



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PLATİN DİRENÇLİ OVER KANSERİNDE
PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. Beyza Berna LAL

KAYSERİ – 2023



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PLATİN DİRENÇLİ OVER KANSERİNDE
PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. Beyza Berna LAL

Danışman

Doç. Dr. Oktay BOZKURT

KAYSERİ – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilmiyle ve kişiliğiyle her daim örnek aldığım, çalışmalarım da değerli fikirleriyle bana yol gösteren ve desteğini hiç esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Oktay BOZKURT'a,

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve emeği geçen tüm değerli öğretim üyeleri ile yandal araştırma görevlisi abilerim ve ablalarım,

Eğitimim sürecinde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, anabilim dalımızın bütün servisler ve polikliniklerinde çalışan hemşire, sekreter ve personellerimize,

Tüm hayatım boyunca; gerek maddi gerek manevi her zaman varlıklarını hissettiğim, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte gülüp birlikte ağladığım ve bugünlere gelmemde en büyük emeği olan annem Hanife İLGEN ÖNAL, babam Halil ÖNAL ve kardeşim Melike Merve ÇELİK'e,

Tıp fakültesine başladığım ilk günden beri biricik dostum olan, farklı şehirlerde olsak dahi her daim varlığını hissettiğim dosttan ziyade kardeşim dediğim Eda FİNDOS'a,

İç hastalıkları araştırma görevlisi olmam için teşvik eden her daim maddi ve manevi yanımda olduklarını hissettiğim abilerim Ömür KAMAN ve Caner YOLDAŞ'a

Kayseri'deki ailem, dostlarım ve iş arkadaşlarım olan Ayşe Adile ve Fatih ÖKTEM'e,

Erciyes Üniversitesi'nin bana kattığı hiç ummadığım anda gelen ve en kıymetli, en dürüst, en güvenilir, en komik, en sadık, en özverili birey olan eşim Raşid LAL'e

Teşekkür ederim.

Dr. Beyza Berna LAL

KAYSERİ 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMA VE SİMGELER	iii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİSTOLOJİ.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. ETYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUYUCU FAKTÖRLER.....	4
2.3.1. Risk faktörleri	4
2.3.2. Koruyucu faktörler.....	6
2.4. HİSTOPATOLOJİ.....	6
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER	9
2.6. TARAMA	10
2.7. TANI	13
2.8. EVRELEME	14
2.9. TEDAVİ	17
2.9.1. Erken evre (evre 1 ve 2) over kanserinin adjuvan tedavisi.....	17
2.9.2. İlerlemiş (evre 3 veya 4) epitelyal over kanseri için neoadjuvan tedavi ve birinci basamak kemoterapi	18
2.9.3. Tekrarlayan hastalığın tedavisi	20
2.9.3.1. Platin duyarlı hastalık	21
2.9.3.2. Platin dirençli hastalık	21
3. MATERYAL METOD	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36
ONAY	60

KISALTMA VE SİMGELER

AGC	: Atipik glandüler hücreler
AKT	: adjuvan kemoterapi
Alb	: Albumin
BRCA	: Breast Cancer gene
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA 125	: kanser antijeni 125
DNA	: deoksiribonükleik asit
EOK	: epitelial over kanseri
ER	: Östrojen reseptörü
FIGO	: Federation of Gynecology and Obstetrics
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HE4	: İnsan epididim proteini 4
HGSC	: Yüksek dereceli seröz karsinom
IP	: İntraperitoneal
IV	: İntravenöz
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LGSC	: Düşük dereceli seröz yumurtalık karsinomu
MRG	: manyetik rezonans görüntüleme
NAKT	: neoadjuvan kemoterapi
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı

OKS	: Oral kontraseptif ilaç
OS	: genel sağkalım
Pap	: Papanicolaou
PARP	: Poli(ADP-riboz) polimeraz
PDOK	: Platin dirençli over kanseri
PET-CT	: Pozitron emisyon tomografisi
PFI	: platinsiz aralık
PFS	: progresyonsuz sağkalım
PLCO	: prostat, akciğer, kolon, over kanseri tarama çalışmasında
PLD	: Pegile lipozomal doksorubisin
PLO	: Platelet lenfosit oranı
PR	: Progesteron reseptörü
TVUS	: Transvajinal ultrasonografi
VEGF	: vasküler endotelial growth faktör

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1.	Yüksek serum CA 125 konsantrasyonu ile ilişkili durumlar	11
Tablo 2.	TNM: Tümör, Düğüm, Metastaz; FİGO evrelemesi.....	15
Tablo 3.	Platin dirençli over kanserinde demografik veriler.	24
Tablo 4.	mOS'nin tek değişkenli analizi.	25
Tablo 5.	NLO ve hormon reseptör durumunun çok değişkenli analizi.....	26
Tablo 6.	PFS'nin tek değişkenli analizi.	27
Tablo 7.	NLO ve diğer parametrelerin ilişkisi.	28
Grafik 1.	NLO'ya göre metastatik sağ kalım (mOS) için Kaplan Meire eğrisi	29
Grafik 2.	NLO'ya göre progresyonsuz sağ kalım (PFS) için Kaplan Meire eğrisi	29

PLATİN DİRENÇLİ OVER KANSERİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada platin dirençli over kanserli hastalarda sağkalımı, prognostik faktörleri belirlemek ve platin dirençli over kanseri için geliştirilebilecek tedavilere ve çalışmalara katkı sunmayı amaçladık.

Materyal metod: Erciyes Üniversitesi onkoloji bölümünde 01.01.2005-31.12.2020 tarihleri arasında hayatta olan/ olmayan platin içerikli KT almış ve direnç geliştiren 55 hastanın verileri incelendi. Potansiyel prognostik faktörler arasında olan yaş, metastaz bölge sayısı, hormon reseptör durumu, histolojik derecesi (grade), hematolojik parametreler (Hemoglobin(Hb), NLO, PLO), biyokimyasal parametreler (LDH, albümin (Alb)) dosya kayıtlarından elde edildi. Bu veriler ile cox regresyon, pearson ki kare, fisher exact test, kaplan meier ve long rank testleri uygulanarak PFS ve mOS üzerine analizler yapıldı.

Bulgular: NLO medyan değeri 2,16 olarak hesaplandı. İstatistiksel analiz yapıldığında artmış NLO'nun azalmış mOS ve PFS ile ilişkili olduğunu, hormon reseptörü durumunun mOS'ye etkili ama PFS ye etkisi olmadığını, diğer parametrelerin ise mOS ve PFS ye etkisiz olduğunu bulduk.

Sonuç:Çalışmamızda artmış NLO'nun azalmış mOS ve PFS ile ilişkili olduğunu, hormon reseptörünün mOS'ye etkili ama PFS ye etkisi olmadığını, diğer parametrelerin ise mOS ve PFS ye etkisiz olduğu sonucuna vardık. PDOK'de sağkalım ve mortalite üzerine yapılacak daha kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Platin dirençli over kanseri, NLO, sağkalım

FACTORS AFFECTING PROGNOSIS IN PLATINIUM-RESISTANT OVARY CANCER

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to determine the survival and prognostic factors in patients with platinum-resistant ovarian cancer and to contribute to the treatments and studies that can be developed for platinum-resistant ovarian cancer.

Materials and methods: The data of 55 patients who received platinum-containing chemotherapy and developed resistance between 01.01.2005 and 31.12.2020 in the oncology department of Erciyes University were analyzed. Among the potential prognostic factors, age, number of metastasis sites, hormone receptor status, histological grade, hematological parameters (Hemoglobin(Hb), NLR, PLR), biochemical parameters (LDH, albumin (Alb)) were obtained from file records. Analysis on PFS and mOS was performed by applying cox regression, pearson chi square, fisher exact test, the kaplan meier and long rank tests with these data.

Results: NLR median value was calculated as 2.16. When statistical analysis was performed, we found that increased NLR was associated with decreased mOS and PFS, hormone receptor status had an effect on mOS but no effect on PFS, and other parameters had no effect on mOS and PFS.

Conclusion: In our study, we concluded that increased NLR was associated with decreased mOS and PFS, hormone receptor had an effect on mOS but had no effect on PFS, and other parameters were ineffective on mOS and PFS. More comprehensive, prospective studies on survival and mortality in PROC are needed.

Keywords: Platinum resistant ovarian cancer, NLR, survival

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Over kanseri, gelişmiş ülkelerde üçüncü en sık görülen jinekolojik malignitedir ve gelişmekte olan ülkelere ikinci en yaygın jinekolojik malignitedir. Over malignitelerinin çoğunluğu (yüzde 95) epitelyaldir ve en sık görülen alt tipi seröz karsinomlardır (1).

Over kanseri semptomların nonspesifik olması (persiste abdominal ağrı, şişkinlik, sırt ağrısı, sık idrara çıkma, nonspesifik gastrointestinal semptomlar, ilişki sırasında ağrı vb.) ve ileri evre hastalıkta bile hastaların performanslarının iyi olması nedeniyle geç tanı alır (2).

Over kanseri, çoğunlukla verilen tedavinin küratif olma ihtimalinin düşük olduğu ileri evrede tanı almaktadır. Over kanserleri patolojik ve cerrahi bulgular esas alınarak International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evrelemesine göre sınıflandırılır (3).

Over kanserleri kemoterapiye oldukça duyarlı olup, tedavide kemoterapinin yeri önemlidir. Over kanserinde temel tedavi karboplatin-paklitaksel kemoterapisidir (4). Prognozun en önemli göstergesi hastalığın evresidir. Diğer prognoza etki eden faktörlerin başında ise kemoterapi duyarlılığı, optimal cerrahi tedavi, rezidü implantların varlığı yer almaktadır (5).

Evresi ilerledikçe hastalığın prognozu kötüleşmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda inflamasyon ile malign tümör progresyonu arasında ilişki olduğu

gösterilmiştir. İnflamasyon belirteçlerinden platelet lenfosit oranının (PLO), nötrofil lenfosit oranının (NLO), biyokimyasal belirteçlerden hipoalbüminemi ve aneminin varlığı, laktat dehidrogenaz (LDH) enzim yüksekliğinin meme, kolorektal, baş boyun ve endometrium kanseri gibi farklı malignitelerde kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (6-10).

Hastalığın sonuçlarını etkili bir şekilde tahmin etmek ve bu hastalarda tedavinin kişiselleştirilmesine yardımcı olacak ek prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİSTOLOJİ

Overler, dişi üreme hücresi olan ovumun üretim ve olgunlaşmasından sorumlu organlardır. Overler aynı zamanda dişi seks hormonları olan östrojen ve progesteron salgırlar. Badem şeklinde bir çift organ olup, uzunluğu 4 cm ve genişliği de 2 cm kadardır. Bu organlar pelvis boşluğunda yer alıp, broad ligament ve mezovaryum ile pelvis duvarına tutunmuşlardır. Her bir over tek sıralı kübik bir epitel ile örtülüdür. Bu tabakaya germinal epitel adı verilmektedir. Germinal epitelin altında fibröz kollajen bağ dokudan oluşan bir tabaka bulunur. Buna tunika albuginea adı verilir. Ovaryumun merkezi kısmında medulla bulunur. Bu bölge gevşek bağ dokusu ve interstisyel stromal hücrelerden oluşmuştur. Medullanın dış kısmında, farklı gelişim aşamasındaki folikülleri içeren korteks tabakası yer alır (11).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada 2020 yılında yaklaşık olarak 314.000 kadına over kanseri tanısı konuldu ve bu kadınlardan 207.000'den fazlası over kanseri nedeniyle öldü. Bu sebeple over kanseri, serviks ve endometrium kanserinden sonra tüm dünyada en sık görülen üçüncü jinekolojik kanser olduğu belirtildi (12).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 2016'da tanı konulan 20.000'den fazla over kanseri vakasının 14.000'den fazla ölüme yol açacağı tahmin edilmekte ve kadınlarda over kanserinin kanser ölümlerinde 5. sırada yer alacağı öngörülmektedir (1).

Ülkemizde kadınlarda yapılan çalışmalarda ise over kanseri tüm maligniteler arasında 2012-2016 yıllarında 100.000'de 6.4 oranı ile 7. Sırada görülmekte iken, jinekolojik maligniteler arasında ise 2. sırada görülmektedir (13).

2.3. ETYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUYUCU FAKTÖRLER

Over kanseri oluşumunda pek çok risk faktörü ve koruyucu faktörler tanımlanmıştır.

Başlıca risk faktörleri arasında erken menarş, geç menopoz yaşı, nulliparite, ileri yaş, endometriozis varlığı, ailede over kanseri olan akrabaların olması, obezite ve kalıtsal over kanseri sendromları (BRCA (Breast Cancer gene) gen mutasyonları, Lynch sendromu) yer alır.

Başlıca koruyucu faktörler ise oral kontraseptif ilaç (OKS) kullanımı, emzirme, bilateral salpingo-ooferektomi yapılması, tüp ligasyonu, histerektomi ve parite yer alır

2.3.1. Risk faktörleri

Yaşın ilerlemesi ile over kanseri sıklığı artmaktadır ve yaş bilinen risk faktörlerinden en önemlisidir(14). Ortalama tanı yaşı epitelial over kanserinde (EOK) 63 olarak bulunmakla beraber belirli yaş gruplarında alt tiplerinin sıklığı da değişmektedir. 50 yaşından sonra EOK, 30-40 yaş civarı borderline tümörler, adölesan dönemde ise germ hücreli tümörler daha sık olarak görülmektedir. Sporadik vakalarda ise ortalama tanı yaşı daha ileri iken, herediter sendromlar ile ilişkili olanlarda (BRCA gen mutasyonları, Lynch sendromu) daha erken yaşta over kanseri saptanabilmektedir (15).

Erken yaşta menstrüasyona girmek (12 yaşından önce), ileri yaşta menapoza girmek (52 yaşından sonra), reproduktif dönemin daha uzun olmasına sebebiyet vermesi nedeniyle artmış over kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (16). Erken menarş veya geç menopozun varlığı toplam ovulasyon sıklığını artırmaktadır. Bir kadın hayatı boyunca ne kadar çok ovulasyona maruz kalırsa bir o kadar da over epitelinde minör travmaya sebep olur ve bu da malign transformasyon riskini artırır. Bu sebeple toplam ovulasyon sayısını azaltması

sebebiyle gebelik, laktasyon, OKS kullanımı sonucunda periyodik ovulasyonları baskılanmış olan kadınlarda over kanseri insidansının daha düşük olması bu hipotezi desteklemektedir (17, 18).

Aile öyküsü ve genetik faktörlerin varlığında da over kanseri sıklığının arttığı bilinmektedir. Kadınlarda akrabalarından birinci ve ikinci derece olanlarında over kanserinin varlığı, kendinde over kanseri olma ihtimalini yaklaşık olarak 3 kat arttırmaktadır. Lynch sendromlu, BRCA-1 (Breast Cancer gene-1) ve BRCA-2 (Breast Cancer gene-2) patojenik varyantlarına sahip hastalarda over kanseri olma ihtimali genetik yatkınlığı olmayan bireylere göre daha fazladır (19-21).

Beslenme düzeni ile over kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar da mevcuttur. Hayvansal gıda ve karbonhidrattan zengin beslenmek over kanseri riskini arttırmakla beraber tam tahıllı ürünlerden zengin beslenenlerde ve Akdeniz tarzı beslenenlerde over kanseri riski azalmaktadır (22).

Asbest maruziyeti, EOK sebepli ölüm riskini arttırmaktadır (23).

Nulliparite over kanseri riskini arttırmaktadır. Bu sebeple doğum yapmış kadınlarda over kanseri gelişme ihtimali daha düşüktür (16).

Rektum kanseri nedeniyle pelvik bölgeye radyoterapi alan hastalarda over kanseri riski artmıştır (24).

Yukarıda belirtilen faktörler dışında, ailede over kanseri olmaksızın meme kanseri hikayesi, obezite, menapozal hormon replasman tedavisi, rahim içi araçlar, polikistik over sendromu, asetaminofen ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, talk, infertilite ve infertilite tedavisi ile epitelyal over kanser riski ile ilgili çalışmalar çelişkilidir (25-29).

Sigara kullanımı ile ilgili bir sistematik derleme çalışmasında sigara kullanımının müsinöz over kanser riskini artırdığı ancak seröz, endometrioid, berrak hücreli epitelyal over kanser riskini artırmadığı saptanmıştır. Sigara ayrıca over kanserli kadınlarda azalmış sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (30, 31).

2.3.2. Koruyucu faktörler

Over kanseri gelişme riskini azaltmak için bilateral salpingo-ooferektomi yapılması bilinen en etkili yoldur. Ayrıca tüp ligasyonu yapılması, multiparite, OKS'lerin uzun süre kullanılması, laktasyon süresinin uzunluğu, histerektomi yapılması, son gebeliğin çoğul gebelik olması da bilinen koruyucu faktörlerdendir (32-35).

2.4. HİSTOPATOLOJİ

Yumurtalık, fallop tüpü ve peritonun en yaygın histolojik kanser türü epiteliyal karsinomdur ve bu bölgedeki kanserlerin yüzde 90'ını oluşturur (36). Over kanseri genel olarak tek bir türmüş gibi algılansa da çoklu histolojik alt tipleri olan heterojen bir kanser türüdür (37). Tüm over kanserleri içerisinde; epiteliyal tümörler (%50-70), germ hücreli tümörler (%20), gonadal stromal tümörler (%10), metastatik tümörler (%10) ve sınıflandırılmayan tümörler (%10) yer almaktadır (38). Epiteliyal tümörler ise yüksek dereceli seröz karsinom (%70-80), endometrioid karsinom (yüzde 10), berrak hücreli karsinomlar (yüzde 10), müsinöz karsinom (yüzde 3) ve düşük dereceli seröz karsinom (<yüzde 5) olarak sınıflandırılır (37). Over kanserinin histopatolojik alt tipinin belirlenmesi farklı öncül lezyonlar, yayılma paternleri, tedavi seçimi, tedaviye yanıt ve prognoz değişkenlikleri nedeniyle önem arz etmektedir (38).

Yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC) en yaygın yumurtalık kanseri türüdür ve tüm malign yumurtalık neoplazmalarının yaklaşık yüzde 70 ila 80'ini oluşturur. Pik yaş aralığı 45-65, ortalama 57'dir (39). Çoğu HGSC, ileri bir aşamada (evre III veya IV) teşhis edilir ve genel olarak kötü bir prognoza sahiptir. Tanı anında yumurtalıkla sınırlı olan HGSC nadirdir (<yüzde 10) (40). Moleküler çalışmalar, HGSC'li hastaların yüzde 10 kadarında BRCA1 veya BRCA2 germ hattı mutasyonlarını tanımlamıştır (41-43). HGSC'lerin yaklaşık yüzde 50 ila 80'inde, BRCA mutasyonundan bağımsız olarak, p53 geninde (TP53) de mutasyonlar görülür (44, 45). PTEN ve PI3CA'daki mutasyonlar da rapor edilmiştir, ancak mutasyon frekansları genellikle düşüktür (<yüzde 10) (46). İmmünofenotipik olarak, HGSC 'de tipik olarak p53 ve p16 pozitifliği görülür. HGSC ayrıca çoğu durumda WT-1, östrojen reseptörü ve PAX-8'i ifade eder. HNF-1 beta ve kalretinini ifade etmez ve yüksek bir Ki67 proliferatif indeksine sahiptir.

Düşük dereceli seröz yumurtalık karsinomu (LGSC) yaygın değildir ve tüm yumurtalık karsinomu vakalarının yüzde 5'inden azını oluşturur (47). HGSC gibi, LGSC de tipik olarak ileri bir aşamada teşhis edilir ve sonuç olarak uzun vadeli prognoz kötüdür. Bununla birlikte, bu neoplazmalar biyolojik olarak HGSC'den farklıdır ve platin bazlı kemoterapiye görece daha duyarsızdır (48, 49). LGSC genellikle invaziv olmayan bir seröz borderline bileşeni ile birlikte bulunur. Borderline seröz neoplazmalar LGSC'den daha yaygındır ve LGSC büyük olasılıkla seröz borderline neoplazmanın ilerlemesini temsil eder. Moleküler çalışmalar, hem LGSC hem de seröz borderline neoplazmaların, HGSC'de olduğu gibi p53 veya BRCA-1 ve BRCA -2'den ziyade sıklıkla BRAF ve KRAS'ta mutasyonlara sahip olduğunu göstermiştir (50). Ayrıca LGSC ve seröz borderline neoplazmalar, HGSC'de görülen belirgin kromozomal instabiliteyi veya yaygın DNA kopya değişikliklerini göstermez (51, 52).

Overin endometrioid karsinomu, tüm yumurtalık karsinomlarının yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur. Endometrioid karsinom en sık 40'lı ve 50'li yaşlarındaki kadın hastalarda ortaya çıkar ve ortalama hasta yaşı 56'dır (53, 54).

Endometrioid karsinomlar (seröz karsinomların aksine) sıklıkla erken bir aşamada tanımlanır, sonuç olarak bu hastaların prognozu çok daha iyidir (55). Endometrioid karsinomlar, nispeten kemosensitif olma eğilimindedir (düşük dereceli seröz veya şeffaf hücreli karsinomun aksine), bu da over kanserinin diğer alt tiplerine göre daha iyi prognozlu olduğunu gösterir. Primer over endometrioid adenokarsinomu tipik olarak düşük derecelidir. Bununla birlikte, yüksek dereceli endometrioid karsinomlar, morfolojik ve moleküler olarak HGSC'den ayırt edilemez; immünofenotipik ve gen profileleme çalışmaları, yüksek dereceli endometrioid karsinomun ayrı bir tümör tipi değil, daha çok HGSC'nin bir alt tipi olduğunu düşündürmektedir (56). Over endometrioid karsinomu sıklıkla endometriozis ile ilişkilidir ve over kanseri olan hastaların yaklaşık yüzde 42'sinde ovaryan veya pelvik endometriozis mevcuttur (37, 55, 57, 58). Endometrioid yumurtalık karsinomu, vakaların yüzde 15 ila 20'sinde endometriyum karsinomu ile ilişkilidir (59). Overin endometrioid karsinomu histolojik olarak uterus endometrioid karsinomuna çok benzer. Eşzamanlı bir endometriyal karsinom durumunda, over neoplazmasının bir metastaz olma olasılığı oldukça yüksektir, ancak overden endometriyuma metastaz ile eş zamanlı over ve endometrial karsinomu da

görülebilmektedir. over endometrioid karsinomunda çeşitli gen mutasyonları tanımlanmıştır. CTNNB-1 (beta-katenin) ve PTEN genlerindeki somatik mutasyon, overin endometrioid karsinomlarında tanımlanan en yaygın genetik anormalliklerdir (60-62). PIK3CA ve ARID1A'daki mutasyonlar yaygın olarak görülür (62-64). Ek olarak, overin endometrioid karsinomlarında yüksek düzeyde mikro uydu instabilitesi kaydedilmiştir ve bu histopatolojik alt tip, Lynch sendromu ile ilişkili en yaygın over karsinom tipidir (63, 65).

Over karsinomlarında berrak hücreli karsinom da sıklıkla erken bir aşamada (evre I veya II) ortaya çıkar ve uzak metastaz olmaması nedeniyle nispeten iyi bir prognoza sahiptir. Bununla birlikte, berrak hücreli karsinom ileri bir aşamada ortaya çıktığında, seröz veya endometrioid karsinomdan daha kötü bir prognoza sahiptir. Bunun nedeni berrak hücreli karsinomun platin bazlı kemoterapiye diğer histolojik alt tipler kadar duyarlı olmamasıdır (66). Berrak hücreli karsinom ayrıca vasküler trombotik olaylar ve paraneoplastik hiperkalsemi riskinde artış ile ilişkilidir (67, 68). Endometrioid karsinomaya benzer şekilde, berrak hücreli over karsinomu sıklıkla endometriozis ile ilişkilidir ve muhtemelen endometriozisten kaynaklanmaktadır (67, 69). Tüp ligasyonun over berrak hücreli karsinom gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bunun mekanizması, tüplerin tıkanmasının retrograd menstrüasyonu ve buna sekonder endometriozis gelişimini önlemesi olduğu düşünülmektedir (70).

Müsinöz karsinom, primer over kanserlerinin yüzde 3 ila 4'ünü oluşturur (71-73). Bu neoplazmalar en sık 40'lı yaşların sonu ile 50'li yaşların başındaki perimenapozal hastalarda ortaya çıkar, ancak 14 yaşından küçük ve 87 yaşından büyük hastalarda da rapor edilmişlerdir (74). Overin neredeyse tüm müsinöz karsinomları, erken evre hastalık (genellikle evre I) ile kendini gösterir.

Tüm müsinöz neoplazm türleri dahil edildiğinde, tüm over neoplazmalarının yüzde 10 ila 15'ini oluştururlar. Yaklaşık yüzde 80'i iyi huylu müsinöz kistadenomlardır ve geri kalanının çoğunluğu müsinöz borderline neoplazmalardır (72, 75-77). Ek olarak, over içindeki müsinöz karsinomların çoğu, sıklıkla gastrointestinal sistemden metastazlardır (71). Primer over müsinöz karsinomu ve borderline neoplazmalar sıklıkla aynı tümörde birlikte görülür. Ek olarak, invaziv müsinöz karsinomun yanında yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi içeren müsinöz sınırdaki bir neoplazm görülmesi de sıktır. Sonuç

olarak, primer over müsinöz karsinomlarının müsinöz borderline neoplazmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir (72, 74, 76). Over müsinöz karsinomlarının yüzde 75'inden fazlası bir KRAS mutasyonuna sahiptir (78-80). Ayrıca over müsinöz karsinomları, başka organların müsinöz tip kanserlerinde de görülebilen birkaç müsin genini (MUC2, MUC3 ve MUC17) ifade eder (81).

Over kanserinin diğer nadir görülen histolojik alt tipleri ise transizyonel hücreli karsinom, karsinosarkom ve undiferansiye karsinomdur. Over kanserinin borderline tipleri ise sınırdaki, atipik proliferatif ve düşük malign potansiyele sahip tümörler olarak tanımlanmıştır (82, 83). Borderline tümörler, tüm primer over karsinomlarının ortalama yüzde 14 ila 15'ini ve over seröz karsinomlarının ise yüzde 15 ila 20'sini oluşturmaktadır (84, 85). Borderline neoplazmalar, seröz borderline neoplazm (en yaygın), müsinöz borderline neoplazm ve endometrioid borderline neoplazm dahil olmak üzere çok sayıda histolojik alt tip gösterebilir.

2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

Over kanseri akut veya subakut bir klinikle tanı alabileceği gibi başka bir sebeple yapılan görüntüleme yöntemleri veya muayene sırasında da tesadüfen saptanabilir.

Akut başlangıçlı over kanseri hastalarında asit, plevral efüzyon, obstrüksiyon bulguları, venöz tromboemboli gibi bulgular görülebilmektedir (2, 86-88).

Tümör hücreleri periton boşluğunda sıvı üretir ve diyaframdaki metastatik hastalık sıvının periton boşluğundan dışarı akmasını engeller bu iki sebep malignite ile ilişkili asit abdominal distansiyona neden olur. Görüntülemelerde asit ortaya çıkarsa, tanı ve tedavi amaçlı parasetez yapılabilir. Malign plevral efüzyon nefes darlığına neden olur. Göğüs görüntülemelerinde malign bir plevral efüzyon görülürse, torasentez yapılarak da tanı konulabilir. Asite veya kitlenin bası etkisine sekonder bağırsak tıkanıklığı gelişebilir ve bu hastalarda şiddetli mide bulantısı ve kusma görülür. Malignite varlığı venöz tromboemboli için majör bir risk faktörü olduğundan over karsinomu olan hastalar tromboembolik olay varlığında ileri tetkik edilmekle de tanı alabilirler.

Hastalar şişkinlik veya abdominal distansiyon, idrar aciliyeti veya sıklığı, yeme zorluğu, mide bulantısı, iştahsızlık veya erken doyma, pelvik veya karın ağrısı gibi subakut

klirikler ile de tanı alabilmektedir (2, 86-88). Bu Şikayetler over kanserine spesifik olmamakla beraber gastroenterolojik ve ürolojik kanserlerde de görülebilmektedir. Ayırıcı tanı yapabilmek için anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testlerinden faydalanılır. Hastalar nadir de olsa vajinal kanama, inguinal lenfadenopati, rektal kanama, paraneoplastik olarak serebellar dejenerasyon, polinörit, dermatomiyozit, hemolitik anemi, yayılmış intravasküler pıhtılaşma, akantoz veya nefrotik sendrom ile de tanı alabilmektedir (89). Vajinal kanama ile gelen özellikle de postmenapozal olan hastada öncelikle uterin patolojilerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

Bazı hastalar başka bir sebeple yapılan rutin bir pelvik muayene veya görüntüleme esnasında, servikal sitolojide atipik glandüler hücreler (AGC) görülmesi ile veya başka bir endikasyon ile yapılan bir operasyon sırasında insidental olarak da tanı alabilmektedir (90).

2.6. TARAMA

Öncelikli olarak over kanseri taraması yüksek riskli kadınlar için önerilmekte olup düşük orta riskli kadınlarda over kanseri taramasının faydasını destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Hiçbir tarama stratejisinin mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir ve tüm tarama stratejileri, yüksek oranda yanlış pozitif testlerle ve invaziv testlerden zarar görme riskiyle ilişkilidir. Bu sebeple ortalama risk altındaki bireylerde, over kanseri taraması yapılması önerilmemektedir. Yüksek riskli hastaların taranması ise maliyet etkin olarak görünmektedir.

Tarama için öncelikle aile öyküsü ve risk faktörleri belirlenerek hastaların risk durumu belirlenir. Yüksek riskli olarak belirlenen hastalar ailede over ve meme kanser öyküsü olan veya BRCA gen mutasyonu taşıyan kadınlardır. Bu yüksek riskli grupta ise tarama; kanser antijeni 125 (CA 125) bakılması, transvajinal ultrasonografi (TVUS), pelvik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yapılır.

Risk içermeyen grupta hem CA-125 düzeyinin çok düşük belirleyiciliğe sahip olması hem de birden fazla patolojik durumda yüksek saptanması sebebiyle (menstrüel döngü, yaş, sigara içilmesi gibi birçok faktöre bağılı olarak değişkenlik göstermektedir.) tarama amaçlı tek başına kullanılması önerilmemektedir (Tablo 1) (91, 92). Ayrıca CA 125'in;

randomize prostat, akciğer, kolon, over kanseri (PLCO) tarama çalışmasında olası bir tarama testi olarak over kanseri mortalitesini azaltmadığı saptanmıştır (93).

Tablo 1. Yüksek serum CA 125 konsantrasyonu ile ilişkili durumlar

Jinekolojik maligniteler	Jinekolojik olmayan durumlar
Endometriyal kanser	Asit
Epitelyal over, fallop tüpü ve birincil periton kanserleri	Apendiküler apse
İyi huylu jinekolojik durumlar	Siroz ve diğer karaciğer hastalıkları
Adenomyoz	Kolit
İyi huylu over neoplazmaları	Kistik fibrozis
Endometriozis	Divertikülit
Fonksiyonel over kistleri	Kalp yetmezliği
Meig sendromu	Miyokardiyal enfarktüs
Menstrüasyon	Miyokardiyopati
Over hiperstimülasyonu	Pankreatit
Pelvik inflamatuvar hastalık	Pulmoner emboli
Uterin leiomyomları	İdrar yolu enfeksiyonu
Gebelik	Tüberküloz peritoniti
	Sistemik lupus eritematozus
Jinekolojik olmayan kanserler	sarkoidoz
Kolon	Böbrek yetmezliği
Akciğer	Pnömoni
Safra kesesi	Plevral efüzyon
Hematolojik maligniteler	Perikardiyal hastalık
Karaciğer	Operasyon geçirmek
Pankreas	

Yapılan çalışmalar neticesinde TVUS ile tarama yapmanın mortalite üzerine ek bir katkı sağlamadığı belirlenmiştir (94-96). Bunun sebebinin TVUS'un sensitivitesinin kısmen gözlemciye bağlı olarak değişmesi olduğu düşünülmektedir. Over kanseri riski yüksek olan kadınlarda tarama için ultrasonografi, erken evre epitelyal over kanserini saptamada

zayıf performans göstermiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde tarama döneminde ultrasonografi ile tespit edilen tüm kanserler (iki over, dört periton ve dört fallop tüpü) evre III idi (94).

Ortalama riske sahip olan kadınların tarandığı büyük bir randomize çalışma olan PLCO Kanser Tarama Denemesi, yıllık aralıklarla hem CA 125 hem de TVUS kullanılarak (multimodal tarama) yapılan taramanın da genel popülasyonda mortaliteyi azaltmadığını bulmuştur. Taranmadan over kanseri tanısı alan hastalar ile karşılaştırıldığında, taranan kadınlarda over kanseri insidansı arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (97, 98).

Yapılan başka bir çalışmada yıllık CA 125 ile taranan ortalama riskli kadınlar takip edilmiş ve ardından CA 125 sonucu anormal ise TVUS (Ardışık test: CA 125 ile tetiklenen TVUS) yapılmıştır. Çalışmanın sonunda tarama yapılmayanlara kıyasla multimodal tarama yapılanlar arasında over kanseri mortalitesinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (her grupta yüzde 0,6) (99).

Yapılan çalışmalar neticesinde, asemptomatik, ortalama riskli kadınlarda pelvik muayenenin over kanserini taramak için kullanımını destekleyen hiçbir veri bulunamamıştır (97, 100, 101). Over tümörleri, overin derin anatomik yerleşimi nedeniyle bimanuel pelvik muayene sırasında nadiren erken evrede bulunur. Tümörler bazen tespit edilir; ancak, tespit edildiklerinde genellikle ileri evrededirler ve kötü prognozla ilişkilidirler (102).

Papanicolaou (Pap) testi, bazen malign over hücrelerini ortaya çıkarsa da, genellikle over kanserini saptayamadığı tespit edilmiştir (103).

Over kanseri semptom indeksi olarak adlandırılan bir dizi yapılandırılmış soru, tarama için rutin klinik kullanım için değerlendirilmiş ama semptom indeksinin over kanseri için düşük özgüllüğe ve çok düşük pozitif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (104, 105).

Yapılan bir çalışmada, over kanseri hastalarını iyi huylu jinekolojik hastalığı olan hastalarla karşılaştırılmış ve insan epididim proteini 4 (HE4)'ün duyarlılığı CA 125'ten daha yüksek olarak bulunmuştur (106). Over kanseri ile ilişkili bir biyobelirteç olan HE4, Amerika Birleşik Devletleri'nde tarama için onaylanmamış olmakla beraber nüks veya progresyon takibi için onaylanmıştır.

2.7. TANI

Over kanseri tanısı için öncelikle özenle abdominopelvik ve vajinal muayene yapılmalıdır. Kitle saptandığında veya CA125 yüksekliği, malign asit varlığı, abdominal distansiyon, over kanseri için tipik semptomların varlığı gibi şikayetler olması halinde ileri inceleme yapılmalıdır.

Tanıda sıradaki aşama ise kitlenin radyolojik açıdan değerlendirilmesidir. TVUS, vajinal muayene ile birlikte eş zamanlı olarak ve kolay uygulanabilmesi, nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) kitlenin boyutu, yeri, şekli ve yayılımı gösterebilmesi ve opere edilebilirliğinin değerlendirebilmesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. 1 cm'den küçük tümörler için duyarlılığı düşük olup kontrast madde verilmesinin uygun olmadığı kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarında da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de tanı amacıyla kullanılabilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) de tanı anında sık olarak kullanılsa da evreleme ve nüks hastalığı saptamada tercih edilen bir yöntemdir.

Over kanserinin kesin tanısı histolojik bir incelemenin ardından konulur. Pek çok hasta, overin veya tuba uterinanın cerrahi bir operasyon ile çıkarılması veya periton biyopsileri sonucu alınan parçaların incelenmesi sonucu tanı alır (87,107-109). Daha nadiren de olsa thorasentez ve parasentez sıvılarının incelenmesi ile de tanı alabilirler.

Over kanserinin semptomlarının çoğunun nonspesifik olması nedeniyle ayırıcı tanıların iyi yapılması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda gastrointestinal ve ürolojik açıdan da inceleme yapılması tanının netleştirilmesi açısından önem arz etmektedir. Adneksiyal kitlenin yokluğunda over kanseri şüphesinin yüksek olduğu hastalarda (CA125 yüksekliği, malign asit varlığı, abdominal distansiyon, over kanseri için tipik semptomların varlığı gibi.) laparoskopik ileri inceleme gerekebilmektedir (87).

Erken evre hastalığı olan hastalarda (yani asit veya peritoneal sitolojide malign hücre olmayan hastalarda), adneksiyal kitlenin tamamı bir bütün olarak çıkarılır. Çünkü biyopsi almak için kitlenin kesilmesi veya yırtılması malign hücrelerin peritona dökülmesi nedeniyle hastalığın evresinin ilerlemesine yol açar ve prognozu olumsuz etkiler. İleri evrede saptanan hastalarda torasentez veya parasentez yoluyla elde edilen doku veya mayinin incelenmesi yoluyla da tanıya gidilebilmektedir. Özellikle yaygın uzak organ

metastazı olan hastalarda neoadjuvan tedavi olasılığı da göz önünde bulundurularak cerrahi dışı patolojik tanı yöntemleri uygulanabilmektedir (107).

Nadiren de olsa hastalar postmenapozal kanama ile de gelebilirler. Bu durumlarda öncelikle uterin patolojilerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

2.8. EVRELEME

Over kanserine sahip hastaların çoğu ileri bir evrede teşhis edilir. Tanı anında hastaların %50'sinde uzak metastaz, %22'sinde bölgesel lenf bezlerine yayılım %19'u tanı anında lokalize ve % 9 evrelendirilememiş olduğu görülmüştür (108). Tam cerrahi evrelemesinin yapılması, tedavi planlaması ve prognoz açısından önemlidir. Örneğin, evre I EOK'nin klinik bulguları için kapsamlı cerrahi evreleme uygulanan hastaların yaklaşık yüzde 30'unun daha ilerlemiş hastalığa sahip olduğu, genellikle pozitif sitolojiye sahip olduğu ve daha yüksek bir evreye sahip olduğu ve buna göre tedavi edildiği bulunmuştur (109).

Over kanserinde prognozun en önemli göstergesi hastalığın evresidir. Evreleme yapılması ise tedaviyi yönlendiren en önemli basamaktır. Cerrahi evreleme laparotomi ile yapılmaktadır. Standart cerrahi evreleme prosedüründe, histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi, peritoneal sitoloji (yıkamalar veya asit), anormal bulguların biyopsileriyle üst abdomen, peritoneal yüzeyler ile kalın ve ince bağırsak mezenterinin ve diğer abdominal organlarının görsel değerlendirmesi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, infrakolik infragastrik omentektomi bulunmaktadır (110-113). Bu operasyonun en önemli dezavantajı fertilite kaybıdır. Bu nedenle evreleme cerrahisinde seçilmiş hasta gruplarına fertilite koruyucu cerrahi uygulanabilmektedir. Malign potansiyeli düşük olan non-epitelyal over kanserli hastalarda ve evre IA EOK olan hastalarda doğurganlığı korumak için fertilite koruyucu cerrahi bir alternatif seçeneği oluşturmaktadır. Ulusal Kanser Veri Tabanı verilerine göre evre IA EOK'li hastalarda ölüm riskinde artış olmasa da fertilizasyon isteği ortadan kalktıktan sonra tamamlayıcı cerrahi işlem yapılması yüksek riskli hastalarda önerilmektedir (114).

Evreleme, FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) evrelendirmesine göre yapılır (Tablo 2)

Tablo 2. TNM: Tümör, Düğüm, Metastaz; FİGO evrelemesi

PRİMER TÜMÖR(T)		
T SINIFI	FIGO EVRESİ	T KRİTERİ
TX		Primer tümör değerlendirilemedi.
T0		Primer tümöre ait kanıt yok.
T1	I	Tümör unilateral veya bilateral, over veya fallop tüpü ile sınırlı
T1a	IA	Tümör bir over (kapsül intakt iken) veya fallop tüpü ile sınırlı, over ve fallop tüpü yüzeyinde tümör izlenmez. Periton yıkama sıvısı ve batındaki asit sıvısında malign hücre yoktur.
T1a	IB	Tümör her iki over (kapsül intakt iken) veya fallop tüpü ile sınırlı, over ve fallop tüpü yüzeyinde tümör izlenmez. Periton yıkama sıvısı ve batındaki asit sıvısında malign hücre yoktur.
T1c	IC	Tümör bir veya her iki over veya fallop tüpü ile sınırlı ancak eşlik eden aşağıdaki durumlardan biri mevcut
T1c1	IC1	• Cerrahi sırasında dökülme
T1c2	IC2	• Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör izlenmesi
T1c3	IC3	• Periton yıkama sıvısı veya asit sıvısında malign hücreler izlenmesi
T2	II	Tümör bir veya her iki over veya fallop tüplerinde izlenir ve beraberinde peritoneal kanser veya pelvik ağzın altındaki yapılara pelvik uzantıyı kapsayan tutulum izlenir.
T2a	IIA	Uterus ve/veya fallop tüpleri ve/veya overlerde uzantı/ekleni ve/veya implantlar
T2b	IIB	Diğer pelvik dokulara uzantı/ekleni ve/veya implantlar
T3	III	Tümör, bir veya her iki overi veya fallop tüpünü veya primer peritoneal kanseri, pelvis dışında mikroskopik olarak doğrulanmış peritoneal metastaz ve/veya retroperitoneal (pelvik ve/veya para-aortik) lenf nodlarına metastaz ile birlikte içerir.
T3a	IIIA2	Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri olan veya olmayan mikroskopik ekstrapelvik (pelvik kenarın üzerinde) peritoneal tutulum
T3b	IIIB	Retroperitoneal lenf nodlarına metastaz olsun veya olmasın, en büyük boyutu 2 cm veya daha az olan pelvisin ötesinde makroskopik peritoneal metastaz
T3c	IIIC	Retroperitoneal lenf düğümlerine metastazlı veya metastazsız en büyük boyutu 2 cm'den fazla pelvisin ötesinde makroskopik peritoneal metastaz (her iki organın parankimal tutulumu olmadan tümörün karaciğer ve dalak kapsülüne yayılmasını içerir)

BÖLGESEL LENF NODLARI(N)		
N SINIFI	FIGO EVRESİ	N KRİTERİ
NX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N0(i+)		Bölgesel lenf düğümlerinde 0,2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri
N1	IIIA1	Yalnızca pozitif retroperitoneal lenf düğümleri (histolojik olarak doğrulanmıştır.)
N1a	IIIA1i	En büyüğü 10 mm dahil ve daha küçük olan bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	IIIA1ii	En büyüğü 10 mm'den daha büyük bölgesel lenf nodu metastazı
UZAK METASTAZ(M)		
M KATEGORİSİ	FIGO EVRESİ	M KRİTERLERİ
M0		Uzak metastaz yok
M1	IV	Pozitif sitolojili plevral efüzyon dahil uzak metastaz, karaciğer veya dalak parankimal metastazı, karın dışı organlara metastaz (kasık lenf düğümleri ve karın boşluğu dışındaki lenf düğümleri dahil); ve bağırsağın transmural tutulumu
M1a	IVA	Pozitif sitoloji ile plevral efüzyon
M1b	IVB	Karaciğer veya dalak parankimal metastazları; karın dışı organlara metastazlar (kasık lenf düğümleri ve karın boşluğu dışındaki lenf düğümleri dahil); bağırsağın transmural tutulumu

PROGNOSTİK EVRE GRUPLARI

T	N	M	EVRE
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T1c	N0	M0	IC
T2	N0	M0	II
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T1/T2	N1	M0	IIIA1
T3a	NX, N0, N1	M0	IIIA2
T3b	NX, N0, N1	M0	IIIB
T3c	NX, N0, N1	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	IVB

2.9. TEDAVİ

Over kanseri evrelemesinde evresi 1 ve 2 olanlar erken evre, evre 3 ve 4 olanlar ileri evre olarak adlandırılmaktadır. Tümör, overle sınırlı (evre 1), pelvisle sınırlı (evre II), Over ile sınırlı EOK (1A veya 1B) ve/veya iyi diferansiye (derece 1) tümörleri olan kadınlar için prognoz mükemmeldir ve tek başına cerrahiyi takiben en az yüzde 90 hayatta kalma oranı vardır (115, 116). Diğerleri için adjuvan kemoterapi önerilir.

2.9.1. Erken evre (evre 1 ve 2) over kanserinin adjuvan tedavisi

Erken evre over kanseri olup da evre 1C (pozitif peritoneal yıkama ile over ile sınırlı tümör), evre 2 (pelvis içinde tümör), berrak hücre histolojisi (herhangi bir aşama), yüksek tümör derecesi (3. Derece) olan hastalar yüksek nüks riski olan grupta yer almaktadır. Erken evre hastalığı olan kadınlarda adjuvan tedavinin uygunluğunu belirlemek ve klinik deneyler dışında adjuvan tedavinin kullanımı için bu yüksek risk özellikleri kriter olarak kullanılır (117). Yapılan çalışmalar neticesinde rezeke edilmiş ve tam olarak evre 1 (evre 1A veya 1B) hastalığı olan kadınlar için, adjuvan tedavi kullanımı yerine tek başına gözlem önerilmektedir. Yüksek riskli hastalığı olan kadınlar için (evre 1C veya 2, herhangi bir aşamadaki yüksek dereceli veya berrak hücreli kanserler olarak tanımlanır), adjuvan kemoterapi (AKT) önerilmektedir Ayrıca 2. derece tümörü olan kadınlarda AKT kullanılmasını önermekle beraber diğer risk faktörlerinin yokluğunda bu hasta grubunun da gözlenebileceği önerilmektedir (118-122).

Yüksek riskli özelliklere sahip erken evre EOK'li kadınlara, tipik olarak birincil kitle küçültme cerrahisinden 21 ila 35 gün sonra, AKT önerilir (123). Optimal AKT rejimi bilinmemekle birlikte, çoğu klinisyen, büyük ölçüde ileri evre EOK'li kadınların AKT'sinde kanıtlanmış etkinliği nedeniyle, paklitaksel ve karboplatin gibi platin bazlı bir ikili ile tedavi önermektedir. Fakat, en iyi rejim konusunda çalışmalar devam etmektedir, alternatif olarak tek ajan karboplatin kullanılan çalışmalar da mevcuttur (124, 125). Hastaların en az üç kür ile tedavi edilmesi ve hastanın tedaviye toleransını değerlendirilmesi önerilmektedir (126). Minimum toksisite varsa, her döngüde yeniden değerlendirme ile sonraki döngüler maksimum altıya kadar uygulanabilir.

Daha önce platin bazlı kemoterapiye ek olarak intraperitoneal p32 verilmiş ama etkinlikte iyileşme olmaksızın artan toksisite nedeniyle bu tedavi rejimi terkedilmiştir (127-129).

Berrak hücreli over kanseri olan hastaların nispeten daha kötü prognozlu olmaları nedeniyle, alternatif veya yeni ajanları araştıran bir klinik deneylere hastaların yönlendirilmesi önerilmektedir. Bu tür ajanlar arasında birinci basamak tedavi olarak karboplatin ve paklitaksel ile temrolimus, tekrarlayan hastalığın tedavisi için de sunitinib yer alır.

Over torsiyonu gibi acil bir sebeple veya benign olduğu düşünülen adneksiyel bir kitlenin eksizyonunun patoloji sonucunun over kanseri gelmesi durumunda operasyon anında - malign olduğu düşünülmendiğinden- cerrahi evreleme yapılmamış olduğundan dolayı bu şekilde tanı alan hastalara evrelendirilmemiş hastalar denilmektedir. Bu tür hastalarda evreleme amaçlı yeniden operasyon yapılması ve sonucuna göre tedavi planının belirtilmesi veya direkt AKT verilmesi önerilmektedir (130, 131). Yapılan çalışmalar neticesinde hangisinin üstün olduğunun belirlenmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erken evre over kanserinde AKT'den sonra idame KT yerine ilaçsız izleme alınarak hastaların gözlemlenmesi önerilmektedir. Bazı klinisyenler ileri evre hastalıkta gözlenen progresyonsuz sağ kalım verilerinden yola çıkarak BRCA ile ilişkili over kanseri olanlar için (somatik veya germline mutasyonlu), özellikle evre 2 hastalık için bir poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörü ile idame tedavisi de vermektedir (132). PARP inhibitörü adlı ilaçlar oleparib, niraparib, nucaparib'dir.

2.9.2 İlerlemiş (evre 3 veya 4) epitelyal over kanseri için neoadjuvan tedavi ve birinci basamak kemoterapi

İleri evre over kanserine sahip kadınlarda primer cerrahi sitoredüksiyonu takiben sistemik KT verilmesi tercih edilen başlangıç tedavisidir. Tanı anında hastalık tutulumunun yeri ve hacmi veya tıbbi komorbiditeler nedeniyle cerrahi için uygun olmayan hastalar neoadjuvan kemoterapi (NAKT) için düşünülebilir. NAKT, ameliyattan önce sistemik tedavinin uygulanmasını anlamına gelmektedir ve perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve sitoredüktif cerrahi sırasında hastalığın tam rezeksiyonu olasılığını arttırmak

için verilir. Tipik olarak 3-4 kür NAKT sonrası hastalar rezektabilite açısından değerlendirilir. Uygun olan hastalara aralıklı olarak sitoredüksiyon tedavisi yapılır ve sonrasında hastalara AKT verilir. Değerlendirme sonrası opere edilebilecek dokusu olmayan hastalar ameliyatsız takip edilirler. Mevcut veriler evre 3 veya 4 EOK'li seçilmiş kadınlar için, NAKT ve aralıklı sitoredüksiyonun ardından AKT'nin, genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından primer sitoredüksiyon ve AKT'ye benzer olduğunu göstermektedir. Daha az perioperatif morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. İlerlemiş EOK'li ve klinik olarak belirgin, rezeke edilemeyen hastalığı olan ve alındığında tam veya optimal olarak sitoredüksiyona uğrama olasılığı olmayan (Yani; sırasıyla, rezidüel kanser veya cerrahinin sonunda <10 mm rezidüel hastalık), başlangıçta zayıf ameliyat adayları olan, ancak KT'den sonra ameliyatı tolere etmesi muhtemel olan EOK'li (herhangi bir aşamada) olan, kötü fonksiyonel durum nedeniyle herhangi bir noktada cerrahiye tolere etme olasılığı düşük olanlar için, tümör kontrolü amacıyla NAKT önerilmektedir (133). NAKT sonrası bazı hastalar inoperatif olarak da olabilir ve bu hastalar opere edilemeden NAKT ile tedavi edilirler (134). Bu hastalar şunlardır:

- Mideyi ve/veya ince veya kalın bağırsağın büyük kısımlarını tutan yaygın karsinomatozis
- Duodenum ve/veya pankreas bölümlerinin infiltrasyonu (pankreas kuyruğu ile sınırlı değildir)
- Hepatoduodenal ligamanın, çölyak gövdesinin veya porta hepatisin arkasındaki büyük damarların tutulumu
- Karaciğer parankiminin tutulumu
- Akciğer metastazları
- Koltuk altı veya mediastende lenf nodu metastazları
- İnce bağırsak mezenterinin yaygın ve/veya derin infiltrasyonu

İleri evre over kanseri hastalarında, hastalığı optimal olarak azalmış (<1 cm rezidüel hastalık) kadınlar tek başına intravenöz (IV) kemoterapi veya IV ve intraperitoneal (IP)

kemoterapinin (IV/IP tedavisi) kombinasyonu ile tedavi edilebilirler (135-138). Yetersiz derecede azalmış hastalığı olan kadınlar ise (≥ 1 santimetre rezidüel hastalık), IP tedavisi için aday değildir. Tedavinin 1. Basamağı taksan ve platin kombinasyonundan oluşur. Yapılan çalışmalar neticesinde bu kombinasyonun mortaliteyi azalttığı ve sağ kalımı arttırdığı bulunmuştur (139). Nüks riski daha yüksek olan seçilmiş hastalar için (örneğin, BRCA mutasyonu olmayan plevral efüzyonları veya asitleri olanlar), KT ile birlikte verilen ve idame tedavisi olarak devam eden bevacizumabın eklenmesini önerilmektedir.

BRCA-1 ve 2 olan hastalarda platin bazlı tedaviye kısmi veya tam yanıt vermiş ise idame PARP inhibitörü olan oleparib önerilmektedir (140). Ayrıca berrak hücreli, endometrioid veya müsinöz over kanseri teşhisi konan mismatch tamir gen eksikliği için somatik tümör testi önerilmelidir (140).

Birinci basamak tedavide önerilen platin bazlı KT ajanı karboplatindir. Yapılan çalışmalar neticesinde benzer sağ kalım sağlaması ve toksisitesinin daha az olması nedeniyle sisplatine tercih edilmektedir (141-146). Dosetaksel daha çok miyelosupresyon, nötropeni, bulantı kusma, aşırı duyarlılık reaksiyonu yapmakta olduğundan önerilen taksan grubu kemoterapi ajanı paklitakseldir. Tedavi seçimi hastaya göre bireyselleştirilebilir (147). En fazla 6 kür kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Çünkü verilere göre daha fazla kemoterapi vermenin sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt olmamakla birlikte tedaviye bağlı toksisitede de artış olduğu görülmüştür (148-150).

Tedavi sonrası hastalar anamnez, fizik muayene, CA 125 ve görüntüleme yöntemleri (thorax, batin ve pelvis BT) ile taranır. Hastalığın sonuçları normal ise tam yanıtı kabul edilerek idame PARP inhibitörü veya anjiogenez inhibitörü olan bevacizumab verilebileceği gibi ilaçsız izleme de alınabilir (151-155). Hastalığın remisyonla girmemesi (rezidüel hastalık varlığında) halinde ise platin dirençli hastalık olarak değerlendirilir.

2.9.3. Tekrarlayan hastalığın tedavisi

EOK'li kadınlar için hastalığın tüm evreleri için ilk tedaviden sonra genel nüks olasılığı yüzde 62'dir; Evre 3 veya 4 hastalığı olan kadınlarda yüzde 80 ila 85'tir. Nüks, CA 125

kullanılarak serolojik olarak ve/veya ilerlemenin klinik veya radyolojik belirtilerinin gelişmesiyle saptanabilir.

Nükseden hastalığın yönetimi, platin bazlı tedavinin tamamlanması ile nüksün saptanması arasında geçen süreye göre katmanlara ayrılır, bu süre platinsiz aralık (PFI) olarak bilinir. PFI değeri altı ay veya daha uzun olan hastalar “platine duyarlı” hastalık olarak kabul edilirken, PFI değeri altı aydan kısa olan hastalar “platine dirençli” hastalık olarak kabul edilir.

2.9.3.1. Platin duyarlı hastalık

Platin duyarlı EOK olan hastalara yine platin bazlı bir rejimle tedavi önerilmektedir. Karboplatine ek olarak paklitaksel, lipozomal doksorubisin, gemesitabin, etoposid, topotekan, dosetaksel, bevacizumab ve PARP inhibitörleri verilebilir. Tedavi planı hastanın genel durumu, gelişmiş olan toksisitesi gibi durumlar göz önüne alınarak yapılır (156-166).

2.9.3.2. Platin dirençli hastalık

Platin bazlı KT aldıktan sonra 6 ay içinde nüks eden, progrese olan veya tedaviye yanıt vermeyen hastalar platin dirençli kabul edilir. Platine dirençli EOK'de aktiviteye sahip çok sayıda ajan vardır, ancak birinci veya sonraki basamak tedavide kullanım için evrensel olarak tercih edilen tek bir ajan yoktur ve ideal tedavi bilinmemekle beraber kombinasyon tedavisi yerine sıralı tek ajan tedavisini tercih edilmektedir. Genel olarak 1. Basamak olarak haftalık paklitaksel verilir. Toksikite gelişmesi ve paklitaksel verilememesi halinde de pegile lipozomal doxorubisin (PLD) verilir. Bu KT'lere hasta uygun ise eğer bevacizumab eklenmesi önerilmektedir. Bevacizumab için ideal hastalar, daha önce ikiden az rejim almış, daha önce bevacizumab almamış ve altı ay içinde bağırsak tıkanıklığı öyküsü olmayan hastaları içerir. Halen progrese olması halinde verilecek KT'lerin belirli bir sırası yoktur. Hastaya göre karar verilerek etoposid, topotekan, dosetaksel, gemesitabin, bevacizumab, hormon tedavisi (tamoksifen, letrozol, fulvestrant), PARP inhibitörleri verilebilir (167-173).

3. MATERYAL METOD

Erciyes Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu, Melikgazi/Kayseri, Türkiye (Karar no: 2022/149) onayı alındıktan sonra, Erciyes Üniversitesi onkoloji bölümünde 01.01.2005-31.12.2020 tarihleri arasında hayatta olan/ olmayan platin içerikli KT almış olup direnç geliştiren hastalar tarandı. Patolojik tanısı over kanseri olmayan, over kanseri olsa bile platin direnci gelişmemiş olanlar, Erciyes Üniversitesi'nde takip ve tedavisine devam etmeyenler ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışında bırakıldı. 528 over kanserli hastanın 66 tanesi platin dirençliydi. Kalan hastalar ise kür sağlanmış, platin toksisitesi gelişmiş veya direnç gelişmeden exitus olan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların 11 tanesinde kan tetkiklerine ulaşılamadı. 55 hastanın verileri incelendi demografik veriler ise 66 hasta üzerinden verildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı ve potansiyel prognostik faktörler arasında olan yaş, metastaz bölge sayısı, hormon reseptör durumu, histolojik derecesi (grade), hematolojik parametreler ((Hemoglobin (Hb), NLO, PLO), biyokimyasal parametreler (Laktat dehidrogenaz (LDH), albümin (Alb)) dosya kayıtlarından elde edildi. Veri dağılımını değerlendirmek için histogramlar ve q-q grafikleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için Fisher exact test ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. Hastaların platin dirençli olduğu andan progresyon tarihine kadar geçen süre ay olarak kayıt edilerek, progresyonsuz sağ kalım (PFS) süreleri hesaplandı. Hastaların platin dirençli KT başlangıç tarihinden ölüme veya son kontrol tarihine kadar geçen süre ay olarak kayıt edilerek, metastatik genel sağkalım (mOS) süreleri hesaplandı. PFS ve mOS için risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli cox

regresyon analizleri kullanıldı. Ayrıca PFS ve mOS olasılıklarını belirlemek için Kaplan-Meier yöntemi ve grup karşılaştırmaları için Log-rank testi uygulandı. Hazard ratio (görece risk) güven aralığı %95 alınarak elde edildi ve istatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 kabul edildi. Tüm analizler SPSS 22 yazılım paketi programı kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

Bu çalışmada platin dirençli over kanseri (PDOK) olan hastalar; 60 yaş üzeri ve 60 yaş altı, metastaz bölgesine göre tekli ve birden fazla, hormon reseptör durumuna göre pozitif ve negatif, histolojik derecesine göre 1-2 ve 3 olarak gruplandırıldı. NLO medyan düzeyi 2,16; PLO medyan düzeyi 167,7 olarak hesaplandı. Hb 10 gr/dl ve altı anemik, üstü normal; laboratuvar değerine göre LDH 250 U/lt ve altı normal, üstü yüksek; laboratuvar değerine göre Alb 4 gr/dl ve altı hipoalbuminemi, üstü normal olarak gruplandırıldı. Hastaların 11'inde anemi 44'ünde normal Hb değeri, 29'unda $NLO \leq 2,16$; 26'sında $NLO > 2,16$, 28'inde $PLO \leq 167,7$; 27'sinde $PLO > 167,7$, 34'ünde LDH normal, 21'inde yüksek, 18'inde hipoalbuminemi, 37'sinde normoalbuminemi saptandı. Hastaların 10'unda hormon reseptör durumuna bakılmadığı, 36'sında da derecelendirme yapılmadığı saptandı (Tablo:3).

Tablo 3. Platin dirençli over kanserinde demografik veriler.

Yaş	60 yaş altı	41(%62,1)
	60 yaş üstü	25(%37,9)
Metastaz bölgesi	Tek bölge	8(%12,1)
	Birden fazla bölge	58(%87,9)
Hormon reseptörü varlığı	Pozitif	43(%65,2)
	Negatif	8(%12,1)
	Bilinmiyor	15(%22,7)
Histolojik Grade	1-2	11(%16,6)
	3	12(%18,3)
	Bilinmiyor	43(%65,1)

mOS ile klinikopatolojik değişkenler olan yaş, metastaz bölge sayısı, hormon reseptör durumu, histolojik derecesi(grade), hematolojik parametreler (Hb, NLO, PLO), biyokimyasal parametreler (LDH, Alb) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek değişkenli analiz yapıldı. Tek değişkenli analiz sonucuna göre NLO ve hormon reseptörü durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. NLO'nun artmış olması, hormon reseptörünün negatif veya bilinmiyor olması azalmış sağ kalım ile ilişkili bulundu. (NLO için p: 0,006; HR: 2,412-95 % CI:1,28-4,52), (Hormon reseptör durumu için p:0,001 HR:0,137-95 % CI 0,04-0,42). Yaş, PLO, metastaz yeri, histolojik derecesi(grade), Hb, Alb ve LDH düzeyi ise PDOK'de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. mOS'nin tek değişkenli analizi.

Değişken	p	HR (%95 CI)
Yaş	0,21	1
60 yaş ve altı		1,45 (0,81-2,59)
60 yaş üzeri		
Metastaz bölgesi	0,133	0,631 (0,34-1,15)
Tek		1
Birden fazla		
Hormon reseptör durumu	0,001	0,137 (0,04-0,42)
Pozitif		1
Negatif		
NLO	0,006	1
2,16 ve altı		2,412 (1,28-4,52)
2,16 üstü		
PLO	0,118	1
167,7 ve altı		1,629 (0,88-3)
167,7 üstü		
Hemoglobün (Hb)	0,399	1
10 gr'dl ve altı		0,726 (0,34-1,52)
10 üstü		
LDH (U/lt)	0,723	1
250 ve altı		1,115 (0,61-2,03)
250 üstü		
Albümin (Alb)	0,09	1
4 gr'dl ve altı		0,581 (0,31-1,08)
4 gr'dl üstü		
Histolojik Grade (Derece)	0,614	0,740 (0,23-2,37)
1. ve 2. Derece		1
3. derece		

NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı, LDH: laktat dehidrogenaz, CI: güven aralığı, HR: Risk oranı.

mOS’de anlamlı bulunan NLO ve hormon reseptör durumu çok değişkenli analiz yöntemi ile değerlendirildi ve her 2’sinin de metastatik genel sağ kalım için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı (Tablo 5).

Tablo 5. NLO ve hormon reseptör durumunun çok değişkenli analizi

Değişken	p	HR (95% CI)
NLO	0,04	
2,16 ve altı		1
2,16 üstü		2,07 (1,03-4,15)
Hormon reseptör durumu	0,001	
Pozitif		1
Negatif		7,99 (2,45-26,09)

NLO: nötrofil lenfosit oranı, CI: güven aralığı, HR: Risk oranı,

PFS ile klinikopatolojik değişkenler olan yaş, metastaz bölge sayısı, hormon reseptör durumu, histolojik grade’i (derece), hematolojik parametreler (Hb, NLO, PLO), biyokimyasal parametreler (LDH, Alb) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek değişkenli analiz yapıldı. Tek değişkenli analiz sonucuna göre NLO’nun artmış olması azalmış sağ kalım ile ilişkiliydi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,015; HR: 2,046 95 % CI: 1,14-3,65). Diğer parametrelerde anlamlı fark bulunmadı. Tek bir değişken anlamlı saptandığından çok değişkenli analiz yapılamadı (Tablo 6).

Tablo 6. PFS'nin tek değişkenli analizi.

Değişken	p	HR (95% CI)
Yaş	0,83	
60 yaşı ve altı		1
60 yaşı üstü		1,063 (0,61-1,85)
Metastaz bölgesi	0,902	
Tek		0,966 (0,55-1,67)
Birden fazla		1
Hormon Reseptör Durumu	0,706	
Pozitif		1
Negatif		1,171 (0,51-2,66)
NLO	0,015	
2,16 ve altı		1
2,16 üstü		2,046 (1,14-3,65)
PLO	0,729	
167,7 ve altı		1
167,7 üstü		1,104 (0,63-1,92)
Hemoglobin (Hb)	0,41	
10 gr'dl ve altı		1,307 (0,68-2,48)
10 üstü		1
LDH (U/l)	0,183	
250 ve altı		1
250 üstü		1,497 (0,82-2,71)
Albümin (Alb)	0,686	
4 gr'dl ve altı		1,128 (0,62-2,02)
4 gr'dl üstü		1
Histolojik Grade (Derece)	0,374	
1 ve 2. Derece		0,639 (0,26-1,65)
3. derece		1

NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı, LDH: laktat dehidrogenaz, CI: güven aralığı, HR: Risk oranı,

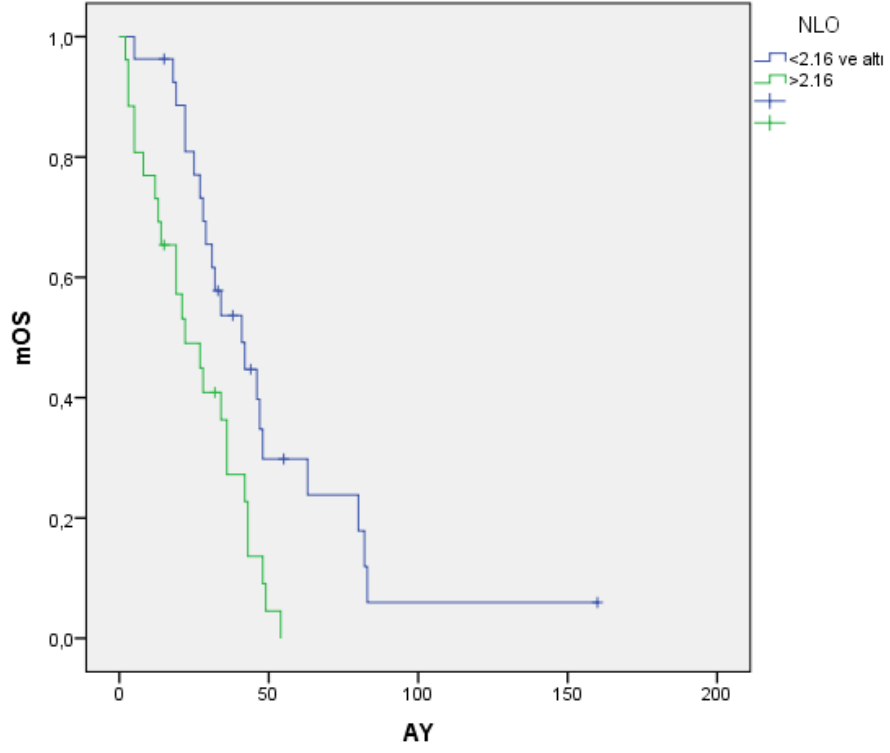
Hastaların 29'unda NLO 2,16 ve altında; 26'sında 2,16'nın üstünde bulundu ve NLO'ya göre PLO, Hb, Alb, LDH, metastaz bölge sayısı, hormon reseptör durumu, histolojik derecesi gibi prognoza etki edebilecek parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. NLO ve diğer parametrelerin ilişkisi.

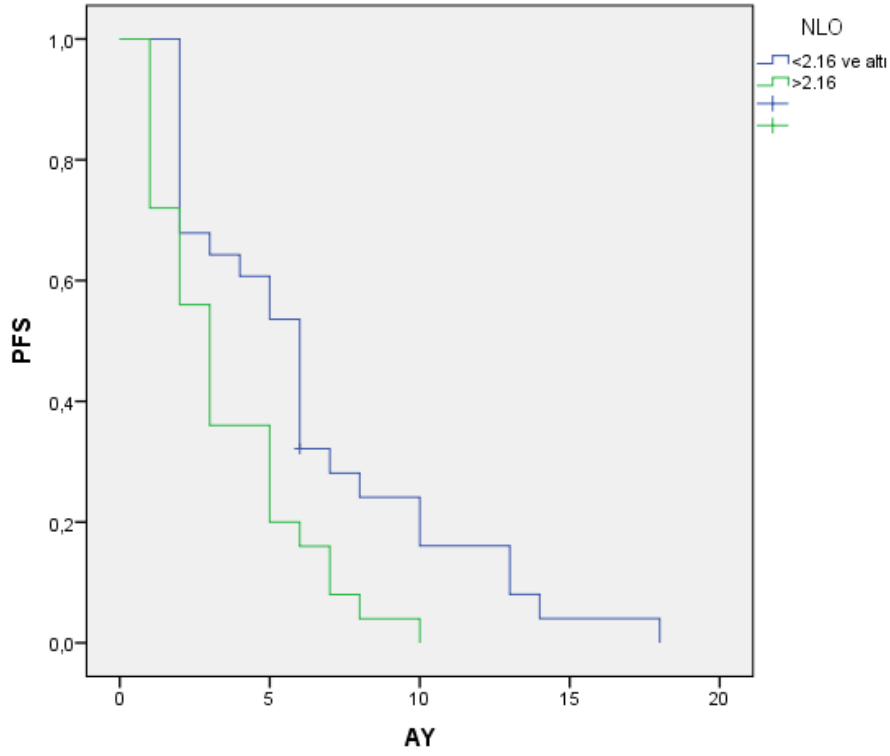
	NLO		p
	2,16 ve altı	2,16 üstü	
Yaş			0,78
60 yaş ve altı	17(%58,6)	17(%65,4)	
60 yaş üzeri	12(%41,4)	9 (%34,6)	
Metastaz bölgesi			0,15
Tek bölge	16(%55,2)	20(%76,9)	
Birden fazla bölge	13(%44,8)	6(%23,1)	
Hormon reseptör varlığı			1
Pozitif	21(%84)	17(%85)	
Negatif	4(%16)	3(%15)	
Hemoglobin (gr/dl)			0,09
10 ve altı	3(%10,3)	8(%30,8)	
10 üzeri	26(%89,7)	18(%69,2)	
LDH (U/lt)			0,058
250 ve altı	21(%72,4)	12(%46,2)	
250 üzeri	8(%27,6)	14(%53,8)	
Albümin (gr/dl)			0,24
4 ve altı	7(%24,1)	11(%42,3)	
4 üstü	22(%75,9)	15(%57,7)	
Histolojik Grade (derece)			0,65
1-2	6(%54,5)	3(%37,5)	
3	5(%45,5)	5(%62,5)	

NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı, LDH: laktat dehidrogenaz, CI: güven aralığı, HR: Risk oranı.

Kaplan meier analizine göre, NLO düşük grupta ortalama mOS 41 ay (95 % CI: 26,03-55,96) iken NLO yüksek olan grupta ortalama mOS 22 ay (95 % CI: 9,27-34,73) olarak saptandı (p=0.004) (Grafik 1). NLO düşük grupta ortalama PFS 6 ay (95 % CI: 4,78-7,21) iken NLO yüksek olan grupta ortalama PFS 3 ay (95 % CI: 2,05-3,94) olarak saptandı (p:0,005) (Grafik 2).



Grafik 1. NLO'ya göre metastatik sağ kalım (mOS) için Kaplan Meire eğrisi



Grafik 2. NLO'ya göre progresyonsuz sağ kalım (PFS) için Kaplan Meire eğrisi

5. TARTIŞMA

Over kanseri toplumda sık görülen jinekolojik maligniteler arasındadır ve verilen KT ilaçlarından en önemlisi platin bazlı olanlardır. Platin bazlı kemoterapi, deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonunu bloke eden sarmallar arası ve sarmal içi DNA eklentilerinin oluşumuyla kanser hücreleri de dahil olmak üzere bölünen hücrelerde toksik hasara neden olur. Platin bazlı KT'ye direncin altında yatan moleküler mekanizmalar kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Transmembran taşımadaki değişiklikler nedeniyle hücre içi platin birikiminin azalması, hücre büyümesini teşvik eden ve hasarı onarım yollarının aktivasyonu, anormal DNA metilasyonu, gelişmiş epitelyal-mezenkimal geçiş ve azalmış platin endositozu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır (174-177). Platin direnci nedeniyle platin bazlı KT verilemeyen hastalarda mortalite yüksektir ve PDOK'de prognoza etki eden parametrelerin araştırılması gerekmektedir. Mide, kolon, meme gibi pek çok kanserde NLO, PLO, Hb, Alb, yaş, metastaz bölgesi ve histolojik derecenin prognoza etki ettiği görülmüştür (6-10). Bu sebeple bu çalışmamızda NLO, PLO, Hb, Alb, yaş, metastaz bölgesi, hormon reseptör durumu ve derecenin prognoza etki edip etmediğine baktık.

Yaşın ileri olması prognoza etki eden faktörlerden biridir ve yaş ilerledikçe sağ kalım azalmaktadır (14). Bizim çalışmamızda PDOK'de yaşın PFS ve mOS'ye etkisi olmadığını bulduk.

Kemokinlerin ve sitokinlerin salınması, proliferasyonu ve anjiyogenezi kolaylaştırması ve apoptozu baskılaması nedeniyle inflamasyonun malignitelerin gelişmesinde ve

ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır (178). Tümör mikro ortamında, nötrofiller, tümör nekroz faktörü, interlökin (IL) -6 ve IL1 üretimi yoluyla kanserin ilerlemesini destekleyebilir. Ek olarak nötrofiller, VEGF (vasküler endotelial growth faktör) ve proteaz salgılayarak uzak organ bölgelerine metastazı destekler (179, 180). Lenfositler, tümör hücresi proliferasyonunun inhibisyonunu ve göçünü ve sitotoksik hücre ölümünü indükleyerek kansere özgü immün yanıtta önemli bir etki gösterir. Çalışmalar, artmış tümör infiltre edici lenfositlerin (TIL'ler) neden tümörün mikro ortamında iyi prognoz ile ilişkili olduğunu açıklığa kavuşturmuştur (181, 182). NLO'nun artmış olması inflamasyon göstergesi olup pek çok kanserde mortalitenin artması ile ilişkilidir. Miyamoto ve ark. mide kanserinde, Kubo ve ark. kolorektal kanserde prognozu araştırmak amaçlı NLO'ya bakmış ve NLO nun yüksek olmasının azalmış sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir (183, 184). Marchetti ve ark. ile Henriksen ve ark. over kanserinde NLO'nun prognoz açısından bağımsız bir gösterge olduğunu ve yüksek olmasının azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuştur (185, 186). Templeton ve ark. NLO'ya solid tümörlerde bakmış ve yüksek NLO'nun, birçok solid tümörde azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu ve NLO'nun, uygun maliyetli bir prognostik biyobelirteç olabileceğini belirtmişlerdir (187-191). Ikeda ve ark. ise tedavi öncesi NLO'su yüksek olan over kanseri hastalarının KT'ye yanıtının zayıf olduğunu ve artmış NLO'nun platin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (192-194). Biz ise bu çalışmamızda artmış NLO'nun PFS ve mOS'de azalmış sağ kalım ile ilişkili olduğu sonucuna vardık.

PLO'nun artmış olması inflamasyon göstergesi olup pek çok kanserde mortalitenin artması ile ilişkilidir. Li ve ark. 9 kanser tipine sahip toplam 8215 hastayı içeren kohort çalışmalarının mevcut olduğu çalışmaları meta-analiz olarak derlemiştir. Metastatik tümörleri olan hastaların OS veya PFS'si ile tedavi öncesi PLO seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve tedavi öncesi PLO'nun yüksek olmasının, OS ve PFS için olumsuz bir prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır. Bu yapılan meta analizde yüksek bir PLO'nun küçük hücre dışı akciğer kanserinde, mesane kanseri dışında farklı tipte ürolojik kanserlerde, kolorektal kanserde, meme kanserinde kötü prognozun öngörücü bir faktörü olabileceğini bildirilmiştir. Bu bulgular, PLO'nun bazı tümörlerde prognozun bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür (195-200). Tian ve ark. over kanserli hastalarda tedavi öncesi PLO'nun prognostik değerini araştıran 3574 hastayı içeren 11 çalışma belirlemiş ve bu meta-analizde, over kanserli hastalarda yüksek PLO varlığının kötü OS

ve PFS ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (193, 201-206). Miao ve ark. ile İkedo ve ark. tedavi öncesi yüksek PLO'nun platin direnci ve kötü OS için öngörücü olduğunu bildirmiştir (193, 194). Yaptığımız bu çalışmada ise PDOK'de PLO'nun PFS ve mOS'ye etkisi olmadığını farkettilik.

Chen ve ark. preoperatif hematokriti(HCT) düşük olan hastaların, yaşam süresinin kısaldığını ve HTC'nin sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğunu buldu (207). Caro ve ark. akciğer, baş-boyun ve hematolojik maligniteleri gibi kanserler üzerine yapılan çalışmaları derlemiş meta analiz düzeyinde çalışma ortaya koymuş olup anemi varlığının prognoz üzerine olumsuz etkisi olduğunu bulmuşlardır (208). PDOK'de bilinen anemi üzerine çalışma yoktur. Bu araştırmamızda ise PDOK'de aneminin PFS ve mOS'ye etkisi olmadığı sonucuna vardık.

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği/Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, tekrarlayan seröz over kanseri için bir tedavi seçeneği olarak hormonoterapi kullanımını desteklemektedir (209, 210). Over kanserinde östrojen ve progesteron reseptör aktivitesinin varlığı sayesinde de hastalara hormonoterapi verilebilmektedir. Verilecek olan hormonoterapi KT ile eş zamanlı ve/veya KT'den sonra da idame tedavi olarak tercih edilebilir. Hormonoterapi olarak aromataz inhibitörlerinden letrozol, anastrozol, exemestan ve selektif östrojen reseptör modölatörlerinden tamoksifen bu sebeple kullanılabilir. Aromataz inhibitörleri gibi anti-östrojen ilaçların, östrojen reseptörü (ER) pozitif over kanseri hastalarında belirli yararları olduğu gösterilmiştir (211). Yapılan bir çalışmada HGSC'li hormon reseptörlerin prognostik rolünü incelenmiş ve ER'nin HGSC vakalarının %80'inden fazlasında eksprese edildiğini bildirilmiştir. ER'nin düşük ekspresyonu ile yüksek ekspresyonu karşılaştırıldığında ise, hastalığa özgü sağkalımda iyileşme ile ilişkili olmamakla beraber, yüksek bir progesteron reseptörü (PR) ekspresyonunun varlığı, HGSC hastalarında artmış sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir (212, 213). Başka bir çalışmada ise hormonoterapinin tekrarlayan ve platine dirençli kanserde potansiyel bir aktif ajan olarak tedavide kullanılması gerektiğini belirtilmiştir (214). Bizim çalışmamızda ise hormon reseptörü pozitif olan 43 hastadan 25'ine hormonoterapi verilmiştir ve hastaların sağkalım süresinin mOS'de istatistiksel olarak anlamlı olduğu

ama PFS’de anlamlı olmadığını bulduk. Çalışmamızda hangi çeşit hormon reseptörünün pozitif olduğuna bakılmamış olup genel olarak pozitiflik bakılmıştır.

Kengsakul ve ark. ile Ayhan ve ark. preoperatif hipoalbuminemi varlığının over kanseri hastalarında genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve hastalarda ciddi postoperatif komplikasyonlar ve kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (215, 216). PDOK’de bilinen albümin üzerine çalışma yoktur. Yaptığımız bu çalışmada ise PDOK’de hipoalbumineminin PFS ve mOS’ye etkisi olmadığını bulduk.

Over kanseri de dahil olmak üzere pek çok kanser türünde, kanserin metastatik olması, metastazın nerede olduğu ve/veya metastazın tek-birden fazla olması prognoza etki eden en önemli parametrelerden biridir (217). Bizim çalışmamızda ise metastaz yerine tek ve birden fazla olarak baktık ve sağkalıma etkisi olmadığı sonucuna vardık.

LDH hücre içinde bulunan ve pirüvatın laktik aside dönüşümünü sağlayan başlıca enzimlerden biridir. Hücreler hasar gördüğünde kan dolaşımına salınır ve bu da konsantrasyonunun artmasına neden olur (218). Mide, kolorektal, meme, böbrek ve karaciğer kanseri gibi yaygın tümörlerde serum LDH'nin prognostik değerleri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (219). Xiang ve ark. yüksek serum LDH'sinin over kanserli hastalarda daha düşük sağkalım oranı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuş olup İkedo ve ark. PDOK’de artmış LDH düzeyinin platin direnci ile ilişkili olduğunu bulmuştur. LDH düzeyinin yüksek olması KT ve RT direnci ile azalmış sağ kalım ile ilişkilidir (194, 220-222). Bizim araştırmamızda ise LDH düzeyinin artmış olmasının sağkalım ile ilişkili olmadığını farkettilik.

LGSC ve HGSC’nin evre dağılımları çok benzerdir (223). Benzer evre dağılımına rağmen, LGSC’si olan hastaların hayatta kalma oranları genellikle HGSC’si olan hastalardan daha üstündür (224). Çoğu merkezde, LGSC’li kadınlar ve HGSC’li kadınlarla aynı şekilde tedavi edilir (225, 226). LGSC, kemoterapiye nispeten duyarsızdır. LGSC’nin bağıl KT direnci, kısmen daha uzun hücre döngüsüne bağlanabilir (227). LGSC’deki görece KT direncine rağmen, LGSC’nin üstün sağkalımı, nispeten yavaş büyümesiyle ve rezidüel hastalık durumu elde etme olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. LGSC olan hastalar, HGSC olan hastalara göre tam rezeksiyondan rezidüel hastalıktan daha fazla fayda görüyor gibi görünmektedir, ancak

HGSC olan hastalar kemoterapiden daha fazla fayda sağlamaktadır (228). Histolojik derecenin önemine vurgu yapan bilinen PDOK üzerine çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda histolojik derecenin artmış olmasının PDOK’de azalmış mOS ile ilişkili olduğunu bulmamıza rağmen PFS’de etkisinin olmadığını bulduk.

Genel hatları ile özetleyecek olursak bizim bu çalışmamızda artmış NLO’nun PDOK’de azalmış PFS ve mOS ile ilişkisi olduğunu; hormon reseptör durumunun mOS’de anlamlı ama PFS’de anlamlı olmadığını; diğer parametrelerimizin PFS ve mOS’ye etkisi olmadığını bulduk. PDOK üzerine histolojik grade, anemi ve hipoalbüminemiye baz alan çalışma yoktur. Verilerimizin genel olarak over kanseri üzerine yapılan çalışmalar ile uyumsuz olmasının nedeni retrospektif olması, hasta sayısının az olması, tek merkezde yapılmış olması, kullandığımız NLO, PLO, Hb, LDH ve Alb değerlerinin medyan değerinin literatüre göre farklı olarak gruplandırılmış olması ve belki de over kanseri ile PDOK’de prognoza etki eden değişkenlerin birbirinden farklı etki gösteriyor olması olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Over kanseri tüm dünyada sık görülen kadın kanserlerinden biridir. Platin bazlı KT direncinin sık olması nedeniyle de mortalitesi yüksektir. Çoğu zaman ileri evrede tanınması, önemli bir halk sağlığı problemi olması, kanser takibinde yeni prognostik göstergelere gereksinimi doğurmuştur. Yapılan birçok çalışmaya rağmen over kanserinde prognostik ve prediktif değeri gösteren yüz güldürücü bir belirteç henüz bulunamamıştır.

1. Artmış NLO'nun azalmış mOS ve PFS ile ilişkili olduğunu,
2. Hormon reseptörü durumunun mOS'ye etkili ama PFS ye etkisi olmadığı,
3. Yaş'ın mOS ve PFS'ye açısından anlamlı olmadığını,
4. Metastaz yerinin çoklu veya tek olmasının mOS ve PFS'ye açısından anlamlı olmadığını,
5. PLO'nun mOS ve PFS'ye açısından anlamlı olmadığını,
6. LDH düzeyinin mOS ve PFS'ye açısından anlamlı olmadığını,
7. Albümin düzeyinin mOS ve PFS'ye açısından anlamlı olmadığını,
8. Histolojik derecenin mOS ve PFS'ye açısından anlamlı olmadığını,
9. Hemogloblin düzeyinin mOS ve PFS'ye açısından anlamlı olmadığını,

Sonucuna vardık. Bu sebeple çok merkezli daha çok hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.
2. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo T, Barakat R, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98:212-7.
3. Fatih K, BEŞEN AA, SEDEF AM, GÜLER OC. Jinekolojik Tümörler: Akademisyen Kitabevi; 2019.
4. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69:280-304.
5. Gadducci A, Cosio S, Tana R, Genazzani AR. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;69:12-27.
6. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*. 2012;19:217-24.
7. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey J-N. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2009;16:614-22.
8. Yang H, Wang K, Liang Z, et al. Prognostic role of pre-treatment serum albumin in patients with nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Clinical Otolaryngology*. 2020;45:167-76.
9. Guo E, Guo L, An C, et al. Prognostic Significance of Lactate Dehydrogenase in Patients Undergoing Surgical Resection for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Control*. 2020;27:1073274820978795.
10. Abu-Zaid A, Alomar O, Abuzaid M, Baradwan S, Salem H, Al-Badawi IA. Preoperative anemia predicts poor prognosis in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;258:382-90.

11. Nergiz Y, Histolojisi O. OVER VE UTERUS HİSTOLOJİSİ. ÇOCUK VE ERGENLERDE GONAD HASTALIKLARI.9.
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71:209-49.
13. Şencan İ, Kesinkılıç B. Türkiye kanser istatistikleri. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2017:19-44.
14. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. American journal of epidemiology. 2010;171:45-53.
15. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2015;131:S111-S22.
16. Tsilidis K, Allen N, Key T, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. British journal of cancer. 2011;105:1436-42.
17. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. Journal of Clinical Oncology. 2016;34:2888.
18. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B. 2008;11:301-21.
19. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. The lancet oncology. 2009;10:400-8.
20. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? Obstetrics and Gynecology. 1992;80:700-7.
21. Jhamb N, Lambrou NC. Epidemiology and clinical presentation of ovarian cancer. Early diagnosis and treatment of cancer series: Ovarian cancer, Yang SC (Ed), Saunders Elsevier, Philadelphia. 2010:1.

22. McLemore MR, Miaskowski C, Aouizerat BE, Chen L-m, Dodd MJ. Epidemiologic and genetic factors associated with ovarian cancer. *Cancer nursing*. 2009;32:281.
23. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119:1211-7.
24. Guan X, Wei R, Yang R, et al. Association of radiotherapy for rectal cancer and second gynecological malignant neoplasms. *JAMA network open*. 2021;4:e2031661-e.
25. Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post reproductive health*. 2017;23:183-98.
26. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertility Research and Practice*. 2016;2:1-9.
27. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20:748-58.
28. Harris HR, Babic A, Webb PM, et al. Polycystic ovary syndrome, oligomenorrhea, and risk of ovarian cancer histotypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2018;27:174-82.
29. Dixon SC, Nagle CM, Wentzensen N, et al. Use of common analgesic medications and ovarian cancer survival: results from a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *British journal of cancer*. 2017;116:1223-8.
30. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006;103:1122-9.
31. Praestegaard C, Jensen A, Jensen SM, et al. Cigarette smoking is associated with adverse survival among women with ovarian cancer: Results from a pooled analysis of 19 studies. *International journal of cancer*. 2017;140:2422-35.

32. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *American journal of epidemiology*. 2007;166:894-901.
33. Li D-P, Du C, Zhang Z-M, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15:4829-37.
34. Sung HK, Ma SH, Choi J-Y, et al. The effect of breastfeeding duration and parity on the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of preventive medicine and public health*. 2016;49:349.
35. Whiteman DC, Murphy MF, Cook LS, et al. Multiple births and risk of epithelial ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92:1172-7.
36. Heintz A, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2003;83:135-66.
37. Tavassoli FA. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *World Health Organization Classification of Tumours*. 2003.
38. Karseladze AI. WHO histological classification of ovarian tumors. Geneva, 1999 (RE Scully, LH Sobin. *Arkhiv patologii*. 2005:1-64.
39. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2010;29:203-11.
40. Kurman R. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology*. 2013;24:x16-x21.
41. Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:3570.
42. King M-C, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302:643-6.

43. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104:2807-16.
44. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *The Journal of pathology*. 2010;221:49-56.
45. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer-a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34:433.
46. Willner J, Wurz K, Allison KH, et al. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types. *Human pathology*. 2007;38:607-13.
47. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstetrics & gynecology*. 2006;108:361-8.
48. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecologic oncology*. 2009;114:48-52.
49. Schmeler KM, Sun CC, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Gershenson DM. Low-grade serous primary peritoneal carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2011;121:482-6.
50. Singer G, Oldt III R, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95:484-6.
51. Kuo K-T, Guan B, Feng Y, et al. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer research*. 2009;69:4036-42.
52. Bonome T, Lee J-Y, Park D-C, et al. Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary. *Cancer research*. 2005;65:10602-12.
53. Seidman JD, Kurman R. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematology/Oncology Clinics*. 2003;17:909-25.

54. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *International journal of gynecological pathology*. 2004;23:41-4.
55. Prat J. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas. *Modern pathology*. 2005;18:S99-S111.
56. Tothill RW, Tinker AV, George J, et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clinical cancer research*. 2008;14:5198-208.
57. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: histologic features and prognosis. *Cancer*. 1988;62:2212-22.
58. Soslow RA. Common diagnostic discrepancies. *Diagnostic Pathology of Ovarian Tumors*: Springer; 2011. p. 11-4.
59. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76:151-6.
60. Catasús L, Bussaglia E, Rodríguez I, et al. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Human pathology*. 2004;35:1360-8.
61. Obata K, Morland SJ, Watson RH, et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer research*. 1998;58:2095-7.
62. Palacios J, Gamallo C. Mutations in the β -catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer research*. 1998;58:1344-7.
63. Wu R, Hendrix-Lucas N, Kuick R, et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/ β -catenin and PI3K/Pten signaling pathways. *Cancer cell*. 2007;11:321-33.
64. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23. 3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to

endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer research*. 2000;60:7052-6.

65. Moreno–Bueno G, Gamallo C, Pérez–Gallego L, de Mora JC, Suárez A, Palacios J. β -catenin expression pattern, β -catenin gene mutations, and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2001;10:116-22.
66. Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecologic oncology*. 2008;109:370-6.
67. Tan DS, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *Journal of clinical pathology*. 2007;60:355-60.
68. Jenison EL, Montag AG, Griffiths CT, et al. Clear cell adenocarcinoma of the ovary: a clinical analysis and comparison with serous carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1989;32:65-71.
69. Del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecologic oncology*. 2012;126:481-90.
70. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecologic oncology*. 2005;96:520-30.
71. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23:617-35.
72. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer*. 1973;31:1031-45.
73. Hoerl HD, Hart WR. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology*. 1998;22:1449-62.
74. Lee KR, Scully RE. Mucinous Tumors of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 196 Borderline Tumors (of Intestinal Type) and Carcinomas, Including an

- Evaluation of 11 Cases With Pseudomyxoma Peritonei'. The American journal of surgical pathology. 2000;24:1447-64.
75. Bladt O, De Man R, Aerts P. Mucinous cystadenoma of the ovary. Journal belge de radiologie (1924). 2004;87:118-9.
 76. Michele dN, Rodolfo M, Silvia T, et al. Benign, Borderline, and Well-Differentiated Malignant Intestinal Mucinous Tumors of the Ovary. International Journal of Gynecological Pathology. 1994;13:10-21.
 77. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. International Journal of Gynecological Pathology. 2005;24:4-25.
 78. Gemignani ML, Schlaerth AC, Bogomolny F, et al. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. Gynecologic oncology. 2003;90:378-81.
 79. Mayr D, Hirschmann A, Löhrs U, Diebold J. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. Gynecologic oncology. 2006;103:883-7.
 80. Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. Cancer. 1997;79:1581-6.
 81. Kurman RJ, Shih I-M. Pathogenesis of ovarian cancer. Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2008;27:151.
 82. Segal GH, Hart WR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors) the relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants". The American journal of surgical pathology. 1992;16:577-83.
 83. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Human pathology. 2000;31:539-57.

84. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *International journal of cancer*. 2008;123:1897-901.
85. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Modern pathology*. 2005;18:S33-S50.
86. Chan JK, Tian C, Kesterson JP, et al. Symptoms of women with high-risk early-stage ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2022;139:157-62.
87. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;89:2068-75.
88. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *Jama*. 2004;291:2705-12.
89. Shanbhogue AKP, Shanbhogue DKP, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics*. 2010;30:903-19.
90. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107:701-8.
91. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet gynecol*. 2009;113:957-66.
92. Bast Jr RC, Klug TL, John ES, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *New England journal of medicine*. 1983;309:883-7.
93. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecologic oncology*. 2016;143:270-5.
94. Fishman DA, Cohen L, Blank SV, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192:1214-21.

95. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *The lancet oncology*. 2009;10:327-40.
96. van Nagell Jr JR, Miller RW, DeSimone CP, et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;118:1212-21.
97. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *Jama*. 2011;305:2295-303.
98. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193:1630-9.
99. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021;397:2182-93.
100. Bloomfield HE, Olson A, Greer N, et al. Screening pelvic examinations in asymptomatic, average-risk adult women: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2014;161:46-53.
101. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for gynecologic conditions with pelvic examination: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*. 2017;317:947-53.
102. Smith LH, Oi RH. Detection of malignant ovarian neoplasms: a review of the literature. III. Immunological detection and ovarian cancer-associated antigens. *Obstetrical & gynecological survey*. 1984;39:346-60.
103. Wang Y, Li L, Douville C, et al. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers. *Science translational medicine*. 2018;10:eaap8793.

104. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;113:484-9.
105. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102:222-9.
106. Shah CA, Lowe KA, Paley P, et al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009;18:1365-72.
107. Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, Ansari HA, Ansari M. Image-guided fine-needle aspiration cytology of ovarian tumors: An assessment of diagnostic efficacy. *Journal of Cytology/Indian Academy of Cytologists*. 2010;27:91.
108. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71:7-33.
109. Hengeveld E, Zusterzeel P, Lajer H, Høgdall CK, Rosendahl M. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2019;154:308-13.
110. Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197:198-205.
111. Cass I, Li AJ, Runowicz CD, et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecologic oncology*. 2001;80:56-61.
112. Hoogendam J, Vlek C, Witteveen P, Verheijen R, Zweemer R. Surgical lymph node assessment in mucinous ovarian carcinoma staging: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124:370-8.
113. Milam MR, Sood AK, King S, et al. Supracervical hysterectomy in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2007;109:641-6.

114. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, Seufert R, Koelbl H. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecologic oncology*. 2006;103:1109-21.
115. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. *New England Journal of Medicine*. 1990;322:1021-7.
116. Ahmed F, Wiltshaw E, A'Hern R, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 1996;14:2968-75.
117. Chan JK, Tian C, Teoh D, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2010;116:307-11.
118. Elit L, Chambers A, Fyles A, Covens A, Carey M, Kee Fung MF. Systematic review of adjuvant care for women with stage I ovarian carcinoma. *Cancer*. 2004;101:1926-35.
119. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.
120. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102:982-7.
121. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:113-25.
122. Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening. *Thoracic surgery clinics*. 2015;25:185-97.
123. Seagle B-LL, Butler SK, Strohl AE, Nieves-Neira W, Shahabi S. Chemotherapy delay after primary debulking surgery for ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2017;144:260-5.

124. Adams G, Zekri J, Wong H, Walking J, Green J. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010;117:1459-67.
125. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Annals of oncology*. 2005;16:viii7-viii12.
126. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2010;116:301-6.
127. Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer*. 1992;69:741-9.
128. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). *Annals of oncology*. 1995;6:887-93.
129. Young RC, Brady MF, Nieberg RK, et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin—a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology*. 2003;21:4350-5.
130. Le T, Adolph A, Krepart G, Lotocki R, Heywood M. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2002;85:351-5.
131. Dizon DS, Restivo A, Lomme M, et al. For women receiving chemotherapy for clinically apparent early ovarian cancer, is there a benefit to surgical staging? *American journal of clinical oncology*. 2008;31:39-42.

132. Tomao F, Boccia SM, Sassu CM, et al. First-line treatment with olaparib for early stage brca-positive ovarian cancer: may it be possible? hypothesis potentially generating a line of research. *Cancer Management and Research*. 2020;12:5479.
133. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Gynecologic oncology*. 2016;143:3-15.
134. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: on what do we agree and disagree? *Gynecologic oncology*. 2013;128:6-11.
135. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Obstetrical & gynecological survey*. 2015;70:505-6.
136. Hess L, Benham-Hutchins M, Herzog T, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2007;17.
137. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016.
138. Wright AA, Cronin A, Milne DE, et al. Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:2841.
139. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaides E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98:1655-63.
140. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38:1222.

141. Du Bois A, Lück H-J, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95:1320-9.
142. Högberg T, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta oncologica*. 2001;40:340-60.
143. Stewart L. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. 1999;1.
144. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18:3084-92.
145. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:3194-200.
146. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *British journal of cancer*. 1998;78:1479-87.
147. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel–carboplatin versus paclitaxel–carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96:1682-91.
148. Bookman M. The addition of new drugs to standard therapy in the first-line treatment of ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2010;21:vii211-vii7.
149. Dizon DS, Weitzen S, Rojan A, et al. Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2006;100:417-21.
150. Kim HS, Park N-H, Chung HH, Kim JW, Song Y-S, Kang S-B. Are three additional cycles of chemotherapy useful in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer after a complete response to six cycles of intravenous adjuvant paclitaxel and carboplatin? *Japanese journal of clinical oncology*. 2008;38:445-50.

151. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38:3468.
152. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:2403-15.
153. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:2391-402.
154. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:2416-28.
155. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:2495-505.
156. Icon, Collaborators A. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *The Lancet*. 2003;361:2099-106.
157. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
158. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24:4699-707.
159. Pfisterer J, Dean A, Baumann K, et al. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer: A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO study group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). *Annals of Oncology*. 2018;29:viii332-viii3.

160. Strauss H, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;104:612-6.
161. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of clinical oncology*. 2010;28:3323-9.
162. Joly F, Petit T, Pautier P, et al. Weekly combination of topotecan and gemcitabine in early recurrent ovarian cancer patients: a French multicenter phase II study. *Gynecologic oncology*. 2009;115:382-8.
163. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16:405-10.
164. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *Journal of clinical oncology*. 2001;19:3312-22.
165. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:1426-31.
166. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:76-82.
167. Bruzzone M, Catsafados E, Miglietta L, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel in platinum-resistant advanced ovarian cancer patients. *Oncology*. 1996;53:349-53.
168. Rose PG, Maxson JH, Fusco N, Mossbruger K, Rodriguez M. Liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: a retrospective

- comparative study of single-agent dosages. *Gynecologic oncology*. 2001;82:323-8.
169. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:242-8.
 170. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:3836-8.
 171. Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, et al. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). *British journal of cancer*. 2017;116:455-63.
 172. Von Hoff DD, Stephenson Jr JJ, Rosen P, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *Journal of clinical oncology*. 2010;28:4877-83.
 173. Zhang X, Ishibashi M, Kitatani K, et al. Potential of tyrosine kinase receptor TIE-1 as novel therapeutic target in high-PI3K-expressing ovarian cancer. *Cancers*. 2020;12:1705.
 174. Balch C, Huang TH-M, Brown R, Nephew KP. The epigenetics of ovarian cancer drug resistance and resensitization. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191:1552-72.
 175. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*. 2012;31:1869-83.
 176. Shen D-W, Pouliot LM, Hall MD, Gottesman MM. Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes. *Pharmacological reviews*. 2012;64:706-21.
 177. Alkema NG, Wisman GB, van der Zee AG, van Vugt MA, de Jong S. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different

- models for different questions. Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. 2016;24:55-69.
178. Moses K, Brandau S, editors. Human neutrophils: their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. Seminars in immunology; 2016: Elsevier.
 179. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? The lancet. 2001;357:539-45.
 180. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140:883-99.
 181. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. New England journal of medicine. 2003;348:203-13.
 182. Leffers N, Gooden MJ, de Jong RA, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T-lymphocytes in primary and metastatic lesions of advanced stage ovarian cancer. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2009;58:449-59.
 183. Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, Tadano S, Adachi S, Yamamoto M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2018;44:607-12.
 184. Kubo T, Ono S, Ueno H, Shinto E, Yamamoto J, Hase K. Impact of the perioperative neutrophil-to-lymphocyte ratio on the long-term survival following an elective resection of colorectal carcinoma. International journal of colorectal disease. 2014;29:1091-9.
 185. Marchetti C, D'Indinosante M, Bottoni C, et al. NLR and BRCA mutational status in patients with high grade serous advanced ovarian cancer. Scientific reports. 2021;11:11125.
 186. Henriksen JR, Nederby L, Donskov F, et al. Prognostic significance of baseline T cells, B cells and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in recurrent ovarian cancer treated with chemotherapy. Journal of ovarian research. 2020;13:59.

187. Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, et al. High Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Indicator of Poor Prognosis in Malignant Mesothelioma Patients Undergoing Systemic Therapy. *Systemic Inflammation in Malignant Mesothelioma. Clinical cancer research.* 2010;16:5805-13.
188. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *British journal of cancer.* 2011;104:1288-95.
189. Lee Y, Kim SH, Han J-Y, Kim HT, Yun T, Lee JS. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2012;138:2009-16.
190. Leibowitz-Amit R, Templeton AJ, Atenafu EG, et al. Novel predictive markers of PSA response to abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant-prostate-cancer (mCRPC). *American Society of Clinical Oncology*; 2013.
191. Park YH, Lee YJ, Ku JH, Kwak C, Kim HH. 1919 NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO REDUCTION AS A SURROGATE MARKER OF PROGNOSIS IN PATIENTS WITH METASTATIC CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA RECEIVING SUNITINIB AS FIRST-LINE THERAPY. *The Journal of Urology.* 2013;189:e787-e.
192. Wang Y, Liu P, Xu Y, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis in serous ovarian cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2015;75:255-62.
193. Miao Y, Yan Q, Li S, Li B, Feng Y. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are predictive of chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Biomarkers.* 2016;17:33-40.
194. Ikeda A, Yamaguchi K, Yamakage H, et al. Serum lactate dehydrogenase is a possible predictor of platinum resistance in ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63:709-18.

195. Zhang H, Gao L, Zhang B, Zhang L. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2016;6:1-6.
196. Li D-Y, Hao X-Y, Ma T-M, Dai H-X, Song Y-S. The prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in urological cancers: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7:15387.
197. Huang X-z, Chen W-j, Zhang X, et al. An elevated platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis and clinicopathological characteristics in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Disease markers*. 2017;2017.
198. Zhang M, Huang X-z, Song Y-x, Gao P, Sun J-x, Wang Z-n. High platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis and clinicopathological characteristics in patients with breast cancer: A meta-analysis. *BioMed research international*. 2017;2017.
199. Ma W, Zhang P, Qi J, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2016;6:1-6.
200. Li B, Zhou P, Liu Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2018;483:48-56.
201. Wang Y-q, Jin C, Zheng H-m, et al. A novel prognostic inflammation score predicts outcomes in patients with ovarian cancer. *Clinica chimica acta*. 2016;456:163-9.
202. Hu D, Lin Y, Liu F, et al. Elevated Preoperative Platelet to Lymphocyte Ratio Indicates Poor Survival in Patients with Resected High-grade Serous Ovarian Carcinoma. *Clinical laboratory*. 2016;62:1443-9.
203. Eo WK, Chang HJ, Kwon SH, et al. The lymphocyte-monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of ovarian cancer. *Journal of Cancer*. 2016;7:289.
204. Zhang W-w, Liu K-j, Hu G-l, Liang W-j. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumor Biology*. 2015;36:8831-7.

205. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2011;13:499-503.
206. Tian C, Song W, Tian X, Sun Y. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *European journal of clinical investigation*. 2018;48:e12917.
207. Chen J, Li Y. Preoperative low hematocrit is an adverse prognostic biomarker in ovarian cancer. *2021;303:767-75*.
208. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91:2214-21.
209. Coleman R, Hennessy B, Coleman R, Markman M. Ovarian cancer Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;6736:433-40.
210. Ledermann J, Raja F, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi24-vi32.
211. Meszaros A, Schwarz V, Vetter M. Endocrine therapy in epithelial ovarian cancer (EOC) New insights in an old target: A mini review. *J Cancer Clin Trials*. 2018;3:2577-0535.1000144.
212. Sieh W, Koebel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *The lancet oncology*. 2013;14:853-62.
213. Xiaoli D, Hong Z. Prognostic value of progesterone receptor in ovarian cancer: A meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2017;17:327-33.
214. Vetter M, Stadlmann S, Bischof E. Hormone Receptor Expression in Primary and Recurrent High-Grade Serous Ovarian Cancer and Its Implications in Early Maintenance Treatment. *2022;23*.

215. Ayhan A, Günakan E. The preoperative albumin level is an independent prognostic factor for optimally debulked epithelial ovarian cancer 2017;296:989-95.
216. Kengsakul M, Nieuwenhuyzen-de Boer GM. Factors predicting postoperative morbidity after cytoreductive surgery for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis 2022;33:e53.
217. GÜNGÖR M, TURAN H, AKSOY E, ALATAŞ C, BORAN N, ORTAÇ F. Metastatik Over Kanserleri. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology. 1994;4:186-9.
218. Gallo M, Sapio L, Spina A, Naviglio D, Calogero A, Naviglio S. Lactic dehydrogenase and cancer: an overview. Frontiers in Bioscience-Landmark. 2015;20:1234-49.
219. Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. British journal of cancer. 2015;113:1389-96.
220. Xiang J, Zhou L, Zhuang Y, et al. Lactate dehydrogenase is correlated with clinical stage and grade and is downregulated by si-SATB1 in ovarian cancer. Oncology Reports. 2018;40:2788-97.
221. Liu X, Zhang W, Yin W, et al. The prognostic value of the serum neuron specific enolase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer patients receiving first-line platinum-based chemotherapy. Medicine. 2017;96.
222. Feng W, Wang Y, Zhu X. Baseline serum lactate dehydrogenase level predicts survival benefit in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab as first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of 7 studies and 1,219 patients. Annals of Translational Medicine. 2019;7.
223. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. The American journal of surgical pathology. 2004;28:496-504.
224. Plaxe SC. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;198:459. e1-. e9.
225. Gershenson DM. The life and times of low-grade serous carcinoma of the ovary. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2013;33:e195-e9.

226. Romero I, Sun CC, Wong KK, Bast Jr RC, Gershenson DM. Low-grade serous carcinoma: new concepts and emerging therapies. *Gynecologic oncology*. 2013;130:660-6.
227. Schmeler KM, Gershenson DM. Low-grade serous ovarian cancer: a unique disease. *Current oncology reports*. 2008;10:519-23.
228. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecologic oncology*. 2016;140:457-62.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Beyza Berna LAL’a ait “Platin Dirençli Over Kanserinde Prognosta Etki Eden Faktörler” adlı çalışma jürimiz tarafından **İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Tarih:

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :