

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PLATİN REZİSTANS OVER KANSERLİ HASTALARDA
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN ABDOMİNAL
KAS VE YAĞ DOKUSU İNDEKSİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Burcu BACAK

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ÇETİN**

ISPARTA-2022

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, destek olan, doktorluğu ve insanlığı ile örnek aldığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Bülent ÇETİN'e,

Hekimlik sanatını öğrendiğimiz bu zorlu süreçte bizlere yol gösteren, yanımızda olduğunu her zaman hissettiren, usta çırak ilişkisi ile bilgilerini, deneyimlerini bizlere aktaran başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Altuğ ŞENOL'a ve diğer tüm değerli hocalarıma,

Tezimin radyoloji ve istatistik çalışmalarını yapan saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Şehnaz EVRİMLER'e ve Dr. Öğr. Üyesi Gökçe İŞCAN'a,

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi, intern doktor ve hemşire arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında sonsuz destekleri ile yanımda olan annem İlkay BACAK'a, babam İbrahim BACAK'a ve ablam Halide ÖZBEK'e,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Burcu BACAK

Isparta, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.2. Over Kanserde Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler	4
2.2.1. Over Kanserde Risk Faktörleri	4
2.2.2. Over Kanseri Riskini Azaltabilecek Koruyucu Faktörler	7
2.3. Over Kanserde Semptom ve Bulgular	8
2.4. Over Kanserde Histopatolojik Sınıflandırma	8
2.4.1. Malign Epitelyal Over Tümörleri	10
2.4.2. Germ Hücreli Malign Over Tümörleri.....	10
2.4.3. Seks Kord – Stromal Kaynaklı Malign Tümörler.....	11
2.4.4. Overin Metastatik Tümörleri	11
2.5. Over Kanserde FIGO Evrelemesi.....	11
2.6. Over Kanserde Tedavi.....	13
2.6.1. Erken Evre (Evre I-II) Over Kanserde Tedavi	14
2.6.2. İleri Evre (Evre III-IV) Over Kanserde Tedavi	15
2.6.3. Platin Rezistans Over Kanserde Tedavi	16
2.7. Obezite.....	18
2.8. Sarkopeni	20
2.8.1. Sarkopeninin Patofizyolojisi	21
2.8.2. Sarkopeninin Sınıflandırılması	23
2.8.3. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi.....	24
2.9. Kanseri ve İnflamasyon	25
3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. Hasta Seçimi.....	28
3.2. Klinikopatolojik Özelliklerin Belirlenmesi	29
3.3. Radyolojik Değerlendirme	29

3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Genel Bulgular	33
4.2. Tedavi Öncesi Prognostik İndekslerin Sağkalım Analizine Göre Bulgular....	34
4.3. Prognostik İndekslerin Tedavi Öncesi-Sonrası Değişimine Ait Bulgular.....	35
4.4. Tedavi Öncesi-Sonrası Vücut Kompozisyon Parametrelerinin Multivariate (Çok Değişkenli) Analizlerine Ait Bulgular	37
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
ÖZET.....	45
ABSTRACT	46
KAYNAKLAR	47



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Over Kanseri Sınıflandırması	9
Tablo 2. Over Kanserinde Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) Evrelemesi.....	12
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Obezite Sınıflandırması.....	19
Tablo 4. Avrupa Birliği Geriatri Derneği Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (EWGSOP) Güncel Sarkopeni Kriterleri	21
Tablo 5. Etiyolojiye Göre Sarkopeninin Sınıflandırılması.....	24
Tablo 6. Hastaların Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri	33
Tablo 7. Prognostik Skorların Sağkalım Analizi Sonuçları	35
Tablo 8. Tedavi Öncesi-Sonrası Vücut Kompozisyon Parametrelerinin ve PNI'nın Değişimi	36
Tablo 9. Kas Ve Yağ Dokusu İndekslerinin Tedavi Öncesi-Sonrası Değişimlerinin OS Üzerine Etkisini Gösteren Multivariate Analiz Sonuçları	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Over Kanserinde Tedavi Algoritması.....	14
Şekil 2. Sarkopeni Oluşum Mekanizmaları	22
Şekil 3. BT İle L3 Vertebra Seviyesinden Ölçülen İskelet Kası Alanları	30
Şekil 4. BT İle L3 Vertebra Seviyesinden Ölçülen Subkutanöz Adipoz Doku Alanları.....	31
Şekil 5. BT İle L3 Vertebra Seviyesinden Ölçülen Viseral Adipoz Doku Alanları ..	31
Şekil 6. SMI Grupları Arasında Sağkalım Eğrisi.....	38
Şekil 7. SATI Grupları Arasında Sağkalım Eğrisi.....	38



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AUC	: Eğri Altındaki Alan
BİA	: Biyoelektrik İmpedans Analizi
BRCA	: Breast Cancer Susceptibility Gene
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA125	: Kanser Antijeni 125
CCRT	: Eş Zamanlı Kemoradyoterapi
CRP	: C-Reaktif Protein
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4
DXA	: Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri
EOC	: Epitelyal Over Kanseri
EUGMS	: Avrupa Birliği Geriatri Derneği
EWGSOP	: Avrupa Birliği Geriatri Derneği Sarkopeni Çalışma Grubu
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
GA	: Güven Aralığı
HGSC	: Yüksek Dereceli Seröz Karsinom
HNKKS	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu
HR	: Hazard Oranı
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
İKK	: İskelet Kası Kütlesi
LGSC	: Düşük Dereceli Seröz Karsinom
MLH1	: Human MutL Homolog 1 Gene
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH2	: Human MutS Homolog 2 Gene

MSH6	: Human MutS Homolog 6 Gene
NAKT	: Neoadjuvan Kemoterapi
NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
OS	: Genel Sağkalım
PACS	: Picture Archiving and Communication System
PD1	: Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	: Programmed Death Ligand 1
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PMS1	: Postmeiotic Segregation Increased 1
PMS2	: PMS1 Homolog 2, Mismatch Repair System Component
PNI	: Prognostik Nutrisyonel İndeks
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RİA	: Rahim İi Ara
SATA	: Subkutanöz Adipoz Doku Alanı
SATI	: Subkutanöz Adipoz Doku İndeksi
SI	: Sarkopeni İndeksi
SKST	: Seks Kord Stromal Tümörler
SMA	: İskelet Kas Alanı
SMD	: İskelet Kası Dansitesi
SMI	: İskelet Kası İndeksi
VATA	: Viseral Adipoz Doku Alanı
VATI	: Viseral Adipoz Doku İndeksi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık rgt

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Over kanseri gelişmiş ülkelerdeki en ölümcül jinekolojik kanserdir. Dünya çapında jinekolojik malignitelerin yol açtığı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (1). Beş yıllık sağkalım oranları %45'in altındadır (2). Platin rezistans over kanserli hastalarda sağkalım oranları çok daha düşüktür. Progresyonsuz sağkalım 3-4 ay ve medyan sağkalım ise 12 ayın altındadır. Bugüne kadar, birçok ilaç veya rejim, radyolojik/biyokimyasal yanıtta ve progresyonu geciktirmede sınırlı aktivite göstermiştir ancak hiçbir tedavi genel sağkalımda net bir iyileşme göstermemiştir (3).

Tümörle ilişkili katabolizma ve sistemik inflamatuvar durum ile ilişkili kanser kaşeksisinin birçok kanser türünde performans durumunu, terapi toleransını ve sağkalımı etkilediği bilinmektedir (4). Sarkopeni, kanser tanılı hastalarda sık görülen, hayat kalitesini bozan ve kötü prognoza sebep olan kaşeksi sendromunun bir parçasıdır. Pankreas, karaciğer, safra yolları, gastrointestinal ve ürotelyal kanserler dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde prognostik bir faktör olarak tanımlanmıştır (5-8). Çeşitli çalışmalar kanser hastalarında sarkopeni ve kaşeksi ile ilişkili değişiklikleri dikkate almanın önemini vurgulamasına ve çeşitli malignitelerde prognostik bir faktör olarak tanımlanmasına rağmen, kanser kaşeksisinin ve sarkopeninin henüz optimal bir belirteci yoktur ve de klinik rutine dahil edilememiştir.

Sistemik inflamatuvar durum, tümörün gelişimi, progresyonu ve metastazında önemli bir rol oynar (9). İnflamatuvar prognostik indekslerin birçok malignitede prognostik olduğu gösterilmiştir (10, 11). Prognostik nutrisyonel indeks (PNI), hastanın hem inflamatuvar hem de beslenme durumunu yansıtan yeni bir prognostik skordur (12). Son yıllarda PNI'nın kolorektal kanser, mide kanseri, malign plevral mezotelyoma, hepatosellüler karsinom, pankreas kanseri gibi birçok solid tümörde prognoz ile çok yakın ilişkisi olduğu anlaşılmıştır (13-17).

Artan adipoziteyle beraber yağ dokusundan salınan inflamatuvar sitokinler ve medyatörlerin, kanserin invazyonunu ve metastazını kolaylaştırdığı bilinmektedir (18). Adipozitedeki artışın meme, kolon ve prostat kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (19-21). Viseral adipoz dokudaki artışın, subkutanöz adipoz dokudaki artıştan daha proinflamatuvar ve protümorogenik özellikte olduğu

kabul edilmektedir (22). Dolayısıyla aşırı yağlanmanın kanser sağkalımı üzerindeki gerçek etkisini göstermede, viseral ve subkutanöz adipoz doku ölçümleri, vücut kitle indeksine göre daha etkili sonuçlar vermektedir.

Araştırmaların tek başına vücut ağırlığı yerine vücut kompozisyonu özelliklerinin incelenmesine yönelmesiyle birlikte bu ölçümlerin, kanserli hastalarda sağkalım sonuçlarını ve tedavi toksisitesini tahmin etmede öne çıkan bir role sahip olduğu anlaşılmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT), iskelet kası ve yağ dokusunun objektif kantitatif ve kalitatif ölçümlerini sağlayabilmesi nedeniyle klinik pratikte sağkalım sonuçlarını tahmin etmek için potansiyel görüntüleme biyobelirteci olarak kullanılmaktadır. Gelişmiş tıp çağında, kas ve yağ dokusunun doğrudan ölçümlerinin, sağkalım sonuçlarını optimize etmek için kişiselleştirilmiş tedavi planlarına ve müdahalelere rehberlik etmeye yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Yaptığımız literatür taramalarında bugüne kadar platin rezistans over kanserli hastalarda BT ile ölçülen abdominal kas ve yağ dokusu indekslerinin sağkalıma etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Platin rezistans over kanserinde sarkopeninin sağkalıma olan etkisinin araştırılması kişiselleştirilmiş yeni terapötik hedeflerin keşfedilmesinde umut verici sonuçlar doğurabilir. Abdominal kas ve yağ dokusu indekslerinin birlikte değerlendirilmesi bu hastaların kemorezistans ve klinik sonuçlarını tahmin etmede optimal bağımsız prognostik skorların elde edilmesinde yol gösterici olabilir.

Bu bağlamda çalışmamızda platin rezistans over kanserli hastaların rutin BT görüntülemelerini kullanarak vücut kompozisyonu ölçümlerini yapıp, tedavi sırasındaki iskelet kası ve subkutanöz/viseral yağ dokusu değişimlerini belirleyerek, abdominal kas ve yağ dokusu indekslerindeki değişim ile sağkalım arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi

Over kanseri jinekolojik kanserler içerisinde gelişmemiş ülkelerde 2. en sık, gelişmiş ülkelerde 3. en sık görülen kanser türüdür. Fakat jinekolojik kanser nedenli ölümlerin yaklaşık %43'ünü oluşturmakta olup en fazla ölüme sebebiyet veren jinekolojik kanserdir (23). Küresel olarak, over kanseri kadınlarda yedinci en yaygın kanserdir ve beş yıllık sağkalım oranları %45'in altındadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 21.400 yeni over kanseri vakası saptanmakta ve over kanserine bağlı 13.800 ölüm meydana gelmektedir (23). Büyük ölçüde Kuzey Amerika ve Avrupa dahil olmak üzere çoğu gelişmiş ülkede, over kanseri insidansı ve ölüm oranı 1990'lardan bu yana kademeli olarak azalmıştır. Tersine, yakın zamanda ekonomik büyüme ve yaşam tarzı değişiklikleri gösteren, tarihsel olarak daha az gelişmiş ülkelerde, insidans ve ölüm oranlarında artışlar görülmüştür (24). Çin'de artış, daha gelişmiş kentsel bölgelerdekilerden ziyade kırsal kesimdeki kadınlar arasında daha belirgindir (25).

Türkiye'de over kanseri, kadınlarda yedinci en sık görülen kanser türüdür. Meme, tiroid, kolorektal, uterus, trakea/akciğer ve mide kanserlerinden sonra 7. sırada yer almaktadır. Jinekolojik kanserler içerisinde ise korpus uteri kanserlerinden sonra 2. en sık izlenen kanser türüdür. İnsidansı yaklaşık olarak 100.000 de 6.9-7.3 arasında değişmektedir (26).

Over kanserinde ortalama tanı yaşı 63'tür (27). Overin kanserleri infantil dönem ve çocukluk çağı da dahil her yaşta görülebilir (28). 20 yaş altında sıklıkla malign germ hücreli kanserler görülürken, borderline tümörler tipik olarak 3-4. Dekatta görülür. 50 yaş ve üzerinde esas olarak epitelyal kanserler baskındır (29). Risk yaşla birlikte artarak 70'lerin sonlarında zirve yapar (2). Herediter over kanseri sendromu olan hastaların teşhisinde ortalama yaş sporadik vakalara göre daha erkendir (29). Over kanserinde güvenilir tarama araçlarının olmaması ve kliniğin sinsi seyretmesi nedeniyle vakaların erken tanı alması nadiren mümkündür. Çoğu hasta yüksek oranda etkin olan küratif tedavinin yapılamadığı ileri evre hastalıkta başvurmaktadır. Hastaların %70'ten fazlası tanı anında ileri evrededir (FIGO evre 3-

4). Bu hastalar için ortalama 5 yıllık survey %20'nin altında iken erken evrelerde bu oran yaklaşık %90'lardadır (30).

2.2. Over Kanserinde Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

Over kanserlerinin %90'ı sporadiktir, %10'u ise kalıtsal genetik mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir (31). Over kanserlerinin başlıca risk faktörleri arasında; ileri yaş, erken menarş veya geç menopoz yaşı, genetik faktörler (BRCA varyantları, Lynch sendromu, diğer genetik faktörler), nulliparite, endometriozis, asbest, pelvik radyasyon yer almaktadır. Over kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu belirlenen koruyucu faktörler arasında ise; bilateral salpingo-ooferektomi, oral kontraseptif kullanımı, tüp ligasyonu, histerektomi, emzirme ve parite yer alır. (32-35).

2.2.1. Over Kanserinde Risk Faktörleri

İleri Yaş: Over kanseri riski yaşla birlikte artarak 70'lerin sonlarında zirve yapar (2). Bir çalışmaya göre epitelyal over kanseri riski 50 yaşından küçük kadınlarda her yıl %2, 50 yaşından büyük kadınlarda %11 artmaktadır (36).

Erken Menarş-Geç Menopoz: Yapılan bazı çalışmalarda erken menarş (12 yaşından önce) ve geç menopoz yaşı (52 yaşından sonra) over kanseri riskinde hafif bir artışla ilişkilendirilmiştir (37). Bu ilişkideki olası mekanizma, erken menarş veya geç menopozun, bir kadının yaşamı boyunca toplam ovulasyon sayısını arttırması olarak görülmektedir. Oral kontraseptif kullanımı, hamilelik veya emzirme sonucunda periyodik ovulasyonları baskılanmış olan kadınlarda insidansın daha düşük olması bu hipotezi desteklemektedir (34).

Aile Öyküsü Ve Genetik Faktörler: Genel popülasyonda yaşam boyu over kanseri ortaya çıkma riski % 1-2 iken aile bireylerinden birinde over kanseri mevcut olan kadınlarda risk %4-5'e yükselmektedir. Aile bireylerinin ikisinde öykünün pozitif olması halinde risk %7'ye çıkmaktadır (38). Bu risk büyük oranda BRCA'daki patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır. Daha az sıklıkla da RAD51C, RAD51D, BRCA -interacting proteini 1 [BRIP1], Lynch sendromu ilişkili mismatch onarım genleri gibi over kanseri ilişkili başka genlerdeki mutasyonlara bağlı olabilir. Genetik mutasyonların over kanseri vakalarının dörtte birini oluşturduğu tahmin edilmektedir (39-42).

BRCA1 ve BRCA2 aslında tümör baskılayıcı genlerdir. Ancak BRCA genlerinde meydana gelen germline mutasyonlar over ve meme kanseri riskini büyük ölçüde artırmaktadır. BRCA genlerindeki patojenik varyantlar herediter over kanserlerinin %90'ından ve tüm over kanserlerinin yaklaşık %10'undan sorumlu olabilir. BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcılarında yaşam boyu over kanseri gelişme oranları sırasıyla % 40-50 ve % 15-25 şeklindedir. Normal popülasyonda bu oran % 1,4-1,8 arasındadır (43, 44).

Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (HNKKS) veya Lynch sendromu tip II'de de endometrium ve over kanseri için artmış risk bulunmaktadır. Lynch Sendromu otozomal dominant geçişidir. Tamir genleri olan MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 ve PMS2 genlerindeki mutasyon ile ilişkilidir. Bu genlerde meydana gelen hasarlar mikrosatellit instabilitesine neden olmaktadır (45). HNKKS'nun kalıtsal over kanserleri içinde %10-15 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (46). Genel popülasyonda yaklaşık %1,5 over kanser riski mevcut iken Lynch sendromlu kadınlarda yaşam boyu over kanseri riski, %38'e kadar (genetik varyanta bağlı olarak) çıkmaktadır (47).

Nulliparite: Nullipar kadınlarda over kanseri riski yaklaşık 2 kat artmıştır (37). Doğum yapan kadınlar nullipar kadınlara kıyasla over kanseri için daha düşük risk altında görünmektedir ve risk artan parite ile azalmaktadır (48). Yapılan bir çalışmaya göre her bir gebelik over kanseri gelişme riskini % 8 azaltmaktadır (37).

Endometriyozis: Over kanserleri içinden özellikle; berrak hücreli, endometriod ve düşük dereceli seröz epitelyal over kanserleri ile ilişkili bulunmuştur, ancak genel risk düşüktür. Çoğunlukla daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve daha iyi bir prognoza sahiptir (49).

Asbest: Asbest maruziyeti ile over kanseri arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan bir meta-analizden elde edilen sonuçlar asbeste maruz kalmanın over kanseri riskinin artmasıyla nedensel olarak ilişkili olduğu sonucunu desteklemiştir (50).

Pelvik Radyasyon: Primer rektal karsinom tedavisi için pelvik radyasyon alma öyküsünün, genel insidans küçük olsa da, over kanseri gelişme riskini artırabildiği gösterilmiştir (51).

Obezite: Obezite ile ilgili yapılmış çalışmalar sonucunda over kanseri riskinde artış yaptığı belirtilmiştir. İki sistematik derlemede, yüksek vücut kitle indeksinin over kanseri riskini orta derecede artırdığı görülmüştür (olasılık oranları [OR] 1.3 ve 1.1) (52, 53). Ayrıca 495.477 kişinin 16 yıl boyunca takip edildiği retrospektif bir kohort çalışmasında vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olanlar (35-40 kg/m²), VKİ normal olanlar (18.5-24.9 kg/m²) ile karşılaştırıldığında yüksek olan grupta over kanseri kaynaklı ölümlerin daha fazla olduğu gözlenmiştir (54).

Postmenopozal Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Over kanseri olan 21.488 postmenopozal kadını içeren 52 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizi, HRT kullanımında over kanseri riskinin az da olsa yüksek olduğunu göstermektedir (55). Ancak Wernli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HRT'nin over kanseri riskini artırdığı gösterilememiştir (56).

Polikistik Over Sendromu (PKOS): PKOS'lu kadınlarda endometrium, over ve meme kanseri riskini araştıran sistematik bir meta-analiz çalışmasının sonucunda PKOS'lu her yaştan kadının artmış bir endometrium kanseri riski altında olduğu, ancak over ve meme kanseri riskinin genel olarak önemli ölçüde artmadığı belirtilmiştir (57).

Rahim İçi Araç (RİA): RİA kullanımı ve over kanserine ilişkin bir meta-analizinde, RİA kullanımı, over kanseri insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir (OR 0.68,% 95 CI 0.62-0.75) (58). Başka bir çalışmada ise RİA kullanımı ile over kanseri riskinin arttırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmada kullanılan RİA'nın türü hakkında bilgi verilmemiştir (59).

Talk: Bu konuda bir fikir birliği olmasa da 16 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde genital talk pudrası kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde epitelyal over kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır (60).

Sigara: Sistematik bir derlemede sigara kullanımının müsinöz over kanser riskini artırdığı ancak seröz, endometrioid, berrak hücreli epitelyal over kanser

riskini artırmadığı saptanmıştır (61). Ayrıca over kanserli kadınlarda sağkalımın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (62).

Diyet: Diyet ve over kanseri ile ilgili çalışmalarda kesin veriler mevcut değildir. Hayvansal kaynaklı yağın fazla tüketimi sonucunda riskin arttığı bildirilmiştir (63). Yapılan bir meta-analiz çalışmasının sonucunda ise yüksek soya tüketiminin over kanserinden koruyucu olduğu saptanmıştır (64).

Egzersiz: Fiziksel aktivite ile over kanseri riski arasında net bir ilişki saptanamamıştır. Bazı çalışmalarda egzersiz yapan kadınlarda ılımlı bir risk azalması saptanırken (65), şiddetli egzersiz yapan kadınlarda over kanseri riskinde artış saptanmıştır (66).

İnfertilite Ve İnfertilite Tedavisi: Bir kohort çalışmasında, infertilite ilaçlarının kullanımının neoplazi, özellikle de borderline over tümörleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (67). Sonraki çalışmalar ve meta-analizler, infertilite tedavisi (klomifen veya gonadotropin tedavisi) ile over kanseri riskinin artışı doğrulamamıştır, ancak bazı raporlara göre infertilitenin kendisi bağımsız bir risk faktörüdür (68, 69).

2.2.2. Over Kanseri Riskini Azaltabilecek Koruyucu Faktörler

Bilateral Salpingo-Ooferektomi: Over kanseri gelişme riskini azaltmak için en etkili yoldur, ancak peritoneal karsinom riski devam etmektedir (70). Yapılan çalışmalar yüksek dereceli seröz karsinomların distal tuba epitelinden kaynaklandığını ve overlere yayıldığını gösterdiğinden ooferektomi yapılan hastalara salpenjektomi de yapılması önerilmektedir (71).

Tüp Ligasyonu-Histerektomi: Bilateral salpingo-ooferektomisiz histerektomi, 20 çalışmanın meta-analizinde over kanseri riskinde %20 azalma ile ilişkilendirilmiştir (72). Tüp ligasyonu da over kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir. 10.000'den fazla kadını içeren 13 toplum temelli çalışmanın meta-analizinde tüp ligasyonu yapılan kadınlarda seröz over karsinomu riskinde önemli bir düşüş olduğu belirlenmiştir (73).

Oral Kontraseptifler: Yapılan çalışmalara göre düzenli ve uzun süre OKS kullanmak over kanseri riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Riskin her beş kullanım yılı

için yaklaşık %20 azaldığı ve 15 yılda ortalama %50 azaldığı belirlenmiştir (74). OKS kullanımı ile ilgili en büyük ve en uzun süreli çalışma olan Royal Practiceers Oral Contraception Study’de OKS kullanımının over kanseri riskinde %33'lük bir azalma ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (75).

Emzirme: Emzirme ve over kanseri arasındaki ilişki üzerine yapılan bir meta-analizde, emzirme ile over kanserinde yüzde 30'luk bir azalma (olasılık oranı [OR] 0.70,% 95 CI 0.64-0.76) olduğu raporlanmıştır (76). Ayrıca emzirme süresi artıkça over kanseri riski azalmaktadır (6 aydan az emzirenlerde %17 iken 6-12 ay arası emzirenlerde %28 olmaktadır) (77).

Parite: Doğum yapan kadınlar nullipar kadınlarla karşılaştırıldığında over kanseri için daha düşük risk altındadırlar. Risk artan parite ile azalmaktadır (78). Yapılan bir çalışmada, over kanseri riski her bir gebelikte %8 azalmaktadır, bu durumun parite ile ovulasyon sayısındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (37).

2.3. Over Kanserinde Semptom ve Bulgular

Over kanserli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir yada nonspesifik semptomlara sahiptir. Bu nedenle vakaların erken tanı alması nadiren mümkündür. Akut bir şekilde başvuran hastalar, tipik olarak plevral efüzyon, ileus gibi acil durumlarla gelen ilerlemiş hastalığı olan kişilerdir. Daha yaygın olarak hastalarda pelvik veya abdominal ağrı, şişkinlik, gastrointestinal semptomlar gibi subakut bir prezantasyon vardır. Bunun yanısıra başka bir endikasyon için gerçekleştirilen görüntüleme sırasında tesadüfen bir adneksiyal kitle keşfedilebilir, bazen de başka bir endikasyonla ameliyat edilirken over kanserine rastlanabilir (79, 80).

2.4. Over Kanserinde Histopatolojik Sınıflandırma

Over kanserleri için en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflandırmasıdır (**Tablo 1**) (81). Histopatolojik sınıflandırmada over neoplazmları köken aldıkları histolojik oluşuma (çölomik epitelyum, germ hücreleri ve mezenkim) göre sınıflandırılır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Over Kanseri Sınıflandırması (2014)

Epitelyal Tümörler	Seröz tümörler Müsinöz tümörler Endometrioid tümörler Berrak hücreli tümörler Brenner tümörleri Serömüsinöz tümör Undiferansiye karsinom
Seks Kord-Stromal Tümörler	Saf stromal tümörler Saf seks kord tümörleri Karma seks kord-stromal tümörler
Germ Hücre Tümörleri	Disgerminom Yolk sak tümörü Embriyonal karsinom Nongestasyonel koryokarsinom Matür teratom İmmatür teratom Mikst germ hücreli tümör
Mezenkimal Tümör	Düşük dereceli endometrioid stromal sarkom Yüksek dereceli endometrioid stromal sarkom
Mezotelyal Tümörler	Adenomatoid tümör Mezotelyoma
Yumuşak Doku Tümörleri	Miksoma Diğerleri
Germ Hücre-Seks Kord-Stromal Tümörler	Gonadoblastoma Mikst germ hücreli-seks kord-stromal tümör
Monodermal Teratom Ve Dermoid Kist Kökenli Somatik Tip Tümörler	Struma ovarii, benign Struma Ovarii, malign Karsinoid Nöroektodermal tip tümörler Sebase tümörler Diğer nadir monodermal teratomlar Karsinomlar
Mikst Epitelyal Ve Mezenkimal Tümör	Adenosarkom Karsinosarkom
Çeşitli Tümörler	Rete ovarii tümörleri Wolffian tümörü Küçük hücreli karsinom, hiperkalsemik tip Küçük hücreli karsinom, pulmoner tip Wilms tümörü Paraganglioma Katı psödopapiller neoplazm
Tümör Benzeri Lezyonlar	
Lenfoid Ve Miyeloid Tümörler	
Metastatik Tümörler	

2.4.1. Malign Epitelyal Over Tümörleri

Çöломik epitelden köken aldıkları düşünölen epitelyal karsinom, over, fallop tüpü ve peritonun en yaygın histolojik kanser tipidir ve bu bölgelerdeki tüm kanserlerin %90'ını oluşturur (82). Malign overyan tümörlerin de % 85-90'ı epitelyaldır (83).

Histopatoloji, immünohistokimya ve moleküler genetik analize dayalı olarak, epitelyal over karsinomların beş ana alt tipi ve bunların göreceli oranları ise şu şekildedir; Yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC; %70-80), endometrioid karsinom (%10), berrak hücreli karsinom (%10), müsinöz karsinom (%3), düşük dereceli seröz karsinom (LGSC; <%5), diğör histolojik subtipler (transizyonel hücreli karsinom, karsinosarkom, indiferansiye karsinom) (84).

Çoğu HGSC tanı anında ileri evrededir (evre III-IV) ve prognozu kötüdür (85). LGSC'ler de tipik olarak ileri aşamada teşhis edilir ve uzun vadede prognoz kötüdür. Ancak bu neoplaziler biyolojik olarak HGSC'den farklıdır ve platin bazlı kemoterapiye göreceli duyarsızdırlar, yavaş büyüyen ve ağrısız neoplazilerdir (86). Endometrioid over karsinomları ise tipik olarak düşük derecelidir ve genellikle erken evrede tanımlanır. Platin bazlı kemoterapiye nispeten duyarlıdırlar. Bu faktörler seröz karsinomlardan daha iyi bir prognoza sahip olmalarını sağlar (87). Berrak hücreli karsinom da genellikle erken evrede (evre I-II) ortaya çıkar ve uzak metastazların olmaması nedeniyle nispeten iyi bir prognoza sahiptir. Bununla birlikte, berrak hücreli karsinom ileri bir aşamada ortaya çıktığında, seröz veya endometrioid karsinomdan daha kötü prognoza sahiptir. Bunun nedeni, berrak hücreli karsinomun platin bazlı kemoterapiye diğör histolojik alt tipler kadar duyarlı olmamasıdır (88). Overin primer müsinöz karsinomu ise nadirdir. Çoğunlukla tek taraflıdır ve erken evrede ortaya çıkar (89).

2.4.2. Germ Hücreli Malign Over Tümörleri

Embriyonik gonadın germ hücrelerinden geliştiğı düşünölen histopatolojik, biyolojik ve klinik olarak farklı tümör tiplerinin oluşturduğu bir gruptur. Primer over tümörlerinin %15-20'sini oluşturur, epitelyal over tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülürler. %3-5 kadarı maligndir (90). Esas olarak 10 ila 30 yaş arasındaki genç kadınlarda görülür (91).

En yaygın görülen tipi, bilateral olabilen benign matür kistik teratomdur (dermoid kist) (92). Disgerminom ise en sık görülen malign germ hücreli tümördür. Bilateral olma ihtimali diğer germ hücreli over tümörlerden daha fazladır (93).

2.4.3. Seks Kord – Stromal Kaynaklı Malign Tümörler

Tüm over malignitelerinin % 5-8'ini oluştururlar. Ortalama tanı yaşı 50'dir (94). Seks kordlarından, over stroma ve mezenkiminden köken alırlar. Bu tümörler female hücre (granüloza ve teka) ve male hücre (sertoli ve leydig) gibi elemanların değişik kombinasyonu ile oluşurlar (95). Daha yaygın olan epitelyal over tümörlerinin aksine, malign seks kord stromal tümörler (SKST)'ler genellikle erken tanı alır, histolojik grade genellikle düşüktür, lenf nodu metastazları nadirdir ve prognozu iyidir. Bununla birlikte, fibrosarkom gibi bazı türler agresif ve ölümcüldür. Fibromlar, benign SKST'lerin en yaygın olanıdır. Granüloza hücreli tümörler ise potansiyel olarak malign over SCST'nin en yaygın türüdür (94).

2.4.4. Overin Metastatik Tümörleri

Tüm over tümörleri içerisinde % 5-30 oranında görülürler ve % 75 oranında çift taraflıdırlar (96). Overe metastaz, genellikle komşu organlara doğrudan, hematojen, lenfatik ve transperitoneal yayılım ile olur. Primer tümör genital organ kaynaklı (tuba uterina, endometriyum, serviks, vulva, vajen) olabileceği gibi ekstrasjenital kaynaklı da olabilir. Bunların başında kolon kanserleri, meme, mide ve apendiks tümörleri gelir (97).

2.5. Over Kanserinde FIGO Evrelemesi

Over kanserinde evreleme laparotomi ile cerrahi olarak yapılır ve hem evreleme hem de cerrahi sitoreduksiyon ile primer tedavi olanağı sağlar. Over kanserlerinin evrelemesi Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evreleme sistemine göre yapılmaktadır (**Tablo 2**) (98).

Tablo 2. Over Kanserinde Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) Evrelemesi (2014)

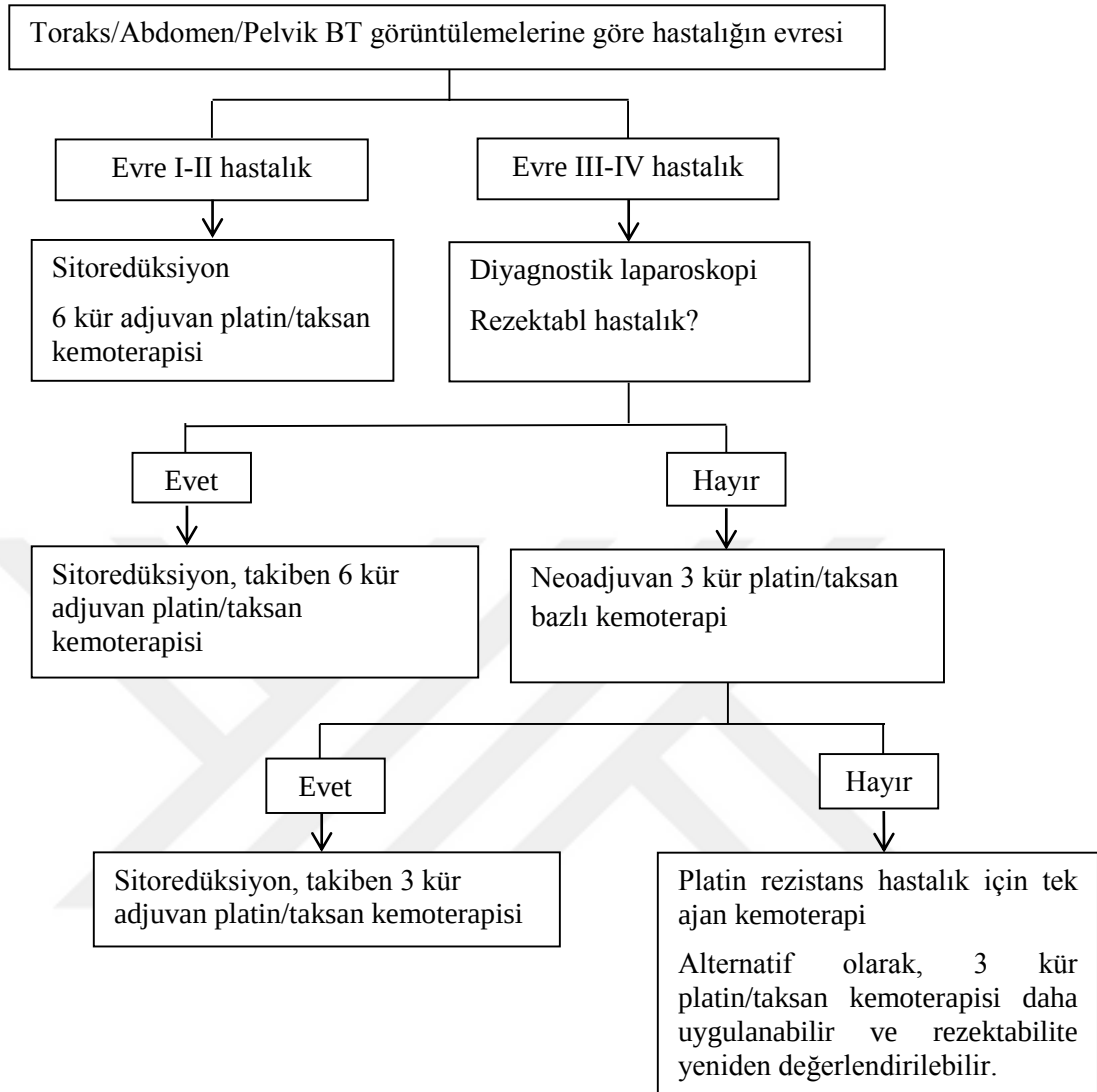
Evre 1: Tümör over veya tubada sınırlı
1A Tümör tek over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/periton yıkantı sıvısı negatif
1B Tümör her iki over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/peritoneal yıkantı sıvısı negatif
1C Tümör tek veya her iki over veya tubada sınırlı, fakat
1C1 Cerrahi sırasında kapsül rüptürü
1C2 Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over/tuba yüzeyinde tümör
1C3 Asit veya periton yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği
Evre 2: Tümör tek/her iki overde veya tek/her iki tubada ancak pelvik yayılım var (pelvik girimin altı) ya da primer peritoneal kanser mevcut
2A Uterus ve/veya over ve/veya tubalara yayılım
2B Diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım
Evre 3: Tümör tek veya her iki over/tubada bunlara ek olarak pelvis dışı peritona sitolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış yayılım mevcut ve/veya retroperitoneal lenf nodlarında metastaz
3A Retroperitoneal lenf nodu tutulumu ve/veya pelvis dışı mikroskobik peritoneal yayılım
3A1 Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3A1(i) Metastaz $\leq 10\text{mm}$
3A1(ii) Metastaz $> 10\text{mm}$
3A2 Mikroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3B Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım $\leq 2\text{cm}$, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3C Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım $> 2\text{cm}$, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu (dalak ve karaciğer kapsülüne metastaz dahil)
Evre 4: Peritoneal metastazlar dışındaki uzak metastaz
4A Pozitif sitoloji ile birlikte plevral efüzyon
4B Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı veya abdomen dışı organlara yayılım (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)

Uygun bir cerrahi evreleme prosedürü abdominal ve pelvik yıkama sıvısı alınması, rastgele peritoneal biyopsiler, peritoneal adhezyonlardan biyopsi/rezeksiyon, etkilenmiş overin rezeksiyonu, uygun hastada kalan over-uterus ve tüplerin çıkarılması (total abdominal histerektomi ve salpingooferektomi), omentektomi,

apendektomi, pelvik ve para-aortik lenf nodu örnekleme olarak uygulanır. Hastalık pelvise sınırlı ise neoplazm çıkartılırken tümörün rüptüre olup intraoperatif yayılımının önlenmesi çok önemlidir (99). Çocuk isteği olan unilateral germ hücreli, seks-kord stromal hücreli veya borderline tümör olduğu düşünülen genç hastalarda sadece etkilenmiş olan overin çıkarılıp diğer overin ve uterusun korunması ile evreleme cerrahisi yapılabilir (100). Prognozun belirlenmesi için evrelemenin doğru yapılması çok önemlidir.

2.6. Over Kanserinde Tedavi

Cerrahi evreleme ve sitoredüksiyonu takiben adjuvan kemoterapi, over kanserli çoğu hasta için kullanılan ana tedavi yaklaşımıdır. Optimal sitoredüktif cerrahinin, kemoterapinin uzun süreli hastalıksız sağkalım ile sonuçlanma olasılığını arttırdığı bilinmektedir (101). Epitelyal over kanseri tedavisinin temelini primer sitoredüksiyon ve adjuvan platin ve taksan bazlı kemoterapi oluşturmaktadır. Erken evre hastalarda bu kolayca sağlanabilse de bazı ileri evre hastalarda ve performansı kötü hastalarda neoadjuvan kemoterapi (NAKT) alternatif tedavi şekli olarak görülmektedir. NAKT'in amacı perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve sitoredüktif cerrahi sırasında hastalığın tam rezeksiyonu olasılığını arttırmaktır (102). Over kanserinde tedavi algoritması **Şekil 1**'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Over Kanseri Tedavi Algoritması

2.6.1. Erken Evre (Evre I-II) Over Kanseri Tedavi

Kadınların yaklaşık % 25'i overde sınırlı (evre I) veya pelviste sınırlı (evre II) erken evre over kanseri tanısı almaktadır. Epitelyal over kanseri tanısı alan kadınlarda prognoz, sitoreduktif cerrahi sonrasında, overde sınırlı (Ia veya Ib) veya iyi diferansiye (grade I) tümörlerde en az %90 sağkalım ile çok iyidir. Diğerleri için adjuvan kemoterapi önerilmektedir (103).

Erken evre hastalığı olan kadınların bir kısmında yüksek nüks riski vardır. Bunlar; evre IC (pozitif periton sitolojisi ile overde sınırlı tümör) veya evre II (pelvis tutulumlu tümör) hastalığı olan, berrak hücreli karsinomun herhangi bir evresinde

olan ve yüksek dereceli (grade 3) tümörü olan hastalardır. Bu yüksek riskli özellikler, erken evre hastalığı olan kadınlarda adjuvan tedaviye uygunluğu belirleme kriterleri olarak kullanılmaktadır (104). Bu özelliklere sahip over kanserli hastalar için beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları %40 ile 80 arasında değişmektedir. Grade 2 over kanseri olan kadınların yüksek riskli olarak kabul edilip edilmeyeceği ve adjuvan tedavi önerilip önerilmeyeceği ise tartışmalıdır (105).

Adjuvan kemoterapi, yüksek riskli özellikleri olan erken evre EOC'li kadınlara, primer debulking cerrahisinden 21-35 gün sonra uygulanmaktadır (106). İntravenöz kemoterapi tercih edilen yöntemdir. Optimal adjuvan kemoterapi rejimi konusunda görüş birliği olmamakla birlikte, çoğu klinisyen, ileri evre EOC'nin adjuvan tedavisinde kanıtlanmış etkinliği nedeniyle paklitaksel ve karboplatin gibi platin bazlı bir ikili ile tedavi uygulamaktadır. Erken evre EOC için optimal adjuvan kemoterapi süresi tanımlanmamıştır ancak genel olarak 6 kür karboplatin-paklitaksel kemoterapi rejimi uygulanmaktadır. Kür sayısını hasta risk faktörlerine ve tedaviye toleransa dayalı olarak planlanan minimum üç döngü ile bireyselleştirmek mantıklıdır (107).

2.6.2. İleri Evre (Evre III-IV) Over Kanserinde Tedavi

Kadınların yaklaşık yüzde 75'inde tanı anında periton boşluğuna veya lenf nodlarına yayılmış (evre III) veya daha uzak bölgelere yayılmış (evre IV) hastalığı vardır. Evre III-IV epitelyal over kanserli kadınlar için tercih edilen ilk tedavi yöntemi, primer sitoredüktif cerrahi ve ardından sistemik kemoterapidir (108). Tanı anında hasta medikal olarak iyi durumda değil, tıbbi komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun durumda değil yada tümör yükü ve miktarı çok fazla, geniş plevral efüzyonu var, karaciğer veya akciğer parankim metastazı mevcut ise bu hastalar için neoadjuvan kemoterapi düşünülebilir (109).

Primer sitoredüktif cerrahi sonrası herhangi bir lokalizasyonda <1 cm hastalığı olan hastalar, optimal sitoredüksiyonlu olarak kabul edilir. Diğer hastalar suboptimal sitoredüksiyonlu hastalığa sahiptirler (109). İleri EOC'si olan tüm hastalar için, birinci basamak kemoterapide platin-taksan kombinasyonu önerilmektedir (108). Optimal sitodüksiyonlu hastalarda intravenöz-intraperitoneal tedavi önerilir. Ancak suboptimal sitoredüksiyonlu hastalarda intraperitoneal

kemoterapi önerilmemektedir. Bunun nedeni büyük tümöral kitleye intraperitoneal kemoterapinin penetransının sınırlı olmasıdır. İntravenöz karboplatin ve paklitaksel veya intraperitoneal sisplatin ve paklitaksel kombinasyonu ileri evre hastalıkta hastalar için tedavi seçeneğidir. İntraperitoneal ve intravenöz uygulamanın avantaj ve dezavantajları hastalarla mutlaka konuşulmalıdır (110).

Yapılan çalışmalarda platin/taksan kombinasyonun platin monoterapisine ve platin/taksan dışındaki kombinasyonlara göre sağkalımda daha üstün olduğu gösterilmiştir (108). İntravenöz tedavi için tavsiye edilen doz: her 3 haftada bir karboplatin (başlangıç dozu AUC = 5-6) ve paklitaksel (175 mg/m²), 6- 8 siklus uygulanmasıdır. Kombine kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda tekli-ajan intravenöz karboplatin (AUC=5-6) veya paklitaksel 175 mg/m² verilebilir. Paklitaksel veya karboplatine hipersensitivitesi olan hastalarda ya desensitizasyon yapılabilir ya da alternatif aktif bir ilaç (dosetaksel, lipozomal doksorubisin, topotekan, etoposid) ile değişim yapılabilir. Etoposid oral olarak verilebilir. Bütün ileri evre hastalarda tedavi hastanın genel durumuna, rezidüel hastalığın tedavinin başlangıcındaki yaygınlığına göre modifiye edilir (111).

2.6.3. Platin Rezistans Over Kanserinde Tedavi

İleri evre over kanserlerinin çoğu 16 ay içinde nüks eder. Nüks eden over kanserlerinin tedaviye yanıtı farklılık göstermektedir. Primer platin bazlı kemoterapinin bitiminden hastalığın tekrarladığı zamana kadar geçen süre; “platinsiz aralık”tır. Bu sürenin 6 ay veya daha uzun olduğu hastalığın kemoterapiye duyarlı olduğu kabul edilir ve “platin duyarlı hastalık” olarak adlandırılır. Platinsiz aralık 6 aydan kısa ise hastalığın kemoterapiye dirençli olduğu kabul edilir ve “platin rezistans hastalık” olarak adlandırılır. Platin tedavisi sırasında hastalıkta progresyon olması “platin-refrakter hastalık” olarak adlandırılır (112). Bu durumlarda tedavi değiştirilir veya doz arttırılır.

Platin direncinin mekanizmaları karmaşık ve çeşitlidir. Direnç, intrasellüler değişiklikler ve tedavi altında değişebilen tümör mikroçevresi arasındaki etkileşimler tarafından oluşturulur. Platin direnci, birinci basamak platin bazlı tedaviden sonra hastaların yaklaşık %20'sinde görülür (113). Platin rezistans over kanserinin prognozu oldukça kötüdür. Progresyonsuz sağkalım 3-4 ay ve medyan sağkalım ise

12 ayın altındadır. Bugüne kadar, birçok ilaç veya rejim, radyolojik/biyokimyasal yanıtta ve progresyonu geciktirmede sınırlı aktivite göstermiştir ancak hiçbir tedavi genel sağkalımda net bir iyileşme göstermemiştir (114).

Platin rezistans over kanserli kadınlar için birtakım aktif tedavi seçenekleri mevcuttur ve ideal tedavi bilinmemektedir. Kombinasyon tedavisi yerine sıralı tek ajan tedavisi önerilmektedir. Bu nedenle, özellikle tekrarlayan over kanseri nedeniyle daha önce paklitaksel ile tedavi edilmemiş hastalarda, birinci basamak tedavi olarak tercih edilen kemoterapi seçeneği çoğunlukla haftalık paklitakseldir. Bununla birlikte daha önce paklitakselle tedavi edilen hastalarda kalıcı nöropati veya uzun süreli myelosupresyon öyküsünün olması gibi durumlar paklitakselin tekrar kullanımını sınırlayabilir (115). Paklitaksel kemoterapisinin verilemediği durumlarda pegile lipozomal doksorubisin (PLD) kemoterapi ile ilişkili tipik yan etkilerinin olmaması (myelosupresyon riski daha düşük, alopesi riski yok) ve dört haftada bir uygulanması nedeniyle tercih edilebilir (116). Platin rezistans hastalıkta seçilmiş hastalarda tek ajan kemoterapi artı bevacizumab tedavisi uygulanabilir. Bevacizumab vascular endotelial growth factor (VEGF) molekülünü hedef alan monoklonal bir antikordur. Tek ajan kemoterapi plus bevacizumab tedavisi için ideal hastalar; daha önce iki rejimden daha az kemoterapi almış, daha önce bevacizumab almamış ve son altı ayda ileus öyküsü olmayan hastalardır (117).

Platin rezistans over kanseri ile yapılan çalışmaların bir Cochrane sistematik incelemesi (n=1323), topotekan, paklitaksel ve pegile lipozomal doksorubisinin benzer etkinliğe, ancak farklı yan etki modellerine sahip olduğu sonucuna varmıştır (118). Bu ajanlar arasında yapılacak seçim, klinisyenin deneyimine, ilacın yan etki profiline ve hastanın daha önce aldığı tedaviye bağlıdır. Tek ajan kemoterapilerde; haftalık paklitaksel/ pegile lipozomal doksorubisin/ bevacizumab/ gemsitabin/ topotekan/ etoposid/ dosetaksel/ nabpaklitaksel/ pemetrexed tercih edilebilir. Bunun dışında kombinasyon tedavileri uygulanabilir.

Ayrıca BRCA mutasyonu ile ilişkili ileri evre over kanseri olan platin rezistans hastalarda PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase) inhibitörleri kullanımına dair çalışmalar bulunmaktadır (119, 120). Over kanserinin oldukça immünojenik bir kanser türü olması nedeniyle de, son on yılda birkaç kanser türü için çığır açan bir

tedavi olan immünoterapinin hastalığın seyrini değiştirebileceği umudu oluşmuştur. Bu bağlamda Anti-PD1/PD-L1, anti-CTLA-4, anti-anjiyojenik ilaçlar ve PARP inhibitörleriyle monoterapi ve kombinasyon terapileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (121).

2.7. Obezite

Obezite, aşırı beslenme ve azalan enerji harcamasına yanıt olarak gelişen adiposit hiperplazisi ve hipertrofisidir. Obezite ve aşırı kilo Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığa zarar verebilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. DSÖ'nün araştırmalarına göre 2016 yılında 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla yetişkin (tüm nüfusun %39'u) fazla kilolu iken, 650 milyondan fazla yetişkinin (tüm nüfusun yaklaşık %13'ü) de obez olduğu saptanmıştır. Dünya çapında obezite prevalansı 1975-2016 yılları arasında yaklaşık üç kat artmıştır (122).

Obezite; metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), gastrointestinal hastalıklar, dejeneratif eklem hastalıkları, reproduktif sistem hastalıkları (PCOS, infertilite vb), endometrium, meme, over, prostat, karaciğer, safra kesesi, kolon ve böbrek kanserleri için önemli bir risk faktörüdür (123). VKİ'deki artış bu riskleri doğru orantılı olarak arttırmaktadır (122).

Obez ve aşırı kilolu bireylerde yağ dokusu inflamatuvar sitokinler ve medyatörler salgılayarak kanserin invazyonunu ve metastazını kolaylaştıracak bir ortam yaratır (18, 124). Adipozite ayrıca; kadınlarda değişkenlik gösteren hormon seviyeleri, ovulatuvar disfonksiyon, infertilite, polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, endometriozis ile ilişkilidir ve over kanseri ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda aşırı yağlanmanın over kanserinde sağkalım üzerine etkili olduğuna dair bulgular da mevcuttur (125). Obezite ve over kanseri arasındaki ilişkinin kantitatif değerlendirmesi bu nedenle önemlidir.

Obezite ve fazla kilo tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında artış ile bağlantılıdır (126, 127). Obeziteye bağlı ölümlerin önemli bir kısmını da kanserler oluşturmaktadır (54, 128). 2003 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada obezite ve aşırı kilonun erkeklerde tüm kanser ölümlerinin %14'ünden, kadınlarda ise

%20'sinden sorumlu olduğu bulunmuş olup (54), bu durum obez ve aşırı kilolu kişilerde kanserde daha kötü sonuçlanmayla ilişkilendirilmiştir (128).

Vücut kitle indeksi (VKİ) yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan, kişinin kilogram cinsinden kilosunun, metre cinsinden boyunun karesine bölünmesi ile elde edilen basit bir indekstir. ($VKİ = \text{kilo} / (\text{boy})^2 = \text{kg/m}^2$). DSÖ'ye göre obezite sınıflandırması **tablo 3**'te gösterilmiştir (122).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Obezite Sınıflandırması

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu	<18.5
Normal kilolu	18.5-24.9
Fazla kilolu	25-29.9
Obezite	≥30
1. Derece obezite	30-34.9
2. Derece obezite	35-39.9
3. Derece obezite	≥40

Ancak vücut kitle indeksi ile yapılan değerlendirmeler kişinin gerçek adipoz doku ölçümü hakkında bilgi vermediği için eksik kalmaktadır. Aynı VKİ'ne sahip kişiler her zaman eşit miktarda yağ dokusuna sahip değildir. VKİ yaygın olarak obezite ve aşırı kilolu olma derecesinin bir göstergesi olarak kullanılsa da, yağ ve kas arasında ve viseral ve subkutan yağ dokusu arasında ayırım yapamayan vücut yağ dağılımının kusurlu bir ölçümüdür (129). Bu sebeple bireylerin vücut kitle bileşenlerini belirlemek için farklı yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

BT ile L3 vertebra seviyesinden ölçülen viseral adipoz doku alanı (VATA), toplam viseral yağ hacmi ile yakından ilişkili olduğu gösterildiğinden, obezite ve yağ dağılımının malignitelerdeki etkisinin değerlendirilmesi için VKİ'ye bir alternatif olarak önerilmiştir (130). Artan viseral adipoz doku, bir dizi sitokin ve büyüme faktörünün artan dolaşımını, tümörogenezi ve tümör progresyonunu teşvik etmesi nedeniyle subkutan adipoz dokudan daha proinflamatuvar ve protümorogenik olarak

kabul edilir (22, 131). Bu nedenle, obezitenin kanser sağkalımı üzerindeki gerçek etkisi, VKİ'den ziyade visceral yağ hacmine göre değerlendirilmelidir.

BT, iskelet kası ve yağ dokusunun objektif kantitatif ve kalitatif ölçümlerini sağlayabilmesi nedeniyle bu alanda kapsamlı bir şekilde çalışılmakta ve uygulanmaktadır. BT, aynı kesitte VATA ve subkutanöz adipoz doku alanı (SATA)'yı ölçerek intraabdominal adipoz dokunun doğru bir değerlendirmesini elde etmek için altın standart bir tetkiktir (132). Üçüncü lomber vertebra (L3) seviyesindeki tek bir BT kesitinde iskelet kası ve yağ dokusunun kesit alanları, toplam vücut iskelet kası ve yağ kütleleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (133).

Araştırmaların tek başına vücut ağırlığı yerine vücut kompozisyonu özelliklerinin incelenmesine yönelmesiyle birlikte vücut kompozisyonu ölçümlerinin, kanserli hastalarda sağkalım sonuçlarını ve tedavi toksisitesini tahmin etmede öne çıkan bir role sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle son yıllarda bu alandaki araştırmalar tüm hızıyla sürmektedir.

2.8. Sarkopeni

Kas kütlesi ve kas gücünün yaygın, progresif kaybını ifade eden sarkopeni, latince “sarx (kas)” ve “penia (kayıp)” kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Sarkopeni terimi ilk kez 1989 yılında Irving Rosenberg tarafından yaşlanmayla birlikte iskelet kas kütlesi ve boyutunda azalma olarak tanımlanmıştır (134).

Sarkopeni için net olarak ortaya konulmuş klinik bir tanım olmaması nedeniyle Avrupa Birliği Geriatri Derneği (EUGMS) tarafından 2009 yılında tanı kriterleri oluşturmak için Avrupa Birliği Geriatri Derneği Sarkopeni Çalışma Grubu (“European Working Group on Sarcopenia in Older People” - EWGSOP) oluşturulmuştur. Sarkopeni fiziksel yetersizlik, yaşam kalitesinin düşmesi ve mortalite gibi kötü sonuçlara yol açabilen, yaygın ve ilerleyici kas kütlesi kaybının yanı sıra kuvvet kaybı ile kendini gösteren bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre sarkopeni demek için kas kütlesiyle beraber kas gücünün ve performansının da azalmış olması gerekir (134).

Sarkopeni kriterleri Avrupa Birliği Geriatri Derneği Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından 2018 yılında belirlenmiştir (**Tablo 4**) (135).

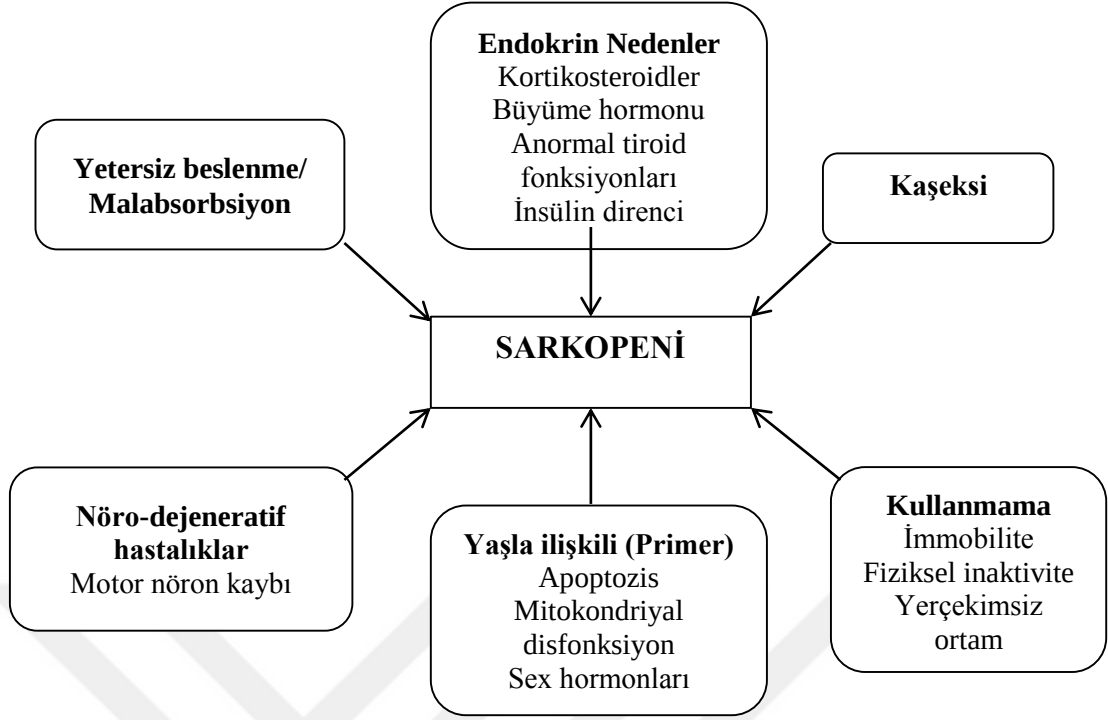
Tablo 4. Avrupa Birliği Geriatri Derneği Sarkopeni Çalışma Grubu’nun (EWGSOP) Güncel Sarkopeni Kriterleri (2018)

Sarkopeni Kriterleri	Sarkopeni Tanımı
1- Düşük kas gücü 2- Düşük kas miktarı veya kalitesi 3- Düşük fiziksel performans	Kriter 1 → Muhtemel sarkopeni Kriter 1+2 → Sarkopeni Kriter 1+2+3 → Ciddi sarkopeni

Kas kütlesi ve kas gücü ikinci ve dördüncü dekadlar arasında pik yapıp daha sonra azalma eğilimindedir. 40-80 yaş arasında toplam kas kütlesinin %30-50’si kaybedilir, 50 yaşından sonra yıllık kayıp oranı %1-2, 60 yaş üzerinde ise %3’lere çıkmaktadır (136). Çalışmalarda sarkopeniyi belirleyen ölçüm yöntemleri ve eşik değerler arasında farklılık olması nedeniyle veriler oldukça çelişkilidir. 35 makalenin meta-analizini yapan bir çalışmada 60 yaş ve üstü kişilerde sarkopeni prevalansının %10 olduğu, tanı için biyoelektrik impedans analizi (BİA) kullanıldığında ise bu değer % 20’ye yükseldiği saptanmıştır (137). Ayrıca sarkopeni prevalansı yaş, cinsiyet, ırk ve yaşanan yer (bakımevi, hastane, ev) gibi faktörlere göre farklılık göstermektedir. Türkiye’de Bahat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bakımevinde yaşayan 157 yaşlı erkek değerlendirilmiş ve sarkopeni prevalansı %85.4 bulunmuştur (138). Sarkopeninin özellikle kanser hastaları için kullanılan mevcut tanı kriteri, sağlıklı erişkinlere göre kas kütlesinin iki standart sapma (SD) altında saptanması şeklindedir (139).

2.8.1. Sarkopeninin Patofizyolojisi

Sarkopeninin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayabilecek çeşitli mekanizmalar vardır (**Şekil 2**). Sarkopeniden sorumlu mekanizmalar karmaşık ve birbirine bağlıdır. Bu mekanizmaları ve bunların altında yatan nedenleri tanımanın, altta yatan bir veya daha fazla mekanizmayı hedef alan müdahale denemelerini kolaylaştırması beklenir (134).



Şekil 2. Sarkopeni Oluşum Mekanizmaları

Bu mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir:

-Yaşlanmayla birlikte kastaki özellikle tip 2 fiberlerin azalması iskelet kası kütlesinde kayba yol açar (140).

-Fiziksel hareketsizlik kas kütlesi ve güç kaybını hızlandırır (141).

-Motor korteks atrofisi, nörotransmitterlerdeki değişiklikler, yavaş kasılma liflerinin baskınlığına yol açan hızlı kasılma liflerinin kaybı ve motor ünite kaybından ve yeniden organizasyonundan sorumlu motor nöronların kaybı ile ortaya çıkan nöromusküler değişiklikler iskelet kası kütlesinde kayba neden olur (142).

-Kas protein kütlesindeki azalma, protein sentezi (anabolizma) ve proteoliz (katabolizma) arasındaki dengesizliğin net sonucudur (142). (Yaşlanma ile anabolizmanın azalması protein yenilenmesindeki bazal bir bozukluğa bağlı olmayıp, postprandiyal anabolik direnç olarak bilinen gıda alımına anabolik yanıtın körelmesine bağlıdır.)

-İnsülin, dokularda amino asit taşınmasını uyarak , protein sentezini artırarak ve proteolizi inhibe ederek protein metabolizmasında önemli bir rol oynar . Yaşlanmayla birlikte ve insülin direnci olan obez hastalarda ise insülinin kas

üzerindeki etkileri azalmakta ve iskelet kası kütlesi (İKK) kaybına neden olmaktadır (143).

-Özellikle seks hormonları (testosteron, dehidroepiandrosteron), kortizol, D vitamini, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) ve miyostatin adipogenez ve proteolizin aktivasyonu üzerine etki ederek İKK'da değişikliklere neden olur (142).

-Yaşlanmayla birlikte mitokondriyal disfonksiyona bağlı ortaya çıkan hücrel antioksidan mekanizmalardaki bozukluklar ve kasta reaktif oksijen radikallerin birikimi sonucunda kasta işlev kaybı meydana gelir (140).

-Yüksek C-reaktif protein , IL-6 ve TNF-a seviyeleri kas kaybını teşvik edebilir ve yaşlı bireylerde kas kütlesi ve kas gücünde azalma ile ilişkilidir (144).

2.8.2. Sarkopeninin Sınıflandırılması

Sarkopeni öncelikli olarak yaşlılara ilişkin bir sendrom olsa da yaşlı olmayanlarda da başka hastalık ya da durumlara eşlik ederek görülebilir. Diğer yaş gruplarına göre görülme sıklığı yaşlılarda daha fazla olduğu için geriatrik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Ancak sarkopeni her yaş gurubunda maligniteler, endokrin bozukluklar, inflamatuvar hastalıklar gibi kronik inflamasyon ve katabolizma ile giden birçok kronik hastalığın prognoza katkıda bulunan nedeni veya sonucu olabilir (142). Altta yatan primer bir neden olmayıp sadece yaşa bağlı olan sarkopeniye primer sarkopeni, özel bir neden söz konusu olduğunda ise sekonder sarkopeni olarak adlandırılır.

Sekonder sarkopeni malign hastalıklar, malnütrisyon ya da metabolizma hızı artışına sebep olabilen diğer inflamatuvar hastalıklar ve beslenmeyle ilişkili olmak üzere sınıflandırılabilir (**Tablo 5**) (134). Yaşa bağlı sarkopeni ile hastalığa özgü sarkopeni arasında ayırım yapmak zordur, çünkü bu durumlar arasında karşılıklı sıkı etkileşimler mevcuttur.

EWGSOP, risk altındaki bireylerde periyodik sarkopeni değerlendirmesini önermektedir (135). Erken girişimler ile sarkopeninin ilerlemesi önlenabilir ya da geciktirilebilir.

Tablo 5. Etiyolojiye Göre Sarkopeninin Sınıflandırılması

PRİMER SARKOPENİ	
Yaş ilişkili sarkopeni	İleri yaş dışında saptanabilir bir etken yok
SEKONDER SARKOPENİ	
Aktivite ilişkili sarkopeni	Yatak istirahati, sıfır yer çekimi maruziyeti
Hastalık ilişkili sarkopeni	İleri organ yetmezlikleri, inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, endokrin hastalıklar (Kronik inflamasyon-artmış katabolizma durumu)
Beslenme ile ilişkili sarkopeni	Yetersiz enerji ve/veya protein alımı, malabsorbsiyon, ya da malabsorbsiyona neden olan hastalık ya da ilaçlar

2.8.3. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Sarkopeni tanısı ve doğrulanması için bazı parametrelerin ölçülmesi gerekmektedir. Bu parametreler; kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans durumudur. Kas gücü değerlendirmesi için el kavrama gücü ölçümü basit ve ucuz bir yöntem olarak kullanılmaktadır (135). Düşük kavrama gücü; hastanede kalış süresinde uzama, artan fonksiyonel kısıtlılık, kötü yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü hasta sonuçlarının güçlü bir göstergesidir (145). Kas gücü ölçüm testi olarak sandalye stand testi de kullanılabilir (135).

Sarkopeni kriterlerinden olan kas miktarı veya kütlesini değerlendirmek için çoğunluğu dolaylı birçok olası yöntem vardır. Bu yöntemlerden bazıları; BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), dual energy X-ray absorptiometry (DXA), biyoimpedans analizi (BIA) yöntemleridir.

İskelet kası kütlesini değerlendirmede BT ve MRG, altın standart non-invaziv yöntemlerdir (146). Her iki yöntem de subkutanöz ve visceral yağlar arasında ayrım yapabilir, kas miktarını ve kalitesini, hücre içi ve hücre dışı miyosellüler lipid pozisyonunu ölçebilir (147). Özellikle BT ile iskelet kası ve adipoz dokunun değerlendirilmesi giderek popülerlik kazanmaktadır. BT'nin avantajı; kolay ulaşılabilir olması, güvenilir bilgi sunması ve diğer indirekt ölçümlere kıyasla düşük ek maliyetidir. Ek olarak kanserli hastalarda tümörün yerini belirleme ile tedavi öncesi ve sonrasında tedaviye cevabı karşılaştırmada genellikle BT kullanılmış

olması ve tedavileri sırasında çekilmiş BT görüntülerinin araştırmalar için hazır olması avantajına da sahiptir. Bazı yayınlarda BT ile ölçülen sarkopeniden “radyografik sarkopeni” şeklinde de bahsedilmektedir (148). Sonuç olarak bu görüntüleme yöntemi normal veya fazla kilolu olan hastalarda bile düşük kas kütlelerini tespit etmek için kullanılmıştır ve prognozu da öngörebilir (149, 150).

Üçüncü lomber vertebra (L3) seviyesindeki tek bir BT kesitinde iskelet kası dokusunun kesit alanları, toplam vücut iskelet kası kütlesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (133). Üçüncü lomber vertebra seviyesindeki kas alanının (cm^2), hastanın boyunun karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplanan üçüncü lomber vertebra iskelet kası indeksi (L3SMI) düşük kas kütlelerini hesaplamak için kullanılır (151). L3SMI için cinsiyete özgü cut-off değerler erkekler için $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, kadınlar için $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ olarak tespit edilmiştir (EGWSOP). Bu değerlerin altındaki hastalar sarkopenik olarak değerlendirilmektedir (139).

EWGSOP, küresel olarak popülasyonlar için referans değer elde etmek için acilen daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğuna karar vererek, başka popülasyonların cut-off değerlerini referans almaktan ziyade, çalışma popülasyonunun normatif verilerini kullanmalarını önerir. Çünkü vücut kompozisyonu etnik köken, sanayileşme, beslenme şekli ve fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilenmektedir. Batı kaynaklı çalışmalarda sarkopeni indeksi (SI) için, EWGSOP tarafından önerilen kestirim değerleri kullanılmaktadır. Ülkemizde de BT ile ilgili net medyan cut-off değerleri sunan yayınlar olmaması nedeniyle çalışmalarda genelde EWGSOP cut-off değerleri kullanılmaktadır (134, 151).

2.9. Kanser ve İnflamasyon

Kanser gelişimi sırasında immün sistem; genetik olarak değişmiş hücreler, bağışıklık hücreleri ve bunların çözünür mediyatörleri ve neoplastik mikroçevrenin etkileşimlerini içeren karmaşık bir süreçte rol oynar. Kanser gelişiminin her aşaması immün sistem ile spesifik bir şekilde düzenlenir (152). Sistemik inflamasyon, tümörün gelişimi, progresyonu ve metastazında önemli bir rol oynar (9). Nötrofil ve trombositler tarafından salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10) gibi protümorogenik sitokinlerin tümörögeneze katkıda bulunduğu

gösterilmiştir. Monosit ve lenfositlerin ise, tümöre karşı immün cevabı artırarak anti-tümör etkileri olduğu kanıtlanmıştır (153).

İnflamasyona neden olan etken, oluşan bu lokal reaksiyon ile ortadan kaldırılmaya çalışılırken, diğer yandan bu reaksiyonun sınırlandırılması amacıyla bazı sistemik mekanizmalar da devreye girmektedir. En önemli mekanizmalardan biri, karaciğerde gerçekleşen biyosentez değişiklikleridir. Bu değişiklikler sonucunda dolaşımdaki plazma proteinlerinin profili değişikliğe uğrar (albümin gibi negatif akut faz reaktanlarının serum seviyesi azalır). Tümör gelişimi, kontrolsüz çoğalması ve nekrozu, dokuda inflamasyona neden olup, yine karaciğerden salınan pentamerik bir protein olan CRP düzeyini artırabilmekte ve bu nedenle CRP de, kanser prognozunu belirlemede sıkça kullanılmaktadır (154).

Kanser tümörögenезisi ve progresyonu gösteren artmış sistemik inflamatuvar yanıtın belirteçleri olan CRP ve albümin ölçümü ile trombosit, lökosit, lenfosit ve nötrofil sayımı kullanılarak elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), lenfosit-monosit oranı (LMR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) gibi inflamatuvar prognostik indekslerin birçok malignitede prognostik olduğu bulunmuştur (10, 11, 155, 156).

Prognostik nutrisyonel indeks (PNI) de, albümin ve lenfosit sayılarının çarpılmasıyla hesaplanan ve hastanın hem inflamatuvar hem de beslenme durumunu yansıtan yeni bir prognostik skordur. PNI, $10 \times \text{serum albümin değeri (g/dl)} + 0.005 \times \text{lenfosit sayımı(per mm}^3\text{)}$ formülü ile hesaplanır ve değer 45 ve üzerinde ise 0 skor, 45 in altında ise 1 skor elde edilir (12).

PNI, başlangıçta gastrointestinal cerrahi öncesi immünojenik durumu ve riskleri öngörmeyi amaçlasa da son yıllarda kolorektal kanser, mide kanseri, malign plevral mezotelyoma, hepatosellüler karsinom, pankreas kanseri gibi birçok solid tümörde prognoz ile çok yakın ilişkisi olduğu anlaşılmıştır (12-17). Ancak, over kanserinde PNI'nin prognostik önemini gösteren sınırlı veri vardır ve PNI'nin over kanseri için prognostik öneminin, özellikle tümör evresine göre, hala açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Miao ve ark. PNI'nin over kanseri hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir, ancak PNI'nin diğer yerleşik prognostik faktörlerle kombinasyonu değerlendirilmemiştir (157). Bu nedenle, farklı

evrelerde over kanseri hastalarının kemorezistans ve klinik sonuçlarını tahmin etmede optimal bağımsız prognostik skorlar elde etmek için PNI ve diğer yerleşik prognostik faktörleri birleştirmek anlamlıdır.



3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26.01.2021 tarih ve 2/24 protokol numaralı onay alınmıştır. Çalışma retrospektif yapılacağından Bilimsel Araştırma Fonuna ihtiyaç duyulmamıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Ünitesi'ne Kasım 2005 ile Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran, histopatolojik tanısı over kanseri olan hastalar tarandı. Bu süreç içerisinde tıbbi onkoloji polikliniği başvurusu olan 288 over kanseri tanılı hasta değerlendirildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 1- Over kanserinin histolojik/patolojik/radyolojik olarak verifiye edilmiş olması
- 2- Platin rezistans hastalık olması
- 3- Hastanın 18 yaş ve üstünde olması
- 4- Çalışma için gerekli verilere dosyasından ve/veya hastane sisteminden ulaşılabiliniyor olması

Dışlama kriterleri:

- 1- Çalışma için gerekli BT görüntülerine ulaşamıyor olması,
- 2 - Merkezimizde düzenli izlemlerinin olmaması
- 3 - Platin sensitif hastalık olması
- 4 - Kemoterapi almamış olması

Platin sensitif over kanserli veya remisyonda takipte olan 219 hasta örneklem grubundan çıkarıldı. Platin rezistans over kanseri tanısıyla takip ve tedavi edilen 69 hastanın tıbbi onkoloji dosyaları ve hastanemiz görüntüleme programı ENLIL PACS (Picture Archiving and Communication System) sistemi tarandı. Bu hastalardan platin rezistans hastalık tanısını takip eden süreçte abdominal BT görüntülemesine ulaşamayan 11 hasta çalışma dışı kaldığı için toplam 58 hasta dahil edilerek çalışma yürütüldü.

3.2. Klinikopatolojik Özelliklerin Belirlenmesi

Hastaların demografik, klinik ve radyolojik bilgilerine retrospektif dosya kayıtları incelenerek, hastane kayıt programı ENLIL ve görüntüleme programı ENLIL PACS sistemi kullanılarak ulaşıldı. Hastalık ile ilgili olarak tümöre ait patolojik veriler (DSÖ 2014'e göre histolojik alt tipi), tümörün evresi (FIGO 2014 evrelemesine göre), metastaz yerleri ve platin rezistans hastalık kabul edilen tarih kaydedildi.

Hastaların platin rezistans hastalık tanısı sonrası takipte aldığı tedavi bilgileri (uygulanan kemoterapötik ajanlar ve bu tedavileri ne kadar süreyle aldığı) kaydedildi. Hastaların başlangıçtaki ve progresyon sonrası her yeni kemoterapötik ajan tedavisi başlanmadan önceki boy (cm), kilo (kg), VKİ, albümin, lenfosit, platelet, nötrofil, CA125 değerleri kaydedildi. VKİ, ağırlık (kg) / boy² (metre kare) formülü ile hesaplandı.

PNI, $10 \times \text{serum albumin değeri (g/dl)} + 0.005 \times \text{lenfosit sayımı (per mm}^3\text{)}$ formülü ile hesaplandı. Değer 45 ve üzerinde ve 45 in altında olmak üzere olarak gruplandırıldı.

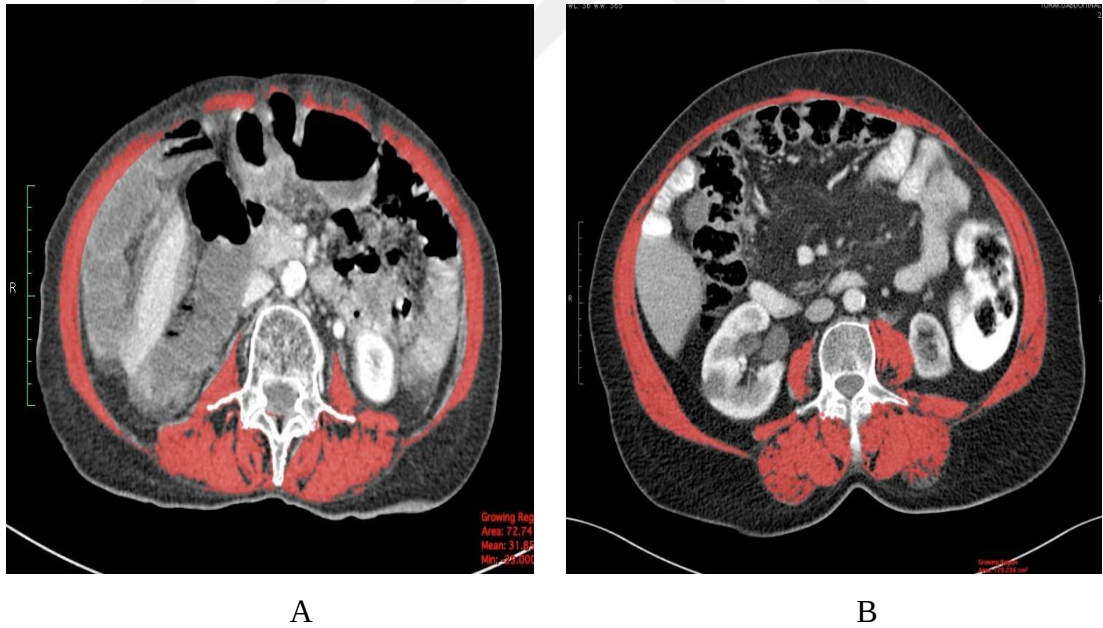
Hastaların takiplerinde progresyon tarihleri, son kontrol zamanı ve eksitus ise eksitus zamanı kaydedildi. Hastaların tüm analizleri için takip verileri Ocak 2022 tarihi itibari ile güncellendi. Progresyonsuz sağkalım (PFS); tedaviye başlangıç tarihinden hastalığın progrese olduğu tarihe, progresyon görülmeyen hastalarda son kontrol tarihine, progresyon görülmeden ölen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak belirlendi. Genel sağkalım (OS) süresi; tedaviye başlangıç tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak hesaplandı.

3.3. Radyolojik Değerlendirme

Platin rezistans over kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasında çekilen abdominal BT görüntülemeleri PACS, OsiriX MA v12 (UCLA, Pixmeo), lisanslı, FDA onaylı DICOM viewer ile Mac OS X radyoloji iş istasyonunda değerlendirildi. Abdomen BT görüntüleri 128-kesitli BT (Siemens Somatom Definition) cihazı ile elde edildi. Görüntüleme parametreleri şu şekilde idi; tube voltage = 120 kV, mAs = otomatik ekspozur, kesit kalınlığı = 1mm, pitch = 0.6. Görüntüler 3mL/sn hızda 100 mL Iopromide (Ultravist, Schering, Germany) verildikten sonra 70. sn'de elde edildi.

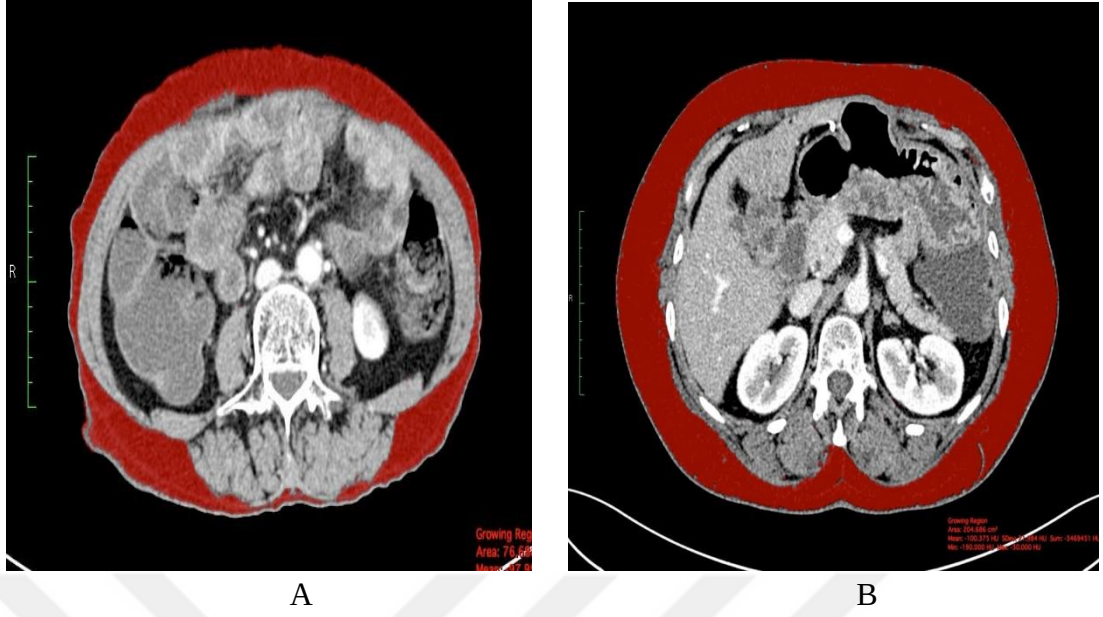
Ölçümler için otomatik segmentasyon yöntemi kullanıldı. Alan ölçümleri tüm vücut kas ve yağ dokusu ile iyi korele olduğu için L3 vertebra seviyesinden yapıldı. İskelet kas alanı (SMA); psoas, erektör spinae, quadratus lumborum, transversus abdominis, rektus abdominis, internal ve eksternal oblik kasları içermektedir. Tek bir eğitimli personel, manuel olarak L3 seviyesindeki iskelet kaslarının tüm alan sınırlarını düzeltti. SMA -29 ile 150 Hounsfeild Unit (HU) kesme değerleri kullanılarak hesaplandı. Ayrıca segmente edilen iskelet kası region of interest (ROI) alanı üzerinden ortalama iskelet kası dansitesi (SMD) hesaplandı. İskelet kası dışı alanlardan SATA için -190 ile -30 HU arası, VATA için -150 ile -50 HU arası değerler seçildi.

İskelet kası indeksi (SMI); iskelet kası alanı (SMA) (cm^2)/ boy² (m^2), visceral adipoz doku indeksi (VATI); VATA (cm^2)/ boy² (m^2) ve subkutanöz adipoz doku indeksi (SATI); SATA (cm^2)/ boy² (m^2) formülleri ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası görüntüleri üzerinden hesaplandı. Şekil 3,4,5’de farklı hastaların BT’de L3 vertebra kesitindeki kas ve yağ doku ölçüm alanları gösterilmiştir.



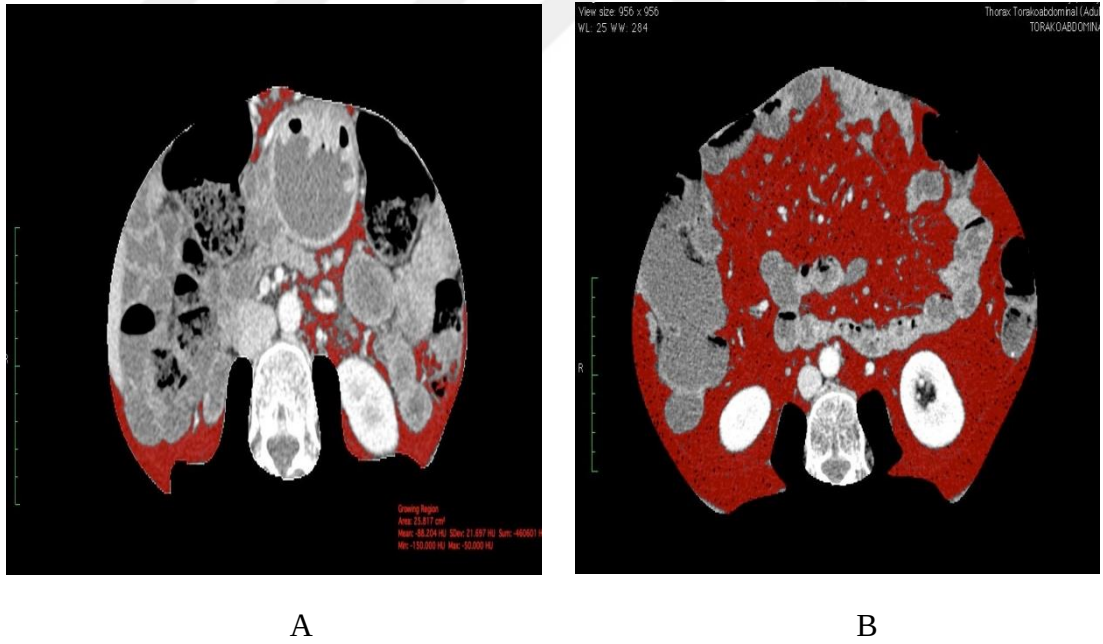
Şekil 3. BT İle L3 Vertebra Seviyesinden Ölçülen İskelet Kası Alanları

- A. SMI < 38,5 cm^2/m^2 olan sarkopenik hasta; B. SMI > 38,5 cm^2/m^2 olan sarkopenik olmayan hasta (Kırmızı renkli alanlar hastaların iskelet kası alanlarını göstermektedir).



Şekil 4. BT İle L3 Vertebra Seviyesinden Ölçülen Subkutanöz Adipoz Doku Alanları

A. SATI<101,11 cm²/m² olan hasta; B. SATI>101,11 cm²/m² olan hasta (Kırmızı renkli alanlar hastaların subkutanöz adipoz doku alanlarını göstermektedir).



Şekil 5. BT İle L3 Vertebra Seviyesinden Ölçülen Viseral Adipoz Doku Alanları

A. VATI<33,17 cm²/m² olan hasta; B. VATI>33,17 cm²/m² olan hasta (Kırmızı renkli alanlar hastaların viseral adipoz doku alanlarını göstermektedir).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS (version 26.0: SPSS, Chicago, IL, U.S.A. 23) ve ROC analizleri için MedCalc 20.027 programları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için sürekli veriler ve kesikli veriler kaydedildi. Demografik veriler için tanımlayıcı analizler, grupların oranların karşılaştırılması için ki-kare testi ve yapılan ölçümler ve bazı tanımlayıcı indekslerin sağkalım analizleri için Kaplan-Meier (log-rank testi) metodu kullanıldı. Grupların sağkalım açısından karşılaştırılması log-rank testi ile yapıldı. Tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analizinde anlamlı çıkan ve multikollinearite göstermeyen parametreler Cox çok değişkenli regresyon analizine dahil edildi. Çok değişkenli analizde Backward LR Stratejisi uygulandı. 95% güven aralığı (CI) sağkalım zamanı ve her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi belirtmek için kullanıldı. Yapılan ölçümlerin cutoff değerlerini belirlemek amacıyla MedCalc 20 ile yapılan ROC analizlerinde Youden Indexinden yararlanıldı. İstatistiksel analizlerde “p” değerinin 0.05’ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Çalışmamıza Kasım 2005 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Ünitesi'nde platin rezistans over kanseri tanısıyla takip ve tedavi edilen 58 kadın hasta dahil edildi.

Dahil edilen hastalarda medyan yaş 56 (22-84) idi. Hastaların over kanseri tanısı anında FIGO 2014'e göre evresi %50 (n=29) oranıyla en sık evre IVB idi. DSÖ 2014'e göre en sık histopatolojik alt tip %84,5 (n=49) oranıyla seröz karsinomdu.

Hastalar tanı aldıktan sonra medyan takip süresi 45 aydı. Hastaların takiplerinde 53 hasta (%91,4) öldü

Platin rezistans tanısı anında 58 hastanın tamamında uzak metastaz vardı. En sık solid organ metastazı %55,2 (n=32) oranıyla karaciğere idi. İntraabdominal lenf nodu metastazı %82,8 (n=48) oranında mevcuttu. Platin rezistans hastalıkta en sık verilen ilk kemoterapi rejimi %36,2 (n=21) oranıyla lipozomal doksorubisin kemoterapisiydi.

Tablo 6'da hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri

Özellikler	n (%)
Medyan Yaş	56 (22-84)
Over Kanseri Tanı Anında Evre	
IIIA	11 (19)
IIIB	3 (5,2)
IIIC	13 (22,4)
IVA	2 (3,4)
IVB	29 (50)
Histopatolojik Alt Tip	
Seröz Karsinom	49 (84,5)
Endometrioid Karsinom	2 (3,4)
Berrak Hücreli Karsinom	2 (3,4)
Diğer	5 (8,5)

Platin Rezistans Tanıda Metastaz Yerleri	
Karaciğer+İntraabdominal lenf nodu	23 (39,7)
İntraabdominal lenf nodu	16 (27,6)
Karaciğer+Periton	5 (8,6)
Periton+ İntraabdominal lenf nodu	4 (6,9)
İzole Karaciğer	2 (3,4)
Diğer	8 (13,8)
Platin Rezistans Tanıda İlk Kemoterapi Rejimi	
Lipozomal Doksorubisin	21 (36,2)
Gemsitabin	16 (27,6)
Lip. Doksorubisin+Bevacizumab	4 (6,9)
Sisplatin+Dosetaksel	2 (3,4)
Topotekan	2 (3,4)
Gemsitabin+Bevacizumab	2 (3,4)
Diğer	11 (19,1)
Ortalama VKİ (kg/m2)	28,88±5,3
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m2)	
Obezite (≥ 30)	24 (41,4)
Fazla Kilolu (25-29,9)	23 (39,7)
Normal Kilolu (18,5-24,9)	10 (17,2)
Düşük Kilolu ($\leq 18,5$)	1 (1,7)
Medyan Takip Süresi (ay)	45 (14-217)

4.2. Tedavi Öncesi Prognostik İndekslerin Sağkalım Analizine Göre Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların platin rezistans hastalıkta medyan sağkalım süresi 17,81 ay olup, ortalama sağkalım süresi $21,23 \pm 1,87$ ay olarak hesaplandı.

Tedavi öncesi VKİ ve PNI grupları arasında OS yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0,297$, $p=0,728$). SMI EGSWOP tarafından belirlenen cut off değeri olan $\leq 38,4$ ve $>38,4$ olarak ele alındığında bu gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,796$).

SMD, SATI ve VATI için uygun cut off değerlerini bulmak amacıyla literatür taraması yapıldı ancak optimal eşik değerleri iyi tanımlanmamıştı. SMD, SATI ve VATI için kendi eşik değerlerimiz belirlendi. Cut-off değerleri, çalışmamızın medyan değerlerine göre ayarlandı.

SMD için cut off değeri $<28,87$ ve $\geq 28,87$ olarak ele alındığında bu gruplar arasında OS yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,745$).

SATI için cut off değeri <101,11 ve ≥101,11 olarak ele alındığında SATI grupları arasında OS yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,597). VATI için cut off değeri <33,17 ve ≥33,17 olarak alındığında gruplar arasında OS yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,599). **Tablo 7**'de prognostik skorların sağkalım analizi sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 7. Prognostik Skorların Sağkalım Analizi Sonuçları

Değişken		OS (ay)	%95 Güven aralığı		p
			Alt sınır	Üst sınır	
VKİ (kg/ m ²)	<18.5	25,20	25,20	25,20	0,297
	18.5-24.9	25,13	8,13	42,14	
	25-29.9	16,85	13,71	20,00	
	≥30	14,65	6,29	23,01	
PNI	≥45	18,37	14,73	22,00	0,728
	<45	16,59	7,81	25,37	
SMI (cm ² /m ²)	>38,4	16,84	13,51	22,10	0,796
	≤38,4	18,63	13,74	23,52	
SMD (HU) ^a	<28,87	16,56	10,31	22,80	0,745
	≥28,87	17,80	14,23	21,39	
SATI (cm ² /m ²) ^a	<101,11	19,38	14,06	24,70	0,597
	≥101,11	16,85	12,80	20,91	
VATI (cm ² /m ²) ^a	<33,17	18,63	13,71	23,54	0,599
	≥33,17	15,15	7,93	22,37	

^a SMD<28,87 HU, SATI<101,11 cm²/m² ve VATI<33,17 cm²/m² çalışmanın eşik değerlerine göre düşük SMD, SATI ve VATI olarak tanımlandı.

4.3. Prognostik İndekslerin Tedavi Öncesi-Sonrası Değişimine Ait Bulgular

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında BT ile ölçülen abdominal kas ve yağ dokusu indeksleri ve PNI'daki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (SMI: p=0,013, SMD: p<0,001, SATI: p<0,001, VATI: p<0,001, PNI: p<0,001).

Hastalar sarkopeni ve nonsarkopeni gruplara ayrılarak analiz edildiğinde, sarkopenik hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BT'lerinde yapılan vücut kompozisyonu ölçümlerinde ve PNI'da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sarkopenik olmayan grupta ise tedavi sonrasında çekilen BT'lerde tedavi öncesi BT'lerine göre SMI ve SMD değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (SMI değişimi; $p=0,009$, ortalama: -3,17, %95 GA: -4,71, -1,63), SMD değişimi; $p=0,002$, ortalama: 1,41, %95 GA: -1,90-4,73). PNI değişimi de nonsarkopenik grupta tedavi öncesi-sonrasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,014$, ortalama: -0,98, %95 GA: -2,57, 0,61). Tedavi öncesi-sonrası vücut kompozisyon parametrelerinin ve PNI'nın değişimi **Tablo 8**'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Tedavi Öncesi-Sonrası Vücut Kompozisyon Parametrelerinin Ve PNI'nın Değişimi

Değişken	Tedavi öncesi BT (ortalama $\pm$ SD)	Tedavi sonrası BT (ortalama $\pm$ SD)	Tedavi öncesi-sonrası değişim			
			Ortalama	%95 Güven aralığı		P
				Alt sınır	Üst sınır	
SMI						
Genel	42,28 $\pm$ 6,53	40,51 $\pm$ 7,26	-0,36	-2,07	1,36	0,013*
Sarkopeni	34,22 $\pm$ 2,10	33,81 $\pm$ 3,35	7,70	6,53	8,86	0,627
Nonsarkopeni	45,09 $\pm$ 5,01	42,85 $\pm$ 6,79	-3,17	-4,71	-1,63	0,009*
SMD						
Genel	26,14 $\pm$ 11,34	21,15 $\pm$ 11,69	2,73	-0,25	5,71	<0,001*
Sarkopeni	22,36 $\pm$ 12,46	17,72 $\pm$ 13,14	6,51	-0,39	13,40	0,235
Nonsarkopeni	27,45 $\pm$ 10,76	22,35 $\pm$ 11,06	1,41	-1,90	4,73	0,002*
SATI						
Genel	98,84 $\pm$ 46,48	93,94 $\pm$ 42,69	2,27	-9,95	14,49	<0,001*
Sarkopeni	69,05 $\pm$ 28,45	72,37 $\pm$ 31,21	32,05	16,30	47,81	0,460
Nonsarkopeni	109,23 $\pm$ 47,28	101,47 $\pm$ 43,86	-8,12	-22,67	6,43	0,06
VATI						
Genel	36,68 $\pm$ 24,49	35,16 $\pm$ 21,83	-3,51	-9,95	2,93	<0,001*
Sarkopeni	28,58 $\pm$ 22,42	27,15 $\pm$ 17,04	4,59	-7,83	17,00	0,579
Nonsarkopeni	39,50 $\pm$ 24,79	37,95 $\pm$ 22,79	-6,33	-13,96	1,30	0,530
PNI						
Genel	49,10 $\pm$ 5,62	47,49 $\pm$ 7,54	-0,35	-1,83	1,12	<0,001*
Sarkopeni	47,30 $\pm$ 6,61	48,23 $\pm$ 5,84	1,45	-2,21	5,11	0,482
Nonsarkopeni	49,73 $\pm$ 5,17	47,23 $\pm$ 8,10	-0,98	-2,57	0,61	0,014*

4.4. Tedavi Öncesi-Sonrası Vücut Kompozisyon Parametrelerinin Multivariate (Çok Değişkenli) Analizlerine Ait Bulgular

Tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre SMI'da $> \%10.0$ azalma olan hastalar "SMI kayıp", $> \%10.0$ artış olan hastalar "SMI kazanç", bu iki gruba dahil olmayanlar ise "Stabil SMI" olarak gruplandırıldı. Aynı gruplandırma VATI kayıp/stabil/kazanç, SATI kayıp/stabil/kazanç ve SMD kayıp/stabil/kazanç olarak diğer parametreler için de gerçekleştirildi.

Tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimlerinde ve sağkalım analizlerinde anlamlı fark saptanan vücut kompozisyonu parametreleri (SMI, SMD, SATI, VATI) Backward yöntemiyle Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. OS üzerine birlikte etkili olacağı düşünülen bu parametreler birlikte incelendiğinde oluşan modelin OS üzerine etkili olduğu bulundu. ($p=0,02$)

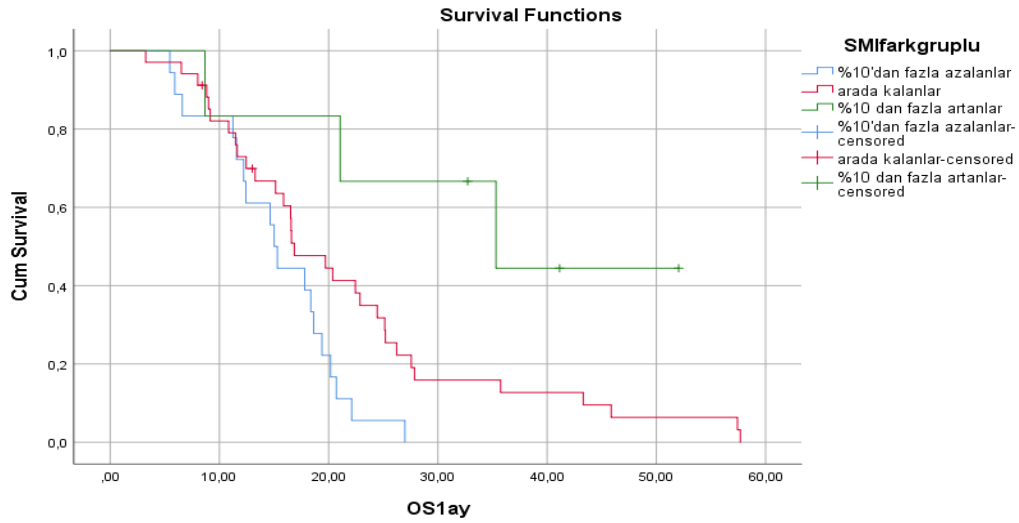
BT ile ölçülen abdominal kas ve yağ dokusu indekslerindeki tedavi öncesi-sonrası değişimlerin OS üzerine etkisini gösteren Multivariate analiz sonuçları **Tablo 9**'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Kas ve Yağ Dokusu İndekslerinin Tedavi Öncesi-Sonrası Değişimlerinin OS Üzerine Etkisini Gösteren Multivariate Analiz Sonuçları

Değişken	HR	Güven aralığı Alt sınır	Üst sınır	p
SMI kayıp ($< \%10.0$)	Referans			
SMI stabil ($\pm \%10.0$)	4,86	1,17	20,29	0,03*
SMI kazanç ($> \%10.0$)	2,52	0,66	9,53	0,17
SMD kayıp ($< \%10.0$)	Referans			
SMD stabil ($\pm \%10.0$)	2,03	0,74	5,57	0,17
SMD kazanç ($> \%10.0$)	1,13	0,44	2,91	0,79
SATI kayıp ($< \%10.0$)	Referans			
SATI stabil ($\pm \%10.0$)	1,62	0,66	4,02	0,294
SATI kazanç ($> \%10.0$)	2,71	1,09	6,69	0,031*
VATI kayıp ($< \%10.0$)	Referans			
VATI stabil ($\pm \%10.0$)	1,90	0,87	4,20	0,11
VATI kazanç ($> \%10.0$)	1,32	0,57	3,05	0,52

SMI $\%10$ 'dan fazla artan grupta (SMI kazanç) OS diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti (OS; 35,32'ye karşı, 15,01 ve 16,85 ay, $p=0,004$). Tedavi öncesi-

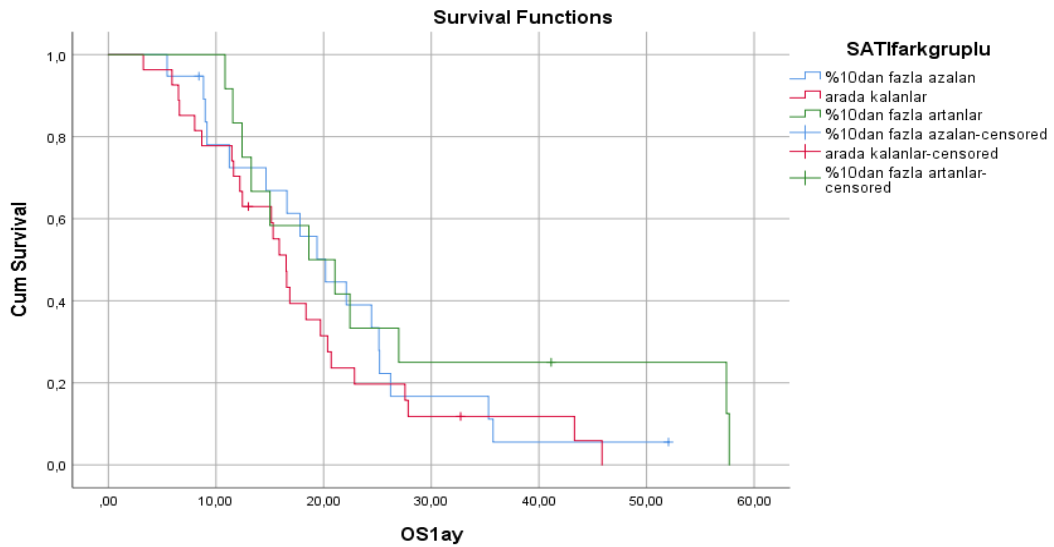
sonrası SMI stabil seyreden hastaların, SMI kazancı olan hastalara oranla mortalitesi 4,86 kat artmıştı ($p=0,03$, HR:4,86, %95 GA: 1,17-20,29) (Şekil 3).



Şekil 6. SMI Grupları Arasında Sağkalım Eğrisi

Tedavi öncesi ve sonrası SMI'da %10'dan fazla azalma/stabil kalma/%10'dan fazla artma durumuna göre OS eğrisi.

Tedavi öncesi-sonrası SATI'da %10'dan fazla kaybı olan hastaların, SATI'da %10'dan fazla kazancı olan hastalara göre mortalitesinde 2,71 kat artış vardı ($p=0,03$, HR:2,71, %95 GA: 1,09-6,69) (Şekil 4).



Şekil 7. SATI Grupları Arasında Sağkalım Eğrisi

Tedavi öncesi ve sonrası SATI'da %10'dan fazla azalma/stabil kalma/%10'dan fazla artma durumuna göre OS eğrisi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sarkopeni ve kaşeksinin çeşitli malignitelerde sağkalım sürelerini azalttığı ve prognostik bir faktör olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (5-8). Yine sistemik inflamatuvar belirteçlerden yola çıkılarak kanser hastalarında çalışılan inflamatuvar ve nutrisyonel indekslerin birçok malignitede prognostik olduğu bulunmuştur (10, 11, 155, 156). Ancak yaptığımız literatür taramalarında bugüne kadar platin rezistans over kanserli hastalarda BT ile ölçülen abdominal kas ve yağ dokusu indekslerinin sağkalıma etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu bağlamda çalışmamızda platin rezistans over kanserli hastaların rutin BT görüntülemelerini kullanarak vücut kompozisyonu ölçümlerini yapıp, tedavi sırasındaki iskelet kası ve subkutanöz/viseral yağ dokusu değişimlerini belirleyerek, abdominal kas ve yağ dokusu indekslerindeki değişim ile sağkalım arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Platin rezistans over kanserinde PFS 3-4 ay ve OS ise 12 ayın altındadır (114). Haag ve arkadaşlarının çalışmasında platin rezistans teşhisinden itibaren OS 14 ay olarak bildirilmiştir. (%95 CI 11.9-16.1) (158). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda platin rezistans teşhisinden itibaren OS 17,81 ay olarak hesaplandı.

Tümörle ilişkili katabolizma ve kanser kaşeksinin birçok kanser türünde performans durumunu, terapi toleransını ve sağkalımı etkilediği bilinmektedir (4). Platin rezistans over kanserinde hızlı ilerleme ve düşük OS oranları nedeniyle, hastalığın seyrini etkileyen çevresel faktörleri değerlendirmek için genellikle çok kısa bir zaman vardır. VKİ beslenme durumunu ve OS'yi öngörmek için yararlı ve pratik bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Ancak kilo kaybı ve VKİ gibi yaygın olarak kullanılan beslenme durumu parametrelerinin platin rezistans over kanserli hastalarda yetersiz beslenmenin bir ölçüsü olarak kullanımında çeşitli sınırlamalar vardır. Tanı anında aşırı kilolu ve obez olan hastalarda, aşırı vücut yağı ile maskelenebilecek yağsız kas kütlesi kaybı olabilir. Ayrıca bu hastalarda sık görülen asit de kilo kaybını maskeleyebilir; hatta kilo alımına neden olabilir. Platin rezistans over kanserli hastaların beslenme durumu literatürde tutarlı dokümantasyondan yoksundur ve beslenme durumunu belirlemek için kabul edilmiş bir altın standart mevcut değildir. İnflamasyon, metabolizma, kemoterapi direnci ve kanser arasındaki

ilişkileri netleştirmek ve platin rezistans over kanseri hastalarının sağkalımını tahmin etmek için optimal bir prognostik faktör bulmak hala büyük bir klinik zorluktur.

PNI serum albümin düzeyi ve lenfosit sayımı ile hesaplanır ve kanser hastalarında inflamasyon ve nutrisyonu dolaylı olarak gösterebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kanser hastalarında önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (159, 160). Zhang ve arkadaşları over kanserli hastalarda PNI'nın prognostik önemini araştırdıkları bir çalışmada düşük PNI grubundaki hastalarda OS'nin yüksek PNI grubuna göre anlamlı derecede daha kısa olduğunu göstermişlerdir (OS; 38.7'ye karşı 68.8 ay, $p<0.001$). Aynı çalışmada hastalar platin duyarlı ve rezistans gruplara ayrıldığında; platin duyarlı grupta yüksek ve düşük PNI'lı hastalar arasında OS'de anlamlı farklılıklar gözlenirken (OS; 55.7'ye karşı 82,7 ay, $p<0,001$), platin rezistans grupta yüksek ve düşük PNI'lı hastalar arasında OS'de anlamlı fark gözlenmemiştir (OS; 34.0 vs. 24,8 ay, $p=0.020$) (161).

Bizim çalışmamızda da platin rezistans over kanserli hastalarda tedavi öncesi yüksek PNI (≥ 45) ve düşük PNI (<45) grupları arasında OS yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,728$). Çalışmamızda hastalar tedavi öncesi ve sonrası PNI değişimlerine göre de değerlendirildi. Hastaların tedavi sonrasında PNI değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüş mevcuttu ($p<0,001$). Hastalar sarkopenik ve sarkopenik olmayan olarak gruplandırıldığında, sarkopenik olmayan gruptaki hastaların PNI değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre PNI değerleri anlamlı olarak azalmıştı ($p=0,014$). Tedavi öncesi-sonrası PNI değişimi gruplandırılarak OS'ye etkisi bakıldığında ise PNI %10'dan fazla azalan/stabil seyreden/%10'dan fazla artan gruplar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,63$). Hem inflamasyon hem de yetersiz beslenme ile ilgili bir prognostik faktör olan PNI'nın tedavi sonrasında anlamlı olarak azalması platin rezistans over kanserli hastalarda hastalığın seyrinde PNI'nın yetersiz beslenmenin bir ölçüsü olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak kolayca elde edilebilen bir hematolojik belirteç olması avantaj olmasına rağmen sağkalımı öngörmede etkisi saptanmamıştır.

Kanser kaşeksisi, metabolizmadaki değişiklikler ve azalan gıda alımı ile birlikte artan inflamatuvar yanıtın bir sonucu olan çok faktörlü bir sendromdur (152).

Kanser kaşeksisi ile ilişkili olan ve üzerinde çalışılan bir diğer kavram da sarkopenidir. Kas ve yağ ölçümleri onkolojik tıbbın standart repertuarında yer almamakla birlikte, ortaya çıkan veriler BT görüntülerinden elde edilen ölçümlerin kanser hasta popülasyonlarında prognostik bilgi sağladığını gösterdiğinden, araştırma ve klinik değerlendirmelerde BT ölçümleri üzerinde çalışılmaktadır (162). BT iskelet kasının yanısıra viseral adipoz doku, subkutanöz adipoz doku ve intermuskuler adipoz dokunun ölçümünde de ideal bir yöntemdir.

Bajestani ve arkadaşları tarafından yapılan büyük çaplı bir derlemede onkolojide vücut kompozisyonundaki değişiklikler ve sonuçlarının araştırıldığı toplam 9138 kanser hastasını içeren 53 çalışma değerlendirilmiştir. Tamamı BT ile L3 vertebra seviyesinden yapılan kas ve yağ ölçümlerine dayanan çalışmaların metaanalizinde, sarkopeni ile OS'de kötüleşme, hastanede kalış süresinde ve ameliyat sonrası komplikasyonlarda artış, kemoterapinin neden olduğu doz ilişkili toksisite dahil olmak üzere olumsuz sonuçlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (163).

Ubachs ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde, over kanserli hastalarda sarkopeni ile sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran toplam 1198 hastayı içeren 8 çalışma ele alınmıştır. Bu metaanalize göre over kanserinde düşük SMI ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.02$). Aynı metaanalizde düşük SMD ile OS arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$) (164).

Brown ve arkadaşları evre I-III kolorektal kanserli hastalarda abdominal adipozite ile mortalite ilişkisini araştırdıkları kohort çalışmasında erkeklerde, daha fazla miktarda subkutanöz adipoz doku daha yüksek ölüm riski ile ilişkilendirilirken, kadınlarda daha fazla miktarda viseral adipoz doku, artan mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Tersine, erkeklerde orta düzeyde viseral adipoz doku daha düşük ölüm riski ile ilişkilendirilirken, kadınlarda orta düzeyde subkutanöz adipoz doku daha düşük ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada viseral ve subkutanöz adipoz doku indeksleri hesaplanmamış ve değerlendirilmemiştir (165).

Lee ve arkadaşları eş zamanlı kemoradyoterapi (CCRT) alan lokal ileri serviks kanserli 245 hastada yaptıkları çalışmada tedavi öncesi SMI, SMD, SATI ve

VATI indekslerindeki düşüklük yada yükseklik durumlarının OS ile ilişkili olmadığını vurgulamışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar SATI ve VATI için kendi sınır değerlerini belirlemişlerdir (166).

Bizim çalışmamızda da Lee ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer şekilde tedavi öncesi BT'lerde ölçülen SMI, SMD, SATI ve VATI değerlerinin düşük yada yüksek olmasıyla OS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,796$, $p=0,745$, $p=0,597$, $p=0,599$). Çalışmamızda SMI için EGSWOP tarafından belirlenen cut off değeri baz alındı. SMD, SATI ve VATI için uygun cut off değerleri literatürde tanımlı değildi. Vücut kompozisyonları bölgeler ve etnik kökenler arasında büyük farklılıklar göstermekteydi ve bu skorlarla ilgili yeterli çalışma yoktu (167). Diğer çalışmalarda olduğu gibi kendi eşik değerlerimiz belirlendi ve cut-off değerleri çalışmamızın medyan değerlerine göre ayarlandı.

Son çalışmalar, kas ve yağ dokularının başlangıç durumlarından ziyade hastalığın seyrinde bu dokularda meydana gelen kayıpların veya kazanımların prognozdaki önemli rolünü vurgulamıştır (168-170). Hastalığın seyrinde yağ veya kas kazanımı, muhtemelen tümörün tedaviye yanıt vermesiyle ilişkili gibi görünmektedir (163). Yağ veya kas kazanımının işlevselliği/kalitesi ve bunla ilişkili klinik sonuçlarla ilgili hala net bir sonuç yoktur ve bununla ilişkili spesifik faktörler tam olarak tanımlanmamıştır. BT, kas ve farklı yağ dokusu depolarındaki spesifik kayıpların ve kazanımların değerlendirilmesi için yeni bir pencere sağlar.

Lee ve arkadaşları CCRT alan lokal ileri serviks kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların ilk ve takip BT görüntüleri arasındaki SMI, SMD, SATI ve VATI'daki değişimlerin OS'ye etkisini araştırmışlardır. CCRT sırasında SMI'daki ortalama değişiklik anlamlı olmasa da, SMI kaybı olan hasta grubu, diğer gruplara göre daha kötü OS ile ilişkilendirilmiştir (SMI kaybı, stabil SMI ve SMI kazancı olan gruplar için 5 yıllık OS oranları %45,2, %91,2 ve %95,6, $p < 0,001$). SMD, SATI ve VATI değişimlerinde ise gruplar arasında OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (166).

Bizim çalışmamızda platin rezistans over kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrası SMI, SMD, SATI, VATI indekslerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı (SMI: $p=0,013$, SMD: $p<0,001$, SATI: $p<0,001$, VATI: $p<0,001$). Tedavi

öncesi ve sonrasındaki değişimlerinde ve sağkalım analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan ve OS üzerine birlikte etkili olacağı düşünülen bu parametreler çok değişkenli analizlerle değerlendirildiğinde oluşan modelin OS üzerine etkili olduğu bulundu ($p=0,02$). SMI %10'dan fazla artan grupta (SMI kazanç) OS diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti (OS; 35,3'e karşı, 15 ve 16,8 ay, $p=0,004$). Tedavi öncesi-sonrası SMI stabil seyreden hastaların, SMI kazancı olan hastalara oranla mortalitesi 4,86 kat artmıştı ($p=0,03$). Ayrıca SATI'da %10'dan fazla kaybı olan hastaların, SATI'da %10'dan fazla kazancı olan hastalara göre mortalitesinde 2,71 kat artış vardı ($p=0,03$).

Elde ettiğimiz bulgulara göre; tedavi öncesi abdominal kas ve yağ dokusu indekslerinin düşük yada yüksek oluşu sağkalım üzerine etki etmezken tedavi sonrasında tedavi öncesine göre iskelet kası ve subkutanöz adipoz dokudaki kayıplar sağkalım sonuçlarını etkilemekteydi, bu da tedavi sırasında iskelet kası ve subkutanöz adipoz doku kütlelerinin korunmasının önemini vurgulamaktadır. Tedavi sırasında iskelet kası ve subkutanöz adipoz doku kaybını önlemenin platin rezistans over kanserli hastaların sonuçlarını optimize edebileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla yapılan optimal ve yapılandırılmış destekleyici bakım, bu dokulardaki kayıpların zararlı etkilerini önleyebilir ve hastaların sonuçlarını iyileştirebilir. Besin takviyeleri ve tavsiyeleri, evde kendi kendine yardımcı egzersiz programları ve anti-inflamatuar ilaçlardan oluşan multimodal müdahalelerin kanserli hastaların sonuçlarını iyileştirmesi mümkün olabilir.

Tedavi sırasında vücut kompozisyonu değişikliğinin hali hazırda mevcut olan BT görüntülerini kullanarak ölçümleri, klinik uygulamada sonuçları tahmin etmek için yararlı ve pratik görüntüleme biyobelirteçleri olabilir. Bu ölçümler aynı zamanda gelecekte sonuçları iyileştirmek için optimal tedavi ve destekleyici bakımın yönlendirilmesine yardımcı olabilir. BT kullanılarak yapılan vücut kompozisyonu ölçümleri, klinik rutine sorunsuz bir şekilde entegre edilebilir ve kötü sonuç alma riski taşıyanları belirlemek için kullanılabilir. Bu alanda devam eden araştırmaları ve nihayetinde klinik uygulamayı desteklemek için ilgili özelliklerin standart radyolojik raporlamasına gelecekte ihtiyaç duyulacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızın dezavantajları; tek merkezli olması, hastaların retrospektif olarak değerlendirilmiş olması ve göreceli küçük bir hasta grubunda yapılmış olmasıdır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi-sonrası çekilen BT'leri arasındaki süre standardizasyonu her hasta için sağlanamamıştır. Çalışmanın retrospektif tasarımı göz önüne alındığında, kas ve yağ kütlesini etkileyebilecek gıda alımı ve fiziksel aktivite ölçümleri elimizde mevcut olmadığından, iskelet kası ve subkutanöz adipoz doku kaybı ile kötü sağkalım arasında nedensel bir ilişki belirlenememiş, sadece aralarında bir ilişki olduğu ortaya koyulabilmiştir. Ayrıca çalışmamızda abdominal kas ve yağ dokusu miktarlarının ve bunlardaki değişimlerin, kemoterapinin neden olduğu doz ilişkili toksisite üzerindeki etkisi ile ilgili veriler mevcut değildir, bu da çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Ek olarak vücut kompozisyonlarının etnik köken, sanayileşme, beslenme şekli ve fiziksel aktivite gibi birçok faktörden etkilenmesi ve popülasyonlar arasında büyük farklılıklar göstermesine rağmen ülkemize ait normal değerlerin belirlenmemiş olması, ayrıca literatürde SMD, SATI ve VATI için optimal eşik değerlerin iyi tanımlanmamış olması da çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak;

-Çalışmamız platin rezistans over kanserli hastalarda BT ile ölçülen abdominal kas ve yağ dokusu indekslerinin ve tedavi öncesi-sonrası değişimlerinin sağkalıma etkisini araştıran ilk çalışmadır.

-Sadece platin rezistans over kanserli hastaları içeren homojen bir hasta grubunda yürütülmüş olması çalışmanın önemli avantajlarından birisidir.

-Çalışmanın sonuçlarına göre tedavi öncesi ile sonrası arasında SMI'da kayıp olması sağkalımı anlamlı şekilde azaltmaktadır ve mortalite için öngördürücüdür.

-Hem ülkemizdeki vücut kompozisyonu parametresi indekslerinin sınırlarının saptanması, hem de indekslerin prognostik değerlerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.

ÖZET

Platin Rezistans Over Kanserli Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi ile Ölçülen Abdominal Kas ve Yağ Dokusu İndeksinin Sağkalıma Etkisi

Giriş ve Amaç: Over kanseri gelişmiş ülkelerdeki en ölümcül jinekolojik kanserdir. Platin rezistans over kanserli hastaların sağkalım süreleri oldukça kısadır. Son yıllarda sarkopeni indekslerinin ve inflamatuvar/nutrisyonel prognostik indekslerin kanserli hastalarda sağkalım sonuçlarını tahmin etmede öne çıkan bir role sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada platin rezistans over kanserli hastalarda tedavi öncesi-sonrası BT ile ölçülen abdominal kas ve yağ dokusu indekslerinin sağkalıma etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metod: Kasım 2005 ile Nisan 2021 tarihleri arasında ünitemizde platin rezistans over kanseri tanısıyla takip edilen toplam 58 hastanın abdominal BT'lerinde, L3 vertebra seviyesinde kas ve yağ dokusu alanları ölçülerek abdominal kas ve yağ dokusu indeksleri hesaplandı. Elde edilen indekslerin sağkalım analizleri için Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Tek değişkenli sağkalım analizinde anlamlı çıkan ve multikollinearite göstermeyen parametreler Cox çok değişkenli regresyon analizine dahil edildi. %95 güven aralığı (CI) sağkalım zamanı ve her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi belirtmek için kullanıldı.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında BT ile ölçülen kas ve yağ dokusu indekslerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı (SMI: $p=0,013$, SMD: $p<0,001$, SATI: $p<0,001$, VATI: $p<0,001$). Tedavi öncesi ile sonrası arasında SMI %10'dan fazla artan grupta sağkalım süresi diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti (OS; 35,3'e karşı, 15 ve 16,8 ay, $p=0,004$). Multivariate analizde SMI stabil seyreden hastalar, SMI kazancı olan hastalara oranla 4,86 kat daha mortalı (p=0,03, HR:4,86, %95 GA: 1,17-20,29), benzer şekilde SATI'da %10'dan fazla kaybı olan hastalar, %10'dan fazla kazancı olan hastalara göre 2,71 kat daha mortal bulundu (p=0,03, HR:2,71, %95 GA: 1,09-6,69).

Sonuç: Platin rezistans over kanserli hastalarda tedavi öncesi abdominal kas ve yağ dokusu indekslerinin düşük yada yüksek oluşu sağkalım üzerine etki etmezken, tedavi öncesi ve sonrası arasında iskelet kası ve subkutanöz adipoz dokudaki kayıplar sağkalım sonuçlarını etkilemektedir. Bu durum tedavi sırasında iskelet kası ve subkutanöz adipoz doku kütlesinin korunmasının önemini vurgulamaktadır. Hem ülkemizdeki vücut kompozisyonu parametresi indekslerinin sınırlarının saptanması, hem de indekslerin prognostik değerlerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sarkopeni, Bilgisayarlı tomografi, Prognostik indeksler, Sağkalım, Platin rezistans over kanseri

ABSTRACT

The Effect of Abdominal Muscle and Adipose Tissue Index Measured by Computed Tomography on Survival in Patients with Platinum Resistance Ovarian Cancer

Introduction and Aim: Ovarian cancer is the deadliest gynecological cancer in developed countries. The survival time of patients with platinum resistance ovarian cancer is quite short. In recent years, it has been understood that sarcopenia indices and inflammatory/nutritional prognostic indices have a prominent role in predicting survival outcomes in cancer patients. In this study, the effect of abdominal muscle and adipose tissue indices measured by CT before and after treatment on survival in patients with platinum-resistant ovarian cancer was investigated.

Materials and Methods: Abdominal muscle and adipose tissue indices were calculated by measuring the muscle and adipose tissue areas at the L3 vertebra level in the abdominal CT scans of a total of 58 patients followed up in our unit with the diagnosis of platinum resistance ovarian cancer between November 2005 and April 2021. Kaplan-Meier method was used for survival analysis of obtained indices. Parameters that were significant in the univariate survival analysis and did not show multicollinearity were included in the Cox multivariate regression analysis. The 95% confidence interval (CI) was used to indicate the relationship between survival time and each independent factor.

Results: The changes in the muscle and adipose tissue indices measured by CT before and after the treatment were statistically significant (SMI: $p=0.013$, SMD: $p<0.001$, SATI: $p<0.001$, VATI: $p<0.001$). Survival time was significantly higher in the group whose SMI increased more than 10% between before and after treatment compared to the other groups (OS; 35.3 vs. 15 and 16.8 months, $p=0.004$). In multivariate analysis, patients with stable SMI were 4.86 times more mortal than patients with SMI gain ($p=0.03$, HR:4.86, 95% CI: 1.17-20.29), similarly in SATI % Patients with more than 10 losses were found to be 2.71 times more mortal than patients with more than 10% gain ($p=0.03$, HR: 2.71, 95% CI: 1.09-6.69).

Conclusion: While low or high abdominal muscle and adipose tissue indices before treatment do not affect survival in patients with platinum resistance ovarian cancer, losses in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue before and after treatment affect survival outcomes. This highlights the importance of preserving skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue mass during treatment. Larger, prospective studies are needed both to determine the limits of body composition parameter indices in our country and to fully understand the prognostic values of the indices.

Keywords: Sarcopenia, Computed tomography, Prognostic indexes, Survival, Platinum resistance ovarian cancer

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal AJCacjfc. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018;68(6):394-424.
2. Webb PM, Jordan SJJBp, obstetrics rC, gynaecology. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. 2017;41:3-14.
3. Pignata S, Pisano C, Di Napoli M, Cecere SC, Tambaro R, Attademo LJC. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. 2019;125:4609-15.
4. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. 2013;31(12):1539-47.
5. Choi Y, Oh D-Y, Kim T-Y, Lee K-H, Han S-W, Im S-A, et al. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy, independent of body mass index. 2015;10(10):e0139749.
6. Levolger S, Van Vugt J, De Bruin R, IJzermans JJJoBS. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. 2015;102(12):1448-58.
7. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TFJEjoc. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. 2016;57:58-67.
8. Fukushima H, Nakanishi Y, Kataoka M, Tobisu Ki, Koga FJCM. Prognostic significance of sarcopenia in upper tract urothelial carcinoma patients treated with radical nephroureterectomy. 2016;5(9):2213-20.
9. Liu J, Charles Lin P, P Zhou BJCpd. Inflammation fuels tumor progress and metastasis. 2015;21(21):3032-40.
10. Faria SS, Fernandes Jr PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. 2016;10.
11. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang WJJJoC. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis. 2018;9(18):3295.
12. Onodera T, Goseki N, Kosaki GJNGGZ. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. 1984;85(9):1001-5.
13. Ikeya T, Shibutani M, Maeda K, Sugano K, Nagahara H, Ohtani H, et al. Maintenance of the nutritional prognostic index predicts survival in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. 2015;141(2):307-13.
14. Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. 2013;20(8):2647-54.

15. Yao Z-H, Tian G-Y, Wan Y-Y, Kang Y-M, Guo H-S, Liu Q-H, et al. Prognostic nutritional index predicts outcomes of malignant pleural mesothelioma. 2013;139(12):2117-23.
16. Pinato D, North B, Sharma RJBjoc. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). 2012;106(8):1439-45.
17. Wang D-s, Luo H-y, Qiu M-z, Wang Z-q, Zhang D-s, Wang F-h, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. 2012;29(5):3092-100.
18. Gilbert CA, Slingerland JMJArom. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. 2013;64:45-57.
19. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan AJJoco. Weight loss in breast cancer patient management. 2002;20(4):1128-43.
20. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Benson III AB, Macdonald JS, et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. 2003;98(3):484-95.
21. Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L, et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. 2004;22(3):439-45.
22. Allott EH, Lysaght J, Cathcart MC, Donohoe CL, Cummins R, McGarrigle SA, et al. MMP9 expression in oesophageal adenocarcinoma is upregulated with visceral obesity and is associated with poor tumour differentiation. 2013;52(2):144-54.
23. Siegel RL, Miller KD, Jemal AJCacjfc. Cancer statistics, 2020. 2020;70(1):7-30.
24. Malvezzi M, Carioli G, Rodriguez T, Negri E, La Vecchia CJAoO. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. 2016;27(11):2017-25.
25. Teng Z, Han R, Huang X, Zhou J, Yang J, Luo P, et al. Increase of incidence and mortality of ovarian cancer during 2003–2012 in Jiangsu Province, China. 2016;4:146.
26. Bakanlığı TSJA, Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Sağlık istatistikleri yılı. 2016:141-87.
27. Chen L-m, Dizon DS. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Incidence and risk factors.
28. DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG. Clinical gynecologic oncology e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.
29. Berek JS, Crum C, Friedlander MJJoG, Obstetrics. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. 2015;131:S111-S22.
30. Lu KH, Patterson AP, Wang L, Marquez RT, Atkinson EN, Baggerly KA, et al. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis. 2004;10(10):3291-300.

31. Aunoble B, Sanches R, Didier E, Bignon YJJoo. Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer. 2000;16(3):567-643.
32. Sueblinvong T, Carney MEJCtoio. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. 2009;10(1):67-81.
33. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. 2016;34(24):2888.
34. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BCJJoT, Environmental Health PB. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. 2008;11(3-4):301-21.
35. Booth M, Beral V, Smith PJBjoc. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. 1989;60(4):592-8.
36. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SSJAJoe. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. 2010;171(1):45-53.
37. Tsilidis K, Allen N, Key T, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. 2011;105(9):1436-42.
38. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DGJO, gynecology. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? 1992;80(4):700-7.
39. Boyd JJGo. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. 2003;88(1):S8-S10.
40. Li AJ, Karlan BYJCor. Genetic factors in ovarian carcinoma. 2001;3(1):27-32.
41. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. 2001;68(3):700-10.
42. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. 2005;104(12):2807-16.
43. Cancer ABCSGJBJo. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. 2000;83(10):1301.
44. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BLJJotNCI. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. 2002;94(18):1365-72.
45. Lynch HT, Lanspa S, Smyrk T, Boman B, Watson P, Lynch JJCg, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I & II): genetics, pathology, natural history, and cancer control, Part I. 1991;53(2):143-60.
46. Çiçek N. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi: Güneş Kitabevi; 2006.

47. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. 2011;305(22):2304-10.
48. Stewart LM, Holman CAJ, Aboagye-Sarfo P, Finn JC, Preen DB, Hart RJGo. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. 2013;128(2):260-4.
49. Grandi G, Toss A, Cortesi L, Botticelli L, Volpe A, Cagnacci AJBri. The association between endometriomas and ovarian cancer: preventive effect of inhibiting ovulation and menstruation during reproductive life. 2015;2015.
50. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, Reina M, Al-Alem U, Demers PA, et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. 2011;119(9):1211-7.
51. Guan X, Wei R, Yang R, Lu Z, Liu E, Zhao Z, et al. Association of Radiotherapy for Rectal Cancer and Second Gynecological Malignant Neoplasms. 2021;4(1):e2031661-e.
52. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PMJEjoc. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. 2007;43(4):690-709.
53. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif KJNEJoM. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. 2016;375(8):794-8.
54. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJJNEJoM. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. 2003;348(17):1625-38.
55. Lancet CGoESoOCJT. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. 2015;385(9980):1835-42.
56. Wernli KJ, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Egan KMJCC, Control. Hormone therapy and ovarian cancer: incidence and survival. 2008;19(6):605-13.
57. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJJHru. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. 2014;20(5):748-58.
58. Wheeler LJ, Desanto K, Teal SB, Sheeder J, Guntupalli SRJO, Gynecology. Intrauterine device use and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. 2019;134(4):791-800.
59. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SEJAJoe. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. 2007;166(8):894-901.
60. Huncharek M, Geschwind J, Kupelnick BJAr. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. 2003;23(2C):1955-60.

61. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PMJGo. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. 2006;103(3):1122-9.
62. Præstegaard C, Jensen A, Jensen SM, Nielsen TS, Webb PM, Nagle CM, et al. Cigarette smoking is associated with adverse survival among women with ovarian cancer: Results from a pooled analysis of 19 studies. 2017;140(11):2422-35.
63. Blank M, Wentzensen N, Murphy MA, Hollenbeck A, Park YJBjoc. Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. 2012;106(3):596-602.
64. Myung SK, Ju W, Choi H, Kim S, Obstetrics KMASGJBAlJo, Gynaecology. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. 2009;116(13):1697-705.
65. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y, cancer CCRERGJIJo. Physical activity and the risk of ovarian cancer: A case-control study in Canada. 2005;117(2):300-7.
66. Anderson JP, Ross JA, Folsom ARJCIIJotACS. Anthropometric variables, physical activity, and incidence of ovarian cancer: The Iowa Women's Health Study. 2004;100(7):1515-21.
67. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SGJNEJoM. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. 1994;331(12):771-6.
68. Kashyap S, Moher D, Fung MFK, Rosenwaks ZJO, Gynecology. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. 2004;103(4):785-94.
69. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LAJJCdosr. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. 2019(6).
70. Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA, et al. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. 2010;116(3):733-43.
71. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker AV, Kwon JS, Lee C-H, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. 2012;10(5):296-306.
72. Whitmore AS, Harris R, Itnyre J, epidemiology COCGJAJo. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies: II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. 1992;136(10):1184-203.
73. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. 2013;42(2):579-89.
74. Lancet CGoESoOCJT. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. 2008;371(9609):303-14.

75. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PCJAjoo, gynecology. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. 2017;216(6):580.e1-. e9.
76. Li D-P, Du C, Zhang Z-M, Li G-X, Yu Z-F, Wang X, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. 2014;15(12):4829-37.
77. Sung HK, Ma SH, Choi J-Y, Hwang Y, Ahn C, Kim B-G, et al. The effect of breastfeeding duration and parity on the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. 2016;49(6):349.
78. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila AJGo. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women—a population-based study in Finland. 2006;103(1):207-11.
79. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CHJCIIJotACS. Ovarian carcinoma diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. 2000;89(10):2068-75.
80. Hawkins TRJO, Gynecology. Symptoms of ovarian cancer. 2001;98(6):1150.
81. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. 2016;293(4):695-700.
82. Heintz A, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet J, Creasman W, et al. Carcinoma of the ovary. 2003;83:135-66.
83. Coffey DM, Ramzy I. General Principles. Frozen Section Library: Gynecologic Pathology Intraoperative Consultation: Springer; 2012. p. 1-4.
84. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: Iarc; 2003.
85. Kurman RJAoO. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. 2013;24:x16-x21.
86. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. 2009;114(1):48-52.
87. Prat JJMp. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas. 2005;18(2):S99-S111.
88. Goff BA, de la Cuesta RS, Muntz HG, Fleischhacker D, Ek M, Rice LW, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. 1996;60(3):412-7.
89. Hart WR, Norris HJJC. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. 1973;31(5):1031-45.
90. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MFJO, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary. 2000;95(1):128-33.

91. Zalel Y, Piura B, Elchalal U, Czernobilsky B, Antebi S, Dgani RJIJoG, et al. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. 1996;55(1):1-10.
92. Ayhan A, Bukulmez O, Genc C, Karamursel BS, Ayhan AJEJoO, Gynecology, et al. Mature cystic teratomas of the ovary: case series from one institution over 34 years. 2000;88(2):153-7.
93. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. 2006;107(5):1075-85.
94. Quirk JT, Natarajan NJGo. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. 2005;97(2):519-23.
95. Varras M, Vasilakaki T, Skafida E, Akrivis CJGE. Clinical, ultrasonographic, computed tomography and histopathological manifestations of ovarian steroid cell tumour, not otherwise specified: our experience of a rare case with female virilisation and review of the literature. 2011;27(6):412-8.
96. De Waal YR, Thomas CM, Oei AL, Sweep FC, Massuger LFJIJoGC. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. 2009;19(7).
97. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MMJGo. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. 2004;93(1):87-91.
98. Mutch DG, Prat JJGo. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. 2014;133(3):401-4.
99. Hoskins WJJGo. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. 1994;55(3):S91-S6.
100. Melamed A, Rizzo AE, Nitecki R, Gockley AA, Bregar AJ, Schorge JO, et al. All-cause mortality after fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer. 2017;130(1):71-9.
101. Heintz AJIJoGO. Carcinoma ovary. 26th Annual Report (FIGO) on the results of treatment in gynecological cancer. 2006;95(1):261-192.
102. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. 2010;363(10):943-53.
103. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. 1990;322(15):1021-7.
104. Chan JK, Tian C, Teoh D, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. 2010;116(3):307-11.
105. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. 2008;112(10):2202-10.

106. Seagle B-LL, Butler SK, Strohl AE, Nieves-Neira W, Shahabi SJGo. Chemotherapy delay after primary debulking surgery for ovarian cancer. 2017;144(2):260-5.
107. Wood DEJTsc. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening. 2015;25(2):185-97.
108. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPJotNCI. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. 2006;98(22):1655-63.
109. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. 2016;143(1):3-15.
110. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. 2006;354(1):34-43.
111. Berek J, Natarajan S. Ovarian and fallopian tube cancer, 'Berek & Novak's gynecology'. Berek JS. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA; 2007.
112. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. 2011;21(4).
113. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. 2019;30(5):672-705.
114. Pisano C, Bruni GS, Facchini G, Marchetti C, Pignata SJT, management cr. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. 2009;5:421.
115. Gore M, Levy V, Rustin G, Perren T, Calvert A, Earl H, et al. Paclitaxel (Taxol) in relapsed and refractory ovarian cancer: the UK and Eire experience. 1995;72(4):1016-9.
116. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJJJoco. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. 2001;19(14):3312-22.
117. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JIJJoco. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. 2007;25(33):5165-71.
118. Lihua P, Chen X, Wu TJTCdosr. Topotecan for ovarian cancer. 2008(2):CD005589-CD.
119. Matulonis U, Penson R, Domchek S, Kaufman B, Shapira-Frommer R, Audeh M, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multistudy analysis of response rates and safety. 2016;27(6):1013-9.

120. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, Shapira-Frommer R, McNeish IA, Swisher EM, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: Integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. 2017;147(2):267-75.
121. Le Saux O, Ray-Coquard I, Labidi-Galy SI, editors. Challenges for immunotherapy for the treatment of platinum resistant ovarian cancer. Seminars in cancer biology; 2021: Elsevier.
122. Organization WH. Overweight and obesity. 2020.
123. Kalan I, Yeşil YJDvo. Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. 2010;78.
124. Picon-Ruiz M, Pan C, Drews-Elger K, Jang K, Besser AH, Zhao D, et al. Interactions between adipocytes and breast cancer cells stimulate cytokine production and drive Src/Sox2/miR-302b-mediated malignant progression. 2016;76(2):491-504.
125. Tabung FK, Huang T, Giovannucci EL, Smith-Warner SA, Tworoger SS, Poole EMJBjoc. The inflammatory potential of diet and ovarian cancer risk: results from two prospective cohort studies. 2017;117(6):907-11.
126. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CWJNEJoM. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. 1999;341(15):1097-105.
127. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MHJJ. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. 2007;298(17):2028-37.
128. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull DJB. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. 2007;335(7630):1134.
129. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross RJTAjocn. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. 2005;81(6):1330-4.
130. Kvist H, Chowdhury B, Sjöström L, Tylen U, Cederblad AJIjoo. Adipose tissue volume determination in males by computed tomography and 40K. 1988;12(3):249-66.
131. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JVJPotNS. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. 2012;71(1):181-9.
132. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Waliul Islam AHM, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. 1999;211(1):283-6.
133. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. 2004;97(6):2333-8.

134. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People A. J. Cruz-Gentoft et al. 2010;39(4):412-23.
135. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. 2019;48(1):16-31.
136. Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. 2003.
137. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. 2017;16(1):1-10.
138. Bahat G, Saka B, Tufan F, Akin S, Sivrikaya S, Yucel N, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey. 2010;13(3):211-4.
139. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. 2012;16(2):153-66.
140. Mitchell WK, Atherton PJ, Williams J, Larvin M, Lund JN, Narici MJ. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. 2012;3:260.
141. Wall BT, Dirks ML, Snijders T, Senden JM, Dolmans J, Van Loon LJ. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse. 2014;210(3):600-11.
142. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. 2019;86(3):309-14.
143. Guillet C, Delcourt I, Rance M, Giraudet C, Walrand S, Bedu M, et al. Changes in basal and insulin and amino acid response of whole body and skeletal muscle proteins in obese men. 2009;94(8):3044-50.
144. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser MJ. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. 2006;119(6):526. e9-. e17.
145. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum Jr A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. 2015;386(9990):266-73.
146. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. 2016;16(1):1-10.
147. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. 2017;29(1):19-27.
148. Benjamin AJ, Buschmann MM, Zhang SQ, Wroblewski K, Kindler HL, Roggin KK, et al. The impact of changes in radiographic sarcopenia on overall survival in older adults undergoing different treatment pathways for pancreatic cancer. 2018;9(4):367-72.

149. Kim EY, Kim YS, Park I, Ahn HK, Cho EK, Jeong YMJJOT. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with small-cell lung cancer. 2015;10(12):1795-9.
150. Baracos V, Kazemi-Bajestani SMRJTIjob, biology c. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. 2013;45(10):2302-8.
151. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. 2008;9(7):629-35.
152. de Visser KE, Coussens LMJI, Oncogenesis Ilo. The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development. 2006;13:118-37.
153. Jabłońska E, Kiluk M, Markiewicz W, Piotrowski L, Grabowska Z, Jabłoński JJAiete. TNF-alpha, IL-6 and their soluble receptor serum levels and secretion by neutrophils in cancer patients. 2001;49(1):63-9.
154. Shalapour S, Karin MJTJoci. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. 2015;125(9):3347-55.
155. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. 2014;23(7):1204-12.
156. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu YJCTr. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. 2015;41(10):971-8.
157. Miao Y, Li S, Yan Q, Li B, Feng YJOr, treatment. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. 2016;39(11):712-9.
158. Haag J, Adler A, Sheeder J, Lefkowitz C, Brubaker LJGO. Platinum resistance: The great prognostic equalizer? Association between early disease characteristics and survival after diagnosis of platinum resistance in ovarian cancer. 2022;164(1):22.
159. Kos FT, Hocaşade C, Kos M, Uncu D, Karakas E, Dogan M, et al. Assessment of Prognostic Value of. 2015;16(9):3997-4002.
160. Liu X, Qiu H, Kong P, Zhou Z, Sun XJO, therapy. Gastric cancer, nutritional status, and outcome. 2017;10:2107.
161. Zhang W, Ye B, Liang W, Ren YJSr. Preoperative prognostic nutritional index is a powerful predictor of prognosis in patients with stage III ovarian cancer. 2017;7(1):1-8.
162. Hubbard JM, Cohen HJ, Muss HBJJoco. Incorporating biomarkers into cancer and aging research. 2014;32(24):2611.
163. Kazemi-Bajestani SMR, Mazurak VC, Baracos V, editors. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Seminars in cell & developmental biology*; 2016: Elsevier.

164. Ubachs J, Ziemons J, Minis-Rutten IJ, Kruitwagen RF, Kleijnen J, Lambrechts S, et al. Sarcopenia and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. 2019;10(6):1165-74.
165. Brown JC, Caan BJ, Prado CM, Cespedes Feliciano EM, Xiao J, Kroenke CH, et al. The association of abdominal adiposity with mortality in patients with stage I–III colorectal cancer. 2020;112(4):377-83.
166. Lee J, Chang C-L, Lin J-B, Wu M-H, Sun F-J, Jan Y-T, et al. Skeletal muscle loss is an imaging biomarker of outcome after definitive chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. 2018;24(20):5028-36.
167. Martin LJ, Coicn, care m. Diagnostic criteria for cancer cachexia: data versus dogma. 2016;19(3):188-98.
168. Dalal S, Hui D, Bidaut L, Lem K, Del Fabbro E, Crane C, et al. Relationships among body mass index, longitudinal body composition alterations, and survival in patients with locally advanced pancreatic cancer receiving chemoradiation: a pilot study. 2012;44(2):181-91.
169. Cooper AB, Slack R, Fogelman D, Holmes HM, Petzel M, Parker N, et al. Characterization of anthropometric changes that occur during neoadjuvant therapy for potentially resectable pancreatic cancer. 2015;22(7):2416-23.
170. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. 2015;54(3):340-8.