

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OVER KANSERİ YÖNETİMİNDE KLİNİKO-PATOLOJİK
SONUÇLAR: HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ DENEYİMLERİ**

Dr. Onur Can ZAIM

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA
2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

OVER KANSERİ YÖNETİMİNDE KLİNİKO-PATOLOJİK
SONUÇLAR: HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ DENEYİMLERİ

Dr. Onur Can ZAİM

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat GÜLTEKİN

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Bu tezin tasarlanmasında ve tamamlanmasında; bilimsel yönlendirmeleri, düşünsel katkıları, deneyim paylaşımları, iyileştirici önerileri, anlayış ve ilgileri ile bana destek olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Murat Gültekin olmak üzere, Prof. Dr. Nejat Özgül ve Prof. Dr. Mehmet Coşkun Salman'a; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden üst düzeyde yararlandığım, bilimsel ve eğitsel destekleri ile bana hem akademik hem de insani anlamda her zaman örnek olmuş, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Galip Serdar Günalp olmak üzere değerli bilim dalı başkanlarımız ve hocalarımıza ayrı ayrı teşekkür ederim.

Birlikte çalışırken sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm uzmanlarım ve asistan arkadaşlarım ile tüm hemşirelerimize, teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve diğer personelimize en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanması süresince, sevgi ve anlayışı ile her zaman bana destek olan değerli eşim Dr. Özge Berna Gültekin Zaim'e; görüş ve deneyim paylaşımları ile bana yol gösteren annem Ayşın Zaim ve babam Mehmet Zaim'e; bana hekimliğin birinci şartı olan insan sevgisini aşıl原因 ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim sevgili aile büyüklerim Müjgan ve Halit Zaim ile Şükran ve Sezai Taşkeli'ye kalpten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Zaim, O.C., Over Kanseri Yönetiminde Kliniko-Patolojik Sonuçlar: Hacettepe Üniversitesi Deneyimleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2022. Yüksek dereceli seröz karsinomlar over kanserinin en sık görülen histopatolojik alt tipidir. Hastalar tanıda çoğunlukla ileri evre hastalığa sahip olmakta ve bu durum hastalığın yönetimini oldukça güçleştirmektedir. Hastalığın yönetimindeki temel yaklaşımı, primer cerrahi ve adjuvan kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır. Ancak her hasta primer cerrahi için uygun bir aday olamamakta ve alternatif bir yönetim stratejisi olarak neoadjuvan kemoterapi (NACT) sonrası interval debulking cerrahisi (IDS) karşımıza çıkmaktadır. Bu stratejinin, temel yaklaşım kadar etkili olabildiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda, kliniğimizde de uygulanan her iki yaklaşımın etkililik açısından benzer olduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza, retrospektif olarak Ocak 2014 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği'nde, FIGO 2014 evrelemesine göre ileri evre yüksek dereceli seröz karsinom tanısı ile tedavi görmüş 151 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar 77 hasta primer debulking cerrahisi (PDS), 74 hasta ise NACT/IDS gruplarını oluşturacak şekilde, 1:1 oranda iki gruba ayrılmıştır. Gruplar karşılaştırmalı olarak; hasta karakteristikleri, evreleme, cerrahi özellikler, kemoterapi yanıtları, rekürrens, sağkalım süreleri ve takip sonuçları açısından incelenmiştir. Çalışmanın sonunda, stratejiye uygun hasta seçiminde performans durumunun ve klinik evrenin önemi saptanmıştır. Çoklu değişken analizleri ile cerrahi sonrası gözle görünür rezidü tümör bırakılmamasının doğrudan genel sağkalımı etkilediği tespit edilmiştir. Rekürrens ve sağkalım açısından iki yönetim stratejisinin benzer etkililikte olduğu gösterilmiştir. Bunlara ek olarak COVID-19 pandemisinin strateji seçimi üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Sonuç olarak, doğru hasta seçimiyle birlikte cerrahi olarak tam rezeksiyon yapılabileceği öngörülüyorsa, PDS stratejisi birinci tercih olarak ele alınabilir.

Anahtar kelimeler: Over kanseri, Neoadjuvan terapi, Jinekolojik cerrahi prosedürler

ABSTRACT

Zaim, OC, Clinicopathological Outcomes of Ovarian Cancer Management: Hacettepe University Experience, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology Residency Thesis, Ankara 2022.

High grade serous carcinomas are the most common histopathological subtype of ovarian cancer. Mostly the patients diagnosed with advanced stage disease and this condition complicates the management of the disease. The main approach to management of disease consists of primary surgery and adjuvant chemotherapy regimens. However, some patients cannot be good candidates for primary surgery and neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery (IDS) emerges as an alternative management strategy. There are quite lot trials that indicates this strategy can be as effective as the main approach. In our study, it was aimed to show that both strategies applied in our clinic are similar in terms of effectiveness. Our study retrospectively included 151 patients who were treated between January 2014 and May 2021 in Hacettepe University Faculty of Medicine, Gynecological Oncology Clinic with a diagnosis of advanced stage high-grade serous carcinoma according to FIGO 2014 staging. These patients were divided into two groups by their strategies as 77 patients for primary debulking surgery (PDS) and 74 patients for NACT/IDS in terms of 1:1 ratio. These two groups were comparatively investigated for patient characteristics, staging, chemotherapy responses, recurrence, survival periods and follow up outcomes. At the end of the study, the importance of performance status and the clinical stage of patients were found regarding to patient selection for the appropriate strategy. Moreover, direct effect “no residual tumor after surgery” on overall survival rates was determined by multivariate analysis. In terms of recurrence and survival rates it was shown that both of strategies were similar for effectiveness. Impact of COVID-19 pandemic on selection of strategy has also been investigated. In conclusion, if it is envisaged that no residual disease after surgery with appropriate patient selection for strategy, PDS can be considered as leading option.

Keywords: Ovarian cancer, Neoadjuvant therapy, Gynecologic surgical procedures

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
1.1. Gerekçe ve Hipotez.....	1
1.2. Amaçlar	2
1.3. Kapsam.....	2
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Over Kanseri Riski ile İlişkili Faktörler	3
2.2.1. Yaş	5
2.2.2. Aile Öyküsü ve Genetik	5
2.2.3. Menstrüel Siklus İlişkili Faktörler	6
2.2.4. Menarş ve Menopoz Yaşı.....	6
2.2.5. Parite ve Gebelik	6
2.2.6. Endometriozis.....	7
2.2.7. Hormonal Faktörler ve İnfertilite	7
2.2.8. Sterilizasyon ve Cerrahi	8
2.2.9. Yaşam Tarzı ile İlişkili Faktörler	9
2.2.10.Diğer	9
2.3. Over Kanserinin Sınıflandırılması	10
2.4. Etiyoloji, Genetik ve Patogenez.....	10
2.4.1. Düşük Dereceli Seröz Karsinom	13
2.4.2. Endometrioid Karsinom	14
2.4.3. Şeffaf Hücreli (Clear Cell) Karsinom.....	14
2.4.4. Müsinöz Karsinom	15

2.4.5. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom	15
2.5. Over Kanserinde Yayılım ve Metastaz.....	18
2.6. Over Kanserinde Tarama ve Klinik	20
2.7. Over Kanserinde Tanı	21
2.8. Over Kanserinde Prognostik Faktörler	23
2.9. Over Kanserinin Primer Tedavisi	25
2.9.1. Evreleme Cerrahisi	27
2.9.2. Erken Evre Over Kanseri Tedavisi	28
2.9.3. İleri Evre Over Kanseri Tedavisi.....	29
BİREYLER VE YÖNTEM	34
3.1. Araştırma Popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	34
3.2. Verilerin Toplanması ve Çalışma Alt Gruplarının Oluşturulması	34
3.3. Prosedür, Tedavi ve Takip	36
3.4. İstatistiksel Analiz	38
3.5. Etik Kurul Onayı.....	38
BULGULAR.....	39
4.1. Hasta Karakteristikleri.....	39
4.2. Cerrahi ve Medikal Bulgular	41
4.3. Rekürrens ve Sağkalım	47
4.4. COVID-19 Pandemisinin Strateji Seçimi Üzerine Etkisi	50
TARTIŞMA	51
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR	62
EKLER	
EK 1: DSÖ 2020 Ovaryen Neoplazi Sınıflandırması	
EK 2: RECIST 1.1 Skorlaması	
EK 3: GCIG – Kemoterapi Yanıt ve Progresyon Ölçütleri	
EK 4: ECOG Performans Skalası	
EK 5: SCS – Cerrahi Zorluk Skorlaması	
EK 6: Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemi	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACT:	Adjuvan kemoterapi
BSO:	Bilateral salpingo-ooforektomi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CA125:	Kanser antijeni 125
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
DFS:	Hastalıklı sağkalım
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ESMO:	Avrupa Medikal Onkoloji Derneği
ESGO:	Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği
FIGO:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FSH:	Folikül stimulan hormon
GCIG:	Gynecological Cancer InterGroup
HBOC:	Hereditör meme ve over kanseri sendromu
HE4:	İnsan epididimis proteini 4
HGSK:	Yüksek dereceli seröz karsinom
HR:	Hazard ratio
HRT:	Hormon replasman tedavisi
IDS:	İnterval debulking cerrahisi
LGSK:	Düşük dereceli seröz karsinom
LH:	Luteinleştirici hormon
LND:	Lenf nodu disseksiyonu
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NACT:	Neoadjuvan kemoterapi
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
OS:	Genel (overall) sağkalım
PARP:	Poli-ADP-riboz Polimeraz
PDS:	Primer debulking cerrahisi
PFS:	Progresyonsuz sağkalım

RECIST:	Solid tümörlerde kemoterapi yanıt kriterleri
ROCA:	Over kanseri risk algoritması
ROMA:	Over malignitesi risk algoritması
SEE-FIM:	Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End
SCS:	Cerrahi zorluk skoru
STIC:	Seröz tubal intraepitelyal karsinom
STIL:	Seröz tubal intraepitelyal lezyon
TAH:	Total abdominal histerektomi
TV-US:	Transvajinal ultrasonografi
USG:	Ultrasonografi
USO:	Unilateral salpingo-ooforektomi
VKİ:	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1 HGSK Karsinogenez Paterni	16
3.1 Çalışma Alt Grupları	35
4.1 OS ve PFS için Kaplan – Meier Eğrileri	48



TABLolar

Tablo	Sayfa
2.1 Over Kanseri ile İlişkili Faktörler	4
2.2 Over Kanseri İçin Rölatif Riskler	11
2.3 Epitelyal Over Tümörü Patogeneğinde Öne Sürülen Fizyolojik Duyarlılık Hipotezleri	12
2.4 HGSK Primer Bölge Belirleme Kriterleri	18
2.5 Epitelyal Over Kanserinin Moleküler ve Patolojik Özellikleri	19
2.6 Over Kanserinde Güncel Tedavi Stratejileri	25
2.7 FIGO 2014 Over Kanseri Evrelemesi	26
2.8 FIGO Evre 3c ve 4 için PDS ve NACT/IDS Kriterleri	32
4.1 Hastaların Gruplara Göre Karakteristikleri	40
4.2 Hastaların Gruplara Göre Klinik Evreleri	41
4.3 NACT/IDS Grubunda Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıt Skorları	42
4.4 Hastaların Gruplara Göre Cerrahi Özellikleri	43
4.5 Hastaların Gruplara Göre Evreleri	44
4.6 Postoperatif Erken Dönem (0 – 1 ay) Komplikasyonlar	45
4.7 Postoperatif Geç Dönem (1 – 6 ay) Komplikasyonlar	46
4.8 Hastaların Gruplara Göre Adjuvan Kemoterapiye Yanıt Skorları	47
4.9 Hastaların Gruplara Göre Rekürrens Analizi	48
4.10 Cox Oransal Hazard (Tehlike) Regresyon Modeli	49
4.11 Hastaların Gruplara Göre Takip Sonuçları	50
4.12 COVID – 19 Pandemisinin Strateji Seçimi Üzerine Etkisi	50
5.1 Sitoredüksiyon Dereceleri: Öncül Çalışmalar ve Hacettepe Deneyimleri	54
5.2 Postoperatif Komplikasyonlar: Öncül Çalışmalar ve Hacettepe Deneyimleri	56
5.3 Medyan Sağkalım Süreleri: Öncül Çalışmalar ve Hacettepe Deneyimleri	58

GİRİŞ

1.1. Gerekçe ve Hipotez

Kadınlarda görülen kanserler içerisinde, sıklık bakımından 9. sırada gelen over kanseri %3,4'lük insidans ve %4,7'lik mortalite oranı ile klinik açıdan oldukça önemli bir kanser türüdür (1). Ölümcül bir kanser türü olmasına rağmen, özellikle erken evrelerde herhangi bir semptom vermemesi ve günümüzde etkili bir tarama yöntemi olmaması nedeniyle over kanseri tanısı alan hastalar, tanı anında çoğunlukla ileri evre hastalığa sahip olmaktadır (2). Özellikle bu durum, hastalığın hem cerrahi hem de medikal yönetimini hastalığın evresi ile paralel olarak zorlu kılmaktadır.

Her ne kadar ileri evre over kanserinde standart yönetim, primer debulking cerrahisi (PDS) ve sonrasında platin ve paklitaksel bazlı kombine adjuvan kemoterapi (ACT) rejiminden oluşsa da hastaya ve hastalığa bağlı nedenler yüzünden alternatif yönetim stratejileri kullanılabilmektedir. Özellikle neoadjuvan kemoterapi (NACT) sonrası interval debulking cerrahisi (IDS) bu alternatif yönetim stratejileri içerisinde en fazla öne çıkmıştır (3). Ancak bu stratejilerin hangisinin hangisine üstün olduğu; hangi hasta için hangi stratejinin tercih edilmesi gerektiği gibi birçok soru işareti akla gelmektedir. Bu bağlamda birçok prospektif randomize klinik çalışma yapılmış ve NACT sonrası IDS stratejisinin en az PDS stratejisi yanında kabul edilebilir olabileceği sonucu ortaya çıkmıştır (4-7).

Bu araştırmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği olarak Ocak 2014 ve Mayıs 2021 yılları arasında ileri evre (FIGO 2014 Evre 3 ve 4) yüksek dereceli seröz karsinom (HGSK) tanısı alıp NACT/IDS ve PDS stratejileri ile yönetilmiş hasta grupları incelenmiştir. Tek merkezli ve retrospektif olarak yapılan çalışmamızda bu gruplar arasındaki kliniko-patolojik sonuçlar araştırılmıştır.

Hipotez: İleri evre over kanseri yönetiminde; NACT/IDS stratejisi, cerrahi başarısı ve sağkalım sonuçları açısından en az PDS stratejisi kadar etkilidir.

1.2. Amaçlar

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı'na başvuran, gerekli cerrahi ve medikal tedavisi yapılan ileri evre yüksek dereceli seröz karsinomlu olguların klinik ve patolojik bilgilerini toplamak.
- NACT+IDS ve PDS stratejisi ile tedavi görmüş hasta gruplarının, demografik bilgileri ile cerrahi derinliğini, cerrahi sonrası rezidü hastalık, komplikasyon ve medikal tedavilerini, rekürrens oranlarını, rekürrens için almış oldukları tedavilerini, sağkalım oranlarını ve klinik çıktıları karşılaştırmak.
- Yukarıda amaçlanan bilgiler doğrultusunda kliniğimizde uygulanan her iki stratejinin güncel literatür ile uyumluluğunu araştırarak sonuç bazında paralellik gösterdiğini ispatlamak.
- Bunlara ek olarak COVID-19 pandemisinin strateji seçimi üzerine etkisini araştırmak.
- Bu konuda yapılacak diğer araştırmalara kaynak oluşturmak.

1.3. Kapsam

Ocak 2014 - Mayıs 2021 arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı'nda ileri evre (FIGO Evre 3 ve 4) primer yüksek dereceli seröz karsinom tanısı almış ve/veya aynı tanı ile kliniğimize refere edilmiş ve kliniğimiz Jinekolojik Onkoloji Konseyi tarafından tedavi stratejileri belirlenmiş tüm hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Yaşam boyu; bir kadında over kanseri gelişme riski %1,3 ve bir kadının invaziv over kanserinden ölme riski %1'dir (8). GLOBOCAN 2020 çalışmasına göre dünya çapında, 313.959 kadın over kanseri tanısı almış ve 207.252 kadın bu hastalığa bağlı olarak yaşamını yitirmiştir (1). Kadınlarda görülen kanserler içerisinde tanı alma sıklığı bakımından dokuzuncu ve mortalite açısından yedinci sırada olan over kanseri, serviks ve korpus uteri kanserlerinden sonra dünyada üçüncü en sık görülen jinekolojik malignitedir ve dünyada jinekolojik kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir (1).

Türkiye’de ise kadınlarda görülen kanserler içerisinde sıklık bakımından yedinci sırada gelen over kanseri, korpus uteri kanserinden sonra ikinci en sık görülen jinekolojik malignite olup jinekolojik kanser ölümlerinin en sık nedenidir (9).

Over kanseri en sık 55 – 64 yaş arası kadınlarda görülmekte olup tanı için medyan yaş 63’tür (10). Over kanseri 40 yaş altı kadınlarda oldukça nadir görülür ve bu yaş grubundaki tümörler genellikle germ hücreli tümörlerdir. Özellikle 40 yaşından sonra %90 oranında malign epitelyal tümörler görülmekte ve risk, yaş ile artarak 70’li yaşlarda pik yapmaktadır (11). 80 yaşından sonra ise görülme sıklığı tekrar düşmektedir.

2.2. Over Kanseri Riski ile İlişkili Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalara göre over kanseri gelişimi, çok sayıda çevresel, hormonal ve genetik risklerle ilişkilidir (12). Bu risk faktörlerine yaş, birinci derece akrabanın over kanseri tanısı almış olması, erken menarş, geç menopoz, sayıca artmış ovulatuvar siklus, nulliparite, endometriozis, postmenopozal hormon replasman tedavisi, obezite ve sigara kullanımı örnek verilebilir. Ayrıca parite, 5 yıldan fazla oral kontraseptif kullanımı, erken menopoz, salpingo-ooforektomi veya salpenjektomi, günlük aspirin kullanımı gibi faktörler de koruyucu faktörler arasında sayılabilir (13). Over kanseri riski ile ilişkili temel faktörler Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Over Kanseri ile İlişkili Faktörler (14)

Faktörler	Koruyucu	Predispozan	Tartışmalı
Demografik	Yaş	+	
Reprodüktif	Menstrüel siklus ilişkili faktörler	+	
	Menarş ve menopoz yaşı		+
	Parite	+	
	Gebelik karakteristikleri		+
	İleri yaşta gebelik	+	
Jinekolojik	Pelvik inflamatuvar hastalık		+
	Endometriozis	+	
Hormonal	Kontraseptif yöntemler	+	
	Hormon replasman tedavisi (HRT)		+
	İnfertilite tedavisi		+
Genetik	Aile öyküsü	+	
	BRCA mutasyonları	+	
	Lynch Sendromu	+	
Yaşam tarzı	Beslenme ve Diyet		+
	Obezite ve fiziksel aktivite		+
	Alkol, kafein ve sigara		+
Diğer	Laktasyon	+	
	Düşük sosyoekonomik durum		+

2.2.1. Yaş

Artan yaşla birlikte birçok kanser türünün insidansında da artış görüldüğü gibi özellikle epitelyal over kanseri insidansında da yaşla paralel olarak artış izlenmektedir. Yapılan bir çalışmada 50 yaş altı kadınlarda her geçen yıl riskin %2 arttığı; 50 yaş ve üstü kadınlarda ise her geçen yıl riskin %11 oranında arttığı gösterilmiştir (15).

2.2.2. Aile Öyküsü ve Genetik

Over kanseri ile ilişkili gösterilmiş en kuvvetli risk faktörü, aile öyküsünde over veya meme kanseri bulunmasıdır. Birinci derece akrabalarında over kanseri ve/veya meme kanseri bulunan kadınların over kanseri riskinde sırasıyla %50 ve %10 oranında artış olduğu belirtilmektedir (8).

Over kanseri çoğunlukla sporadik bir hastalık olsa da özellikle yüksek dereceli seröz epitelyal kanserlerin yaklaşık %10 – 20’lik bir kısmı kalıtsal mutasyonlar sonucu meydana gelmektedir (14, 16).

Kalıtsal over kanserlerinin yaklaşık %90’ını ise BRCA-1 ve BRCA- 2 mutasyonları oluşturmaktadır. Özellikle BRCA-1 mutasyonuna sahip kişilerde yaşam boyu kümülatif over kanseri gelişme riski %40 – 50; BRCA-2 mutasyonuna sahip kişilerde ise aynı risk %10 – 20 olarak belirlenmiştir (12).

Aile öyküsünde özellikle erken başlangıçlı kolon ve/veya endometrium kanseri bulunan olgularda da DNA mismatch repair genlerindeki (MLH1, MSH2 veya MSH6) mutasyonlar sonucu meydana gelen Lynch Sendromu akla gelmelidir (12). Lynch Sendromu özellikle kalıtsal epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %10 – 15’ini oluşturmaktadır (17).

Peutz – Jeghers Sendromu veya Gorlin Sendromu gibi diğer kalıtsal kanser sendromları da nadir olsa da risk faktörleri içerisinde yer almaktadır (17). Over kanserinin genetik altyapısından ilerleyen bölümlerde detaylı olarak bahsedilecektir.

2.2.3. Menstrüel Siklus İlişkili Faktörler

Over karsinogenez teorilerinden de biri olan “devamlı (incessant) ovulasyon” teorisine paralel olarak ovulasyon sayısında azalma ve dolayısıyla over epitelinde hasarlanmayı azaltıcı her durumun, over kanseri gelişim riskini azalttığı kabul edilmektedir (18). Bir vaka-kontrol çalışmasında ise 8,7 yıl boyunca ovulatuvar siklus yaşamamış bir kadında over kanseri gelişme riskinin 4 kat azaldığı belirtilmiştir (19).

2.2.4. Menarş ve Menopoz Yaşı

Devamlı ovulasyon teorisine paralel olarak bir kadında menarş yaşı ne kadar erken ve menopoz yaşı ne kadar geç olursa o kadar ovulasyon olacağı ve over epiteli hasarlanmasının fazla olacağı ve over kanseri gelişme riskinin artacağı akla gelmektedir. Ancak erken menarş yaşı ve geç menopoz yaşı ile ilgili bu durum hala belirsizliğini korumaktadır. Birkaç çalışmada geç menarş yaşının, over kanseri riskini azalttığı (20) ve erken menarş yaşı ile over kanseri riskinin ilişkili olduğu (21, 22) gösterilse de aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (23-28). Ancak over kanseri riski geç menopoz yaşı ile daha tutarlı bir ilişki göstermekte ve menopoz yaşındaki her beş yıllık artışın ortalama %6 artmış over kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu risk artışı endometrioid ve şeffaf hücreli karsinomlar için sırasıyla %19 ve %37 ile en güçlü seviyede olup müsinöz tümörler ile geç menopoz yaşı arasında bir ilişki bulunamamıştır (11).

2.2.5. Parite ve Gebelik

Yapılan birçok çalışmada gebeliğin over kanseri üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (24, 28-32). Özellikle nullipar kadınlarda, over kanseri riskinin iki kat artmış olduğu tespit edilmiştir (33). Ayrıca birkaç çalışmada preterm doğum ile birlikte over kanseri riskinde artış olduğu (34, 35) ve pre-eklampsinin over kanseri riskini iki kat arttırdığı belirtilmiştir (36). Ayrıca başka çalışmalarda geç gebelik yaşının over kanseri

riskini azalttığı gösterilmiş olup (31, 32, 37, 38) ilk gebelik yaşındaki her 5 yıllık artışın epitelyal over kanseri riskinde %10'a kadar düşüş sağlayabileceği belirtilmiştir (38).

2.2.6. Endometriozis

Günümüzde endometriozisin bazı epitelyal over kanseri alt grupları için risk faktörü olduğu kabul görmektedir. İlk defa 1925 yılında Sampson (39), endometriozis ve over kanseri arasında bir ilişki olabileceği teorisini ortaya koymuş ilerleyen yıllarda PTEN, CTNNB1 (β -catenin), KRAS, microsatellite instability ve ARID1A genleri aracılığıyla endometriozis ilişkili over kanseri gelişimi gösterilmiştir (40). Özellikle yapılan bir kohort çalışmasında endometriozisin over kanseri riskini arttırdığı gösterilerek bu risk artışının endometrioid ve şeffaf hücreli karsinomlarda belirgin olduğu tespit edilmiştir (41).

2.2.7. Hormonal Faktörler ve İnfertilite

Oral kontraseptif yöntemlerin kullanımının, over kanseri riskini, histolojik tipten bağımsız olarak azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (31, 42-44). Özellikle bir çalışmada, oral kontraseptif ilaçların yıllık kullanımının, her yıl için over kanseri riskini %7 azalttığı öne sürülmüştür (44). Esas koruyucu etkinin oral kontraseptif kullanım süresi ile ilişkili olduğu (31, 37) ve bu etkinin oral kontraseptif kullanımının bırakılması sonrası 10 – 15 yıl devam ettiği belirtilmiştir (45). Ancak bu koruyucu etkinin tüp ligasyonu hariç herhangi bir kontraseptif yöntem ile ilişkisinin kanıtlanamadığı çalışmalar da mevcuttur (30).

52 çalışmanın dahil edildiği geniş havuzlu bir meta-analiz çalışmasında postmenopozal HRT alan kadınlarda over kanseri riskinin %40 arttığı ve bu riskin 5 yıl veya daha uzun süre tedavi alıp tedaviyi bırakan kadınlarda en az beş yıl boyunca devam ettiği belirtilmiştir (46). Ayrıca 14 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analiz çalışmasında sadece östrojen içeren tedaviler ile risk artışı arasındaki ilişkinin kombine

tedavilere göre daha kuvvetli olduğu gösterilmiş (47) ve HRT süresinin her beş yıl için yaklaşık %20 oranında over kanseri riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır (48).

İnfertilitenin ise infertilite tedavisinden bağımsız olarak over kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edildiği çalışmalar (14) olduğu gibi ikisi arasındaki ilişkinin tartışmalı olduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur (11). Ayrıca başta ovulasyon indüksiyonu olmak üzere infertilite tedavisi ile over kanseri riski arasındaki ilişki hala belirsizliğini korumaktadır (11, 14, 49). 54,362 kadının dahil edildiği bir kohort çalışmasında ise klomifen sitrat, gonadotropinler, insan koryonik gonadotropini, gonadotropin salgılatıcı hormon ve bu ajanların kullanım süreleri ile over kanseri riski arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (50).

2.2.8. Sterilizasyon ve Cerrahi

Tüp ligasyonu geçiren kadınlarda over kanseri riskinin azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (51-54). Ayrıca bir kohort çalışmasında tüp ligasyonunun yüksek dereceli seröz over kanseri riskinde %20 oranında düşüş sağladığı belirtilmiştir (55).

1973 – 2009 yılları arasında ortalama takip süresinin 23 yıl olduğu İsveç kökenli bir kohort çalışmasının incelendiği bir çalışmada cerrahi geçirmiş ve cerrahi geçirmemiş kadınlar karşılaştırılmış ve cerrahi tiplerine göre aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur (49):

- Histerektomi, HR: 0,79 (%95 CI, 0,70 – 0,88).
- Histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi, HR: 0,06 (%95 CI, 0,03 – 0,12).
- Salpenjektomi, HR: 0,65 (%95 CI, 0,52 – 0,81).
- Sterilizasyon prosedürleri, HR: 0,72 (%95 CI, 0,64 – 0,81).

Ayrıca aynı çalışmada bilateral salpenjektominin, unilateral salpenjektomiye göre yaklaşık olarak iki kat daha koruyucu olduğu belirtilmiştir (49).

2.2.9. Yaşam Tarzı ile İlişkili Faktörler

Her ne kadar over kanseri riski ile beslenme ve diyet arasında kanıtlanmış bir ilişki bulunmasa da artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve obezite over kanseri için risk faktörleridir (49). İki geniş havuzlu çalışmada VKİ'deki her 5kg/m² artışın %5 – 29 oranında artmış over kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş; ancak bu ilişkinin borderline tümörler, invaziv endometrioid, müsinöz ve şeffaf hücreli karsinomlar ile sınırlı olduğu, daha sık görülen invaziv seröz karsinomlar ile ilişkisinin kısıtlı olduğu belirtilmiştir (56, 57).

Fiziksel aktivitenin ve sedanter yaşamın ise over kanseri üzerindeki koruyucu ve predispozan etkileri ise tartışmalıdır (11, 14).

Alkol ve sigara tüketimi için de over kanseri riski açısından benzer tartışmalar mevcut olmakla beraber sigara kullanımının müsinöz tümörler için bir risk faktörü olabileceği; ancak sigaraya başlama yaşı ile over kanseri riski arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (11, 14).

2.2.10. Diğer

Laktasyon, over kanseri riskini %20 – 25 oranında azaltmakta olup birçok çalışmada laktasyon süresi ile over kanseri riskinin ters orantılı olduğu belirtilmiştir (11, 14, 49). İki çalışmada ise bu ilişkinin özellikle endometrioid ve şeffaf hücreli karsinomlar başta olmak üzere non-müsinöz tümörlerde belirgin olduğu; ancak müsinöz tümörler için benzer bir koruyucu etkinin olmadığı öne sürülmüştür (42, 58).

Düşük doz aspirin kullanımının over kanseri üzerinde koruyucu etkisinin bulunduğunu belirten çalışmalar mevcut olup aynı çalışmalarda non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımının benzer bir etkiye sahip olmadığı vurgulanmıştır (11, 49).

Sosyoekonomik düzey ise over kanseri insidansı ve sağkalımı ile doğrudan ilişkili bir faktördür. Özellikle hastanın; eğitim düzeyi, over kanseri ve hastalık ile ilişkili semptomların bilincinde olması ve sağlık hizmetine ulaşılabilirliği ile over kanseri riskinin ters orantılı olduğu belirtilmektedir (14).

Bu bölümde anlatılmış olan over kanseri ile ilişkili faktörlere bağlı rölatif riskler Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

2.3. Over Kanserinin Sınıflandırılması

“Over kanseri” tanımlaması, içerisinde overin epitel, germ ve stromal hücrelerinden köken alan heterojen bir malign tümör grubunu tanımlamaktadır (49). Köken aldığı dokuya göre, over kanserlerinin %90 - 95’lik bir oran ile en sık görülen alt tipini epitelyal over kanserleri oluştururken, seks-kord stromal tümörler %5 – 6’lık bir kısmını, germ hücreli tümörler ise yaklaşık % 2 – 3’lük kısmını oluşturmaktadır (13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2020 yılında güncel ovaryen neoplazi sınıflamasını yayınlamıştır (Bkz. EK 1) (59). Çalışmamızın örneklem kümesini oluşturan tip, yüksek dereceli seröz karsinomlar olması nedeniyle ilerleyen bölümlerde benign, borderline ve epitel dışı malign over tümörlerine yer verilmemiştir.

En sık görülen alt tip olan epitelyal over kanseri ise histopatolojik, moleküler ve genetik olarak beş ana alt tipte incelenmektedir: yüksek dereceli seröz karsinom (%70), düşük dereceli seröz karsinom (<%5) endometrioid karsinom (%10), şeffaf hücreli karsinom (%10), müsinöz karsinom (%3) (60).

2.4. Etiyoloji, Genetik ve Patogenez

Her ne kadar günümüzde epitelyal over kanserleri üzerinde genetik çalışmalar yoğunlaşmış olsa da temel etiyoloji ve patogenez tam olarak aydınlatılmış değildir. İlk olarak 1971 yılında, Fathalla tarafından sayıca ovulatuvar siklusları fazla olan kadınlarda, over yüzey epitelinin sıkça hasarlanması sonucu tamir sürecinde hücrelerin mutasyona duyarlı hale gelmesini öne süren “devamlı (incessant) ovulasyon” teorisi öne sürülmüştür (18). Bu teoriyi zamanla “gonadotropin stimülasyon”, “hormonal stimülasyon ve “kronik inflamasyon” teorileri takip etmiştir (61). Bu teoriler Tablo 2.3’te özetlenmiştir.

Tablo 2.2 Over Kanseri İçin Rölatif Riskler (62)

	Rölatif Risk
Over kanseri riski artışı ile seyreden durumlar	
Aile Hikayesi	5 – 7
BRCA 1 Mutasyonu	18 – 29
BRCA 2 Mutasyonu	16 – 19
Lynch II/HNPCC	6 – 7
İnfertilite	2 – 5
Nulliparite	2 – 3
Geç menopoz	1,5 – 2
Erken menarş	1 – 1,5
Sigara kullanımı	1,5
Over kanseri riski azalması ile seyreden durumlar	
Multiparite	0,4 – 0,6
Oral kontraseptif kullanımı	
4 yıllık kullanım	0,6
8 yıllık kullanım	0,5
12 yıllık kullanım	0,4
Histerektomi ve tüp ligasyonu	0,4 – 0,6
Laktasyon	0,5
Normal popülasyonda bazal risk	1,4 – 1,8

Tablo 2.3. Epitelyal Over Tümörü Patogenezinde Öne Sürülen Fizyolojik Duyarlılık Hipotezleri

Devamlı ovulasyon	Ovulasyon sırasında over yüzey epiteli hasarı ile hücrelerin mutasyona duyarlı hale gelmesini öne süren hipotez.
Gonadotropin stimülasyon	Folikül stimulan hormon (FSH) ve Luteinleştirici hormonun (LH) hücre büyüme ve bölünmesi üzerindeki stimulan etkisi nedeniyle mutasyonların sayıca artmasını öne süren hipotez.
Hormonal stimülasyon	Tümör mikroçevresinde yüksek konsantrasyonda bulunan androjenlerin karsinogenezi desteklemesi ve progesterinlerin ise ters etkide bulunması öne süren hipotez.
Kronik inflamasyon	Retrograd menstrüasyon ve ovulasyon ile hasar gören over yüzey epitelinde inflamasyon ile rekonstrüksiyonun tetiklenerek mutasyon duyarlılığının artmasını öne süren hipotez.
Landen CN ve ark. (61)'dan alıntılanmış ve modifiye edilmiştir.	

Epitelyal over kanseri üzerinde yapılan moleküler ve genetik çalışmaların sayısı arttıkça hastalığın patogenezinde iki farklı yolağın rol oynayabileceği öne sürülmüş ve ilk defa 2004 yılında Shih ve Kurman, dualistik karsinogenez modelini tanımlamıştır (63). Bu modele göre epitelyal over kanserleri temelde genetik, karsinogenez, gelişim, tedaviye cevap ve prognoz esas alınarak “tip 1” ve “tip 2” olarak iki ayrı kategoride sınıflandırılmaktadır (64, 65).

Tip 1 tümörler genelde erken evrede tanı alan, düşük dereceli ve düşük proliferatif aktiviteye sahip tümörlerdir. Bu gruptaki tümörler çoğunlukla yavaş ilerlemekte ve kemoterapiye iyi yanıt verebilmektedir. Moleküler olarak *KRAS*, *BRAF*, *ERRB2*, *PTEN*, *PI3K*, *ARID1A*, *Wnt-Catenin* mutasyonları mevcut olan tümörler olup TP53 mutasyonu bu tümörlerde nadirdir. Histopatolojik olarak düşük dereceli seröz karsinomlar (LGSK),

müsinöz karsinomlar, endometrioid karsinomlar, şeffaf hücreli karsinomlar ve Brenner tümörleri bu grup içerisine girmektedir (13, 65).

Tip 2 tümörler ise geç evrede tanı alan agresif tümörlerdir. Moleküler olarak *TP53* mutasyonu sıklıkla (%50 – 96) görülen bu tümörlerin kemoterapi yanıtları iyi olsa da rekürrens oranları çok yüksek ve prognozları oldukça kötüdür. Histopatolojik olarak yüksek dereceli seröz karsinomlar, andiferensiye karsinomlar, primer peritoneal karsinomlar ve karsinosarkomlar bu grup içerisine girmektedir (13, 65).

Her ne kadar dualistik karsinogenez modeli, epitelyal over kanserinin etiyolojisi, patogenezi, kliniği, yönetimi ve prognozu hakkında yol gösterici olsa da epitelyal over kanserinin alt grupları birbirinden farklı etiyolojik, genetik ve patolojik özelliklere sahiptir (66). Bu nedenle bu alt grupların ayrı olarak ele alınması hastalığın biyolojik temellerinin anlaşılması açısından daha verimli olacaktır.

2.4.1. Düşük Dereceli Seröz Karsinom

LGSK, over karsinomlarının yaklaşık %3,5'ini oluşturmakta olup tüm seröz tiplerin ise %5'ini oluşturmaktadır (67). Yaşça daha genç (ortalama: 55 yaş) kadınlarda görülen tümörlerdir (68). Moleküler düzeyde %80 vakada *MAPK* yolağının aktivasyonu görülmekte ve bunu sırasıyla *KRAS* (%54), *BRAF* (%33), *NRAS* (%26) ve *ERBB2* mutasyonları izlemektedir. *BRAF/KRAS* mutasyonlarının varlığı ise iyi prognostik göstergedir ve vakaların %50-60'ında görülmektedir (69, 70). Prekürsör lezyonları genellikle seröz borderline tümörler olup genellikle bilateral olarak izlenirler (71). Kemorezistan tümörler olmasına rağmen yüksek dereceli tümörlerde olduğu gibi platin/taksan grubu ilaçlarla tedavi edilmektedir (72). Ancak ileri evre hastalığın prognozu, kemorezistan tümörler olması nedeniyle oldukça kötüdür (73).

2.4.2. Endometrioid Karsinom

Endometrioid karsinomlar, tüm over karsinomlarının yaklaşık %10 – 15’ini oluşturarak ikinci en sık görülen histopatolojik tiptir. Ortalama görülme yaşı 55 olan endometrioid karsinomlar %15 oranında endometriozis lezyonları kaynaklı olurlar. Ayrıca %15 – 30 oranında senkron endometrioid tip endometrium kanseri veya endometrial hiperplaziyle birlikte görülürler (74, 75). Moleküler olarak *ARID1A* (%30), *CTNNB1* (%25-60), *KRAS/BRAF* (%20), *PIK3CA* (%12) mutasyonları gösterilmiş olup %45 – 75 oranında *PTEN* geninde heterozigosite kaybı gösterilmiştir (72). Özellikle Lynch Sendromu olan bireyler için artmış risk söz konusudur. Genelde ilk tanıda erken evrede yakalanan tümörler olup prognozları oldukça iyidir. Eski sınıflandırmada bulunan serömüsinöz karsinomlar artık bu tip altında incelenmektedir (75).

2.4.3. Şeffaf Hücreli (Clear Cell) Karsinom

Şeffaf hücreli karsinomlar tüm over kanserlerinin %5’inden fazlasını ve epitelyal over kanserlerinin ise %10’luk kısmını oluşturmaktadır (76). Aynı endometrioid karsinomlarda olduğu gibi ortalama görülme yaşı 55-56 olup prekürsör lezyon olarak endometriozis ile kuvvetle ilişkilidir (77). Moleküler olarak tümörlerin yaklaşık yarısında (%46 – 57) *ARID1A* mutasyonu saptanmıştır (78). Ayrıca *PIK3CA* (%50) aktivasyon mutasyonları da oldukça yaygındır (72). Endometrioid karsinomlar kadar sık olmasa da Lynch Sendromu bu tip tümörler için de risk faktörüdür. Evre, bu tümörler için en önemli prognostik faktör olup hastaların çoğu Evre 1’dir. Özellikle *PIK3CA* mutasyonu iyi prognostik faktördür (79).

2.4.4. Müsinöz Karsinom

Müsinöz tümörler, primer over neoplazilerinin %10 – 15’ini oluşturmakta ve bu grubun %80’den fazlasını benign ve borderline tümörler meydana getirmektedir. Müsinöz karsinomlar ise ovaryen karsinomların %3 – 4’ünü oluşturmaktadır (77). Genel olarak müsinöz karsinomların ise %77’si metastatik olup sadece %23’ü primer over kaynaklıdır (80). Diğer epitelyal over kanserlerinden farklı olarak müsinöz karsinomlar 40 yaş altı kadınlarda daha sık görülmektedir. Müsinöz karsinomlar için gösterilmiş tek risk faktörü ise sigara tüketimidir (48). Prekürsör lezyon olarak çoğunlukla benign ve borderline tümörlerden köken almakta olup %5 – 10’u saf tiptir (80). Moleküler profil olarak diğer epitelyal over kanserlerinden ayrılan bu tipte baskın mutasyon tipi *CDKN2A* (%76) ve *KRAS* (%66) mutasyonlarıdır (77, 81). Özellikle *ERBB2/KRAS/MEK yolağı aktivasyonu* karsinogenezde büyük rol almaktadır (65). Sonrasında sıklık bakımından sırasıyla *TP53* (%64), *HER2 amplifikasyon* (%26), *RNF43*, *BRAF*, *PIK3CA* ve *ARID1A* (%8 – 12) mutasyonları gelmektedir. Primer over müsinöz karsinomları genelde unilateral olup ve 13cm’yi aşan boyutlara ulaşırken metastatik karsinomlar bilateral ve daha küçük boyutlu olma eğilimindedir. Ayrıca metastatik müsinöz karsinoma psödomiksoma peritonei eşlik edebilmektedir (77). Prognozu oldukça iyi olan bu tümörlerin uzak metastaz oranı oldukça düşük olup en önemli prognostik faktör evredir (77, 80).

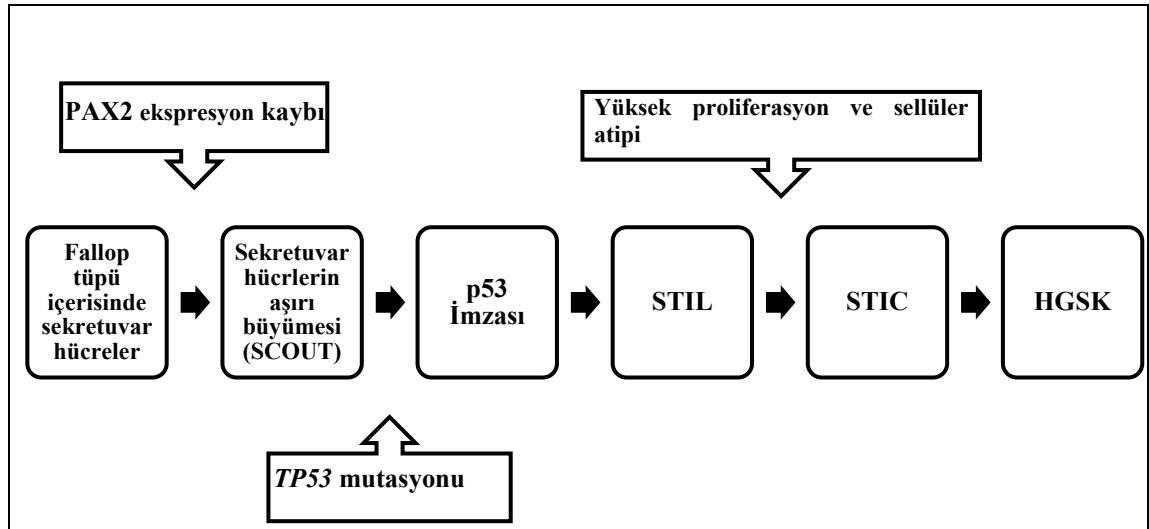
2.4.5. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom

Tüm epitelyal over kanserlerinin %75’ini oluşturan yüksek dereceli seröz karsinomlar (HGSK), over kanserinin en yaygın türüdür (17). Önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi histopatolojik olarak yüksek dereceli seröz over kanserinin, over yüzey epitelinin kaynaklandığı düşünülürken, ilk olarak 1999 yılında Dubeau tarafından tümör hücrelerinin fallop tüpleri ve endometriumdaki sağlıklı hücrelerle benzerlik gösterdiği fark edilerek bu karsinomun köken aldığı doku ile sağlıklı dokuların benzer embriyolojik kökenden kaynaklanabileceği düşüncesi ortaya atılmıştır (82). Bu çalışmanın sonrasında 2001 yılında Piek ve ark. BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda, proflaktik olarak

uyguladıkları salpenjektomi spesimenlerinde, sonrasında seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) olarak adlandırılacak displastik lezyonları fark etmişlerdir (83).

Sonrasında yapılan daha birçok çalışma sonucunda HGSK patogenezinde esas rol alan dokunun over yüzey epitelinden çok tubal fimbrialar olduğu görüşü hâkim olmaya başlamıştır (84). Ayrıca multifokal ve poliklonal kökene sahip primer periton kanserlerinin de yaklaşık %50'sinin fimbria kökenli olduğu gösterilmiştir (85). Histolojik, moleküler ve genetik bilgiler ışığında yüksek dereceli seröz over ve periton kanseri olarak adlandırılan tümörlerin %80 fallop tüpü fimbrial ucundan kaynaklandığı söylenmektedir (86).

STIC lezyonlarının tanımlanmasından sonra bu lezyonların da aynı HGSK gibi *TP53* mutasyonu taşıdığı ve Ki-67 proliferasyon indekslerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum HGSK ile STIC arasındaki klonal ilişkiyi destekler niteliktedir. Özellikle SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End) adı verilen patolojik inceleme yönteminin geliştirilmesinden sonra “p53 imzası” ve “seröz tubal intraepitelyal lezyon (STIL)” adı verilen STIC öncülü lezyonlar tanımlanmıştır. Her iki prekürsör lezyonun da *TP53* mutasyonu içerdiği ve ortalama %3 Ki-67 proliferasyonu indeksine sahip olduğu gösterilmiştir (13, 77, 87). En son olarak ise Şekil 2.1’de özetlenen karsinogenez paterni öne sürülmüştür (88, 89).



Şekil 2.1. HGSK Karsinogenez Paterni

Kalıtsal kanserlerin genetik zeminin yaklaşık %90'ını *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonları oluşturmaktadır (13). *BRCA* genleri, homolog rekombinasyon ile çift – sarmallı DNA hasarlarının tamir edilmesinde görev almaktadır ve bu genlerdeki mutasyonlar homolog rekombinasyon defekti oluşturarak DNA onarım mekanizmasını bozmakta ve genomik bir instabilite yaratmaktadır (72). *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonlarına sahip bireylerde 80 yaşına kadar kümülatif epitelyal over kanseri geliştirme riski sırasıyla %44 ve %17 olarak tarif edilmektedir (90).

HGSK tanısı alan hastaların ise %15 – 20'si *BRCA1* ve *BRCA2* kalıtsal mutasyonlarını taşımaktadırlar (17). HGSK tanısı almış olan kadınlar, mutlaka genetik taramaya alınmalı eğer mutasyon saptanırsa, birinci derece akrabaların da bu taramadan fayda göreceği unutulmamalıdır (17, 91). Ayrıca herediter over kanseri açısından risk altında olan kadınlara risk azaltıcı cerrahi önerilmektedir (92).

Yüksek dereceli over, tuba ve primer periton kanserlerinin histolojik ve morfolojik özellikleri birebir aynıdır (12). Önceki kısımlarda bahsedildiği gibi HGSKlerin yaklaşık %80'i fimbrial uçtan köken almaktadır. Bu durumun bir getirisi olarak tümörün köken aldığı primer bölgenin tuba veya over kökenli mi yoksa çok daha nadir görülmekte olan periton kökenli mi olduğu ile ilgili karışıklıklar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle 2014 yılında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) - Jinekolojik Onkoloji Komitesi, bu tümörleri aynı çatı altında toplayarak over kanseri evrelemesini bu doğrultuda değiştirmiş ve eğer yapılabiliriyorsa tümörün köken aldığı bölgenin belirtilmesini aksi takdirde “belirsiz” olarak raporlanmasını önermiştir (86). FIGO'nun bu önerisi doğrultusunda HGSK'nin köken aldığı bölgenin saptanmasını sağlayacak kriterler geliştirilmiştir (Tablo 2.4) (93).

Tablo 2.4. HGSK Primer Bölge Belirleme Kriterleri

Primer tuba kökenli HGSK	STIC saptanan vakalar ve/veya tuba mukozasını invaze eden tümör ya da tubanın tamamını veya sadece fimbrial ucunu içine alan adneksiyel kitlesi olan vakalar
Primer over kökenli HGSK	Ovaryen kitlenin tubadan tamamen ayrı izlendiği vakalar
Primer periton kökenli HGSK	Minimal over yüzeyi tutulumu veya over yüzeyi tutulumu olmayan ve tubal mukoza tutulumu olmayan vakalar

FIGO'nun 2021 yılındaki güncellemesinde ise seröz over, tuba ve periton kanserlerinin bir bütün olarak ele alınması gerektiği ve tümörün köken aldığı primer bölge belirtilmediği sürece bu kanser türünün “over kanseri” olarak belirtilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (86). Epiteyal over kanserlerinin moleküler ve patolojik özellikleri Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

2.5. Over Kanserinde Yayılım ve Metastaz

Over kanserinde güncel olarak kabul görmüş olan yayılım ve metastaz mekanizmaları şu şekilde özetlenebilmektedir:

- Doğrudan komşu organ invazyonu
- Transçöломik yayılım
- Lenfatik yayılım
- Hematojen yayılım

Tablo 2.5. Epitelyal Over Kanserinin Moleküler ve Patolojik Özellikleri (77)

	HGSK	LGSK	Endometrioid	Şeffaf Hücreli	Müsinöz
Tüm epitelyal over kanserleri içindeki yüzde	%70	<%5	%10	%6-10	%3-4
Köken aldığı bölge	Fallop tüpü	Endosalpingiyozis Fallop tüpü	Endometriozis	Endometriozis	Bilinmemekte Teratom (?)
Prekürsör lezyon	STIC	Seröz borderline tümör	Atipik endometriozis; endometrioid borderline tümör	Atipik endometriozis; şeffaf hücreli borderline tümör	Müsinöz borderline tümör
Hereditör kanser sendromu	<i>BRCA1/2</i> ilişkili Hereditör Meme Ve Over Kanseri Sendromu (HBOC)	-	Lynch Sendromu	Lynch Sendromu	-
Moleküler değişimler	<i>TP53</i> <i>BRCA1/2</i> Homolog rekombinasyon defekti Kromozomal instabilite Kopya-sayısı değişimleri	<i>KRAS</i> <i>NRAS</i> <i>BRAF</i> <i>HER2</i>	<i>CTNNB1</i> <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i> <i>KRAS</i> <i>ARID1A</i> <i>MSI</i> <i>POLE</i> <i>TP53</i>	<i>ARID1A</i> <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i> <i>MSI</i>	<i>CDKN2A</i> kopya-sayısı kaybı <i>KRAS</i> <i>HER2</i> amplifikasyonu <i>TP53</i>
Potansiyel moleküler hedefli terapiler	PARP inhibitörleri; İmmün denetim noktası inhibitörleri	MEK inhibitörü	mTOR inhibitörleri; İmmün denetim noktası inhibitörleri	Tirozin kinaz inhibitörü; İmmün denetim noktası inhibitörleri	Trastuzumab

Transçölomik yayılım günümüzde over kanserinin kabul edilen en yaygın yayılım türüdür. Bu hipoteze göre hücreler arası bağlantıları zayıf olan kanser hücreleri, peritoneal kavite içerisine dökülmekte ve assit sıvısı içerisinde yüzerek başta omentum olmak üzere diğer organlara tutulum göstermektedir (94).

Genel kural olarak karsinomların yayılımı lenfatik sistem aracılığı ile olmaktadır. Bu kural epitelyal over kanserleri için de geçerlidir. Overlerin ve fallop tüplerinin lenfatik drenajı utero-ovaryen, infundibulopelvik ve round ligament yollarını kullanarak eksternal

iliyak lenf nodlarına ulaşmakta ve sonrasında kommon iliyak, hipogastrik, lateral sakral ve paraaortik lenf nodlarına doğru ilerlemektedir. Ayrıca peritoneal yüzeyler de diyafragmatik lenfatikler aracılığı ile diyafragma üstü majör venöz damarlara drene olmaktadır. Over kanseri, primer köken aldıkları dokudan (over, tüp ve periton) bağımsız olarak bu lenfatik yollar sayesinde yayılım gösterebilmektedir. Ayrıca zaman zaman inguinal lenf nodlarında da bu yollar nedeniyle tutulum görülebilmektedir (86).

Bir diğer güncel yaklaşım ise over kanserinin hematojen metastaz yaptığı yönündedir. Bu hipoteze göre peritoneovenöz şantlara implantasyon gösteren tümör hücreleri dolaşıma katılarak omentum ve diyafragma gibi bölgelere taşınmakta ve buralarda tutulum gösterebilmektedir. Ancak bu yayılımın hastalığın ileri evrelerinde daha belirgin olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kanda tespit edilen tümör hücrelerinin kötü tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkili olduğu söylenmektedir (94, 95).

Over kanserinin komşu organ (uterus, mesane, rektum) invazyonlarına ek olarak uzak organ metastazları açısından en çok metastaz yaptığı bölgeler ise peritoneal yüzeyler, omentum, diyafragma ve abdominal organlardır. Ekstraperitoneal ve ekstra plevral tutulum da nadir olmakla beraber görülebilmektedir (86).

2.6. Over Kanserinde Tarama ve Klinik

Prevalansı düşük olmasına rağmen over kanseri en ölümcül jinekolojik malignitedir. Over kanseri erken evrelerde herhangi bir semptom vermemesi nedeniyle “sessiz katil” olarak bilinmekte ve önceki bölümlerde de belirtildiği gibi semptomlar hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Ancak bu semptomlar da ağrı, karında şişkinlik veya doluluk hissi, ele gelen kitle, sık idrara çıkma, konstipasyon vb. hastalığa spesifik değildir.

Ayrıca geç semptom vermesi semptomlarının non-spesifik olması nedeniyle tanı alan hastaların yaklaşık %58’i metastatiktir ve 5 yıllık rölatif sağkalımı %30’dur. Ancak lokalize hastalık için 5 yıllık rölatif sağkalım ise %93’tür (96).

Hastalığın erken ve ileri evrelerinde durumun böyle olması over kanseri adına, tarama çalışmalarının başlamasına neden olmuş ve başta CA125 (kanseri antijeni 125) ve transvajinal ultrasonografi (TV-US) olmak üzere farklı modaliteler ile over kanseri için uygun bir tarama modeli oluşturulması hedeflenmiştir.

68.557 kadının dahil edildiği, çok merkezli randomize klinik bir çalışmada yıllık CA125 ölçümü ve TV-US kombine kullanılarak medyan takip süresi 12,4 yıl olmak üzere hastalar over kanseri adına taranmış; ancak taramaya alınmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman mortalitede herhangi bir düşüş saptanmamıştır. Üstelik 3285 kadın yanlış pozitif sonuç almış ve bunların 1080 tanesi gereksiz cerrahiye gitmiştir (97). Ayrıca aynı çalışma grubu, medyan takip süresi 17 yıla kadar uzatılarak bir daha incelenmiş ve mortalite de anlamlı bir düşüş izlenmemiştir (98).

50 – 74 yaş arası 202.638 postmenopozal kadının dahil edildiği çok merkezli başka bir çalışmada ise hastalar CA125, TV-US ve over kanseri risk algoritması (ROCA) adı verilen bir risk hesaplama modeli kullanılarak multimodal tarama ve sadece TV-US kullanılarak yapılan taramaya tabi tutulmuş; ancak medyan 11,1 yıllık bir takip süresi ardından tarama uygulanmayan grup ile karşılaştırıldığında over kanseri mortalitesinde anlamlı bir düşüş saptanmamıştır (99). Bu sonuçlara göre günümüzde hâlâ over kanseri adına etkili bir tarama yöntemi bulunmamaktadır (86).

2.7. Over Kanseri Tanı

Over kanseri tanısında ilk gelen basamak hastalığın varlığından şüphelenmektir. Özellikle önceki bölümlerde de bahsedildiği kliniğe, hastalığı düşündürücü semptomlarla gelen hastanın ileri evre hastalığa sahip olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Bu nedenle ilk etapta yapılması gereken hastadan detaylı bir öykü alınması ve hastanın risk faktörlerinin saptanmasıdır. Sonrasında yapılacak olan batin muayenesi, pelvik muayene, meme muayenesi ve rektal tuşe tanıda yol gösterici olmaktadır (100).

Laboratuvar olarak tam kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinin yanında serum tümör belirteçleri de tanıda önemli rol oynamakta ve özellikle muayenede ve/veya görüntülemelerde saptanan kitlenin kökeni hakkında yorum yapmaya katkı sağlamaktadır.

Over kanseri tanısında ise ilk sırada gelen belirteç ise CA125'tir. Artmış CA125 düzeyi veya CA125/CEA (karsinoembriyonik antijen) oranının 25:1'den fazla olması over kanser tanısında önemli bir laboratuvar bulgusudur (101). Her ne kadar CA125 tanıda değerli olsa da esas olarak hastalığın takibinde değerli bir indikatördür. CA125'in tanısal değerini arttırmaya yönelik bir yaklaşım olarak, başka bir belirteç olan HE4 (insan epididimis proteini 4) ile kombine bir şekilde ölçümü ve hastanın menopozal durumunu hesaba katan over malignitesi risk algoritması (ROMA) geliştirilmiştir (102).

Tanıda bir sonraki aşama ise görüntülemedir. Görüntüleme adına ilk yapılması gereken de pelvik ultrasonografidir. Buna ek olarak hastalığın komşu ve uzak organ metastazı, peritoneal karsinomatozis, assit ve/veya plevral effüzyon varlığı gibi ameliyat öncesi evre hakkında bilgi verici patolojilerin saptanması adına göğüs radyografisi, toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ve pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilmektedir (17). Ayrıca hastalığın yaygın olduğu yaş grubunda meme kanseri prevalansının da fazla olması nedeniyle mamografi ve olası bir kolon kanseri veya hastalığın barsak tutulumu açısından da kolonoskopi önerilen görüntülemeler arasındadır.

Her ne kadar pelvik kitle ve assit birlikteliği malignite açısından kuvvetle muhtemel şüphe uyandırır da özellikle kitlenin gösterilemediği vakalarda assit sitolojisi ve plevral sitolojik inceleme de hem tanıda hem evrelemede yol gösterici olmaktadır. Ancak cerrahi öncesi NACT tedavisi gerektiren durumlar başta olmak üzere hastalığın tanısında altın standart yöntem biyopsidir. Özellikle omental – plevral metastazlar ve peritoneal karsinomatozis şüphesi olan vakalarda biyopsi hem tanıda hem de hastalığın yönetiminde yol gösterici olmaktadır (103, 104). Cerrahi dışı girişimsel tanı yöntemlerinin dezavantajı ve riski ise tümör yayılımını arttırabilmeleri ve özellikle işlem için giriş bölgesinde metastazlara sebep olabilmeleridir. Over kanseri şüphesinin kuvvetli olduğu vakalarda ise doğrudan over biyopsisi hastalığın evresinin ilerlemesi açısından risk taşımakta ve önerilmemektedir.

2.8. Over Kanserinde Prognostik Faktörler

Bir hastalığın sonucu olarak, hastalıktan kurtulma veya hastalığın rekürrens ihtimali “prognoz” ve hastalığın prognozunu tahmin etmek için kullanılabilen hasta veya hastalık karakteristikleri ise “prognostik faktörler” olarak adlandırılmaktadır. Over kanseri adına önde gelen prognostik faktörler şu şekilde özetlenebilir (105):

- Hastanın yaşı
- Hastanın performans durumu
- Tümör histopatolojisi
- Tümörün farklılaşma derecesi (grade)
- Tanı anında hastalığın evresi
- Assit varlığı
- Tanı anındaki hastalık yükü
- PDS sonrası rezidüel tümör hacmi
- *BRCA 1* ve *BRCA2* mutasyon taşıyıcılığı

Over kanseri medyan yaşı 63 olmasına rağmen, tanı anındaki yaş önemli bir bağımsız prognostik faktördür. Özellikle 40 yaşından önce tanı alan hastaların genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalımlarının (PFS), 40 yaş sonrası tanı alan popülasyona göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (106).

Bir diğer prognostik faktör ise hastanın performans durumudur. Özellikle hastanın cerrahi ve medikal tedavisinin belirlenmesinde önemli bir yer tutmakta olup performans durumları daha iyi olan hastalar daha invaziv işlemleri ve daha agresif kemoterapi rejimlerini tolere edebilmekte ve bu sayede kemoterapiye daha iyi yanıt verebilmektedirler. Ayrıca performans durumunun postoperatif komplikasyonlar üzerinde VKİ ile doğrudan etkisinin olduğu gösterilmiştir (107).

Tümör histopatolojisi de önemli prognostik faktörlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Özellikle seröz karsinomlar için 5 yıllık sağkalım yaklaşık %30 olup epitelyal over kanserleri içerisinde en düşük orana sahiptir. Güncel bir çalışmada evre ve yaş düzeltildikten sonra tanıdan sonraki ilk bir yılda müsinöz ve şeffaf hücreli kanser nedeniyle ölüm için rölatif risk, seröz tiplere göre daha yüksek olup bir yıldan sonra seröz

karsinom nedenli ölüm rölatif riskinde artış gösterilmiştir. Bu durum müsinöz ve şeffaf hücreli tiplerin daha kemorezistan olup seröz tiplerin sonradan kemoterapiye direnç geliştirmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca seröz (%80), müsinöz (%81) ve şeffaf hücreli karsinomların (%85) bir yıllık sağkalım oranlarında da benzerlik saptanmıştır. Yine aynı çalışmada evre düzeltildikten sonra, aynı histolojik tipte olan karsinomların iyi farklılaşma derecesine sahip olanlarının kötü farklılaşma derecesine sahip olanlara göre daha yüksek sağkalım oranları olduğu saptanmıştır (108).

Evre, over kanseri için en önemli prognostik faktördür (109). Tanı anındaki evreye göre hastalığın 5 yıllık sağkalım oranları şu şekildedir (108):

- Evre 1 - %87
- Evre 2 - %62
- Evre 3 - %26
- Evre 4 - %14

Erken evre hastalıkta en önemli prognostik faktör grade, dens yapışıklık ve assit hacmi (110); ileri evre hastalıkta ise en önemli prognostik faktör, sağkalımla doğrudan ilişkili olan cerrahi sonrası rezidüel tümör hacmidir (111).

Tanı anındaki hastalık yükünün, maksimal ya da optimal sitoredüksiyon yapılsa dahi asıl belirleyici prognostik faktör olabileceğın söyleyen çalışmalar mevcuttur (112, 113). Ancak güncel bir çalışmada, bu çalışmaların retrospektif olduğu ve OS'lerin ise evreden bağımsız olarak değerlendirildiğı belirtilmiş ve bu çalışmaların tanı anındaki hastalık yükünün sağkalımla ilişkisinin gösterilemediğı başka retrospektif çalışmalar ile çeliştiğı vurgulanmıştır (114).

BRCA 1 ve *2* gen mutasyonlarını taşıyan hastalar ile sporadik over kanseri hastalarının karşılaştırıldığı iki çalışmada ise herediter kanseri olanların ilk basamak tedavide, platin bazlı kemoterapi ve lipozomal doksorubisine karşı tedavi yanıtının daha iyi olduğu tespit edilmiş ve bu hastaların hem PFS hem de OS'lerinin sporadik hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum önceki bölümlerde bahsedilen homolog rekombinasyon defekti nedeniyle, tümör hücrelerinin daha kemosenstif hale gelmesi ile ilişkilendirilmiştir (115, 116).

2.9. Over Kanserinin Primer Tedavisi

Günümüzde epitelyal over kanserinin primer tedavisini cerrahi ve sonrasında verilen platin bazlı kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır. Cerrahi ile hastalığın evresi belirlenmekte ve buna göre yönetim stratejileri değişmektedir. Güncel FIGO 2014 over kanseri evrelemesi Tablo 2.7’de gösterilmiştir (86).

“Erken evre hastalık” genelde Evre 1 ve 2 hastalığı, “ileri evre hastalık” ise Evre 3 ve 4 hastalığı ifade etmektedir. Ancak Evre 2 hastalarda rekürrens oranının fazla olmasından dolayı bu hastalar çalışmalarda genelde ileri evre hasta gruplarına dahil edilmekte ve yönetim stratejileri bakımından erken evre hastalıktan ayrılmak durumunda kalmaktadır. Hastalığın evresi ve takibine göre tedavi stratejileri Tablo 2.6’da özetlenmiştir (105).

Tablo 2.6. Over Kanserinde Güncel Tedavi Stratejileri

Evre	Tedavi
Erken Evre	Cerrahi sonrasında kemoterapi var/yok
İleri Evre	Cerrahi ve sonrasında platin bazlı kemoterapi
	Cerrahi öncesi veya sonrasında platin bazlı kemoterapi ve/veya konsolidasyon* tedavisi
	Cerrahi öncesi veya sonrasında platin bazlı kemoterapi ve indüksiyon** tedavisi için bevacizumab ⁺ eklenmesi ve/veya konsolidasyon tedavisi
	Cerrahi öncesi veya sonrasında platin bazlı kemoterapi ve indüksiyon tedavisi için PARP ⁺⁺ inhibitörlerinin eklenmesi ve/veya konsolidasyon tedavisi
	Cerrahiye uygun olmayan hastalar için sadece kemoterapi (genel sağkalım üzerine etkisi kanıtlanmış değildir)
Rekürrens	Platin-bazlı kemoterapi rejimleri
	Bevacizumab, diğer hedefe yönelik ilaçlar ve PARP inhibitörleri kemoterapiyle birlikte veya kemoterapisiz
	Kemoterapi
	Kemoterapi ve/veya bevacizumab

* Remisyon sağlanan hastalarda, remisyon süresini uzatmak için verilen tedavi, pekiştirme tedavisi.

**Remisyon sağlanması için verilen tedavi.

+ Vasküler epitelyal büyüme faktörü monoklonal antikoru.

++ Poli ADP-Riboz Polimeraz

Tablo 2.7. FIGO 2014 Over Kanseri Evrelemesi	
FIGO Evresi	Açıklama
Evre 1	Tümör bir veya iki overe sınırlı
1a	Tümör bir overe sınırlı (kapsül intakt), over yüzeyinde tümör yok, assit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok
1b	Tümör iki overe sınırlı (kapsül intakt), over yüzeyinde tümör yok, assit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok
1c	Tümör bir veya iki overe sınırlı ve aşağıdakilerden herhangi biri mevcut:
1c1	Cerrahi rüptür var
1c2	Cerrahiden önce rüptür var veya over yüzeyinde tümör var
1c3	Assit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre var
Evre 2	Bir veya iki overi tutan tümör var, ancak pelvik girimin altıyla sınırlı pelvik yayılım var
2a	Uterus ve/veya tüplere yayılım var
2b	Diğer pelvik yapılara yayılım var
Evre 3	Bir veya iki overi tutan tümör var, ama pelvis dışında peritona veya retroperitoneal lenf nodlarına yayılım var.
3a1	Sadece retroperitoneal lenf nodu tutulumu var
3a1(i)	Metastazların en büyük çapı 10 mm'ye kadar
3a1(ii)	Metastazların en büyük çapı 10 mm'den büyük
3a2	Mikroskopik pelvis dışı peritoneal tutulum var, retroperitoneal lenf nodu tutulumu var veya yok
3b	En büyük çapı 2cm'ye kadar olan makroskopik pelvis dışı peritoneal tutulum var, retroperitoneal lenf nodu tutulumu var veya yok
3c	En büyük çapı 2cm'nin üzerinde olan makroskopik pelvis dışı peritoneal tutulum var, retroperitoneal lenf nodu tutulumu var veya yok (karaciğer ve dalak kapsül tutulumunu da kapsar)
Evre 4	Peritoneal tutulum dışında uzak metastaz var
4a	Pozitif sitolojili plevral effüzyon var
4b	Karaciğer veya dalak parankim metastazları veya ekstra-abdominal organ metastazları veya transmural barsak tutulumu var (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodu metastazları dahil)

2.9.1. Evreleme Cerrahisi

Evreleme cerrahisi hastalık yönetiminin temelini oluşturmakta olup cerrahi yöntem olarak laparotomi önerilmektedir (86). Yeterli bir evreleme cerrahisi yapabilmek adına uygulanması gereken işlemler sırasıyla şu şekilde özetlenebilir:

- Geniş orta hat insizyon ile işleme başlanması
- Abdominopelvik kaviteye girildikten sonra assit nedeniyle boşaltıcı parasentez veya batin içi yıkama sıvısından sitolojik örnek alınması
- Tüm peritoneal yüzeylerin dikkatli bir şekilde incelenmesi ve şüpheli lezyon, kitle veya adezyonlardan biyopsi alınması veya bunların rezeksiyonu
- Mesane arkası, Douglas poşu, sağ hemidiyafram, sağ ve sol parakolik alanlar ve her iki pelvik yan duvardan rastgele biyopsi alınması
- Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH + BSO)
- Bilateral pelvik ve para-aortik lenf nodu disseksiyonu (malignite tek taraflı ise en azından ipsilateral tarafta lenfadenektomi)
- İnfrakolik omentektomi
- Appendektomi

Özellikle evreleme cerrahisi sonrası hastalığın köken aldığı dokunun tespit edilebilmesi için tubalar SEE-FIM metodu ile ve overler ise olası bir prekürsör lezyon varlığı açısından detaylı patolojik değerlendirmeye alınmalıdır (86).

Laparotomik yaklaşım dışında, özellikle erken evre (veya erken evre olarak düşünülen) hastalarda ve PDS ya da NACT/IDS stratejileri seçimi adına ileri evre hastalarda değerlendirme amacıyla minimal invaziv yöntemler tercih edilebilmektedir (117, 118).

Reproduktif çağda olan genç kadınlar da over kanseri tanısı alabilmektedirler. Fertilite isteği devam eden bu kadınlarda Evre 1 hastalık için fertilite koruyucu cerrahi seçeneği mevcuttur. Özellikle Evre 1a hastalık için USO ve Evre 1b hastalık için BSO önerilmektedir. Fertilite isteğinin tamamlanmasından sonra cerrahi evreleme mutlaka tamamlanmalıdır; çünkü tamamlayıcı cerrahi sonrası yaklaşık %30 oranında cerrahi evre artmış bulunabilmektedir (119).

2.9.2 Erken Evre Over Kanseri Tedavisi

Evreleme cerrahisi sonrası erken evre over kanseri tanısı almış olan hastaların tedavi stratejileri; hastalığın evresi, derecesi (grade) ve tümörün histopatolojik tipine göre farklılık göstermektedir.

İlk olarak 1990 yılında Young ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada Evre 1a ve Evre 1b, Grade 1-2 olarak tespit edilmiş epitelyal over kanserlerinin 5 yıllık sağkalım süresi %90'ın üzerinde bulunmuş ve ACT'nin (melfalan) sonucu iyileştirmediği saptanmıştır (120).

2003 yılında yayınlanmış olan EORTC-ACTION çalışmasına göre, Evre 1a ve 1b Grade 2-3, Evre 1c – 2a (her grade) ve her evreden şeffaf hücreli karsinom tanısı almış hastalarda, 4 kür platin bazlı ACT'nin, rekürrenssiz sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir; ancak bu etkinin yeterli olarak evrelenememiş hastalarla sınırlı olduğu tespit edilmiştir (121). Aynı yıl yayınlanmış olan ICON1 çalışmasında ise Evre 1 ve Evre 2 hastalarda, 6 kür platin bazlı ACT'nin sağkalımı arttırdığı ve rekürrensi geciktirdiği gösterilmiştir (122). Bu iki çalışmaya ait grupların kombine edildiği çalışmada ise erken evre hastalıkta, platin bazlı ACT'nin 5 yıllık genel (overall) sağkalım (OS) ve rekürrenssiz sağkalımı arttırdığı saptanmıştır (123).

2006 yılında yayınlanan GOG-0157 çalışmasında ise 3 kür karboplatin – paklitaksel ACT ile 6 kür ACT arasında rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım açısından fark olmadığı; ancak 6 kürde daha fazla toksisite izlendiği gösterilmiştir (124).

2015 yılına ait bir derlemede ise erken evre (FIGO Evre1-2a) hastalıkta ACT'nin düşük ve orta riskli hastalarda, yüksek riskli hastalara göre faydasının belirsiz olduğu vurgulanmıştır (125).

Bahsedilen çalışmalara dayanan güncel kılavuzlarda ise postoperatif kemoterapisiz izlemin sadece Evre 1 hastalığa sahip belirli hastalar (HGSK, grade 3 endometrioid tip, Evre 1b/c şeffaf hücreli tip ve karsinosarkomlar hariç) için uygun olduğu belirtilmekte ve özellikle tedavisiz izlemin, rezidüel hastalık kalmadan, yeterli evreleme cerrahisi yapılmış olan hastalar için tercih edilmesi gerektiği önerilmektedir (105, 119).

2.9.3. İleri Evre Over Kanseri Tedavisi

Over kanseri tanısı alan kadınların büyük bir kısmı tanıda Evre 3 (%51) ve Evre 4 (%29) hastalığa sahiptir ve 5 yıllık sağkalım süresi %30'dan azdır (126). Önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi ileri evre over kanserinin primer tedavisinde de temel yaklaşımı PDS sonrası platin bazlı kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır (17).

İleri evre over kanserinde, PDS sonrası geride rezidüel tümör bırakılmaması, sağkalım adına en önemli prognostik faktördür (111). Bu nedenle ileri evre over kanserinde cerrahi, tedavinin temelini oluşturan en önemli unsurdur.

İleri evre over kanseri cerrahisinde yegâne amaç, tüm abdominal, pelvik ve retroperitoneal bölgede *geride gözle görülür rezidüel hastalık bırakılmaması* olmalıdır ve gözle görünür tümörün çıkarılması için maksimum çaba gösterilmelidir (112, 127). Tümör yükünü azaltıcı cerrahi ya da debulking olarak adlandırılan prosedürlerin uygulanması sonucunda rezidüel hastalık (R) durumuna göre küratif amaç taşıyan sitoredüksiyon dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır (114):

- Geride gözle görülür hastalık bırakmama (maksimal sitoredüksiyon)
- $R \leq 1$ cm, optimal sitoredüksiyon
- $R > 1$ cm, suboptimal sitoredüksiyon

Günümüzde maksimal sitoredüksiyon tanımı her ne kadar R0 ya da tam rezeksiyonu tanımlasa da over kanserinin yayılım paterninden dolayı, geride gözle görülür tümör olmamasına rağmen mikroskobik hastalık kalabilmektedir. Bu nedenle maksimal sitoredüksiyon tanımından daha çok *geride gözle görülür rezidüel hastalık bırakılmama* tanımlaması kullanılmaktadır (2). Sitoredüksiyon, kemoterapi yanıtı ve yaşam kalitesi ile doğrudan ilişkilidir. Kemoterapi başlangıcında tümör hücresi az sayıda ise ve tümör kemorezistan değil ise tümörün tam eradikasyonu mümkündür. Rezidü hastalık hacmi az ise tümör perfüzyonu ve buna paralel olarak kemoterapi yanıtı da artmaktadır. Ayrıca rezidü hastalık hacmi az ise tümör kökenli immünosupresif sitokinler azalarak tümöre immün yanıt artmaktadır.

Debulking cerrahisinin temel prensibi tümör yükünün azaltılmasıdır. Evreleme cerrahisinde tanımlanan prosedürlere ek olarak, maksimal sitoredüksiyonun

sağlanabilmesi adına tümör lokalizasyonu ve invazyonuna göre daha radikal girişimler gerekebilmektedir:

- Barsak rezeksiyonları
- Peritoneal ve/veya diyafragma soyulması (stripping)
- Splenektomi
- Parsiyel sistektomi ve/veya üreteroneosistostomi
- Parsiyel karaciğer rezeksiyonu
- Parsiyel gastrektomi
- Kolesistektomi ve/veya distal pankreatektomi

Ancak maksimal sitoredüksiyonun sağlanabilmesi adına cerrahinin derinliğinin amaca yönelik olması da akılda tutulması gereken unsurlardandır. 2019 yılında yayınlanan LION çalışmasında, klinik ve intraoperatif olarak normal görünümde olan lenf nodu rezeksiyonu yapılan vakalar ile lenfadenektomi yapılmayan vakaların OS ve progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından farkı olmadığı gösterilmiş ve postoperatif komplikasyonların lenfadenektomi yapılan grupta daha yüksek insidanda görüldüğü belirtilmiştir (128).

Primer sitoredüksiyon sonrası hastalar için birinci basamak standart tedavi intravenöz yolla uygulanan ve 3 haftalık 6 kürden oluşan platin bazlı kombinasyon kemoterapi rejimleri (86, 129) olup kliniğimizde de karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu kullanılmaktadır. Ayrıca 2011 yılında yayınlanan MITO-2 çalışmasına göre karboplatin ve lipozomal doksorubisin kombinasyonun karboplatin ve paklitaksel kombinasyonuna göre PFS'yi uzatmadığı; ancak toksisite bakımından daha az nörotoksisite yapmasına karşın daha çok hematolojik yan etki ortaya çıkardığı saptanmış ve birinci basamak tedavi için alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (130).

İntravenöz kemoterapi uygulamasının yanı sıra ileri evre hastalık için intraperitoneal ve intravenöz kemoterapi kombinasyonları da ilk basamak tedavide yerini almış rejimlerdir. Ancak intravenöz tedavi ve bevacizumab kombinasyonu ile karşılaştırıldığı zaman sağkalım süreleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (130, 131). Güncel olarak intraperitoneal kemoterapi sadece en az optimal sitoredüksiyon sağlanmış hastalara önerilmektedir (86).

İlk basamak tedavide güncel bir yaklaşım ise karboplatin ve paklitaksel ile kombine olarak kullanılan bevacizumab tedavisidir. ICON 7 ve GOG218 çalışmalarına göre karboplatin ve paklitaksel ile kombine edilerek verilen ve sonrasında tek ajan idame olarak devam eden bevacizumab tedavisinin PFS'yi arttırdığı gösterilmiştir (132, 133). İlk basamak bevacizumab tedavisi sadece ileri evre hastalıkta, karboplatin ve paklitaksel ile kombine sonrasında idame olarak önerilmekte olup karboplatin – paklitaksel kombinasyonlarından sonra tek ajan bevacizumab idame tedavisi önerilmemektedir (119).

İleri evre over kanserinde; hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditeleri ve özellikle hastalığın yayılımının optimal sitoredüksiyon ile bağdaşmaması gibi durumlarda primer cerrahi her zaman mümkün olmamaktadır. Özellikle bu hastalar için, çalışmamızda da ele alınan, *NACT sonrası interval debulking cerrahisi* alternatif bir yönetim stratejisi olarak karşımıza çıkmaktadır (134, 135). Bu stratejideki temel amaç PDS stratejisinde olduğu gibi rezidüel hastalığın tam rezeksiyonudur (136). Standart önerilen yaklaşım ise hastaların primer tümör histolojileri ve cerrahi öncesi klinik evreleri saptandıktan sonra, 3 veya 4 kür NACT verilmesi ve ardından interval debulking cerrahisi uygulanmasıdır (86, 119). Cerrahi sonrasında hastalar ACT protokollerine devam etmektedirler.

Bu stratejideki esas problem doğru hasta seçimidir. Bununla ilgili olarak ilk defa “Leuven Kriterleri” olarak bilinen bir skorum sistemi geliştirilmiştir. Ancak bu skorum sistemine göre Evre 3c hastaların çoğu PDS'ye gitmekte ve Evre 4 hastaların da çoğu NACT almaktadır (137). Geliştirilen bir diğer skorum sistemi ise “Essen Kriterleri”dir. Essen Kriterleri, Leuven Kriterleri ile benzer özelliklere sahip olsa da primer sitoredüksiyondan fayda görebilecek maksimum sayıda hastanın yakalanması için daha çok intraoperatif bulgulara dayanmaktadır (138). Essen ve Leuven Kriterleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

2019 yılında yayınlanan Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği ortak kılavuzuna göre diffüz ince barsak mezenter kökü tutulumu; ince barsakta kısa barsak sendromuna neden olacak düzeyde rezeksiyon gerektiren karsinomatozisi; mide, pankreas başı veya gövdesinde yaygın tutulum veya derin infiltrasyonu; çöliyak trunkus, hepatik arter veya sol gastrik arter tutulumu; santral veya multisegmental parankimal karaciğer metastazları; tercihen histolojik olarak kanıtlanmış

çoklu akciğer parankim tutulumu; rezektabl olmayan lenf nodları ve beyin metastazları olan hastalar primer cerrahi için uygun görülmemektedir (139).

Tablo 2.8. FIGO Evre 3c ve 4 için PDS ve NACT/IDS Kriterleri

Kriter	Essen Kriterleri	Leuven Kriterleri
Tanı	Biyopsi ile kanıtlanmış Evre 3c ve 4 epitelyal over, tuba veya periton kanseri -	Veya şüpheli pelvik kitlesi olan hastalarda CA125/CEA oranı >25 olup ince iğne aspirasyon biyopsisi ile kanser hücreleri gösterilmeli. Eğer oran CA125/CEA oranı ≤25 ise olası bir mide, kolon ve meme primeri için görüntüleme veya endoskopi yapılmalı.
Abdominal metastazlar	Superior mezenterik arter tutulumu Diffüz ince barsak mezenter kökü tutulumu Midede total gastrektomi ve/veya ince barsakta kısa barsak sendromuna neden olacak düzeyde rezeksiyon gerektiren tutulum Karaciğerin her iki lobunda çoklu parankim metastazları Geniş pankreas (sadece kuyruk tutulumu hariç) ve/veya duodenum tutulumu Hepatoduodenal ligament veya çöliak trunkus damarları tutulumu	İntrahepatik metastaz Duodenum ve/veya pankreas ve/veya hepatoduodenal ligament, çöliak trunkus damarları ve/veya porta hepatis arkası tutulumu
Ekstra-abdominal metastazlar	Tam rezektabl olmayan metastazlar: ➤ Çoklu akciğer parankim metastazları (tercihen histolojik olarak kanıtlanmış) ➤ Rezektabl olmayan lenf nodu metastazları ➤ Beyin metastazları	Aşağıdakiler dışındaki tüm hastalar: ➤ Rezektabl inguinal lenf nodları ➤ Soliter rezektabl retrokrural veya parakardiak lenfnodları ➤ Plevral tümör olmaksızın malign plevral effüzyon
Hasta özellikleri	Tam rezeksiyona imkân vermeyen performans durumu ve ko-morbiditeler Transfüzyon veya ostomi istemeyen hastalar	
IDS için kriterler	Cerrahi için uzman cerrah ve altyapı olmalı. Cerrahi için engel teşkil eden durumlar giderilmiş olmalı. (ör. Tıbbi durumun düzelmesi) Optimal şartlarda, uzman jinekolog onkolog tarafından açık cerrahi esnasında NACT sonrası tümörde büyüme paterni tespit edilmemeli.	NACT sırasında progresyon olmamalı. Tanı anında ekstra-abdominal hastalık varsa kemoterapiye tam yanıt vermeli veya rezektabl hale gelmeli. Hastanın performans durumu ve ko-morbiditeleri tam rezeksiyona izin vermeli.

Başka bir tartışma konusu ise iki tedavi stratejisinin etkililiğidir. Bu bağlamda yapılmış ilk prospektif randomize klinik çalışma EORTC 55971 çalışması olup çalışmada optimal cerrahi oranının, NACT/IDS grubunda (%80,6), PDS grubuna (%41,6) göre neredeyse iki artmış olduğu gösterilmiş ve medyan PFS (12 ay) ve OS (29 - 30 ay) değerleri benzer bulunmuştur ve çalışmanın sonucu olarak NACT/IDS tedavisinin PDS kadar etkili olabileceği saptanmıştır (5). EORTC 55971 çalışmasını, 2015 yılında CHORUS çalışması takip etmiş ve bu çalışmada NACT/IDS tedavisi sonrası makroskopik tümör kalmama oranının (%39), PDS sonrasına (%17) göre neredeyse 2,5 kat arttığı izlenmiştir (6). Her iki çalışmanın ortak analiz edildiği başka bir çalışmada ise PFS ve OS medyan süreleri her iki tedavi stratejisi için benzer bulunmuştur (7). Bu çalışmalardan farklı olarak 2019 yılında sonuçlanan JCOG0602 çalışmasına göre NACT/IDS stratejisinin PDS kadar etkili olmadığı saptanmış; ancak çalışmanın örneklem kümesinin daha küçük olması nedeniyle önceki çalışmalarda elde edilen sonuçların reddedilemeyeceği vurgulanmıştır (140). 2020 yılında sonuçlanan SCORPION çalışmasına göre her iki tedavinin de medyan PFS ve OS açısından benzer etkililiğe sahip olduğu; ancak NACT/IDS stratejisinde PDS stratejisine göre daha az postoperatif komplikasyon (%7,6 - %25,9, $p=0,0001$) olduğu tespit edilmiş ve bu bağlamda NACT/IDS stratejisinin daha üstün olabileceğini gösteren ilk çalışma olmuştur (4). 2021 yılında yayınlanan ve yukarıda bahsedilmiş olan çalışmaları içeren bir Cochrane meta-analizinde ise her iki tedavi stratejisi için benzer PFS ve OS sonuçları elde edilmiş ve NACT/IDS kolundaki hastalarda gelişen komplikasyonların daha az olduğu saptanmıştır (2). Meta-analiz çalışmasının özetlediği diğer konular şu şekildedir:

- Evre 3c/4 epitelyal over kanserinde cerrahi ve kemoterapi kombine edilmelidir. Bunların hangi sıra ile uygulandığı sağkalım sonuçlarına etkili değil veya az etkilidir.
- NACT, tam makroskopik debulking oranını arttırabilir; ancak sağkalımı arttırmaz.
- Evre 3c/4 epitelyal over kanserinde tam makroskopik debulking mümkün ise PDS daha uygundur.
- NACT'nin uygun veya tercih edilebilir bir alternatif olduğu hastalar:
 - Evre 4 hastalar veya performans durumu kötü veya ko-morbiditeleri olan hastalar
- Leuven kriterleri ile PDS - NACT kararı verilebilir.

BİREYLER VE YÖNTEM

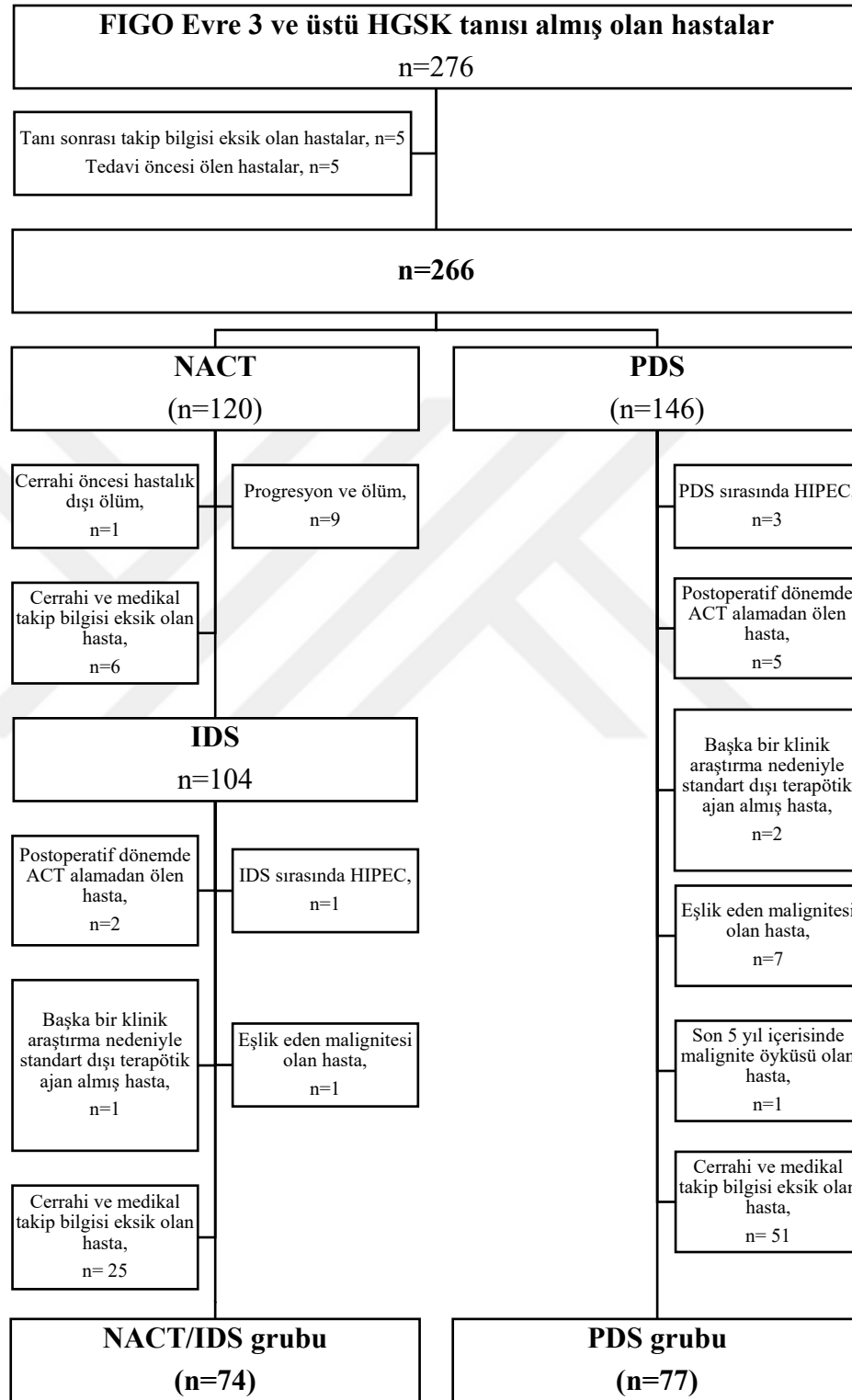
3.1. Araştırma Popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmamızda, araştırma popülasyonu içerisine Ocak 2014 ile Mayıs 2021 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği'nde, FIGO 2014 evrelemesine göre Evre 3 ve üstü HGSK tanısı ile tedavi görmüş 276 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubu oluşturulurken, erken evre (FIGO Evre 1 ve 2) HGSK, diğer epitelyal (LGSK, müsinöz, endometrioid, şeffaf hücreli histopatolojik tipler), non-epitelyal ve overe metastaz yapmış primer kökeni farklı olan kanser türleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma bitiş tarihi, Nisan 2022 olarak belirlenmiştir.

3.2. Verilerin Toplanması ve Çalışma Alt Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif olarak, hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları ve Jinekolojik Onkoloji Konseyi kayıtları kullanılarak elde edilmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastaların hepsi hastanemiz bünyesindeki multidisipliner (Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi ve Tıbbi Patoloji) *Jinekolojik Onkoloji Konseyi* tarafından değerlendirilmiş ve yönetimleri planlanmış olan hastalardır.

Kliniğimizde hastaların evreleri, klinik ve cerrahi olarak FIGO 2014 Over Kanseri evrelemesine göre belirlenmekte ve NACT/IDS veya PDS stratejileri için uygun hasta seçimi, ESMO – ESGO 2019 kılavuzundaki, hasta seçim kriterlerine göre yapılmaktadır. Çalışma alt gruplarının oluşturulması ve istatistiksel analiz için verilerin hazırlanması Şekil 3.1'de gösterilmiştir:



Şekil 3.1. Çalışma Alt Grupları

3.3. Prosedür, Tedavi ve Takip

Çalışmamıza dahil edilen 276 hastadan 125 tanesi, retrospektif veri taraması sonucu Şekil 3.1’de belirtilen nedenlerden dolayı istatistiksel analizden çıkarılmıştır. Geriye kalan 151 hasta ise NACT/IDS (74) ve PDS (77) gruplarına ayrılmıştır.

NACT/IDS grubundaki hastaların tedavi öncesi histopatolojik tanıları ve gradeleri hastane bilgi yönetim sisteminde bulunan patoloji raporları ile kontrol edilmiştir. Bu grupta bulunan hastalar en az 3 kür platin bazlı NACT almışlardır. Hastaların kemoterapi yanıtları; NACT öncesi ve sonrası görüntülemeleri ile radyolojik olarak “Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri – RECIST 1.1” skorlamasına göre (141) (Bkz. EK 2) ve serolojik olarak NACT öncesi ve sonrası CA125 ölçümlerine dayanan “Gynecologic Cancer Intergroup – GCIG” skorlamasına göre (142) (Bkz. EK 3) hesaplanmıştır.

Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi görüntüleme yöntemleri (BT, MRG ve PET-BT) ile hem en büyük patolojik tümör boyutları hem de klinik olarak evreleri hastane bilgi yönetim sisteminde bulunan radyoloji raporları ile tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu hastaların tedavi öncesi “Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG” skorlarına (Bkz. EK 4) göre performans skorları da kontrol edilmiştir.

Cerrahi prosedürler TAH – BSO, omentektomi, pelvik ve para-aortik lenfadenektomi, appendektomi, pelvik ve abdominal peritonektomi, rektosigmoidektomi – uç uca anastomoz, ince barsak rezeksiyonu, kolon rezeksiyonu, diyafragma stripping, splenektomi ve karaciğer rezeksiyonlarından oluşmaktadır. Grupların cerrahi özellikleri ise Aletti *ve ark.* (143) (Bkz. EK 5) tarafından tanımlanmış “Cerrahi Zorluk Skorlaması – SCS (Surgical Complexity Score)” ile değerlendirilmiş ve uygun skorları verilmiştir. Her iki grubun cerrahi sonrası sitoredüksiyon dereceleri de hastane bilgi yönetim sisteminde bulunan ameliyat raporları ile saptanmış ve veriler patoloji raporları ile kontrol edilmiştir. Ayrıca hastane bilgi yönetim sisteminde, ameliyat sonrası patoloji raporları incelenerek cerrahi evreleme, histopatolojik tanı, grade ve NACT sonrası kemoterapi yanıtı bir kez daha değerlendirilmiştir. Patoloji raporlarından cerrahi sonrası çıkarılan lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı gibi ek veriler de elde edilmiştir.

Bir diğ er veri grubunu ise hastaların postoperatif komplikasyonları oluşturmuştur. Hastane bilgi yönetim sistemindeki hasta epikrizleri ve hasta medikal bilgileri aracılığı ile tespit edilen komplikasyonlar, erken (0-1 ay) ve geç (1-6 ay) dönem komplikasyonlar olarak ayrılmış ve “Memorial Sloan Kettering Kans r Merkezi – Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemi” (144) (Bkz. EK 6) ile skorlanmıştır.

Hem NACT/IDS grubunda bulunan hastalar hem de PDS grubundaki hastalar cerrahi sonrası en az 3 k r ACT almışlardır. ACT bitiminden itibaren her iki gruptaki hastaların görüntülemeleri ve serum CA125 değerleri kontrol edilmiş, RECIST ve GCIG skorlarına göre ACT yanıtları saptanmıştır.

Kliniğimizde birinci basamak tedavisini tamamlayan hastalar, 2 yıl boyunca 3 ayda 1, sonraki 3 yıl boyunca 6 ayda 1 ve sonra yıllık olarak takibe gelmektedirler. Hastane bilgi yönetim sisteminden bu takip bilgilerine ulaşılan hastaların ilk tanı tarihinden, ölüm tarihlerine kadar geçen s reler genel sağkalım (OS) olarak ay bazında hesaplanmıştır. Takipte eksitus olmayan hastaların ise OS süreleri, çalışmamızın bitiş süresi baz alınarak hesaplanmıştır. Bu bilgiler ile paralel olarak çalışmamızın takip süresi de ayrıca belirlenmiştir.

Her iki çalışma grubundaki hastaların takip bilgileri ve kemoterapi yanıtları birlikte incelenerek birinci basamak tedavi bitimi sonrası ilk rekürens tarihine kadar geçen progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak ay bazında hesaplanmıştır. Hem ACT sonrası görüntülemeleri ve CA125 değerleri tamamen normal olup sonradan nüks gelişen hastalar için hem de ACT sonrası görüntüleme ve serum CA125 değerlerine göre stabil olarak seyreden ve sonradan progresyon gelişen hastalar için PFS tanımlaması kullanılmıştır.

Bu hesaplar dışında hastaların takip süreleri boyunca kaydedilen rekürens sayıları ile ilk rekürens tedavileri de tespit edilmiş ve veriler arasına alınmıştır. Hasta takiplerinin nihai sonuçları ise “takipte k r, takipte remisyon, takipte stabil hastalık, takipte progresyon ve progresif hastalık –  l m” olarak kategorize edilmiştir. Ayrıca hasta gruplarının sağkalımlarına etki eden faktörler de istatistiksel olarak belirlenmeye çalışılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS® (Statistical Package for Social Sciences 22 for Windows IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin dağılımlarına yönelik normallik analizi Kolmogorov – Smirnov testi ve histogram grafikleri ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler medyan (min – maks) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde t-test analizi, normal dağılım göstermeyen veya ordinal sayısal değişkenlerde Mann – Whitney U testi istatistiksel analiz için kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan bağımlı gruplarda non-parametrik Wilcoxon işaretlenmiş mertebeler testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Pearson Ki – Kare testi ve Fisher’s Exact test ile istatistiksel analiz yapılmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan – Meier yöntemi kullanılmış olup karşılaştırmalar log-rank testi ile yapılmıştır. PFS ve OS üzerine etkisinin olabileceği düşünülen tedavi stratejileri, yaş, ECOG skoru, tanıdaki tümör boyutu ve CA125 değeri ile sitoredüksiyon dereceleri Cox oransal hazard (tehlike) regresyon modeli ile test edilmiştir. *p değeri* $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Etik Kurul Onayı

GO 19/93 proje numaralı, “*Over Kanseri Yönetiminde Kliniko-Patolojik Sonuçlar: Hacettepe Üniversitesi Deneyimleri*” başlıklı çalışmamız için, T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 22.01.2019 tarihinde 2019/03-26 karar numarası ile etik kurul onayı verilmiştir.

BULGULAR

Çalışma popülasyonumuz, Şekil 3.1’de bahsedilen retrospektif değerlendirme sonucunda NACT/IDS grubunu oluşturan 74 hasta ve PDS grubunu oluşturan 77 hastadan oluşmaktadır.

4.1. Hasta Karakteristikleri

Çalışma popülasyonumuzun yaş aralığı 39 – 85 ve ortalama yaşı 59 ($59 \pm 9,54$) olarak bulunmuştur. 25 (%16,6) hasta premenopozal dönemde ve 126 (%83,4) hasta postmenopozal dönemdedir. Çalışma süresince 90 (%59,6) hastanın yaşamakta ve 61 (%40,4) hastanın ölmüş olduğu tespit edilmiştir.

Her iki gruptaki hastadan tedavi öncesi serum CA125 tetkiki istenmiştir. Çalışma popülasyonu için medyan serum CA125 değeri 970,5 (22,6 – 16168) olarak bulunmuştur. İlk tanıdaki CA125 değerleri için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,015$).

Her iki gruptaki hastanın tanı anındaki görüntülemelerinden elde edilen sonuca göre medyan tümör boyutu 7cm’dir (1,2 – 29,0 cm). Görüntülemeler doğrultusunda hastaların ilk tanıdaki assit durumlarına bakılmış ve 129 (%85,4) hastada assit tespit edilmiştir. Assit tespit edilen hastanın 58’ine (%45) sitolojik inceleme yapılmış ve 56 (%37,1) hastada pozitiflik saptanmıştır. Buna ek olarak hastaların plevral effüzyonları da değerlendirilmiş ve 41 (%27,2) hastada plevral effüzyon olduğu görülmüştür. Plevral effüzyonu olan hastalardan 10 (%24,4) hastaya sitolojik inceleme yapılmış ve bu hastalardan 6’sında (%14,6) sitolojik pozitiflik saptanmıştır.

Bir başka değerlendirilen karakteristik ise hastaların ECOG skorları olmuştur. Çalışmamızda hastaların medyan ECOG skoru 1 olarak saptanmış olup gruplar arasında farklılık gösterilmiştir ($p=0,003$). Hastaların gruplara göre karakteristikleri Tablo 4.1’de ve özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Gruplara Göre Karakteristikleri

Değişken	PDS Grubu N. (%)	NACT/IDS Grubu N. (%)	<i>p değeri</i>
Tüm vakalar	77	74	
Ortalama yaş (±SD)	58,8 (±9,6)	59,3 (±9,5)	0,760
Menopoz durumu			
Premenopoz	16 (20,8)	9 (12,2)	0,154
Postmenopoz	61 (79,2)	65 (87,8)	
ECOG Skoru			
0	39 (50,6)	22 (29,7)	0,003
1	35 (45,5)	41 (55,4)	
2	3 (3,9)	11 (14,9)	
İlk tanıda ortanca serum CA125 düzeyi [IU/ml (aralık)]	743,2 (25,3 – 11.007)	1257 (22,6 – 16.168)	0,015
İlk tanıda assit varlığı			
Yok	15 (19,5)	7 (9,5)	0,081
Var	62 (80,5)	67 (90,5)	
Assit sitolojisi			
Negatif	0	2 (3,9)	
Pozitif	7 (100)	49 (96,1)	
İlk tanıda plevral effüzyon varlığı			
Yok	61 (79,2)	49 (66,2)	0,072
Var	16 (20,8)	25 (33,8)	
Plevral sitoloji			
Negatif	2 (66,7)	2 (28,6)	
Pozitif	1 (33,3)	5 (71,4)	
İlk tanıda ortanca tümör boyutu [cm (aralık)]	7,0 (1,2 – 24,0)	6,75 (1,2 – 29,0)	0,781

Çalışma grubumuzda incelenen bir başka değişken ise hastaların tedavi öncesi görüntüleme ve patolojik incelemelerine dayanan klinik evreleme olmuştur. Çalışma grubumuzdaki bütün hastalara tedavi süreci öncesi klinik evreleme yapılmıştır. Hasta popülasyonunun her iki grup için de medyan klinik evresi FIGO Evre 3c olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında klinik evreleme açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Hastaların gruplara göre klinik evreleri Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Gruplara Göre Klinik Evreleri

Klinik Evre	PDS Grubu N. (%)	NACT/IDS Grubu N. (%)	<i>p değeri</i>
3a lii	4 (5,2)	1 (1,4)	0,001
3b	6 (7,8)	0	
3c	63 (81,8)	60 (81,1)	
4a	0	4 (5,4)	
4b	4 (5,2)	9 (12,2)	

4.2. Cerrahi ve Medikal Bulgular

Tanı süreci sonrası NACT tedavisi alan 74 hastanın medyan kür sayısı, 3 kür (3 – 6 kür) olarak bulunmuştur. Bu hastalardan 71’i (%95,9) karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu almıştır. 71 hasta içerisinde de medyan kür sayısı 3, (3 – 6 kür) olarak bulunmuştur. 58 (%78,4) hasta 3 kür, 4 (%5,4) hasta 4 kür, 1 (%1,4) hasta 5 kür ve 8 (10,8) hasta 6 kür karboplatin ve paklitaksel tedavisi görmüştür. Geriye kalan 3 (%4,1) hastadan 1 (%1,4) hasta 6 kür karboplatin, paklitaksel, bevacizumab ve lipozomal doksorubisin; 1 (%1,4) hasta 3 kür karboplatin ve lipozomal doksorubisin; 1 (%1,4) hasta da 3 kür karboplatin ve irinotekan tedavisi almıştır. Kemoterapi sonrası hastaların kemoterapi yanıtları RECIST 1.1 ve GCIG skorlamaları ile kontrol edilmiş olup Tablo 4.3’te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. NACT/IDS Grubunda Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıt Skorları

Skorlama	N (%)
RECIST 1.1	
Değişim yok/Progresyon	7 (9,5)*
Tam/Parsiyel yanıt	67 (90,5)
GCIG	
Değişim yok/Progresyon	7 (9,5)*
Tam/Parsiyel yanıt	67 (90,5)
* 7 hastadan 1 hasta 4 kür karboplatin/paklitaksel diğer 6 hasta ise 3 kür karboplatin/paklitaksel tedavisi almıştır. Hastalarda değişim olmaması ya da progresyon olmasına rağmen hastalara IDS uygulanmıştır.	

Ayrıca kemoterapi yanıtlarına göre ayrı ayrı hastaların NACT öncesi ve sonrası tümör boyutları, klinik ve cerrahi evreleri de karşılaştırılmıştır. Bağımlı gruplarda non-parametrik Wilcoxon işaretlenmiş mertebeler testine göre, RECIST ve GCIG skorlarına göre kemoterapiye yanıt veren hastaların bu değişkenleri arasında anlamlı farklılık izlenmiştir (Tümör boyutu; $p=0,044$, Evre; $p<0,001$). Ancak kemoterapi yanıtı olmayan grupta ise değişkenler arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (Tümör boyutu; $p=0,463$, Evre; $p=0,317$).

Çalışma popülasyonumuzda gruplardan bağımsız olarak medyan cerrahi zorluk skoru, 2 (orta) olarak bulunmuştur. 29 (%19,2) hastaya yüksek zorlukta (SCS – 3), 100 (%66,2) hastaya orta zorlukta (SCS – 2) ve 22 hastaya (%14,6) düşük zorlukta (SCS – 1) debulking cerrahisi uygulanmıştır. Ayrıca popülasyonumuzda, rezidü makroskopik tümör bırakılmadan tamamlanan (maksimal) sitoredüksiyon yapılmış 87 (%57,6) hasta tespit edilmiştir. Bunun dışında optimal sitoredüksiyon yapılan 38 (%25,2) ve suboptimal sitoredüksiyon yapılan 26 (%17,2) hasta saptanmıştır. İleri cerrahi bağlamında 20 (%13,2) hastaya rektosigmoidektomi, 8 (%5,3) hastaya kolon rezeksiyonu, 5 (%3,3) hastaya ince barsak rezeksiyonu, 74 (%49) hastaya pelvik peritonektomi, 62 (%41,1) hastaya abdominal peritonektomi, 30 (%19,9) hastaya diyafragma stripping, 17 (%11,3) hastaya splenektomi ve 4 (%2,6) hastaya karaciğer rezeksiyonu yapılmıştır. Medyan çıkarılan lenf nodu sayısı 34 (1 – 165) ve medyan metastatik lenf nodu sayısı 2 (0 – 51) olarak bulunmuştur. Hastaların gruplara göre cerrahi özellikleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların Gruplara Göre Cerrahi Özellikleri

Değişken	PDS Grubu N. (%)	NACT/IDS Grubu N. (%)	<i>p değeri</i>
Tüm Hastalar	77	74	
TAH – BSO	77 (100)	71 (95,9)*	0,115
Omentektomi	76 (98,7)**	73 (98,6)***	1,0
Pelvik Lenfadenektomi	57 (74,0)	60 (81,1)	0,299
Para-aortik Lenfadenektomi	52 (67,5)	57 (77,0)	0,193
Medyan çıkarılan lenf nodu sayısı (aralık)	36 (1-104)	33 (2-165)	0,936
Medyan metastatik lenf nodu sayısı (aralık)	2 (0-51)	2 (0 – 38)	0,219
Appendektomi	51 (66,2)	53 (71,6)	0,475
Pelvik Peritonektomi	45 (58,4)	29 (39,2)	0,018
Abdominal Peritonektomi	35 (45,5)	27 (36,5)	0,263
Rektosigmoidektomi ve Uç Uca Anastomoz	15 (19,5)	5 (6,8)	0,021
Kolon Rezeksiyonu	5 (6,5)	3 (4,1)	0,720
Diyafragma Stripping	19 (24,7)	11 (14,9)	0,131
Splenektomi	10 (13,0)	7 (9,5)	0,493
Karaciğer Rezeksiyonu	3 (3,9)	1 (1,4)	0,620
İnce Barsak Rezeksiyonu	5 (6,5)	0	0,059
Sitoredüksiyon Derecesi			
Suboptimal	16 (20,8)	10 (13,5)	
Optimal	22 (28,6)	16 (21,6)	0,201
Maksimal	39 (50,6)	48 (64,9)	
Cerrahi Zorluk Skoru (SCS)			
Düşük (1)	15 (19,5)	7 (9,5)	
Orta (2)	39 (50,6)	61 (82,4)	0,183
Yüksek (3)	23 (29,9)	6 (8,1)	

* 2 hastada tanı TAH – BSO sonrası konmuştur. 1 hasta tanıda histerektomizedir.

** PDS grubundaki bir hastada tümör, kitle halinde olup omentum ayrıca izlenmemiştir.

***IDS öncesi bir hastada tanısal omentektomi yapılmıştır.

Cerrahi evrelendirmeye göre medyan evre FIGO Evre 3c olarak bulunmuştur. Klinik ve cerrahi evrelendirme sonrası kümülatif olarak, 5 (%3,3) hasta Evre 3a1ii, 6 (%4) hasta Evre 3b, 114 (%75,5) hasta Evre 3c, 4 (%2,6) hasta Evre 4a ve 22 (%14,6) hasta Evre 4b olarak tespit edilmiştir. 2 (%1,3) hasta NACT rejimine tam yanıt vermiş ve patolojik incelemede herhangi bir tümöral dokuya rastlanmamıştır. Grupların cerrahi sonrası evreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,193$). PDS grubunun kendi içerisindeki incelemesinde 3 (%3,9) hastanın evresi klinik evresine göre daha düşük, 11 (%14,3) hastanın evresi klinik evresine göre daha yüksek ve 63 (%81,8) hastanın evresi klinik evresi ile aynı bulunmuştur. PDS grubundaki hastaların da klinik ve cerrahi evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$). Hastaların gruplara göre cerrahi sonrası evreleri Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların Gruplara Göre Evreleri

Değişken	PDS Grubu N. (%)	NACT/IDS Grubu N. (%)	<i>p değeri</i>
Tüm hastalar	77	74	
FIGO Evre			
Evre 3	64 (83,1)	61 (82,5)	
3a1ii	4 (5,2)	1 (1,4)	
3b	6 (7,8)	0	
3c	54 (70,1)	60 (81,1)	0,193
Evre 4	13 (16,9)	13 (17,6)	
4a	0	4 (5,4)	
4b	13	9 (12,2)	

Cerrahi sonrası 27 (%17,9) hastada erken dönemde (0-1 ay) komplikasyon gelişmiştir. Komplikasyon dereceleri Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi – Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemi ile skorlanmış ve 23 (%15,2) hastada grade 3 ve 4 majör komplikasyon saptanmıştır. Hastaların gruplara göre erken dönem komplikasyon bilgileri Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Postoperatif Erken Dönem (0-1 ay) Komplikasyonlar

Değişken	PDS Grubu N. (%)	NACT/IDS Grubu N. (%)	<i>p değeri</i>
Tüm hastalar	77	74	
Postoperatif erken dönem komplikasyonu olan hastalar	18 (23,4)	9 (12,2)	0,072
Erken dönem majör komplikasyonlar (Grade 3 ve 4)	16 (20,8)	7 (9,5)	0,053
Grade 3	15 (19,5)	7 (9,5)	0,081
Plevral effüzyon	1 (1,3)	1 (1,4)	
Pnömotoraks	1 (1,3)	0	
PTE	2 (1,6)	0	
Assit	1 (1,3)	0	
Barsak komplikasyonları*	4 (5,2)	1 (1,4)	
Üriner sistem hasarı**	2 (2,6)	2 (2,7)	
İntra-abdominal kanama	3 (3,9)	2 (2,7)	
Yara yeri dehissans ve revizyonu	2 (2,6)	1 (1,4)	
Grade 4 (İnme)	1 (1,3)	0	1,0
*Anastomoz kaçağı, perforasyon			
** Mesane perforasyonu, üreter hasarı			

Cerrahi sonrası 18 (%11,9) hastada geç dönemde (1-6 ay) komplikasyon gelişmiştir. Komplikasyon dereceleri Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi – Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemi ile skorlanmış ve 11 (%7,3) hastada grade 3 ve üstü majör komplikasyon saptanmıştır. Hastaların gruplara göre geç dönem komplikasyon bilgileri Tablo 4.7’de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Postoperatif Geç Dönem (1-6 ay) Komplikasyonlar

Değişken	PDS Grubu N. (%)	NACT/IDS Grubu N. (%)	<i>p değeri</i>
Tüm hastalar	77	74	
Postoperatif geç dönem komplikasyonu olan hastalar	9 (11,7)	9 (12,2)	0,928
Geç dönem majör komplikasyonlar (Grade 3 – 5)	6 (7,8)	5 (6,8)	0,807
Grade 3	5 (6,5)	5 (6,8)	0,948
Plevral effüzyon	0	2 (2,7)	
Abdominopelvik Abse	2 (2,6)	3 (4,1)	
Lenfösel	2 (2,6)	0	
İnsizyonel Herni	1 (1,3)	0	
Grade 4	0	0	
Grade 5 (Ölüm)	1*	0	1,0

* Hasta ACT rejimini tamamlamıştır.

Çalışma popülasyonumuzdaki bütün hastalar, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi rejimlerini almışlardır. PDS grubunda 75 hasta karboplatin/paklitaksel; 1 hasta bevacizumab/lipozomal doksorubisin; 1 hasta ise karboplatin/paklitaksel/lipozomal doksorubisin/topotekan kombinasyonu almıştır. NACT/IDS grubunda ise 61 hasta karboplatin/paklitaksel; 2 hasta karboplatin/paklitaksel/bevacizumab, 3 hasta karboplatin/lipozomal doksorubisin/bevacizumab; 4 hasta lipozomal doksorubisin /bevacizumab, 3 hasta karboplatin/lipozomal doksorubisin ve 1 hasta da sadece lipozomal doksorubisin rejimi almıştır. Gruplardan bağımsız olarak medyan kemoterapi (NACT ve ACT dahil) kür sayısı 6 (3 – 16) olarak bulunmuştur. NACT/IDS grubunda medyan toplam kemoterapi kür sayısı 7 (6 – 16) ve PDS grubunda ise 6 (3 – 9) kür olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). Buna ek olarak NACT/IDS grubunda medyan ACT kür sayısı 3 (3 – 13) kür; PDS grubunda ise 6 kür (6 – 9) olarak saptanmıştır. Grupların ACT yanıtları Tablo 4.8’de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların Gruplara Göre Adjuvan Kemoterapiye Yanıt Skorları

Skorlama	PDS Grubu	NACT/IDS Grubu	<i>p değeri</i>
	N. (%)	N. (%)	
Tüm hastalar	77	74	
RECIST 1.1			
Değişim yok/Progresyon	6 (7,8)	19 (25,7)	0,003
Tam/Parsiyel yanıt	71 (92,2)	55 (74,3)	
GCIG			
Değişim yok/Progresyon	6 (7,8)	19 (25,7)	0,003
Tam/Parsiyel yanıt	71 (92,2)	55 (74,3)	

4.3. Rekürrens ve Sağkalım

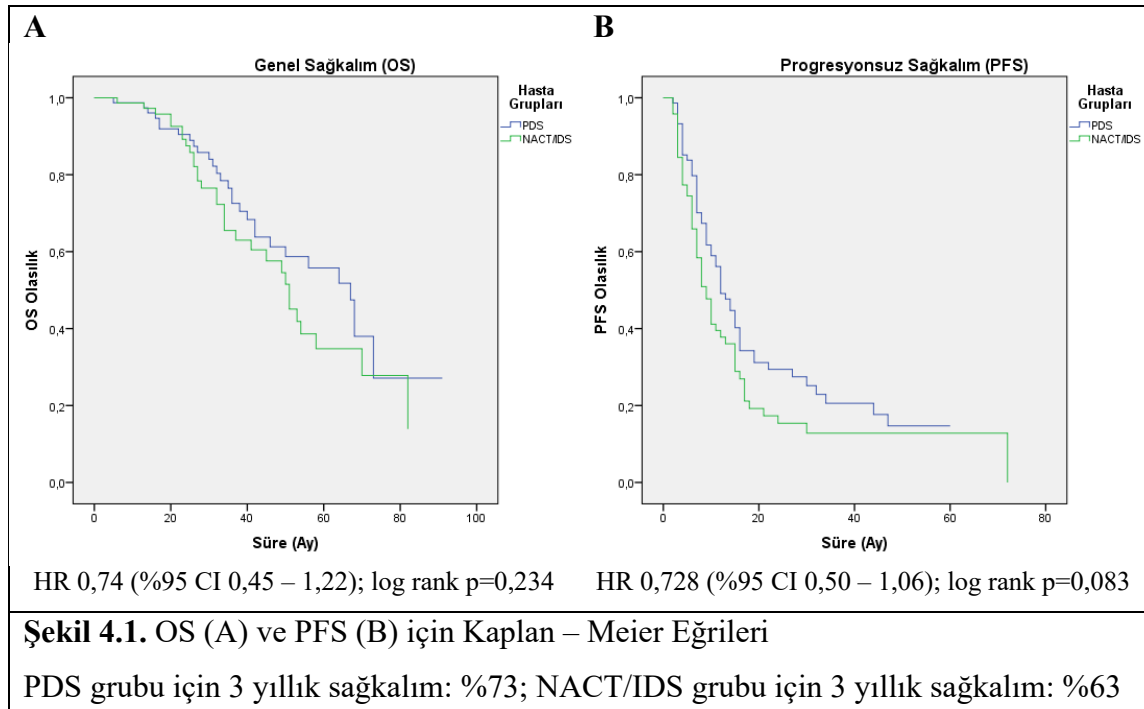
Birinci basamak tedavi sonrası toplam 112 (%74,2) hastada rekürrens gelişmiştir. Bunun dışındaki 33 (%21,9) hastada rekürrens tespit edilmemiştir. 6 (%4) hasta ise birinci basamak tedaviye yanıt vermemiş ve progresif seyrederek eksitus olmuştur. Rekürrens saptanan hastalarda medyan rekürrens sayısı 1 (1 – 4) olarak tespit edilmiştir. Rekürrens saptanan hastalardan 86 (%57) hasta ilk rekürrens tedavisi olarak sadece kemoterapi rejimi almış, 26 (%17,2) hastaya ise ilk rekürrens tedavisi amacıyla hem cerrahi hem kemoterapi uygulanmıştır. Hastaların gruplara göre rekürrens bilgileri Tablo 4.9’da özetlenmiştir.

Çalışma popülasyonumuzun medyan takip süresi, ters kaplan meier yöntemi ile 45 ay (5 – 91 ay; %95 CI 35 – 55) olarak hesaplanmıştır. Bu süre içerisinde 61 (%40,4) hasta eksitus olmuştur ve 90 (%59,6) hastanın ise yaşamakta olduğu tespit edilmiştir. PDS grubunda medyan OS 67 ay ve NACT/IDS grubunda medyan OS 51 ay [HR 0,74 (%95 CI 0,45 – 1,22); log rank p=0,234] olarak saptanmıştır. PDS grubunda medyan PFS 12 ay ve NACT/IDS grubunda medyan PFS 9 ay [HR 0,728 (%95 CI 0,50 – 1,06); log rank p=0,083] olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda PDS grubunda 3 yıllık sağkalım %73 ve NACT/IDS grubunda ise %63 olarak hesaplanmıştır. Hastaların gruplara göre sağkalım analizi Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların Gruplara Göre Rekürrens Analizi

	PDS Grubu N. (%)	NACT/IDS Grubu N. (%)	<i>p değeri</i>
Tüm hastalar	74*	71*	
Rekürrens			
Yok	18 (24,3)	15 (21,1)	0,646
Var	56 (75,7)	56 (78,9)	
Rekürrens saptanan hastalarda medyan rekürrens sayısı (aralık)	1 (1 – 3)	1 (1 – 4)	0,218
İlk Rekürrens Tedavisi			
Kemoterapi	38 (67,9)	48 (85,7)	0,025
Cerrahi + Kemoterapi	18 (32,1)	8 (14,3)	

* PDS ve NACT/IDS grubunda üçer hasta birinci basamak tedaviye yanıt vermemiş ve progresif seyrederek eksitus olmuşlardır.



Çalışmamızda ayrıca sağkalım üzerine etkisi olabilecek bağımsız değişkenler araştırılmıştır. Çok değişkenli cox regresyon analizine göre geride rezidü tümör bırakılmamasının OS üzerinde anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır ($p=0,034$) (Bkz. Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Cox Oransal Hazard (Tehlike) Regresyon Modeli

<i>Genel sağkalım (OS)</i>		<i>Çok değişkenli analiz</i>	
Parametre	HR	%95 CI	<i>p</i> değeri
Hasta grupları*	1,12	0,64 – 1,96	0,688
Yaş	0,99	0,95 – 1,03	0,573
ECOG Skoru	1,43	0,82 – 2,52	0,207
Tanıdaki CA125	1,00	0,99 – 1,01	0,218
Evre	1,13	0,81 – 1,59	0,453
Sitoredüksiyon derecesi**	0,57	0,34 – 0,96	0,034

<i>Progresyonsuz sağkalım (PFS)</i>		<i>Çok değişkenli analiz</i>	
Parametre	HR	%95 CI	<i>p</i> değeri
Hasta grupları*	1,25	0,83 – 1,88	0,286
Yaş	0,99	0,97 – 1,02	0,727
ECOG Skoru	1,18	0,76 – 1,82	0,453
Tanıdaki CA125	1,00	0,99 – 1,01	0,055
Evre	0,99	0,82 – 1,22	0,984
Sitoredüksiyon derecesi**	0,73	0,49 – 1,08	0,113

HR: Hazard ratio, CI: Güven aralığı
 *PDS ve NACT/IDS
 ** Rezidüel tümör yok - R>0

Çalışma süresi dahilinde takip edilen hastaların, süre bitimindeki durumları da veriler arasına alınmıştır. Çalışma bitimine göre 47 (%31,1) hastanın kür olarak takip edildiği, 13 (%8,6) hastanın remisyonda izlendiği, 12 (%7,9) hastanın stabil hastalık

olarak takip edildiği, 21 (%13,9) hastanın takibinde progresyon geliştirdiği ve 58 (%38,4) hastanın progresif hastalık nedeniyle öldüğü saptanmıştır. Eksitus olan 61 (%40,4) hastadan ikisi takipte kür olarak izlenmesine rağmen hastalık dışı sebeplerden ötürü ölmüştür. Bir hasta ise stabil hastalık ile izlenirken septik şok nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Hastaların gruplara göre takip sonuçları Tablo 4.11'de özetlenmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların Gruplara Göre Takip Sonuçları

	PDS Grubu	NACT/IDS Grubu	<i>p değeri</i>
	N. (%)	N. (%)	
Tüm hastalar	77	74	
Sonuç			
Takipte kür	29 (37,7)*	18 (24,3)**	
Takipte remisyon	10 (13,0)	3 (4,1)	
Takipte stabil hastalık	2 (2,6)*	10 (13,5)	0,012
Takipte progresyon	8 (10,4)	13 (17,6)	
Progresif hastalık ve ölüm	28 (36,4)	30 (40,5)	
* PDS grubunda takipte kür olan bir hasta kanser dışı nedenden ötürü ve takipte stabil hastalık olan bir hasta septik şok nedeniyle eksitus olmuştur.			
** NACT/IDS grubunda takipte kür olan bir hasta kanser dışı nedenden ötürü eksitus olmuştur.			

4.4. COVID-19 Pandemisinin Strateji Seçimi Üzerine Etkisi

Yönetim stratejilerini inceleyen bu bulgulardan bağımsız olarak, çalışma tarihlerimiz içerisinde ülkemizde de yaşanan COVID19 pandemisinin strateji seçimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Ancak pandemi, kliniğimizde hasta seçimi üzerinde bir fark yaratmamıştır.

Tablo 4.12. COVID – 19 Pandemisinin Strateji Seçimi Üzerine Etkisi

Gruplar	PDS Grubu (77)	NACT/IDS Grubu (74)	<i>p değeri</i>
İlk tanı	N. (%)	N. (%)	
Pandemi öncesi	67 (87)	56 (75,7)	
Pandemi sonrası	10 (13,0)	18 (24,3)	0,073

TARTIŞMA

Türkiye’de jinekolojik kanserler içerisinde sıklık bakımından ikinci sırada gelen over kanseri, jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerinin en sık nedenidir (9). Birçok farklı alt tipi bulunan over kanserlerinin, %90-95’i epitel kökenli olup bu grup içerisinde %75 oranla over kanserinin en sık görülen histopatolojik alt tipi yüksek dereceli seröz karsinomlardır (13, 17). Günümüzde hâlâ etkili bir tarama yönteminin olmaması, geç semptom vermesi ve semptomlarının non-spesifik olması nedeniyle yüksek dereceli seröz karsinom tanısı alan hastalar, tanıda ileri evre hastalığa sahip olmaktadır (86, 96). İleri evre hastalığa sahip hastaların ise 5 yıllık sağkalım oranları %30’ların altına düşmektedir (108). Mortalitesinin yüksek ve prognozunun kötü olması hastalığın yönetimini oldukça güçleştirmektedir.

İleri evre over kanserinin primer tedavisindeki temel yaklaşımı: PDS ve sonrasında verilen platin bazlı ACT rejimleri oluşturmaktadır (17). Ancak hastanın yaşı, performans durumu, ko-morbiditeleri ve hastalığın yayılımının optimal sitoredüksiyona izin vermemesi gibi durumlar nedeniyle bazı hastalar primer cerrahi için uygun adaylar olmamaktadırlar. Bu kısıtlayıcı durumların bir sonucu olarak NACT sonrası IDS tedavisi alternatif bir yönetim stratejisi olarak karşımıza çıkmaktadır (134, 135).

Literatürdeki çalışmalar, özellikle bu stratejiler için doğru hasta seçimi (137, 138) ve her iki stratejinin etkililiği üzerinde yoğunlaşmıştır (114). Doğru hasta seçimi için Leuven ve Essen kriterleri tanımlanmış (138) ve 2019 yılında yayınlanan Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği’nin ortak kılavuzunda bu kriterlere dayanan bir konsensüs oluşturulmuştur (139). Ancak bu tedavi stratejilerinin etkililiği ise hâlâ önemli bir tartışma konusu olarak geçerliliğini sürdürmektedir.

Her iki tedavi stratejisinin etkililiğini; cerrahi zorluğu, sitoredüksiyon derecesi, cerrahi sonrası komplikasyonlar, yaşam kalitesi, kemoterapi toksisitesi, PFS ve OS bağlamında değerlendiren dört ana prospektif randomize klinik çalışma (4-6, 140) ve bir meta-analiz çalışması (2) bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda bir çalışma hariç (140), NACT/IDS stratejisi ile PDS stratejisi etkililiğinin sağkalım bağlamında benzer olduğuna dikkat çekilmiş ve cerrahi sonrası yaşanabilecek komplikasyonların NACT/IDS stratejisi

ile azalabileceği vurgulanmıştır. Çalışmamızda ise bu çalışmalardaki temel ölçütler dikkate alınarak, kliniğimizde her iki strateji adına etkililiğin değerlendirilmesi ve genel çıkarım olarak NACT/IDS ve PDS stratejilerinin benzer etkililikte bulunması hedeflenmiştir.

Çalışma popülasyonumuz öncül çalışmalarla (4-6) benzer olarak 1:1 oranda PDS (n=77) ve NACT/IDS (n=74) gruplarına ayrılmıştır (Bkz. Şekil 3.1). Hasta karakteristikleri bağlamında gruplar arasında yaş ($p=0,760$), menopoiz durumu ($p=0,154$), tanıda assit ve plevral effüzyon varlığı ($p=0,081$; $p=0,072$) ve medyan tümör boyutları ($p=0,781$) arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış ve gruplar standartize edilmeye çalışılmıştır. Ancak çalışmamızda gruplar arası standartizasyona aykırı faktörler de mevcuttur.

SCORPION çalışmasından (3) farklı olarak, gruplar arasındaki ECOG skorları arasında anlamlı farklılık bulunmuş ($p=0,003$) ve ECOG skoru düşük olan hastaların daha çok PDS stratejisi ile yönetildiği; ECOG skoru yüksek olanların ise daha çok NACT/IDS stratejisi için yönlendirildiği saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.1). Bu durumun uygun strateji için hasta seçiminde kullanılan kriterlerin bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Sağkalım üzerine doğrudan etkisi olmasa da (4) bu kriterin, tedavi stratejilerinin etkinliğinin değerlendirilmesi adına gruplar arasında benzer olmasının daha uygun bir analiz sağlayabileceği düşünülmüştür.

Gruplar arasındaki bir diğer farklılık ise SCORPION (3) ve EORTC 55971 (5) çalışmalarından farklı olarak hastaların tanıdaki CA125 değerleridir ($p=0,015$). NACT/IDS grubunda ilk tanıdaki CA125 değerleri daha yüksek bulunmuş; ancak tanıdaki tümör boyutları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Bkz. Tablo 4.1). Bu durum, over kanserinin yayılım paterni ile ilişkilendirilmiş ve görüntülemelerde fark edilemeyecek kadar küçük ve/veya mikroskobik tümör odaklarının bulunmasının bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışma popülasyonumuzda tedavi öncesi hastalığın evresi klinik olarak saptanmaya çalışılmıştır. CHORUS (6) ve JCOG0602 (145) çalışmalarına benzer olarak hastaların klinik evreleri görüntüleme ve sitopatolojik incelemeler ile tespit edilmiştir. Bu inceleme sonucunda gruplar arası klinik evrelemede anlamlı bir farklılık saptanmıştır

($p=0,001$). Klinik olarak Evre 3b ve altı hastalarda PDS stratejisinin daha yaygın kullanıldığı; Evre 3c ve üstü hastalarda ise NACT/IDS stratejisinin daha yaygın olarak tercih edildiği gözlemlenmiştir (Bkz. Tablo 4.2). Her ne kadar kliniğimizde güncel olarak NACT/IDS stratejisi için uygun hasta seçimi, Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği'nin ortak kılavuzuna göre yapılırsa da bu kılavuz 2019 yılında yayınlanmıştır. Özellikle çalışma popülasyonumuzda bu kılavuzdan önce tanı almış hastalarda strateji seçimi için Leuven kriterleri kullanılmıştır. Leuven kriterlerine göre yapılan seçimlerde ise Evre 3 hastalar için genelde PDS stratejisinin ve Evre 4 hastalar için de genelde NACT/IDS stratejisinin seçildiği belirtilmiştir (137). Hasta grupları arasındaki klinik evre farkının bu durumdan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bir başka göze çarpan farklılık ise PDS stratejisinin uygulandığı hastalarda klinik evre ve cerrahi evre arasında anlamlı farklılık bulunmasıdır ($p=0,005$). PDS grubundaki 14 (%18,2) hastanın cerrahi olarak evreleri klinik evrelerinden farklı bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ileri evre over kanserinde klinik evrelemenin pozitif prediktif değerinin %95 olduğu belirtilmiştir (146). Ancak aynı çalışmada, özellikle Evre 3b ve altı hastalıkta görüntülemeye dayanan klinik evrelemenin güvenilirliğinin o kadar yüksek olmadığı ve bizim çalışmamızda da olduğu gibi Evre 3a'li hastalığın tam olarak saptanamayacağı (Bkz. Tablo 4.2) vurgulanmıştır.

SCORPION çalışmasında ise hastalar tedavi öncesi minimal invaziv yöntemlerle değerlendirilmiş olup histopatolojik tanı, grade ve evre bilgilerine bu değerlendirme neticesinde ulaşılmıştır (3). Her ne kadar bu yaklaşım, tedavi öncesi daha nitelikli bir bilgiye ulaşılmasını sağlasa da tanısal cerrahi nedeniyle istenmeyen tedavi gecikmesi olmaması adına kliniğimizde sık uygulanan bir yöntem değildir.

Özellikle üst abdomen cerrahisi, barsak rezeksiyonu ve retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptayan SCORPION (4) ve JCOG0602 (145) çalışmalarından farklı olarak, çalışmamızda iki grup arasındaki cerrahi derinliği benzer olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda, SCORPION çalışmasına (4) benzer olarak “cerrahi zorluk skorlaması” kullanılmış ve bu çalışmadan farklı olarak her iki grup arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir ($p=0,183$) (Bkz. Tablo 4.4). Öncül çalışmalar ile kendi çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz sitoredüksiyon derecelerine ait

bilgiler ise Tablo 5.1’de özetlenmiştir. Kliniğimizde “geride gözle görünür rezidüel tümör bırakmama” prensibi diğer çalışmalara göre hem PDS hem de IDS için büyük oranda sağlanmıştır.

Tablo 5.1. Sitoredüksiyon Dereceleri: Öncül Çalışmalar ve Hacettepe Deneyimleri

Çalışmalar	PDS Grupları	NACT/IDS Grupları
	N. (%)	N. (%)
EORTC 55791⁽⁵⁾	N=315	N=295
Rezidüel tümör yok	61 (19,4)	151 (51,2)
R≤1cm	70 (22,2)	87 (29,5)
R>1cm	167 (53,0)	52 (17,7)
Kayıp veri	17 (5,4)	5 (1,7)
CHORUS⁽⁶⁾	N=255	N=219
Rezidüel tümör yok	39 (15,3)	79 (36,1)
R≤1cm	57 (22,4)	68 (31,1)
R>1cm	137 (53,7)	54 (24,7)
Kayıp veri	22 (8,6)	18 (8,2)
JCOG0602⁽¹⁴⁵⁾	N=147	N=150
Rezidüel tümör yok	45 (30,6)	83 (55,3)
R<1cm	47 (32,0)	24 (16,0)
R≥1cm	55 (37,4)	23 (15,3)
Kayıp veri	0	20 (13,3)
SCORPION⁽⁴⁾	N=84	N=74
Rezidüel tümör yok	40 (47,6)	57 (77,0)
R≤1cm	38 (45,2)	16 (21,6)
R>1cm	6 (7,1)	1 (1,4)
HACETTEPE	N=77	N=74
Rezidüel tümör yok	39 (50,6)	48 (64,9)
R≤1cm	22 (28,6)	16 (21,6)
R>1cm	16 (20,8)	10 (13,5)

Cerrahi detaylara yönelik göze çarpan başka bir özellik ise pelvik ve para-aortik lenfadenektomidir. Çalışmamızda retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (LND) her iki gruptaki hastalar için benzer özellikte bulunmuştur (Pelvik LND; $p=0,299$, Para-aortik LND; $p=0,193$). Ancak diğer çalışmalarda değerlendirilmeyen bir özellik olarak çalışmamızda çıkarılan lenf nodu sayısı ve metastatik olarak saptanan lenf nodu sayısı bilgileri de sunulmuştur (Bkz. Tablo 4.4). Her ne kadar gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmasa da çalışma popülasyonu için medyan çıkarılan lenf nodu sayısı 34 (1 – 165) ve medyan metastatik lenf nodu sayısı 2 (0 – 51) olarak saptanmış ve metastaz yakalama oranı %13,4 olarak hesaplanmıştır. Bu değerlendirmeler, LION çalışmasının (medyan çıkarılan lenf nodu sayısı: 57, metastaz yakalama oranı %55,7) (128) gerisinde kalmakla beraber, bu çalışmaya paralel olarak PFS ve OS sürelerinde bir fark yaratmadan postoperatif komplikasyonlar üzerinde artırıcı bir etki oluşturabileceği konusunu düşündürmektedir. Ancak bu inceleme için farklı bir çalışma tasarımı yapılması uygun olacaktır.

Çalışmamızda diğer çalışmalar ile paralellik gösteren bir bulgu ise hastaların evreleridir. PDS grubundaki hastaların definitif evreleri klinik evrelemeden sonra cerrahi olarak saptanmış olup NACT/IDS grubundaki hastaların evrelerinin NACT tedavisi sonrası değişeceği öngörülerek bu grupta klinik evreleme esas alınmıştır. Bu değerlendirmeler sonucunda hasta gruplarının evreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olup ($p=0,193$) öncül çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (3, 5, 6, 145).

Çalışmamızda göze çarpan bir başka özellik ise postoperatif komplikasyonlar olmuştur. CHORUS (6), JCOG0602 (145) ve SCORPION (4) çalışmalarından farklı olarak gruplar arasında postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.6 ve 4.7). Özellikle çalışma tasarımı açısından bizim çalışmamızla benzer özellikte olan SCORPION (4) çalışması ile yapılan karşılaştırmada post-operatif komplikasyonlar açısından aykırı sonuçlar elde edilmiştir (Bkz Tablo 5.2). Çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak, her iki grup arasında benzer derinlik ve zorlukta cerrahi uygulanmasının bu sonuca neden olduğu düşünülmüştür.

Tablo 5.2. Postoperatif Komplikasyonlar: Öncül Çalışmalar ve Hacettepe Deneyimleri

Çalışma	PDS Grupları N. (%)	NACT/IDS Grupları N. (%)	<i>p değeri</i>
EORTC 55791⁽⁵⁾	N=336	N=334	
Tüm postoperatif majör komplikasyonlar	n/a	n/a	n/a
CHORUS⁽⁶⁾	N=276	N=274	
Tüm postoperatif majör komplikasyonlar	66 (24)	38 (14)	0,0007
JCOG 0602⁽¹⁴⁵⁾	N=149	N=152	
Tüm postoperatif majör komplikasyonlar	23 (15,6)	7 (4,6)	0,003
SCORPION⁽⁴⁾	N=84	N=74	
Postoperatif erken dönem majör komplikasyonlar	39 (46,4)	7 (9,5)	<0,0001
Postoperatif geç dönem majör komplikasyonlar	10 (11,9)	1 (1,4)	0,009
HACETTEPE	N=77	N=74	
Postoperatif erken dönem majör komplikasyonlar	18 (23,4)	9 (12,2)	0,072
Postoperatif geç dönem majör komplikasyonlar	9 (11,7)	9 (12,2)	0,928
n/a: Uygulanamaz			

Çalışmamız adına önemli bir kısıtlayıcı faktör ise hasta gruplarının kemoterapi rejimlerinde öncül çalışmalar kadar standartizasyonun olmamasıdır. EORTC 55971 çalışmasında PDS grubundaki ACT alan her hasta 6 kür platin bazlı kemoterapi ve NACT/IDS grubundaki kemoterapi alan tüm hastalar ise IDS öncesi 3 kür ve IDS sonrası 3 kür olmak üzere toplamda 6 kür platin bazlı kemoterapi rejimi almışlardır (5). Aynı yaklaşım CHORUS çalışması için de geçerlidir (6). JCOG0602 çalışmasında ise PDS

grubundaki hastalar, medyan kemoterapi kür sayısı 8 (0 – 8 kür) olmak üzere karboplatin/paklitaksel kombinasyonu ve NACT/IDS grubundaki hastalar da medyan kemoterapi kür sayısı 8 (0 – 8 kür) olmak üzere IDS öncesi 4 kür ve IDS sonrası 4 kür karboplatin/paklitaksel kombinasyon rejimi almışlardır (145). SCORPION çalışmasında ise her iki gruptaki hastalar medyan 6 kür (PDS: 0 – 6; NACT/IDS: 3 - 6) olmak üzere platin bazlı kemoterapi almışlardır ($p=0,945$) (3). Çalışmamızda ise NACT/IDS grubunda medyan toplam kemoterapi kür sayısı 7 (6 – 16) ve PDS grubunda ise 6 (3 – 9) kür olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). Diğer çalışmalara aykırı olarak gruplar arasında platin bazlı kemoterapi rejimi almayan hastalar da mevcuttur [PDS: 1 (%1,3) hasta, NACT/IDS: 5 (%6,8) hasta]. Kemoterapi rejimlerinde standartizasyonun sağlanamamış olması tedavi etkililiklerinin değerlendirilmesi adına önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak değerlendirilmiştir.

Kemoterapi özellikleri açısından bir diğer göze çarpan faktör ise PDS grubundaki hastaların ACT yanıtlarının NACT/IDS grubundaki hastalara göre daha iyi olmasıdır ($p=0,003$). Bu durum, özellikle NACT alan hastalarda kemorezistans gelişebileceğini öngören çalışmaların sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (147, 148).

Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışma popülasyonumuzda değerlendirilen bir diğer ölçüt ise hastaların rekürrens özellikleri olmuştur. Çalışma süresince her iki grup hasta arasında rekürrens meydana gelmesi ($p=0,646$) ve rekürrens sayıları ($p=0,218$) açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu durum tedavi etkililiğinin benzerliğine katkıda bulunan bir faktör olarak düşünülmüştür. Ancak rekürrens tedavileri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,025$). PDS grubundaki hastaların ilk rekürrens tedavilerinde kemoterapi yanında daha fazla cerrahiye gittikleri saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.9). Bu durumun, NACT alan hastalarda mikroskopik tümör yükünün azalabileceği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu tespitin yapılabilmesi için farklı bir çalışma tasarlanması daha faydalı olacaktır.

Çalışmamızda, öncül çalışmalarla paralel olarak her iki gruptaki hastaların OS ve PFS sürelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Bkz. Şekil 4.1). Çalışmamızın medyan takip süresi 45 ay (5 – 91 ay, %95 CI 35 – 55) olarak hesaplanmış ve yapılan prospektif çalışmaların takip süresine göre düşük olarak bulunmuştur. Ancak bu durum

OS ve PFS sürelerine yansımamış olup sağkalım analizine göre medyan OS süresi, diğer çalışmalara oranla yüksek olarak saptanmıştır. Özellikle bu durumun kliniğimizin maksimal sitoredüksiyon oranı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Medyan PFS ise diğer çalışmalar ile benzer olarak bulunmuştur. Öncül çalışmalar ve çalışmamıza ait OS ve PFS süreleri Tablo 5.3'te özetlenmiştir.

Tablo 5.3. Medyan Sağkalım Süreleri: Öncül Çalışmalar ve Hacettepe Deneyimleri

Çalışma	Genel Sağkalım (OS) (medyan ay)		Progresyonsuz Sağkalım (PFS) (medyan ay)		Takip Süresi (medyan ay)
	PDS	NACT/IDS	PDS	NACT/IDS	
	Grupları	Grupları	Grupları	Grupları	
EORTC55791⁽⁵⁾	29	30	12	12	56,4
CHORUS⁽⁶⁾	22,6	24,1	10,7	12	52,8
JCOG0602⁽¹⁴⁵⁾	49	44,3	15,1	16,4	72
SCORPION⁽⁴⁾	41	43	15	14	59
HACETTEPE	67	51	12	9	45

Çalışmamızda, sağkalım üzerine etkisi olabilecek bağımsız değişkenler değerlendirilmiş olup öncül çalışmaların sonucuyla paralel olarak, maksimal sitoredüksiyonun OS üzerindeki doğrudan etkisi bir kez daha ispatlanmıştır [HR:0,57 (%95 CI 0,34 – 0,96); $p=0,034$]; ancak aynı etki PFS üzerinde gösterilememiştir [HR:0,73 (%95 CI 0,49 – 1,08); $p=0,113$]. EORTC 55791 (5) ve SCORPION (4) çalışmalarından farklı; ancak JCOG0602 çalışması ile benzer olarak evrenin OS üzerindeki doğrudan etkisi çalışmamızda da gösterilememiştir [HR:1,13 (%95 CI 0,81 – 1,59); $p=0,453$]. Bunlara ek olarak yaş, ECOG skoru ve tanıdaki serum CA125 değeri gibi bağımsız değişkenlerin OS ve PFS üzerindeki etkileri de incelenmiş; ancak anlamlı bir etki bulunamamıştır (Bkz. Tablo 4.10).

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, çalışma bitişinden itibaren hastaların medikal takipleri ve/veya sağkalım açısından sonuçları hakkında doğru bir yorum yapmak mümkün değildir. Bu nedenle çalışma bitimi sonucunda hastaların içinde bulundukları durum retrospektif olarak incelenmiş ve kategorize edilmiştir. Bu kategorizasyon neticesinde, iki grup arasındaki takip sonuçları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,012$). PDS grubunda bulunan hastalar çalışma bitiminde takipte daha fazla kür ve remisyonda olma eğilimindeyken, NACT/IDS grubundaki hastalar çalışma bitiminde takipte daha çok stabil hastalık, progresyon ve progresif hastalık nedeniyle ölüm sonucuna ulaşmışlardır (Bkz. Tablo 4.11). Bu sonuç çalışmamızdaki PDS üstünlüğünü gösteren tek ölçüt olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma tarihlerimiz içerisinde, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de COVID – 19 pandemisi yaşanmıştır. Literatürde, pandemi süresince hastaların, NACT stratejisine yönlendirilmesinin gerekebileceğini ve/veya yönlendirilmek zorunda kaldığını ifade eden çalışmalar mevcuttur (149, 150). Bu bağlamda çalışmamızda, hastaların tanı tarihlerine göre pandemi öncesi ve sonrası dönemde hangi stratejilere yönlendirildiği araştırılmış; ancak COVID – 19 pandemisinin strateji seçimini etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır (Bkz. Tablo 4.12).

Çalışmamızda özellikle göze çarpan bazı kısıtlayıcı faktörler mevcuttur. İlk olarak çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Her ne kadar öncül çalışmalar ile karşılaştırma yapılarak çıkarımlarda bulunulsa da bu çalışmalar prospektif çok merkezli randomize klinik çalışmalardır. Bu durum çalışmamızın gücünü azaltmakta olan en önemli faktördür. Buna ek olarak çalışma popülasyonumuzun da diğer çalışmalar kadar geniş olmaması, çalışmamızın gücünü olumsuz etkilemektedir.

Bir diğer kısıtlayıcı faktör ise çalışmamıza sadece over kanserinin en sık görülen histopatolojik alt tipi olan yüksek dereceli seröz karsinom tanısı almış olan hastaların dahil edilmiş olmasıdır. Her ne kadar bu sayede daha standartize bir popülasyon elde edilse de çalışmamıza ait tüm sonuçlar sadece bu alt tip için geçerlidir.

Çalışmamıza ait başka bir kısıtlayıcı faktör ise diğer öncül çalışmalarda cerrahiye ait ameliyat süresi, kanama miktarı, taburculuk süresi gibi cerrahi ile doğrudan ilişkili faktörlerin çalışmamızda bulunmamasıdır. Özellikle kliniğimizin cerrahi yetkinliğinin gösterilmesi ve geride rezidü tümör bırakmama prensibine, hangi cerrahi koşullar altında uyulduğu adına bu verilerin saptanması daha sağlıklı bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlayacaktır.

Önceki bölümlerde de ele aldığımız gibi önemli bir kısıtlayıcı faktör ise çalışmamızdaki kemoterapi rejimlerinin kür sayısı ve ajan bazında standartize olmamasıdır. Her ne kadar MITO-2 (130), ICON 7 (132) ve GOG218 (133) gibi çalışmalar alternatif rejimlerin kullanılabilirliğine ışık tutsa da strateji etkililiğinin ve sağkalımın değerlendirilmesi adına daha standart bir kemoterapi rejimi uygulanması ile daha tutarlı sonuçlar elde edilebilecektir. Ayrıca çalışmamızda öncül çalışmalardan farklı olarak, kemoterapiye bağlı toksisite bilgilerine de yer verilememiş bu nedenle kemoterapi rejimi standartizasyonunda farklılık yaratan bu temel faktör net olarak açıklanamamıştır.

Özellikle sağkalım değerlendirmesinde, çalışmamızın gücünü olumsuz yönde etkileyen bir faktör ise çalışmamızın medyan takip süresidir. Önceki bölümlerde de belirtildiği gibi medyan takip süremiz prospektif çalışmaların gerisinde kalmıştır; ancak bu durum sağkalım süresi bağlamında önemli bir kısıtlılık yaratmamıştır.

Son olarak, çalışmamızda değinilmeyen bir diğer gösterge ise hastaların yaşam kaliteleridir. Öncül çalışmalar bu konunun üstünde durarak çalışma çıktılarında, hastaların yaşam kalitesi değerlendirmesine geniş yer vermişler ve bunu önemli bir ölçüt olarak tespit etmişlerdir. Ancak bu tespit prospektif çalışmalar için mümkün olabilmektedir. Retrospektif bir çalışmada bu analizin yapılması, oldukça zorlayıcı olup doğru bir bilgi sunmayacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde edilen bilgiler doğrultusunda over kanseri yönetiminde belli başlı kliniko-patolojik sonuçlar dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

Her ne kadar over kanseri yönetiminde temel yaklaşım PDS sonrası kemoterapi uygulaması olsa da her hasta için bu yaklaşım uygun değildir. Bu noktada alternatif bir yaklaşım olarak NACT sonrası IDS stratejisi ön plana çıkmaktadır.

Hastalığın yönetiminin planlanmasında ilk basamak doğru hasta için doğru strateji seçimi olmalıdır. Bu basamakta yapılacak en önemli değerlendirme ise hastanın performans durumunun ve hastalığın görüntüleme ve patolojik incelemeler doğrultusunda klinik olarak evresinin tespiti olacaktır. Özellikle kliniğimizde performans durumu kötü ve/veya FIGO Evre 4 hastalar için NACT/IDS stratejisi daha uygun görülmektedir.

Stratejiden bağımsız olarak cerrahi, tedavideki ana basamaktır. Cerrahideki asıl amaç ise geride gözle görünür rezidü tümör bırakmamak olmalıdır; çünkü bu durum, genel sağkalım üzerine doğrudan etkilidir.

Her ne kadar öncül çalışmalar aksini göstermiş olsa da kliniğimizde PDS ve IDS sonrası cerrahi komplikasyonlar açısından bir farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle cerrahinin amacının önemi ve kliniğin cerrahi yetkinliği bir kez daha ön plana çıkmaktadır.

Kliniğimizde her iki stratejinin, rekürrens ve sağkalım (PFS ve OS) açısından birbirine üstünlüğü gösterilememiş olup etkililikleri benzer olarak bulunmuştur. Ancak PDS stratejisi ile yönetilen hastalar, ilk rekürrens tedavisinde kemoterapiye ek olarak daha fazla cerrahiye gitmiştir. Çalışma süresinin bitiminde ise kliniğimizde PDS stratejisi ile yönetilmiş hasta takiplerinde kür ve remisyon oranları, NACT/IDS stratejisine göre daha iyi bulunmuştur.

Sonuç olarak, ESMO – ESGO 2019 ve NCCN 2022 kılavuzlarında önerildiği gibi, doğru hasta seçimiyle birlikte rezidü tümör bırakılmadan tam rezeksiyon yapılabileceği öngörülüyorsa PDS stratejisi birinci tercih olarak ele alınabilir. Ayrıca ileri evre over kanserinde radikal cerrahi ile PDS'nin IDS'ye üstünlüğünü göstermeyi hedefleyen TRUST çalışmasının da bu bağlamda yol gösterici olacağı düşünülmektedir (151).

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021(7).
3. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer.* 2016;59:22-33.
4. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1657-64.
5. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-53.
6. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9990):249-57.
7. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1680-7.
8. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-96.

9. Turkeyilmaz M, Ozturk M. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. 2021.
10. SEER Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.]
11. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;41:3-14.
12. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol*. 2010;119(1):7-17.
13. Mogos RA, Popovici R, Tanase AE, Calistru T, Popovici P, Grigore M, et al. New approaches in ovarian cancer based on genetics and carcinogenesis hypotheses (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(6):423.
14. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-99.
15. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol*. 2010;171(1):45-53.
16. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(4):284-96.
17. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019;393(10177):1240-53.
18. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971;2(7716):163.
19. Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G, Escudero-De los Rios P, Salmeron-Castro J, Hernandez-Avila M. Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico. *Cancer Res*. 1999;59(15):3658-62.
20. Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, Lin B, Wang YL. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *International journal of cancer*. 2013;132(12):2894-900.

21. Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, Hoshi S, Nishino Y, Nagase S, et al. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *Tohoku J Exp Med*. 2008;216(4):297-307.
22. Jordan SJ, Webb PM, Green AC. Height, age at menarche, and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):2045-8.
23. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2001;84(5):714-21.
24. Kvåle G, Heuch I, Nilssen S, Beral V. Reproductive factors and risk of ovarian cancer: a prospective study. *Int J Cancer*. 1988;42(2):246-51.
25. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol*. 2005;96(2):520-30.
26. Franceschi S, La Vecchia C, Booth M, Tzonou A, Negri E, Parazzini F, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at menarche and at menopause. *Int J Cancer*. 1991;49(1):57-60.
27. Weiderpass E, Sandin S, Inoue M, Shimazu T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Japan - results from the Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. *Int J Oncol*. 2012;40(1):21-30.
28. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1995;76(2):284-90.
29. Kim SJ, Rosen B, Fan I, Ivanova A, McLaughlin JR, Risch H, et al. Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(7):964-71.
30. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol*. 2001;83(3):575-85.
31. Soegaard M, Jensen A, Høgdall E, Christensen L, Høgdall C, Blaakaer J, et al. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1160-6.

32. Huusom LD, Frederiksen K, Høgdall EV, Glud E, Christensen L, Høgdall CK, et al. Association of reproductive factors, oral contraceptive use and selected lifestyle factors with the risk of ovarian borderline tumors: a Danish case-control study. *Cancer Causes Control*. 2006;17(6):821-9.
33. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer D, Harlow B, Baron J, Greenberg E. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *British journal of cancer*. 2001;84(5):714-21.
34. Jordan SJ, Green AC, Nagle CM, Olsen CM, Whiteman DC, Webb PM. Beyond parity: association of ovarian cancer with length of gestation and offspring characteristics. *Am J Epidemiol*. 2009;170(5):607-14.
35. Sköld C, Bjørge T, Ekbom A, Engeland A, Gissler M, Grotmol T, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *Int J Cancer*. 2018;143(8):1858-67.
36. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Deutsch L, Perrin MC, Kleinhaus K, et al. Preeclampsia and subsequent risk of cancer: update from the Jerusalem Perinatal Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(1):63.e1-5.
37. Moorman PG, Calingaert B, Palmieri RT, Iversen ES, Bentley RC, Halabi S, et al. Hormonal risk factors for ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2008;167(9):1059-69.
38. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet*. 1994;344(8932):1250-4.
39. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg*. 1925;10(1):1–72. doi:10.1001/archsurg.1925.01120100007001.
40. Pavone ME, Lyttle BM. Endometriosis and ovarian cancer: links, risks, and challenges faced. *Int J Womens Health*. 2015;7:663-72.
41. Mogensen JB, Kjær SK, Møllekjær L, Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):87-92.

42. Tung KH, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkens LR, Kolonel LN, et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol.* 2003;158(7):629-38.
43. 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. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1436-42.
44. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer.* 2001;95(6):370-4.
45. La Vecchia C, Franceschi S. Oral contraceptives and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1999;8(4):297-304.
46. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: Individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015;385(9980):1835.
47. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer.* 2009;115(3):531-9.
48. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(24):2888.
49. Screening PDQ, Prevention Editorial B. Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version, Updated 05/12/2022. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
50. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study. *Bmj.* 2009;338:b249.
51. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol.* 2013;42(2):579-89.

52. Ness RB, Dodge RC, Edwards RP, Baker JA, Moysich KB. Contraception methods, beyond oral contraceptives and tubal ligation, and risk of ovarian cancer. *Ann Epidemiol.* 2011;21(3):188-96.
53. Ness RB, Grisso JA, Vergona R, Klapper J, Morgan M, Wheeler JE. Oral contraceptives, other methods of contraception, and risk reduction for ovarian cancer. *Epidemiology.* 2001;12(3):307-12.
54. Madsen C, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(1):86-94.
55. Gaitskell K, Green J, Pirie K, Reeves G, Beral V. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. *Int J Cancer.* 2016;138(5):1076-84.
56. Cancer CGoESoO. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS medicine.* 2012;9(4):e1001200.
57. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocrine-related cancer.* 2013;20(2):251-62.
58. Jordan SJ, Siskind V, A CG, Whiteman DC, Webb PM. Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control.* 2010;21(1):109-16.
59. Adhikari L HL. WHO classification. PathologyOutlines.com website. 2022 [Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>.]
60. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012;460(3):237-49.
61. Landen CN, Jr., Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):995-1005.
62. Ayhan A, Başaran M. Bölüm 14: Epitelyal over kanserleri. *Jinekolojik Onkoloji*; s 199-233, Çağdaş Yayıncılık, Ankara, 2002.
63. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004;164(5):1511-8.

64. Kurman R. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology*. 2013;24:x16-x21.
65. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733-47.
66. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Archiv*. 2012;460(3):237-49.
67. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(3):203-11.
68. Gadducci A, Cosio S. Therapeutic approach to low-grade serous ovarian carcinoma: state of art and perspectives of clinical research. *Cancers*. 2020;12(5):1336.
69. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous ovarian cancer: a review. *Gynecologic oncology*. 2016;143(2):433-8.
70. Forgo E LT. Low grade serous carcinoma. *PathologyOutlines.com website*. [Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserouscarcinomalg.html>.]
71. Seidman JD, Savage J, Krishnan J, Vang R, Kurman RJ. Intratumoral Heterogeneity Accounts for Apparent Progression of Noninvasive Serous Tumors to Invasive Low-grade Serous Carcinoma: A Study of 30 Low-grade Serous Tumors of the Ovary in 18 Patients With Peritoneal Carcinomatosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(1):43-54.
72. Ravindran F, Choudhary B. Ovarian Cancer: Molecular Classification and Targeted Therapy. *Ovarian Cancer-Updates in Tumour Biology and Therapeutics: IntechOpen*; 2021.
73. Ahn G, Folkins AK, McKenney JK, Longacre TA. Low-grade Serous Carcinoma of the Ovary: Clinicopathologic Analysis of 52 Invasive Cases and Identification of a Possible Noninvasive Intermediate Lesion. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1165-76.
74. Machado-Linde F, Sánchez-Ferrer ML, Cascales P, Torroba A, Orozco R, Silva Sánchez Y, et al. Prevalence of endometriosis in epithelial ovarian cancer. Analysis of the associated clinical features and study on molecular mechanisms involved in the possible causality. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(1):21-4.

75. Saglam O. Endometrioid carcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorendometrioidcarcinoma.html>. Accessed June 2nd, 2022.
76. Liu H, Xu Y, Ji J, Dong R, Qiu H, Dai X. Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. *Oncol Lett*. 2020;19(3):1947-57.
77. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4).
78. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010;363(16):1532-43.
79. Turashvili G. Clear cell carcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorclearcell.html>. Accessed June 2nd, 2022.
80. S. E. Mucinous carcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumormucinouscarcinoma.html>. Accessed June 2nd, 2022. 2022
81. Babaier A, Ghatage P. Mucinous cancer of the ovary: overview and current status. *Diagnostics*. 2020;10(1):52.
82. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? *Gynecologic oncology*. 1999;72(3):437-42.
83. Piek JM, Van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2001;195(4):451-6.
84. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, Niknafs N, Adleff V, Noe M, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun*. 2017;8(1):1093.

85. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4160.
86. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155:61-85.
87. Shih IM, Wang Y, Wang TL. The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape. *Am J Pathol*. 2021;191(1):26-39.
88. Mehra K, Mehrad M, Ning G, Drapkin R, McKeon FD, Xian W, et al. STICS, SCOUTs and p53 signatures; a new language for pelvic serous carcinogenesis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;3:625-34.
89. Nakamura M, Obata T, Daikoku T, Fujiwara H. The association and significance of p53 in gynecologic cancers: the potential of targeted therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(21):5482.
90. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*. 2017;317(23):2402-16.
91. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-63.
92. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(5):454-68.
93. Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. Assessment of a new system for primary site assignment in high-grade serous carcinoma of the fallopian tube, ovary, and peritoneum. *Histopathology*. 2015;67(3):331-7.
94. Yousefi M, Dehghani S, Nosrati R, Ghanei M, Salmaninejad A, Rajaie S, et al. Current insights into the metastasis of epithelial ovarian cancer - hopes and hurdles. *Cell Oncol (Dordr)*. 2020;43(4):515-38.

95. Mitra A. Ovarian Cancer Metastasis: A Unique Mechanism of Dissemination In: Xu K (ed). Tumor Metastasis. InTech: Rijeka. 2016.
96. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33.
97. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295-303.
98. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS, Prorok PC. Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Med Screen*. 2019;26(3):127-34.
99. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, 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. *Lancet*. 2021;397(10290):2182-93.
100. Berek JS, Hacker NF. Berek and Hacker's gynecologic oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
101. Sørensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull*. 2011;58(11):A4331.
102. Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1875(2):188503.
103. Diaz JP, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Downey RJ, Park BJ, Flores RM, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of pleural effusions in patients with newly diagnosed advanced ovarian carcinoma can influence the primary management choice for these patients. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):483-8.
104. Hewitt MJ, Anderson K, Hall GD, Weston M, Hutson R, Wilkinson N, et al. Women with peritoneal carcinomatosis of unknown origin: Efficacy of image-guided biopsy to determine site-specific diagnosis. *Bjog*. 2007;114(1):46-50.

105. Board PDQATE. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
106. Klar M, Hasenburg 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. *Eur J Cancer*. 2016;66:114-24.
107. Inci MG, Rasch J, Woopen H, Mueller K, Richter R, Schouli J. ECOG and BMI as preoperative risk factors for severe postoperative complications in ovarian cancer patients: results of a prospective study (RISC-GYN-trial). *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(5):1323-33.
108. Gaitskell K, Hermon C, Barnes I, Pirie K, Floud S, Green J, et al. Ovarian cancer survival by stage, histotype, and pre-diagnostic lifestyle factors, in the prospective UK Million Women Study. *Cancer Epidemiol*. 2022;76:102074.
109. III WEW, 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.
110. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1990;75(2):263-73.
111. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
112. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):937-43.

113. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(34):8802-11.
114. Cummings M, Nicolais O, Shahin M. Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction. *Diagnostics*. 2022;12(4):988.
115. Vencken P, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg MEL, Hooning MJ, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1346-52.
116. Safra T, Borgato L, Nicoletto MO, Rolnitzky L, Pelles-Avraham S, Geva R, et al. BRCA mutation status and determinant of outcome in women with recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(10):2000-7.
117. Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24:552-62.
118. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:462.e1-e11.
119. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(2):191-226.
120. Young R, Walton L, Ellenberg S. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*. 1990;322:1021-7.

121. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, 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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):113-25.
122. Collaborators ICON. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy in Women With Early-Stage Ovarian Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):125-32.
123. 1 ICON, Research EOf, Neoplasm ToCCACIO. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early-Stage Ovarian Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):105-12.
124. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;102(3):432-9.
125. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(12).
126. Nebgen DR, Lu KH, Bast RC, Jr. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(8):75.
127. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):26-31.
128. Harter P, Schouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(9):822-32.

129. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehouli J, Lu K, Gourley C, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol*. 2017;28(4):711-7.
130. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(27):3628-35.
131. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(16):1380.
132. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):928-36.
133. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(26):2317.
134. Wright A, Bohlke K, Armstrong D. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*. 2016;143:3-15.
135. van Meurs H, Tajik P, Hof M. 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. *Eur J Cancer*. 2013;49:3191-201.
136. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):280-304.
137. Vergote IB, Van Nieuwenhuysen E, Vanderstichele A. How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3827-8.

138. 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(1):6-11.
139. Colombo N, Sessa C, Bois Ad, Ledermann J, McCluggage W, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29(4):728-60.
140. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. 2020;130:114-25.
141. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
142. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol*. 2001;19(20):4054-7.
143. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2011;120(1):23-8.
144. Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P, Jarnagin WR, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol*. 2004;94(3):650-4.
145. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016;64:22-31.

146. Onda T, Tanaka YO, Kitai S, Manabe T, Ishikawa M, Hasumi Y, et al. Stage III disease of ovarian, tubal and peritoneal cancers can be accurately diagnosed with pre-operative CT. Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(2):205-12.
147. Liu J, Jiao X, Gao Q. Neoadjuvant chemotherapy-related platinum resistance in ovarian cancer. *Drug Discov Today.* 2020;25(7):1232-8.
148. Rauh-Hain JA, Nitschmann CC, Worley MJ, Jr., Bradford LS, Berkowitz RS, Schorge JO, et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):63-8.
149. Mandato VD, Aguzzoli L. Management of ovarian cancer during the COVID-19 pandemic. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):382-3.
150. Chen Z, Zhang C, Yin J, Xin X, Li H, Wang Y, et al. Challenges and opportunities for ovarian cancer management in the epidemic of Covid-19: lessons learned from Wuhan, China. *J Ovarian Res.* 2021;14(1):35.
151. Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(8):1327-31.

EKLER

EK 1. DSÖ 2020 Ovaryen Neoplazi Sınıflandırması

DSÖ 2020 Ovaryen Neoplazi Sınıflandırması

Epitelyal Tümörler

- Seröz tümörler
 - Seröz kistadenom, adenofibrom ve yüzey papillomu
 - Seröz borderline tümör
 - Seröz borderline tümör, mikropapiller varyant
 - Düşük dereceli seröz karsinom
 - Yüksek dereceli seröz karsinom
 - Müsinöz tümörler
 - Müsinöz kistadenom ve adenofibrom
 - Müsinöz borderline tümör
 - Müsinöz karsinom
 - Endometrioid tümörler
 - Endometrioid kistadenom ve adenofibrom
 - Endometrioid borderline tümör
 - Endometrioid karsinom
 - Şeffaf hücreli tümörler
 - Şeffaf hücreli kistadenom ve adenofibrom
 - Şeffaf hücreli borderline tümör
 - Şeffaf hücreli karsinom
 - Serömüsinöz tümörler
 - Serömüsinöz kistadenom ve adenofibrom
 - Serömüsinöz borderline tümör
 - Brenner tümörleri
 - Brenner tümörü
 - Borderline Brenner tümörü
-

DSÖ 2020 Ovaryen Neoplazi Sınıflandırması

-
- Malign Brenner tümörü
 - Diğer karsinomlar
 - Mezonefrik benzer adenokarsinom
 - Andiferensiye ve dediferensiye karsinom
 - Karsinosarkom
 - Mikst karsinom
-

Mezenkimal tümörler

- Endometrioid stromal sarkom
 - Düşük dereceli
 - Yüksek dereceli
 - Düz kas tümörleri
 - Leiomyom
 - Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü
 - Leiomyosarkom
 - Ovaryen miksoma
-

Mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler

- Adenosarkom
-

Seks-kord stromal tümörler

- Saf stromal tümörler
 - Fibrom, NOS
 - Sellüler fibrom
 - Tekoma
 - Sklerozan peritonit ilişkili lüteinize tekoma
 - Sklerozan stromal tümör
 - Mikrokistik stromal tümör
 - Taşlı yüzük hücreli stromal tümör
 - Leydig hücreli tümör
 - Steroid hücreli tümör, NOS
-

DSÖ 2020 Ovaryen Neoplazi Sınıflandırması

- Malign steroid hücreli tümör
 - Fibrosarkom
- Saf seks-kord tümörler
 - Yetişkin tip granüloza hücreli tümör
 - Juvenil tip granüloza hücreli tümör
 - Sertoli hücreli tümör, NOS
 - Annüler tübüller içeren seks-kord tümör
- Mikst seks-kord stromal tümörler
 - Sertoli-Leydig hücreli tümör
 - İyi diferensiye
 - Orta derecede diferensiye
 - Kötü diferensiye
 - Retiform
 - Seks-kord stromal tümör, NOS
 - Jinandroblastom

Germ hücreli tümörler

- Teratom, benign
 - İmmatür teratom, NOS
 - Disgerminom
 - Yolk sac tümör
 - Embryonal karsinom
 - Koryokarsinom, NOS
 - Mikst germ hücreli tümör
 - Dermoid kistten köken alan monodermal teratomlar ve somatik tip tümörler
 - Struma ovarii, NOS
 - Struma ovarii, malign
 - Strumal karsinoid
 - Malign transormasyon içeren teratom
-

DSÖ 2020 Ovaryen Neoplazi Sınıflandırması

-
- Kistik teratom, NOS
 - Germ hücreli seks-kord stromal tümörler
 - Gonadoblastom
 - Dissekan gonadoblastom
 - Andiferensiye gonadal doku
 - Mikst germ hücreli – seks-kord stromal tümör, sınıflandırılmayan
-

Çeşitli tümörler

- Rete kistadenom, adenom ve adenokarsinom
 - Wolffian tümör
 - Solid psödopapiller tümör
 - Overin küçük hücreli karsinomu, hiperkalsemik tip
 - Wilms tümörü
-

Tümör benzeri lezyonlar

- Follikül kisti
 - Korpus luteum kisti
 - Geniş soliter luteinize follikül kisti
 - Hyperreactio luteinalis
 - Gebelik luteoması
 - Stromal hiperplazi ve hipertekozis
 - Fibromatoz ve masif ödem
 - Leydig hücre hiperplazisi
-

EK 2. RECIST 1.1 Skorlaması**RECIST 1.1**

CR (Tam yanıt)	Görüntülemelerde tüm lezyonların ve patolojik lenf nodlarının kaybolması
PR (Parsiyel yanıt)	En uzun çapların toplamında (SLD) %30 ve daha fazla azalma, yeni lezyon yok, hedef dışı lezyonlarda progresyon yok
SD (Stabil hastalık)	PR yok – PD yok
PD (Progresif hastalık)	En uzun çapların toplamında önceki görüntülemelerde ölçülen en kısa SLD'ye göre %20 ve daha fazla artma veya Hedef dışı lezyonlarda progresyon veya Yeni oluşan lezyon

EK 3. GCIG – Kemoterapi Yanıt ve Progresyon Ölçütleri**GCIG – KEMOTERAPİ YANIT VE PROGRESYON ÖLÇÜTLERİ****Kemoterapi yanıtı için CA125 tanımlaması****%50 Yanıt:**

İki artmış CA125 değeri ardından gösterilmiş %50 azalma, düşüş dördüncü örnekle teyit edilmelidir.

%75 Yanıt:

Art arda alınmış üç örnekte CA125 değerinde %75'ten fazla seri düşüş izlenmesi

CA125 ölçümüne göre progresyon saptanması için aşağıdaki kriterler sağlanmalıdır:

A tipi Hastalar	B tipi Hastalar	C tipi hastalar
İki ölçümde CA125 değerinin, üst normal sınırından, en az 2 kat fazla bulunması	İki ölçümde CA125 değerinin en düşük ölçümünden en az 2 kat fazla bulunması	A tipi hastalar ile aynıdır
Progresyon tarihi CA125 değerinin üst normal sınırdan, en az 2 kat fazla bulunduğu tarihtir.	Progresyon tarihi CA125 değerinin en düşük ölçümünden en az 2 kat fazla bulunduğu tarihtir.	
A tipi hastalar: Tedavi öncesi CA125 değerleri yüksek olup, birinci basamak kemoterapi sonucunda normale dönen hastalar		
B tipi hastalar: Tedavi öncesi CA125 değerleri yüksek olup, birinci basamak kemoterapi sonucunda normalleşmeyen hastalar		
C tipi hastalar: Tedavi öncesi normal CA125 değerlerine sahip olan hastalar		

EK 4. ECOG Performans Skalası**ECOG PERFORMANS SKALASI**

Skor	Performans durumu
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi performansını kısıtlama olmaksızın tümüyle devam ettirebilen hasta.
1	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlı, ancak ayakta ve hafif veya hareketsiz nitelikteki işleri gerçekleştirebilecek durumda olan hasta. (Ör. Hafif ev işi, masabaşı iş)
2	Ayakta ve kendi kendine bakım yapabilen; ancak herhangi bir iş gücü gerektiren faaliyeti gerçekleştiremeyen hasta; uyanık olduğu saatlerin %50'den fazlasında ayakta olan hasta.
3	Yalnızca sınırlı şekilde kişisel bakımını yapabilen ve uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasını yatarak veya tekerlekli sandalyede geçiren hasta.
4	Tamamen yatağa veya sandalyeye bağımlı, kişisel bakımını sürdüremeyen hasta.
5	Ölü

EK 5. SCS – Cerrahi Zorluk Skorlaması

CERRAHİ ZORLUK SKORLAMASI - SCS	
Prosedür	Puan
TAH-BSO	1
Omentekomi	1
Pelvik lenfadenektomi	1
Para-aortik lenfadenektomi	1
Pelvik periton stripping	1
Abdominal periton stripping	1
Rekto-sigmoidektomi_termino-terminal anastomoz	3
Kalın barsak rezeksiyonu	2
Diafragma stripping/rezeksiyonu	2
Splenektomi	2
Karaciğer rezeksiyonu/-ları	2
İnce barsak rezeksiyonu/-ları	1
Zorluk skor grupları	Puan
1 (düşük)	≤ 3
2 (orta)	4–7
3 (yüksek)	≥ 8

EK 6. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemi

**MEMORIAL SLOAN KETTERING KANSER MERKEZİ
CERRAHİYE SEKONDER OLAY DERECELENDİRME
SİSTEMİ**

Derece	Tanımlama
0	Postoperatif 30 günde herhangi bir komplikasyon yok
1	Komplikasyon tedavisi için oral ilaç kullanımı, yatak başı girişim
2	Komplikasyon tedavisi için intravenöz ilaç kullanımı, total parenteral nütrisyon, enteral nütrisyon veya kan transfüzyonu
3	Komplikasyon tedavisi için girişimsel radyoloji, terapötik endoskopi, entübasyon veya ameliyat gereksinimi
4	Majör rehabilitasyon gerektiren kalıcı engellilik veya organ rezeksiyonu
5	Ölümle sonuçlanan komplikasyon

