kadar geçen süre ve nedeni ne olursa olsun kayıt altına alınmış ölüme dek geçen süre “hastalısız sağkalım” olarak değerlendirildi. Histopatolojik tanı tarihinden ölüm tarihine dek geçen süre ise “genel sağkalım” olarak tanımlandı. Çalışmanın raporlandığı tarihte sağ olan olguların sağkalım verileri sansürlendi. Sağkalım süreleri “ay” olarak belirtildi.

Progresif hastalık; front-line kemoterapi alırken klinik olarak hastalığın progrese olduğunu gösteren (bazaldeki hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %20 artışı) veya bir ya da daha fazla yeni lezyonun oluştuğu hastalarda tanımlandı. Hastaların adjuvan tedavileri kliniğimiz bünyesinde oluşturulmuş multidisipliner “Jinekolojik Onkoloji Konseyi” nde kararlaştırıldı ve hastalar bu şekilde uygun adjuvan tedavi seçenekleri için yönlendirildi.

### **3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

İstatistiksel verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Science) Version 23 (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare, Fisher’s Exact testleri kullanılırken gruplar arası sayısal verilerin kıyaslanmasında Student’s t testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) analizleri için Kaplan-Meier yaşam analizi metodu kullanılmıştır. Kaplan-Meier yaşam eğrileri lenf nodu metastazı varlığına, preoperatif serum CA125 seviyelerine, yaş gruplarına, nüks varlığı durumuna göre Log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. %95 güven aralığında ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Her iki gruba DFS ve OS yönünden univaryant ve multivaryant analizler uygulandı. Multivaryant analizler sonucunda OCS ve HGSC gruplarında Kaplan-Meier yaşam eğrileri ile genel sağkalım ve hastalısız sağkalım hızları değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

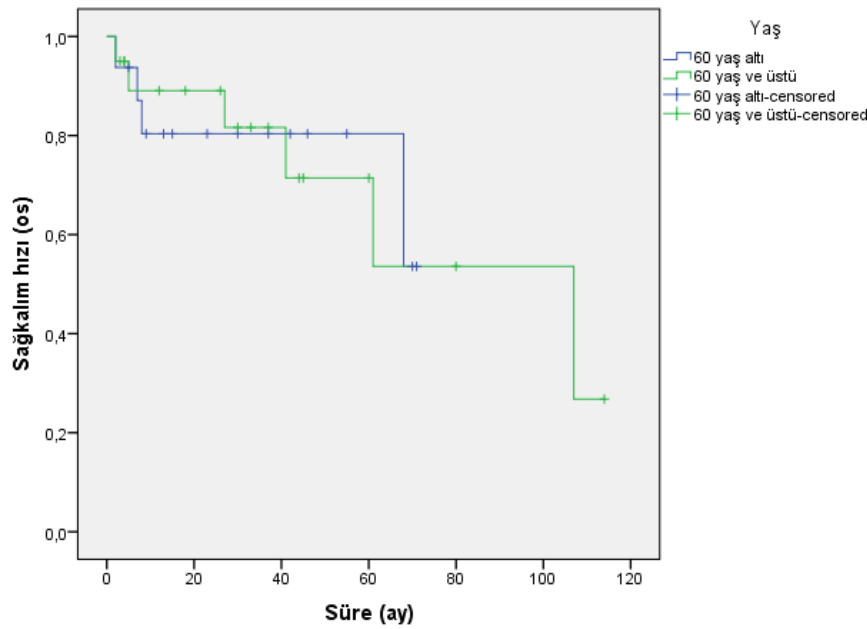
### 4.1. OCS Grubu

Çalışmaya dahil edilen 37 OCS hastasının yaş ortalaması  $61,3 \pm 10,2$  yıl, ortancası ise 62 (min:40-maks:83) yıl olarak saptandı. Hastaların %43,2'si (n=16) 60 yaş altında iken, %56,8'i (n=21) 60 yaş ve üstündeydi (**Tablo 1**).

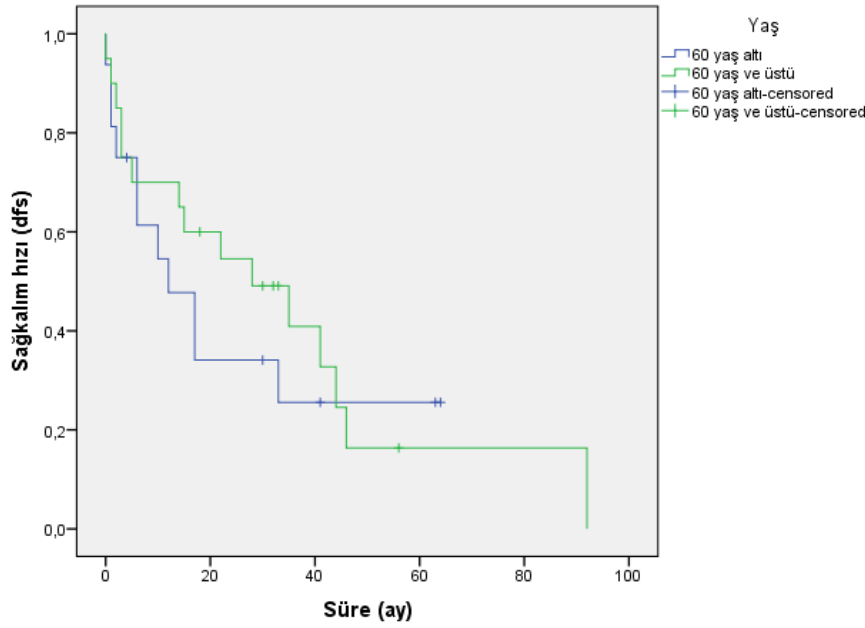
**Tablo 1. OCS Hastalarında Yaş Dağılımı**

(n=37)	$\bar{X} \pm S$	Ortanca (min-max)
<b>Yaş (yıl)</b>	61,3±10,2	62 (40-83)
<60 yaş, n (%)		16 (43,2)
≥60 yaş, n (%)		21 (56,8)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi;  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma



**Şekil 3 . OCS Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Genel Sağkalım Hızları**



Şekil 4 . OCS Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları

OCS hastalarının %8,1'i (n=3) nullipar, %5,4'ü (n=2) primipar ve %86,5'i (n=32) multipardı. Menopozal duruma bakıldığında hastaların %80,6'sının (n=30) postmenopozal dönemde, %19,4'ünün (n=7) premenopozal dönemde oldukları tespit edildi. Tanı anında ultrasonografik incelemede hastaların %67,6'sında (n=25) assit saptandı. Hastaların başvuru anındaki semptomlarına bakıldığında, %33,3'ünün (n=12) karında şişlik, %38,9'unun (n=15) karın ağrısı olduğu tespit edildi. En az saptanan semptom %2,8 (n=1) ile kabızlıktı (**Tablo 2**).

Tablo 2. OCS Hastalarının Klinik Özellikleri

(n=37)	n (%)
<b>Parite</b>	
Nullipar	3 (8,1)
Primipar	2 (5,4)
Multipar	32 (86,5)
<b>Menopozal Durum (n=37)</b>	
Postmenopoz	30 (80,6)
Premenopoz	7 (19,4)
<b>Assit Varlığı</b>	
	25 (67,6)
<b>Semptom</b>	
Karın ağrısı	15 (38,9)
Karında şişlik	12 (33,3)
Postmenopozal kanama	3 (8,3)
Asemptomatik	3 (8,3)
Kilo kaybı	3 (8,3)
Kabızlık	1 (2,8)

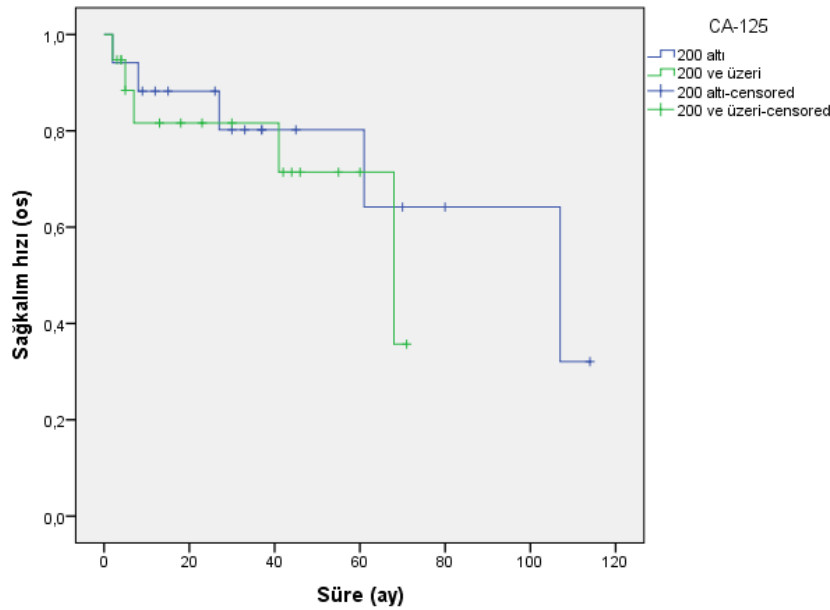
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Biyokimyasal tetkiklerde hastaların serum CA125 değeri ortalaması  $720,4 \pm 2456,4$  U/ml, ortancası 228 (min:10-maks:15053) U/ml olarak ölçüldü. Hastaların %86,5'inde (n=32) CA125 değerlerinin cut-off değeri olan 35 U/ml üzerinde olduğu, %13,5'inde (n=5) normal sınırlarda olduğu saptandı. Giriş serum CA125 değeri hastaların %48,6'sında (n=18) 200 U/ml'nin altında, hastaların %51,4'ünde (n=19) ise 200 U/ml ve üzerinde olduğu tespit edildi (Tablo 3).

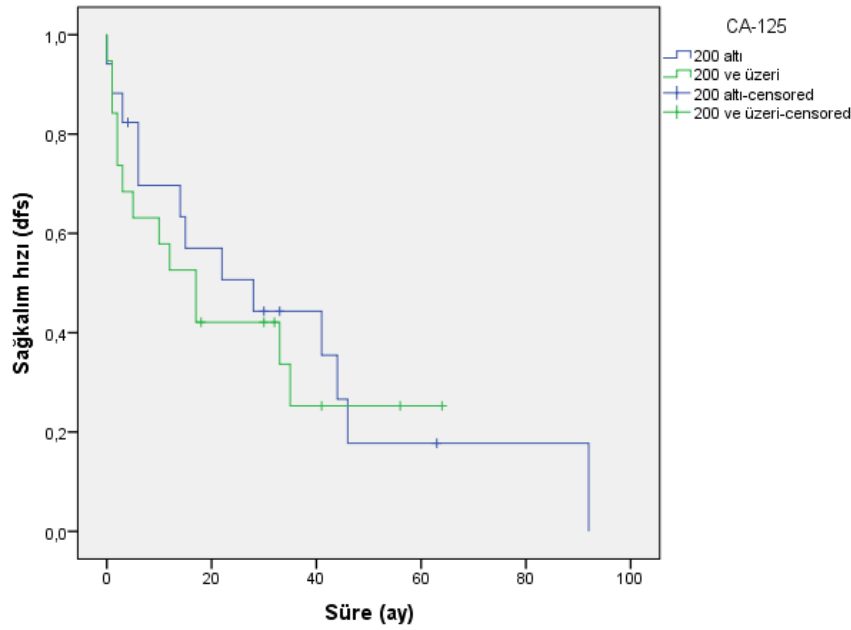
**Tablo 3. OCS Hastalarının Serum CA125 Düzeyi**

(n=37)	$\bar{X} \pm S$	Ortanca (min-max)
CA125 (U/mL)	$720,4 \pm 2456,4$	228 (10-15053)
<35		5 (13,5)
$\geq 35$		32 (86,5)
<200		18 (48,6)
$\geq 200$		19 (51,4)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi;  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma



**Şekil 5. OCS Hastalarının CA125 Değerlerine Göre Genel Sağkalım Hızları**



**Şekil 6 . OCS Hastalarının CA125 Değerlerine Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları**

Hastaların %45,9'unda (n=17) bilateralite gözlemlendi. Hastaların %27,8'inde (n=10) apendiks tutulumu, %66,7'sinde (n=24) omental tutulum, %25'inde (n=9) diyafragma tutulumu, %8,3'ünde (n=3) dalak tutulumu ve hastaların %58,3'ünde (n=21) sitoloji pozitifliği saptandı (**Tablo 4**).

**Tablo 4. OCS Hastalarının Patoloji Bulguları**

(n=37)	n (%)
Bilateralite	17 (45,9)
Apendiks tutulumu	10 (27,8)
Omental tutulum	24 (66,7)
Diyafragma tutulumu	9 (25,0)
Dalak tutulumu	3 (8,3)
Sitoloji	21 (58,3)

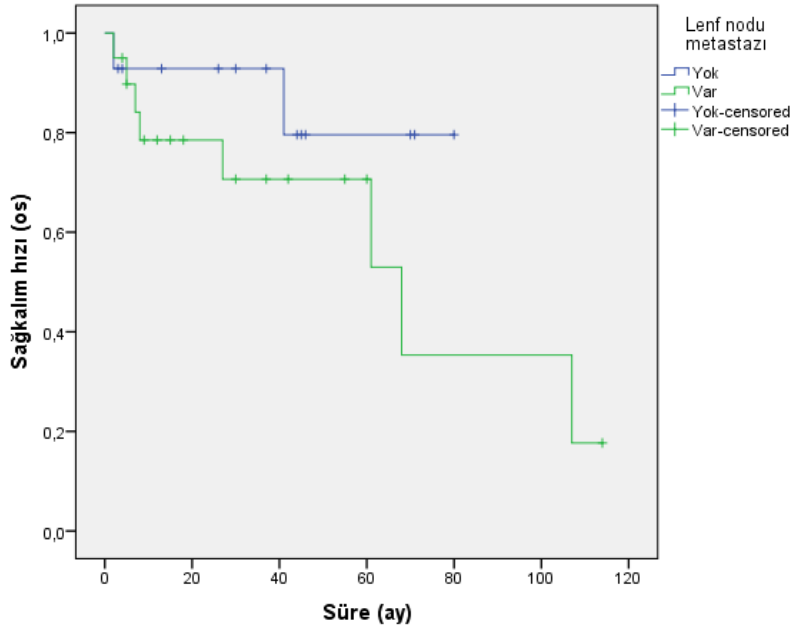
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Hastaların total lenf nodu sayısı ortalaması  $54,5 \pm 18,9$ , ortancası 54,5 (min:16-maks:91); pelvik lenf nodu sayısı ortalaması  $36,2 \pm 11,6$ , ortancası 37,5 (min:10-maks:61); paraaortik lenf nodu sayısı ortalaması  $18,2 \pm 8,9$ , ortancası 18,5 (min:4-maks:38) idi. Hastaların %62,1'inde (n=23) lenf nodu metastazı olduğu ve metastatik lenf nodu sayısı ortalaması  $6,7 \pm 8,0$  olarak saptandı. Hastaların %45,9'unda (n=17) paraaortik lenf nodu

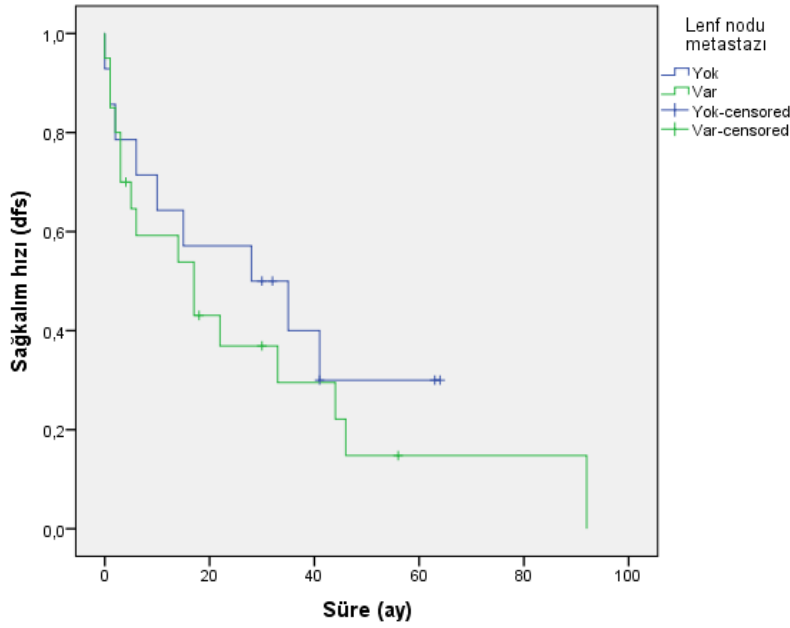
metastazı olduğu ve metastatik paraaortik lenf nodu sayısı ortalaması  $3,4\pm 2,5$  olarak saptandı. Hastaların %40,5'inde (n=15) pelvik lenf nodu metastazı olduğu ve metastatik pelvik lenf nodu sayısı ortalaması  $5,2\pm 6,4$  olarak saptandı. Hastaların tümör çapı ortalaması  $13,8\pm 5,9$  cm olarak tespit edildi (**Tablo 5**).

**Tablo 5. OCS Hastalarının Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı ve Tümör Çapı Bulguları**

(n=37)	Ortanca (min-max)	$\bar{X}\pm S$
<b>Total lenf nodu sayısı</b>	54,5 (16-91)	<b>54,5±18,9</b>
<b>Pelvik lenf nodu sayısı</b>	37,5 (10-61)	<b>36,2±11,6</b>
<b>Paraaortik lenf nodu sayısı</b>	18,5 (4-38)	<b>18,2±8,9</b>
<b>Lenf nodu metastazı</b>		
Yok, n (%)	<b>14 (37,8)</b>	
Var, n (%)	<b>23 (62,1)</b>	
<b>Metastatik lenf nodu sayısı</b>	5 (1-37)	<b>6,7±8,0</b>
<b>Paraaortik lenf nodu metastazı</b>		
Yok, n (%)	<b>20 (54,0)</b>	
Var, n (%)	<b>17 (45,9)</b>	
<b>Metastatik paraaortik lenf nodu</b>	3 (1-10)	<b>3,4±2,5</b>
<b>Pelvik lenf nodu metastazı</b>		
Yok, n (%)	<b>22 (59,4)</b>	
Var, n (%)	<b>15 (40,5)</b>	
<b>Metastatik pelvik lenf nodu sayısı</b>	3 (1-27)	<b>5,2±6,4</b>
<b>Tümör çapı (cm) (n=37)</b>	13 (4-30)	<b>13,8±5,9</b>
<b><math>\bar{X}</math>: Ortalama; S: Standart sapma</b>		



Şekil 7 . OCS Hastalarının Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Genel Sağkalım Hızları



**Tablo 6. OCS Hastalarında Sitoredüksiyon Durumu**

	n (%)
<b>Sekonder Sitoredüksiyon (n=37)</b>	
Yok	25 (67,5)
Var	12 (32,4)
<b>Tersiyer Sitoredüksiyon (n=37)</b>	
Yok	30 (81,0)
Var	7 (18,9)
<b>Sitoredüksiyon Derecesi (n=37)</b>	
Maksimal	27 (72,9)
Optimal	10 (27,0)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Hastaların %69,4'ünün (n=25) evre IIIB olduğu, %13,9'unun (n=5) evre IIIC, %11,1'inin evre IIIA ve %2,8'inin (n=1) evre II ve %2,8'inin (n=1) evre IV olduğu tespit edildi (**Tablo 7**).

**Tablo 7. OCS Hastalarında Cerrahi Evreleme Sonuçları**

(n=37)	n (%)
<b>Cerrahi Evre</b>	
II	1 (2,8)
IIIA	4 (11,1)
IIIB	25 (69,4)
IIIC	5 (13,9)
IV	1 (2,8)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Araştırma kapsamında incelenen OCS hastalarının %91,8'i (n=34) adjuvan tedavi almıştı. Adjuvan tedavi almayan 3 hasta postoperatif erken dönemde gelişen komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi (**Tablo 8**).

**Tablo 8. OCS Hastalarında Postoperatif Tedavi Süreci**

(n=37)	n (%)
<b>Adjuvan Tedavi</b>	
Almamış	3 (8,1)
Almış	34 (91,8)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Hastaların %37,8'inde (n=14) cerrahi komplikasyon saptandı. Bu komplikasyonların neler olduğuna bakılacak olursa; komplikasyon saptanan 14 hastanın %21,4'ünde (n=3) kanama, %14,3'ünde (n=2) damar yaralanması, sekonder sütürasyon gereksinimi ve barsak yaralanması tespit edildi. Ayrıca birer hastada (%7,1) derin ven trombozu, pulmoner emboli, evisserasyon, mesane yaralanması ve sinir yaralanması gelişti (**Tablo 9**).

**Tablo 9. OCS Hastalarında Saptanan Komplikasyonlar**

(n=37)	n (%)
<b>Komplikasyon saptanma durumu</b>	
Saptanmamış	23 (62,2)
Saptanmış	14 (37,8)
<b>Saptanan komplikasyonlar (n=14)</b>	
Kanama	3 (21,4)
Damar yaralanması	2 (14,3)
Sekonder suture	2 (14,3)
Barsak yaralanması	2 (14,3)
Derin ven trombozu	1 (7,1)
Pulmoner emboli	1 (7,1)
Evisserasyon	1 (7,1)
Mesane yaralanması	1 (7,1)
Sinir pleksus yaralanması	1 (7,1)

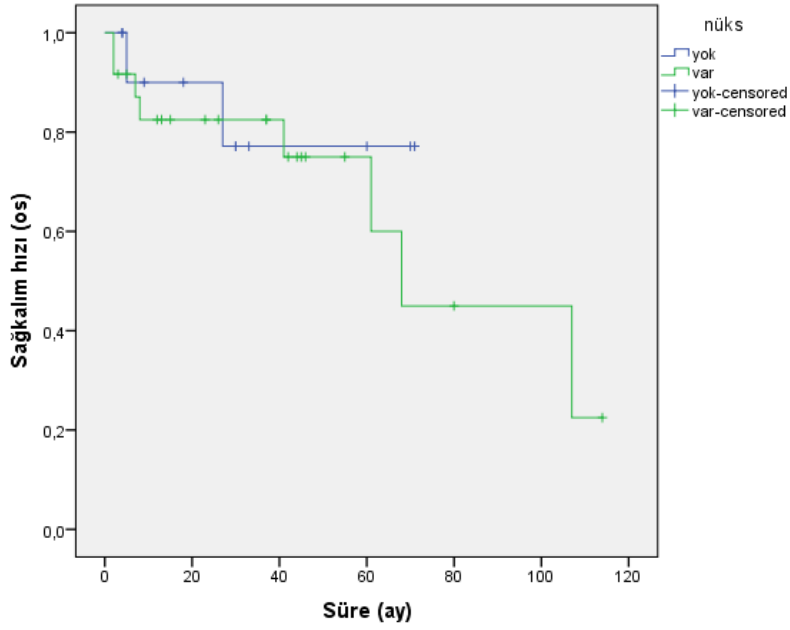
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Araştırma kapsamında incelenen OCS hastalarının %27,8'si (n=10) exitus olurken son kontrol tarihinde hastaların %44,4'ü (n=16) hastalıklı, %27,8'i (n=10) ise hastaliksız sağ idi. Ayrıca hastaların %66,7'sinde (n=24) nüks; %13,5'inde (n=5) ise progresif hastalık geliştiği belirlendi (**Tablo 10**).

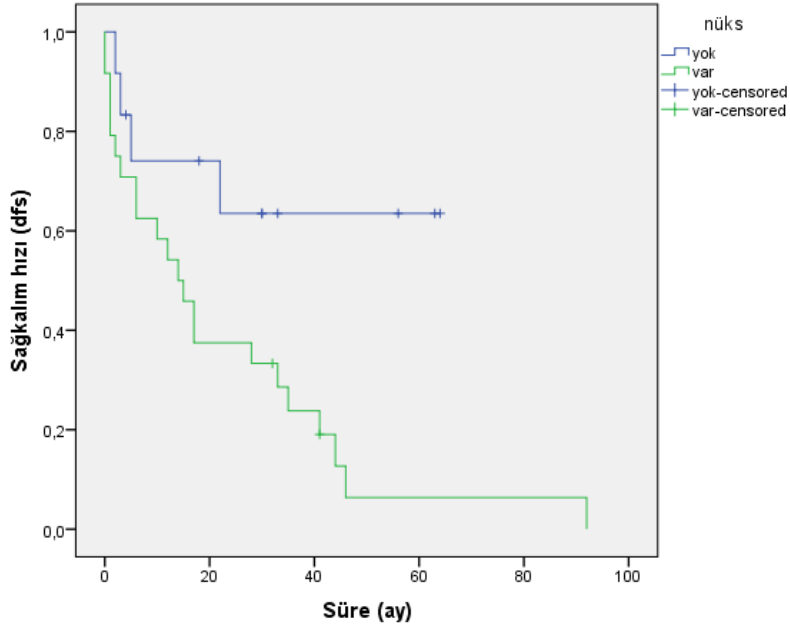
**Tablo 10. OCS Hastalarının Akıbetlerine Ait Bulgular**

(n=37)	n (%)
<b>Akıbet</b>	
Hastaliksız sağ	10 (27,8)
Hastalıklı sağ	17 (44,4)
Exitus	10 (27,8)
<b>Nüks varlığı</b>	
	24 (66,7)
<b>Progresif hastalık varlığı</b>	
	5 (13,5)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi



Şekil 9 . OCS Hastalarının Nüks Varlığına Göre Genel Sağkalım Hızları



Şekil 10 . OCS Hastaların Nüks Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları

OCS hastalarında *hastalıklı sağkalım süresine (DFS) etki eden faktörlerin* univaryant analizinde menopozal durum, serum CA125 değerleri, assit varlığı, lenf nodu metastazı varlığı, paraaortik lenf nodu metastazı varlığı, pelvik lenf nodu metastazı varlığı,

sekonder sitoredüksiyon durumu ve komplikasyon gelişme durumunun DFS üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 11**).

**Genel sağkalım süresine (OS) etki eden faktörler** incelendiğinde, menopozal durum, serum CA125 değerleri, assit varlığı, lenf nodu metastazı varlığı, pelvik lenf nodu metastazı varlığı, sekonder sitoredüksiyon durumu ve komplikasyon durumunun OS'ni etkilemediği saptandı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 11**).

Diğer taraftan paraaortik lenf nodu metastazı olanların ortanca genel sağkalım süresi 55,4 (95% CI: 31,3-79,5) ay; olmayanların ise 99,1 (95% CI: 79,9-118,3) ay olarak saptandı. Paraaortik lenf nodu metastazı olanların ortanca genel sağkalım süresi olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,028$ ) (**Tablo 11**).

**Tablo 11. OCS Hastalarının Hastalısız ve Genel Sağkalım Sürelerini Etkileyen Faktörler**

	Hastalısız Sağkalım			Genel Sağkalım		
	(95% CI) ay	5 yıl (%)	p	(95% CI) ay	5 yıl (%)	p
<b>Genel değerler (n=37)</b>	17(1,3-32,6)	20,2		107(58,3-155,6)	64,3	
<b>Menopozal Durum (n=37)</b>						
Postmenopoz	17(6,9-27,0)	13,0	0,398	74,1(53,6-94,6)	59,6	0,922
Premenopoz	33(0-102,2)	42,9		52(29,7-74,2)	71,4	
<b>CA125 (IU/mL) (n=37)</b>						
<200	28(3-52,9)	17,7	0,703	83,4(60,8-106)	50,5	0,520
≥200	17(7,1-26,8)	25,3		54,7(41,8-67,5)	53,8	
<b>Assit Varlığı (n=37)</b>						
Yok	44(28,5-59,4)	32,8	0,013	88,1(66,0-110,1)	69,4	0,217
Var	10(1,9-18,0)	17,8		52,6(39,8-65,4)	68,1	
<b>Lenf nodu metastazı(n=37)</b>						
Yok	28(0-58,5)	30,0	0,456	69,2(55,7-82,8)	79,6	0,190
Var	17(1,8-32,1)	14,8		65,1(41,9-88,3)	53,0	
<b>Paraaortik lenf nodu metastazı (n=37)</b>						
Yok	15(0-52,4)	19,8	0,892	99,1(79,9-118,3)	82,6	<b>0,028</b>
Var	17(7,6-26,3)	19,9		55,4(31,3-79,5)	43,9	
<b>Pelvik lenf nodu metastazı (n=37)</b>						
Yok	35(2,7-67,2)	27,9	0,171	87,3(65,1-109,6)	68,2	0,184
Var	14(0-29,7)	9,9		60,3(31,2-89,4)	61,5	
<b>Sekonder Sitoredüksiyon(n=37)</b>						
Yok	28(6,9-49)	32,1	0,350	59,2(45,3-73,2)	66,4	0,692
Var	14(8,9-19)	8,3		80,3(55,5-105,1)	68,8	
<b>Komplikasyon (n=37)</b>						
Saptanmamış	33(8,2-57,7)	24,5	0,348	62,9(50,3-75,4)	58,4	0,532
Saptanmış	17(0-36,4)	13,0		71,0(41,8-100,2)	46,2	

OCS hastalarının univaryant analizinde bilateralite, apendiks tutulumu, omental tutulum, diyafragma tutulumu ve sitoloji durumlarına göre **hastalısız sağkalım süreleri**

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 12**). Diğer taraftan; dalak tutulumu olanların *hastaliksız sağkalım süresi*, olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,002$ ).

OCS hastalarının bilateralite, apendiks tutulumu, omental tutulum, diyafragma tutulumu ve sitoloji durumlarına göre *genel sağkalım süreleri* arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 12**). Aynı şekilde; dalak tutulumu olanların *genel sağkalım süresi* olmayanlardan daha düşük bulundu ( $p=0,001$ ) (**Tablo 12**).

**Tablo 12. OCS Hastalarının Yayılım Özellikleri**

	Hastaliksız Sağkalım			Genel Sağkalım		
	(95% CI) ay	5 yıl (%)	p	(95% CI) ay	5 yıl (%)	P
<b>Bilateralite (n=37)</b>						
Yok	28(0-61,1)	24,8	0,261	91,7(69,5-113,8)	69,1	0,075
Var	14(4,8-23,19)	12,5		60,4(32,9-88)	61,7	
<b>Apendiks tutulumu (n=37)</b>						
Yok	17(0-36,1)	16,9	0,577	77,7(58,5-96,9)	63,9	0,887
Var	17(14,4-45,8)	45,7		48(33,3-62,6)	41,5	
<b>Omental tutulum(n=37)</b>						
Yok	15(0-39,6)	26,7	0,771	57,2(43,2-71,1)	55,6	0,921
Var	17(4,6-29,3)	16,8		77,3(55,7-98,9)	71,9	
<b>Diafram tutulumu (n=37)</b>						
Yok	17(3,7-30,2)	26,7	0,460	76,6(56,6-96,6)	64,9	0,885
Var	33(0,8-65,1)	0,0		64,4(45,5-83,2)	71,1	
<b>Dalak tutulumu (n=37)</b>						
Yok	9,2(9,8-46,1)	22,1	<b>0,002</b>	81,9(64,2-99,5)	68,5	<b>0,001</b>
Var	2(0,4-3,6)	0,0		6,3(4,8-7,8)	0,0	
<b>Sitoloji (n=37)</b>						
Negatif	44(23,3-64,6)	26,9	0,070	92,2(67,4-116,9)	64,3	0,088
Pozitif	14(6,5-21,4)	14,3		67,0(42,4-91,5)	45,2	

OCS hastalarının second-line kemoterapi alması ve sarkomatöz komponent durumlarına göre hastaliksız ve genel sağkalım süreleri arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 13**).

**Tablo 13. OCS Hastalarının Second-line Kemoterapi ve Histopatolojik Özellikleri**

		Hastaliksız Sağkalım			Genel Sağkalım		
		(95% CI) ay	5 yıl (%)	p	(95% CI) ay	5 yıl (%)	p
<b>Second-line</b>	<b>Kemoterapi</b>						
(n=37)							
Yok		41,3(22,4-60)	36,3	0,292	83,6(61-106,3)	75,3	0,671
Var		21(12-30,1)	0		64,3(39,2-89,4)	71,4	
<b>Sarkomatöz</b>	<b>komponent</b>						
(n=13)							
Homolog		48(27,2-68,7)	50,0		-	-	0,391
Heterolog		38(12,7-63,2)	30,0		-	53,9	

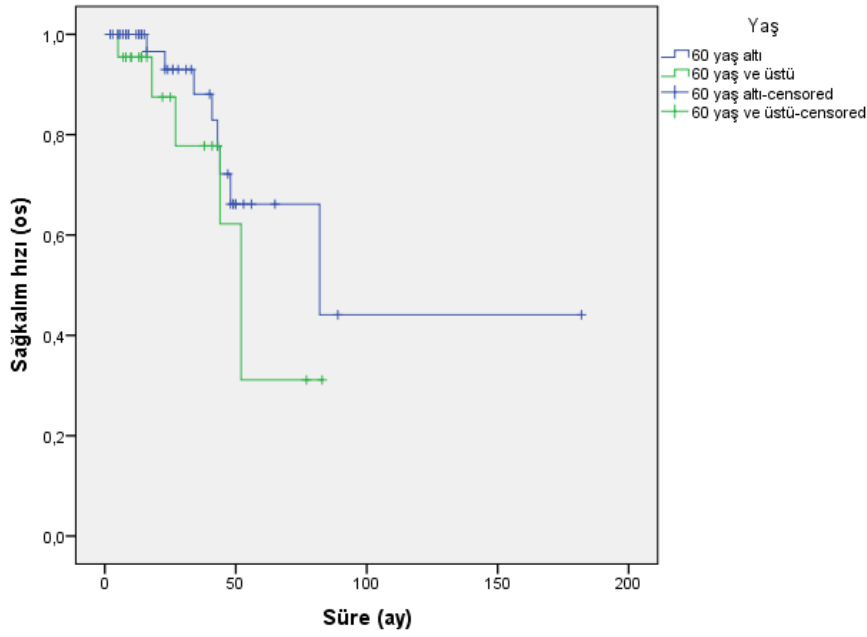
## 4.2. HGSC Grubu

Çalışmaya dahil edilen 72 HGSC hastasının yaş ortalaması  $58,4 \pm 11,5$  yıl, ortancası ise 56 (min:39-maks:87) yıl olarak saptandı. Hastaların %65,3'ü (n=47) 60 yaşın altında iken, %34,7'si (n=25) 60 yaş ve üstündeydi (**Tablo 14**).

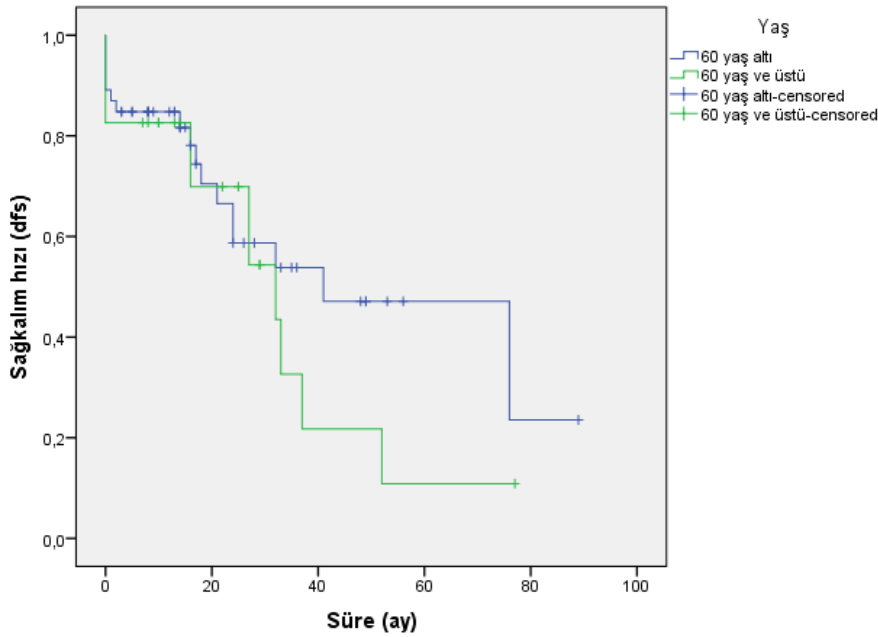
**Tablo 14. HGSC Hastalarında Yaş Dağılımı**

(n=72)	$\bar{X} \pm S$	Ortanca (min-max)
<b>Yaş (yıl)</b>	$58,4 \pm 11,5$	56 (39-87)
<60 yaş, n (%)		47 (65,3)
$\geq 60$ yaş, n (%)		25 (34,7)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma



**Şekil 11 . HGSC Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Genel Sağkalım Hızları**



**Şekil 12 . HGSC Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları**

HGSC hastalarının %9,7'si (n=7) nullipar, %15,3'ü (n=11) primipar ve %75'i (n=54) multipardı. Menopozal duruma bakıldığında hastaların %40,3'ünün (n=29) postmenopozal dönemde, %59,7'sinin (n=43) ise premenopozal dönemde oldukları tespit edildi. Tanı anında ultrasonografik incelemede hastaların %61,1'inde (n=44) assit saptandı. Hastaların başvuru

anındaki semptomlarına bakıldığında, %30,5'inin (n=22) karında şişlik, %18'inin (n=13) kasık ağrısı, %15,2'sinin (n=11) ise pelvik ağrısı olduğu tespit edildi (**Tablo 15**).

**Tablo 15. HGSC Hastalarının Klinik Özellikleri**

(n=72)	n (%)
<b>Parite</b>	
Nullipar	7 (9,7)
Primipar	11 (15,3)
Multipar	54 (75,0)
<b>Menopozal Durum</b>	
Postmenopoz	29 (40,3)
Premenopoz	43 (59,7)
<b>Assit Varlığı</b>	44 (61,1)
<b>Semptom*</b>	
Karında şişlik	22 (30,5)
Kasık ağrısı	13 (18,0)
Pelvik ağrı	11 (15,2)
Asemptomatik	9 (12,5)
Kabızlık	7 (9,7)
Halsizlik	5 (6,9)
Karın ağrısı	3 (4,1)
Postmenopozal kanama	2 (2,7)
Vajinal kanama	2 (2,7)
Sağ yan ağrısı	1 (1,3)

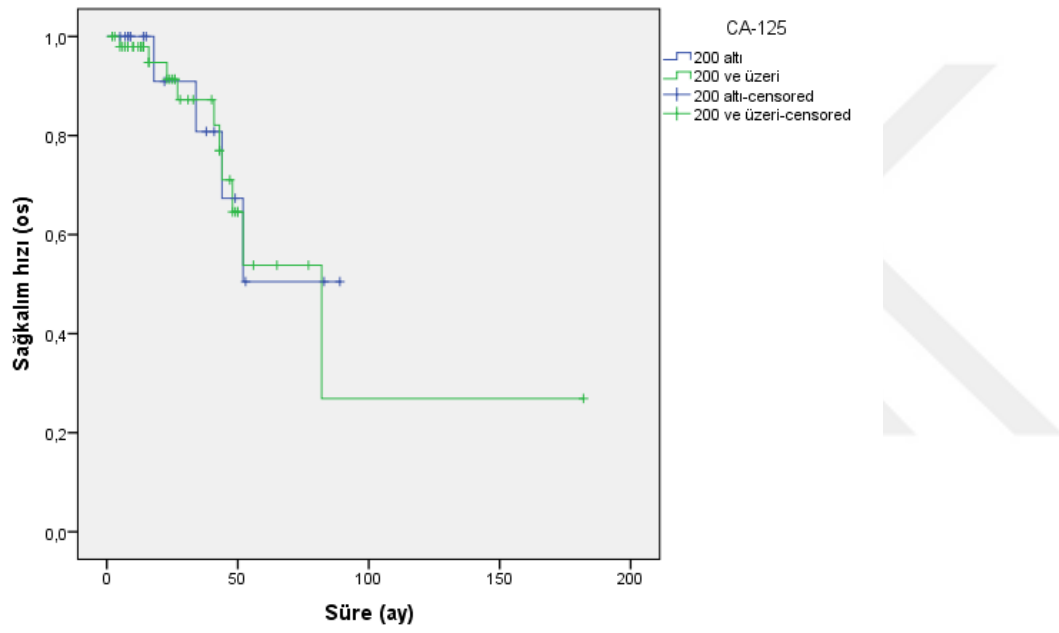
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi\*:Birden fazla semptomu olan hastalar mevcuttur, yüzdeler hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır

Biyokimyasal tetkiklerde, hastaların serum CA125 değeri ortalaması 2135,5±6349,0 U/ml, ortancası 599,5 U/ml (min:7-maks:49995U/ml) olarak ölçüldü. Hastaların %91,7'sinde (n=66) giriş serum CA125 değerlerinin cut-off değer olan 35 U/ml'nin üzerinde olduğu, %8,3'ünün (n=6) ise normal sınırlarda olduğu saptandı. Giriş serum CA125 değeri hastaların %25'inde (n=18) 200 U/ml'nin altında, %75'inde (n=54) 200 U/ml ve üzerindedi (**Tablo 16**).

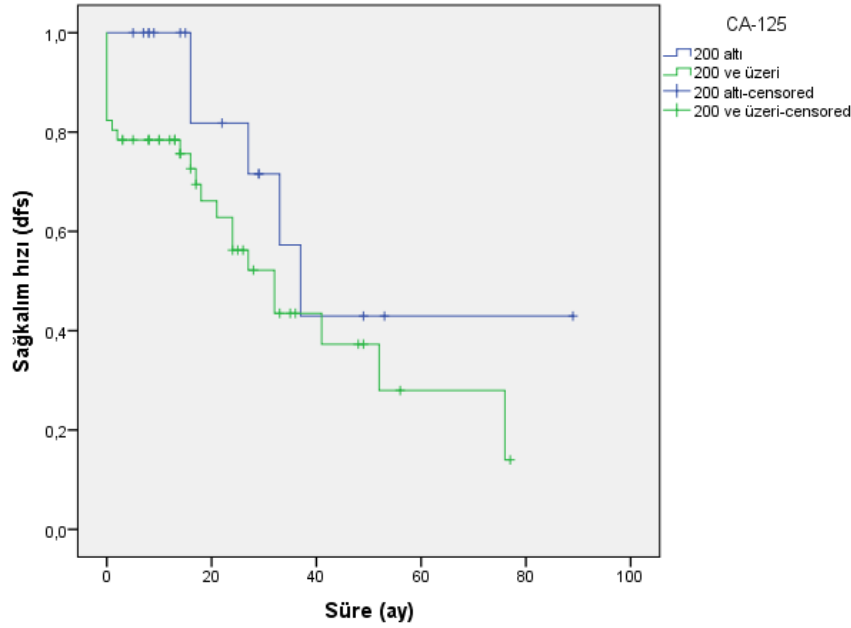
**Tablo 16. HGSC Hastalarının Serum CA125 Düzeyi**

(n=72)	$\bar{X}\pm S$	Ortanca (min-max)
<b>CA125 (IU/mL)</b>	2135,5±6349,0	599,5 (7-49995)
<35		6 (8,3)
≥35		66 (91,7)
<200		18 (25,0)
≥200		54 (75,0)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi;  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma



**Şekil 13 . HGSC Hastalarının CA125 Değerlerine Göre Genel Sağkalım Hızları**



**Şekil 14 . HGSC Hastalarının CA125 Değerlerine Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları**

Hastaların patoloji tiplerine bakıldığında %91,7'sinin (n=66) seröz, %4,2'sinin (n=3) seröz papiller, %1,4'ünün (n=1) ise seröz+endometrioid, seröz+matur kistik teratom ve tubal seröz karsinom olduğu tespit edildi (**Tablo 17**).

**Tablo 17. HGSC Hastalarının Histopatolojik Subtip Bulguları**

(n=72)	n (%)
Seröz	66 (91,7)
Seröz papiller	3 (4,2)
Seröz + endometrioid	1 (1,4)
Seröz + matur kistik teratom	1 (1,4)
Tubal seröz karsinom	1 (1,4)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Hastaların %76,1'inde (n=54) bilateralite gözlenirken; %37,5'inde (n=27) apendiks tutulumu, %75'inde (n=54) omental tutulum, %83,3'ünde peritoneal tutulum ve %75'inde (n=54) sitoloji pozitifliği saptandı (**Tablo 18**).

**Tablo 18. HGSC Hastalarının Patoloji Bulguları**

(n=72)	n (%)
Bilateralite	54 (76,1)
Apendiks tutulumu	27 (37,5)
Omental tutulum	54 (75,0)
Peritoneal tutulumu	60 (83,3)
Sitoloji	54 (75,0)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Hastaların lenf nodu sayısı ortalaması  $60,5 \pm 24,0$ , ortancası 55 (min:4-maks:153); pelvik lenf nodu sayısı ortalaması  $38,9 \pm 15,0$ , ortancası 37 (min:4-maks:75); paraaortik lenf nodu sayısı ortalaması  $21,9 \pm 13,7$ , ortancası 18 (min:1-maks:78) idi. Hastaların %65,3'ünde (n=47) lenf nodu metastazı olduğu ve metastatik lenf nodu sayısı ortalamasının  $15,9 \pm 15,4$  olduğu saptandı (**Tablo 19**).

İncelenen hastaların %61,1'inde (n=44) paraaortik lenf nodu metastazı olduğu ve metastatik paraaortik lenf nodu sayısı ortalamasının  $8,5 \pm 8,5$  olduğu saptandı (**Tablo 19**). Hastaların %54,2'sinde (n=39) pelvik lenf nodu metastazı olduğu ve metastatik pelvik lenf nodu sayısı ortalamasının  $9,8 \pm 9,5$  olduğu saptandı (**Tablo 19**). Hastaların tümör çapı ortalaması  $14,5 \pm 8,4$  cm olarak tespit edildi (**Tablo 19**).

**Tablo 19. HGSC Hastalarında Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı ve Tümör Çapı Bulguları**

(n=72)	Ortanca (min-max)	$\bar{X} \pm S$
<b>Total lenf nodu sayısı</b>	55 (4-153)	<b>60,5±24,0</b>
<b>Pelvik lenf nodu sayısı</b>	37 (4-75)	<b>38,9±15,0</b>
<b>Paraaortik lenf nodu sayısı</b>	18 (1-78)	<b>21,9±13,7</b>
<b>Lenf nodu metastazı</b>		
Yok, n (%)	<b>25 (34,7)</b>	
Var, n (%)	<b>47 (65,3)</b>	
<b>Metastatik lenf nodu sayısı</b>	11 (1-62)	<b>15,9±15,4</b>
<b>Paraaortik lenf nodu metastazı</b>		
Yok, n (%)	<b>28 (38,9)</b>	
Var, n (%)	<b>44 (61,1)</b>	
<b>Metastatik paraaortik lenf nodu sayısı</b>	5,5 (1-36)	<b>8,5±8,5</b>
<b>Pelvik lenf nodu metastazı</b>		
Yok, n (%)	<b>33 (45,8)</b>	
Var, n (%)	<b>39 (54,2)</b>	
<b>Metastatik pelvik lenf nodu sayısı</b>	7 (1-35)	<b>9,8±9,5</b>
<b>Tümör çapı (cm)(n=72)</b>	12 (3-51)	<b>14,5±8,4</b>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma



maksimal, %31,9'unun (n=23) optimal, %8,3'ünün (n=6) suboptimal ve %9,7'sinin (n=7) interval sitoredüksiyon olduğu tespit edildi (**Tablo 20**).

**Tablo 20. HGSC Hastalarında Sitoredüksiyon**

(n=72)	n (%)
<b>Sekonder Sitoredüksiyon (n=72)</b>	
Yok	57 (79,1)
Var	15 (20,8)
<b>Tersiyer Sitoredüksiyon (n=72)</b>	
Yok	66 (91,6)
Var	6 (8,3)
<b>Sitoredüksiyon Derecesi (n=72)</b>	
Maksimal	36 (50,0)
Optimal	23 (31,9)
Suboptimal	6 (8,3)
Interval	7 (9,7)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Hastaların cerrahi evrelemesine bakıldığında; %70,9'unun (n=51) evre IIIC, %8,3'ünün (n=6) evre IIIB ve %5,6'sının (n=4) evre IIIA1ii olduğu saptandı (**Tablo 21**).

**Tablo 21. HGSC Hastalarında Cerrahi Evreleme Sonuçları**

(n=72)	n (%)
<b>Cerrahi Evre</b>	
IIA	1 (1,4)
IIIB	3 (4,2)
IIIA1	3 (4,2)
IIIA1i	2 (2,8)
IIIA1ii	4 (5,6)
IIIB	6 (8,3)
IIIC	51 (70,9)
IVB	2 (2,8)

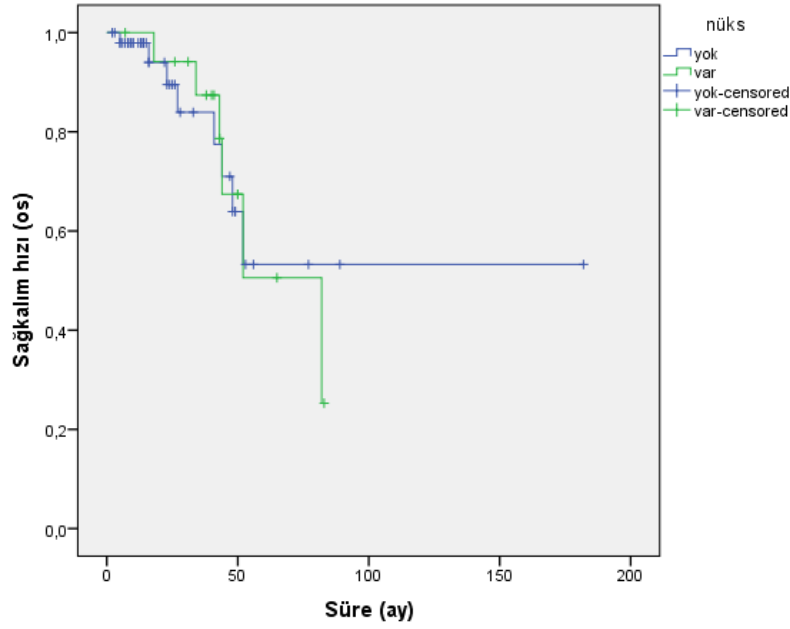
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Araştırmaya dahil edilen HGSC hastalarının %25'i (n=18) exitus olurken; %19,4'ü son kontrollerinde (n=14) hastalıkla, %55,6'sı (n=40) ise hastaliksız sağ idi. Ayrıca hastaların % 25'inde (n=18) nüks, %20'sinde ise (n=14) progresif hastalık gelişti (**Tablo 22**).

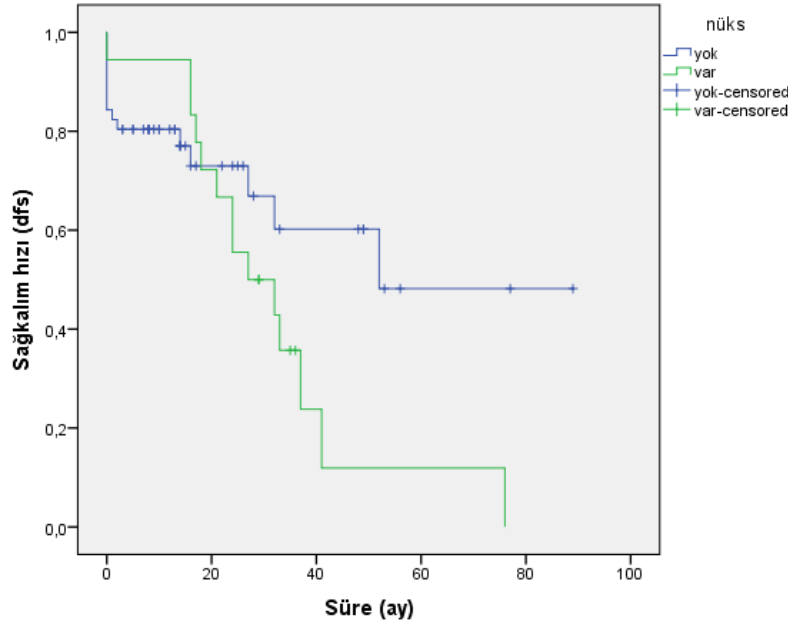
**Tablo 22. HGSC Hastalarının Akıbetlerine Ait Bulgular**

(n=72)	n (%)
<b>Akıbet</b>	
Hastalısız sağ	40 (55,6)
Hastalıklı sağ	14 (19,4)
Exitus	18 (25,0)
<b>Nüks varlığı</b>	
	18 (25,0)
<b>Progresif hastalık varlığı</b>	
	14 (20,0)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi



**Şekil 17 . HGSC Hastalarının Nüks Varlığına Göre Genel Sağkalım Hızları**



Şekil 18 . HGSC Hastalarının Nüks Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Hızları

HGSC hastalarının univaryant analizinde menopozal durum, CA125 değerleri, assit varlığı, sekonder sitoredüksiyon durumu, komplikasyon durumu ve adjuvan tedavi durumlarına göre *hastaliksız sağkalım süreleri* arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 23**). Hastalardan lenf nodu metastazı, paraaortik lenf nodu metastazı ve pelvik lenf nodu metastazı olanların *hastaliksız sağkalım süreleri*, olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,019$ ,  $p=0,015$ ,  $p=0,018$ ) (**Tablo 23**).

Hastaların menopozal durum, CA125 değerleri, assit varlığı, lenf nodu metastazı varlığı, paraaortik lenf nodu metastazı varlığı, pelvik lenf nodu metastazı varlığı, sekonder sitoredüksiyon durumu, komplikasyon durumu ve adjuvan tedavi durumlarına göre *genel sağkalım süreleri* arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 23**).

**Tablo 23. HGSC Hastalarının Hastaliksız ve Genel Sağkalım Sürelerini Etkileyen Faktörler**

(n=72)	Hastaliksız Sağkalım			Genel Sağkalım		
	(95% CI) ay	5 yıl (%)	p	(95% CI) ay	5 yıl (%)	p
<b>Genel değerler</b>	33(21,9-44)	32,1		82(46,3-117,6)	52,1	
<b>Menopozal Durum</b>						
Postmenopoz	33(21,9-44,0)	28,9	0,997	79,5(41,1-117,7)	43,0	0,244
Premenopoz	32(10,6-53,3)	39,6		74,8(62,387,3)	73,6	
<b>CA125 (IU/mL)</b>						
<200	37(27,2-46,7)	43,0	0,127	64,7(46,8-82,5)	50,5	0,773
≥200	32(20,7-43,2)	28,0		89,1(45,2-133)	53,8	
<b>Assit Varlığı</b>						
Yok	37(29,6-44,3)	41,0	0,136	69,1(55,2-83,0)	58,9	0,334
Var	27(15,9-38,0)	24,5		81,5(39,4-123,5)	45,5	
<b>Lenf nodu metastazı</b>						
Yok	41 (23,7-58,2)	31,2	<b>0,019</b>	52 (33,9-70,0)	45,0	0,305
Var	24 (14,3-33,6)	33,9		82 (21,6-142,3)	55,7	
<b>Paraaortik lenf nodu metastazı</b>						
Yok	41(24,8-57,1)	33,3	<b>0,015</b>	67,1(49,5-84,7)	45,5	0,212
Var	24(14,6-33,3)	31,5		95,1(57,1-133,1)	53,4	
<b>Pelvik lenf nodu metastazı</b>						
Yok	41(30,0-51,9)	28,4	<b>0,018</b>	63,1(46,7-79,5)	37,9	0,446
Var	24(13,8-34,1)	32,9		99,6(59,8-139,4)	58,0	
<b>Sekonder Sitoredüksiyon</b>						
Yok	37(23,2-50,7)	33,3	0,079	127,5(91,8-163,2)	62,4	0,202
Var	24(10,7-37,2)	32,4		56,5(41,7-71,2)	36,0	
<b>Komplikasyon</b>						
Saptanmamış	37(20,4-53,5)	32,7	0,388	113,6(80,2-147,0)	52,3	0,646
Saptanmış	32(18,0-45,9)	32,9		66,5(50,2-82,7)	63,5	
<b>Adjuvan Tedavi</b>						
Almamış	27(0-57,7)	35,5	0,971	44(29,3-58,6)	31,5	0,050
Almış	33(23,8-42,1)	26,7		82(25-138,9)	59,1	

HGSC hastalarının univaryant analizinde bilateralite, apendiks tutulumu, peritoneal tutulum durumlarına göre *hastaliksız sağkalım süreleri* arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 24). Diğer taraftan omental tutulumu olanların ve sitolojisi pozitif olanların *hastaliksız sağkalım süreleri*, olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,023$ ,  $p=0,040$ ) (Tablo 24).

Hastaların bilateralite, apendiks tutulumu, omental tutulum, peritoneal tutulum ve sitoloji durumlarına göre *genel sağkalım süreleri* arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24. HGSC Hastalarının Yayılım Özellikleri**

(n=72)	Progresyonsuz Sağkalım			Genel Sağkalım		
	(95% CI) ay	5 yıl (%)	p	(95% CI) ay	5 yıl (%)	p
<b>Bilateralite</b>						
Yok	37(16,1-57,8)	32,4	0,359	67,9(49,7-86,1)	53,3	0,533
Var	32(23,6-40,3)	36,0		94,2(47,7-140,7)	60,5	
<b>Apendiks tutulumu</b>						
Yok	33(19,1-46,8)	25,4	0,179	100,2(60,7-139,6)	41,5	0,933
Var	24(2,9-45)	35,4		65,3(51,8-78,9)	67,4	
<b>Omental tutulum</b>						
Yok	52(15,2-88,7)	42,4	<b>0,023</b>	65,1(48,3-81,9)	46,8	0,632
Var	27(17,1-36,8)	29,1		93,4(46,9-139,8)	60,1	
<b>Peritoneal tutulum</b>						
Yok	32,5(25,6-39,4)	0,0	0,348	44(7,1-80,8)	42,9	0,942
Var	41,7(30,5-52,8)	32,7		82(48,4-115,5)	52,0	
<b>Sitoloji</b>						
Negatif	64,4(45,1-83,7)	63,6	<b>0,040</b>	65,9(48,0-83,7)	59,7	0,879
Pozitif	35,2(25,3-45,0)	23,7		85,8(44,8-126,8)	48,4	

### 4.3. OCS Grubu ve HGSC Grubunun Karşılaştırılması

Araştırma kapsamına alınan hastaların toplamından OCS grubunun %56,8'i 60 yaş ve üzerinde iken HGSC grubunun %34,7'si 60 yaş ve üzerindedir. OCS ve HGSC hastalarının yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,045). OCS grubunda olanlar içinde 60 yaş ve üzerinde olanların yüzdesi HGSC grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 25).

**Tablo 25. OCS ve HGSC Hastalarının Yaşlarının Karşılaştırılması**

Yaş (yıl)	OCS Grubu	HGSC Grubu	p
	n (%)	n (%)	
<60 yaş	16 (43,2)	47 (65,3)	<b>0,045</b>
≥60 yaş	21 (56,8)	25 (34,7)	
$\bar{X} \pm S$ (alt-üst)	61,3±10,2(40-83)	58,4±11,5(39-87)	0,092*

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma \*Mann Whitney U testi; n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

OCS ve HGSC hastaları arasında parite ve assit varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). OCS grubunun %80,6'sı postmenopozal dönemde iken,

HGSC grubunun %40,3'ü postmenopozal idi. OCS ve HGSC hastaları arasında menopoz durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). OCS grubunda postmenopozal dönemde olanların yüzdesi HGSC grubundan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 26**).

**Tablo 26.OCS ve HGSC Hastalarının Başvuru Özelliklerinin Karşılaştırılması**

	OCS Grubu	HGSC Grubu	P
	n (%)	n (%)	
<b>Parite</b>			
Nullipar	3 (8,1)	7 (9,7)	0,290
Primipar	2 (5,4)	11 (15,3)	
Multipar	32 (86,5)	54 (75,0)	
<b>Menopozal Durum</b>			
Postmenopoz	30 (81,1)	29 (40,3)	<0,001
Premenopoz	7 (18,9)	43 (59,7)	
<b>Assit Varlığı</b>	25 (67,6)	44 (61,1)	0,651

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

OCS grubunun %48,6'sının giriş serum CA125 düzeyi 200 U/ml'ün altında iken HGSC grubunun %25'inde bu değer 200 U/ml'ün altındaydı. OCS ve HGSC tanıli hastalar arasında CA125 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,023$ ). HGSC grubunda yer alan hastalar içinde serum CA125 değeri 200 U/ml ve üzerinde olanların yüzdesi OCS grubundan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 27**). Ayrıca OCS ve HGSC grupları arasında CA125 değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ). HGSC grubunun ortalama serum CA125 değeri OCS grubundan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 27**).

**Tablo 27.OCS ve HGSC Hastalarının Serum CA125 Düzeyinin Karşılaştırılması**

	OCS Grubu	HGSC Grubu	p
	n (%)	n (%)	
<b>CA125</b>			
<200	18 (48,6)	18 (25,0)	<b>0,023</b>
$\geq$ 200	19 (51,4)	54 (75,0)	
$\bar{X}\pm S$ (alt-üst)	720,4 $\pm$ 2456,4(10-15053)	2135,5 $\pm$ 6349,0(7-49995)	<b>0,001*</b>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma \*: Mann Whitney U testi; n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

OCS ve HGSC hastaları arasında total lenf nodu sayısı, pelvik lenf nodu sayısı, paraaortik lenf nodu sayısı, lenf nodu metastazı varlığı, paraaortik lenf nodu metastazı varlığı, pelvik lenf nodu metastazı varlığı, metastatik pelvik lenf nodu sayısı ve tümör çapı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 28**). HGSC grubunun metastatik lenf nodu sayısı ortalaması  $15,9\pm 15,4$  iken; OCS grubunun  $6,7\pm 8,0$ 'dı. HGSC grubunun metastatik lenf nodu sayısı ortalaması OCS grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,019$ ) (**Tablo 28**). HGSC grubunun metastatik paraaortik lenf nodu sayısı ortalaması  $8,5\pm 8,5$  iken; OCS grubunun  $3,4\pm 2,5$ 'ti. HGSC grubunun metastatik lenf nodu sayısı ortalaması OCS grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,036$ ) (**Tablo 28**).

**Tablo 28.**OCS ve HGSC Hastalarının Patoloji Bulguları ve Tümör Çapı Karşılaştırılması

	OCS Grubu	HGSC Grubu	p
	n (%)	n (%)	
<b>Total lenf nodu sayısı</b>	54,5±18,9(16-91)	60,5±24,0(4-153)	0,397*
<b>Pelvik lenf nodu sayısı</b>	36,2±11,6(10-91)	38,9±15,0(4-75)	0,697*
<b>Paraaortik lenf nodu sayısı</b>	18,2±8,9(4-38)	21,9±13,7(1-78)	0,445*
<b>Lenf nodu metastazı</b>			
Yok	14 (37,8)	25 (34,7)	0,669
Var	23 (62,1)	47 (65,3)	
<b>Metastatik lenf nodu sayısı</b>	6,7±8,0 (1-37)	15,9±15,4 (1-62)	<b>0,019</b>
<b>Paraaortik lenf nodu metastazı</b>			
Yok	20 (54,0)	28 (38,9)	0,249
Var	17 (45,9)	44 (61,1)	
<b>Metastatik paraaortik lenfnodu sayısı</b>	3,4±2,5 (1-10)	8,5±8,5 (1-36)	<b>0,036</b>
<b>Pelvik lenf nodu metastazı</b>			
Yok	22 (59,4)	33 (45,8)	0,334
Var	15 (40,5)	39 (54,2)	
<b>Metastatik pelvik lenf nodusayısı</b>	5,2±6,4(1-27)	9,8±9,5(1-35)	0,177*
<b>Tümör çapı (cm)</b>	13,8±5,9(4-30)	14,5±8,4(3-51)	0,774*

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma \*Mann Whitney U testi; n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

OCS grubunun bilateralite sıklığı %45,9 iken HGSC grubunun %76,1 idi. OCS ve HGSC grupları arasında bilateralite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

(p=0,004). HGSC grubunda bilateralite gösterenlerin yüzdesi OCS grubundan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 29**). OCS ve HGSC grupları arasında apendiks tutulumu, omental tutulum ve sitoloji pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (**Tablo 29**).

**Tablo 29.OCS ve HGSC Hastalarının Patoloji Bulguları Karşılaştırılması**

	OCS Grubu	HGSC Grubu	p
	n (%)	n (%)	
Bilateralite	17 (45,9)	54 (76,1)	<b>0,004</b>
Apendiks tutulumu	10 (27,8)	27 (37,5)	0,430
Omental tutulum	24 (66,7)	54 (75,0)	0,494
Sitoloji	21 (58,3)	54 (75,0)	0,121

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

OCS ve HGSC grupları arasında progresif hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (**Tablo 30**). OCS grubunda nüks sıklığı %66,7 iken HGSC grubunda %25'ti. OCS grubunun nüks sıklığı HGSC grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001) (**Tablo 30**).

**Tablo 30.OCS ve HGSC Hastalarının Progresyon-Nüks Durumlarının Karşılaştırılması**

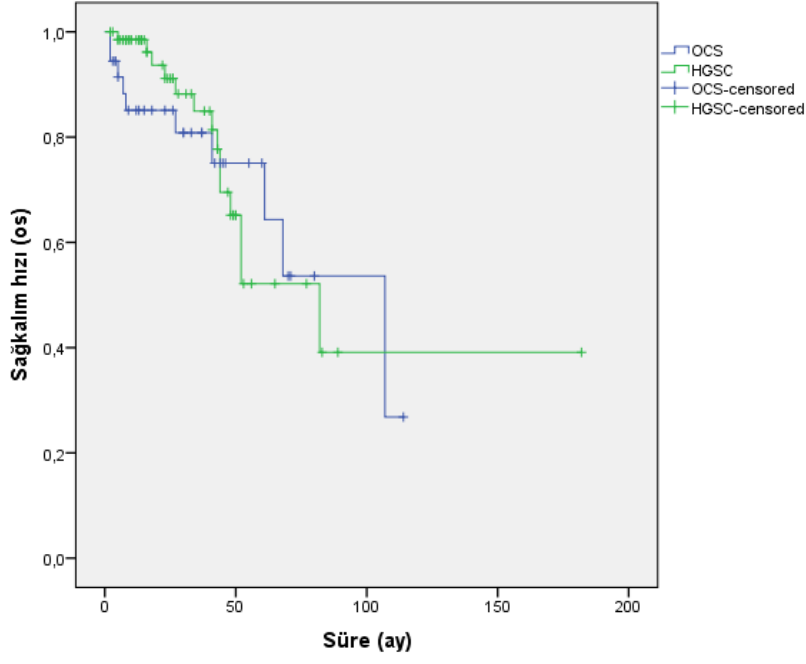
	OCS Grubu	HGSC Grubu	p
	n (%)	n (%)	
Progresif hastalık	5 (13,9)	14 (20,0)	0,610
Nüks	24 (66,7)	18 (25,0)	<b>&lt;0,001</b>

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

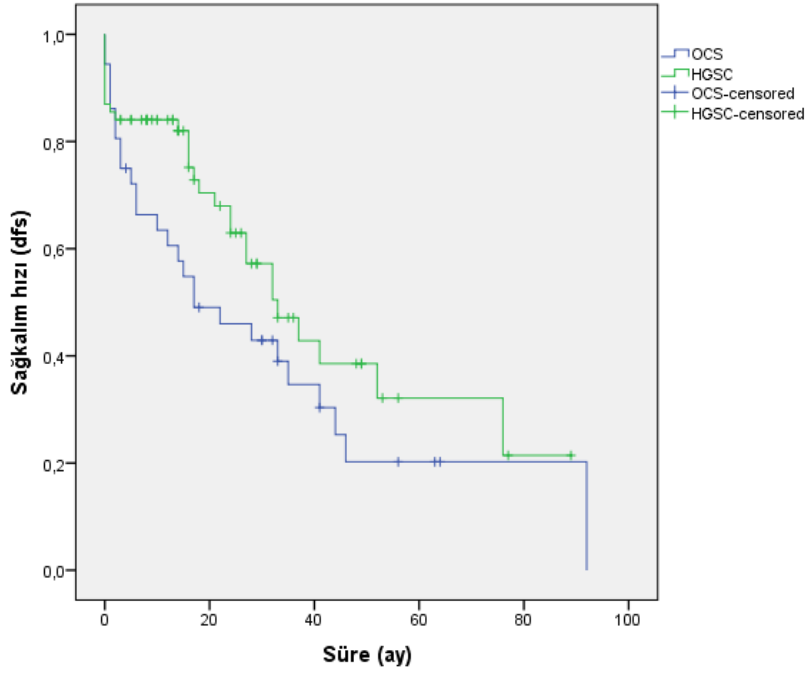
OCS ve HGSC grubunun *hastalısız sağkalım* ve *genel sağkalım süreleri* arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (**Tablo 31**).

**Tablo 31.OCS ve HGSC Hastalarının Sağkalım Karşılaştırılması**

5 yıllık	OCS Grubu (%)	HGSC Grubu (%)	p
Hastalısız Sağkalım	20,2	32,1	0,114
Genel Sağkalım	64,3	52,1	0,824



Şekil 19 . Tanı Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Hızları



Şekil 20 . Tanı Gruplarının Genel Sağkalım Hızları

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Over kanserleri, etkili tarama stratejilerinin eksikliği ve teşhislerinin genellikle ileri evrelerde konması nedeniyle halen en ölümcül jinekolojik malignitelere aittir. Mortalite hastalığın evresi ile son derece ilişkilidir. Over kanserlerinde erken evrede tanı aldığı ve organ sınırlı olduğu durumlarda 5 yıllık sağkalım %90'ı geçmektedir. Birleşik Devletler'de 2011 yılında yaklaşık olarak 22000 yeni over kanseri vakası tanı almış ve bunların da 15500 tanesi ölümlerle sonuçlanmıştır. Over kanseri, her ne kadar kadınlarda kanser nedenleri arasında dokuzuncu sırada olsa da kansere bağlı ölümler sıralamasında beşinciliğini sürdürmektedir [94]. Epitelyal over karsinomları tüm vakaların %90-95'ini oluştururken; malign mikst mezodermal tümörler veya malign mikst Müllerian tümörler olarak da bilinen ovaryen karsinosarkomlar over malignitelerinin nadir ve en zorlu histolojik alt tiplerden birini oluştururlar. Tüm over kanserlerinin sadece %1-4'ünü oluşturdukları göz önüne alındığında ovaryen karsinosarkomların davranış ve tedavilerini aydınlatmadaki güçlük anlaşılabilir [95, 96].

Biz çalışmamızda, nihai patoloji sonucunda ovaryen karsinosarkom ve grade 3 seröz kistadenokarsinom tanısı almış hastaların klinik özelliklerinin, onkolojik akıbetlerinin ve prognozlarının retrospektif olarak karşılaştırılmasını amaçladık. İki hasta grubu içerisinde ovaryen karsinosarkom hastalarının daha yüksek oranda postmenopozal dönemde ve daha yüksek bir yaş ortalamasına sahip olduğunu saptadık. Grade 3 seröz kistadenokarsinomların, ovaryen karsinosarkomlara göre serum CA125 seviyelerinde daha anlamlı yüksekliklere neden olduğunu, daha sık bilateralite gösterdiğini ve lenf nodu tutulumunun daha yaygın olduğunu belirledik. Her iki hasta grubunda da benzer sağkalım, progresif hastalık ve hastaliksız sağkalım oranları izlenmiş olsa da ovaryen karsinosarkom grubunda nüks oranları daha yüksek idi.

Yaş faktörü EOK gelişiminde büyük öneme sahiptir. Over kanseri tüm alt tipleri ele alındığında literatürde ortalama görülme yaşı 63 olarak belirlenmiştir. Bir çalışmada over kanserli olguların yaklaşık %85'inin 50 yaş ve üzerinde olduğu vurgulanmıştır [97]. Bizim çalışmamızda değerlendirilen OCS hastalarında yaş ortalaması 61,3 yıl ve ortanca yaş 62 yıl iken, HGSC hastalarında yaş ortalaması 58,4 yıl ve ortanca yaş 56 yıl olarak saptandı. Literatürdeki benzer çalışmaların da gösterdiği üzere OCS'li hastalar, EOK tanısı alan hastalarla karşılaştırıldığında daha yaşlıdır. Yapılan bir çalışmada ortanca yaşın OCS tanısında 60-70 aralığında olduğu bildirilmiştir [61]. Yine bir başka çalışmada karsinosarkomlu hastaların yaş ortalaması 66,6 yıl olup, EOK'li hastaların yaş ortalaması olan

62,0 yıldan anlamlı derecede ileri olduğu saptanmıştır [57]. Menopozal duruma bakıldığında, HGSC hasta grubunun %40,3'ünün ve OCS hasta grubunun da %80,6'sının postmenopozal dönemde oldukları tespit edildi. Bu sonuçlar hastaların literatürdeki yaş dağılımlarını destekler niteliktedir. Hastaların performans durumları da tüm FIGO evrelerine göre düzeltildiğinde OCS hastalarının, EOK hastalarına göre genel durumlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir [98].

Over kanserinin etiolojisi net olmamakla birlikte hormonal ve reproduktif faktörlerin önemli olduğu vurgulanmıştır [99]. Gebelik, laktasyon ve oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi; Fathalla'nın, kesintisiz ovulasyonla over yüzeyindeki tamir mekanizmalarında mutasyonlar meydana gelebileceği ve bu mutasyonların over kanserine zemin hazırlayabileceği teorisi ile açıklanabilir [100]. Nullipar kadınlarda over kanseri gelişme riski artmaktadır [101]. OCS hastalarının %8,1'i nullipar, %5,4'ü primipar ve %86,5'i multipar iken; HGSC hastalarının %9,7'si nullipar, %15,3'ü primipar ve %75'i multipar idi. Bizim çalışmamızda multipar olguların sayısı görece fazla olarak değerlendirilmişse de, bu verilerin her ülkenin kendi nüfus verileri, doğurganlık özellikleri ve nullipar hastaların toplam sayısı içerisindeki kanser vakalarının yüzdelerinin karşılaştırılması ile değerlendirilmesi yanlıgıları engelleyecektir.

Vine ve arkadaşları çalışmalarında hastalarının %12'sinin rutin kontrollerinde over kanseri saptadıklarını vurgulamış, kalan vakaların ise bir şikayet üzerine doktora başvurduklarını belirtmiştir [102]. Bu semptomlar literatürde belirtildiği üzere; pelvik ve/veya abdominal ağrı, erken tokluk, şişkinlik, abdominal distansiyon ve gastrointestinal şikayetler olarak sıralanabilir [103]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HGSC hastalarının %30,5'inin karında şişlik, %18'inin kasık ağrısı, %15,2'sinin ise pelvik ağrı ile ve OCS hastalarının da %33,3'ünün karında şişlik, %38,9'unun karın ağrısı şikayeti ile başvurduğu tespit edildi. Ortalama tümör çapları değerlendirildiğine OCS hastalarında tümör çapı ortalaması 13,8 cm ve HGSC hastalarında da tümör çapı ortalaması 14,5 cm olarak saptandı. Yapılan çalışmaların da gösterdiği üzere; OCS ve HGSC hasta gruplarında ilk muayenede palpe edilebilir bir kitle izlenebilir ve yaklaşık olguların %90'ında overlerin ötesine yayılım gösteren hastalık mevcudiyeti tahmin edilebilir. Fakat bu çalışmalarda, çalışmaya dahil edilen hastaların sayısındaki azlık, çalışmaya dahil edilen hastaların evrelerindeki görece farklılık yorum yapmayı zorlaştırmaktadır [103].

Bast ve arkadaşları over kanserli hastalarda ilk defa CA125'i tanıttıktan sonra CA125'in prognostik değerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır [104]. Son yıllarda yapılan araştırmalar, CA125 değerlerinin tümör yükü ile paralellik taşıdığını göstermektedir. Bu

nedenle, yüksek CA125 değerlerinin suboptimal debulkinge işaret edebileceği düşünülmüştür. Takip eden çalışmalarda, CA125'in prognostik değeri üzerinde durulmuştur. Preoperatif CA125 değerleri ile beraber, adjuvan kemoterapi sırasındaki CA125 düşüş hızı, CA125 düşüş grafiği altındaki alan gibi değişik regresyon modellerinde değerlendirilmiştir. Fakat mevcut literatür ışığında, CA125 değerlerinin prognostik değeri henüz tam olarak netleştirilememiştir [105-107]. Bizim çalışmamızda OCS hastalarının %86,5'inde ve HGSC hastalarının %91,7'sinde serum CA125 değerlerinin yüksek olduğu izlendi. CA125 değerleri yüksek olan hastalar arasında OCS grubunun %48,6'sında CA125 düzeyi 200 U/mL'nin altında iken; HGSC grubunun %25'inde bu değer 200 U/mL'nin altındaydı. OCS ve HGSC tanıli hastalar arasında CA125 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. HGSC grubunda yer alan hastalar içinde serum CA125 değeri 200 U/mL ve üzerinde olanların yüzdesi, OCS grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Literatüre göre serum CA125 seviyeleri OCS ve HGSC hasta gruplarının her ikisi için de yükselmiş olma eğilimindedir ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yararlı olabilir [57, 98]. Fakat Sood ve arkadaşlarının çalışmasında, OCS hastalarının %90'ından fazlası preoperatif dönemde 75 U/mL'den daha yüksek CA125 düzeylerine sahip olsa da, bu değerlerin sistemik tedaviye yanıtın bir işareti olduğu doğrulanamamıştır [61].

Sitoredüktif cerrahi, ileri evre over kanserinde uygulanan ve sağkalım üzerine çok önemli etkisi olan bir cerrahi prosedürdür. Optimal sitoredüktif cerrahinin uygulanabilirliğinin önceden tespit edilmesinde belirli bir kriter yoktur ancak; cerrahi öncesi çok yüksek CA125 düzeyi, preoperatif görüntüleme abdomen dışı veya retroperitoneal büyük tümör dokusunun varlığı, barsak, karaciğer parankimi tutulumu, assit varlığı ve hastanın genel performansının düşüklüğü sitoredüksiyonun başarı ve etkinliğini kısıtlayabilen faktörlerdendir [108, 109]. Prognoza etki eden en önemli basamak olması nedeniyle birçok yazar optimal sitoredüksiyon için maksimal efor gösterilmesini savunmaktadır [110, 111]. Bristow ve arkadaşları [112] yaptıkları bir çalışmada over kanserinde optimal sitoredüksiyon oranının %85 olduğunu, Bertelson ve arkadaşları ise optimal sitoredüksiyonun %26 oranında olduğunu bildirmişlerdir [113]. Rauh Hain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, OCS tanısı olan 50 hasta arasında optimal sitoredüksiyon sağlanabilenlerde hastaliksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) yönünden, optimal sitoredüksiyon yapılamayan olgulara göre anlamlı fark kaydedilmiştir. Mikroskopik rezidüel hastalık varlığında DFS 19 ay, optimal sitoredüksiyona (rezidü hastalık 1 cm ve daha küçük) sahip hastalar için 10 ay, fakat makroskopik hastalığı olan suboptimal cerrahilerde DFS 5 ay olarak bildirilmiştir [114, 115]. Rutledge ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bildirdikleri üzere primer cerrahide optimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda 25

aylık OS, optimal sitoredüksiyon sağlanamayan hastalardaki 16 aylık OS'den uzundur [116]. Bizim çalışmamızda OCS hastalarının sitoredüksiyon derecesine bakıldığında %72,9'una maksimal, %27'sine optimal sitoredüksiyon yapıldığı ve HGSC hastalarının %50'sine maksimal, %31,9'una optimal ve %8,3'üne suboptimal sitoredüksiyon yapılabildiği tespit edildi.

Ovaryen malignitelerde prognostik değeri olan klinikopatolojik bulgular; hastalığın FIGO evresi, sitoredüktif cerrahi sonrası kalan rezidüel hastalık hacmi, histolojik subtip, histolojik grade, yaş ve malign assit varlığıdır [117]. Hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür. Kurman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastalığın evresinin sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktör olduğunu bildirilmiştir [118]. İleri evre over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenf nodlarının çıkarılmasının prognostik önemi net değildir. Fakat en az iki çalışmada ileri evre over kanserlerinde lenfadenektomi yapıldığında yaşam süresinin daha iyi olduğu gösterilmiştir [81, 82]. Bir başka çalışmada ise evre III ve IV over kanserlerinde lenfadenektominin yaşam süresine bir katkısı olmadığı ileri sürülmüştür [119]. Lenf nodu metastazının prognoza etkisi rezidü tümör varlığına bağlı olduğundan kapsamlı pelvik ve paraaortik lenfadenektominin prognoza etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak klinik evre I hastalıkta lenf nodu metastazı evreyi yükseltmekte ve tedaviyi değiştirmektedir. Bir çalışmada 10'dan fazla lenf nodu çıkarılması kapsamlı lenfadenektomi olarak tanımlanmıştır [120]. Periera ve arkadaşları pozitif lenf nodu saptama olasılığını artırmak için en az 22 (15 pelvik, 7 paraaortik) lenf nodu çıkarılması gerektiğini bildirmişlerdir [121]. Maggioni ve arkadaşlarının yaptığı randomize bir çalışmada lenf nodu metastazı olan olguların %21'inde pelvik, %54'ünde paraaortik ve %25'inde hem pelvik hem paraaortik lenf nodu tutulumu olduğu bildirilmiştir [122]. Lenf nodu tutulumunun prevalansı; hastalığın evresi ve çıkarılan lenf nodu sayısına bağlıdır [123]. Bizim çalışmamızda OCS hastalarının çıkarılan total lenf nodu sayısı ortalaması 54,5 idi ve %62,1'inde lenf nodu metastazı saptandı. Bu oran literatürdeki OCS çalışmaları incelendiğinde en yüksek lenf nodu metastazı oranına işaret etmektedir. Literatürdeki çalışmalarla kıyaslandığında bizim bulgumuz, çıkarılan ortanca lenf nodu sayısının fazlalığı ve sistematik lenfadenektomi uygulanan hasta sayısının çokluğu ile açıklanabilir. HGSC hasta grubunda ise çıkarılan lenf nodu sayısı ortalaması 60,5 idi ve olguların %65,3'ünde lenf nodu metastazı olduğu belirlendi. OCS tanılı hastalarda paraaortik lenf nodu metastazı olanların ortanca genel sağkalım süresi, olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük saptandı. HGSC hasta grubunda ise lenf nodu metastazı, paraaortik lenf nodu metastazı ve pelvik lenf nodu metastazı olanların hastaliksız sağkalım süreleri olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük idi ancak; genel sağkalım süresini değiştirmediği izlendi. HGSC

grubunun metastatik lenf nodu sayısı ortalaması OCS grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Lenf nodu tutulumu varlığının over kanseri prognozundaki yeri tartışmalıdır. Çalışmalar lenf nodu tutulum riskindeki artışın, sadece tümörün evresiyle değil, histolojik tip, grade, batin içi organ metastazlarının varlığı ve tümör belirteçlerinin yüksekliği ile de ilişkili olduğuna işaret etmektedir [124]. Kamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada andifferansiye ve grade 3 tümörlerde paraaortik lenf nodu tutulumunun, diğer histolojik tiplere ve grade 1-2 tümörlere göre daha yüksek oranda olduğu ifade edilmektedir. Aynı çalışmada; grade 3 tümör varlığı, tuba, uterus ve omentum yayılımı olan tümörlerde, bu özellikleri olmayan tümörlere göre paraaortik lenf nodu tutulumunun 18,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [124, 125]. Sonuç olarak bulgularımız literatürü destekler niteliktedir.

EOK tanısında, evre Ia-Ib, grade 1-2 hariç tüm hastalara standart adjuvan tedavi olarak 3-6 siklus taksol ve karboplatin kemoterapisi verilir. Adjuvan tedavinin amacı; lokal kontrolü artırmak, subklinik rezidüel hastalığı ve olası uzak metastazları kontrol etmek, palyatif tedaviyi küratif hale getirmektir. Erken evre EOK olup yüksek risk grubunda yer alan hastalara ve ileri evre EOK'de debulking cerrahiye takiben adjuvan kemoterapi önerilmektedir [126]. Erken evre over kanserlerinde cerrahi evreleme ve adjuvan tedavinin değerlendirildiği iki önemli çalışma vardır: ICON ve ACTION. Her iki çalışmanın beraber değerlendirilmesinde özellikle evre Ia ve grade 1-2 hastalıkta tam anlamıyla yapılmış cerrahi evreleme ile adjuvan tedavinin ek bir faydası görülememiştir [127, 128]. Rekürrens açısından büyük risk taşıyan evre Ic hastalık, evreden bağımsız berrak hücre histopatolojisi ve grade 3 tümörlerin tümünün erken evrede bile kemoterapi almaları önerilmektedir. Berrak hücreli tümörler histolojik olarak gradelenmezler, tedavi planlamasında yüksek gradeli olarak kabul edilirler ve adjuvan tedavi gerektirirler [129]. İleri evre hastalıkta primer sitoredüksiyon sonrası kemoterapi; tercih edilen tedavi modalitesidir [130]. Çalışmamızdaki HGSC hastalarının cerrahi evrelemesine bakıldığında; %70,9'unun evre IIIc, %8,3'ünün evre IIIb ve %5,6'sının evre IIIa1ii olduğu; OCS hastalarının da %69,4'ünün evre IIIb, %13,9'unun evre IIIc, %11,1'inin evre IIIa ve %2,8'inin evre II ve %2,8'inin evre IV olduğu tespit edildi. Önceki çalışmalara göre karsinosarkomu olan hastalar, hastalığın daha ileri bir yaşta başlaması, platin bazlı kemoterapiye daha düşük yanıt vermesi ve daha kötü progresyonsuz sağkalım sağlaması açısından HGSC tanılı hastalardan farklılık gösterirler. Kemoterapiden yararlanma düzeyi belirsizdir. En etkili sitotoksik rejim halihazırda belirlenmeye çalışılmaktadır. Birinci basamak sisplatin ve ifosfamid veya karboplatin ve taksol kombinasyon tedavileri ile OCS olgularında EOK'de gözlenen sağkalım oranlarına ulaşabilir [64]. Günümüzde, paklitaksel+karboplatin tedavisi EOK için optimal kemoterapi rejimi

olarak tanımlanır ve bu kombinasyon çoğu OCS olgusunun adjuvan tedavisinde de kullanılmaktadır. Bir çalışmada adjuvan karboplatin+paklitaksel ile tedavi edilen 28 olgu incelenmiş, overall yanıt oranı %55 ve kısmi yanıt oranı %23 olarak gösterilmiştir. Ancak, kaba sağkalım yönünden belirgin bir avantaj saptanmamıştır [63].

Progresif hastalık; first-line kemoterapi alırken klinik olarak hastalığın progrese olması olarak tanımlanır. Nüks, erken evre hastalıkta %25 oranında görülürken, ileri evre hastalıkta %80 oranında görülmektedir [131, 132]. Bizim çalışmamızda OCS hasta grubunda hastaların %66,7'sinde nüks, %13,5'inde ise progresif hastalık ve HGSC hasta grubunda hastaların %25'inde nüks, %20'sinde ise progresif hastalık gelişmiştir. OCS grubunun nüks sıklığı HGSC grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, progresif hastalık açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamızda nüks vakalarında klinik (fizik muayene), radyolojik (USG, BT/MRG) ve laboratuvar (CA125) bulguları değerlendirilerek sekonder sitoredüksiyon ve sekonder sitoredüksiyon sonrası ikincil nüks gelişen hastalara, genel durumları ve tedavi seçenekleri değerlendirilerek tersiyer sitoredüksiyon uygulanmıştır. Bu koşullar altında OCS grubunun %32,4'üne sekonder, %7'sine tersiyer sitoredüksiyon ve HGSC hasta grubunun da %20,8'ine sekonder, %8,3'üne tersiyer sitoredüksiyon uygulandı. Her iki grupta da sekonder ve tersiyer sitoredüksiyonun hastaliksız ve genel sağkalım üzerinde anlamlı fark yaratmadığı izlendi. Literatüre göre rekürren kitleler için de sitoredüktif cerrahinin prognostik değeri gösterilmiştir [133-135]. Fakat Bacalbasa ve arkadaşlarının seröz ovaryen karsinomlar ile ovaryen karsinosarkomların tüm FIGO evrelerinde, diğer prognostik faktörler açısından homojen olarak seçilmiş hasta gruplarında yaptığı bir çalışmaya göre ovaryen karsinosarkomlu hastalar için sağkalım ve hastaliksız dönem, epitelyal over karsinomlu hastalardan daha düşüktür ve over karsinosarkomunun tekrar nüksetmesi halinde yeniden laparotomi, sağkalımda fayda sağlamaz gibi görünmektedir [136]. EOK'nde sekonder sitoredüksiyon sağlandığında ve R0 rezeksiyon elde edildiğinde sağkalımın uzadığı kanıtlanmış bir standart iken; ovaryen karsinosarkomlar bu ilkeyi takip etmemektedir. Ovaryen karsinosarkomlarda tekrarlayan cerrahilerde R0 rezeksiyona ulaşabilmek daha zor uygulanabilir ve etkisiz görünmektedir [136]. Çalışmamızda, OCS grubunun nüks etme sıklığı ile uyumlu olarak sekonder ve tersiyer sitoredüksiyon sıklığı da anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. OCS grubunda beş yıllık hastaliksız sağkalım %20,2 ve HGSC grubu için %32,1 olarak hesaplanmış olup literatür ile uyumludur. OCS'de prognoz oldukça kötü ve ortanca sağkalım yalnızca 13-27 aydır. Büyük bir retrospektif çalışmada, OCS tanılı kadınların beş yıllık sağkalım oranı %26,63 olarak bildirilmiş ve beş yıllık sağkalım oranı %43,61 olan yüksek gradeli ovaryen karsinomlara oranla daha düşük olduğu bulunmuştur [63]. Rauh Hain

ve arkadaşları overin seröz karsinoması ile OCS'li kadınların sağkalımlarını karşılaştırmış ve tüm FIGO evreleri boyunca OCS'li hastaların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğunu tespit etmiştir. Benzer özellikler 1998'den 2007'ye kadar sürdürülen bir SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) analizi ile vurgulanmış ve OCS'li kadınların %72'den daha fazlasında hastalığa bağlı ölüm olasılığı olduğunu söylenmiştir [136]. Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre over kanseri için genel sağkalım süresi çalışmamızla uyumlu olarak 37,4 aydır [137, 138].

Yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere EOK; %25 oranında erken evrede (evre I-II) tanı alırken, %75'i ileri evrede (evre III-IV) tanı almaktadır [139]. Bizim çalışmamızda OCS'lerin sadece %2,8'i ve HGSC'lerin ise %4'ü erken evre tümörlerdir. EOK tanılı hastalarla karşılaştırıldığında, OCS hasta grubunun prognoz ve ortanca genel sağkalım süresi çok daha kötüdür. Bu tümörler aynı zamanda platin bazlı kemoterapilere de düşük yanıt verebilirler. Yayınlanan en büyük retrospektif serilerden birinde Rauh Hain ve arkadaşları karboplatin+paklitaksel tedavisi için %62'lik toplam yanıt oranı bildirmiştir. Buna karşılık Brown ve arkadaşları platin bazlı tedavilerde seröz tümörlere göre objektif cevap oranının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. OCS için yeni tedavilere ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Biyolojik "hedefli" yeni kanser tedavileri, uygun hedefler varsa gelecekteki OCS yönetiminde umut vaad ediyor olabilir. Çalışmalar OCS vakalarının yaklaşık %25'inde c-kit'in, %30'unda epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) aşırı ekspresyonunu göstermiştir. OCS'lerin yaklaşık %44'ünün, kötü prognoza işaret eden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) için reaktiviteye sahip tümörler olduğu kaydedilmiştir. C-kit için imatinib, EGFR için setuksimab gibi ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda literatür önerilerine uygun olarak primer cerrahiye takiben, OCS'li ve HGSC'li hastalar için platin esaslı sistemik kemoterapi kullanıldı. OCS grubunun %38,8'ine ve HGSC hasta grubunun %31,9'una second-line kemoterapi uygulandı. Ancak bu tedavinin her iki grup için de hastalıksız ve genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak farkı gösterilemedi. Bu haliyle yeni ajanlara olan ihtiyaç bizim çalışmamızın bulgularıyla da desteklenmektedir.

Önceki çalışmalar heterolog unsurlara sahip tümörleri olan OCS'li hastalarda daha kötü sonuçlar bildirmesine rağmen daha yakın zamandaki raporlar histolojinin (homolog veya heterolog elemanlar) hastalık akıbetine net etki etmediğini göstermiştir. Benzer şekilde, grade ve mitotik indeks gibi diğer histolojik faktörler de hastalığın akıbetini ve metastatik hastalığı öngörmeye yeterli değildir. Fakat pek çok çalışmada preparatların tek bir gözlemci tarafından tekrar değerlendirilmemiş olması önemli bir eksikliktir. Tümör gradelendirilmesi ve histolojik özelliklerinin net olarak tespiti patologlar arasında ciddi farklılıklar gösterebilmektedir [140].

Kesin bir yargı için tüm preparatlar tekrar değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda grade 3 seröz kistadenokarsinom hasta grubunun gradelemesi ile homolog ve heterolog özellikteki karsinosarkomların tespiti tek bir merkezde yapılmış; tümörlerin genel ve hastaliksız sağkalım süreleri karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir.

Over kanserlerinde assit oldukça sık rastlanan bir bulgudur. Özellikle ileri evrelerde hastaların neredeyse 3/4'ünde assit görülebilmektedir. Bununla beraber, assitin prognostik öneminin irdelendiği çalışma sayısı oldukça azdır. Kosary ve arkadaşlarının SEER datasından değerlendirdiği 21240 over kanseri hastasında 5 yıllık sağkalımlar assiti olmayan grupta %68,0, sitolojisi negatif assiti olanlarda %65,7, sitolojisi pozitif olanlarda ise %23,5 olarak saptanmıştır [141]. Puls ve arkadaşları ileri evre over kanseri olan 130 hastada assiti olan grubun 5 yıllık sağkalım oranını %5 olarak bulurken, aynı oranı assiti olmayanlarda %45 olarak belirlemişlerdir [142, 143]. Günümüzde mevcut literatür, assitin prognostik önemi konusunda net bir sonuca ulaşmamaktadır. Bizim çalışmamızda tanı anında yapılan ultrasonografik incelemede OCS grubu hastalarının %67,6'sında ve HGSC grubunun %61,1'inde assit saptanmıştır. Cerrahi sırasında belirgin assiti olmayan hastalardan da batın yıkama sıvısı örneği alınmış ve sitolojik değerlendirmesi yapılmıştır. OCS grubunda sitoloji pozitifliği %58,3 olup hastaliksız ve genel sağkalım süreleri üzerinde etkisinin olmadığı izlenmiş iken; HGSC grubunda sitoloji pozitifliği oranı %75'dir ve hastaliksız sağkalımı azaltırken genel sağkalım üzerine etki etmediği saptanmıştır. Tek başına assit varlığının ise her iki grup için de genel ve hastaliksız sağkalıma etki etmediği gösterilmiştir.

Over kanserleri transçöломik, lenfatik ve hematojen yolla yayılırlar. En sık görülen yayılım yolu, kapsül invazyonu sonrası kopan tümör hücrelerinin peritoneal yüzeylerde implantasyonu şeklindedir ve peritoneal sıvının dolaşımıyla beraber yayılırlar. İmplantasyon metastazları en sık cul-de-sac ve infundibulopelvik ligament peritonuna, parakolik mesafelere, diyafragma alt yüzeyleri, karaciğer üzeri ve omentuma olur. Sıklıkla bu metastazlara muhtemelen artmış sıvı ekstrevasyonu ve belki de lenfatiklerde tıkanmaya sekonder azalmış rezorpsiyona bağlı assit de eşlik eder. Lenfatik yayılım sıklıkla ileri evrelerde görülür. Lenfatik invazyon yoluyla tüpler, uterus, ligamentum latum ve pelvik ve paraaortik lenf nodları tutulabilir. Diyafragmatik lenfatikler yoluyla da supraklavikular, aksiller lenf nodlarına metastazlar izlenebilir. Hematojen yolla metastaz, daha nadir görülür ve özellikle akciğer ve karaciğerdedir [144]. Bizim çalışmamızda, OCS hastalarının %45,9'unda bilateralite, %27,8'inde apendiks tutulumu, %66,7'sinde omental tutulum, %25'inde diyafragma tutulumu, %8,3'ünde dalak tutulumu olduğu saptandı. OCS hastalarının univaryant analizinde bilateralite, apendiks tutulumu, omental tutulum, diyafragma tutulumu

hastaliksız ve genel sağkalımı etkilemiyor görünürken; dalak tutulumu sağkalımı her iki grupta da düşürmekteydi. HGSC hastalarının ise %76,1'inde bilateralite gözlenirken; %37,5'inde apendiks tutulumu, %75'inde omental tutulum, %83,3'ünde de peritoneal tutulum izlenmiştir. Univaryant analizde bilateralite, apendiks tutulumu, peritoneal tutulum durumlarına göre hastaliksız ve genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış olup; omentum tutulumunun hastaliksız sağkalım süresini azalttığı gösterilmiştir.

OCS vakaları nadir görülen ve kısa sağkalım süreleri ile ilişkili maligniteler olmalarından ötürü; çoğu merkez yıllar boyu sadece küçük sayılarda hasta tedavi etmiş ve araştırmaların çoğu çok merkezli retrospektif çalışmalarla sınırlı kalmıştır, halen davranışları ve yönetimleri tartışmalıdır. Birçok çalışmanın da gösterdiği üzere ovaryen karsinomlar ile karşılaştırıldığında, tedaviye yanıt oranları ve genel sağkalım düşüktür, ortanca sağkalım süresi 4-14 ayla sınırlıdır. Bunun bir dereceye kadar daha yüksek FIGO evrelerinde tanı konabiliyor olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Harris ve arkadaşlarının çalışmasında EOK'lerinin yaklaşık %15-40'lık 5 yıllık sağkalım şansına kıyasla, ovaryen karsinosarkomlarda 1 yıllık sağkalım %40 ve 5 yıllık sağkalım %7,5'dir ve karsinosarkom grubundan birçok hasta ameliyatı takiben ilk birkaç ay içinde ölür ve bir kemoterapi rejimini tamamlayamaz. Karsinosarkomu olan hastalar, daha yaşlı bir başlangıç yaşında, platin bazlı kemoterapiye daha düşük yanıt verme eğiliminde ve daha kötü progresyonsuz sağkalım gösteren, HGSC'li hastalardan daha kötü prognoza sahip ayrı bir antitedir. Bizim çalışmamızda da HGSC grubunda 72 hastaya ulaşılmış iken; OCS grubunda hasta sayısı sadece 37'dir. Çalışmamız retrospektif natürde olsa da aynı cerrahi ekip ile aynı prensiplerle takip ve tedavi edilmiş hasta grupları, çok merkezli olmaması ile heterojeniteden uzaktır ve birçok prognostik faktörün bir arada incelenmiş olması ve multivaryant analiz içermesi, doğru istatistiksel yaşam analizlerinin yapılmış olması ile optimal bir değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Sonuç olarak araştırmamıza dâhil edilen hastalardan; OCS grubunda olanlar içinde postmenopozal ve 60 yaş üzerinde olanların yüzdesi HGSC grubundan anlamlı olarak yüksekti. Parite, assit varlığı, total ve metastatik lenf nodu varlığı, apendiks ve omentum tutulumu, sitoloji pozitifliği ve tümör çapları açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. HGSC grubunun metastatik lenf nodu sayısı ortalaması ve giriş serum CA125 değerleri OCS grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ve HGSC'ler daha sık bilateral olma eğiliminde idi. OCS ve HGSC grupları arasında progresif hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmakla birlikte; OCS'lerde nüks sıklığı HGSC grubundan daha yüksek idi. OCS grubunun 5 yıllık hastaliksız ve genel sağkalımı HGSC

hastalarına göre daha düşük olmakla birlikte; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Aynı merkezde tedavi edilen benzer hasta gruplarıyla yapılan bir çalışmada, evre IIIb için ovaryen karsinosarkomlu hastalarda genel sağkalım 62 ay iken, epitelyal karsinomlu hastalar için 81 ay idi. Evre IIIc için karsinosarkomlu hastalar için genel sağkalım 14,5 ay iken, epitelyal over kanseri olan hastalar için 55 ay idi. Evre IV için, karsinosarkomlar için genel sağkalım 2 ay, epitelyal karsinom için ise 6 ay idi. Bu çalışmanın da gösterdiği üzere karsinosarkom hasta grubu tüm FIGO evrelerinde daha kötü sonuçlara sahiptir [136]. Bir başka çalışmada %70'i FIGO evre III ve IV, ortanca hastalık yaşı 65 olan 37 ovaryen karsinosarkom vakası, benzer özelliklerde ve aynı FIGO evresinde epitelyal karsinom hastaları ile karşılaştırıldı. Ortanca sağkalım 247 gün, 1 yıllık sağkalım %40 ve 5 yıllık sağkalım %6 idi. Sağkalım için tek bağımsız prognostik faktör erken FIGO evresi idi. Tümör histolojisi homolog-heterolog alt tipler, epitel bileşeninin cinsi, türü veya yüzdesi sağkalım üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildi. Adjuvan kemoterapide tek ajan platin bileşikler aktifti ve %35'lik bir oranda yanıt verdiği gösterildi [116].

Ovaryen karsinosarkomlar nadir ve agresif tümörlerdir ve kötü prognozla seyrederler. Hastalar genellikle metastatik hastalık evresinde ve EOK tanılı hastalarla benzer semptom ve şikayetlerle başvururlar. OCS vakalarının nadirliği prospektif denemelerin uygulanmasını kısıtladığından, yönetim ve öneriler büyük oranda retrospektif çalışmalardan toplanmış tecrübeye dayanmaktadır. Optimal sitoredüktif cerrahi her iki hasta grubunda da sonuçları iyileştirip sağkalımı artırdığından deneyimli jinekolog onkologlar tarafından uygulanmalıdır. Bu tümörlerin yönetimi zordur ve optimal tedavinin gösterilmesi için yeterli hasta sayısı elde edilerek randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 6. ÖZET

**Amaç:** Grade 3 seröz kistadenokarsinom (HGSC) olgularının prognozu ile ovaryen karsinosarkom (OCS) olgularının prognozunu ve onkolojik akıbetlerini karşılaştırmak.

**Materyal ve Metod:** Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde opere edilmiş, nihai patoloji sonucunda grade 3 seröz kistadenokarsinom ve ovaryen karsinosarkom tanısı almış, takiplerini hastanemizde devam ettirmiş 109 hasta (37 ovaryen karsinosarkom ve 72 seröz kistadenokarsinom) retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, parite, menopoz durumu, başvuru şikayetleri, başvuru anındaki assit varlığı, başvuru anındaki tümör çapı, başvuru anındaki serum CA125 düzeyleri, metastatik lenf nodu varlığı, postoperatif komplikasyonlar, adjuvan tedavi, nüks durumu, nüks sonrası tedavi bilgileri, mortaliteleri değerlendirildi ve sağkalım analizi yapılarak sağkalım süreleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Evreleme; FIGO 2014 evreleme sistemine göre yapıldı. Hastaliksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) analizleri için Kaplan-Meier yaşam analizi metodu ve Cox regression testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Demografik özellikleri ve karşılaştırma parametreleri homojen olan HGSC ve OCS gruplarında 5 yıllık hastaliksız sağkalımın (DFS) karşılaştırılmasında, OCS grubunun beş yıllık hastaliksız ve genel sağkalımının HGSC hastalarına göre daha düşük olduğu izlendi ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** OCS'ler ve HGSC'ler kötü sağkalım süreleri ile ilişkili agresif tümörlerdir. Bu tümörlerin yönetimi zordur ve optimal tedavinin gösterilmesi için yeterli hasta sayısı elde edilerek randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Ovaryen karsinosarkom, prognoz, sağkalım, ovaryen seröz kistadenokarsinom, yüksek gradeli seröz karsinom

## 7. ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to compare the prognosis and oncological outcomes of ovarian carcinosarcoma (OCS) cases with the prognosis of grade 3 serous cystadenocarcinoma (HGSC) cases.

**Materials and Methods:** This study was carried out retrospectively on 109 patients (37 OCS and 72 HGSC) who were diagnosed, treated and followed up at Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Gynecological Oncology Clinic. The clinicopathological characteristics studied included age, parity, menopausal status, referral complaints, presence of ascites, tumor diameter, baseline serum CA125 levels, presence of metastatic lymph nodes, postoperative complications, adjuvant treatment, recurrence, and survival. Survival analysis was performed and the prognosis was compared between the two groups. Staging was based on the FIGO 2014 staging system. Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression tests were used for disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) analyses

**Results:** The 5-year DFS and OS of the HGSC and OCS groups were similar ( $p>0.05$ ). There was no significant difference in terms of oncologic outcome between HGSC and OCS patients.

**Conclusion:** OCSs and HGSCs are aggressive tumors associated with poor survival. Management of these tumors is difficult and there is a need for randomized studies which include sufficient number of patients for optimal treatment.

**Key words:** Ovarian carcinosarcoma, prognosis, survival, ovarian serous cystadenocarcinoma, high grade serous carcinoma

## 8. KAYNAKLAR

1. Hubner, K.F., et al., *Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F] deoxyglucose (2-[18F] FDG)*. Gynecologic oncology, 1993. **51**(2): p. 197-204.
2. Maiman, M., *Laparoscopic removal of the adnexal mass: the case for caution*. Clinical obstetrics and gynecology, 1995. **38**(2): p. 370-379.
3. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
4. Dowdy, S., *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2009: p.
5. Kurman, R.J., *Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma*. Ann Oncol, 2013. **24 Suppl 10**: p. x16-21.
6. Sakuragi, N., et al., *Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0)*. Gynecologic oncology, 2000. **79**(2): p. 251-255.
7. Bhoola, S. and W.J. Hoskins, *Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer*. Obstetrics & Gynecology, 2006. **107**(6): p. 1399-1410.
8. Osmer, R., *Sonographic evaluation of ovarian masses and its therapeutical implications*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 1996. **8**(4): p. 217-222.
9. Goldstein, S.R., *Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved*. American journal of obstetrics and gynecology, 1996. **175**(6): p. 1498-1501.
10. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. Journal of Clinical Oncology, 2002. **20**(5): p. 1248-1259.
11. Griffiths, C.T., *Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma*. National Cancer Institute Monograph, 1975. **42**: p. 101-104.
12. Hacker, N.F., et al., *Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer*. Obstetrics & Gynecology, 1983. **61**(4): p. 413-420.
13. Jemal, A., et al., *Cancer facts & figures*. Department of Epidemiology and Surveillance Research. American Cancer Society, Atlanta, Georgia, 2008.
14. Ries, L., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*. National Cancer Institute; Bethesda, MD: 2007. Available at: [seer.cancer.gov/csr/1975-2001](http://seer.cancer.gov/csr/1975-2001), 2007.
15. Rock, J., A., *Ovarian cancer: Etiology*. Te Linde's Operative Gynecology,, 2008: p. 1307-1339.
16. Chen, L., et al., *Endometrial cancer: epidemiology, risk factors, clinical features, diagnosis, and screening*. 2011, UpToDate.
17. Cannistra, S.A., *Cancer of the ovary*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(24): p. 2519-2529.
18. Aunoble, B., et al., *Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer (review)*. International journal of oncology, 2000. **16**(3): p. 567-576.

19. Havrilesky, L., et al., *Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(20): p. 3814-3825.
20. Verri, E., et al., *HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance*. Oncology, 2005. **68**(2-3): p. 154-161.
21. Baylin, S.B. and J.G. Herman, *DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics*. Trends in Genetics, 2000. **16**(4): p. 168-174.
22. Esteller, M., et al., *A gene hypermethylation profile of human cancer*. Cancer research, 2001. **61**(8): p. 3225-3229.
23. Banks, E., V. Beral, and G. Reeves, *The epidemiology of epithelial ovarian cancer: a review*. International Journal of Gynecological Cancer, 1997. **7**(6): p. 425-438.
24. Risch, H.A., *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): p. 1774-1786.
25. Shih, I.-M. and R.J. Kurman, *Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis*. The American journal of pathology, 2004. **164**(5): p. 1511-1518.
26. Bell, D.A., *Origins and molecular pathology of ovarian cancer*. Modern Pathology, 2005. **18**: p. S19-S32.
27. Seidman, J.D., et al., *The fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis*. International Journal of Gynecological Pathology, 2011. **30**(1): p. 4-11.
28. Landen Jr, C.N., M.J. Birrer, and A.K. Sood, *Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(6): p. 995-1005.
29. Cramer, D.W. and W.R. Welch, *Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis*. Journal of the National Cancer Institute, 1983. **71**(4): p. 717-721.
30. Mink, P.J., M.E. Sherman, and S.S. Devesa, *Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States*. Cancer, 2002. **95**(11): p. 2380-2389.
31. Hemminki, K. and C. Granström, *Familial clustering of ovarian and endometrial cancers*. European journal of cancer, 2004. **40**(1): p. 90-95.
32. Negri, E., et al., *Pooled analysis of 3 european case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer*. International journal of cancer, 1991. **49**(1): p. 50-56.
33. Helzlsouer, K.J., et al., *Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer*. Jama, 1995. **274**(24): p. 1926-1930.
34. Modugno, F. and H.-R.W.S. Presenters, *Ovarian cancer and high-risk women—implications for prevention, screening, and early detection*. Gynecologic oncology, 2003. **91**(1): p. 15-31.
35. Irwin, K.L., et al., *Tubal sterilization, hysterectomy, and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer*. American journal of epidemiology, 1991. **134**(4): p. 362-369.
36. Van Gorp, T., et al., *Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature*. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2004. **18**(2): p. 349-371.

37. Orezzaoli, J., et al., *Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary*. Gynecologic oncology, 2008. **110**(3): p. 336-344.
38. Chittenden, B., et al., *Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review*. Reproductive biomedicine online, 2009. **19**(3): p. 398-405.
39. Tworoger, S.S., et al., *Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk*. American journal of epidemiology, 2007. **166**(8): p. 894-901.
40. Bergfeldt, K., et al., *Risk of ovarian cancer in breast-cancer patients with a family history of breast or ovarian cancer: a population-based cohort study*. The lancet, 2002. **360**(9337): p. 891-894.
41. Mecklin, J.P. and H. Järvinen, *Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)*. Cancer, 1991. **68**(5): p. 1109-1112.
42. Carlson, K.J., S.J. Skates, and D.E. Singer, *Screening for ovarian cancer*. Annals of internal medicine, 1994. **121**(2): p. 124-132.
43. Ness, R.B. and C. Cottreau, *Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(17): p. 1459-67.
44. Camargo, M.C., et al., *Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis*. Environ Health Perspect, 2011. **119**(9): p. 1211-7.
45. Olsen, C.M., et al., *Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Cancer, 2007. **43**(4): p. 690-709.
46. Jordan, S.J., et al., *Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review*. Gynecologic oncology, 2006. **103**(3): p. 1122-1129.
47. FROM, R.O.D., *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*. DAVID A. ZUBIK, ET AL., Petitioners, v. SYLVIA BURWELL, ET AL., Respondents., 2008. **371**: p. 74.
48. Narod, S.A., et al., *Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study*. The Lancet, 2001. **357**(9267): p. 1467-1470.
49. King, M.-C., J.H. Marks, and J.B. Mandell, *Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2*. Science, 2003. **302**(5645): p. 643-646.
50. Silverberg, S.G., *Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal*. International journal of gynecological pathology, 2000. **19**(1): p. 7-15.
51. Meinhold-Heerlein, I., et al., *Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential*. Oncogene, 2005. **24**(6): p. 1053.
52. Crispens, M.A., et al., *Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential*. Obstetrics & Gynecology, 2002. **99**(1): p. 3-10.
53. Longacre, T.A., et al., *Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (≥ 5-year) follow-up*. The American journal of surgical pathology, 2005. **29**(6): p. 707-723.
54. Storey, D.J., et al., *Endometrioid epithelial ovarian cancer*. Cancer, 2008. **112**(10): p. 2211-2220.
55. Sugiyama, T., et al., *Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary*. Cancer, 2000. **88**(11): p. 2584-2589.

56. Khunamornpong, S., et al., *Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality*. Gynecologic oncology, 2006. **101**(1): p. 152-157.
57. Brown, E., et al., *Carcinosarcoma of the ovary*. Cancer, 2004. **100**(10): p. 2148-2153.
58. George, E., et al., *Malignant mixed müllerian tumors: an immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation*. Human pathology, 1991. **22**(3): p. 215-223.
59. Scully, R.E., *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament, Atlas of Tumor Pathology*. Fasc 23, 1998.
60. Dictor, M., *Malignant mixed mesodermal tumor of the ovary: a report of 22 cases*. Obstetrics & Gynecology, 1985. **65**(5): p. 720-724.
61. Sood, A.K., et al., *Primary ovarian sarcoma*. Cancer, 1998. **82**(9): p. 1731-1737.
62. Morrow, C., et al., *A clinical and pathologic study of 30 cases of malignant mixed mullerian epithelial and mesenchymal ovarian tumors: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecologic oncology, 1984. **18**(3): p. 278-292.
63. Zheng, Y., et al., *Clinicopathologic features of ovarian carcinosarcoma: a report of 17 cases*. INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY, 2017. **10**(3): p. 3137-3143.
64. SILASI, D.A., et al., *Carcinosarcoma of the ovary*. International Journal of Gynecological Cancer, 2008. **18**(1): p. 22-29.
65. Nosov, V., et al., *Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer*. American journal of obstetrics and gynecology, 2009. **200**(6): p. 639. e1-639. e5.
66. Bast Jr, R.C., et al., *Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers*. International Journal of Gynecological Cancer, 2012. **22**(Suppl 1): p. S5.
67. Timmerman, D., et al., *Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2000. **16**(5): p. 500-505.
68. Liu, J.H. and K.M. Zanotti, *Management of the adnexal mass*. Obstetrics & Gynecology, 2011. **117**(6): p. 1413-1428.
69. Nguyen, L., et al., *Biomarkers for early detection of ovarian cancer*. Women's health, 2013. **9**(2): p. 171-187.
70. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *The Role of the Obstetrician Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer*. 2014.
71. Moss, E., J. Hollingworth, and T. Reynolds, *The role of CA125 in clinical practice*. Journal of clinical pathology, 2005. **58**(3): p. 308-312.
72. Abraham, J., *OVA1 test for preoperative assessment of ovarian cancer*. Community Oncology, 2010. **7**(6): p. 249-250.
73. Eisenkop, S.M., et al., *Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study*. Gynecol Oncol, 2003. **90**(2): p. 390-6.
74. Wimberger, P., et al., *Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR)*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(1): p. 69-74.

75. Cho, S.-M., et al., *Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer*. American Journal of Roentgenology, 2002. **179**(2): p. 391-395.
76. Leitao, M.M., et al., *Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma*. Gynecologic oncology, 2004. **95**(1): p. 181-188.
77. Hoskins, W.J., 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): p. 974-980.
78. Hoskins, W.J., et al., *The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecologic oncology, 1992. **47**(2): p. 159-166.
79. Spirtos, N.M., et al., *Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy*. Gynecol Oncol, 1995. **56**(3): p. 345-52.
80. Panici, P.B., et al., *Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(8): p. 560-6.
81. Burghardt, E., et al., *Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer*. American journal of obstetrics and gynecology, 1986. **155**(2): p. 315-319.
82. Kigawa, J., et al., *Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer*. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 1993. **19**(3): p. 273-278.
83. Panici, P.B., et al., *Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(8): p. 560-566.
84. Gultekin, M., et al., *Lymphatic Metastasis In Epithelial Ovarian Carcinoma*. International Journal of Gynecological Cancer, 2004. **14**: p. 150.
85. Ayhan, A., et al., *Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary?* Obstet Gynecol, 2005. **105**(4): p. 719-24.
86. Maggioni, A., et al., *Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis*. British journal of cancer, 2006. **95**(6): p. 699-704.
87. Venesmaa, P. and O. Ylikorkala, *Morbidity and mortality associated with primary and repeat operations for ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1992. **79**(2): p. 168-72.
88. Chan, J.K., et al., *Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(3): p. 307-11.
89. national comprehensive cancer network, 2014.
90. Chan, J.K., et al., *The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(3): p. 301-6.
91. Hofstetter, G., et al., *The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study*. Gynecol Oncol, 2013. **131**(1): p. 15-20.
92. BENDEDET, J., H. BENDER, and III. JONES, *FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers*. FIGO committee on gynecologic oncology. IntJ Gynaecol Obstet 2000, 2000. **70**(2): p. 209-62.

93. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(10): p. 943-953.
94. Siegel, R., et al., *The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths*. Ca-a Cancer Journal for Clinicians, 2011. **61**(4): p. 212-236.
95. Mano, M.S., et al., *Current management of ovarian carcinosarcoma*. International journal of gynecological cancer, 2007. **17**(2): p. 316-324.
96. Chang, J., et al., *Carcinosarcoma of the ovary: incidence, prognosis, treatment and survival of patients*. Annals of Oncology, 1995. **6**(8): p. 755-758.
97. Merino, M.J. and G. Jaffe, *Age contrast in ovarian pathology*. Cancer, 1993. **71**(2 Suppl): p. 537-44.
98. Harris, M.A., et al., *Carcinosarcoma of the ovary*. British journal of cancer, 2003. **88**(5): p. 654-657.
99. Zhang, M., A.H. Lee, and C.W. Binns, *Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(1): p. 320-6.
100. Fathalla, M.F., *Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia?* Lancet, 1971. **2**(7716): p. 163.
101. Purdie, D.M., et al., *Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer*. Int J Cancer, 2003. **104**(2): p. 228-32.
102. Vine, M.F., et al., *Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls*. Gynecol Oncol, 2003. **90**(1): p. 75-82.
103. del Carmen, M.G., M. Birrer, and J.O. Schorge, *Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature*. Gynecologic oncology, 2012. **125**(1): p. 271-277.
104. Bast, R.C., Jr., et al., *A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer*. N Engl J Med, 1983. **309**(15): p. 883-7.
105. Duffy, M., et al., *CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use*. International Journal of Gynecological Cancer, 2005. **15**(5): p. 679-691.
106. Coleman, R.L.a.G., D.M., *Neoplastic diseases of the ovary*. Comprehensive Gynecology, 2007: p. 839-75.
107. Mano, A., et al., *CA125 AUC as a new prognostic factor for patients with ovarian cancer*. Gynecologic oncology, 2005. **97**(2): p. 529-534.
108. Axtell, A.E., et al., *Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer*. Journal of clinical oncology, 2007. **25**(4): p. 384-389.
109. Salani, R., et al., *Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer*. Gynecologic oncology, 2008. **108**(2): p. 271-275.
110. Boente, M.P., D.S. Chi, and W.J. Hoskins, *The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery*. Semin Oncol, 1998. **25**(3): p. 326-34.
111. Griffiths, C.T., *Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma*. Natl Cancer Inst Monogr, 1975. **42**: p. 101-4.
112. Bristow, R.E. and F.J. Montz, *Complete surgical cytoreduction of advanced ovarian carcinoma using the argon beam coagulator*. Gynecol Oncol, 2001. **83**(1): p. 39-48.
113. Bertelsen, K., *Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study*. Gynecol Oncol, 1990. **38**(2): p. 203-9.

114. Rauh-Hain, J.A., et al., *Carcinosarcoma of the ovary: a case–control study*. Gynecologic oncology, 2011. **121**(3): p. 477-481.
115. Rauh-Hain, J.A., et al., *Carcinosarcoma of the ovary compared to papillary serous ovarian carcinoma: a SEER analysis*. Gynecologic oncology, 2013. **131**(1): p. 46-51.
116. Rutledge, T.L., et al., *Carcinosarcoma of the ovary—a case series*. Gynecologic oncology, 2006. **100**(1): p. 128-132.
117. Omura, G.A., et al., *Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience*. J Clin Oncol, 1991. **9**(7): p. 1138-50.
118. Kurman, R.J. and J.M. Craig, *Endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1973. **28**(1): p. 67-69.
119. Spirtos, N.M., et al., *Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy*. Gynecologic oncology, 1995. **56**(3): p. 345-352.
120. Ataseven, B., et al., *Prognostic value of lymph node ratio in patients with advanced epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2014. **135**(3): p. 435-40.
121. Pereira, A., et al., *Defining the optimal lymphadenectomy cut-off value in epithelial ovarian cancer staging surgery utilizing a mathematical model of validation*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(3): p. 290-6.
122. Maggioni, A., et al., *Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis*. Br J Cancer, 2006. **95**(6): p. 699-704.
123. Carnino, F., et al., *Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary*. Gynecol Oncol, 1997. **65**(3): p. 467-72.
124. Kamura, T. and J.D. Jeon, *Lymph node metastasis in a gynecologic malignancy*. Yonsei medical journal, 2002. **43**(6): p. 783-791.
125. Tsuruchi, N., et al., *Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer—a multivariate analysis*. Gynecologic oncology, 1993. **49**(1): p. 51-55.
126. Fields, A.L. and C.D. Runowicz, *Current Therapies in Ovarian Cancer: Special Article*. Cancer investigation, 2003. **21**(1): p. 148-156.
127. Trimbos, J.B., et al., *Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial*. Journal of the National Cancer Institute, 2003. **95**(2): p. 113-125.
128. Colombo, N., *International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) collaborators. Related Articles, Links International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**: p. 125-132.
129. Takada, T., et al., *Adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: an analysis of fully staged patients*. Int J Gynecol Cancer, 2012. **22**(4): p. 573-8.
130. Winter, W.E., 3rd, et al., *Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2008. **26**(1): p. 83-9.
131. Armstrong, D.K., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 34-43.

132. Trimpos, J.B., et al., *International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(2): p. 105-12.
133. Williams, L., et al., *Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecologic oncology, 1997. **66**(2): p. 171-178.
134. Eisenkop, S.M., R.L. Friedman, and N.M. Spirtos, *The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma*. Cancer, 2000. **88**(1): p. 144-153.
135. Hoskins, W.J., et al., *Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma*. Gynecologic oncology, 1989. **34**(3): p. 365-371.
136. Bacalbasa, N., et al., *Ovarian sarcoma carries a poorer prognosis than ovarian epithelial cancer throughout all FIGO stages: a single-center case–control matched study*. Anticancer research, 2014. **34**(12): p. 7303-7308.
137. Gültekin, M. and G. Boztaş, *Türkiye kanser istatistikleri*. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014. **43**.
138. Winterhoff, B., et al., *Molecular classification of high grade endometrioid and clear cell ovarian cancer using TCGA gene expression signatures*. Gynecologic oncology, 2016. **141**(1): p. 95-100.
139. Young, R.C., et al., *Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials*. N Engl J Med, 1990. **322**(15): p. 1021-7.
140. Marsoni, S., et al., *Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer*. British journal of cancer, 1990. **62**(3): p. 444-450.
141. Kosary, C.L. *Figo stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: An analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina*. in *Seminars in surgical oncology*. 1994. Wiley Online Library.
142. Puls, L.E., et al., *The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer*. Gynecologic oncology, 1996. **61**(1): p. 109-112.
143. Sorbe, B. and B. Frankendal, *Prognostic importance of ascites in ovarian carcinoma*. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1983. **62**(5): p. 415-418.
144. Omura, G.A., et al., *Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience*. Journal of clinical oncology, 1991. **9**(7): p. 1138-1150.