



**EVRE 3-4A EPİTELYAL SERÖZ OVER
KANSERLERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ
SONRASI CA 125 DÜZEYİ İLE İNTERVAL
SİTOREDÜKTİF CERRAHİ İLE KOMPLET VEYA
OPTİMAL CERRAHİ YAPILABİLME KORELASYONU**

Merve İlayda ÜNLÜ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Esra LALOĞLU

Yüksek Lisans Tezi-2022

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EVRE 3-4A EPİTELYAL SERÖZ OVER
KANSERLERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ
SONRASI CA 125 DÜZEYİ İLE İNTERVAL
SİTOREDÜKTİF CERRAHİ İLE KOMPLET VEYA
OPTİMAL CERRAHİ YAPILABİLME KORELASYONU**

Merve İlayda ÜNLÜ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Esra LALOĞLU

ERZURUM
2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Over Kanseri ile İlgili Genel Bilgiler	5
2.2. Over Kanseri Risk Faktörleri	6
2.2.1. Yaş	7
2.2.2. Erken Menarş Geç Menopoz	7
2.2.3. Nulliparite	7
2.2.4. İnfertilite	7
2.2.5. Endometriozis	7
2.2.6. Over Kanseri Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Mekanizmalar	8
2.2.7. Talk Pudrası Kullanımı	9
2.3. Over Kanseri için Koruyucu Faktörler	10
2.3.1. Oral Kontraseptif Kullanımı	10
2.3.2. Multiparite	10
2.3.3. Salpingo-ooforektomi	10
2.3.4. Tüp Ligasyonu	10
2.3.5. Emzirme.....	10

2.4. Over Kanseri Patogenezi	11
2.4.1. Seröz Over Kanseri Patogenezi	11
2.5. Over Kanserinin Histolojik Tipleri	11
2.5.1. Tümör Yayılımı ve İmmünoloji.....	12
2.6. Over Kanserde Klinik ve Tarama	13
2.6.1. Tümör Belirteçleri ve CA 125'in Jinekolojik Kanseler İçin Kullanımı	13
2.6.2. Over Kanseri Taraması İçin TVUSG Kullanımı	14
2.7. Over Kanserde Tanı.....	14
2.7.1. Fizik Muayene	15
2.7.2. Laboratuar Bulguları.....	15
2.7.3. Görüntüleme	15
2.7.4. Parasentez	15
2.8. Epitelyal Over Kanserde Evreleme	15
2.9. Epitelyal Over Kanserde Tedavi.....	16
2.9.1. Erken Evre Epitelyal Over Kanserde Tedavi.....	18
2.9.2. İleri Evre Epitelyal Over Kanserde Tedavi	18
2.10. Epitelyal Over Kanserde Prognostik Faktörler.....	19
3. MATERYAL VE METOT.....	20
3.1. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
KAYNAKLAR	33
EKLER	47
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	47

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU..... 48

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU 49



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu tez çalışmasındaki katkıları ve desteğinden dolayı, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Esra LALOĞLU'na

Tezin fikir aşamasında yardım ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Yakup KUMTEPE'ye ve Doç. Dr. Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ'a teşekkür ederim.

Tez için gerekli verilerin toplanması ve yorumlanması aşamalarında, tüm ilgileriyle yanımda olup, çok değerli yardımlarda bulunan Prof. Dr. Metin İNGEÇ'e ve Arş. Gör. Dr. Büşra BUDAK'a

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde büyük katkılarda bulunan Biyoistatistik bölümünden Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALI'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hem baba hem de akademisyen kimliği ile engin bilgi ve tecrübeleri ışığında, tez çalışmamın başından sonuna kadar, her aşamasında bana her türlü yardımı ve desteği sunan babam Prof. Dr. Yahya ÜNLÜ'ye ve hayatımın her döneminde, her koşulda yanımda olup yolumu aydınlatan gün ışığım, annem Hacer ÜNLÜ'ye minnettarım.

Merve İlayda ÜNLÜ

ÖZET

Evre 3-4A Epitelyal Seröz Over Kanserlerinde Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası CA 125 Düzeyi İle İnterval Sitoredüktif Cerrahi İle Komplet veya Optimal Cerrahi Yapılabilme Korelasyonu

Amaç: Kanser genetik bir hastalıktır ve kansere DNA mutasyonları sebep olur. Bu mutasyonların %10'u kalıtsaldır, geriye kalan kısmı yaşamın akışında edinilir. Mortalitesi en yüksek olan jinekolojik kanser türü over kanseridir. Over kanserinin belirteci olarak kabul edilen CA-125, günümüzde hala bu hastalığın takibinde kullanılmaktadır. Over kanserinin etkili erken teşhis stratejisi olmadığından vakaların çoğu ileri evrede tespit edilir ve bu vakalar primer cerrahi şansını kaybedebilmektedir. Bu aşamada neoadjuvan kemoterapi (NAKT) tercih edilen ilk tedavi yöntemi olabilmektedir. Çalışmamızın amacı hastaların cerrahi şansı elde edebilmeleri için olması gereken CA-125 düzeylerini ve NAKT siklus yeterliliğini incelemektir.

Materyal ve Metot: 2011-2021 yılları arasında epitelyal over kanseri (EOK) nedeniyle Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tedavi gören hastaların kayıtları retrospektif olarak taranmıştır (480 hasta). Çalışmaya evre 3-4A epitelyal seröz over kanseri nedeniyle NAKT alan ve sonrasında sitoredüktif cerrahi şansı elde edenler, over kanseri dışında kanser tanısı almayanlar, inflamatuvar, sistemik ve kronik hastalığı olmayan hastalar dahil edilmiştir (42 hasta).

Bulgular: Ortanca NAKT kür sayısı 6 olarak saptandı. Optimal sitoredüktif cerrahi kazananların tanı anındaki CA-125 ortanca değeri 908,6 U/ml, NAKT sonrası preoperatif CA-125 ortanca değeri 17,9 U/ml olarak bulundu ($p<0,05$). Tanı anındaki CA-125'in cut off değeri 1070,7U/ml olarak alındığında, sensitivite %84,6 ve spesifite %55,2 olarak, NAKT sonrası preoperatif CA-125'in cut off değeri 26,0 U/ml alındığında ise sensitivite %100, spesifite %72,4 olarak bulundu.

Sonuç: İleri evre EOK'lı hastaların optimal sitoredüktif cerrahi şansına ulaşabilmeleri için, 5-6 kür NAKT sonrası CA-125 düzeylerinin $\leq 26,0$ U/ml olması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: CA-125, interval sitoredüktif cerrahi, neoadjuvan kemoterapi, over kanseri

ABSTRACT

Correlation of Interval Cytoreductive Surgery and Complete or Optimal Surgery with CA 125 Level After Neoadjuvant Chemotherapy in Stage 3-4A Epithelial Serous Ovarian Cancers

Aim: Cancer is a genetic disease and cancer is caused by DNA mutations. 10% of these mutations are inherited, the remainder acquired in the course of life. The gynecological cancer type with the highest mortality is ovarian cancer. CA-125, which is accepted as a marker of ovarian cancer, is still used in the follow-up of this disease. Since there is no effective early detection strategy for ovarian cancer, most of the cases are detected at an advanced stage and these cases may lose the chance of primary surgery. At this stage, neoadjuvant chemotherapy (NACT) may be the first treatment method of choice. The aim of our study is to examine the required CA-125 levels and NACT cycle adequacy in order for patients to have a chance for surgery.

Material and method: The records of patients who were treated for epithelial ovarian cancer (EOC) in Atatürk University Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between 2011-2021 were reviewed retrospectively (480 patients). Patients aged between 30-75 years, who received NACT for stage 3-4A epithelial serous ovarian cancer and then had the chance of cytoreductive surgery, were not diagnosed with cancer other than ovarian cancer, and had no inflammatory, systemic and chronic diseases were included in the study (42 patients).

Results: The median number of NACT cycles was 6. The median value of CA-125 at the time of diagnosis was 908.6 U/ml, and the median value of CA-125 preoperatively after NACT was 17.9 U/ml in patients who had optimal cytoreductive surgery ($p < 0.05$). When the cut-off value of CA-125 at the time of diagnosis was taken as 1070.7U/ml, the sensitivity was 84.6% and the specificity was 55.2%, When the preoperative after NACT, cut-off value of CA-125 was taken as 26.0 U/ml, the sensitivity was found to be 100% and the specificity as 72.4%.

Conclusion: It was concluded that CA-125 levels should be ≤ 26.0 U/ml after 5-6 cycles of NACT in order for patients with advanced-stage EOC to have an optimal chance of cytoreductive surgery.

Keywords: CA-125, interval cytoreductive surgery, neoadjuvant chemotherapy, ovarian cancer

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BSO	:	Bilateral salpingo-ooforektomi
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CA125	:	Karbonhidrat antijeni 125
EORTC	:	Avrupa kanser araştırma ve tedavisi örgütü
FIGO	:	Kadın hastalıkları ve doğum federasyonu
GOG	:	Jinekolojik onkoloji grubu
HE4	:	İnsan epididimal protein
MR	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MHC	:	Major histocompatibility complex
MMR	:	Mismatch-repair
NAKT	:	Neoadjuvan kemoterapi
PETC	:	Pozitron emisyon tomografi
TAH	:	Total abdominal histerektomi
TVUSG	:	Transvajinal ultrason
USG	:	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 2.1. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları.....	5
Şekil 2.2. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları.....	6
Şekil 3.1. Materyal ve Metot Akış Diyagramı.....	21
Şekil 4.1. Evre 3-4A epitelyal seröz over kanserli hastaların tanı anındaki ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeylerine ait ROC eğrileri.....	24

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türleri ve mortalite oranları	1
Tablo 2.1. Over Kanserinde Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler.....	11
Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü Over Kanser Histolojik Sınıflaması.....	12
Tablo 2.3. FIGO Over Kanser Evrelemesi.....	16
Tablo 4.1. Hastaların NAKT kür sayısı ve cerrahi türü	22
Tablo 4.2. Cerrahi türüne göre gruplandırılan hastaların tanı anındaki ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeyleri	23
Tablo 4.3. Menopozal dönemlerine göre gruplandırılan hastaların, tanı anındaki ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeyleri.....	24

1. GİRİŞ

Kadınlarda görülen solid kanserlerin %20'sini jinekolojik kanserler oluşturmaktadır. Jinekolojik kanserler arasında yer alan over kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türleri içinde 5. sırada yer almaktadır ve mortalite oranı en yüksek olan kanser türüdür.^{1,2}

Dünya genelinde, kadınlarda en sık görülen kanser türleri ve mortalite oranları Tablo 1.1'de verilmiştir.⁹

Tablo 1.1. Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türleri ve mortalite oranları

KANSER TİPLERİ	% İnsidans	% Mortalite
Akciğer Ca	18,6	13,6
Endometriyum Ca	12,8	2,4
Kolorektal Ca	24,2	92
Meme Ca	66,4	15,3
Over Ca	9,4	5,1

Epitelyum hücrelerinden kaynaklanan tümörler, over kanserinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır³ ve seröz epitelyal over kanseri, epitelyal over kanserleri içerisinde en sık karşılaşılan alt grubu temsil etmektedir.⁴⁻⁶

Over kanseri ile ilgili belirtilerin çoğu, kanser dışı olgularda da görülmektedir, bundan dolayı over kanseri tanısı için geç kalınmakta ve tanı alan hastalar, genellikle ileri evre hastalığa sahip olmaktadır.

Ultrasonografi (USG), tomografi gibi görüntüleme teknikleri ile tanıya yardımcı olan Karbonhidrat Antijeni 125 (CA 125), over kanserinin erken tanısında kullanılmaktadır fakat bu tekniklerin sensitivitesi ve spesifisitesi düşüktür.⁷⁻⁹

Tümör belirteçleri, kanser veya çevresi tarafından üretilen, kanserli hastalarda kandan ya da diğer vücut sıvılarından ölçülebilen hormon, enzim, protein, hücre membran

antijenleri, onkogenler ve tümör baskılayıcı genler gibi farklı moleküler yapılara sahip kimyasal maddelerdir.¹⁰

Epitelyal over kanserlerinin tümör belirteci olan CA-125, fetal dönemde eksprese edilen, çöломik ve müllerian epitelinden köken alan bir kanser antijenidir.

CA-125, glikoprotein yapısında olup, over kanserinin yanı sıra, gebelik, menstrual siklus gibi kanser dışı olgulardan ötürü de yükselebilmektedir ve sağlıklı bireylerin %99'unda serum düzeyi 35 U/ml'den, %99,7'sinde ise 65 U/ml'den düşüktür.

Başta, epitelyum kaynaklı olmak üzere, ileri evre over kanserli kadınların %90'nında CA-125 serum düzeyleri yükselmiş (>35U/ml) olarak saptanmaktadır.¹¹

Over kanserli hastalara sıklıkla geç evrede tanı konduğu için cerrahi şansını kaybedebilmektedirler. Bu hastalarda kemoterapi verildikten sonra cerrahi şansını tekrar sorgulanmaktadır. Kemoterapi sonrası bazı hastalarda cerrahi operasyon uygulanabilirken bazı hastalarda uygulanamamaktadır.¹²

NAKT, sitoredüksiyon öncesinde hastaya uygulanan ve tüm vücut üzerinde etkili olan bir tedavi yöntemidir. NAKT'in hastalara uygulanma amacı, ameliyat esnasında olası komplikasyonları önleyerek cerrahi ile maksimal düzeyde tümör hacmini azaltmayı sağlamaktır. Ayrıca NAKT, cerrahi müdahale için elverişli hastaların seçilimine de olanak tanıyabilir.^{13,14}

NAKT uygulanacak hasta grubu kriterlerinin neler olduğunu ve NAKT'dan kimlerin fayda göreceğini saptamaya yönelik çalışmalar devam etmektedir.^{14,15}

Kanser evresi, hastalığın seyri hakkında tahmini bilgi veren ve hastanın iyileşme şansını etkileyen bağımsız bir risk faktörüdür.¹⁶

Over kanseri evrelemesi Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) tarafından 2014 yılında birtakım değişiklikler yapılarak yenilenmiştir.¹⁷ Buna göre, erken

evre over kanseri cerrahisinde primer evreleme cerrahisi, ileri evre over kanseri cerrahisinde ise interval sitoredüktif cerrahi tanımlanmıştır.

Bu cerrahilerde uygulanan prosedürler hastanın yaşına, fertilitate istemine, histolojik tipe veya daha önce uygulanan tedavi sonrası yanıtı göre ayırım gösterebilmektedir.¹⁸

Sitoredüktif, diğer bir tabirle tümör küçültücü cerrahi, ileri evre over kanserinde hem batın içindeki tümör hacminin azaltılmasında, hem de adjuvan kemoterapinin etkinliğinin artırılmasında uygulanan, sağ kalım üzerine önemli ölçüde etkisi olan bir cerrahi prosedürdür.^{18,19}

Sitoredüksiyonun uygulanma şekli ve zamanına bağlı olarak farklı terminolojiler kullanılmaktadır. Bunlardan ilki olan komplet sitoredüksiyon, gross olarak gözle görülebilen hiçbir tümör dokusunun kalmadığı sitoredüksiyondur. Optimal sitoredüksiyon, rezidüel dokudaki maksimum tümör çapının ≤ 1 cm olduğu sitoredüksiyondur ve son olarak suboptimal sitoredüksiyon ise, rezidüel dokudaki maksimum tümör çapının > 1 cm olduğu sitoredüksiyondur.¹⁸

Optimal sitoredüktif cerrahinin uygulanabilirliğinin önceden tespit edilmesinde belirli kriterler yoktur fakat cerrahi öncesi çok yüksek CA 125 düzeyi, preoperatif görüntüleme abdomen dışı veya retroperitoneal büyük tümör dokusunun varlığı, barsak ve karaciğer parankimi tutulumu, asit varlığı ile hastanın genel performansının düşüklüğü sitoredüksiyonun başarı ve etkinliğini kısıtlayabilen faktörler arasında yer almaktadır.²⁰⁻

22

Sonuç olarak, over kanseri tedavisinin başlıca ayağını, primer cerrahi ve adjuvan kemoterapi oluşturur. Primer cerrahi şansı bulunmayan ileri evre over kanserli hastalar için tercih edilen tedavi yöntemi ise, NAKT'a cevap veren hastalar için, NAKT takiben interval sitoredüktif cerrahi (debulking) yöntemidir.¹⁹

NAKT sonrası cerrahiye sorgulamada CA-125 düzeyleri yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın amacı; başlangıçta cerrahi şansı olmayan, kemoterapi sonrası cerrahi şansı olan over kanseri tanılı hastaların retrospektif olarak kemoterapi sonrası CA-125 düzeylerindeki düşmeyi ve bu düşüş ile cerrahi şansını tekrar yakalayabilme arasındaki korelasyonu değerlendirmektir.

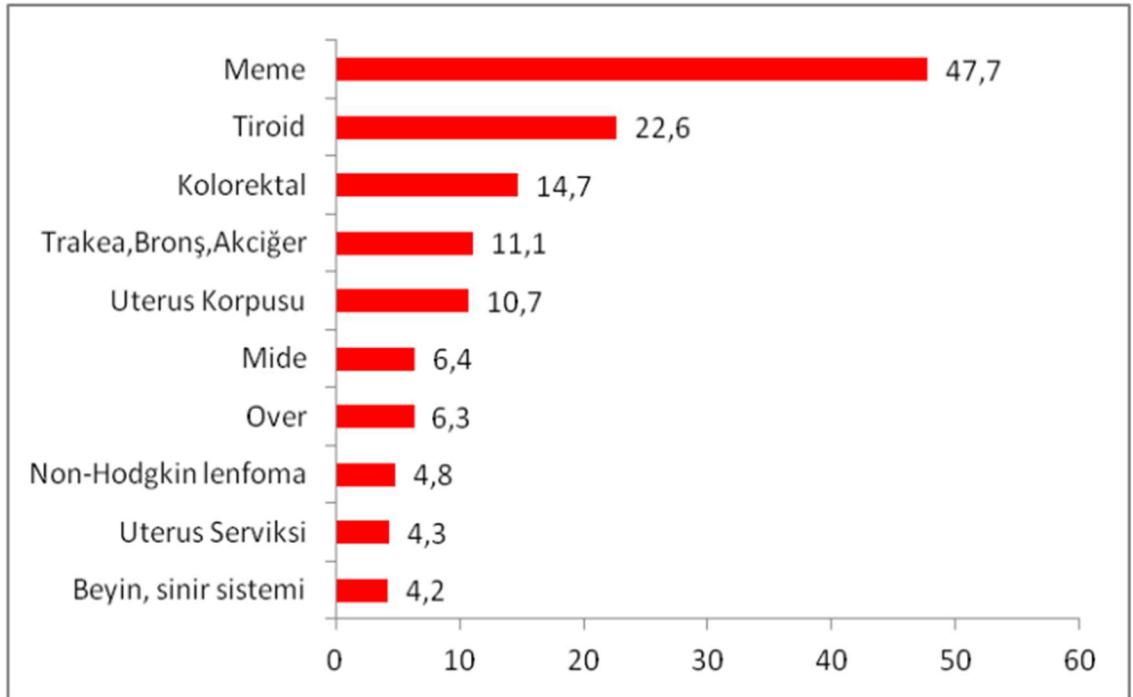
Böylelikle hastaların cerrahi şansı elde edebilmeleri için olması gereken CA-125 düzeylerini ve hatta kemoterapik etkinliğe bağlı olarak interval cerrahi öncesi verilmesi gereken NAKT siklus sayısını belirlemeyi amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Kanseri ile İlgili Genel Bilgiler

Dünya genelinde, jinekolojik kanser nedenli ölümlerin büyük bir kısmını over kanseri oluşturmaktadır ve görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde yüksektir.^{9,23} Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığının 2017 yılında yayınladığı Türkiye Kanser İstatistiklerine göre over kanseri, kadınlarda en sık görülen 10 kanser türü içerisinde 7. sırada olup, jinekolojik kanser türü içerisinde ise 2. sırada yer almaktadır.²⁴



Şekil 2.1. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 2.2. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

Over kanserleri, erken dönemde spesifik bir belirti göstermemesi sebebiyle sessiz katil olarak anılmaktadır. İleri evre epitelyal over kanseri belirtileri; karında şişlik hissi, iştahsızlık, nefes darlığı, sık idrara çıkma şeklinde sıralanabilir. Bu belirtilerin üriner ya da gastrointestinal sistem kökenli olabileceği düşünüldüğünden, asıl hastalık gözden kaçmakta ve tanı için geç kalınmaktadır. Bu sebeplerden ötürü hastaların yaklaşık %45'inden azı, erken evrede tanı almaktadır.²⁵

Over kanserinde, hastalığın seyrini iyileştirebilmek için vakaların erken evrelerde saptanabilmesi ve kişinin durumuna göre, ideal tedavinin uygulanması önemlidir.²⁶

Over kanseri tanısı; fizik muayene, çeşitli görüntüleme yöntemleri ve tümör markerları kullanılarak konulabilmektedir.²⁷

2.2. Over Kanseri Risk Faktörleri

Over kanserinin oluşum sürecine ilişkin, iki temel hipotez öne sürülmüştür; sürekli ovulasyon hipotezine göre, her ovulasyon, overin epitel hücrelerinde malign transformasyona sebep olmaktadır. Epitel dokuda sürekli tekrar eden hasar ve onarım

durumunun, DNA hasarını da beraberinde getirdiği ve karsinogenezi başlattığı düşünülmektedir.²⁸

Diğer bir hipotez olan gonadotropin maruziyetinde, gonadotropinlerin over epitelinde kanserleşmeye yol açabileceği öne sürülmektedir.²⁹

Yapılan çalışmalar sonucunda saptanan risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

2.2.1. Yaş

Yaştaki ilerlemeye bağlı olarak over kanseri riski de artmaktadır. Yaş ile beraber biriken mutasyonlar, over epitelinde genetik değişikliklere sebep olmaktadır.³⁰

2.2.2. Erken Menarş Geç Menopoz

Kesintisiz ovulasyon hipotezine göre, bir kadının yaşamı boyunca toplam ovulasyon sayısı ne kadar çoksa, over kanserine yakalanma riski de o ölçüde artmaktadır. Yapılan çalışmalar bu ilişkiyi doğrulamaktadır.^{31,32}

2.2.3. Nulliparite

Over kanseri riski, hiç gebe olmayan kadınlarda yaklaşık 2 kat artmıştır.³³ Gebeliğin olmadığı durumda, ovülasyon süreci devam edeceği için over epitelinde kanserleşme transformasyonu olabileceği düşünülmektedir.³⁴⁻³⁶

2.2.4. İnfertilite

Yapılan çalışmalarda, infertilite tedavisinde kullanılan ovulasyon indüksiyon yönteminin over kanseri riskini arttırmadığı fakat infertilitenin tek başına bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.³⁷⁻³⁹

2.2.5. Endometriozis

Epitelyal over kanserleri ile endometriozisin ortak patogenezi paylaştığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Toplam 13 vaka-kontrol çalışmasının incelendiği bir meta analizde, kalıtsal endometriozis olgusu bulunan kadınlarda şeffaf hücreli epitelyal over kanseri görülme riskinin 3 kat, endometrioid epitelyal over kanseri görülme riskinin ise, 2 kat

arttığı saptanmış olup,⁴⁰ şeffaf hücreli ve endometrioid over kanserleri tüm over kanserlerinin yaklaşık %20 kadarını oluşturmaktadır.⁴¹ Ayrıca çalışmalarda endometriozis ile ilişkili over kanserlerinin genç yaşlarda görüldüğü ve daha iyi prognoza sahip olduğu saptanmıştır.^{42,43}

2.2.6. Over Kanseri Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Mekanizmalar

Kanser, hücresel düzeyde genetik bir hastalıktır ve kansere DNA mutasyonları sebep olmaktadır. Bu mutasyonların %10'u kalıtsaldır, geriye kalan kısmı ise yaşamın akışında edinilir. Onkogenler ve tümör supresör genler olmak üzere, iki büyük gen grubu, kanser oluşum sürecinde rol oynamaktadır. Bu iki grup gen, kanser oluşum aşamasında birbirine zıt etkilerle işlev yapmaktadırlar. Onkogenler, hücre düzeyinde malign transformasyonu kolaylaştıracak yönde işlev görürken bu genin tek allelindeki genetik değişiklik kanser gelişimini indüklemektedir. Bu durumun aksine, tümör supresör genler, tümör gelişimini engellemede, hücre büyümesinde görevli genleri regüle etmede resesif davrandıkları için, tümör supresör genlerinin kanser hücresinde her iki allelinin de inaktif olması gerekmektedir. Bu şekildeki neoplazi gelişimi, işlev kaybı şeklinde gerçekleşmektedir. Sonuçta kanser gelişim süreci, kansere sebep olan mutasyonların, hücreye kontrolsüz bölünme ve çoğalma, invazyon ve metastaz kabiliyeti kazandırmasıyla gerçekleşmektedir.⁴⁴⁻⁴⁷

Kanser patogenezinde rol oynayan mutasyonların birçoğu kalıtsal geçişi olmayan, sporadik tip olmakla birlikte, ailesel yatkınlığa neden olan kalıtsal mutasyonlar da söz konusudur.⁴⁵

Over kanserine hayat boyu yakalanma riski %1,4 kadardır.⁴⁶

Over kanseri olgularının %5 kadarını, kalıtsal epitelyal over kanseri sendromları etkilemektedir.⁴⁷ Bundan dolayı, ailesel ve sporadik olguları ayrı ayrı değerlendirmek gerekmektedir.

Ailesel over kanserlerinde, gen mutasyonları ve polimorfizmler gibi birkaç farklı mekanizma kanser gelişim sürecinde etkili olmaktadır. Gen mutasyonları içerisinde özellikle BRCA1 ve BRCA2 geninin kalıtsal mutasyonları yanında daha az oranda mismatch-repair(MMR) genlerinin mutasyonları over kanserine yatkınlık ile ilişkilidir. ⁴⁶

BRCA1 geni 17. kromozomda (17q21), BRCA2 geni ise 13. kromozomda (13q12.3) yerleşmiş olup BRCA1 genine ait 1200'den fazla, BRCA2 genine ait 1300'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Aynı zamanda her iki gen de DNA onarım sürecinde rol oynayan proteinleri kodlamaktadır. ⁴⁸

BRCA1 mutasyonları, meme/over kanseri ve bölgeye özgü over kanseri ailelerinin çoğundan sorumlu tutulmakta olup, over kanserlerinin %6-8'lik dilimini BRCA mutasyonları oluşturmaktadır. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarının 70 yaşına kadar meme kanserine yakalanma riski %65; over kanserine yakalanma riski ise %39 kadardır. BRCA2 mutasyonu taşıyan kadınların ise 70 yaşına kadar meme kanserine yakalanma riski %45 iken over kanserine yakalanma riski %16 kadardır. ⁴⁶

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile ilişkili over kanserlerinde görülen histolojik tip, yüksek gradeli seröz veya endometrioid tiptir. ⁴⁹

MMR genlerinin otozomal dominant mutasyonu sonucu oluşan over kanseri, Lynch II sendromu olarak adlandırılmaktadır ve kalıtsal geçişi söz konusudur. ⁴⁶

Ayrıca over kanserlerinde HER-2/*neu*, AKT2, *c-fms*, Bcl2, FGF-3 ve *met* gibi bazı hücrel proto-onkogenleri etkileyen çeşitli anomaliler tanımlanmış olup *p53*, SPARC, *nm23* gibi tümör supresör genlere ait anomaliler de bildirilmiştir. ⁵⁰

2.2.7. Talk Pudrası Kullanımı

Yapılan çalışmalarda, talk pudrası kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde over kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır. ⁵¹

2.3. Over Kanseri için Koruyucu Faktörler

2.3.1. Oral Kontraseptif Kullanımı

Ovulasyonun inhibisyonunu sağlar yönde etki gösteren oral kontraseptifler, over kanserine karşı koruyucu etki göstermekte olup, yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanım süresi ile over kanseri riski arasında ters orantı olduğu saptanmıştır.^{52,53}

2.3.2. Multiparite

Gebelik durumu söz konusu olduğunda ovulasyon süreci baskılanmakta olup, hiç gebe kalmayan kadınlara nazaran, doğum yapan kadınlarda over kanserine yakalanma oranının düştüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{34,35}

2.3.3. Salpingo-ooforektomi

Kalıtımsal olarak over kanseri taşıyıcısı olduğu kesin ölçüde bilinen ya da büyük oranda over kanseri riski barındıran kadınlar için profilaktik olarak bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) yapılmaktadır ve bu işlemin over kanseri riskini azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur.^{54,55}

2.3.4. Tüp Ligasyonu

Doğurganlık istemi olmayan kadınlarda yapılan tüp ligasyon işleminin, over kanseri sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁵⁵

2.3.5. Emzirme

Emzirme süresi ile emzirilen çocuk sayısı arttıkça, over kanseri görülme riskinin azaldığı yapılan çalışmalar neticesinde saptanmıştır.^{56,57}

Tablo 2.1. Over Kanserinde Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

RİSK FAKTÖRLERİ	KORUYUCU FAKTÖRLER
Kalıtsal over kanseri sendromları	Oral kontraseptif kullanımı (5 yıldan fazla)
Kalıtsal meme/over kanseri	Multiparite
İleri yaş	Emzirme
Erken menarş (<12 yaş)	Tüp ligasyonu
Geç menopoz (>50 yaş)	Histerektomi
İnfertilite	
Nulliparite	
Obezite	

2.4. Over Kanseri Patogenezi

Epitelyal tümörler, overlerin dış yüzeyini saran epitelyum hücrelerinden köken alırlar ve overlerde oluşan tümörlerin çoğunluğu, epitelyal tümörlerden kaynak almaktadır. Over kanseri oluşumu ve gelişiminden, over epiteli dokusu ve tuba epiteli sorumlu tutulmaktadır.^{58,59}

2.4.1. Seröz Over Kanseri Patogenezi

En sık karşılaşılan over kanseri, seröz over karsinomlarıdır. Epitelyal seröz over kanserlerinin köken aldığı doku tipinin, overleri saran epitel dokusu ve fallop tüpü epiteli olduğu düşünülmektedir. İleri evre hastalıkla birlikte gelişim gösteren seröz karsinomlar, kötü prognozludur.⁶⁰

2.5. Over Kanserinin Histolojik Tipleri

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, over kanserlerinin histolojik özelliklerine göre sınıflandırılması yapılmış olup, köken aldığı doku tipine göre; epitelyal, germ hücreli, seks kord-stromal ve metastatik tümörler olmak üzere 4 grupta incelenmektedir.⁶¹

Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması

I-) Epitelyal Over Tümörleri
1. Seröz Adenokarsinom
2. Müsinöz Adenokarsinom
3. Endometrioid Adenokarsinom
4. Berrak Hücreli Karsinom
5. Malign Brenner Tümörü
6. Mikst Karsinom
7. Undiferansiye Karsinom
II-) Germ Hücreli Over Tümörleri
1. Disgerminom
2. Yolk Sac Tümörü
3. Teratom
4. Poliembriyoma
5. Monodermal Teratomlar
6. Embriyonal Karsinom
7. Ovaryan Koryokarsinom
8. Mikst Germ Hücreli Tümörler
III-) Seks Kord Stromal Tümörler
1. Granülosa-Stromal Hücreli Tümörler
Granülosa Hücreli Tümörler
Tekoma
Fibroma
2. Sertoli-Leyding Hücreli Tümörler
IV-) Metastatik Tümörler

2.5.1. Tümör Yayılımı ve İmmünoloji

İmmün sistemin çalışma prensibi, kendi bileşenlerini ve kendine yabancı olan antijenleri tanıyıp işlev görmesine dayanır.

Tümör hücrelerine karşı doğuştan gelen immün sistemin ilk basamağını, doğal öldürücü hücreler (Natural Killer) oluşturur ve bu hücreler görevlerini uyarım esnasında sitokin salgılayarak yerine getirirler.⁶²

İmmün supresyon veya bağışıklık sisteminin kansere bağlı baskılanması, kanser yayılımı üzerinde önemli etkiye sahiptir. Tümör hücreleri, çok hızlı çoğalmaları, immün sistemin ulaşamadığı bir lokalizasyonda bulunmaları ya da tümörün immün supresyon

etkisi gibi bazı özellikleri sebebiyle immün sistem mekanizmalarından kaçabilme potansiyeline sahiptir. Kanser oluşumunda rol alan immünolojik kaçış mekanizmalarının bilinmesi, özellikle immün sistem ile ilişkili kanser tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabilir ve aynı kanser türünün, her bireyin farklı genetik yapısı olması sebebiyle aynı etki mekanizmasını kullanamayacağı unutulmamalıdır.⁶³⁻⁷³

2.6. Over Kanserinde Klinik ve Tarama

Over kanseri erken evrede belirti gösterse de bu belirtiler hastalığa özgün değildir ve dikkat çekmemektedir. Bunun yanında hastalığa erken evrelerde tanı koymayı sağlayacak stratejiler de bulunmamaktadır. Belirtilen sebeplerden dolayı hastaların çoğu tanı esnasında ileri evre hastalığa sahiptir.

USG, transvajinal ultrason (TVUSG), tomografi gibi görüntüleme teknikleri ile tanıya yardımcı olan CA 125, over kanserinin tarama ve tanısında kullanılmaktadır. Bu teknikler yeterli duyarlılıkta ve özgüllükte olmasalar da kalıtsal yönden over kanserine yatkınlığı olduğu bilinen kadınlarda tarama için kullanılmaktadırlar.⁷⁴

2.6.1. Tümör Belirteçleri ve CA 125'in Jinekolojik Kanserler İçin Kullanımı

Tümör belirteçleri, kanser veya çevresi tarafından üretilen, kanserli hastalarda kandanda veya diğer vücut sıvılarından ölçülebilen hormon, enzim, hücre membran antijenleri, onkogenler gibi farklı moleküler yapılara sahip kimyasal maddelerdir.

Klinik olarak ideal bir tümör belirteci, belli bir kanser tipine spesifik ve erken evrede veya tarama sırasında küçük bir tümörü dahi belirleyebilecek duyarlılıkta olmalıdır. Özetle, tanısal özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olmalıdır.¹⁰

İdeal tümör belirteci nitelikleri aşağıda sıralanmıştır:⁷⁵

- ✓ Fizyolojik veya benign olgularda saptanmamalıdır.
- ✓ Seviyeleri tümör yükü ile ilişkili olmalıdır.
- ✓ Prediktif ve prognostik yararı bilinmelidir.

- ✓ Yarılanma ömrü kısa olmalı, aynı zamanda sık ve seri izlem için kullanılabilirdir.
- ✓ Ucuz olmalı ve kolay uygulanmalıdır.
- ✓ Örnek alımı kolay olmalıdır.

Tümör belirteçlerinin kullanım alanları aşağıdaki gibi sıralanabilir: ⁷⁶⁻⁷⁸

- ✓ Tarama ve tanıda
- ✓ Tümör evresinin belirlenmesinde
- ✓ Hastalık seyrinin belirteci olarak
- ✓ Tedavi başarısının değerlendirilmesinde
- ✓ Kanser remisyona veya rekürrensine saptanması
- ✓ Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- ✓ İmmünoterapi yönünün belirlenmesi

İlk olarak Bast ve ark.⁷⁹, tarafından gündeme gelen ve epitelyal over kanserlerinin tümör belirteci olan CA 125 için sınır değeri, 35 U/ml olarak kabul edilmektedir.⁸⁰⁻⁸⁴ Bu belirtecin over kanserinin yanı sıra, hamilelik menstrüel siklus ve endometriozis gibi pek çok benign nedenlerden ötürü yükselmesine karşın, alternatif sayılabilecek biyobelirteçlerin hiçbirinin sensitivite ve spesifitesi CA 125'e üstün bulunamamıştır.⁸

2.6.2. Over Kanseri Taraması İçin TVUSG Kullanımı

Over ve tüplerden kaynaklanan kitleleri saptayan TVUSG tekniğinin, benign/malign ayrımı konusunda güvenilirliğinin kısıtlı olmasından ötürü, erken evre over kanseri teşhisinde kullanımının sınırlı olduğu belirtilmiştir.⁸⁵

2.7. Over Kanseri Tanı

Kadın kanserleri içinde erken tanısının en güçlü olduğu kanser türü, over kanseridir. Over kanserinin erken evre belirtileri, hastalığa özgü bir karakter sergilemez. Bu nedenle

tanıda gecikmeler yaşanmakta ve hasta, tanı esnasında ileri evre hastalıkla karşı karşıya kalmaktadır.⁷⁴

2.7.1. Fizik Muayene

Over kanseri tanısında yaygın olarak kullanılan pelvik ve vajinal muayenede, ele gelen kitlelerin varlığı şüphe uyandırmalı, ileri tetkik yöntemlerine başvurulmalıdır.⁷⁴

2.7.2. Laboratuvar Bulguları

Biyokimyasal değerlerin bir kısmında ve rutin tam kan sayımında karakteristik değişiklikler saptanabilmekte olup, bazı over kanserli hastaların tam kan sayımında trombositoz saptanabilmektedir.⁸⁶

Epitelyal over kanserinin yanı sıra, kanser dışı olgularda da düzeyi artan CA 125, tайдan ziyade hastalığın takibi ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır.⁸⁷ Over kanserli kadınlarda CA 125'e benzer sayılabilecek bir marker olan insan epididimal proteini (HE4) için literatürde birçok çalışma mevcuttur.⁸⁸

2.7.3. Görüntüleme

Overlerden, tüplerden ve pelvikten kaynaklanan kitlelerin değerlendirilmesinde kullanışlı sayılabilecek yöntem, TVUSG yöntemidir. Kitle pelvisle sınırlı değilse, ileri görüntüleme teknikleri gerekebilmekte ve bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) pozitron emission tomography (PET) bu amaçla kullanılabilir.⁷⁴

2.7.4. Parasentez

Karın içinden sıvı alma işlemine parasentez adı verilmektedir. Periton sıvısı olan hastalara, karında kist ve tümörü olan hastalara uygulanmaktadır.⁷⁴

2.8. Epitelyal Over Kanserinde Evreleme

Over kanserinde, tümörün yayılımı ve histolojik tipi bakımından evreleme, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) evrelemesi ile yapılmaktadır.

Evrelemede amaç, üst düzey sitoredüksiyon sağlanarak sağ kalım süresini uzatabilmektir.⁸⁹

Tablo 2.3. FIGO Over Kanseri Evrelemesi

Evre 1: Tümör Overe Sınırlı
1A Tümör tek overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkantı sıvısı negatif
1B Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkantı sıvısı negatif
1C Tümör tek veya her iki overde sınırlı fakat
1C1 Cerrahi sırasında kapsül rüptürü
1C2 Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör
1C3 Asit veya yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği
Evre 2: Pelvik Yayılım ya da Primer Peritoneal Kanser
2A Uterus ve/veya tubalara yayılım
2B Diğer pelvik dokuların tutulumu
Evre 3: Pelvis Dışı Yayılım; peritoneal implant, retroperitondaki lenf nodlarının tutulumu
3A Pelvis dışı mikroskobik yayılım veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3A1 Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3A1(i) Metastaz ≤ 10 mm
3A1(ii) Metastaz > 10 mm
3A2 Mikroskobik pelvis dışı yayılım, \pm retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3B Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım ≤ 2 cm, \pm retroperitoneal lenf nodu tutulumu. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil
3C Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım > 2 cm, \pm retroperitoneal lenf nodu tutulumu. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil
Evre 4: Peritoneal metastaz dışı uzak yayılım
4A Pozitif plevral efüzyon
4B Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı, abdomen dışı organlara yayılım. İnguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil.

2.9. Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Over kanseri tedavi şekilleri, hastalık evresine göre farklılık göstermektedir. Over kanserinin ilk tedavi yöntemi, cerrahi tedavidir. Daha kapsamlı bir ifadeyle, bu kanser türü için uygulanan standart tedavi yöntemi; primer sitoredüksiyonu takiben adjuvan kemoterapi, yöntemidir ve bu yöntem genellikle erken evre hastalığı olan kadınlar için uygulanmaktadır. Geç evrede ve hastalık seyri kötü olan, başlangıçta cerrahi şansı olmayan kadınlar için NAKT takiben interval sitoredüktif cerrahi, tercih edilen ilk tedavi yöntemi olmaktadır. Sitoredüktif cerrahi, ilk olarak 1934 yılında Meigs tarafından gündeme getirilmiş olup, tümör küçültücü cerrahi olarak da bilinmektedir.⁹⁰

Sitoredüksiyonun uygulanma şekli ve zamanına bağlı olarak farklı terminolojiler kullanılmakta olup, bunlardan ilki olan komplet sitoredüksiyon, gross olarak gözle görülebilen hiçbir tümör dokusunun kalmadığı sitoredüksiyondur. Optimal sitoredüksiyon, rezidüel dokudaki maksimum tümör çapının ≤ 1 cm olduğu sitoredüksiyondur ve son olarak suboptimal sitoredüksiyon ise, rezidüel dokudaki maksimum tümör çapının > 1 cm olduğu sitoredüksiyonu ifade etmektedir.¹⁸

Sitoredüktif cerrahi, Griffiths tarafından yayınlanan tek merkezli çalışmada evre 2 ve 3 olan 102 over kanserli hastada incelenmiş ve rezidüel tümör kitlesi ile sağkalım arasında ters orantı olduğu ifade edilmiş olup, aynı çalışmada rezidüel tümörün 1,6 cm'den küçük olması gerektiği ifade edilmiştir.⁹¹ Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) çalışmalarında, evre III epitelyal over kanserli 349 hastanın kayıtlarını incelemişler ve 1 cm'den küçük rezidü tümör bırakılması durumunda belirgin sağkalım artışı olduğunu ifade etmişlerdir.^{92,93}

Bristow ve ark. 2002 yılında evre 3 ve 4 over kanserli 6885 hastanın dahil edildiği bir metaanaliz çalışması yapmışlardır. Komplet sitoredüksiyon yapılan hasta sayısındaki her %10'luk dilimin ortalama sağkalımda %5,5 artışa neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁹⁴

Günümüzde optimal sitoredüksiyon sınırı 1 cm olarak belirlenmiştir, ancak amaç gözle görülebilen tümör dokusunun tamamının rezeksiyonu olmalıdır ve optimal sitoredüksiyon ile temel hedef, kemoterapinin etkinliğini arttırmaktır. Cerrahi öncesi çok yüksek CA 125 düzeyi, preoperatif görüntüleme abdomen dışı veya retroperitoneal büyük tümör dokusunun varlığı, barsak ve karaciğer parankimi tutulumu, asit varlığı ve hastanın genel performansının düşüklüğü sitoredüksiyonun başarı ve etkinliğini kısıtlayabilen faktörlerdendir.²⁰⁻²²

2.9.1. Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Erken evre over kanserlerinde uygulanan ilk ve standart tedavi yöntemi, cerrahi yöntemidir. Bu standart tedavi yöntemini, primer sitoredüksiyonu takiben adjuvan kemoterapi oluşturmaktadır. Yalnızca overle sınırlı kitlesi bulunan hastalar için uygulanan teknikleri; total abdominal histerektomi (TAH), BSO, bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omentektomi, intraperitoneal yıkama sitolojisi ve peritoneal biyopsiler oluşturmaktadır.^{74,95}

2.9.2. İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Over kanserinin erken evre belirtileri, hastalığa özgü bir karakter sergilememektedir. Bu nedenle tanıda gecikmeler yaşanmakta ve çoğu hasta, tanı esnasında ileri evre (stage3-4) hastalıkla karşı karşıya kalmaktadır. Böyle bir durumda, hastalara uygulanacak ilk tedavi seçeneğini, NAKT'ı takiben interval sitoredüktif cerrahi yöntemi oluşturmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), medikal kondisyonu düşük veya optimal sitoredüksiyonun mümkün olamayacağı düşünülen hastalarda, kesin cerrahi öncesinde hastaya uygulanan kemoterapi işlemidir.⁹⁶

Thrall ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, NAKT ile primer sitoredüksiyon karşılaştırılmıştır.⁹⁷ NAKT'da daha az ostomi, daha az barsak rezeksiyonu ve daha az peri-postoperatif komplikasyonla karşılaşmıştır. Ancak her iki grup arasında genel sağkalım açısından fark olmadığı belirtilmiştir.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından yapılan çalışmada, Thrall ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olarak NAKT'da komplikasyon ve perioperatif morbidite daha az bulunmuştur. EORTC, optimal sitoredüksiyon yapılabilme oranının NAKT alanlarda daha fazla olduğunu ve genel sağkalım açısından ise fark olmadığını belirtmiştir.⁹⁸

NAKT uygulanacak hasta grubu kriterlerinin, neler olduğu konusunun net olmamasının yanında, jinekolog onkologlar; genellikle yaşlı, performans skoru kötü ve bulky metastazları nedeniyle optimal sitoredüksiyonun yapılmasının güç olduğu ya da farklı bir deyişle başlangıçta cerrahi müdahale şansı olmayan ileri evre over kanserli hastaları NAKT protokollerine yönlendirmektedirler.

NAKT'a yanıt veren, cerrahi şans elde eden hastalar için, interval sitoredüksiyon yöntemi uygulanır.

İnterval sitoredüksiyon, ilk cerrahide suboptimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda veya tanı anında optimal sitoredüktif cerrahinin yapılamayacağı durumlarda neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan sitoredüksiyonu ifade etmekte olup¹⁸, interval cerrahinin zamanlaması konusunda net bir fikir birliği olmamakla beraber, literatürde interval cerrahiden önce kaç siklus NAKT verileceğine dair kuvvetli kanıtlar bulunmamaktadır.⁹⁹

2.10. Epitelyal Over Kanserinde Prognostik Faktörler

Hastalığın seyrini belirleyen, tedavi şeklinin planlanmasını ve tedavi sonrası hastaların sağ kalım sürelerini etkileyen faktörlere, prognostik faktörler adı verilmektedir. Epitelyal over kanserinde, prognostik faktörlerin en başında hastalığın evresi daha sonra ise tümör hücrelerinin, köken aldığı hücrelere benzediği durumlar, interval sitoredüksiyon öncesi küçük tümör hacmi, primer sitoredüksiyon sonrası küçük rezidüel tümör hacmi, asit yokluğu, patolojik, biyolojik ve klinik faktörler gelmektedir.¹⁰⁰⁻¹⁰⁷

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız, 2011 ve 2021 yılları arasında epitelyal seröz over kanseri nedeniyle Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tedavi gören hastaların kayıtları retrospektif olarak taranarak yapılmıştır.

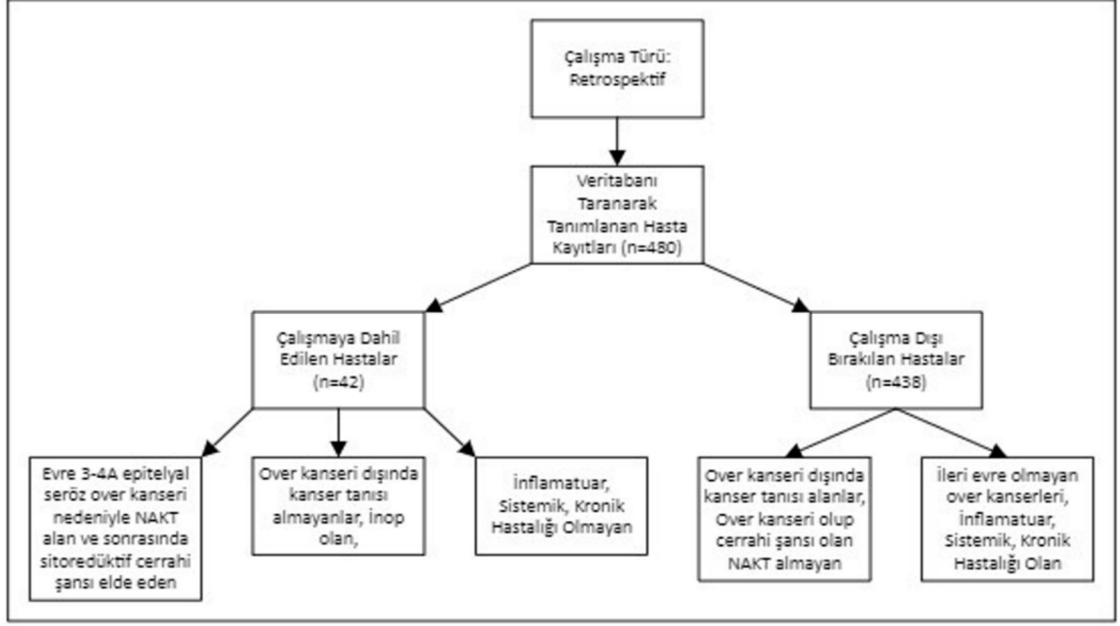
Çalışmaya; 30-75 yaş aralığında, evre 3-4A epitelyal seröz over kanseri nedeniyle NAKT alanlar ve sonrasında sitoredüktif cerrahi şansı elde edenler, over kanseri dışında kanser tanısı almayanlar, inflamatuvar, sistemik ve kronik bir hastalığı olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Over kanseri dışında kanser tanısı alanlar, over kanseri olup başlangıçta cerrahi şansı olduğu için neoadjuvan kemoterapi almayanlar, ileri evre olmayan over kanserleri, inflamatuvar, sistemik ve kronik bir hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Belirtilen tarihler arasında over kanseri tanılı 480 hasta retrospektif olarak incelenmiş olup, çalışma kriterlerine uyan toplam 42 adet ileri evre epitelyal seröz over kanserli hastanın kayıtları ameliyat, patoloji ve laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir.

Şekil 3.1’de materyal ve metot akış diyagramı gösterilmiştir.

Bu çalışma için etik kurul izni, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı (Ek-3).



Şekil 3.1. Materyal ve Metot Akış Diyagramı

3.1. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM “SPSS 20.0 for Windows” (SPSS Inc., IL, ABD) istatistik analiz programı ile yapıldı.

Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi ve Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı.

İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda bağımsız t-testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı.

İki bağımlı grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda bağımlı örneklerde t testi, sağlanmadığı durumda Wilcoxon testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki 2x2’lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher’s Exact testi kullanılarak yapıldı.

Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Ayrıca cut-off belirlemek için Youden-İndex kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızın popülasyonunu; başlangıçta cerrahi şansı bulunmayan, NAKT alan ve sonrasında cerrahi şansı elde eden, evre 3-4A epitelyal seröz over kanserli 42 hasta oluşturmaktaydı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı, 40-75 yıl aralığında olup ortalama yaş 58 \pm 10 olarak bulundu. Premenopozal hasta sayısı, 7 (%16.7), postmenopozal hasta sayısı ise 35 (%83.3) olarak saptandı.

Hastaların aldığı NAKT kür sayısı 3-9 arasında değişmekteydi. Hastaların %61.9'unun 6 kür NAKT almış olduğu, ortanca (medyan) NAKT kür sayısının da 6 olduğu saptandı.

NAKT tamamlandıktan sonra hastaların %69'una optimal sitoredüktif cerrahi, hastaların %31'ine ise suboptimal sitoredüktif cerrahi uygulandığı saptandı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hastaların NAKT kür sayısı ve cerrahi türü

		Hasta Sayısı (n)	Hasta Sayısı %
Nakt Kür Sayısı	3	4	9.5
	4	8	19.0
	5	2	4.8
	6	26	61.9
	7	1	2.4
	9	1	2.4
Cerrahi Türü	Optimal	29	69.0
	Suboptimal	13	31.0
Menopozal Dönem	Premenopozal	7	16.7
	Postmenopozal	35	83.3

Optimal cerrahi olanların ortalama yaşı 57 iken, suboptimal cerrahi uygulananların ortalama yaşı 61 idi. Uygulanan cerrahi tür ile hastaların yaşı kıyaslandığında, istatistiki açıdan farklılık olmadığı gözlemlendi($p=0.185$). Ayrıca optimal cerrahi geçiren hastaların 7'si (%24.1) premenopozal, 22'si (%75.9) postmenopozal dönemde iken, suboptimal

cerrahi geçiren hastaların 13'ü (%100) postmenopozal dönemde idi. İstatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktu($p=0.079$).

Hastaların tanı anındaki ve NAKT tamamlandıktan sonra preoperatif CA-125 düzeylerinin kayıtları incelendi. Hastaların tanı anındaki CA-125 düzeyi minimum 58.8 U/ml, maksimum 15926.0 U/ml ve ortanca değer 1240.9 U/ml olarak saptandı.

Hastaların NAKT tamamlandıktan sonra preoperatif CA-125 düzeyleri ise minimum 5.9 U/ml, maksimum 1231.4 U/ml ve ortanca değer 26.0 U/ml olarak saptandı.

Hastalar cerrahi türüne göre gruplandırıldığında, NAKT sonrası optimal ve suboptimal cerrahi geçiren hastaların tanı anındaki CA-125 düzeyleri, NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeylerinden istatistiki açıdan anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.001$, $p=0.001$ sırasıyla). Ayrıca suboptimal cerrahi geçiren hastaların tanı anındaki ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeyleri, optimal cerrahi geçiren hastaların CA-125 düzeylerinden istatistiki açıdan anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.031$, $p<0.0001$ sırasıyla) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Cerrahi türüne göre gruplandırılan hastaların tanı anındaki ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeyleri

	Cerrahi Türü										
	Optimal					Suboptimal					P*
	Ort.	St.D	Medyan	Min.	Max.	Ort.	St.D	Medyan	Min.	Max.	
Tanı Anındaki Ca-125	1920.7	2274.3	908.6	58.8	9336.0	4876.7	5153.2	3531.7	251.2	15926.0	0.031
Nakt Sonrası Preoperatif Ca-125	51.1	149.7	17.9	5.9	822.6	230.8	352.3	61.8	26.8	1231.4	<0.001

P** <0.001 0.001

P* Mann Whitney-U testi yapılmıştır. Veriler medyan (min,max) şeklinde verilmiştir.

P** bağımsız t testi yapılmıştır. Veriler ortalama standart sapma olarak verilmiştir.

Hastalar menopozal dönemlerine göre gruplandırıldığında, premenopozal ve postmenopozal tanı anındaki CA-125 düzeyleri, NAKT sonrası CA-125 düzeylerinden istatistiki açıdan anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.018$, $p<0.001$ sırasıyla). Ayrıca

premenopozal dönemdeki hastaların tanı anındaki ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeyleri, postmenopozal dönemdeki hastaların CA-125 düzeylerinden yüksekti ancak istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p=0.082$, $p=0.066$ sırasıyla) (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Menopozal dönemlerine göre gruplandırılan hastaların, tanı anındaki ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeyleri

	Menopozal Dönem										P*
	Premenopozal					Postmenopozal					
	Ort.	St.D	Medyan	Min.	Max.	Ort.	St.D	Medyan	Min.	Max.	
Tanı Anındaki Ca-125	4191.4	3041.0	3850.5	404.7	9336.0	2564.5	3721.9	1134.2	58.8	15926.0	0.082
Nakt Sonrası Preoperatif Ca-125	158.8	293.9	45.1	18.7	822.6	96.3	234.3	20.0	5.9	1231.4	0.066

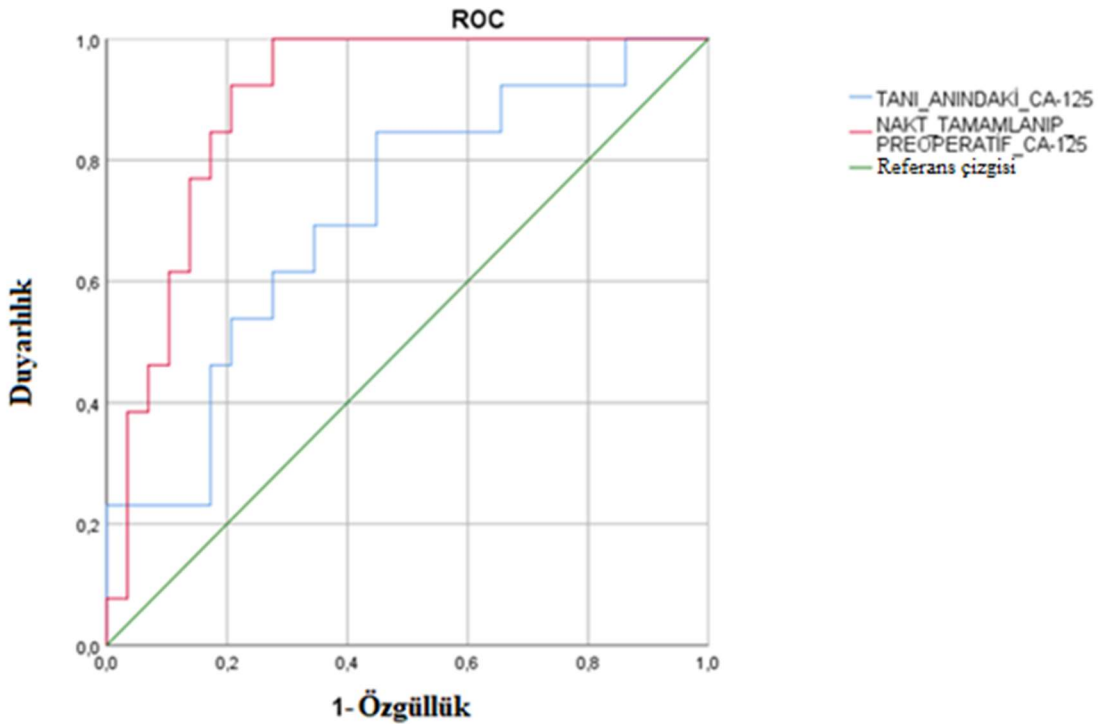
P** 0.018

<0.001

P* Mann Whitney-U testi yapılmıştır. Veriler medyan (min,max) şeklinde verilmiştir.

P** bağımsız t testi yapılmıştır. Veriler ortalama standart sapma olarak verilmiştir.

Hastaların, tanı anındaki ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeylerine ait ROC eğrisi Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Evre 3-4A epitelyal seröz over kanserli hastaların tanı anındaki ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeylerine ait ROC eğrileri

Kesme değeri 1070.7 U/ml olarak alındığında, evre 3-4A epitelyal seröz over kanserli hastaların tanı anındaki CA-125 düzeylerinin, operasyon olma şansı olanları olmayanlardan ayırmadaki duyarlılığı %84.6, özgüllüğü %55.2 olarak bulundu (AUC=0.711, p=0.031, 95% güven aralığı 0.54-0.88). Ayrıca kesme değeri 26 U/ml olarak alındığında, hastaların NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeylerinin, optimal cerrahi olacaklarla, suboptimal cerrahi olacakları ayırt etmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %72.4 olarak bulundu (AUC=0.897, p<0.0001, 95% güven aralığı 0.80-0.99).



5. TARTIŞMA

Kanser, DNA’da meydana gelen mutasyonlar sonucu, tek bir hücrenin kontrolsüz büyüüp çoğalması ile gelişen genetik bir hastalıktır. Mutasyona uğramış genler, kanserin davranışlarını bütün boyutlarıyla yönetebilmektedir. Mutant genlerden köken alan yoldan çıkarıcı sinyaller, bütün hücre boyunca yayılıp hücrenin hayatta kalmasını, hızla çoğalmasını, hareket edebilmesini, kan damarlarını ele geçirmesini ve kendisine gereken oksijeni çekmesini sağlayarak kanseri ayakta tutabilmektedir. Genlerce belirlenen bu basamaklar, vücudun aslında normal koşullarda kullandığı iletim yollarının çarpıtılmış biçimidir. Örneğin kanser hücrelerince etkinleştirilen hareketlilik genleri, özünde normal hücrelerin vücut içinde ilerlemeye gereksinim duyduklarında (bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon bölgesine göçü gibi) yararlandıkları genlerin ta kendisidir. Tümör anjiyogenez sürecinde izlenen yol ise, yara onarımında veya menstrual döngü sonrası uterus onarımında (fizyolojik anjiyogenez) devreye giren damar gelişimi için izlenen yolların ta kendisidir. Kanserın yaşamı, vücudun yaşamının farklı bir tekrarı, varlığı ise kendi varlığımızın çarpık bir ayna görüntüsüdür.^{45,47,108}

Jinekolojik kanserler arasında yer alan over kanseri, sinsi ve en agresif seyirli kanser türü olması sebebiyle dikkatleri çekmektedir.

Epitelyum hücrelerinden kaynaklanan tümörler, over kanserinin yaklaşık %90’ını oluşturmaktadır³ ve seröz epitelyal over kanseri, epitelyal over kanserleri içerisinde en sık karşılaşılan alt grubu temsil etmektedir.⁴⁻⁶

Over kanserinin, kendine özgü semptomu olmaması, etkin bir tarama testinin bulunmaması nedenlerinden ötürü, hastaların çoğu ileri evrelerde tanı almaktadır.⁷⁻⁹

Over kanserinin belirteci olarak kabul edilen CA-125, günümüzde hala bu hastalığın takibinde, tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

CA 125, over kanserinin yanı sıra, kanser dışı olgularda da yükselebilmektedir. Buna karşın, alternatifi sayılabilecek biyobelirteçlerin hiçbirinin sensitivite ve spesifitesi CA 125'e üstün bulunamamıştır.⁸

Over kanserinde birincil tedavi yöntemi, primer cerrahiyi takiben adjuvan kemoterapi yöntemidir fakat hastalar genellikle geç evrelerde tanı alabilmektedir. Bu sebeple de ileri evre hastalığı olanlar, başlangıçta cerrahi yapılamayacak büyüklükte tümör hacmine sahip olabilmektedirler. Bazı hastalar ise yaşa bağlı morbiditeleri nedeniyle cerrahi şansını kaybedebilmektedir. Bu aşamada, NAKT sonrası interval sitoredüktif cerrahi, başlangıçta cerrahi şansı olmayan hastalar için tercih edilen ilk tedavi yöntemi olabilmektedir.

NAKT, sitoredüksiyon öncesinde hastaya uygulanan ve tüm vücut üzerinde etkili olan bir tedavi yöntemidir. NAKT'ın hastalara uygulanma amacı, ameliyat esnasında olası komplikasyonları önleyerek cerrahi ile maksimal düzeyde tümör hacmini azaltmayı sağlamaktır.^{13,14}

İnterval cerrahinin zamanlaması konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ayrıca literatürde interval cerrahiden önce kaç siklus NAKT verileceğine dair net bir bilgi yoktur.⁹⁹

Çalışmamızda, ileri evre epitelyal over kanserli hastaların interval sitoredüktif cerrahi ile optimal cerrahi şansı kazanma olasılığını tahmin etmek için NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeylerinin kullanımı inceledik, başka bir ifade ile, amacımız doğrultusunda hastaların cerrahi şansı elde etmelerini belirlemede CA-125 düzeyleri için bir cut off değeri belirledik ve kemoterapik etkinliğe bağlı olarak interval cerrahi öncesi NAKT siklus yeterliliğini inceledik.

Bu çalışmada, 42 adet epitelyal seröz over kanserli hastanın aldığı NAKT kür sayısı, tanı anındaki CA-125 düzeyleri, NAKT tamamladıktan sonra preoperatif CA-125

düzeyleri, NAKT sonrası kazandıkları interval sitoredüktif cerrahi tipi, yaşları ve menopozal dönemleri incelendi.

Çalışmamızda hastaların interval sitoredüktif cerrahi öncesi almış olduğu NAKT kür sayısı değişkenlik göstermekte olup, alınan NAKT kür sayısı en az 3, en fazla 9 kürden oluşmaktaydı. Hastaların %61.9'unun 6 kür NAKT almış olduğu, ortalama NAKT kür sayısının 5.38, ortanca (medyan) NAKT kür sayısının ise 6 olduğu bulundu. Bu bulgular, interval sitoredüktif cerrahi öncesi NAKT siklus yeterliliğinin, 5-6 kürden oluşan bir NAKT uygulaması olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Yapılan benzer çalışmalarda, interval sitoredüktif cerrahinin kemoterapiye yanıt veren veya stabil hastalığı olan kadınlar için 3 ila 6 kür NAKT kür uygulamasından sonra yapılması gerektiği belirtilmektedir.^{109,110}

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki CA-125 düzeyi min. 58.8 U/ml, max. 15926.0 U/ml ve medyan 1240.9 U/ml olarak bulundu. Hastaların NAKT tamamlandıktan sonra preoperatif CA-125 düzeyleri ise min. 5.9 U/ml, max. 1231.4 U/ml ve medyan 26.0 U/ml olarak bulundu. Bu bulgular, NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeylerinde, tanı anındaki CA-125 düzeylerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğunu göstermektedir. NAKT sonrası CA-125 düzeyindeki bu anlamlı düşüş, tedaviye verilen yanıtı, toplam tümör yükünün verilen NAKT etkinliğine bağlı olarak azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

Medyan NAKT siklus sayısı 3 olan benzer bir çalışmada, tanı anındaki medyan CA-125 değeri 1749 U/ml ve preoperatif medyan CA-125 değeri ise 161 U/ml olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada CA-125 düzeylerinde %90'lık bir düşüş olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise %97'lik bir düşüş hesaplanmıştır.¹¹¹

Bu bulgular; 6 kürden oluşan bir NAKT uygulamasının, CA-125 düzeylerini, 3 küre kıyasla daha yüksek oranda düşürdüğünü göstermektedir ve 6 kürden oluşan bir NAKT uygulamasının daha etkin bir uygulama olabileceğini düşündürmektedir.

İlk kez 1983 yılında, epitelyal over kanserlerinde bir biyobelirteç olarak tanımlanan CA-125, tanıdan ziyade over kanserinin takibinde kullanılmaktadır.⁷⁹

NAKT'dan sonra tedaviye yanıtı belirlemek için günümüzde CA-125'den başka güvenilir bir biyobelirteç bulunmamaktadır.¹¹²

Çalışmamızda, NAKT sonrası optimal sitoredüktif cerrahi kazanmış hasta sayısı 29, suboptimal sitoredüktif cerrahi kazanmış hasta sayısı 13 olarak bulundu. Bu bulgu NAKT tedavi protokolünün, optimal sitoredüksiyona ulaşma oranını artırabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda, optimal sitoredüktif cerrahi kazanmış hastaların tanı anındaki CA-125 değerlerinin ortalaması 1920.7 U/ml, medyan değeri 908.6U/ml, NAKT tamamlandıktan sonra preoperatif CA-125 değerlerinin ortalaması 51.1 U/ml, medyan değeri 17.9 U/ml olarak bulundu. Buna göre CA-125 değerlerindeki azalış %98 olarak bulundu.

Yapılan benzer çalışmada, optimal sitoredüktif cerrahi kazanmış hastaların tanı anındaki CA-125 değerlerinin medyan değeri 1006 IU/ml, NAKT sonrası preoperatif CA-125 değerlerinin medyan değeri 36 IU/ml bulunmuştur. Buna göre CA-125 değerlerindeki azalış %96 olarak kaydedilmiştir.¹¹³

Çalışmamızda NAKT sonrası optimal sitoredüktif cerrahi şansı elde etmiş hastaların yanı sıra suboptimal sitoredüktif cerrahi şansı elde etmiş hastaların bulunması NAKT'ın etkisinin sınırlı olduğunu, suboptimal sitoredüktif cerrahi kazananların CA-125 düzeylerinin yüksek olması tümöral yüklerinin optimal sitoredüktif cerrahi kazanan gruba

göre daha çok olduğunu ve bu yükten dolayı NAKT'in tüm tümöral alana ulaşamadığını düşündürmektedir.

NAKT sonrası preoperatif CA-125 değerlerinin, komplet veya optimal sitoredüksiyonu tahmin etme rolü karmaşıktır.¹¹³

Yapılan bir çalışmada, cut-off değeri 500 U/ml olarak alındığında, preoperatif CA-125 düzeylerinin interval sitoredüktif cerrahiyi tahmin etmedeki duyarlılığı %78.5 özgüllüğü ise %89.6 olarak bulunmuştur.¹¹⁴

Başka bir çalışmada ise cut-off değeri 500 U/ml alındığında, preoperatif CA-125 düzeylerinin optimal sitoredüktif cerrahiyi tahmin etmedeki duyarlılığı %68.9, özgüllüğü ise %63.2 olarak bulunmuştur ve cut off değeri 500 U/ml alındığında sitoredüktif cerrahiyi tahmin etme gücünün yetersiz olduğu bildirilmiştir.¹¹⁵

Rodriguez ve ark.'nın¹¹¹ yapmış olduğu çalışmada ise 100 U/ml'den düşük preoperatif CA-125 seviyelerinin optimal sitoredüksiyondan ziyade komplet sitoredüksiyonun öngörücüsü olabileceği bildirilmiştir.

Buna karşılık Furukawa ve ark.'ı¹¹⁶ NAKT sonrası preoperatif CA-125 seviyelerinin 100 U/ml ve altında olan hastalarda ameliyat esnasında sıklıkla periton yayılımı bulduklarını ve peritona yayılımı olan hastalarda komplet rezeksiyonunun zor olabileceğini belirtmişlerdir. Bundan dolayı da 20 U/ml'den düşük preoperatif CA-125 seviyelerinin komplet sitoredüktif cerrahiyi öngörebileceğini ileriye sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda ise ROC analizi sonucu, hastaların tanı anındaki CA-125 ve NAKT tamamlandıktan sonra preoperatif CA-125 düzeylerinin ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değerleri sırasıyla, 0.71 ve 0.89 olarak bulundu. Tanı anındaki CA-125'e ait cut-off değeri 1070.7 U/ml olarak alındığında, duyarlılık %84.6 özgüllük %55.2 ve NAKT tamamlandıktan sonra preoperatif CA-125'e ait eşik değer 26.0 U/ml olarak alındığında, duyarlılık %100 özgüllük ise %72.4 olarak bulundu.

Bu bulgular CA-125 seviyelerinin tanı anında da cerrahi öngörebilecek potansiyele sahip olduğu fakat tanı anındaki CA-125 seviyelerine kıyasla NAKT tamamlandıktan sonra preoperatif CA-125 seviyelerinin cerrahi öngörme gücünün çok daha yüksek bir potansiyel taşıdığı şeklinde yorumlanabilir.

Ayrıca bulgularımız, başlangıçta cerrahi şansı bulunmayan ileri evre epitelyal seröz over kanserli hastalarda 26 U/ml ve altındaki NAKT sonrası preoperatif CA-125 seviyelerinin, optimal sitoredüktif cerrahi öngörebileceğini, başka bir ifade ile, hastaların optimal sitoredüktif cerrahi şansı elde edebilmeleri için olması gereken CA-125 düzeylerinin 26 U/ml ve altındaki değerler olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, tek bir merkezde yürütülen geriye dönük bir çalışma olması nedeniyle, örneklem boyutunun az olması ve hastane kayıt sisteminde, taranan hastalara ait dosyalarda, eksik kayıt tutanakları olması sınırlılıklarını içerse de, başlangıçta cerrahi şansı olmayan ileri evre epitelyal seröz over kanseri için, NAKT alan kadınların kemoterapi sonrası elde ettikleri cerrahi sonuçlarla, hem CA-125 seviyelerindeki yüzdeler düşüş hem de tanı anı ve NAKT sonrası preoperatif CA-125 düzeyleri ilişkilendirme yeteneği dahil olmak üzere, çalışmamızın birçok güçlü yönü vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; çalışmamızın bulguları, başlangıçta cerrahi şansı olmayan ileri evre epitelyal seröz over kanserli hastaların optimal sitoredüktif cerrahi şansı elde edebilmeleri için, 5-6 kür NAKT sonrası CA-125 düzeylerinin ≤ 26 U/ml olması gerektiğini göstermektedir.

Başlangıçta cerrahi şansı olmayan ileri evre epitelyal over kanserli hastalarda NAKT sonrası preoperatif CA-125, kemoterapik etkinliğe bağlı olarak tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek ve interval sitoredüktif cerrahi için rezektabiliteyi belirlemek amaçlı kullanılabilir.

NAKT yeterli tümör küçülmesine neden olabilir ve optimal sitoredüktif cerrahinin fizibilitesini etkili bir şekilde artırabilir.

Bu çalışmanın çok merkezli olarak prospektif türde ve daha geniş bir örneklem boyutuyla yapılması çok daha kapsamlı sonuçları beraberinde getirebilir.

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2000, 50: 7-33.
2. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2001, 73-79.
3. Lacey JV, Sherman M. E. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female reproductive Tract, '2nd Ed., Churchill Livingstone Elsevier; Oxford 2009. 601 p.
4. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2012, 119 Suppl 2: S118-29.
5. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2007, 31(2):161-9.
6. Salvador S, Gilks B, Kobel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *International Journal of Gynecology Cancer*, 2009, 19(1):58-64.
7. Bast RC, Jr., Badgwell D, Lu Z et al. New tumor markers: CA 125 and beyond. *International journal of gynecological cancer. Official Journal of The International Gynecological Cancer Society*, 2005, 15 Suppl 3:274-81.
8. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *MCP*, 2004, 3:355-66.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA*, 2011, 61:69-90.

10. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry: Palme yayıncılık, 2005
11. Kabawa SE, Bast RC, Jr., Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of acoelomic-epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *International Journal of Gynecological Pathology*, 1983, 2: 275-285.
12. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V ve ark. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 2000, 77:227-31.
13. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *NEJM*, 2010, 363(10):943-53.
14. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(8):CD005343.
15. Van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *European Journal of Cancer*, 2013, 49(15):3191-201.
16. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD007565.

17. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2014, 124(1):1-5.
18. Özdeş Kurtoğlu E. Over Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 2016, 9.1: 9-14.
19. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 2011, 47 Suppl 3: S88-92.
20. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(4):384-9.
21. Tamussino KF, Lim PC, Webb MJ, Lee RA, Lesnick TG. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 2001, 80(1):79-84.
22. Salani R, Axtell A, Gerardi M, Holschneider C, Bristow RE. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 2008, 108(2):271-5.
23. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA*, 2013, 63:11-30.
24. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-istatistikleri.html>
25. SJ B. Berek and Novak's Gynecology, 2007.
26. Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F, Jacques S, Malone J, Munkarah AR. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2003, 189:1120-7.

27. Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, Wu TC, Shih Ie M. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2008, 198:351-6.
28. 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*, 2008, 11(3-4):301-21.
29. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. *Cancer Res*, 1977, 37(8 Pt 1):2578-82.
30. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *American Journal of Epidemiology*, 2010, 171(1):45-53.
31. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer*, 2011, 105(9):1436-42.
32. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 2009, 10(1-2):67-81.
33. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 2003, 104(2):228-32.
34. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, Klapper J, Vergona R, Wheeler JE, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*, 2000, 11(2):111-7.

35. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *British Journal of Cancer*, 2001, 84(5):714-21.
36. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women a population-based study in Finland. *Gynecologic Oncology*, 2006, 103(1):207-11.
37. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American Journal of Epidemiology*, 2002, 155(3):217-24.
38. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 2004, 103(4):785-94.
39. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstetrics & Gynecology*, 2004, 103(6):1194-203.
40. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncology*, 2012, 13(4):385-94.
41. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Archiv*, 2012;460(3):237-49.
42. Erzen M, Rakar S, Klancnik B, Syrjanen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecologic Oncology*, 2001, 83(1):100-8.

43. Steed H, Chapman W, Laframboise S. Endometriosis-associated ovarian cancer: a clinicopathologic review. *JOGC*, 2004, 26(8):709-15.
44. Simpson JL, Elias S: Gynecologic Cancer. In: Simpson JL, Elias S (eds). *Genetics in Obstetrics and Gynecology*, 3rd Ed., Saunders, Philadelphia, USA, 2003;211-242.
45. Kinzler KW, Vogelstein B: Introduction. In: Kinzler KW, Vogelstein B (eds). *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, USA, 2002; 3-6.
46. Firth HV, Hurst JA: Cancer (Chapter 4). In Firth HV, Hurst JA (eds). *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*, Oxford University Press Inc., New York, USA, 2005; 425-488.
47. Whang J-D, Lee J-H. Molecular Genetics of Gynecologic Cancer. *JKMS*, 1997, 12:383-389.
48. Ramus SJ, Gayther SA, The Contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Molecular Oncology*, 2009; 3:138-158.
49. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 2009, 113:957-966.
50. Dubeau L, Ovarian Cancer (Part 4 Cancer by Site Chapter 41). In: Kinzler KW, Vogelstein B (eds). *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, USA, 2002; 675-680.
51. Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res*, 2003,23(2C):1955-60.
52. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative

- reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 2008, 371(9609):303-14.
53. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstetrics & Gynecology*, 2007, 109(3):597-607.
 54. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res*, 2007;5(1):35-44.
 55. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril*. 2014;102(1):192-8 e3.
 56. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med*, 2009;4 Suppl 1: S17-30.
 57. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*, 2016, 387(10017):475-90.
 58. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker AV, Kwon JS, Lee CH, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *CAH&O*, 2012, 10(5):296-306.
 59. Dietl J, Marzusch K. Ovarian surface epithelium and human ovarian cancer. *Gynecology Obstetrics Invest*, 1993, 35(3):129-35.
 60. Marquez RT, Baggerly KA, Patterson AP, Liu J, Broaddus R, Frumovitz M, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(17):6116-26.

61. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Cotran RS. Robbins Basic Pathology: Philadelphia: Saunders; St. Louis: MD Consult LLC, cop., 2009:728-729.
62. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 2011, 331(6024):1565-70.
63. Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4⁺ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science*, 2014, 344(6184):641-5.
64. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, Magrini VJ, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature*, 2012, 482(7385):400-4.
65. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35 Suppl: S185-98.
66. Johnsen AK, Templeton DJ, Sy M, Harding CV. Deficiency of transporter for antigen presentation (TAP) in tumor cells allows evasion of immune surveillance and increases tumorigenesis. *Journal of Immunology*, 1999, 163(8):4224-31.
67. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*, 2015, 160(1-2):48-61.
68. Reichel J, Chadburn A, Rubinstein PG, Giulino-Roth L, Tam W, Liu Y, et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Blood*, 2015, 125(7):1061-72.
69. Amend SR, Pienta KJ. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget*, 2015, 6(12):9669-78.

70. Guo F, Wang Y, Liu J, Mok SC, Xue F, Zhang W. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. *Oncogene*, 2016, 35(7):816-26.
71. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 2014, 515(7528):568-71.
72. Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, Bamboat ZM, Ocuin LM, Obaid H, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nature Medicine*, 2011, 17(9):1094-100.
73. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*, 2015, 523(7559):231-5.
74. Uçkan, Hasan Hüseyin. "Epitelyal Over Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapinin Tümör Yayılımı Üzerine Etkisi." Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, Hacettepe Üniversitesi 2017.
75. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 2009, 30:1-8.
76. Moore RG, MacLaughlan S, Bast RC, Jr. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2010, 116:240-5.
77. Rosenthal AN, Menon U, Jacobs IJ. Screening for ovarian cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2006, 49:433-47.
78. Jacobs I. Genetic, biochemical, and multimodal approaches to screening for ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 1994, 55: S22-7.

79. Bast RC, Jr., Klug TL, St John E et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *The New England journal of medicine*, 1983, 309:883-7.
80. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Annals of internal medicine*, 1994, 121:124-32.
81. Bast RC, Jr., Siegal FP, Runowicz C et al. Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*, 1985, 22:115-20.
82. Soper JT, Hunter VJ, Daly L, Tanner M, Creasman WT, Bast RC, Jr. Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. *Obstetrics and gynecology*, 1990, 75:249-54.
83. Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human reproduction (Oxford, England)*, 1989, 4:1-12.
84. Moore RG, Brown AK, Miller MC et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecology Oncology*, 2008, 108:402-8.
85. Fishman DA, Cohen L, Blank SV, Shulman L, Singh D, Bozorgi K, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005, 192(4):1214-21; discussion 21-2.
86. Naina HV, Harris S. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *NEJM*, 2012, 366(19):1840; author reply
87. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev*. 1995, 21(3):215-45.

88. Zheng LE, Qu JY, He F. The diagnosis and pathological value of combined detection of HE4 and CA125 for patients with ovarian cancer. *Open Medicine*, 2016;11(1):125-32.
89. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2014, 124(1):1-5.
90. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York: Macmillan; 1934.
91. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *National Cancer Institute Monograph*, 1975, 42:101-4.
92. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecology Oncology*, 1992, 47(2):159-66.
93. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1994, 170(4):974-9.
94. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 20(5):1248-59.
95. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *NEJM*, 1990, 322(15):1021-7.

96. Şenol T, Karateke A. Primer veya Nüks Jinekolojik Kanserlerde Sitoredüktif Cerrahinin Yeri. *Türkiye Klinikleri Journal Gynecology Obst-Special Topics*, 2015, 8(2):108-13.
97. Thrall MM, Gray HJ, Symons RG, Weiss NS, Flum DR, Goff BA. Neoadjuvant chemotherapy in the Medicare cohort with advanced ovarian cancer. *Gynecology Oncology*, 2011, 123(3):461-6.
98. Van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *European Journal of Cancer*, 2013, 49(15):3191-201.
99. Öz M, Selçuk İ, Cüylan Z.F, Akıllı H, Ayhan A. İleri evre epitelyal over kanserinde neoadjuvan kemoterapi ve interval sitoredüktif cerrahi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 2017, 20:(3), 9-15.
100. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 2008, 112(10):2202-10.
101. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(24):3621-7.
102. Baak JP, Chan KK, Stolk JG, Kenemans P. Prognostic factors in borderline and invasive ovarian tumors of the common epithelial type. *Pathol Res Pract.*, 1987;182(6):755-74.
103. Kimmig R, Wimberger P, Hillemanns P, Kapsner T, Caspari C, Hepp H. Multivariate analysis of the prognostic significance of DNA-ploidy and S-phase

- fraction in ovarian cancer determined by flow cytometry following detection of cytokeratin-labeled tumor cells. *Gynecology Oncology*, 2002, 84(1):21-31.
104. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer.
 105. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecology Oncology*, 2006, 100(1):33-7.
 106. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecology Oncology*, 2003, 90(2 Pt 2): S33-9.
 107. Klar M, Hasenburger A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Pfisterer J, et al. Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *EJC*, 2016, 66:114-24.
 108. Mukherjee S. The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer. Çeviri: Arık TZ. Tüm Hastalıkların Şahı: Kanserın Biyografisi, 3. Baskı. İstanbul, İnkılap Kitabevi Baskı Tesisleri, 2018: 6,394.
 109. Elies A, Rivière S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadiou A, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18: 555-66. doi: 10.1080/14737140.2018.1458614
 110. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34: 3460-73. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6907
 111. Rodriguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, Berkowitz RS, Muto MG, Feltmate C, Schorge JO, Del Carmen MG, Matulonis UA, Horowitz NS. Changes in serum CA-

- 125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecology Oncology*, 2012 May;125(2):362-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.006. Epub 2012 Feb 12. PMID: 22333992.
112. Lee YJ, Lee IH, Kim YJ, Chung YS, Lee JY, Nam EJ, Kim S, Kim SW, Kim YT. Evaluation of various kinetic parameters of CA-125 in patients with advanced-stage ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2018 Sep 6;13(9): e0203366. doi: 10.1371/journal.pone.0203366. PMID: 30188915; PMCID: PMC6126869.
113. Merlo S, Besic N, Drmota E, Kovacevic N. Preoperative serum CA-125 level as a predictor for the extent of cytoreduction in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Radiology Oncology*, 2021 Aug 10;55(3):341-346. doi: 10.2478/raon-2021-0013. PMID: 33675192; PMCID: PMC8366730.
114. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, Myriokefalitaki E, Katsoulis M, Kalinoglou N, Akrivos T. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecology Oncology*, 2009, Jan;112(1):11-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.020. PMID: 19119502.
115. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, Park SY. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *Journal of Surgical Oncology*, 2010, Jan 1;101(1):13-7.
116. Furukawa N, Sasaki Y, Shigemitsu A, Akasaka J, Kanayama S, Kawaguchi R, Kobayashi H. CA-125 cut-off value as a predictor for complete interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Gynecology Oncology*, 2013, Apr;24(2):141-5.

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Merve İlayda ÜNLÜ
Öğrencinin Numarası	19023902006
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Biyokimya
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans



Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölmeler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 5	% 15
II. Genel Bilgiler	% 5	% 35
III. Materyal ve Metod	% 35	% 35
IV. Bulgular	% 9	% 15
V. Tartışma	% 0	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Merve İlayda ÜNLÜ	Dr. Öğr. Üyesi Esra LALOĞLU
25.4.2022	25.4.2022

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU

 **ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU** 

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/246
Konu : Etik Kurul Kararı

27.05.2021

Sayın: Merve İlayda ÜNLÜ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Öğrencisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
"Evre 3-4A Epitelyal Seröz Over Kanserlerinde Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası CA
125 Düzeyi ile İnterval Sitoredüktif Cerrahi ile Komplet veya Optimal Cerrahi
Yapılabilme Korelasyonu" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki _____ :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı _____ :
1. Dr. Öğr. Üy. Esra LALOĞLU
2.

Yardımcı Araştırmacı _____ :
1. Merve İlayda ÜNLÜ



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üy.Esra LALOĞLU	
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI	Evre 3-4A Epitelyal Seröz Over Kanserlerinde Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası CA 125 Düzeyi ile İnterval Sitoredüktif Cerrahi ile Komplet veya Optimal Cerrahi Yapılabilme Korelasyonu	
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 04 Karar No: 57	Tarih:27.05.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	