

**T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmetbaki ŞENTÜRK

**YUMURTALIK KANSERİNDE SAĞKALIM VE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğçe ERSOY

TEKİRDAĞ - 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde, engin bilgi ve tecrübelerini paylaşarak nitelikli bir hekim olmamda büyük emeği olan hocamlarım Prof. Dr. Çetin Çam'a, Doç. Dr. Mehmetbaki Şentürk'e, Doç. Dr. Emel Kıyak Çağlayan'a, Dr. Öğr. Üyesi Batuhan Üstün'e, Dr. Öğr. Üyesi İlke Özer Aslan'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan ve öğrenmekten her zaman mutluluk duyduğum, moral ve motivasyon kaynaklarım, hastanedeki ailem, asistan arkadaşlarıma, özellikle eşkıdemlerim Dr. Mehmet Veysel Arın ve Dr. Bahadır Alper Sargın'a, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak beni gökyüzünden her zaman izlediğine inandığım, varlığını daima yanımda hissettiğim canım babama, emeklerinin karşılığını hiçbir koşulda ödeyemeyeceğim, tüm başarılarımı armağan ettiğim canım anneme, sağlam karakteri ile yolumu aydınlatan bu hayattaki idolüm abime, her zaman güvenen, daima destek olan, sevgileriyle sarıp sarmalayan güzel aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyolojik Gelişim	3
2.2. İnsidans ve Epidemiyoloji	4
2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.4. Histopatoloji	7
2.4.1. Eksfoliasyon Teorisi	12
2.5. Klinik Bulgular	13
2.6. Tarama	14
2.7. Tanı	14
2.8. Yayılım	15
2.9. Evreleme	16
2.10. Tedavi	18
2.10.1. Sitoredüksiyon	20
2.10.2. Rezidüel hastalığın terminolojisi	21
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	26
GENEL SAĞKALIM ANALİZİ	53
HASTALIKSIZ SAĞKALIM ANALİZİ	56
İSTATİSTİKSEL METOD	65
TARTIŞMA	67
SONUÇ	73
ÖZET	74
SUMMARY	75
KAYNAKLAR	76
EKLER	89

ŞEKİLLER DİZİNİ

1. Şekil 1: Epitelyal over tümörleri
2. Şekil 2: Epitelyal yumurtalık kanserinin ana alt tiplerinin histolojik kesitleri
3. Şekil 3: Over Kanseri Evreleri
4. Şekil 4: İleri evre over kanseri için tedavi algoritmi
5. Şekil 5: Peritoneal Kanser İndeksi
6. Şekil 6: Yaş dağılımı
7. Şekil 7: Mortalite ve Nüks görülme oranları dağılımı
8. Şekil 8: Genel sağ kalım grafiği
9. Şekil 9: Östrojen Reseptör sonucuna göre sağ kalım grafiği
10. Şekil 10: Hastalısız sağ kalım grafiği
11. Şekil 11: Duyarlı/Dirençli platin varlığına göre hastalısız sağ kalım grafiği
12. Şekil 12: Neoadjuvan kemoterapi varlığına göre Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 19-9 düzeylerine ilişkin ROC eğrisi
13. Şekil 13: Venöz/Lenfatik alan invazyonu durumuna göre Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 15-3 düzeylerine ilişkin ROC eğrisi
14. Şekil 14: Venöz/Lenfatik alan invazyonu durumuna göre Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 19-9 düzeylerine ilişkin ROC eğrisi
15. Şekil 15: Venöz/Lenfatik alan invazyonu durumuna göre Preoperatif Ca 15-3/ Preoperatif Ca 19-9 düzeylerine ilişkin ROC eğrisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Yumurtalık Kanseri Coğrafi Bölgelere Göre Dağılımı

Tablo 2: Over Kanseri Alt Tipleri

Tablo 3: Epitelyal over karsinomunun histolojik tipleri

Tablo 4 Yumurtalık kanserinin 5 ana alt tipinin özellikleri

Tablo 5 Benign ve malign tümör ayırımında IOTA Kuralları

Tablo 6: FIGO Evrelemesi

Tablo 7: Demografik Özelliklere İlişkin Dağılımlar

Tablo 8: Tanılara İlişkin Dağılımlar

Tablo 9: Hastalık Sürecine İlişkin Dağılımlar

Tablo 10: Ca15-3, Ca19-9 ve Ca125 Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 11: Platin bazlı kemoterapiye yanıt ile ilişkili faktörler

Tablo 12: Platin bazlı kemoterapiye yanıt ile ilişkili faktörler

Tablo 13: Neoadjuvan Kemoterapi ihtiyacı ile ilişkili faktörler

Tablo 14: Neoadjuvan Kemoterapi ile ilişkili faktörler

Tablo 15: Lenf Nodu Metastazı ile ilişkili faktörler

Tablo 16: Lenf Nodu Metastazı ile ilişkili faktörler

Tablo 17: Venöz/Lenfatik alan invazyonu ile ilişkili faktörler

Tablo 18: Venöz/Lenfatik alan invazyonu ilişkili faktörler

Tablo 19: Preoperatif Assit Varlığı ile ilişkili faktörler

Tablo 20: Preoperatif Assit Varlığı ile ilişkili faktörler

Tablo 21: Evrelere İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 22: Evrelere Göre Preoperatif CA-125, Preoperatif Ca15-3 ve Preoperatif Ca 19-9 Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 23: Mortaliteye ile ilişkili faktörler

Tablo 24: Mortaliteye Göre Preoperatif CA-125, Preoperatif Ca15-3 ve Preoperatif Ca 19-9 Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 25: Nükse İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 26: Nükse Göre Preoperatif CA-125, Preoperatif Ca15-3 ve Preoperatif Ca 19-9 Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 27: Hastalık Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi

Tablo 28: Hastalık Özelliklerine Göre Hastalıksız sağkalım Analizi

Tablo 29: Neoadjuvan Kemoterapi Varlığına Göre Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 19-9 Oranı İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

Tablo 29a: Neoadjuvan Kemoterapi İhtiyacına Göre Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 19-9 Oranı (Kesme Değeri) İlişkisi

Tablo 30: Venöz/Lenfatik Alan İnvazyonu Durumuna Göre Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 15-3, Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 19-9 ve Preoperatif Ca 15-3/ Preoperatif Ca 19-9 Oranları İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

Tablo 30a: Venöz/Lenfatik Alan İnvazyonu Durumuna Göre Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 15-3, Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 19-9 ve Preoperatif Ca 15-3/ Preoperatif Ca 19-9 Ölçümleri (Kesme Değeri) İlişkisi



KISALTMALAR

FIGO: Federation of Gynecologists and Obstetricians (Jinekolog ve Obstetrisyenler Federasyonu)

GOG: Gynecologic Oncology Group

HNPCC: Herediter Nonpolipozis Colorektal Cancer

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

HE: Hemotoksilen Eozin

EOK/EOC: Epitelyal Over Kanseri

SC: Seröz Karsinom

MC: Müsinöz Karsinom

EC: Endometrioid Karsinom

CCC: Berrak Hücreli Karsinom

ER: Östrojen Reseptörü

GİS: Gastrointestinal Sistem

TVUSG: Transvajinal Ultrasonografi

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülopati

IP: İnfundilopelvik Ligaman

TAH: Total Abdominal Histerektomi

BSO: Bilateral Salfingoooferektomi

PPLND: Pelvik-Paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu

GS: Genel Sağ Kalım

IOTA: International Ovarian Tumor Analysis

OSE: Ovarian Surface Ephemelium

LVSI: Lymphovascular Space Invasion

GİRİŞ

Overin epitelyal kanseri, jinekolojik kanserler içerisinde mortalite potansiyeli en yüksek olan kanser türüdür.^{1,2} Tanı anındaki hastalığın evresi over malignitelerindeki prognozu belirleyen en önemli faktördür.³ Over malignitelerinde halen etkin bir tarama yöntemi saptanamamıştır. Erken dönemde hastalığın semptomları da spesifik olmadığından, tanı anında çoğu vaka ileri evre olarak tespit edilir.⁴ Erken dönemde tanı alabilen hastalarda sağ kalım süresi yükselmektedir.

Over malignitelerinin %85-90'ı epitelyal kökenlidir. Hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür; erken evrede tespit edilen çoğu hasta yaşarken, ileri evrede tanı alan hastalarda ortalama beklenen yaşam süresi kısadır. Ayrıca GOG (Gynecologic Oncology Group) tarafından ortaya konan bir meta-analizde prognoza etki eden önemli faktörler olarak yaş, hastanın genel durumu ve cerrahi sonrası rezidüel tümör hacminin de olduğu saptanmıştır. Maksimum sitoredüktif cerrahi ve adjuvan platin-bazlı kemoterapiye yanıt prognozun en önemli belirteçleridir.⁵ Cerrahide amaç makroskopik olarak palpabl lenf nodlarıyla birlikte olabildiğince maksimum tümör çıkarılmasıdır. Tümör yükünün azaltılması platin bazlı kemoterapiye yanıtla beraber prognozdaki en önemli etkidir.⁶

Over kanseri öncelikle lokal olarak karşı yumurtalık ve uterusu, daha sonra intraperitoneal olarak yayılır. Uzak metastazlar nadirdir, ancak karaciğer, akciğerler, plevra, adrenal bezler ve dalakta ortaya çıkabilir.⁷⁻⁸ Tümörlerin histolojik derecesi de tedaviyi ve prognozu etkileyebilir. Düşük malignite potansiyeline sahip hücrelerden oluşan düşük dereceli tümörler (borderline tümörler), yüksek dereceli tümörlerden daha olumlu bir prognoza sahiptir.⁹ Epitelyal yumurtalık kanseri (EOC) çok agresif bir hastalıktır ve beş yıllık sağkalım oranları %45'in altında olan kanser ölümlerinin sekizinci önde gelen

nedenidir.¹⁰ Kötü prognostik faktörler; ileri yaş (65 yaş üstü), histolojik tip (özellikle berrak hücreli veya müsinöz tümörler), yaygın hastalık (ileri evre), büyük rezidüel tümör hacmi, daha düşük küresel yaşam kalitesi puanı, kötü hücre farklılaşması (yüksek dereceli) olarak belirlenmiştir.¹¹

Bu çalışmada kliniğimizdeki 71 hastanın verileri incelenmiştir. Ortalama ve hastalısız sağ kalım süreleri ile bu parametreleri etkileyen faktörler araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyolojik Gelişim

Primordial germ hücreleri intrauterin gelişimin üçüncü haftasından itibaren yolk kesesinden arka gövde duvarı mezenkimine göç ederek yerleşir.¹² Primordial germ hücreleri bu odağa ulaştıklarında, çevre epitelyum hücrelerinde proliferasyon ile genital tümsek oluşur. Embriyonel yaşamın yedinci haftasında medüller ve kortikal seks kordları yıkılır ve primordial foliküller oluşur. Germ hücreleri oogonia şeklinde farklılaşmaya başlar.¹² İntrauterin 11. haftada oogoniyaların 1. mayozla girmesiyle primer oositler oluşur ve 18. hafta civarında primer oositlerin çevresi tek sıra yassı pregranüloza hücreleri ile çevrilerek primordial foliküller oluşmaya başlar. Gebeliğin 20. haftasında ise germ hücre mitozu sonlanır. Bu dönemde yaklaşık 7.000.000 primer oosit varken çoğu atreziye uğrayarak 700.000 ile 2.000.000 arası primer oosit kalır. Puberte döneminde ise yaklaşık 400.000 kadar primer oosit kalır.¹² Overler embriyolojik dönemde bir ucu labium majusa, bir ucu overlere bağlı olan gubernaculum tarafından torasik bölgeden pelvise indirilir. Bu iniş sonrası gubernaculumun distal parçası round ligamentine, proksimal kısmı ise ligamentum ovarii proprium'a dönüşür. İntrauterin sekizinci haftaya dek Wolf ve Müller kanalları bir arada bulunurken sertoli hücrelerinden salınan Anti mülleryan hormonun (AMH) ve leydig hücrelerinden salınan testosteronun olmaması nedeniyle Wolf kanalı regrese olur ve Müller kanalı gelişir. Müller kanalının kranial kısmı çöломik boşluğa açılır ve tubaları meydana getirir.¹³ Overler vasküler yapıların ve sinirlerin giriş-çıkış noktası olan hilus, kan damarları ve gevşek bağ dokudan zengin medulla (zona vasküloza) ve medulayı çevreleyen korteks kısmından oluşur. Korteksin dış katmanında mevcut olan kollajen ve retiküler liften zengin

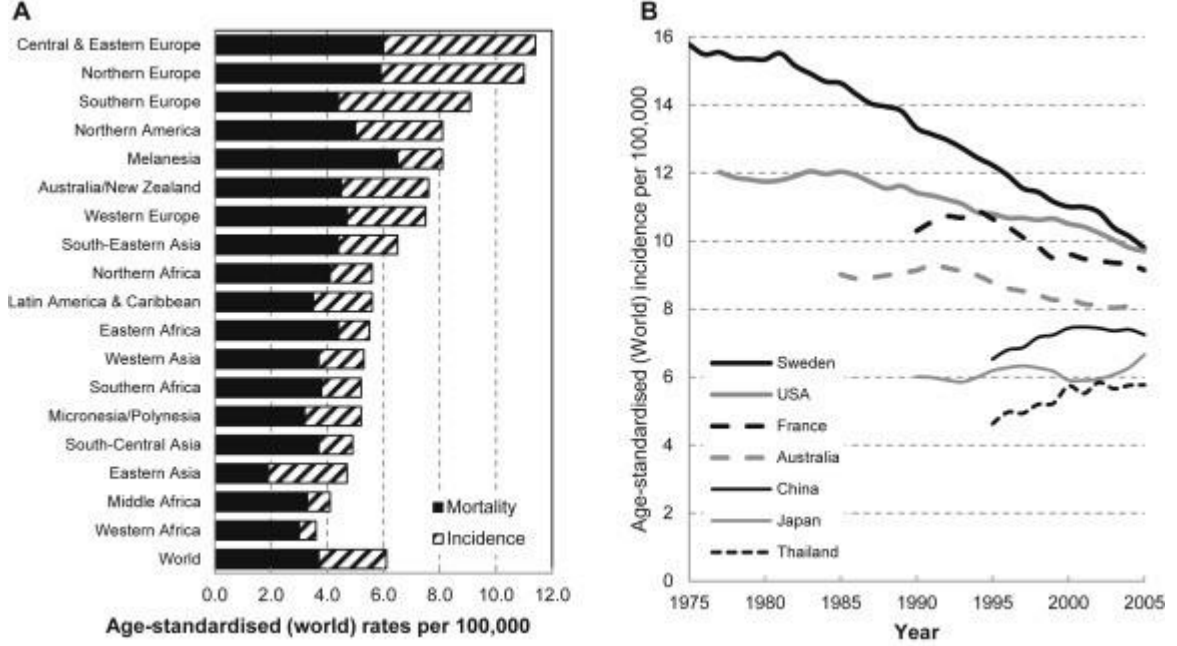
tunika albuginea bağ dokuya dönüşerek kortikal stromayı oluşturur. Bu kortikal stromanın içinde her aşamada ovarian foliküller yer alır. Korteksin en dışında ise germinatif epitelyum adı verilen tek sıra kübik epitelyum mevcuttur.¹³ Overler uterusun her iki yanında fossa ovarikada yerleşmiş olup yaklaşık 4x2 cm boyutlarındadır. Abdominal aortanın dalı olan arteria ovarika ile beslenirler. Aynı zamanda uterin arterin ovaryan dalı da beslenmesine katkıda bulunur. Venöz ađ ise pleksus panpiniformis adıyla bilinir. Tüm ovaryan venler bu pleksustan köken al. 4 Sağda vena kava inferior'a, solda ise sol renal vene dökülürler. Paraaortik lenf zincirine lenfatikleri dökülür. Overin sınırları pleksus ovarikus dallarından oluşur. Ağrı duyusunu ileten lifler T9-10 segmentlerinden medulla spinalise girerler.¹⁴

2.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

Over maligniteleri kadınlar arasında görülen en yaygın yedinci kanser ve jinekolojik malignensiler içerisinde en sık görülen ikinci kanserdir.¹⁵ Küresel olarak, her yıl 300.000 kadına yumurtalık kanseri tanısı konuyor ve 180.000 ölümden sorumlu tutuluyor. Gelişmiş ülkelerde daha yaygın olarak görülmekle birlikte en yaygın görüldüğü yerler Orta ve Batı Avrupadır.¹⁶ Tablo 1A, yaşa göre standardize edilmiş insidans oranlarının kuzey ve orta/doğu Avrupa'da en yüksek, kuzey Amerika, Avustralya ve batı Avrupa'da orta ve Asya ve Afrika'da en düşük olduğunu göstermektedir. Oranlar, insidansı yüksek olan çoğu ülkede düşmektedir, ancak insidansı düşük olan birçok ülkede artmaktadır.¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹ Tablo 1B, bu nedenle bugünkü farklılıklar otuz yıl öncesine göre daha az belirgindir. Oranlar ayrıca ülkeler içinde etnik kökene göre de değişiklik göstermektedir, öyle ki Amerika Birleşik Devletleri'nde Hispanik olmayan beyaz kadınlarda oranlar Afrikalı-Amerikalı ve Asyalı kadınlardan yaklaşık %30 ve Hispanik kadınlardan %12 daha yüksektir.¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹

Tablo 1A Coğrafi bölgeye göre dünya nüfusuna göre yaşa standardize edilmiş 2012 yılında yumurtalık kanseri insidansı ve ölüm oranları, **Tablo 1B** Seçilmiş ülkelerde dünya nüfusuna göre yaşa standardize edilmiş yumurtalık kanseri insidans oranları zamanla karşılaştırılmış¹⁷⁻

18-19



Over kanseri kırk yaşın altındaki kadınlarda nadirdir ve bu yaş grubundaki kanserlerin çoğu germ hücreli tümörlerdir. Kırk yaş üzerinde, %90'dan fazlası epitelyal tümörlerdir. Risk yaşla birlikte artar.²⁰ Over kanseri sınıfında tanımlanmasına rağmen, artık high grade seröz kanserlerin büyük bir bölümünün tuba uterinadan kaynaklandığı bilinmektedir. Over kanseri terimi, yumurtalık veya tuba uterinada ortaya çıkan epitelyal kanserlerin yanı sıra histolojik olarak benzer primer periton kanserlerini ifade eder.²⁰

2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Over kanseri multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Hastalıkta belirleyici olduğu düşünülen birçok risk faktörü tanımlanmış olmasının yanında over hücrelerinin malign transformasyonuna neden olan faktörlerin çoğu da bilinmemektedir. Bunun yanında vakaların büyük kısmı sporadiktir ve herhangi bir risk faktörü olmamasına rağmen ortaya çıkar.²¹

Ailesinde yumurtalık kanseri öyküsü olan kadınların hastalık açısından daha yüksek risk altında olduğu iyi bilinmektedir. Bir birinci derece akrabası olan kadınlar için risk, akrabası olmayan kadınlara göre yaklaşık üç kat artmıştır.²² Akrabasına elli yaş altında tanı konmuş

olanlar için risk daha da yüksektir.²³ Kalıtsal kanserlerin büyük bir kısmı BRCA genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır, ancak BRCA mutasyonları, ailesinde meme veya yumurtalık kanseri öyküsü olmayan yumurtalık kanserli kadınlarda da yaygındır.²⁴ BRCA1 mutasyon taşıyıcılarının yetmiş yaşına kadar yumurtalık kanseri geliştirme ihtimali %40-50 iken, BRCA2 için %10-20'dir.²⁵ BRCA mutasyonları ile ilişkili kanserlerin çoğu high grade seröz tümörlerdir. DNA tamir mekanizmasında rol oynayan genlerdeki mutasyonların neden olduğu Lynch sendromu veya kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanserler (HNPCC); yumurtalık kanserini, özellikle seröz olmayan kanser riskini de artırır.²⁶ BRIP1 ve RAD51 dahil olmak üzere diğer genlerdeki mutasyonlar, yumurtalık kanseri riskinde orta derecede artışa neden olur.²⁷⁻²⁸ Genom üzerindeki çalışmalar, CHEK2, WNT4, TERT ve ABO gibi yirmiden fazla düşük riskli duyarlılık lokusu tanımlamıştır.

Bilinen en önemli risk faktörlerinden bir diğeri yaştır. Hastalık riski yaş ilerledikçe artmaktadır. EOK için ortalama tanı yaşı yaklaşık olarak 63'tür. Ayrıca over kanser türü yaş gruplarına göre de farklılık göstermektedir. Germ hücreli tümörler en sık juvenil dönemde görülürken borderline tümörler daha çok otuz-kırk yaş civarında, EOK ise elli yaşından sonra daha sık görülmektedir. Ortalama tanı yaşı sporadik vakalarda daha ileri iken, herediter geçişli sendromlar ile birlikte izlenenler daha erken yaşta tanı alabilmektedir.²⁹

Menarş yaşı ile yumurtalık kanseri riski arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Bir meta-analiz,³⁰ menarş yaşı daha büyük olanlarda riskin önemli ölçüde azaldığını bildirmiş olsa da, yakın zamanda birleştirilmiş bir kohort analizi, berrak hücreli yumurtalık kanseri ile ilgili olanlar dışında bu bulguyu doğrulamamıştır.³¹ Kanıtlar menopoz yaşı için daha tutarlıdır. Birleştirilmiş analiz çalışması, menopoz yaşındaki her beş yıllık artışın genel olarak yumurtalık kanseri riskinde %6'lık bir artışla ilişkili olduğunu ve bunun endometrioid ve berrak hücreli kanserlerle daha ilişkili olduğunu (sırasıyla %19 ve %37) göstermiştir. Ancak bu durumun müsinöz kanserlerle ilişkili olmadığını ortaya konmuştur.³¹

Tüm bunların altında yatan neden olarak ovulasyonla tekrarlanan rüptür ve onarım mekanizmaları teorik olarak malign gen mutasyonları için fırsatlar yaratır. Bu durum ovulasyonun baskılandığı oral kontraseptif kullanımının, geç menarşın, erken menopozun, multiparitenin ve emzirmenin görünen koruyucu etkilerini teorik olarak açıklayabilir.³² Yine artan progesteron seviyeleri; multiparite ve oral kontraseptif kullanımının koruyucu etkisini de açıklayabilir.³³

Over kanseri etiyolojisinde diyetin potansiyel bir rolü olduğunu öne sürüldüğü çalışmalar da bulunmaktadır. Özellikle hayvansal yağ, süt ve et alımıyla over kanseri arasında pozitif

korelasyon olduğu gösterilmiştir. Akdeniz tarzı meyve ve sebzedden zengin beslenmenin ise over kanseri ile arasında ters orantı olduğu ortaya konmuştur.³⁴⁻³⁵

Sigara içmenin over kanser riskini artırdığına dair tutarlı kanıtlar bulunmaktadır ancak bu durum sadece müsinöz alt tipi için söz konusudur. İki büyük ölçekli birleştirilmiş analize göre,³⁶⁻³⁷ sigara içenler arasında invaziv müsinöz kanser riskinde %30-50 anlamlı artış, borderline müsinöz tümör riskinde %80-130 artış olduğu gösterilmiştir. Sigara içme süresinin artmasıyla riskin arttığı ve sigarayı bıraktıktan sonra zamanla azaldığı ortaya konmuştur. Buna karşılık, sigara içmenin seröz kanser riski ile ilişkili olmadığı endometrioid ve berrak hücreli kanser gelişme ihtimalinin sigara içenlerde %20 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu gözlem, sigara içenlerin endometrial kanser riskinin de azalmasıyla tutarlıdır³⁸ ve sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha düşük idrar östradiol düzeylerine sahip olmasıyla açıklanabilir.³⁹

Over kanserine karşı koruyucu bazı faktörler de ortaya konmuştur. On sekiz ay veya daha uzun süre emzirme, erken menopoz, multiparite (her ek gebelikte risk azalır), histerektomi, geç menarş, az yağlı diyet, oral kontraseptif kullanımı, tüp ligasyonu over kanseri açısından azaltılmış risk olarak anılmaktadır.⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, vaka-kontrol analizleri⁴³ ve kohort⁴⁴ çalışmaları ile tüp ligasyonu ve over kanseri arasında ters bir ilişki bulmuştur. Over kanserini azaltmada en yüksek koruyucu faktör bilateral salpingooferektomidir. Bu veriler invaziv seröz kanserlere göre endometrioid ve berrak hücreli kanserler için daha belirgindir. Tüp ligasyonu ayrıca BRCA mutasyonu taşıyan kadınlarda risk azalması ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁵ Histerektomi ile (ooferektomi olmaksızın) over kanseri arasındaki ilişki daha az netliktedir. Daha önceki çalışmalar çoğunlukla histerektomi ile over kanseri riski arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiş olsa da, daha yakın zamandaki çalışmalarda bu durum netleştirilememiştir.⁴⁶ Kohort çalışmalarının yakın zamanda birleştirilmiş analizi⁴⁴ de histerektomi ile over kanseri arasında ters ilişki bir göstermedi, ancak berrak hücreli kanserlerde %40'lık bir azalma olduğu bildirildi. Heterojen sonuçların nedeni net olmamakla birlikte, farklı cerrahi yaklaşımlar, endikasyonlar veya hastaların yaş gruplarındaki çeşitlilik olabilir.

2.4. Histopatoloji

Over kanseri üç farklı dokudan gelişme eğilimindedir: yaklaşık %50-70'i (Şekil 1) epitel hücrelerinden, %20'si germ hücrelerinden köken alır. Yaklaşık %10'unu gonadal stromal tümörler, %10'unu metastatik tümörler ve %10'unu sınıflandırılmayan tümörler

oluşturmaktadır.⁴⁷ Over tümör tipi hastanın yaşına göre değişir.⁴⁸ Epitelyal over tümörleri genellikle 50 yaşından büyük kadınlarda görülür. Stromal hücreli tümörler, androblastomlar gibi bazı tümörler ergenlik döneminde daha yaygın olsa da, her yaştaki kadında ortaya çıkabilir. Germ hücreli tümörler genellikle bir yaşından küçük hastalarda ve 15 ila 19 yaş arasındaki hastalarda görülür.⁴⁹

Over kanseri epitelyal ve non-epitelyal over kanseri olarak iki ana gruba ayrılır. (Tablo 2)

Tablo 2: Over kanseri alt tipleri

Epitelyal Over Kanseri	Non-Epitelyal Over Kanseri		
	Germ Hücreli	Seks Kord Stromal	Metastatik
Seröz	Disgerminom	Granüloza	
Müsinöz	Teratom	Sertoli-Leydig	
Berrak Hücreli	Endodermal Sinus	Jinandroblastom	
Endometrioid	Embriyonel Karsinom	Sınıflandırılmayan	
Brenner	Poliembriyom		
Mikst	Koryokarsinom		
Undiferransiye			



Şekil 1: Epitelyal over tümörleri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) epitelyal over tümörlerini; seröz, müsinöz, berrak hücreli, endometrioid, brenner, mikst ve undiferransiye olarak sınıflandırır.⁵⁰

Bu alt tipler etiyoloji, morfoloji, moleküler biyoloji ve prognoz açısından farklıdır, ancak tek bir tümör olarak ele alınır. Standart tedavi sitoredüktif cerrahi ve platin/taksan kombinasyon kemoterapisidir. Birinci basamak tedaviye yanıt oranı %80-90 civarındadır, ancak ileri evre olan olguların çoğu nüks eder ve kemoterapiye direnç geliştirir ve 5 yıllık sağkalım oranı < %35'tir.⁵¹⁻⁵² Heterojenlik, tedavideki kısmi başarıyı açıklayan, bu tümörlerin önemli bir özelliğini temsil eder.

İmmünohistokimyasal, histopatolojik ve genetik incelemeler sonucunda EOK için beş alt tip belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Epitelyal over karsinomunun histolojik alt tipleri

Alt Tip	Sıklık (%)
Yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC)	70-80
Endometrioid karsinom	10
Berrak hücreli karsinom	10
Müsinöz karsinom	3
Düşük dereceli seröz karsinom (LGSC)	<5

HGSC (High grade serous carcinoma); en sık görülen EOK alt tipini oluşturmaktadır (%70-80). Genellikle yaşlı hastalarda görülürler. Kötü prognozla seyrederek. İleri bir aşamada teşhis edilirler, saldırgan davranışlar sergilerler ve hızla yayılırlar. Kansere ölümlerinin çoğundan sorumludurlar. Seröz tubal intraepitelyal karsinomlar (STIC) öncü lezyonunu temsil eder.⁵³

Tümör morfolojik olarak papilla benzeri kütleler veya yarı benzeri boşluklar oluşturan siliyer, kolumnar hücrelerden oluşur. Belirgin mitotik aktiviteye sahiptir ve yüksek dereceli nükleer atipi mikroskopide tespit edilir. İmmünohistokimya CK7, PAX8, WT1 için pozitifdir, ancak CK20 için negatiftir; p53 genellikle aşırı ekspresyonla sonuçlanır veya mutasyon durumunda da tamamen negatif olabilir. Ki-67 indeksi yüksek olarak izlenir. HGSC'nin geniş ölçekli genomik analizi, %50-80 oranında TP53 ve %10 oranında BRCA1/BRCA2 gibi birkaç tekrarlayan mutasyona uğramış geni ortaya çıkarmıştır.⁵⁴

Endometrioid karsinom; tüm yumurtalık karsinomlarının %10'unu oluşturur ve genellikle tek taraflı solid kitlelerdir. Düşük derecelidir, genellikle erken evrede tanı alır ve iyi bir prognoz ile ilişkilidir. Kemoterapi duyarlılığı seröz karsinomlara kıyasla daha

fazladır. Histolojik olarak endometrium epitelini andıran yapılardan oluşurlar, bu nedenle endometriozisle benzerlik görürler. Bu da endometriozisin EC'nin bir öncüsü olabileceğini düşündürür.⁵⁵ İmmünohistokimya profili, CK7, PAX8 ve hormon reseptörleri için pozitiflik ve WT1 ve CK20 için negatiflik gösterir; p53, yüksek dereceli EC'de aşırı eksprese izlenebilir. EC, CTNNB1 , PI3KCA , PPP2R1A, PTEN ve ARID1A'nın bazı somatik mutasyonlarını barındırır.⁵⁶ Özellikle endometriozis ile komşuluğu olan lezyonlarda PTEN ve ARID1A mutasyonları tanımlanmıştır.⁵⁵

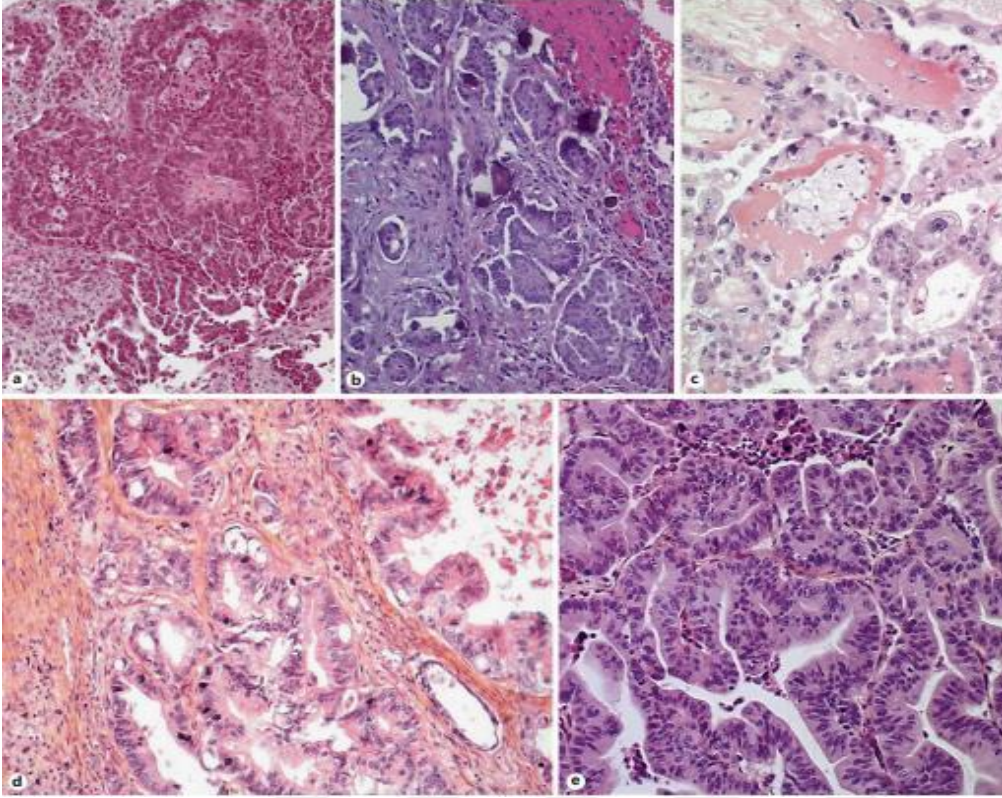
Berrak hücreli karsinom; erken evrede saptandıklarında iyi prognoza sahiptir ve sıklıkla metastaz yapmaz. Kemoterapi cevabının kötü olmasından dolayı ileri evrede tanı alındığında ise endometrioid karsinomdan ve seröz karsinomdan daha kötü seyreder. SC'den daha genç yaşta ortaya çıkar ve endometriozis ile net bir ilişkisi ortaya konmuştur.⁵⁷ Bu tümörler genellikle büyük bir pelvik kitle olarak ortaya çıkar ve nadiren bilateral olarak görülür. Sıklıkla tromboembolik komplikasyonlar ve hiperkalsemi ile ilişkilidirler.⁵⁸⁻⁵⁹ Histolojik olarak, glikojen yüklü, büyük, küboidal berrak hücrelerden oluşur; genellikle solid, tübülökistik veya papiller dahil olmak üzere büyüme paternlerinin bir karışımını gösterir.⁶⁰ İmmünohistokimya yardımcı olabilir. SC'nin aksine, CCC genellikle WT1, p53 ve ER'yi eksprese etmez. Diğer EOC'nin aksine, spesifik olarak napsin A'yı eksprese ederler.⁶¹

Daha önceleri intestinal tipi karsinomlar olarak adlandırılan müsinöz karsinomlar, nadirdir ve yumurtalık karsinomlarının sadece %2-3'ünü oluşturur. Genellikle erken evrede teşhis edilir ve iyi prognoz ile seyreder. Bununla birlikte, tekrarlayan veya metastatik MC'nin prognozu kötüdür.⁶² Tek taraflı, büyük, multikistik, mukusla dolu ve sıklıkla solid alanlar içeren tümörlerdir. Morfolojik olarak, heterojen sırt sırta bezler ile değişen büyüklükteki kistlerden oluşurlar. Hücreler uzun, kolumnar ve yalancı çok katlı olup, müsin içeren büyük bir sitoplazmaya sahiptir. İmmünohistokimyada MC, CK7 ve CK20 pozitifliği gösterir, ancak genellikle hormon reseptörleri (progesteron reseptörü ve ER) ve WT1 için negatiftir. PAX8, vakaların yarısından azında pozitifdir.⁶³ MC, borderline müsinöz neoplazmlardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir ve birlikte var olan müsinöz benign, borderline ve adenokarsinom alanları ile heterojen bir patern barındırmaktadır. Bu nedenle teşhis, kapsamlı örnekleme gerektirir. En yaygın moleküler değişiklik %75'inde meydana gelen KRAS mutasyonlarıdır.⁶³ HER2 amplifikasyonu MC'nin yaklaşık %20'sinde bulunur. Bu genomik anormallikler temelde birbirini dışlar.⁶⁴

LGSC (Low grade serous carcinoma) HGSC'nin aksine seyrek ve tüm over karsinomlarının %2'sini temsil eder. Daha genç yaşta teşhis edilirler. 10 yıllık sağ kalım oranı %50 olan yavaş büyüyen tümörlerdir.⁶⁵ Morfolojik olarak HGSC'ye benzerler ancak atipi ve mitoz içermezler. İmmünohistokimyasal profil, HGSC'ye benzerdir (örneğin, CK7, WT1 ve östrojen reseptörü [ER] için pozitifdir) ancak HGSC'nin aksine, LGSC anormal p53 ekspresyonu göstermez. Moleküler düzeyde, LGSC genomik olarak stabildir ve vakaların yaklaşık yarısında KRAS ve BRAF'ta somatik mutasyonlar barındırır.⁶⁶ LGSC'li hastalarda düşük dereceli tümör nüksü görülebilse de, HSGC veya birlikte HGSC ve LGSC gibi bazı nüks vakaları da bildirilmiştir.⁶⁷ HGSC alanlarını taramak için tümörün kapsamlı bir incelemesi önerilir.

Tablo 4: Yumurtalık kanserinin 5 ana alt tipinin özellikleri

	LGSC	HGSC	MC	EC	CCC
Sıklık	<%5	%70	%2-3	%10	%5-10
İmmünfenotip	CK7+, WT1+, ER+	CK7+, CK20+, PAX8+, WT1+	CK7+, CK20-, ER-, PR-, WT1-	CK7+, CK20- , PAX8+, WT1-	Napsin A+, WT1-, P53-, ER-
Öncül Lezyon	Low-grade malignite potansiyeli olan lezyon	STIC	Borderline müsinöz lezyon	Endometriozis	Endometriozis
Moleküler Anormallikler	KRAS, BRAF (22,23)	TP53, BRCA1/2 (16,17)	KRAS, HER2 (5,33-36)	ARIDIA, PTEN (38)	ARIDIA, PIK3CA (39,51,52)
Prognoz	intermediate	kötü	iyi	olumlu	intermediate
SC: Seröz Karsinom MC: Müsinöz Karsinom EC: Endometrioid Karsinom CCC: Clear Cell Karsinom STIC: Seroz Tubal İntraepitelyal Karsinom ER: Östrojen Reseptör PR: Progesteron Reseptör					



Şekil 2: Epitelyal yumurtalık kanserinin ana alt tiplerinin histolojik kesitleri. (HE-safran)
a: yüksek dereceli seröz karsinom. ×10. b: Düşük dereceli seröz karsinom. ×20. c: Berrak hücreli karsinom. ×10. d: Müsinöz karsinom. ×20. e: Endometrioid karsinom. ×20.

2.4.1. Eksfoliasyon Teorisi

Epitelyal over kanserinin over yüzeyini döşeyen tek katlı mezotelden oluştuğu tahmin edilmektedir. Kanser gelişirken, ovulasyonda hasara uğrayan yüzey epiteli yenilenirken stromada sıkışan mezotelial hücrelerin, orada hali hazırda bulunan hormonların etkisiyle Müllerian metaplaziye gittiği tahmin edilmektedir. Multiparlar ve uzun süreli emzirenlerde over malignite ihtimalinin daha düşük olması, ovulasyon sayısındaki düşüklük ve dolaylı olarak Over Yüzey Epiteli (Ovarian Surface Epithelium) (OSE) bütünlüğünün daha az etkilenmesi olarak ortaya konmaktadır⁶⁸⁻⁶⁹ Hatta evrimsel gelişimde daha az ovule olan memeliler söz konusu olduğunda over maligniteleri daha ender olarak görülür.

Son yıllarda ortaya konan çalışmalarda over malignitesi gelişiminde epitel yüzeyindeki mezotelial hücrelerin aksine, tuba epitelinin suçlandığı (eksfoliasyon teorisi) öne sürülmüştür.⁷⁰ Buna göre tuba epitelinde ortaya çıkan karsinomatöz değişiklikler sonrasında, over yüzeyine doğru saçılan hücreler over parankimi içine alınmakta ve over kaynaklı bir malignite gibi değerlendirilmektedir. Ancak, müsinöz tümör veya Brenner

tümör patogenezi bu teoriyle izah edilemez.⁷¹ Son araştırmalar göstermektedir ki HGSC'lu hastaların tuba epitelinde displastik değişiklikler izlenmiştir.⁷² Ayrıca bu teori ile, birinci derece akrabalarında over kanser öyküsü olan hastalarda profilaktik salpenjektomi ile olası malignitelerin önüne geçilebileceği ortaya konmaktadır.⁷³

2.5. Klinik Bulgular

Spesifik olmayan semptomlar nedeniyle over kanseri tanısı zor olabilir. Tanı anında vakaların büyük bir kısmının ileri evre olması bu durumla açıklanabilir. En sık görülen semptom karın ağrısıdır.⁷⁴ Erken doyma, iştahsızlık, sırt ağrısı, kabızlık, ishal, tükenmişlik, mide bulantısı, idrar semptomları gibi nonspesifik semptomlar mevcuttur. Bu nedenle over kanseri bu tarz süregelen şikayetleri olan hastalarda akılda tutulmalıdır. Hastalar genellikle GİS ve ürolojik sistem semptomlar ile başvurur. Yapılan ileri tetkik ile over malignitesi tanısı alır. Vajinal veya rektal kanama daha nadir olarak görülür.⁷⁴

Cerrahi olarak rezektabl olan erken evre over kanseri ise asemptomatik olması nedeniyle tanı koymak çok güçtür. Semptomatik hastalar mutlaka pelvik muayene, TVUSG ve serum CA 12-5 değeri ile tetkik edilmelidir.

Paraneoplastik sendrom semptomları bir grup hastanın başvuru şikayeti olabilir. Nefrotik sendrom, DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon), anemi ve serebellar dejenerasyon gibi over kanseri seyrinde görülebilen paraneoplastik sendromlar belli hasta grubunda tanı anında saptanabilir.⁷⁵

Adneksiyel kitleler anamnez, fizik muayene, serum CA 12-5 değerinin de içinde bulunduğu laboratuvar testleri ve TVUSG veya bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans inceleme gibi bir görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmelidir. Menarş öncesi ve menapoz sonrası dönemde görülen tüm kitleler malignite potansiyeli olması ihtimaline karşı titizlikle değerlendirilmelidir. Otuz yaşından genç hasta grubunda serum AFP ve β -hCG düzeyleri germ hücreli tümörleri ekartasyonu amacıyla görülmelidir. Anormal uterin kanama şikayeti ile gelen hastalarda preoperatif dönemde endometrial biyopsi ile endometrium maligniteleri dışlanmalıdır. Preoperatif dönemde mutlaka toraks taraması da yapılmalıdır.⁷⁶

2.6. Tarama

Over kanserinin günümüz şartlarında tarama programı mevcut değildir. Hastalığın semptomlarının nonspesifik olması ve evrenin ilerlemesine kadar belirti göstermemesi nedeniyle rutin bir tarama belirlenememiştir.

Maliyet etkin bir tutum benimsemek ancak risk faktörü olan hastaların taranması ile mümkün olur. Taramaya ilk olarak anamnez ve aile öyküsü sorgulaması ile başlamak gerekir. Bunu detaylı fizik muayene, TVUSG ile pelvisin değerlendirilmesi, tümör belirteci olan serum CA-125 değeri ve ek radyolojik görüntülemeler izler.⁷⁶ Tarama için en uygun adaylar ailesinde meme veya over kanser öyküsü bulunan ya da BRCA gen mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlardır. Serum CA-125 düzeylerinin sensitivitesinin düşük olması nedeniyle risk grubunda olmayan kadınlarda tarama amaçlı kullanılması önerilmez.⁷⁶ Ortaya konan çalışmalarla birden fazla patolojik durumda yükselmesi ve çeşitli faktörlere göre değişkenlik göstermesi yüzünden serum CA-125 düzeylerinin tarama amacıyla değil ancak over kanseri takibi açısından daha kullanılabilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir.⁷⁷

En sık ve ilk seçenek olarak kullanılan transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) ise duyarlılığı uygulayan kişiye göre değişkenlik göstermektedir. Buna rağmen duyarlılığının hastalığın erken evrelerinde bile yüksek olduğu gösterilmiştir.⁷⁸

2.7. Tanı

Over tümörlerinin tanısında ultrasonografinin kullanımı çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. 2008 yılında Uluslararası Over Tümörleri Analiz grubu (IOTA) kötü huylu kitleleri belirleyecek basit kurallar ortaya koymuştur. Böylece malignite şüphesi olan kitlelerde ultrasonografik muayenede yeterli tecrübesi olmayan hekimler bile hastalarını ileri bir merkeze sevk edebileceklerdi. IOTA kurallarına Tablo 5’de yer verilmiştir⁷⁹ Fakat malign ve benign ayrımının net olarak yapılamadığı durumlarda kendi alanında spesifikleşmiş ultrasonografistlere danışılması önerilmiştir. Bu konu özelinde ortaya konan ilk prospektif ve çok merkezli çalışma IOTA grubunun 2010’da ortaya koyduğu çalışmadır.⁸⁰

Bu çalışmada söz konusu kriterleri kullanarak jinekolojik ultrasonografi alanında deneyimli olmayan doktorların böylelikle doğru triaj yaptığı savunulmuştur. Ayrıca her hangi bir serum belirteci de kullanılmaması dolayısıyla bu model daha maliyet etkin olabilir.⁸⁰ Abse, fibrom ve evre 1 seröz borderline tümörler gibi %25 oranında tanı konulamayan adneksiyel kitlelerde IOTA topluluğunun kuralları yetersiz kalmıştır. Ancak

%75 hastaya ultrasonografik değerlendirme yapılarak, ileri tetkike ihtiyaç duyulmadan tanı konulabilmesi ile son derece değerlidir. Bu konu ile ilgili daha az tecrübeli ultrasonografistlerle yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece daha doğru sonuçlara varılabilir.⁸⁰

Tablo 5: Benign ve malign tümör ayrımında IOTA kuralları⁷⁹

MALİGNİTE
M1: Irregular solid tümör
M2: Asit varlığı
M3: En az 4 papiller yapı
M4: 10 cm ve üzerinde solid kitle
M5: Dopplerde kan akımı
BENİGN
B1: Uniloküle kitle
B2: Solid komponentin 7 cm ve altında olması
B3: Multiloküle kitle ancak 10 cm'in altında
B4: Akustik gölgelenmelerin olması
B5: Doppler kan akımı olmaması

Kural 1: Malign özelliklerden bir veya birden fazlası varken benign özellik yok ise; kitle malign olarak değerlendirilir.

Kural 2: Benign özelliklerden bir veya birden fazlası varken malign özellik yok ise; kitle benign olarak değerlendirilir.

Kural 3: Benign ve malign özelliklerin her ikisi de varsa ya da her ikisi de yoksa; değerlendirme sonuçsuz kabul edilir ve ikinci evre değerlendirme önerilir.

2.8. Yayılım

EOK genellikle dökülme yoluyla yayılır. Periton sıvısının yer değiştirmesine bağlı olarak implantlar batın içerisinde herhangi bir noktaya taşınabilir. IP ligamanlar aracılığıyla paraaortik alandaki lenf nodlarına kadar ilerleyebilirler. Ayrıca direkt yayılım ile komşu organ metastazı da mümkündür. Epiteyal over kanserinde hematojen yayılım sıklıkla görülmez.⁸¹

2.9. Evreleme

Evre, over kanserinde prognozdaki en önemli faktördür. Tedavinin şekillenmesi de ancak evreleme ile mümkün olur. Over kanserinde laparotomi ile cerrahi evreleme yapılmaktadır. Bu sayede aynı anda evreleme yapılırken bir taraftan da cerrahi sitoreduksiyon ile primer tedavi imkanı elde edilmiş olur. Cerrahi evrelemeye pelvis ve abdomenin tamamının incelenebilmesi için yeterli boyutta vertikal midline insizyon kullanılarak başlanır. Böylelikle tüm batının inspeksiyon ve palpasyonu sağlanmış olur. Sonrasında batın içi örnekleme amacıyla periton yıkama sıvısı, peritoneal implant ya da adezyonlardan örnekleme yapılması, organ koruyucu cerrahi yapılacaksa makroskopik olarak tümörün izlendiği overin rezeksiyonu şeklinde işlemler devam eder.⁸¹ Uygun, bulky hastalarda ise TAH, BSO, omentektomi, PPLND'yi içeren makroskopik tümörün tamamının çıkarılması prensibine dayanan debulking cerrahisi yapılabilmektedir. Cerrahi prosedürlerin fertilité kaybına neden olmasından dolayı uygun hastalarda fertilité koruyucu cerrahi yapılabilmektedir.⁸¹ Non-epitelyal over kanseri ya da erken evre epitelyal over kanseri gibi düşük malign potansiyele sahip tümörlerde etkilenen overin rezeke edilerek uterus ve diğer overin korunduğu evreleme cerrahisi uygulanabilir. Ancak fertilizasyon tamamlandıktan sonra yüksek riskli hasta gruplarında tamamlayıcı cerrahi önerilmektedir.⁸²



Şekil 3: Over kanseri evreleri

Evreleme, prognozun belirlenmesi ve uygun tedavinin düzenlenmesi için oldukça önem taşımaktadır. Evrelemede son güncellemesi 2017 yılında gerçekleşen FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) evreleme sistemi kullanılmaktadır⁸³ (Tablo 6).

Tablo 6: FIGO evrelemesi

Evre I: Overe (tek taraflı veya bilateral) sınırlı tümör	
Evre IA	Tümör tek overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkama sıvısı negatif
Evre IB	Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkama sıvısı negatif
Evre IC	Tümör, bir veya iki over ile sınırlı ve aşağıdakilerden herhangi birine sahip
Evre IC1	Cerrahi sırasında kapsül rüptürü
Evre IC2	Cerrahi öncesinde kapsül rüptüre veya over yüzeyinde tümör var
Evre IC3	Asit veya yıkama sıvısında malign hücre var
Evre II: Pelvik yayılımı olan tümör	
Evre IIA	Uterus ve/veya tubalara yayılım
Evre IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım
Evre III: Pelvis dışına yayılımı olan tümör	
Evre IIIA	Pelvis dışı mikroskobik yayılım veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu
Evre IIIA1	Sadece retroperitoneal lenf nodu tutulumu
Evre IIIA1(i)	Metastaz ≤ 10 mm
Evre IIIA1(ii)	Metastaz > 10 mm
Evre IIIA2	Mikroskobik pelvis dışı yayılım, retroperitoneal lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın
Evre IIIB	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım 2 cm'den küçük boyutta. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
Evre IIIC	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım 2 cm'den büyük boyutta. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
Evre IV: Uzak metastaz	
Evre IVA	Pozitif plevral efüzyon
Evre IVB	Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı, abdomen dışı organlara metastaz

2.10. Tedavi

Over kanserinde tedavi cerrahi ve kemoterapiye dayanır. Cerrahi ile, erken evre hastalıkta evreleme, ileri evre hastalıkta ise tümör yükü azaltmak amaçlanmaktadır.

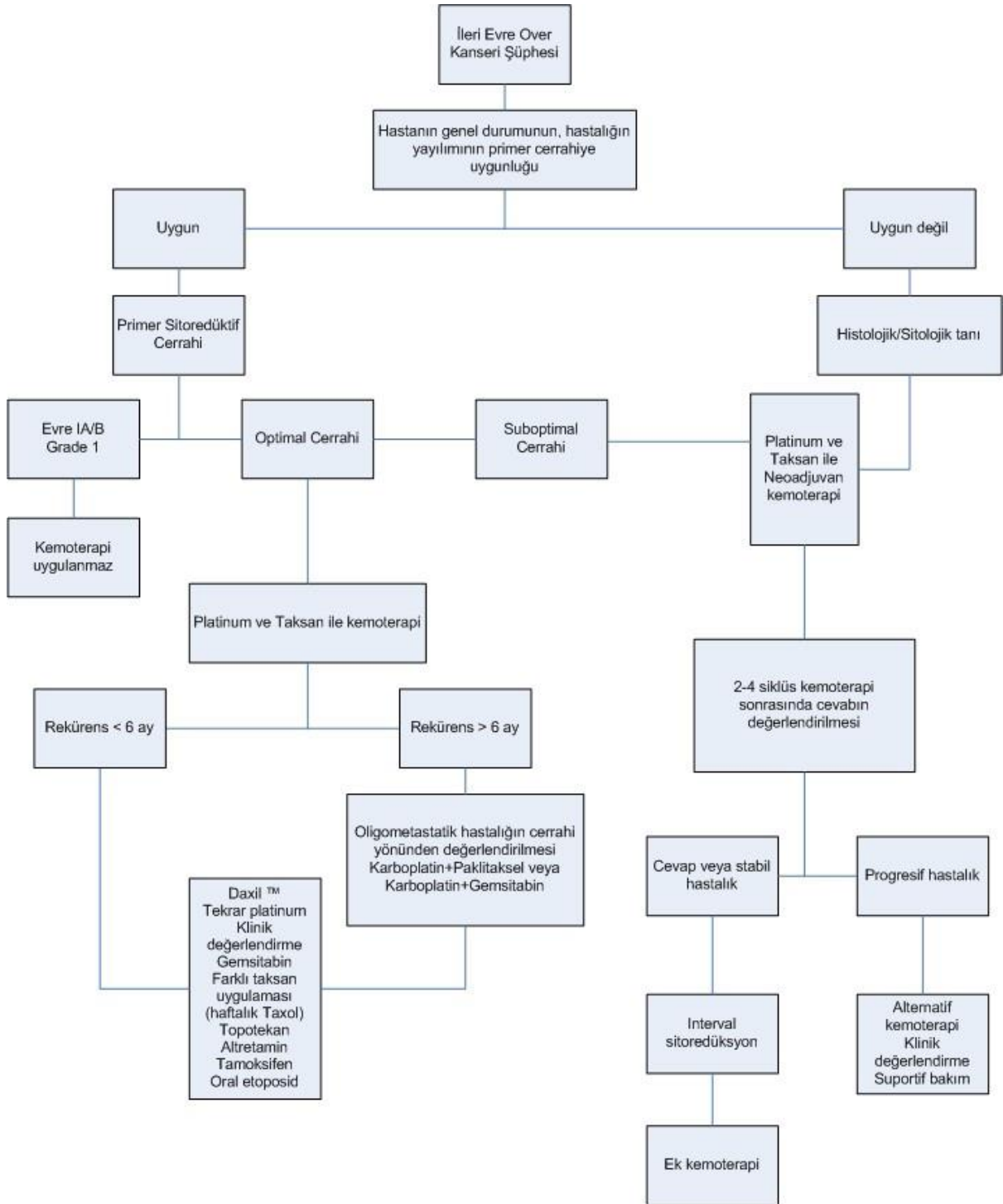
Erken evre olduğu tahmin edilen over kanserlerinde tümörün over veya pelvise sınırlı olup olmadığı cerrahi evreleme ile ortaya konmaktadır. Cerrahi evrelemeye pelvis ve abdomenin tamamının incelenebilmesi için yeterli boyutta vertikal midline insizyon kullanılarak başlanır. Böylelikle tüm batın incelenmesi sağlanmış olur.

Böylelikle cerrahi evreleme tümör tek taraflı overle sınırlanmış olsa bile yapılabilmiş olur ve olası metastazlar tespit edilebilir. Üç-altı siklus “taxol” ve “carboplatin” kemoterapisi standart adjuvan tedavi olarak Evre I hastalık dışındaki tüm hastalara verilir.⁸⁴

İleri Evre Hastalıkta tedavi, sitoredüktif cerrahi ve ardından sistemik kemoterapiden oluşmaktadır. Tanı anında sitoredüktif cerrahiye uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi verilebilmektedir. Neoadjuvan tedavinin temeli cerrahi öncesi sistemik tedavi uygulanmasıdır. Mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve sitoredüktif cerrahi ile tam rezeksiyon olasılığını arttırmak hedeflenmektedir. EOK’inde agresif sitoredüksiyon cerrahisini tolere edemeyecek veya cerrahi ile optimal sitoredüksiyon (<1 cm rezidüel tümör) sağlanamayacak hastalara neoadjuvan tedavi önerilmektedir. Klasik olarak neoadjuvan kemoterapi 3-4 siklus olarak uygulanmaktadır. Neoadjuvan tedavi ile devam edilip edilmeyeceğine karar verilmesi için tümörün sitoredüktebilitesinin değerlendirilmesi gerekir. Bu amaçla radyolojik görüntüleme yöntemleri (BT, MRG vb) kullanılabilenkte veya tanısal laparoskopi yapılabilmektedir.⁸⁵ Tedavide karboplatin, paklitaksel ve bevacizumab kombinasyonu kullanılabilenkte. Tedavi sonrası BT ile görüntüleme ve CA-125 ölçümleri yapılarak progresse olmayan hastalarda sitoredüktif cerrahi tercih edilirken, progresyon gelişen hastalarda platin dirençli hastalıktaki gibi sistemik tedavi planı yapılarak cerrahi tedavi ötelenmektedir.

Neoadjuvan tedavi adayı olmayan hastalarda birincil tedavi sitoredüktif cerrahi ve ardından sistemik kemoterapidir. Sistemik tedaviye operasyondan 2-4 hafta sonra başlanmaktadır. Tedavinin temelini platin bazlı tedavi ve taksan kombinasyonu oluşturmaktadır. Tedavi seçimi ameliyat sonrası rezidü hastalığa göre yapılmaktadır. Sitoredüktif cerrahi sonrası herhangi bir bölgede <1 cm hastalığı olan hastalar optimal

sitoredüksiyonlu ve ≥ 1 cm hastalığı olan hastalar ise suboptimal sitoredüksiyonlu olarak adlandırılmaktadır. Optimal sitoredüksiyonlu EOK'inde intravenöz/intraperitoneal (IV/IP) tedavi tercih edilirken, suboptimal sitoredüksiyonlu EOK'inde ve bevasizumab verilmesi planlanan optimal sitoredüksiyonlu EOK'inde IV kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir. IV sistemik kemoterapi olarak haftalık paklitaksel ve 3 haftada bir karboplatin uygulanmaktadır. Nüks riski yüksek olan (BRCA mutasyonu olmayan, plevral efüzyonlu ve asitli hastalarda) seçilmiş hasta grubunda ise tedaviye bevacizumab eklenmesi önerilmektedir.⁸⁶ Ek olarak tüm ileri evre hastalara BRCA analizi yapılması ve platin bazlı tedaviye yanıt veren BRCA1 veya BRCA2 mutasyonuna sahip hastalara idame tedavisinde PARP inhibitörü (olaparib) eklenmesi önerilmektedir. Ayrıca berrak hücreli, endometrioid, müsinöz tümörlü hastalarda mismatch repair deficiency somatik 17 mutasyon taraması önerilmektedir. Mutasyona sahip olan hastalar için immünoterapi tedavisi planlanabilmektedir.⁸⁷ Gynecologic Oncology Group (GOG) tarafından oluşturulan protokole göre IV/IP tedavi rejimi; 1. gün 24 saatte IV paklitaksel 135 mg/m², 2. gün IP sisplatin 100 mg/m², 8. gün IP paklitaksel 60 mg/m²'den oluşmaktadır.⁸⁸ IV tedavide sisplatin, karboplatin'e göre daha ciddi toksisite riski taşıması ve benzer sağkalım sağlaması nedeniyle sık olarak tercih edilmemektedir. Platin grubuyla beraber taksan olarak paklitaksel ve dosetaksel kullanılabilir.⁸⁹ Toksikite profillerine göre seçim yapmak mümkündür. Paklitaksel daha fazla nöropati, miyalji yaparken dosetaksel daha çok miyelosupresyon, hipersensivite reaksiyonu ve bulantı/kusmaya neden olmaktadır.⁹⁰ Tedavi 6 kür olarak planlanmaktadır. Tedavi sonrası fizik muayene, CA-125 serum belirteci, abdominal ve torakal görüntüleme ile hastalar değerlendirilmektedir. Eskiden second look laparotomi yapılabilmekteyken günümüzde önerilmemektedir. Tedavi sonrası remisyondaki hastalardan remisyon sonrası sık nükslere rastlanmaktadır. Bu nüksleri engellemek amacıyla konsolidasyon ve idame tedaviler denenmişse de başarılı bir rejim bulunmamaktadır. Tedavi sonrası progrese olan hastalarda ise platin dirençli hastalık tedavisine uygun olarak tedavi verilmektedir.⁹¹



Şekil 4. İleri evre over kanseri için tedavi algoritmi

2.10.1. Sitoredüksiyon

Onkolojik cerrahi tedavi yaklaşımında ideal olan, tümörün çevresindeki normal dokuyla birlikte en-blok olarak çıkarılmasıdır. Bazı durumlarda tanı anında, vital organlara olan dens metastazlar dolayısıyla bu şekilde çıkarılabilmesi pek mümkün olmaz.

Olabildiğince çok tümör dokusunun çıkartılması özellikle bu hasta grubunda amaçlanmaktadır. Buradaki amaç cerrahi sonrası uygulanacak olan kemoterapinin etkinliğini yükseltmektir.⁹² Bu cerrahi sitoredüktif cerrahi veya debulking olarak adlandırılır.

Sitoredüktif cerrahi ile tümör hacminde azalma ile kemoterapinin tümör perfüzyonuna etkisi sağlanmış olur.⁹²

2.10.2. Rezidüel Hastalığın Terminolojisi

Sağkalımın tanı anındaki tümör hacmi, primer cerrahi yapıldıktan sonra kalan toplam tümör hacmi ve sitoredüktif cerrahi sonrası kalan tümör nodülünün çapı ile teorik olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir. Geriye kalan tümör hacmi sağkalım için rezeke edilmiş tümör miktarından daha fazla önem arz etmektedir.⁹² Optimal sitoredüksiyonu gerçekleştirilmesi için kalan rezidüel tümör miktarı ile ilgili olarak bugün hala fikir birliğine varılamamıştır.

Griffiths ve Fuller, rezidüel tümör çapının ≤ 1.5 cm.'ye çekilmesi gerekliliğini ve bu hastalarda sağkalımın daha iyi olduğunu göstermişlerdir.⁹³ Lindert ve ark.⁹⁴ sitoredüktif cerrahiden sonra kalan tümör çapı ≤ 5 mm olanlarda sağkalımın daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır. <5 mm tümör kalması durumunda ortalama sağkalım kırk ay, 5-15mm tümör kalması durumunda bu süre on sekiz ay, >15 mm tümör bırakılması durumunda ise altı ay olarak tespit edilmiştir. Genel olarak bir veya iki cm'den küçük rezidüel hastalık optimal debulking, bir veya iki cm'den büyük rezidüel hastalık suboptimal debulking olarak adlandırılmıştır.⁹⁵ Son olarak ise rezidüel hastalığın ≤ 1 cm. olarak kabul edilmesi optimal sitoredüksiyon kriteri olarak GOG tarafından belirlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 27.09.2022 tarihli 2022.156.09.02 protokol nolu Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Haziran 2018 Ağustos 2022 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde opere edilmiş epitelyal over kanseri olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların takipleri sırasında elde edilen verilerden yaş, takip süresi, ek hastalık, exitus hasta oranı, komplikasyon, nüks oranı, rezektabilite indeksi, evre, histolojik tanı, preoperatif assit varlığı, çıkan lenf nodu sayısı, lenf nodu metastazı olup olmaması, preoperatif tümör belirteç değerleri, postoperatif tümör belirteç takipleri, BRCA 1-2 mutasyonu varlığı, neoadjuvan kemoterapi varlığı, immünohistokimyasal boyamalar, peritoneal kanser indeksi, platin direnci olup olmaması, venöz lenfatik alan invazyonu varlığı belirlendi.

Over kanser tanısı almış olan ve takipleri tarafımızda devam eden yetmiş bir hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak; hastanın patolojik tanı almadan exitus olması, patolojik tanısı overin primer tümörü olmaması ve takiplerine başka merkezlerde devam eden, bilgilerine ulaşılamayan hastalar kabul edildi.

Çalışmadaki olguların verileri retrospektif olarak Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği hasta takip dosyaları ve hastane bilgisayar sistemi kayıtları kullanılarak ve hastalara telefonla ulaşıp anamnezleri alınarak elde edildi.

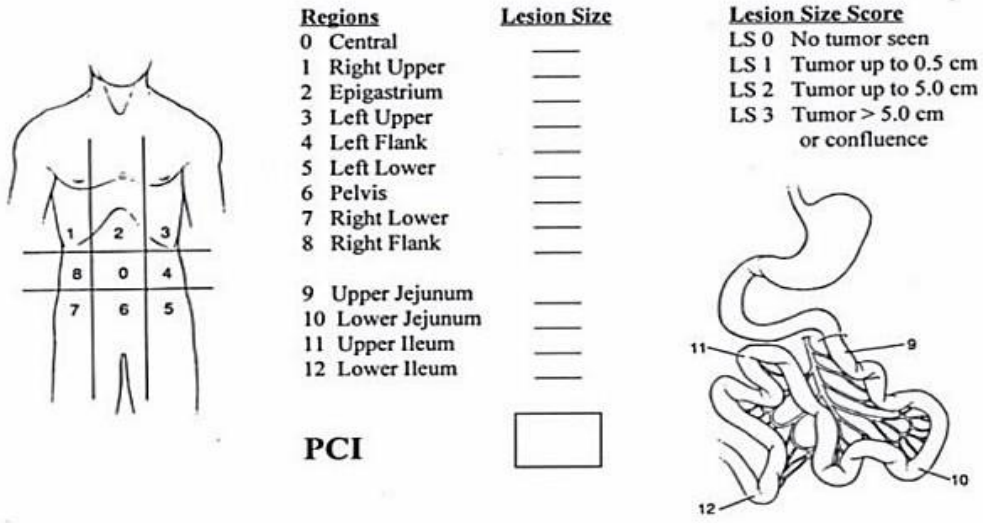
Dosya bilgilerinden platin duyarlılığı, neoadjuvan kemoterapi gerekliliği, lenf nodu metastazı, venöz lenfatik alan invazyonu, preoperatif assit varlığı, hastalığın evresi, mortalite, nüks varlığı, genel sağ kalım, hastaliksız sağ kalım bilgilerine ulaşıldı. Bu parametreler kullanılarak yaş, ek hastalık varlığı, rezektabilite indeksi, peritoneal kanser indeksi, preoperatif assit varlığı, evre, BRCA1 ve BRCA2 pozitifliği, P53, CK7, CK20, WT1, P16, Estrojen Reseptör, Progesteron Reseptör, CERB2, Vimentin, CEA, PAX8 pozitiflikleri, preoperatif tümör marker değerleri (CA125, CA15-3, CA19-9 ve oranları) ile ilişkilendirildi.

Ameliyat tarihinden itibaren hastalığa bağlı ölüm tarihine kadar geçen süre overall survival, ameliyat tarihinden hastalığın nüks ettiği tarihe kadar geçen süre disease free survival olarak kabul edildi.

Hastalar platin duyarlı, platin dirençli ve refrakter olarak sınıflandırılmaktaydı. Refrakter hastalık ilk seri tedaviye hiç yanıt alınmaması, platin dirençli yanıt alınmaması ya da ilk 6 ay içinde nüks olması, platin duyarlı hastalık ise yanıt alınıp en az 6 ay sonra nüks gelişmemesi olarak tanımlanmaktadır.⁹⁸

Peritoneal karsinomatozisin yaygınlığını belirleme ve standardize eden bir skorum sistemi olan peritoneal kanser indeksi kullanılır. Bu skorum sisteminde karın 9 bölgeye ayrılır. Göbek bölgesi 0 olarak alınır, sağ üst kadrandan başlayacak şekilde her bölge saat aksında (clockwise) gidecek şekilde numaralanır. 9-12 arası ince barsak bölümlerine verilen numaralardır. Lezyon boyutu (lesion size- LS) peritoneal nodüllerin tanımlanması için kullanılır.⁹⁹

Peritoneal Cancer Index



Şekil 5: Peritoneal kanser indeksi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi, Çarpıklık-Basıklık testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Independent Samples t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi, Fisher Freeman Halton Exact testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağkalım analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3, Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ve Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 ölçümleri için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

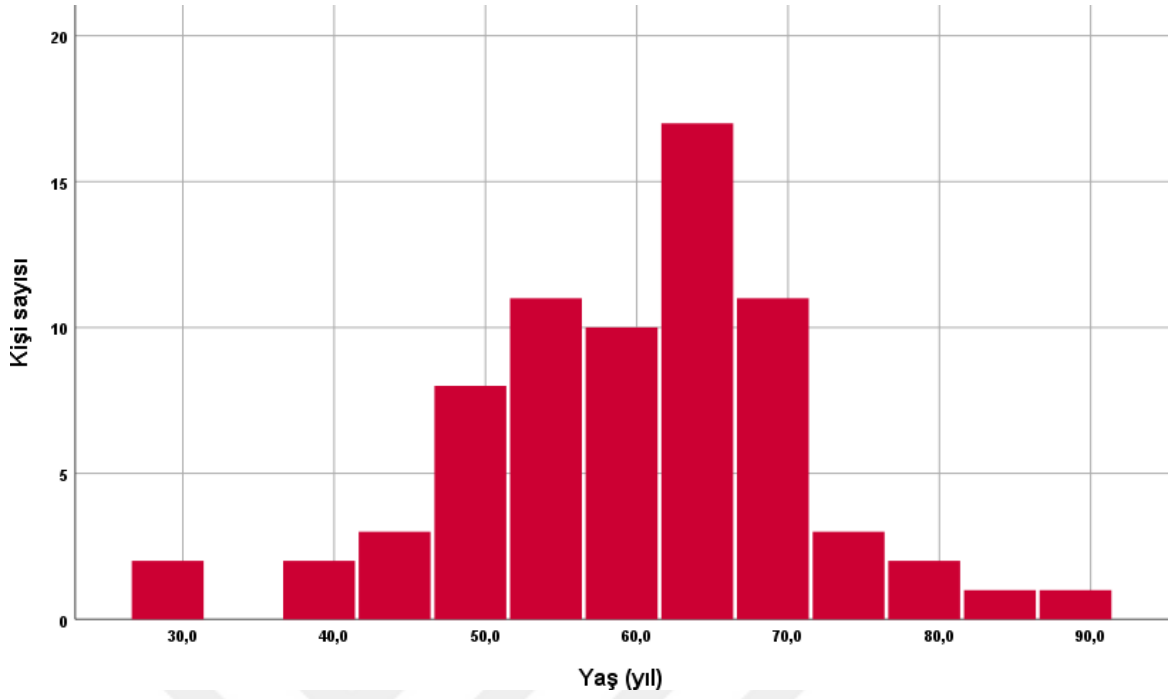


BULGULAR

Çalışma Haziran 2018 Ağustos 2022 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 71 kadın olgu ile yapılmıştır. Kadınların yaşları 29 ile 87 arasında değişmekte olup, ortalama $59,62 \pm 11,19$ yıldır; %16,9'u (n=12) 50 yaşın altında, %50,7'si (n=36) 50-64 yaş aralığında, %32,4'ü (n=23) ise 65 yaş ve üzerindedir.

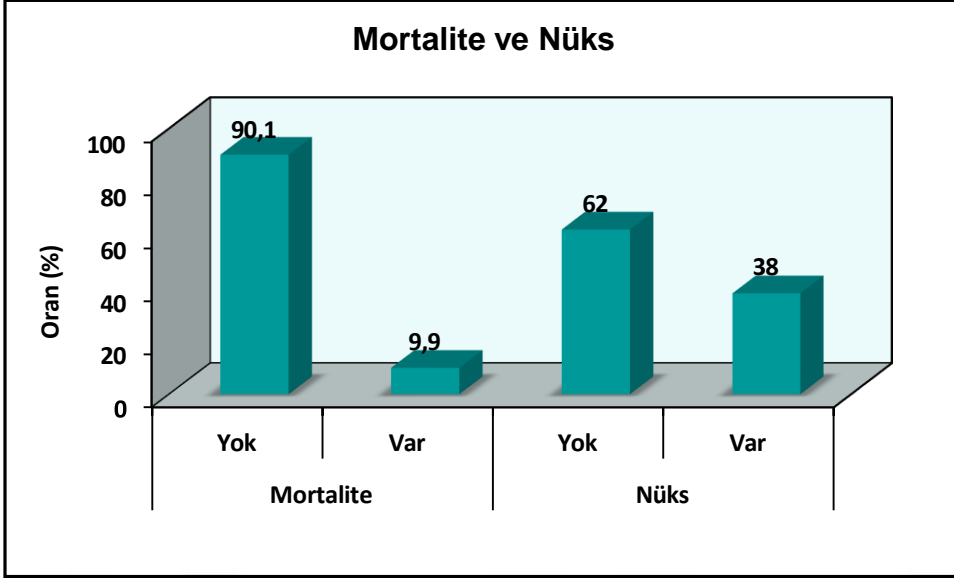
Tablo 7: Demografik özelliklere ilişkin dağılımlar

		n	%
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	29-87 (60)	59,62±11,19
	< 50 yaş	12	16,9
	50-64 yaş	36	50,7
	≥ 65 yaş	23	32,4
Ek hastalık	Yok	30	42,3
	Var	41	57,7
Takip süresi (ay)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	1-69 (19)	21,23±17,04
Mortalite	Yok	64	90,1
	Var	7	9,9
Nüks	Yok	44	62,0
	Var	27	38,0
Nükssüz sağkalım süresi (ay) (n=27)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	2-64 (18)	19,37±14,97
Rezektabilite İndeksi (n=58)	R0	50	86,2
	R1	5	8,6
	R2	3	5,2
Peritoneal Kanser İndeksi (n=58)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	0-27 (15)	14,33±8,37
Komplikasyon (n=56)	Yok	39	69,6
	Var	17	30,4
Evre (n=62)	Evre I	14	22,6
	IA	9	14,5
	IC	5	8,1
	Evre II	11	17,7
	IIA	4	6,5
	IIB	5	8,1
	IIC	2	3,2
	Evre III	32	51,6
	IIIA	9	14,5
	IIIB	2	3,2
	IIIC	21	33,9
	Evre IV	5	8,1
Preoperatif Assit Varlığı (n=67)	Yok	38	56,7
	Var	29	43,3
Lenf Nodu (Toplam Çıkan Sayı) (n=46)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	1-28 (15,5)	15,91±7,79
Lenf Nodu Metastazı (n=46)	Yok	20	43,5
	Var	26	56,5



Şekil 6: Yaş dağılımı

Olguların %57,7'sinde (n=41) ek hastalık görülmektedir. Takip süreleri 1 ile 69 ay arasında değişmekte olup, ortalama $21,23 \pm 17,04$ ay ve medyan 19 aydır. Çalışmaya alınanların %9,9'unda (n=7) mortalite görülürken, %90,1'i (n=64) sağdır. Nüks olguların %38,0'inde (n=27) saptanırken, %62,0'sinde (n=44) nüks saptanmamıştır. Nüksüz sağkalım süreleri ise 2 ile 64 ay arasında değişmekte olup, ortalama $19,37 \pm 14,97$ ay ve medyan 18 aydır.



Şekil 7: Mortalite ve nüks görülme oranları dağılımı

Rezektabilite İndeksi olguların %86,2'sinde (n=50) R0 iken, %8,6'sında (n=5) R1 ve %5,2'sinde (n=3) R2'dir.

Peritoneal Kanser İndeksi 0 ile 27 arasında değişmekte olup, ortalama $14,33 \pm 8,37$ ve medyan 15'dir.

Komplikasyon olguların %30,4'ünde (n=17) görülürken; preoperatif assit varlığı %43,3'ünde (n=29) görülmektedir.

Evreler incelendiğinde; %22,6'sının (n=14) Evre I, %17,7'sinin (n=11) Evre II, %51,6'sının (n=32) Evre III ve %8,1'inin (n=5) Evre IV olduğu belirlenmiştir.

Lenf nodu çıkarılan 46 olgunun; toplam lenf nodu sayıları 1 ile 28 arasında değişmekte olup, $15,91 \pm 7,79$ 'dir; %56,5'inde (n=26) lenf nodu metastazı saptanırken, %43,5'inde (n=20) metastaz saptanmamıştır.

Tablo 8: Tanılara İlişkin Dağılımlar

		n	%
Tanı	Clear Cell Karsinom	3	4,4
(Histolojik	İmmatür Teratom	1	1,5
Tip) (n=68)	Müsinöz Karsinom	7	10,3
	Papiller Ürotelyal Karsinom Metastazı	1	1,5
	Seröz Borderline Tümör	1	1,5
	Seröz Karsinom	54	79,4
	Skuamöz Hücreli Karsinom (Matür Kistik Teratomdan Gelişen)	1	1,5

Tanımlara ilişkin dağılımlar Tablo 8’de görülmektedir. Tanılardan en çok görünen tanı %79,4 (n=54) Seröz Karsinom iken; sırasıyla %10,3 (n=7) Müsinöz Karsinom, %4,4 (n=3) Clear Cell Karsinom ve %1,5 (n=1) İmmatür Teratom, %1,5 (n=1) Papiller Ürotelyal Karsinom Metastaz, %1,5 (n=1) Papiller Ürotelyal Karsinom Metastazı, %1,5 (n=1) Skuamöz Hücreli Karsinom (Matür Kistik Teratomdan Gelişen) olduğu görülmektedir.

Tablo 9: Hastalık sürecine ilişkin dağılımlar

		n	%
Neoadjuvan Kemoterapi (n=70)	Yok	53	75,7
	Var	17	24,3
Platin (n=60)	Duyarlı	36	60,0
	Dirençli	24	40,0
Venöz/Lenfatik İnvazyonu (n=48)	Damar Yok	8	16,7
	Var	40	83,3
BRCA1 (n=15)	Negatif	10	66,7
	Pozitif	5	33,3
BRCA2 (n=16)	Negatif	15	93,8
	Pozitif	1	6,3
P53 (n=52)	Negatif	11	21,2
	Pozitif	41	78,8
CK 7 (n=28)	Negatif	2	7,1
	Pozitif	26	92,9
CK20 (n=17)	Negatif	15	88,2
	Pozitif	2	11,8
WT1 (n=39)	Negatif	18	46,2
	Pozitif	21	53,8
P16 (n=45)	Negatif	3	6,7
	Pozitif	42	93,3
Östrojen Reseptör (n=50)	Negatif	18	36,0
	Pozitif	32	64,0
Progesteron Reseptör (n=50)	Negatif	34	68,0
	Pozitif	16	32,0
CERB 2 (n=3)	Negatif	1	33,3
	Pozitif	2	66,7
Vimentin (n=6)	Negatif	2	33,3
	Pozitif	4	66,7
CEA (n=9)	Negatif	8	88,9
	Pozitif	1	11,1
PAX8 (n=20)	Negatif	4	20,0
	Pozitif	16	80,0

Çalışma alınan olguların %24,3’ünde (n=17) neoadjuvan kemoterapi görülmektedir.

Olguların %60,0'ında (n=36) refrakter platin ve %40,0'ında (n=24) dirençli platin görülmektedir.Olguların %83,3'ünde (n=40) Venöz/Lenfatik Damar İnvazyonu saptanmıştır.

Katılımcıların %33,32'ünde (n=5) BRCA1 ve %6,3'ünde (n=1) BRCA2 pozitifliği görülmektedir.

Olguların %78,8'inde (n=41) P53, %92,9'unda (n=26) CK 7, %11,8'inde (n=2) CK20, %53,8'inde (n=21) WT1, %93,3'ünde (n=42) P16 pozitifliği görülmektedir.

Olguların %64,0'ünde (n=32) Östrojen Reseptör, %32,0'sinde (n=16) Progesteron Reseptör, %66,7'sinde (n=2) CERB 2, %66,7'sinde (n=4) Vimentin, %11,1'inde (n=1) CEA ve %80,0'inde (n=16) PAX8 pozitifliği görülmektedir.



Tablo 10: Ca15-3, Ca19-9 ve Ca125 ölçümlerinin dağılımı

			n	%		
Preop Ca 15-3 (n=48)			Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	9-1311 (43,5)	104,85±204,06	
			Negatif	15	31,3	
			Pozitif	33	68,7	
Preop Ca 19-9 (n=47)			Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	1-3739 (12)	167,28±565,97	
			Negatif	32	68,1	
			Pozitif	15	31,9	
Ca-125	Preop (n=52)		Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	8-25000 (422,5)	1642,77±3771,77	
			Negatif	4	7,7	
			Pozitif	48	92,3	
	Postop (n=26)	3.ay		Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	5-1115 (19)	74,23±215,39
				Negatif	17	65,4
				Pozitif	9	34,6
	Postop (n=42)	6.ay		Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	5-145 (12)	22,14±29,20
				Negatif	37	88,1
				Pozitif	5	11,9
	Postop (n=28)	1.yıl		Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	3-506 (12)	38,18±98,27
				Negatif	23	82,1
				Pozitif	5	17,9
Sekonder Ca-125	Postop (n=8)	3.ay		Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	10-1550 (39)	254,63±530,66
				Negatif	4	50,0
				Pozitif	4	50,0
	Postop (n=6)	6.ay		Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	13-4298 (103,5)	835,67±1705,19
				Negatif	2	33,3
				Pozitif	4	66,7
	Postop (n=2)	1.yıl		Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	31-70 (50,5)	50,50±27,58
				Negatif	1	50,0
				Pozitif	1	50,0
			Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	12-88 (50)	50,00±53,74	
Tersiyer Ca-125	Postop (n=2)	3.ay	Negatif	1	50,0	
			Pozitif	1	50,0	
	Postop (n=2)	6.ay		Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	12-70 (41)	41,00±41,01
				Negatif	1	50,0
				Pozitif	1	50,0

Olguların preop Ca 15-3 düzeyleri %68,7'sinde (n=33) pozitif iken; preop Ca 19-9 düzeyleri %31,9'unda (n=15) pozitif ve preop Ca-125 düzeyleri %92,3'ünde (n=48) pozitif olarak saptanmıştır. Takiplerde Ca-125 düzeyleri Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 11: Platin bazlı kemoterapiye yanıt ile ilişkili faktörler

		Platin		p
		Duyarlı	Dirençli	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	62 (29-84)	55 (43-74)	^c 0,340
	Ort±Ss	60,19±11,58	57,73±8,98	
Ek hastalık	Yok	19 (39,6)	5 (45,5)	^d 0,745
	Var	29 (60,4)	6 (54,5)	
Rezektabilite İndeksi	R0	31 (83,8)	9 (81,8)	^c 0,624
	R1	3 (8,1)	2 (18,2)	
	R2	3 (8,1)	0 (0)	
Rezektabilite İndeksi	R0	31 (83,8)	9 (81,8)	^d 1,000
	R1+R2	6 (16,2)	2 (18,2)	
Peritoneal Kanser İndeksi	Medyan (Min-Mak)	13,5 (0-27)	15 (12-27)	^c 0,307
	Ort±Ss	13,89±8,61	17,00±4,38	
Preop Assit Varlığı	Yok	24 (54,5)	4 (36,4)	^b 0,281
	Var	20 (45,5)	7 (63,6)	
Evre	Evre I	6 (14,6)	1 (9,1)	^c 0,529
	Evre II	10 (24,4)	1 (9,1)	
	Evre III	22 (53,7)	7 (63,6)	
	Evre IV	3 (7,3)	2 (18,2)	
BRCA1	Negatif	7 (58,3)	2 (100)	^d 0,505
	Pozitif	5 (41,7)	0 (0)	
BRCA2	Negatif	12 (100)	2 (66,7)	^d 0,200
	Pozitif	0 (0)	1 (33,3)	
P53	Negatif	8 (22,2)	1 (11,1)	^d 0,661
	Pozitif	28 (77,8)	8 (88,9)	
CK 7	Negatif	1 (4,5)	1 (20)	^d 0,342
	Pozitif	21 (95,5)	4 (80)	
CK20	Negatif	12 (92,3)	3 (75)	^d 0,426
	Pozitif	1 (7,7)	1 (25)	
WT1	Negatif	11 (39,3)	3 (50)	^d 0,672
	Pozitif	17 (60,7)	3 (50)	
P16	Negatif	2 (6,9)	1 (11,1)	^d 1,000
	Pozitif	27 (93,1)	8 (88,9)	
Östrojen Reseptör	Negatif	9 (27,3)	5 (50)	^d 0,252
	Pozitif	24 (72,7)	5 (50)	
Progesteron Reseptör	Negatif	22 (64,7)	8 (80)	^d 0,462
	Pozitif	12 (35,3)	2 (20)	
CERB 2	Negatif	1 (100)	0 (0)	^d 0,333
	Pozitif	0 (0)	2 (100)	
Vimentin	Negatif	2 (50)	0 (0)	^d 1,000
	Pozitif	2 (50)	1 (100)	
CEA	Negatif	5 (100)	2 (66,7)	^d 0,375
	Pozitif	0 (0)	1 (33,3)	
PAX8	Negatif	2 (15,4)	1 (25)	^d 1,000
	Pozitif	11 (84,6)	3 (75)	

^aIndependent Samples t Test^bPearson Chi-Square Test^cFisher's Exact Test^dFisher's Exact Test

Duyarlı/Dirençli platin görülme durumuna göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Duyarlı/Dirençli platin görülme durumuna göre olgularda ek hastalık, rezektabilite indeksi, preop assit varlığı ve evre görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Duyarlı/Dirençli platin görülme durumuna göre olguların Peritoneal Kanser İndeksi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Duyarlı/Dirençli platin görülme durumuna göre BRCA1, BRCA2, P53, CK 7, CK20, WT1 ve P16 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Duyarlı/Dirençli platin görülme durumuna göre Östrojen Reseptör, Progesteron Reseptör, CERB 2, Vimentin, CEA ve PAX8 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 12: Platin bazlı kemoterapiye yanıt ile ilişkili faktörler

		Platin		p
		Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	
Preop Ca-125	Medyan (Min-Mak)	380 (18-7951)	934 (40-8972)	°0,504
	Ort±Ss	1138,91±1668,66	1709,20±2671,57	
	Negatif	2 (5,7)	0 (0)	°1,000
	Pozitif	33 (94,3)	10 (100)	
Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	54 (10-1311)	60 (9-214)	°0,800
	Ort±Ss	123,74±234,43	83,14±69,39	
	Negatif	9 (25,7)	1 (14,3)	°1,000
	Pozitif	26 (74,3)	6 (85,7)	
Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	12 (1-869)	17 (1-741)	°0,486
	Ort±Ss	71,26±179,63	127,00±238,32	
	Negatif	23 (74,2)	5 (55,6)	°0,411
	Pozitif	8 (25,8)	4 (44,4)	
Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	7,5 (0,7-72,9)	6,6 (0,7-48,6)	°0,698
	Ort±Ss	14,77±18,82	19,6±20,59	
Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	33,1 (0,4-3482)	19,5 (0,1-8972)	°0,884
	Ort±Ss	215,16±632,44	1063,37±2968,21	
Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	4 (0-205)	5,3 (0,2-19,5)	°0,621
	Ort±Ss	16,83±39,22	7,11±8,09	

^dFisher's Exact Test

^eMann Whitney U Test

Duyarlı/Dirençli platin görülme durumuna göre olguların preop ca-125 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preop ca-125 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Duyarlı/Dirençli platin görülme durumuna göre olguların preop ca 15-3 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preop ca 15-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Duyarlı/Dirençli platin görülme durumuna göre olguların preop ca 19-9 ölçümlerinin ortalama

değerleri ve preop ca 19-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Duyarlı/Dirençli platin görülme durumuna göre olguların preop ca-125/ preop ca 15-3, preop ca-125/ preop ca 19-9 ve preop ca 15-3/ preop ca 19-9 oranları da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Tablo 13: Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacı ile ilişkili faktörler

		Neoadjuvan Kemoterapi		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	59 (29-87)	62 (29-84)	^a 0,559
	Ort±Ss	59,04±11,03	60,88±11,98	
Ek hastalık	Yok	20 (37,7)	10 (58,8)	^b 0,126
	Var	33 (62,3)	7 (41,2)	
Rezektabilite İndeksi	R0	39 (88,6)	11 (78,6)	^c 0,212
	R1	4 (9,1)	1 (7,1)	
	R2	1 (2,3)	2 (14,3)	
Rezektabilite İndeksi	R0	39 (88,6)	11 (78,6)	^d 0,385
	R1+R2	5 (11,4)	3 (21,4)	
Peritoneal Kanser İndeksi	Medyan (Min-Mak)	15 (0-27)	14 (0-27)	^a 0,412
	Ort±Ss	14,84±8,50	12,71±8,04	
Preop Assit Varlığı	Yok	32 (64,0)	6 (35,3)	^b 0,039*
	Var	18 (36,0)	11 (64,7)	
Evre	Evre I	13 (27,1)	1 (7,1)	^c 0,107
	Evre II	9 (18,8)	2 (14,3)	
	Evre III	24 (50,0)	8 (57,1)	
	Evre IV	2 (4,2)	3 (21,4)	
BRCA1	Negatif	10 (90,9)	0 (0)	^d 0,004**
	Pozitif	1 (9,1)	4 (100)	
BRCA2	Negatif	11 (91,7)	4 (100)	^d 1,000
	Pozitif	1 (8,3)	0 (0)	
P53	Negatif	7 (17,9)	3 (25,0)	^d 0,682
	Pozitif	32 (82,1)	9 (75,0)	
CK 7	Negatif	1 (5,3)	0 (0)	^d 1,000
	Pozitif	18 (94,7)	8 (100)	
CK20	Negatif	8 (80,0)	6 (100)	^d 0,500
	Pozitif	2 (20,0)	0 (0)	
WT1	Negatif	15 (48,4)	2 (28,6)	^d 0,427
	Pozitif	16 (51,6)	5 (71,4)	
P16	Negatif	2 (5,7)	1 (11,1)	^d 0,506
	Pozitif	33 (94,3)	8 (88,9)	
Östrojen Reseptör	Negatif	15 (39,5)	2 (18,2)	^d 0,287
	Pozitif	23 (60,5)	9 (81,8)	
Progesteron Reseptör	Negatif	26 (68,4)	8 (72,7)	^d 1,000
	Pozitif	12 (31,6)	3 (27,3)	
CERB 2	Negatif	1 (33,3)	0 (0)	-
	Pozitif	2 (66,7)	0 (0)	
Vimentin	Negatif	0 (0)	2 (66,7)	^d 0,400
	Pozitif	3 (100)	1 (33,3)	
CEA	Negatif	7 (87,5)	1 (100)	^d 1,000
	Pozitif	1 (12,5)	0 (0)	
PAX8	Negatif	3 (18,8)	0 (0)	^d 1,000
	Pozitif	13 (81,3)	3 (100)	

^aIndependent Samples t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher Freeman Halton Exact Test

^dFisher's Exact Test

**p<0,01

*p<0,05

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olguların yaş ortalamaları arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olgularda ek hastalık, rezektabilite indeksi ve evre görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olgularda preoperatif assit görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,039$; $p<0,05$); Neoadjuvan kemoterapi görülen olgularda preoperatif assit oranı daha yüksektir.

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olguların Peritoneal Kanser İndeksi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olgularda BRCA1 pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$); Neoadjuvan kemoterapi görülen olgularda BRCA1 pozitifliği oranı daha yüksektir.

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre BRCA2, P53, CK 7, CK20, WT1 ve P16 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre Östrojen Reseptör, Progesteron Reseptör, CERB2, Vimentin, CEA ve PAX8 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 14: Neoadjuvan kemoterapi ile ilişkili faktörler

		Neoadjuvan Kemoterapi		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Preop Ca-125	Medyan (Min-Mak)	378,5 (8-25000)	1123,5 (18-8972)	^e 0,031*
	Ort±Ss	1360,97±4147,32	2276,81±2759,70	
	Negatif	3 (8,3)	1 (6,3)	^d 1,000
	Pozitif	33 (91,7)	15 (93,8)	
Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	38 (9-1311)	72 (15-214)	^e 0,205
	Ort±Ss	110,73±242,56	91,93±71,06	
	Negatif	11 (33,3)	4 (26,7)	^d 0,746
	Pozitif	22 (66,7)	11 (73,3)	
Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	15 (5-3739)	9,5 (1-39)	^e 0,039*
	Ort±Ss	232,24±667,67	14,14±12,47	
	Negatif	20 (60,6)	12 (85,7)	^d 0,170
	Pozitif	13 (39,4)	2 (14,3)	
Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	5,9 (0,6-925,9)	10,6 (0,7-177,4)	^e 0,261
	Ort±Ss	38,72±159,76	32,95±47,26	
Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	8,8 (0-3571,4)	165 (3,2-8972)	^e 0,006**
	Ort±Ss	160,43±619,07	1062,54±2450,13	
Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	3,2 (0-77,1)	8,4 (0,6-205)	^e 0,086
	Ort±Ss	9,22±18,40	23,10±54,99	

^dFisher's Exact Test

^eMann Whitney U Test

** $p<0,01$

* $p<0,05$

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olguların preoperatif ca-125 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,031$; $p<0,05$); Neoadjuvan kemoterapi alan olguların preoperatif ca-125 ölçümleri, Neoadjuvan kemoterapi almayan olgulardan daha yüksektir. Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre preoperatif ca-125 düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olguların preoperatif ca 15-3 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca 15-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olguların preoperatif ca 19-9 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,039$; $p<0,05$); Neoadjuvan kemoterapi alan olguların preoperatif ca 19-9 ölçümleri, Neoadjuvan kemoterapi almayan olgulardan daha düşüktür. Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre preoperatif ca 19-9 düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3 ve preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 oranı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$); Neoadjuvan kemoterapi alan olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri, Neoadjuvan kemoterapi almayan olgulardan daha yüksektir.



Tablo 15: Lenf nodu metastazı ile ilişkili faktörler

		Lenf Nodu Metastazı		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak) Ort±Ss	62,5 (29-77) 58,40±11,80	59 (42-74) 59,31±8,96	^a 0,768
Ek hastalık	Yok Var	7 (35,0) 13 (65,0)	11 (42,3) 15 (57,7)	^b 0,615
Rezektabilite İndeksi	R0 R1 R2	19 (95,0) 1 (5,0) 0 (0)	22 (95,7) 0 (0) 1 (4,3)	^c 0,720
Rezektabilite İndeksi	R0 R1+R2	19 (95,0) 1 (5,0)	22 (95,7) 1 (4,3)	^d 1,000
Peritoneal Kanser İndeksi	Medyan (Min-Mak) Ort±Ss	9 (0-27) 11,89±10,09	16 (3-27) 16,57±6,87	^a 0,096
Preop Assit Varlığı	Yok Var	18 (90,0) 2 (10,0)	11 (44,0) 14 (56,0)	^b 0,001**
Evre	Evre I Evre II Evre III Evre IV	11 (55,0) 6 (30,0) 3 (15,0) 0 (0)	0 (0) 4 (15,4) 20 (76,9) 2 (7,7)	^c 0,001**
BRCA1	Negatif Pozitif	2 (66,7) 1 (33,3)	4 (57,1) 3 (42,9)	^d 1,000
BRCA2	Negatif Pozitif	3 (75,0) 1 (25,0)	7 (100) 0 (0)	^d 0,364
P53	Negatif Pozitif	2 (14,3) 12 (85,7)	4 (18,2) 18 (81,8)	^d 1,000
CK 7	Negatif Pozitif	0 (0) 6 (100)	1 (10) 9 (90)	^d 1,000
CK20	Negatif Pozitif	1 (50,0) 1 (50,0)	5 (83,3) 1 (16,7)	^d 0,464
WT1	Negatif Pozitif	6 (54,5) 5 (45,5)	6 (37,5) 10 (62,5)	^d 0,452
P16	Negatif Pozitif	2 (16,7) 10 (83,3)	1 (5,6) 17 (94,4)	^d 0,548
Östrojen Reseptör	Negatif Pozitif	6 (40,0) 9 (60,0)	7 (35) 13 (65)	^b 0,762
Progesteron Reseptör	Negatif Pozitif	8 (57,1) 6 (42,9)	16 (76,2) 5 (23,8)	^d 0,283
CERB 2	Negatif Pozitif	0 (0) 0 (0)	0 (0) 2 (100)	-
Vimentin	Negatif Pozitif	0 (0) 2 (100)	0 (0) 1 (100)	-
CEA	Negatif Pozitif	1 (100) 0 (0)	5 (83,3) 1 (16,7)	^d 1,000
PAX8	Negatif Pozitif	2 (50,0) 2 (50,0)	1 (12,5) 7 (87,5)	^d 0,236

^aIndependent Samples t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher Freeman Halton Exact Test

^dFisher's Exact Test

**p<0,01

Lenf nodu metastazı varlığına göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı varlığına göre olgularda ek hastalık ve rezektabilite indeksi görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı varlığına göre olgularda preoperatif assit görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$); Neoadjuvan kemoterapi görülen olgularda preoperatif assit oranı daha yüksektir.

Lenf nodu metastazı varlığına göre evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$); Lenf nodu metastazı görülen olgularda evre III ve evre IV oranı daha yüksektir.

Lenf nodu metastazı varlığına göre olguların Peritoneal Kanser İndeksi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı varlığına göre BRCA1, BRCA2, P53, CK 7, CK20, WT1 ve P16 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı varlığına göre Östrogen Reseptör, Progesteron Reseptör, CERB 2, Vimentin, CEA ve PAX8 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 16: Lenf nodu metastazı ile ilişkili faktörler

		Lenf Nodu Metastazı		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Preop Ca-125	Medyan (Min-Mak)	92 (8-25000)	808 (28-8972)	°0,032*
	Ort±Ss	2359,62±6866,71	1837,43±2446,88	
	Negatif	3 (23,1)	0 (0)	
	Pozitif	10 (76,9)	21 (100)	
Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	27 (9-205)	53 (17-1311)	°0,021*
	Ort±Ss	50,15±55,94	177,11±316,3	
	Negatif	7 (53,8)	2 (11,1)	
	Pozitif	6 (46,2)	16 (88,9)	
Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	10 (1-741)	11 (1-3739)	°0,820
	Ort±Ss	169,36±262,42	253,15±842,65	
	Negatif	7 (63,6)	14 (70,0)	
	Pozitif	4 (36,4)	6 (30,0)	
Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	5,9 (0,6-925,9)	7 (1,1-72,9)	°0,357
	Ort±Ss	78,25±254,80	18,88±23,03	
Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	2,8 (0-3571,4)	61,9 (0,1-8972)	°0,173
	Ort±Ss	653,49±1421,08	561,84±1984,34	
Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	2,6 (0-205)	5,5 (0-77,1)	°0,126
	Ort±Ss	20,90±61,12	15,06±23,01	

^dFisher's Exact Test^eMann Whitney U Test

*p<0,05

Lenf nodu metastazı varlığına göre olguların preoperatif ca-125 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,032; p<0,05); Lenf nodu metastazı görülen olguların preoperatif ca-125 ölçümleri (medyan değerleri), Lenf nodu metastazı görülmeyen olgulardan daha yüksektir. Lenf nodu metastazı varlığına göre preoperatif ca-125 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,048; p<0,05); Lenf nodu metastazı görülen olgularda preoperatif ca-125 pozitifliği oranları daha yüksektir.

Lenf nodu metastazı varlığına göre olguların preoperatif ca 15-3 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,021; p<0,05); Lenf nodu metastazı görülen olguların preoperatif ca 15-3 ölçümleri, Lenf nodu metastazı görülmeyen olgulardan daha yüksektir. Lenf nodu metastazı varlığına göre preoperatif ca 15-3 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,017; p<0,05); Lenf nodu metastazı görülen olgularda preoperatif ca 15-3 pozitifliği oranları daha yüksektir.

Lenf nodu metastazı varlığına göre olguların preoperatif ca 19-9 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca 19-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Lenf nodu metastazı varlığına göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3, preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ve preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 17: Venöz/lenfatik alan invazyonu ile ilişkili faktörler

		Venöz/Lenfatik Alan İnvazyonu		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	59 (29-73)	60 (40-77)	°0,719
	Ort±Ss	54,63±17,44	59,63±9,81	
Ek hastalık	Yok	6 (75,0)	16 (40,0)	°0,119
	Var	2 (25,0)	24 (60,0)	
Rezektabilite İndeksi	R0	8 (100)	31 (86,1)	°1,000
	R1	0 (0)	4 (11,1)	
	R2	0 (0)	1 (2,8)	
Rezektabilite İndeksi	R0	8 (100)	31 (86,1)	°0,566
	R1+R2	0 (0)	5 (13,9)	
Peritoneal Kanser İndeksi	Medyan (Min-Mak)	6 (2-27)	16 (6-27)	°0,048*
	Ort±Ss	10,50±10,61	16,81±7,11	
Preop Assit Varlığı	Yok	7 (87,5)	19 (50,0)	°0,113
	Var	1 (12,5)	19 (50,0)	
Evre	Evre I	7 (87,5)	4 (10,3)	°0,001**
	Evre II	1 (12,5)	8 (20,5)	
	Evre III	0 (0)	24 (61,5)	
	Evre IV	0 (0)	3 (7,7)	
BRCA1	Negatif	0 (0)	7 (87,5)	°0,222
	Pozitif	1 (100)	1 (12,5)	
BRCA2	Negatif	1 (100)	8 (88,9)	°1,000
	Pozitif	0 (0)	1 (11,1)	
P53	Negatif	0 (0)	8 (25,0)	°0,309
	Pozitif	6 (100)	24 (75,0)	
CK 7	Negatif	0 (0)	1 (6,3)	°1,000
	Pozitif	2 (100)	15 (93,8)	
CK20	Negatif	0 (0)	9 (81,8)	-
	Pozitif	0 (0)	2 (18,2)	
WT1	Negatif	1 (33,3)	12 (48,0)	°1,000
	Pozitif	2 (66,7)	13 (52,0)	
P16	Negatif	1 (20,0)	1 (3,7)	°0,292
	Pozitif	4 (80,0)	26 (96,3)	
Östrojen Reseptör	Negatif	1 (25,0)	14 (43,8)	°0,626
	Pozitif	3 (75,0)	18 (56,3)	
Progesteron Reseptör	Negatif	3 (75,0)	21 (65,6)	°1,000
	Pozitif	1 (25,0)	11 (34,4)	
CERB 2	Negatif	0 (0)	1 (33,3)	-
	Pozitif	0 (0)	2 (66,7)	
Vimentin	Negatif	0 (0)	1 (25,0)	-
	Pozitif	0 (0)	3 (75,0)	
CEA	Negatif	0 (0)	7 (87,5)	-
	Pozitif	0 (0)	1 (12,5)	
PAX8	Negatif	1 (100)	2 (16,7)	°0,231
	Pozitif	0 (0)	10 (83,3)	

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre olgularda ek hastalık, rezektabilite indeksi, preop assit varlığı görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$); Venöz/Lenfatik damar invazyonu görülen olgularda evre II, evre III ve evre IV oranı daha yüksektir.

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre olguların Peritoneal Kanser İndeksi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,048$; $p<0,05$); Venöz/Lenfatik damar invazyonu görülen olgularda Peritoneal Kanser İndeksi ölçümleri daha yüksektir.

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre BRCA1, BRCA2, P53, CK 7, CK20, WT1 ve P16 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre Östrogen Reseptör, Progesteron Reseptör, CERB 2, Vimentin, CEA ve PAX8 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 18: Venöz/lenfatik alan invazyonu ilişkili faktörler

		Venöz/Lenfatik alan invazyonu		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Preop Ca-125	Medyan (Min-Mak)	54 (8-125)	484 (28-3846)	^e 0,001**
	Ort±Ss	60,86±46,96	882,34±926,48	
	Negatif	3 (42,9)	0 (0)	^d 0,005**
	Pozitif	4 (57,1)	29 (100)	
Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	18 (9-29)	57 (9-1311)	^e 0,003**
	Ort±Ss	18,86±6,96	150,00±268,11	
	Negatif	6 (85,7)	6 (23,1)	^d 0,005**
	Pozitif	1 (14,3)	20 (76,9)	
Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	105 (5-557)	13 (5-3739)	^e 0,377
	Ort±Ss	176,20±224,24	251,07±733,43	
	Negatif	2 (40,0)	18 (66,7)	^d 0,338
	Pozitif	3 (60,0)	9 (33,3)	
Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	2,6 (0,6-7,4)	7,5 (0,7-48,6)	^e 0,048*
	Ort±Ss	3,24±2,54	13,30±13,89	
Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	0,6 (0-4,3)	18,8 (0,1-384,6)	^e 0,016*
	Ort±Ss	1,41±1,72	75,95±114,16	
Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	0,3 (0-2,6)	5,8 (0-77,1)	^e 0,038*
	Ort±Ss	0,72±1,08	12,69±20,06	

^dFisher's Exact Test^eMann Whitney U Test

**p<0,01

*p<0,05

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre olguların preoperatif ca-125 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01); Venöz/Lenfatik alan invazyonu görülen olguların preoperatif ca-125 ölçümleri, Lenf nodu metastazı görülmeyen olgulardan daha yüksektir. Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre preoperatif ca-125 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,005; p<0,01); Venöz/Lenfatik alan invazyonu görülen olgularda preoperatif ca-125 pozitifliği oranı daha yüksektir.

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre olguların preoperatif ca 15-3 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003; p<0,01); Venöz/Lenfatik alan invazyonu görülen olguların preoperatif ca 15-3 ölçümleri, Lenf nodu metastazı görülmeyen olgulardan daha yüksektir. Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre preoperatif ca 15-3 düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,005; p<0,01); Venöz/Lenfatik alan invazyonu görülen olgularda preoperatif ca 15-3 pozitifliği oranı daha yüksektir.

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre olguların preoperatif ca 19-9 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca 19-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Venöz/Lenfatik alan invazyonu göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,048$; $p<0,05$); Venöz/Lenfatik alan invazyonu görülen olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3 ölçümleri, Lenf nodu metastazı görülmeyen olgulardan daha yüksektir.

Venöz/Lenfatik alan invazyonu göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,016$; $p<0,05$); Venöz/Lenfatik alan invazyonu görülen olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri, Lenf nodu metastazı görülmeyen olgulardan daha yüksektir.

Venöz/Lenfatik alan invazyonu göre olguların preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,038$; $p<0,05$); Venöz/Lenfatik alan invazyonu görülen olguların preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri, Lenf nodu metastazı görülmeyen olgulardan daha yüksektir.

Tablo 19: Preoperatif assit varlığı ile ilişkili faktörler

		Preop Assit Varlığı		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	60 (29-84)	62 (29-87)	^a 0,350
	Ort±Ss	58,32±11,78	60,97±10,93	
Ek hastalık	Yok	17 (44,7)	12 (41,4)	^b 0,783
	Var	21 (55,3)	17 (58,6)	
Rezektabilite İndeksi	R0	30 (90,9)	20 (80,0)	^c 0,261
	R1	1 (3,0)	4 (16,0)	
	R2	2 (6,1)	1 (4,0)	
Rezektabilite İndeksi	R0	30 (90,9)	20 (80,0)	^d 0,272
	R1+R2	3 (9,1)	5 (20,0)	
Peritoneal Kanser İndeksi	Medyan (Min-Mak)	10,5 (0-27)	16,5 (0-27)	^a 0,103
	Ort±Ss	12,75±9,11	16,27±7,05	
Evre	Evre I	11 (32,4)	3 (11,5)	^c 0,134
	Evre II	7 (20,6)	3 (11,5)	
	Evre III	14 (41,2)	17 (65,4)	
	Evre IV	2 (5,9)	3 (11,5)	
BRCA1	Negatif	4 (66,7)	5 (62,5)	^d 1,000
	Pozitif	2 (33,3)	3 (37,5)	
BRCA2	Negatif	6 (85,7)	8 (100)	^d 0,467
	Pozitif	1 (14,3)	0 (0)	
P53	Negatif	5 (18,5)	5 (21,7)	^d 1,000
	Pozitif	22 (81,5)	18 (78,3)	
CK 7	Negatif	1 (6,7)	0 (0)	^d 1,000
	Pozitif	14 (93,3)	11 (100)	
CK20	Negatif	6 (75,0)	7 (100)	^d 0,467
	Pozitif	2 (25,0)	0 (0)	
WT1	Negatif	13 (61,9)	4 (25,0)	^b 0,026*
	Pozitif	8 (38,1)	12 (75,0)	
P16	Negatif	2 (8,0)	1 (5,3)	^d 1,000
	Pozitif	23 (92,0)	18 (94,7)	
Östrogen Reseptör	Negatif	11 (40,7)	5 (23,8)	^b 0,217
	Pozitif	16 (59,3)	16 (76,2)	
Progesteron Reseptör	Negatif	18 (69,2)	15 (68,2)	^b 0,938
	Pozitif	8 (30,8)	7 (31,8)	
CERB 2	Negatif	0 (0)	1 (50,0)	1,000
	Pozitif	1 (100)	1 (50,0)	
Vimentin	Negatif	1 (33,3)	1 (33,3)	1,000
	Pozitif	2 (66,7)	2 (66,7)	
CEA	Negatif	4 (80,0)	4 (100)	1,000
	Pozitif	1 (20,0)	0 (0)	
PAX8	Negatif	3 (25,0)	0 (0)	^d 0,263
	Pozitif	9 (75,0)	7 (100)	

^aIndependent Samples t Test^bPearson Chi-Square Test^cFisher Freeman Halton Exact Test^dFisher's Exact Test

*p<0,05

Preoperatif assit varlığına göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Preoperatif assit varlığına göre olgularda ek hastalık, rezektabilite indeksi,

preoperatif assit varlığı ve evre görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Preoperatif assit varlığına göre olguların Peritoneal Kanser İndeksi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Preoperatif assit varlığına göre BRCA1, BRCA2, P53, CK 7, CK20 ve P16 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Preoperatif assit varlığına göre olgularda WT1 görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,026$; $p<0,05$); preoperatif assit görülen olguların WT1 oranı, preoperatif assit görülmeyen olgulardan daha yüksektir.

Preoperatif assit varlığına göre Östrojen Reseptör, Progesteron Reseptör, CERB 2, Vimentin, CEA ve PAX8 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 20: Preoperatif assit varlığı ile ilişkili faktörler

		Preoperatif Assit Varlığı		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Preop Ca-125	Medyan (Min-Mak)	124,5 (8-25000)	961,5 (18-8972)	^e 0,001**
	Ort±Ss	1524,63±5082,01	1744,04±2201,84	
	Negatif	3 (12,5)	1 (3,6)	^d 0,324
	Pozitif	21 (87,5)	27 (96,4)	
Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	29,5 (9-205)	59,5 (9-1311)	^e 0,040*
	Ort±Ss	57,86±59,44	144,62±267,82	
	Negatif	10 (45,5)	5 (19,2)	^b 0,049*
	Pozitif	12 (54,5)	21 (80,8)	
Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	13 (1-3739)	10,5 (1-869)	^e 0,296
	Ort±Ss	264,87±780,99	73,75±196,35	
	Negatif	13 (56,5)	19 (79,2)	^b 0,096
	Pozitif	10 (43,5)	5 (20,8)	
Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	4,2 (0,6-925,9)	10 (0,9-72,9)	^e 0,027*
	Ort±Ss	55,67±197,88	21,05±21,74	
Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	4,3 (0-3571,4)	85,8 (0,4-8972)	^e 0,004**
	Ort±Ss	341,79±1008,8	512,86±1812,66	
Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	2,1 (0-205)	5,4 (0-77,1)	^e 0,042*
	Ort±Ss	13,23±44,18	13,59±20,49	

^dFisher's Exact Test^eMann Whitney U Test

**p<0,01

*p<0,05

Preoperatif assit varlığına göre olguların preoperatif ca-125 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01); preoperatif assit görülen olguların preoperatif ca-125 ölçümleri, preoperatif assit görülmeyen olgulardan daha yüksektir. Preoperatif assit varlığına göre preoperatif ca-125 düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Preoperatif assit varlığına göre olguların preoperatif ca 15-3 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,040; p<0,05); preoperatif assit görülen olguların preoperatif ca 15-3 ölçümleri, preoperatif assit görülmeyen olgulardan daha yüksektir. Preoperatif assit varlığına göre preoperatif ca 15-3 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,049; p<0,05); preoperatif assit görülen olgularda preoperatif ca 15-3 pozitifliği oranı daha yüksektir.

Preoperatif assit varlığına göre olguların preoperatif ca 19-9 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca 19-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Preoperatif assit varlığına göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3 ölçümleri (medyan ölçümleri) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,027; p<0,05); preop assit görülen olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3 ölçümleri (medyan ölçümleri), preoperatif assit görülmeyen olgulardan daha yüksektir.

Preoperatif assit varlığına göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$); preoperatif assit görülen olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri, preoperatif assit olgulardan daha yüksektir.

Preoperatif assit varlığına göre olguların preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,042$; $p<0,05$); preoperatif assit görülen olguların preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri, preoperatif assit görülmeyen olgulardan daha yüksektir.



Tablo 21: Evrelere ilişkin değerlendirmeler

		Evre			
		Evre I	Evre II	Evre III/IV	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	60 (29-74)	67 (47-77)	59 (40-74)	^f 0,111
	Ort±Ss	56,93±13,96	64,82±10,68	57,95±8,63	
Ek hastalık	Yok	6 (42,9)	4 (36,4)	16 (43,2)	^b 0,918
	Var	8 (57,1)	7 (63,6)	21 (56,8)	
Rezektabilite İndeksi	R0	14 (100)	8 (80)	28 (84,8)	^c 0,432
	R1	0 (0)	1 (10)	4 (12,1)	
	R2	0 (0)	1 (10)	1 (3)	
Rezektabilite İndeksi	R0	14 (100)	8 (80)	28 (84,8)	^c 0,236
	R1+R2	0 (0)	2 (20)	5 (15,2)	
Peritoneal Kanser İndeksi	Medyan (Min-Mak)	9 (0-27)	12 (2-27)	17 (0-27)	^f 0,057
	Ort±Ss	11,36±9,84	11,78±8,36	16,79±7,03	
BRCA1	Negatif	2 (100)	2 (50,0)	5 (62,5)	^c 0,774
	Pozitif	0 (0)	2 (50,0)	3 (37,5)	
BRCA2	Negatif	2 (100)	4 (80,0)	8 (100)	^c 0,457
	Pozitif	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	
P53	Negatif	1 (10)	1 (12,5)	7 (23,3)	^c 0,658
	Pozitif	9 (90)	7 (87,5)	23 (76,7)	
CK 7	Negatif	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	^c 1,000
	Pozitif	2 (100)	8 (100)	13 (92,9)	
CK20	Negatif	3 (75)	9 (90,0)	12 (85,7)	^c 0,505
	Pozitif	1 (25)	1 (10,0)	2 (14,3)	
WT1	Negatif	4 (57,1)	3 (50,0)	9 (40,9)	^c 0,793
	Pozitif	3 (42,9)	3 (50,0)	13 (59,1)	
P16	Negatif	1 (10,0)	1 (20,0)	1 (3,8)	^c 0,292
	Pozitif	9 (90,0)	4 (80,0)	25 (96,2)	
Östrogen Reseptör	Negatif	4 (44,4)	4 (44,4)	9 (32,1)	^c 0,749
	Pozitif	5 (55,6)	5 (55,6)	19 (67,9)	
Progesteron Reseptör	Negatif	4 (50,0)	6 (66,7)	21 (72,4)	^c 0,532
	Pozitif	4 (50,0)	3 (33,3)	8 (27,6)	
CERB 2	Negatif	1 (100)	0 (0)	1 (33,3)	^c 0,333
	Pozitif	0 (0)	2 (100)	2 (66,7)	
Vimentin	Negatif	0 (0)	1 (33,3)	1 (20,0)	^c 1,000
	Pozitif	2 (100)	2 (66,7)	4 (80,0)	
CEA	Negatif	2 (100)	6 (85,7)	8 (88,9)	^c 1,000
	Pozitif	0 (0)	1 (14,3)	1 (11,1)	
PAX8	Negatif	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (7,1)	^c 0,105
Pozitif		1 (50,0)	1 (50,0)	13 (92,9)	

^bPearson Chi-Square Test^cFisher Freeman Halton Exact Test^fKruskal Wallis Test

Evrelere göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Evrelere göre olgularda ek hastalık ve rezektabilite indeksi oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Evrelere göre olguların Peritoneal Kanser İndeksi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Evrelere göre BRCA1, BRCA2, P53, CK 7, CK20, WT1 ve P16 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Evrelere göre Östrojen Reseptör, Progesteron Reseptör, CERB 2, Vimentin, CEA ve PAX8 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 22: Evrelere göre preoperatif ca-125, preoperatif ca15-3 ve preoperatif ca 19-9 ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler

		Evre			p
		Evre I	Evre II	Evre III/IV	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Preop Ca-125	Medyan (Min-Mak)	73 (8-25000)	189,5 (76-2132)	801,5 (28-8972)	0,007**
	Ort±Ss	2688,2±7847,69	498,5±703,95	1746,36±2246,33	
	Negatif	4 (40,0)	0 (0)	0 (0)	0,002**
	Pozitif	6 (60,0)	8 (100)	28 (100)	
Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	20 (9-36)	74,5 (10-129)	46 (9-1311)	0,003**
	Ort±Ss	21,67±8,51	72,75±44,05	155,44±273,15	
	Negatif	7 (77,8)	2 (25,0)	5 (20,0)	0,007**
	Pozitif	2 (22,2)	6 (75,0)	20 (80,0)	
Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	118,5 (5-557)	19,5 (8-741)	11 (1-3739)	0,335
	Ort±Ss	166,75±193,06	138,67±295,3	206,48±730,12	
	Negatif	3 (37,5)	4 (66,7)	21 (77,8)	0,101
	Pozitif	5 (62,5)	2 (33,3)	6 (22,2)	
Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	2,6 (0,6-925,9)	7,5 (0,7-16,5)	14,7 (0,7-72,9)	0,022*
	Ort±Ss	107,15±307,11	6,88±5,42	21,03±21,75	
Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	1,4 (0-3571,4)	7,5 (0,1-266,5)	81,8 (0,1-8972)	0,031*
	Ort±Ss	448,37±1261,91	49,07±106,56	583,85±1805,94	
Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	0,3 (0-3,9)	2,1 (0,2-16,1)	6,3 (0-205)	0,028*
	Ort±Ss	1,45±1,72	4,81±6,20	21,44±43,78	

^cFisher Freeman Halton Exact Test

^fKruskal Wallis Test

** $p<0,01$

* $p<0,05$

Evrelere göre olguların preoperatif ca-125 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,007$; $p<0,01$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre III/IV olan olguların preoperatif ca-125 ölçümleri, evre I olan olgulardan daha yüksektir ($p=0,012$; $p<0,05$). Diğer grupların preoperatif ca-125 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Evrelere göre preoperatif ca-125 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Evre II ve evre III/IV olgularda preoperatif ca-125 pozitifliği oranı, evre I olan olgulardan daha yüksektir.

Evrelere göre olguların preoperatif ca 15-3 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre II ve evre III/IV olan olguların preoperatif ca 15-3 ölçümleri, evre I olan olgulardan daha yüksektir (sırasıyla $p=0,017$; $p=0,001$; $p<0,05$). Evre II ve evre III/IV olan olguların preoperatif ca 15-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Evrelere göre preoperatif ca 15-3 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,007$; $p<0,01$). Evre II ve evre III/IV olgularda preoperatif ca 15-3 pozitifliği oranı, evre I olan olgulardan daha yüksektir.

Evrelere göre olguların preoperatif ca 19-9 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca 19-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Evrelere göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,022$; $p<0,05$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre III/IV olan olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3 ölçümleri, evre I olan olgulardan daha yüksektir ($p=0,026$; $p<0,05$). Diğer grupların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Evrelere göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,031$; $p<0,05$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre III/IV olan olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri, evre I olan olgulardan daha yüksektir

($p=0,048$ $p<0,05$). Diğer grupların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Evrelere göre olguların preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,028$; $p<0,05$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre III/IV olan olguların preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri, evre I olan olgulardan daha yüksektir ($p=0,027$ $p<0,05$). Diğer grupların preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Tablo 23: Mortaliteye ile ilişkili faktörler

		Mortalite		
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	p
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	60 (29-84)	64 (43-87)	^e 0,481
	Ort±Ss	59,17±10,74	63,71±15,07	
Ek hastalık	Yok	26 (40,6)	4 (57,1)	^d 0,446
	Var	38 (59,4)	3 (42,9)	
Rezektabilite İndeksi	R0	46 (86,8)	4 (80,0)	^c 0,535
	R1	4 (7,5)	1 (20,0)	
	R2	3 (5,7)	0 (0)	
Rezektabilite İndeksi	R0	46 (86,8)	4 (80,0)	^d 0,538
	R1+R2	7 (13,2)	1 (20,0)	
Peritoneal Kanser İndeksi	Medyan (Min-Mak)	14,5 (0-27)	17,5 (0-27)	^e 0,505
	Ort±Ss	14,10±8,34	16,33±9,16	
Preoperatif Assit Varlığı	Yok	33 (55,0)	5 (71,4)	^d 0,690
	Var	27 (45,0)	2 (28,6)	
Evre	Evre I	14 (24,6)	0 (0)	^c 0,019*
	Evre II	9 (15,8)	2 (40,0)	
	Evre III	31 (54,4)	1 (20,0)	
	Evre IV	3 (5,3)	2 (40,0)	
BRCA1	Negatif	10 (66,7)	0 (0)	-
	Pozitif	5 (33,3)	0 (0)	
BRCA2	Negatif	15 (100)	0 (0)	^d 0,063
	Pozitif	0 (0)	1 (100)	
P53	Negatif	11 (22,9)	0 (0)	^d 0,567
	Pozitif	37 (77,1)	4 (100)	
CK 7	Negatif	2 (8,0)	0 (0)	^d 1,000
	Pozitif	23 (92,0)	3 (100)	
CK20	Negatif	12 (85,7)	3 (100)	^d 1,000
	Pozitif	2 (14,3)	0 (0)	
WT1	Negatif	15 (42,9)	3 (75,0)	^d 0,318
	Pozitif	20 (57,1)	1 (25,0)	
P16	Negatif	2 (4,8)	1 (33,3)	^d 0,191
	Pozitif	40 (95,2)	2 (66,7)	
Östrogen Reseptör	Negatif	14 (31,1)	4 (80,0)	^d 0,046*
	Pozitif	31 (68,9)	1 (20,0)	
Progesteron Reseptör	Negatif	30 (66,7)	4 (80,0)	^d 1,000
	Pozitif	15 (33,3)	1 (20,0)	
CERB 2	Negatif	1 (33,3)	0 (0)	-
	Pozitif	2 (66,7)	0 (0)	
Vimentin	Negatif	2 (40,0)	0 (0)	^d 1,000
	Pozitif	3 (60,0)	1 (100)	
CEA	Negatif	7 (87,5)	1 (100)	^d 1,000
	Pozitif	1 (12,5)	0 (0)	
PAX8	Negatif	4 (22,2)	0 (0)	^d 1,000
	Pozitif	14 (77,8)	2 (100)	

^{bc}Fisher Freeman Halton Exact Test^dFisher's Exact Test^eMann Whitney U Test

*p<0,05

Mortaliteye göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Mortaliteye göre olgularda ek hastalık, rezektabilite indeksi ve preoperatif assit görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,019$; $p<0,05$); evre IV olgularda mortalite görülme oranı daha yüksektir.

Mortaliteye göre olguların Peritoneal Kanser İndeksi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortaliteye göre BRCA1, BRCA2, P53, CK 7, CK20, WT1 ve P16 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortaliteye göre Östrojen Reseptör pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,046$; $p<0,05$); mortalite görülen olgularda Östrojen Reseptör pozitifliği oranı daha düşüktür.

Mortaliteye göre Progesteron Reseptör, CERB 2, Vimentin, CEA ve PAX8 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 24: Mortaliteye göre preoperatif ca-125, preoperatif ca15-3 ve preoperatif ca 19- 9 ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler

		Mortalite		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Preop Ca-125	Medyan (Min-Mak)	465 (8-25000)	207 (78-2661)	^e 0,975
	Ort±Ss	1703,40±3948,43	1072,80±1284,24	
	Negatif	4 (8,5)	0 (0)	^d 1,000
	Pozitif	43 (91,5)	5 (100)	
Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	43 (9-1311)	60 (15-201)	^e 0,613
	Ort±Ss	107,14±214,53	85,20±74,02	
	Negatif	14 (32,6)	1 (20,0)	^d 1,000
	Pozitif	29 (67,4)	4 (80,0)	
Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	12 (1-3739)	9 (6-741)	^e 0,653
	Ort±Ss	168,69±590,68	155,40±327,37	
	Negatif	28 (66,7)	4 (80,0)	^d 1,000
	Pozitif	14 (33,3)	1 (20,0)	
Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	7,4 (0,6-925,9)	5,4 (0,7-177,4)	^e 0,800
	Ort±Ss	36,04±140,15	44,45±75,94	
Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	19,1 (0-8972)	23 (0,1-380,2)	^e 0,704
	Ort±Ss	462,46±1543,84	149,29±189,98	
Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	3,6 (0-205)	4,2 (0,2-15,5)	^e 0,880
	Ort±Ss	14,35±35,80	6,34±6,31	

^dFisher's Exact Test

^eMann Whitney U Test

Mortaliteye göre olguların preoperatif ca-125 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca-125 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların preoperatif ca 15-3 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca 15-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların preoperatif ca 19-9 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca 19-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların preoperatif p ca-125/ preoperatif ca 15-3, preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ve preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 oranları da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Tablo 25: Nükse ilişkin değerlendirmeler

		Nüks		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak) Ort±Ss	61 (29-87) 59,98±12,08	59 (39-77) 59,04±9,74	^a 0,734
Ek hastalık	Yok Var	20 (45,5) 24 (54,5)	10 (37,0) 17 (63,0)	^b 0,622
Rezektabilite İndeksi	R0 R1 R2	34 (89,5) 2 (5,3) 2 (5,3)	16 (80,0) 3 (15,0) 1 (5,0)	^c 0,515
Rezektabilite İndeksi	R0 R1+R2	34 (89,5) 4 (10,5)	16 (80,0) 4 (20,0)	^d 0,428
Peritoneal Kanser İndeksi	Medyan (Min-Mak) Ort±Ss	12,5 (0-27) 14,08±9,10	15 (0-27) 14,80±6,97	^a 0,738
Preoperatif Assit Varlığı	Yok Var	26 (59,1) 18 (40,9)	12 (52,2) 11 (47,8)	^b 0,587
Evre	Evre I Evre II Evre III Evre IV	13 (33,3) 5 (12,8) 19 (48,7) 2 (5,1)	1 (4,3) 6 (26,1) 13 (56,5) 3 (13,0)	^c 0,029*
BRCA1	Negatif Pozitif	4 (66,7) 2 (33,3)	6 (66,7) 3 (33,3)	^d 1,000
BRCA2	Negatif Pozitif	6 (100) 0 (0)	9 (90,0) 1 (10,0)	^d 1,000
P53	Negatif Pozitif	6 (19,4) 25 (80,6)	5 (23,8) 16 (76,2)	^d 0,739
CK 7	Negatif Pozitif	0 (0) 13 (100)	2 (13,3) 13 (86,7)	^d 0,484
CK20	Negatif Pozitif	7 (87,5) 1 (12,5)	8 (88,9) 1 (11,1)	^d 1,000
WT1	Negatif Pozitif	12 (46,2) 14 (53,8)	6 (46,2) 7 (53,8)	^b 1,000
P16	Negatif Pozitif	2 (6,9) 27 (93,1)	1 (6,3) 15 (93,8)	^d 1,000
Östrojen Reseptör	Negatif Pozitif	9 (31,0) 20 (69,0)	9 (42,9) 12 (57,1)	^b 0,390
Progesteron Reseptör	Negatif Pozitif	20 (69,0) 9 (31,0)	14 (66,7) 7 (33,3)	^b 0,863
CERB 2	Negatif Pozitif	1 (100) 0 (0)	0 (0) 2 (100)	^d 0,333
Vimentin	Negatif Pozitif	1 (50,0) 1 (50,0)	1 (25,0) 3 (75,0)	^d 1,000
CEA	Negatif Pozitif	5 (100) 0 (0)	3 (75,0) 1 (25,0)	^d 0,444
PAX8	Negatif Pozitif	2 (18,2) 9 (81,8)	2 (22,2) 7 (77,8)	^d 1,000

^aIndependent Samples t Test
^dFisher's Exact Test

^bPearson Chi-Square Test
*p<0,05

^cFisher Freeman Halton Exact Test

Nükse göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nükse göre olgularda ek hastalık, rezektabilite indeksi ve preoperatif assit görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Nükse göre olguların evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,029$; $p<0,05$); evre II, III ve IV olan olgularda nüks görülme oranı, evre I olgulardan daha yüksektir.

Nükse göre olguların Peritoneal Kanser İndeksi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nükse göre BRCA1, BRCA2, P53, CK 7, CK20, WT1 ve P16 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Nükse göre Östrojen Reseptör, Progesteron Reseptör, CERB 2, Vimentin, CEA ve PAX8 pozitifliği oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 26: Nükse göre preoperatif ca-125, preoperatif ca15-3 ve preoperatif ca 19-9 ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler

		Nüks		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Preop Ca-125	Medyan (Min-Mak)	379 (8-25000)	748,5 (28-8972)	^e 0,382
	Ort±Ss	1809,28±4559,67	1376,35±2035,52	
	Negatif	4 (12,5)	0 (0)	^d 0,151
	Pozitif	28 (87,5)	20 (100)	
Preop Ca 15-3	Medyan (Min-Mak)	37,5 (9-1311)	53 (9-214)	^e 0,512
	Ort±Ss	119,53±246,07	75,50±62,86	
	Negatif	11 (34,4)	4 (25,0)	^b 0,509
	Pozitif	21 (65,6)	12 (75,0)	
Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	11 (5-869)	13,5 (1-3739)	^e 0,974
	Ort±Ss	99,17±205,54	277,00±881,19	
	Negatif	19 (65,5)	13 (72,2)	^b 0,632
	Pozitif	10 (34,5)	5 (27,8)	
Medyan (Min-Mak)		5,7 (0,6-925,9)	9 (0,7-48,6)	^e 0,431
Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3	Ort±Ss	47,11±164,08	16,54±15,95	
Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	10,5 (0-3571,4)	26,3 (0,1-8972)	^e 0,827
	Ort±Ss	227,76±670,19	753,59±2205,04	
Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9	Medyan (Min-Mak)	3,3 (0-77,1)	4,8 (0,2-205)	^e 0,659
	Ort±Ss	10,11±18,54	20,26±53,54	

^bPearson Chi-Square Test

^dFisher's Exact Test

^eMann Whitney U Test

Nüks varlığına göre olguların preoperatif ca-125 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca-125 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

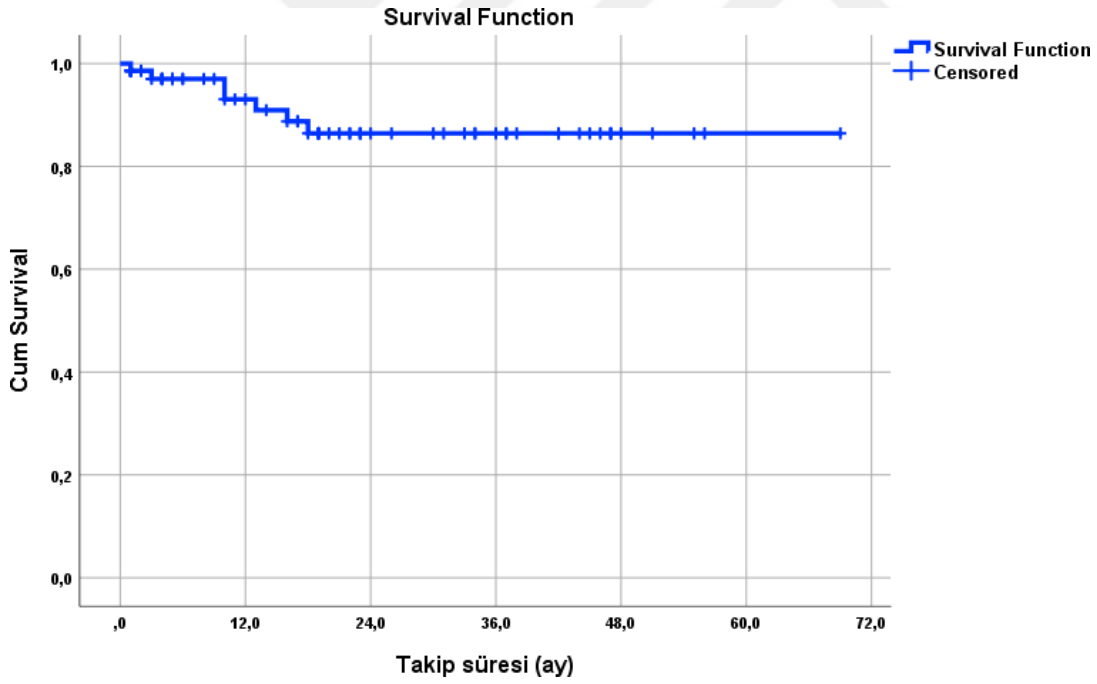
Nüks varlığına göre olguların preoperatif ca 15-3 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca 15-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Nüks varlığına göre olguların preoperatif ca 19-9 ölçümlerinin ortalama değerleri ve preoperatif ca 19-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Nüks varlığına göre olguların preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3, preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ve preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 oranları da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

GENEL SAĞKALIM ANALİZİ

Çalışmaya katılan 71 olgudan; 64 olgu yaşarken (%90,1); 7 ölüm gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi $61,13 \pm 2,79$ aydır. En son ölüm 18.ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %86,4 ve standart hatası %4,9'dur.



Şekil 8: Genel sağ kalım grafiği

Tablo 27: Hastalık özelliklerine göre sağkalım analizi

		N	Ex	Yaşayan	Sağ kalım oranı	Ortalama sağkalım süresi	95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
							Lower	Upper	
Ek hastalık	Yok	30	4	26	86,7%	47,71±3,78	40,299	55,118	0,382
	Var	41	3	38	92,7%	63,11±3,24	56,753	69,461	
Rezektabilite İndeksi	R0	50	4	46	92,0%	46,12±2,31	41,595	50,642	0,907
	R1/R2	8	1	7	87,5%	48,57±5,95	36,906	60,237	
Evre	Evre I	14	0	14	100,0%	-	-	-	0,496
	Evre II	11	2	9	81,8%	57,36±7,33	42,996	71,729	
	Evre III/IV	37	3	34	91,9%	46,50±2,47	41,651	51,342	
Preoperatif Assit Varlığı	Yok	38	5	33	86,8%	46,09±3,61	39,017	53,168	0,307
	Var	29	2	27	93,1%	44,65±2,27	40,200	49,099	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	20	2	18	90,0%	42,66±5,22	32,420	52,894	0,197
	Var	26	1	25	96,2%	66,06±2,86	60,447	71,664	
Neoadjuvan Kemoterapi	Yok	53	4	49	92,5%	62,36±3,15	56,194	68,534	0,394
	Var	17	3	14	82,4%	42,96±4,19	34,734	51,176	
Platin	Duyarlı	36	1	35	97,2%	67,11±1,86	63,461	70,762	0,058
	Dirençli	24	5	19	79,2%	45,20±3,85	37,658	52,746	
Venöz/Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	8	0	8	100,0%	-	-	-	0,367
	Var	40	4	36	90,0%	60,62±3,92	52,944	68,301	
P53	Negatif	11	0	11	100,0%	-	-	-	0,275
	Pozitif	41	4	37	90,2%	60,95±2,77	53,555	68,342	
WT1	Negatif	18	3	15	83,3%	35,39±5,31	24,979	45,808	0,075
	Pozitif	21	1	20	95,2%	65,88±3,03	59,954	71,810	
Österojen Reseptör	Negatif	18	4	14	77,8%	49,46±8,19	33,405	65,517	0,017*
	Pozitif	32	1	31	96,9%	53,14±1,81	49,591	56,695	
Progesteron Reseptör	Negatif	34	4	30	88,2%	59,20±4,53	50,319	68,073	0,438
	Pozitif	16	1	15	93,8%	45,27±2,60	40,176	50,369	

Kaplan-Meier Analizi

*p<0,05

Ek hastalık varlığına göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Rezektabilite İndeksine göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Evrelere göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Preoperatif Assit varlığına göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı varlığına göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Duyarlı/Dirençli platin varlığına göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

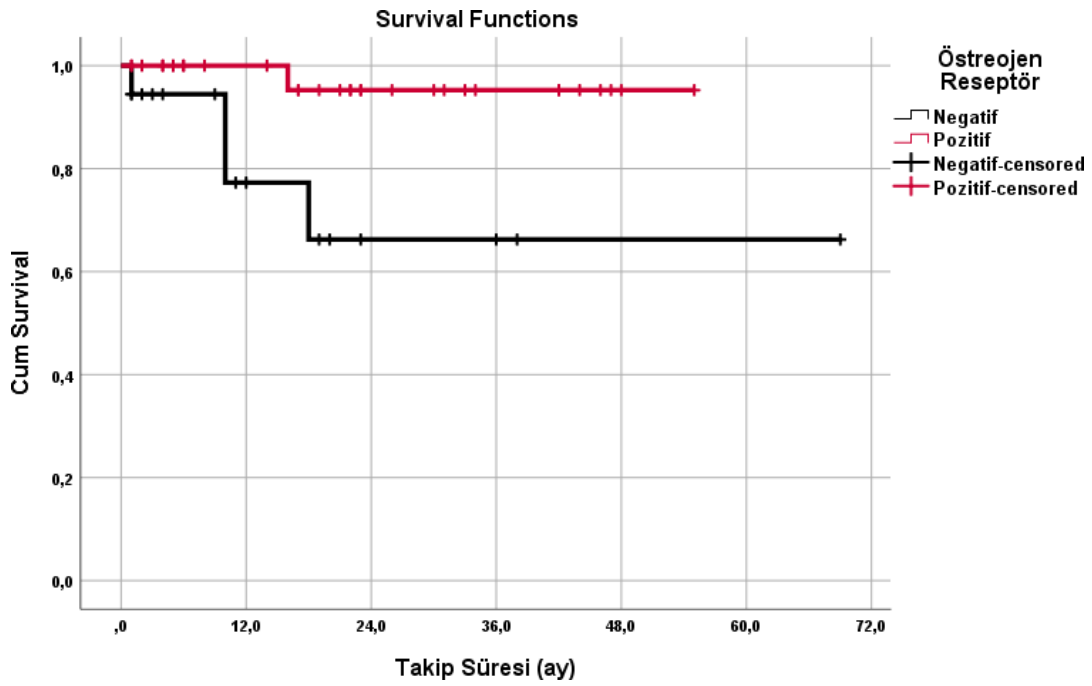
P53 sonuçlarına göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

WT1 sonuçlarına göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Progesteron Reseptör sonucuna göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Östrojen Reseptör sonucu negatif olan 18 olgudan; 14 olgunun yaşadığı (%77,8); 4 ölümün gözleendiği; ortalama sağ kalım süresinin $49,46\pm 8,19$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 18.ayda görülmüş olup; kümülatif sağ kalım oranı %66,2 ve standart hatası

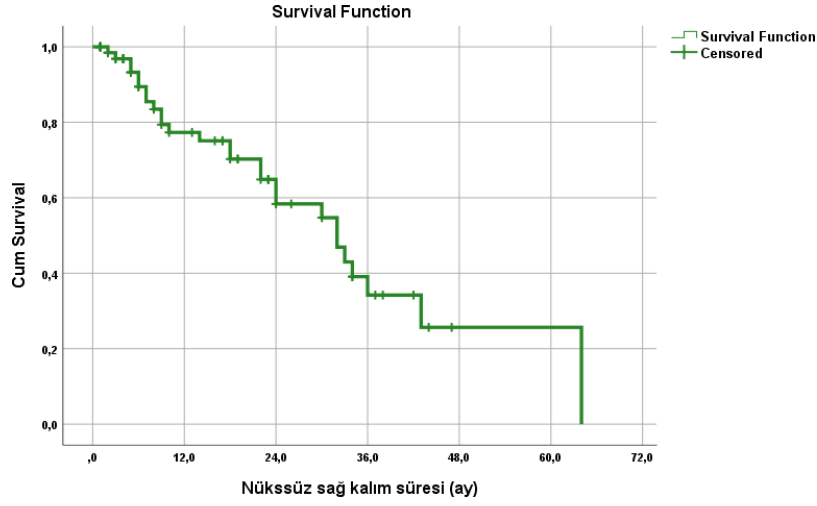
%14,4'dir. **Östrogen Reseptör** sonucu pozitif olan 32 olgudan; 31 olgunun yaşadığı (%96,9); 1 ölümün gözleendiği; ortalama sağ kalım süresinin 53,14±1,81 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 16.ayda görülmüş olup; kümülatif sağ kalım oranı %95,2 ve standart hatası %4,6'dır. Östrogen Reseptör sonucuna göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,017; p<0,05). Östrogen Reseptör sonucu pozitif olan olguların sağ kalım oranları, negatif olgulardan daha yüksektir.



Şekil 9: Östrogen Reseptör sonucuna göre sağ kalım grafiği

HASTALIKSIZ SAĞKALIM ANALİZİ

Çalışmaya katılan 71 olgudan; 44 olguda nüks saptanmazken (%62,0); 27 olguda nüks saptanmıştır. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi 33,49±3,72 aydır. En son nüks 64.ayda görülmüştür.



Şekil 10: Hastaliksız sağ kalım grafiği

Tablo 28: Hastalık özelliklerine göre hastaliksız sağ kalım analizi

		N	Nüks (+)	Nüks (-)	Hastaliksız sağ kalım Oranı	Ortalama Hastaliksız sağ kalım Süresi	95% Confidence Interval Lower	Upper	Log Rank Test; p
Ek hastalık	Yok	30	10	20	66,7%	27,48±3,58	20,470	34,496	0,877
	Var	41	17	24	58,5%	33,86±4,64	24,767	42,946	
Rezektabilite İndeksi	R0	50	16	34	68,0%	29,57±3,13	23,434	35,710	0,718
	R1/R2	8	4	4	50,0%	24,52±4,22	16,243	32,793	
Evre	Evre I	14	1	13	92,9%	36,50±5,02	26,659	46,341	0,174
	Evre II	11	6	5	45,5%	40,47±7,94	24,901	56,031	
	Evre III/IV	37	16	21	56,8%	25,64±3,43	18,921	32,352	
Preoperatif Assit Varlığı	Yok	38	12	26	68,4%	29,56±3,00	23,693	35,437	0,845
	Var	29	11	18	62,1%	28,14±3,95	20,398	35,872	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	20	4	16	80,0%	33,95±4,62	24,898	43,001	0,226
	Var	26	13	13	50,0%	31,54±5,65	20,472	42,613	
Neoadjuvan Kemoterapi	Yok	53	19	34	64,2%	34,87±4,55	25,939	43,791	0,887
	Var	17	7	10	58,8%	29,39±4,51	20,556	38,230	
Platin	Duyarlı	36	4	32	88,9%	54,65±5,35	44,153	65,140	0,001**
	Dirençli	24	22	2	8,3%	17,02±2,49	12,127	21,904	
Venöz/Lenfatik Alan İnvazyonu	Yok	8	1	7	87,5%	36,00±0,00	36,000	36,000	0,245
	Var	40	17	23	57,5%	33,43±5,03	23,565	43,290	
P53	Negatif	11	5	6	54,5%	31,32±4,87	21,781	40,854	0,704
	Pozitif	41	16	25	61,0%	32,80±5,35	22,307	43,296	
WT1	Negatif	18	6	12	66,7%	23,75±4,75	33,055	18,000	0,139
	Pozitif	21	7	14	66,7%	45,26±6,63	58,260	64,000	
Östrogen Reseptör	Negatif	18	9	9	50,0%	26,32±7,99	10,655	41,984	0,248
	Pozitif	32	12	20	62,5%	27,51±3,15	21,335	33,688	
Progesteron Reseptör	Negatif	34	14	20	58,8%	31,73±6,01	19,945	43,515	0,521
	Pozitif	16	7	9	56,3%	29,37±4,34	20,860	37,889	

Kaplan-Meier Analizi

**p<0,01

Ek hastalık varlığına göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Rezektabilite İndeksine göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Evrelere göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Preoperatif Assit varlığına göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı varlığına göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Neoadjuvan kemoterapi varlığına göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Venöz/Lenfatik alan invazyonu varlığına göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

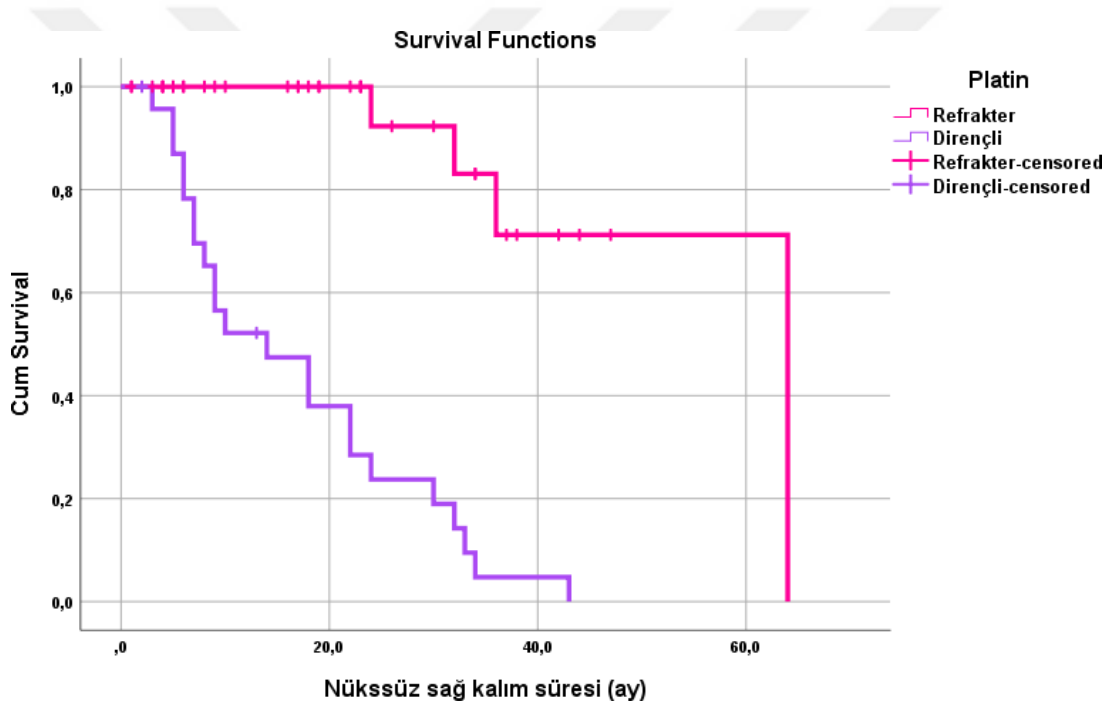
P53 sonuçlarına göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

WT1 sonuçlarına göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Östrojen Reseptör sonucuna göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Progesteron Reseptör sonucuna göre hastaliksız sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Duyarlı platin olan 36 olgudan; 32 olguda nüks gözlenmediği (%88,9); 4 olguda nüksün gözlendiği; ortalama hastaliksız sağ kalım süresinin $54,65 \pm 5,35$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 36.ayda görülmüş olup; kümülatif hastaliksız sağ kalım oranı %71,2 ve standart hatası %14,5'dir. **Dirençli platin olan** 24 olgudan; 2 olguda nüks gözlenmediği (%8,3); 22 olguda nüksün gözlendiği; ortalama hastaliksız sağ kalım süresinin $17,02 \pm 2,49$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 43.ayda görülmüş olup; kümülatif hastaliksız sağ kalım oranı %0'dir. **Duyarlı/Dirençli platin** olma durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; hastaliksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). Duyarlı platin olan olguların hastaliksız sağ kalım oranları, Dirençli platin olan olgulardan daha yüksektir.



Şekil 11: Duyarlı/dirençli platin varlığına göre hastaliksız sağ kalım grafiği

Neoadjuvan Kemoterapi Varlığına Göre Preop Ca-125/ Preop Ca19-9 Oranı İçin Cut Off Noktası Belirleme

Neoadjuvan kemoterapi varlığına göre olguların Preop Ca-125/ Preop Ca19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p<0,01$) ve Neoadjuvan kemoterapi görülen olgularda Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ölçümleri yüksek bulunmuştu (Tablo 8).

Bu anlamlılıktan yola çıkarak Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 oranı için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Neoadjuvan kemoterapi varlığına göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 29: Neoadjuvan kemoterapi varlığına göre preoperatif Ca-125/ preoperatif Ca 19-9 oranı için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları

	Diagnostic Scan				ROC Curve		p	
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
Preop Ca-125/Preop Ca 19-9	≥92,9	64,29	78,79	56,25	83,87	0,758	0,611-0,904	0,006**

**p<0,01

Tablo 29a: Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacına göre preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 oranı (kesme değeri) ilişkisi

		Neoadjuvan Kemoterapi (-)		Neoadjuvan Kemoterapi (+)		p
		n	%	n	%	
		Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9	< 92,9	26	78,8	
	≥ 92,9	7	21,2	9	64,3	

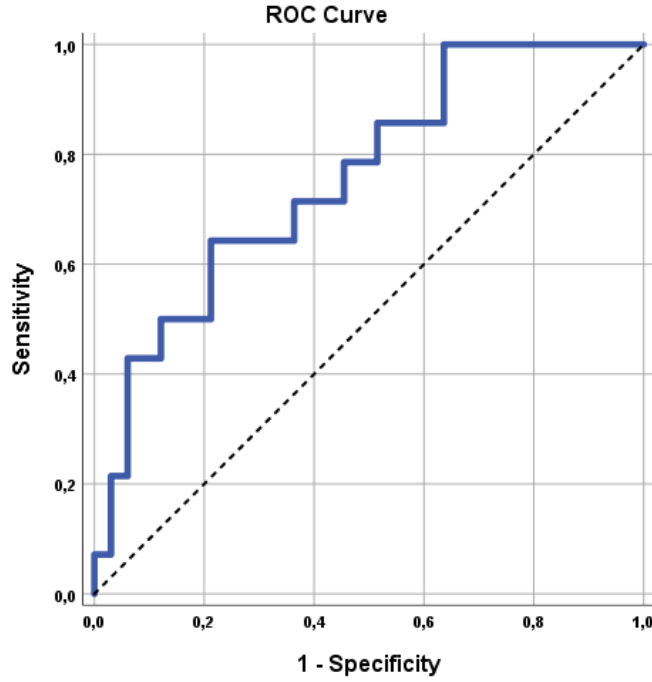
Fisher's Exact Test

*p<0,01

Neoadjuvan Kemoterapi Varlığına Göre Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 Oranı İçin Cut Off Belirleme

Neoadjuvan kemoterapi varlığına göre Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 oranı için cut off noktası 92,9 ve üzeri olarak saptanmıştır. Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ölçümünün 92,9 kesme değeri için; duyarlılık %64,29; özgüllük %78,79; pozitif kestirim değeri 56,25; negatif kestirim değeri %83,87 ve doğruluk %74,47'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %75,8 standart hatası %7,5 olarak saptanmıştır (Tablo 29).

Neoadjuvan kemoterapi varlığı ile Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 düzeyinin 92,9 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,007; p<0,01). Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 düzeyi 92,9 ve üzeri olan olgularda Neoadjuvan kemoterapi görülme riski 6,686 kat fazladır. Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ölçümü için ODDS oranı 6,686 (%95 CI: 1,690-26,452)'dir (Tablo 29a).



Şekil 12: Neoadjuvan kemoterapi varlığına göre preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 düzeylerine ilişkin ROC eğrisi

Venöz/Lenfatik Damar İnvazyonu Durumuna Göre Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3, Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ve Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 Oranları İçin Cut Off Noktası Belirleme

Venöz/Lenfatik damar invazyonu durumuna göre olguların Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3, Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ve Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p < 0,05$) ve Venöz/Lenfatik damar invazyonu görülen olgularda Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3, Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ve Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 ölçümleri yüksek bulunmuştu (Tablo 30).

Bu anlamlılıktan yola çıkarak Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3, Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ve Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 oranları için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Venöz/Lenfatik damar invazyonu durumuna göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 30: Venöz/Lenfatik alan invazyonu durumuna göre preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3, preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ve preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 oranları için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları

	Diagnostic Scan				ROC Curve		p	
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
Preop Ca-125/Preop Ca 15-3	≥5,9	57,69	85,71	93,75	35,29	0,747	0,575-0,920	0,048*
Preop Ca-125/Preop Ca 19-9	≥2,3	77,78	80,00	95,45	40,00	0,844	0,706-0,983	0,016*
Preop Ca 15-3/Preop Ca 19-9	≥1,1	75,00	80,00	94,74	40,00	0,800	0,627-0,973	0,038*

*p<0,05

Tablo 30a: Venöz/lenfatik alan invazyonu durumuna göre preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3, preoperatif ca-125/ preoperatif ca 19-9 ve preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 ölçümleri (kesme değeri) ilişkisi

	Kesme Değeri	Venöz/Lenfatik alan invazyonu (-)		Venöz/Lenfatik alan invazyonu (+)		p
		n	%	n	%	
		Preop Ca-125/Preop Ca 15-3	< 5,9	6	85,7	
	≥ 5,9	1	14,3	15	57,7	
Preop Ca-125/Preop Ca 19-9	< 2,3	4	80,0	6	22,2	0,024*
	≥ 2,3	1	20,0	21	77,8	
Preop Ca 15-3/Preop Ca 19-9	< 1,1	4	80,0	6	25,0	0,036*
	≥ 1,1	1	20,0	18	75,0	

Fisher's Exact Test

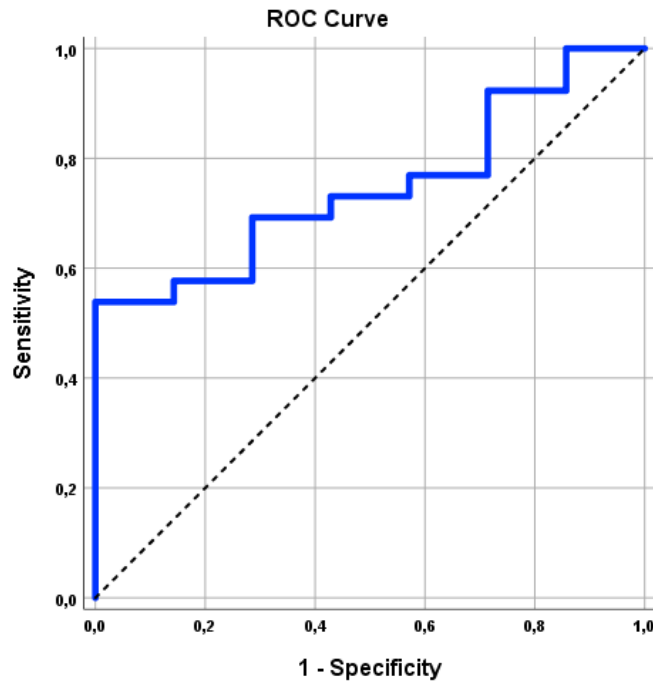
*p<0,05

Venöz/Lenfatik Damar İnvazyonu Durumuna Göre Preop Ca-125/ Preop Ca 15-3 Oranı İçin Cut Off Belirleme

Venöz/Lenfatik alan invazyonu durumuna göre Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 15-3 oranı için cut off noktası 5,9 ve üzeri olarak saptanmıştır. Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 15-3 ölçümünün 5,9 kesme değeri için; duyarlılık %57,69; özgüllük %85,71; pozitif kestirim değeri %93,75; negatif kestirim değeri %35,29 ve doğruluk %63,64'dir. Elde

edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %74,7 standart hatası %8,8 olarak saptanmıştır (Tablo 30).

Venöz/Lenfatik alan invazyonu durumu ile Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 15-3 düzeyinin 5,9 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,041$; $p<0,05$). Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 15-3 düzeyi 5,9 ve üzeri olan olgularda Venöz/Lenfatik damar invazyonu görülme riski 8,182 kat fazladır. Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 15-3 ölçümü için ODDS oranı 8,182 (%95 CI: 1,858-78,051)'dir (Tablo 30a).

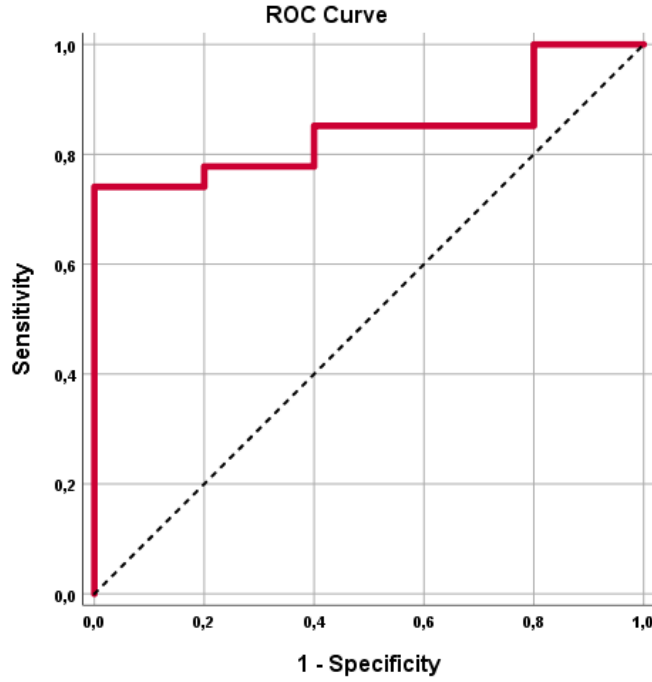


Şekil 13: Venöz/Lenfatik alan invazyonu durumuna göre preoperatif ca-125/ preoperatif ca 15-3 düzeylerine ilişkin ROC eğrisi

Venöz/Lenfatik Damar İnvazyonu Durumuna Göre Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 Oranı İçin Cut Off Belirleme

Venöz/Lenfatik damar invazyonu durumuna göre Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 oranı için cut off noktası 2,3 ve üzeri olarak saptanmıştır. Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ölçümünün 2,3 kesme değeri için; duyarlılık %77,78; özgüllük %80,00; pozitif kestirim değeri %95,45; negatif kestirim değeri %40,00 ve doğruluk %78,13'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %84,4 standart hatası %7,1 olarak saptanmıştır (Tablo 30).

Venöz/Lenfatik damar invazyonu durumu ile Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 düzeyinin 2,3 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,024$; $p<0,05$). Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 düzeyi 2,3 ve üzeri olan olgularda Venöz/Lenfatik damar invazyonu görülme riski 14 kat fazladır. Preop Ca-125/ Preop Ca 19-9 ölçümü için ODDS oranı 14,0 (%95 CI: 1,306-150,019)'dir (Tablo 30a).

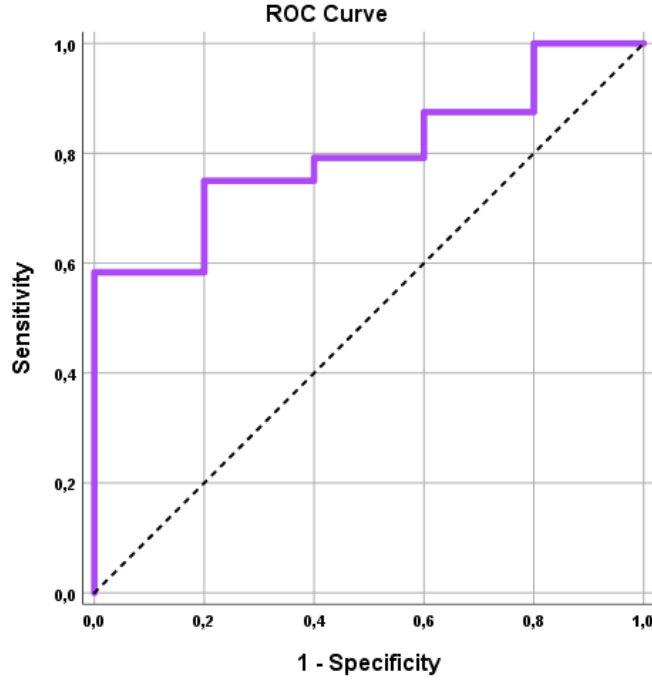


Şekil 14: Venöz/lenfatik damar invazyonu durumuna göre preop ca-125/ preop ca 19-9 düzeylerine ilişkin ROC eğrisi

Venöz/Lenfatik Damar İnvazyonu Durumuna Göre Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 Oranı İçin Cut Off Belirleme

Venöz/Lenfatik damar invazyonu durumuna göre Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 oranı için cut off noktası 1,1 ve üzeri olarak saptanmıştır. Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 ölçümünün 1,1 kesme değeri için; duyarlılık %75,00; özgüllük %80,00; pozitif kestirim değeri %94,74; negatif kestirim değeri %40,00 ve doğruluk %75,86'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %80,0 standart hatası %8,8 olarak saptanmıştır (Tablo 30).

Venöz/Lenfatik damar invazyonu durumu ile Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 düzeyinin 1,1 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,036$; $p<0,05$). Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 düzeyi 1,1 ve üzeri olan olgularda Venöz/Lenfatik damar invazyonu görülme riski 12,0 kat fazladır. Preop Ca 15-3/ Preop Ca 19-9 ölçümü için ODDS oranı 12,0 (%95 CI: 1,113-129,416)'dir (Tablo 30a).



Şekil 15: Venöz/lenfatik alan invazyonu durumuna göre preoperatif ca 15-3/ preoperatif ca 19-9 düzeylerine ilişkin ROC eğrisi

İSTATİSTİKSEL METOD

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi, Çarpıklık-Basıklık testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin

iki grup karşılaştırmalarında Independent Samples t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi, Fisher Freeman Halton Exact testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağkalım analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 15-3, Preoperatif Ca-125/ Preoperatif Ca 19-9 ve Preoperatif Ca 15-3/ Preoperatif Ca 19-9 ölçümleri için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan olgularda; preoperatif assit görülme oranı, preoperatif CA 125/CA 19-9 oranı artışı ve BRCA1 pozitif olma oranı daha yüksektir($p<0,05$).

Lenf nodu metastazı olan olgularda; olgularda preoperatif assit görülme oranı, CA 125 düzeyi, CA 15-3 düzeyi ve ileri evre hastalık oranı daha fazladır($p<0,005$).

Lenfovasküler alan invazyonu olan olgularda; ileri evre olasılığı, yüksek peritoneal kanser indeksi, preoperatif CA 125 düzeyi, CA 15-3 düzeyi, preoperatif CA 125/CA 15-3 oranı, preoperatif CA 125/CA 19-9 oranı, preoperatif CA 15-3/CA 19-9 oranı daha yüksektir($p<0,05$).

Preoperatif assit olan olgularda WT1 pozitifliği görülme olasılığı, preoperatif yüksek CA 125, preoperatif yüksek CA 15-3, preoperatif yüksek CA 125/CA 15-5 oranı, preoperatif CA 125/Ca 19-9 oranı, preoperatif yüksek CA 15-3/Ca 19-9 oranı saptanmıştır($p<0,05$).

Evre arttıkça preoperatif yüksek CA 125 düzeyi, yüksek CA 15-3, preoperatif yüksek CA 125/CA 15-3 oranı, preoperatif yüksek CA 125/CA 19-9 oranı, preoperatif yüksek CA 15-3/CA 19-9 oranı saptanmıştır($p<0,05$).

Mortaliteyi etkileyen faktörlerde ise; ileri evre pozitif korele görülmüş iken östrojen reseptör pozitifliği oranı negatif korele görülmüştür($p<0,05$). İleri evre olgularda nüks olasılığı daha fazla idi($p<0,05$).

Platin duyarlı olan olgularda ortalama hastaliksız sağ kalım daha iyi iken ortalama sağ kalım değişmemiştir.

Genel popülasyonda, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarının sıklığının 300-500'de bir olduğu tahmin edilmektedir.¹⁰⁰ Over kanseri hastaları üzerinde yapılan son popülasyona dayalı çalışmalar %11.7–15.3'ün BRCA1 veya BRCA2'de germ-line mutasyonlarına sahip olduğunu bulmuştur.¹⁰¹ Bunun yanında Avustralya'da 1.001 hastadan oluşan kohort çalışmasında patojenik mutasyonları olan kadınlara ileri evrede tümör teşhisi konma olasılığı daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁰² Bizim çalışmamızda olguların %33,32'nde (n=5) BRCA1 ve %6,3'ünde (n=1) BRCA2 pozitifliği görülmektedir.

Over kanseri tedavisinde neoadjuvan tedavinin faydası yoğun tartışmaların konusudur.¹⁰³ Bilindiği gibi neoadjuvan kemoterapi kararı hastanın performansına, görüntüleme bulgularına, intraoperatif bulgulara ve cerrahın deneyimine bağlıdır. Platin ajanların preoperatif kullanımı genellikle tümör hacminde önemli bir azalmayı, böylece daha az travmatik bir cerrahi ve düşük perioperatif morbiditeyi sağlar.¹⁰⁴ Bu nedenle preoperatif neoadjuvan kemoterapi kararını belirlemede pratik bulgular bildiğimiz kadarıyla yoktur. Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi ihtiyacı ile BRCA1 pozitifliği arasında ilişki saptanmıştır (p=0,004). Neoadjuvan kemoterapi ihtiyacı olan olgularda BRCA1 pozitifliği oranı daha yüksektir. BRCA 1 pozitif olan olgularda daha agresif tümör olması peritoneal kanser indeksinin artmasına neden olabilir ve rezektabilite şansını artırabilir. Bu nedenle BRCA 1 pozitifliği neoadjuvan kararını vermede özellikle de asidi olan olgularda pratik marker olarak kullanılabilir. Literatürde az veri olmakla beraber BRCA pozitifliği ile yaygın hastalık, anrezektabl hastalık arasındaki ilişkiyi vurgulayan raporlar da vardır.¹⁰⁵

Literatürde CA 19-9'un kolorektal kanserli hastalarda en sık kullanılan tümör ilişkili antijen olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir.¹⁰⁶ Çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında Evre IV kolorektal kanserli hastalarda tanı anında sadece CA19-9'un yükselmesi daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁷ Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan olguların preoperatif ca 19-9 ölçümleri, neoadjuvan kemoterapi almayan olgulardan daha düşüktür. Bu durum Ca 19-9 değerlerinin düşük seyrettiği vakalarda tümörün daha rezektabl olup olmadığı, daha çok alt abdomenle ilişkili seyredip seyretmediği, pelvise daha sınırlı olup olmadığı sorularını akla getirir. Bu bulguyu destekler diğer bir bulgu da preoperatif CA 125/CA 19-9 oranı artışının asit ile ilişkisidir. İngilizce literatürde bu verilerimizi destekleyen çalışmalara rastlamadık. Yine bununla ilgili literatürde daha geniş kapsamlı hastanın değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Over kanserli hastalarda literatürde yapılmış çalışmalarda birçok ek hastalık olabildiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda ek hastalıklardan hipertansiyon ve tedavisinde

kullanılan ilaçların, adrenerjik reseptörler üzerindeki etkileri büyüme faktörlerinin ekspresyonu, tümörün büyümesi ve artan yayılımı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁸ Ayrıca Tip 2 Diabetes Mellitusta (T2DM) da metabolik bozuklukların, diyabet ve kanser arasında nedensel bağlantılar olduğu öne sürülmüştür.¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Hiperinsülinemideki yüksek insülin seviyeleri, insülin/IGF sinyalini aktive eder ve ardından fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yollarının sırasıyla aktivasyonu, kanser hücresi büyümesini, hayatta kalmasını, hareketliliğini ve ilaç direncini destekler.¹¹¹ Çalışmamızda da olguların %57,7'sinde (n=41) ek hastalık görülmektedir.

Over kanserinde birden fazla seride komplet primer sitoredüktif cerrahinin hastalar için sağ kalımı bağımsız olarak etkilediğini bildirilmektedir.¹¹² Makroskopik tümörün tamamının (komplet sitoredüksiyon) çıkarılmasından sonraki medyan ve 5 yıllık sağ kalımların, optimal olmayan prosedürlere (kalıntı hastalık ≤ 1 cm) kaynaklanan sağkalımı aştığı bildirilmektedir.¹¹³ Bizim çalışmamızda Rezektabilité İndeksi olguların %86,2'sinde (n=50) R0 iken, %8,6'sında (n=5) R1 ve %5,2'sinde (n=3) R2'dir. Komplet sitoredüksiyonun gerçekleştirilemediği olgularda R0'a ulaşılamamasının nedeni tümörün büyük damar ya da hayati organlardan rezeke edilemeyecek kadar invaze olmasıdır.

Over kanserli hastalarda batında asit çok sık saptanan bir semptom olmakla beraber, malignite evresi ile asit hacmi arasında ilerleyici bir ilişkinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. 125 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir kohort çalışmasına göre erken evrelerdeki (I ve II) over malignitelerinde, vakaların %17'sinde asit görülürken ileri aşamalarda hastalıkta (III ve IV), %89 asit izlenmekteydi. Ek olarak, evre I ve II hastalıkta ameliyat sırasında hastalarda < 0.5 litre asit bulunurken, evre III ve IV hastalığı olan hastaların çoğunda (%66) > 0.5 litre asit izlenmekteydi.¹¹⁴ Bizim çalışmamızda da tanı anında hastaların %43,3'ünde (29 hasta) asit saptandı. Asit varlığı, periton irritasyonu, peritonit veya laparotomi sonrası gibi birkaç faktörün CA 125 seviyesinin artmasına neden olabileceği varsayılmaktadır. Bu nedenle, asitli ilerlemiş tubo-over kanseri olan bazı hastalarda yüksek CA125 seviyeleri gösterebilir.¹¹⁵ Bu çalışmada asit varlığı ile ilişkili parametrelerin CA 125, CA 15-3 yüksekliği, CA125/CA 15-3 oranı, CA15-3/CA19-9 oranı, CA125/19-9 oranı yüksekliği görülmüştür. Asit varlığı intraperitoneal lenf drenajının tümör tarafından infiltrasyonu sonucu blokajına bağlıdır. Çoğunlukla periton yüzeyi, omentum ve karaciğer üstü lenf kanallarının blokajı bu durumdan sorumludur. Yukarıda vurgulandığı gibi bu durumda Ca125 artışı daha ön planda olmaktadır. Bu çalışmadaki

bulgulara kıyasla CA19-9 artışı dissemine hastalıktan ziyade lokal gastrointestinal tutulum ile ilişkili görünmektedir. Bu sonuç preoperatif dönemde tümörün rezektabilitesini ön görmede kullanılabilir.

Prognozun en önemli göstergesi hastalığın evresidir. Evreleme tedaviyi yönlendiren en önemli basamaktır. Evreleme şeması olarak 2017 yılında güncellenen FIGO evrelemesi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda en sık hastalık Evre IIIC olarak tanı almaktadır.¹¹⁶ Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tanı anında hastalar en sık Evre IIIC olarak saptandı. (%33.9 / 21 hasta)

CA 125, müsin ailesine ait büyük bir membran glikoproteinidir.¹¹⁷ Bir prognostik faktör olarak çok yararlı ve oldukça spesifik olabilir, ancak duyarlılık eksikliği nedeniyle bir tanı aracı olarak değil.¹¹⁸ CA 125 düzeyi ileri evre EOC'li kadınların %85'inden fazlasında yükselir, ancak evre I kanserlerin yalnızca %50'sinde yükselir.¹¹⁸⁻¹¹⁹ CA-125 düzeyi over kanseri olmayan kadınların yaklaşık %6'sında adenomyozis, endometriozis, retrograd menstrüel kanama veya diğer habis olmayan hastalıklar nedeniyle de yükselebilir.¹²⁰ Ramona ve ark. çalışmasında Ca 125 gibi CA 15-3'ün over kanseri için değerli bir belirteç olduğu doğrulandı.¹²¹ Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak evrelere göre olguların preoperatif Ca 125 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,007). Evre 3 ve 4'de artış daha belirgin ve anlamlıdır. Benzer sonuçlar CA 15-3 için de geçerlidir. Ayrıca bu belirteçlerin oransal değerleri de bu çalışmada anlamlı görülmektedir. Preoperatif Ca 125/Ca 15-3 oranı, Ca 125/Ca 19-9 oranı ile Ca 15-3/Ca19-9 oranı yaygın hastalıkta daha fazla idi.

İki bin on sekiz yılında yayınlanan 2205 hastanın dahil edildiği bir çalışmada WT1'in jinekoonkolojik kanserlerde prognostik önemi gösterilmiştir. Çalışmada WT1 over ekspresyonu kötü prognozla ilişkili olarak saptanmıştır.¹²² Zarychta ve ark'ın 2020 yılından yayınlanan çalışmasında seröz over kanserli hastaların %75.6'sında WT1 pozitifliği saptanmıştır.¹²³ Bizim çalışmamızda değerlendirilen kısıtlı sayıdaki olguda %53.8'unun (21 hasta) preparatları WT1 ile boyanmıştır. Çalışmamızda ayrıca preoperatif assit varlığına göre olgularda WT1 görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,026); preoperatif assit görülen olguların WT1 oranı, preoperatif assit görülmeyen olgulardan daha yüksektir. Literatürde özellikle peritoneal adenokarsinom veya primer over kanseri vakalarında periton tutulumu durumunda yaygın assit izlendiği ve bu olgularda WT1 (+) de gösterilmiştir.¹²⁴

Over kanserinde sağ kalım birçok faktöre bağlıdır. En önde gelen nedenlerden biri tanı anındaki evredir. Tanı anındaki yaş, menapoz yaşı, tümörün histopatolojik boyanma özellikleri gibi birçok faktör de sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Klar ve ark.'nın 2016 yılında yayınlamış oldukları dört çalışmanın verilerini içeren çalışmada over kanserinin ortalama GS (Genel Sağ Kalım) (overall survival) süresi 46 ay olarak bulunmuştur.¹²⁵ Heintz ve ark.'nın yayınladığı çalışma verilerine göre en sık saptanan evre IIC hastalıkta 1 yıllık sağkalım %84.8, iki yıllık sağkalım %64.5, evre IV hastalıkta ise %32.5 olarak saptanmıştır.¹²⁶ Bizim çalışmamızda hastaların ortalama sağkalım süresi 61,13±2,79 aydır. Yakın tarihte özellikle östrojen, progesteron ve WT1 reseptörleri ve sağ kalım ile ilişkili çok fazla çalışma yapılmıştır. Shouzhen Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada 894 hasta değerlendirilmiştir. Östrojen ve progesteron pozitifliğinin daha iyi klinik yanıt ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Metastaz ve rekürrens ile ilişkileri ise saptanamamıştır.¹²⁷ Karen Chan ve ark.'nın 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında östrojen reseptörü ile sağ kalım ilişkisini gösteren çalışmaları mevcuttur.¹²⁸ Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak östrojen reseptör pozitifliği sonucuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,017). Östrojen Reseptör sonucu pozitif olan olguların sağkalım oranları, negatif olgulardan daha yüksektir.

Venöz/Lenfatik alan invazyonu (Lymphovascular Space Invasion) (LVSI), primer tümör içindeki lenfatik veya mikrovasküler drenaj sistemlerinin kapiller lümenleri içinde tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlanır.¹²⁹ Son zamanlarda endometriyal, servikal ve akciğer kanserleri başta olmak üzere birçok neoplazmın ilerlemesinde önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.¹³⁰⁻¹³¹ Bu kanser türlerinin her birinde, tümörlerde LVSI varlığı, hastalığın yayılma riskinin artması (özellikle nodal metastazlar), hastalığın tekrarlama olasılığının artması ve hayatta kalma süresinin azalması ile ilişkilidir. Over kanserinde, birkaç çalışma ayrıca LVSI'nin varlığının daha kötü sağ kalım ile bağlantılı olduğunu ileri sürmüştür.¹³²⁻¹³³ Ancak over kanserinde LVSI ile ilgili literatürler sınırlı olup bildirilen LVSI insidansı %17,5 ile %83,5 arasında geniş bir aralığı kapsamaktaydı.¹³⁴⁻¹³⁵ Ayrıca, endometriyal veya serviks kanserinden farklı olarak, over kanserli hastaların çoğunda ileri hastalık mevcuttur ancak LVSI, erken tümör yayılımının histopatolojik bir kanıtıdır. Bu nedenle, LVSI'nin over kanserinde prognostik bir faktör olup olmayacağı hala şüphelidir. Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak Venöz/Lenfatik damar invazyonu varlığına göre evreler, Peritoneal Kanser İndeksi, preoperatif Ca 125 ortalamaları ve düzeyleri,

preoperatif Ca 15-3 ortalamaları, preoperatif Ca 125/ preoperatif Ca 15-3, preoperatif Ca 125/ preoperatif Ca 19-9, preoperatif Ca 15-3/ preoperatif Ca 19-9 oranları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.



SONUÇ

Bu çalışmada olguların kısa süreli takipleri ve verilerin retrospektif olması limitasyonu olarak değerlendirilebilir. Yine olgu sayısının az olması da bir başka limitasyondur. Diğer yandan preoperatif rezektabilite, assit varlığı ve neoadjuvan kemoterapi ile ilişkili faktörlerin olması ilgi çekici bulgular arasındadır ve bildiğimiz kadarı ile literatürde ilk veridir. Bu nedenle over kanseri yönetiminde preoperatif değerlendirmede bu tarz pratik bulguların çalışılmasında başlatıcı olabilecek bir çalışmadır.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada over kanseri sağ kalımla prognostik faktörleri ortaya koymak amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ: Haziran 2018 Ağustos 2020 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde over tümörü nedeniyle opere edilen 71 hastanın klinik dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastaların dosyalarından uygulanan cerrahi prosedüre dair veriler, klinikopatolojik bulgular, genel ve hastalıksız dönem sağ kalım bilgileri incelendi.

BULGULAR: Neoadjuvan kemoterapi alan olgularda; preoperatif assit görülme oranı, preoperatif CA 125/CA 19-9 oranı artışı ve BRCA1 pozitif olma oranı daha yüksektir($p<0,05$). Lenf nodu metastazı olan olgularda; olgularda preoperatif assit görülme oranı, CA 125 düzeyi, CA 15-3 düzeyi ve ileri evre hastalık oranı daha fazladır($p<0,005$). Lenfovasküler alan invazyonu olan olgularda; ileri evre olasılığı, yüksek peritoneal kanser indeksi, preoperatif CA 125 düzeyi, CA 15-3 düzeyi, preoperatif CA 125/CA 15-3 oranı, preoperatif CA 125/CA 19-9 oranı, preoperatif CA 15-3/CA 19-9 oranı daha yüksektir($p<0,05$). Preoperatif assit olan olgularda WT1 pozitifliği görülme olasılığı, preoperatif yüksek CA 125, preoperatif yüksek CA 15-3, preoperatif yüksek CA 125/CA 15-3 oranı, preoperatif CA 125/CA 19-9 oranı, preoperatif yüksek CA 15-3/CA 19-9 oranı saptanmıştır($p<0,05$). Evre arttıkça preoperatif yüksek CA 125 düzeyi, yüksek CA 15-3, preoperatif yüksek CA 125/CA 15-3 oranı, preoperatif yüksek CA 125/CA 19-9 oranı, preoperatif yüksek CA 15-3/CA 19-9 oranı saptanmıştır($p<0,05$). Mortaliteyi etkileyen faktörlerde ise; ileri evre pozitif korele görülmüş iken östrojen reseptör pozitifliği oranı negatif korele görülmüştür($p<0,05$). İleri evre olgularda nüks olasılığı daha fazla idi($p<0,05$). Platin duyarlı olan olgularda ortalama hastalıksız sağ kalım daha iyi iken ortalama sağ kalım değişmemiştir.

Sonuç: Over kanseri sağ kalımında birçok prognostik faktör etkilidir. Özellikle preoperatif rezektabilite, assit varlığı ve neoadjuvan kemoterapi ile ilişkili faktörler bu konuda yapılacak çalışmalar açısından kayda değer niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Over Kanseri, Sağ Kalım, Prognostik Faktörler

OVARIAN CANCER SURVIVAL AND ASSOCIATED FACTORS

SUMMARY

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to reveal prognostic factors for ovarian cancer survival.

MATERIAL and METHODS: The clinical files of 71 patients who were operated for ovarian tumor in Tekirdağ Namık Kemal University Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between June 2018 and August 2020 were retrospectively analyzed. Data on the surgical procedure performed, clinicopathological findings, general and disease-free survival information were analyzed from the files of the patients who met the inclusion criteria.

RESULTS: In patients receiving neoadjuvant chemotherapy; preoperative ascites rate, increased preoperative CA 125/CA 19-9 rate and BRCA1 positive rate were higher ($p<0.05$). In cases with lymph node metastasis; Preoperative ascites rate, CA 125 level, CA 15-3 level and advanced disease rate were higher in cases ($p<0.005$). In cases with lymphovascular space invasion; probability of advanced stage, high peritoneal cancer index, preoperative CA 125 level, CA 15-3 level, preoperative CA 125/CA 15-3 ratio, preoperative CA 125/CA 19-9 ratio, preoperative CA 15-3/CA 19-9 rate is higher ($p<0.05$). Probability of WT1 positivity in cases with preoperative ascites, preoperative high CA 125, preoperative high CA 15-3, preoperative high CA 125/CA 15-3 rate, preoperative CA 125/CA 19-9 rate, preoperative high CA 15-3/CA 19-9 ratio was determined ($p<0.05$). As the stage increased, preoperative high CA 125 level, high CA 15-3, preoperative high CA 125/CA 15-3 ratio, preoperative high CA 125/CA 19-9 ratio, preoperative high CA 15-3/CA 19-9 ratio were found ($p<0.05$). In the factors affecting mortality; advanced stage was positively correlated, while the rate of estrogen receptor positivity was negatively correlated ($p<0.05$). The probability of recurrence was higher in advanced cases ($p<0.05$). While the mean disease-free survival was better in platinum-sensitive cases, the mean survival did not change.

Conclusion: Many prognostic factors are effective in ovarian cancer survival. Especially preoperative resectability, presence of ascites and factors associated with neoadjuvant chemotherapy are noteworthy for further studies on this subject.

Keywords: Ovarian Cancer, Survival, Prognostic Factors

KAYNAKLAR

1. Hubner KF, Mc Donald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Bounocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18-F] deoxyglucose (2-[18-F]FDG). *Gynecol Oncol* 1993;51:197-204.
2. Maiman M. Laparoscopic removal of the adnexal mass: the case for caution. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:370-379.
3. Osmers R. Sonographic evaluation of ovarian mass and its therapeutic implications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:217-222.
4. Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1498-1501.
5. Griffith CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1975 ; 42 : 101 – 4.
6. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era; a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1248 – 59.
7. Jeffrey T. Quirk, Nachimuthu Natarajan. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999 *Gynecologic Oncology*. May 2005;97(2):519–23.
8. Genç RH, Clement PB, Scully RE. Yumurtalık. İçinde: Sternberg SS, Antonioli DA, Mills SE, Carter D, Oberman HA, eds. *Tanısal Cerrahi Patoloji* . 2. baskı. New York, NY: Raven Press; 1994.
9. Han LY, Coleman RL. Ovarian cancer staging. *Oper Tech Gen Surg*. 2007;9(2):53-60. International Federation of Gynecology and Obstetrics. The new FIGO stage grouping for primary carcinoma of the ovary (1985). *Gynecol Oncol*. 1986;25:383-385.
10. 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. doi: 10.2147/IJWH.S197604. doi. [
11. Thigpen T, Brady M, Omura G, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer*. 1993;71(2 suppl):606-614.

12. Zuckerman S, Baker T. The development of the ovary and the process of oogenesis. In Zuckerman S, The Ovary 2nd ed, Acad Press, New York 1977, vol.1 ch; 2: 41–59. 39
13. Moore KL. Clinically oriented anatomy / Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. - 7 th ed. 2014, 382.
14. Robboy SJ, et al: Embryology of the female genital tract. In Kurman R (ed): Bleustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, SpringerVerlag, 2002, pp 3-31.
15. Şencan İ, Keskinılıç B. Türkiye kanser istatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2017.
16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68:394.
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancerbase No. 11 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed 14 July 2016.
18. Ferlay J, Bray F, Steliarova-Foucher E, et al. Cancer incidence in five continents, CI5plus. IARC CancerBase No. 9. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://ci5.iarc.fr>, accessed 14 July 2016.
19. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). Seer*Stat Database: Incidence-SEER 18 Regs Research Data+Hurricane Katrina impacted Louisiana Cases, Nov 2015 sub (2000–2013). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, April 2016.
20. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505. Epub 2012 Apr 23. PMID: 22529265; PMCID: PMC3646321.
21. Abraham, Jame; Allegra, Carmen J. Ovarian Cancer. *Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins;2001. p.191.

22. J. Stratton, P. Pharoah, S.K. Smith, et al. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer *Br J Obstet Gynaecol*, 105 (5) (1998), pp. 493-499
23. S. Jervis, H. Song, A. Lee, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants *J Med Genet*, 51 (2) (2014), pp. 108-113
24. K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum, 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*, 30 (21) (2012), pp. 2654-2663
25. J. Boyd Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know *Gynecol Oncol*, 88 (1 Pt 2) (2003), pp. S8-S10
26. H.T. Lynch, M.J. Casey, J. Lynch, et al. Genetics and ovarian carcinoma *Semin Oncol*, 25 (3) (1998), pp. 265-280
27. S.J. Ramus, H. Song, E. Dicks, et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer *J Natl Cancer Inst*, 107 (11) (2015), 10.1093/jnci/djv214
28. H. Song, E. Dicks, S.J. Ramus, et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population *J Clin Oncol*, 33 (26) (2015), pp. 2901-2907
29. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl 2:S111. 16.
30. T.T. Gong, Q.J. Wu, E. Vogtmann, et al. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies *Int J Cancer*, 132 (12) (2013), pp. 2894-2900
31. N. Wentzensen, E.M. Poole, B. Trabert, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium *J Clin Oncol*, 34 (24) (2016), pp. 2888-2898
32. Chen LM, Karlan BY. Early detection and risk reduction for familial gynecologic cancers. *Clin Obstet Gynecol*. 1998;41(1):200-214.
33. Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(1):42-46.

34. B. Armstrong, R. Doll Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices *Int J Cancer*, 15 (4) (1975), pp. 617-631
35. D. Rose, A. Boyar, E. Wynder International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon, and per capita food consumption *Cancer*, 58 (1986), pp. 2363-2371
36. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, V. Beral, K. Gaitskell, et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies *Lancet Oncol*, 13 (9) (2012), pp. 946-956
37. M.T. Faber, S.K. Kjaer, C. Dehlendorff, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies *Cancer Causes Control*, 24 (5) (2013), pp. 989-1004
38. V.W. Setiawan, H.P. Yang, M.C. Pike, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*, 31 (20) (2013), pp. 2607-2618
39. C. Westhoff, G. Gentile, J. Lee, et al. Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive-age women *Am J Epidemiol*, 144 (4) (1996), pp. 381-388
40. Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(1):42-46.
41. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(20):1534-1543.
42. Vo C, Carney ME. Ovarian cancer hormonal and environmental risk effect. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(4):687-700.
43. W. Sieh, S. Salvador, V. McGuire, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer subtypes *Int J Epidemiol*, 42 (2013), pp. 579-589
44. N. Wentzensen, E.M. Poole, B. Trabert, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium *J Clin Oncol*, 34 (24) (2016), pp. 2888-2898
45. A.C. Antoniou, M. Rookus, N. Andrieu, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the international BRCA1/2 carrier cohort study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18 (2) (2009), pp. 601-610

46. S.J. Jordan, C.M. Nagle, M.D. Coory, et al. Has the association between hysterectomy and ovarian cancer changed over time? A systematic review and meta-analysis *Eur J Cancer*, 49 (17) (2013), pp. 3638-3647
47. Young RH, Clement PB, Scully RE. The ovary. In: Sternberg SS, Antonioli DA, Mills SE, Carter D, Oberman HA, eds. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press; 1994.
48. Crum CP. The female genital tract In: Kumar V, Fausto N, Abbas AK, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Inc; 2005.
49. Centers for Disease Control and Prevention United States cancer statistics: 1999-2005 cancer incidence and mortality data U.S. Department of Health and Human Services. <http://www.cdc.gov/uscs>. Accessed February 26, 2009.
50. WHO: Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.
51. Herzog TJ: Recurrent ovarian cancer. *Am Assoc Cancer Res* 2004;10:7439-7449
52. Herzog TJ, Pothuri B: Ovarian cancer: a focus on management of recurrent disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2006;3:604-611.
53. Vang R, Shih I-M, Kurman RJ: Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009;16:267-282.
54. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al: Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496-504.
55. 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;363:1532-1543.
56. Geyer JT, López-García MA, Sánchez-Estevez C, Sarrió D, Moreno-Bueno G, Franceschetti I, et al: Pathogenetic pathways in ovarian endometrioid adenocarcinoma: a molecular study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1157-1163.
57. Bounous VE, Ferrero A, Fuso L, Ravarino N, Ceccaroni M, Menato G, et al: Endometriosis-associated ovarian cancer: a distinct clinical entity? *Anticancer Res* 2016;36:3445-3449.

58. Anglesio MS, Carey MS, Köbel M, Mackay H, Huntsman DG: Clear Cell Carcinoma of the Ovary. A report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, Vancouver, June 24th, 2010. *Gynecol Oncol* 2011;121:407-415.
59. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al: Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer* 2000;88:2584-2589.
60. McCluggage WG: My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol* 2008;61:152-163.
61. Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, Sato S, Suzuki S, Toyokuni S, et al: Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2015;28:111-117.
62. Ludwick C, Gilks CB, Miller D, Yaziji H, Clement PB: Aggressive behavior of stage I ovarian mucinous tumors lacking extensive infiltrative invasion: a report of four cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:205-217.
63. Garrett AP, Lee KR, Colitti CR, Muto MG, Berkowitz RS, Mok SC: K-ras mutation may be an early event in mucinous ovarian tumorigenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:244-251.
64. Hart WR: Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:4-25.
65. Ledermann JA: PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 1):i40-i44.
66. Mayr D, Hirschmann A, Löhrs U, Diebold J: KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol* 2006;103:883-887.
67. Boyd C, McCluggage WG: Low-grade ovarian serous neoplasms (low-grade serous carcinoma and serous borderline tumor) associated with high-grade serous carcinoma or undifferentiated carcinoma: report of a series of cases of an unusual phenomenon. *Am J Surg Pathol* 2012;36:368-375.
68. Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;247(1-2): 4-21.
69. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Buggio L, Bolis G, et al. The 'incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with Smith LH, Morris CR, Yasmeen S, Parikh-Patel A, Cress RD, Romano PS. *Ovarian*

- cancer: can we make the clinical diagnosis earlier?. *Cancer*. 2005;104(7):1398-1407.
implications for prevention. *Hum Reprod*. 2011;26(9): 2262-2273.
70. R.J. Kurman, R. Vang, J. Junge, et al. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis *Am J Surg Pathol*, 35 (2011), pp. 1605-1614
71. Betül Çelik, Tangül Bulut, Müjgan Yaz, Cem Sezer: Overin Müsinöz Tümörlerinde Yüzey ve Tuba Epiteli Değişiklikleri ile Patogenezinde Eksfoliasyon Teorisinin Değeri. *ODU Journal of Medicine* 2015;2(1): 1-6.
72. Wen J, Shi JL, Shen DH, Chen YX, Song QJ. Morphologic changes of fallopian tubal epithelium in ovarian serous tumors. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2012;41(7):433-437.
73. Zheng W, Fadare O. Fallopian tube as main source for ovarian and pelvic (non-endometrial) serous carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(3):182-186. Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. Ovarian Cancer. *Harrison's Manual of Oncology*. The McGraw-Hill Companies 2008. pp.485-502.
74. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Epitelyal Over Kanseri. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitabevi;2004. pp.932-944.
75. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, et al. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics* 2010; 30:903.
76. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstetrics and gynecology*, 2009. 113(4): p. 957
77. Partridge, E. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*, 2009. 113(4): p. 775.
78. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:124.
79. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681-90.
80. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group *BMJ* 2010; 341 doi:

81. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, et al. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1109.
82. Prat J, Olawaiye AB, Bermudez A, et al. Ovary, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.681.
83. Benedet JL, Bender H, Jones H III, Ngan HYS, Pecorelli S. FIGO staging classifications and the clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:209-62.
84. Vergote I, du Bois A, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013; 128:6.
85. Schwartz PE. What is the role of neoadjuvant chemotherapy in the management of ovarian cancer? *Oncology (Williston Park)* 2008; 22:1118.
86. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:2317.
87. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38:1222.
88. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:34.
89. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1682.
90. Stewart L, Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001418.
91. Mei L, Chen H, Wei DM, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD007414.
92. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, et al. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients
93. Griffiths CT, Fuller AF. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Surg Clin North Am* 1978; 58: 131–42
94. van Lindert ACM, Alsbach GPJ, Barents JW, et al. The role of the abdominal radical tumor reduction procedure (A.R.Tu.R.) in the treatment of ovarian cancer. In Heintz

- APM, Griffiths CT, Trimbos JB, eds. Surgery in Gynecologic Oncology. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1984: 275–87
95. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era; a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1248 – 59.
96. Barber HRK. Spread and treatment of advanced ovarian cancer. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1989: 3: 23–9
97. Ayhan, Durukan, Günalp, Gürkan, Önderoğlu, Yaralı ve ark. Malign Over Tümörleri. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 2. baskı*. Güneş Tıp Kitabevleri, 2008. pp.1277-1298.
98. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):624-31. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.038. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24607285.
99. Jacquet P, Sugarbaker PH: Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 49– 58.
100. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2000;83:1301–8.
101. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104:2807–16.
102. 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 Jul 20;30(21):2654-63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545. Epub 2012 Jun 18. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4180. PMID: 22711857; PMCID: PMC3413277.
103. Vergote, F. Amant, K. Leunen Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: what kind of evidence is needed to convince US gynaecological oncologists? *Gynecol. Oncol.*, 119 (2010), pp. 1-2
104. Sokolenko AP, Savonevich EL, Ivantsov AO, Raskin GA, Kuligina ES, Gorodnova TV, et al Rapid selection of BRCA1- proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *Cancer Lett*. 2017 Jul 1;397:127-132.

105. Glajzer J, Castillo-Tong DC, Richter R, Vergote I, Kulbe H, Vanderstichele A et al. impact of BRCA Mutation Status on Tumor Dissemination Pattern, Surgical Outcome and Patient Survival in Primary and Recurrent High-Grade Serous Ovarian Cancer: A Multicenter Retrospective Study by the Ovarian Cancer Therapy-Innovative Models Prolong Survival (OCTIPS) Consortium. *Ann Surg Oncol*. 2022 Sep 9. doi: 10.1245/s10434-022-12459-3. Epub ahead of print. PMID: 36085390.
106. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2000 Nov-Dec;20(6D):5195-8. PMID: 11326694.
107. Kawamura H, Honda M, Takano Y, Kinuta S, Kamiga T, Saji S, et al. Prognostic Role of Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 in Stage IV Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2022 Aug;42(8):3921-3928. doi: 10.21873/anticancerres.15886. PMID: 35896234.
108. Minlikeeva AN, Freudenheim JL, Cannioto RA, Szender JB, Eng KH, Modugno F; Ovarian Cancer Association Consortium. History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Causes & Control* 2017, 28(5), 469-486.
109. Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Busselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;70:98–111.
110. Garcia-Jimenez C, Garcia-Martinez JM, Chocarro-Calvo A, De la Vieja A. A new link between diabetes and cancer: enhanced WNT/ β -catenin signaling by high glucose. *J Mol Endocrinol*. 2013;52:R51–66.
111. Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:610–8.

- 112.S.M. Eisenkop, R.L. Friedman, H.J. Wang Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study *Gynecol Oncol*, 69 (1998), pp. 103-108
- 113.R.E. Bristow, R.S. Tomacruz, D.K. Armstrong, E.L. Trimble, F.J. Montz Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis *J Clin Oncol*, 20 (2002), pp. 1248-1259
114. Shen-Gunther J, Mannel RS. Ascites as a predictor of ovarian malignancy. *Gynecol Oncol*. 2002 Oct;87(1):77-83. doi: 10.1006/gyno.2002.6800. PMID: 12468346.
115. A. Sevinc, C. Camci, H.M. Turk, S. Buyukberber How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma *Oncology*, 65 (2003), pp. 1-6,
116. Prat J, Olawaiye AB, Bermudez A, et al. Ovary, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.681.
117. Bottoni P, Scatena R. The role of CA 125 as tumor marker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:229–44. doi: 10.1007/978-94017-7215-0_14. doi.
118. Yang WL, Lu Z, Bast RC. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17:577–91. doi: 10.1080/14737159.2017. doi.
119. Sundar S, Neal RD, Kehoe S. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ*. 2015;351:h4443. doi: 10.1136/bmj.h4443. doi.
120. Merlo S, Besic N, Drmotić E, Kovacević N. Preoperative serum CA-125 level as a predictor for the extent of cytoreduction in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Radiol Oncol*. 2021 Aug 10;55(3):341-346. doi: 10.2478/raon-2021-0013. PMID: 33675192; PMCID: PMC8366730.
121. Dolscheid-Pommerich RC, Keyver-Paik M, Hecking T, Kuhn W, Hartmann G, Stoffel-Wagner B, et al. Clinical performance of LOCI™-based tumor marker assays for tumor markers CA 15-3, CA 125, CEA, CA 19-9 and AFP in gynecological cancers. *Tumour Biol*. 2017 Oct;39(10):1010428317730246. doi: 10.1177/1010428317730246. PMID: 29034816.
122. Lu J, Gu Y, Li Q, Zhong H, Wang X, Zheng Z, et al. Wilms' tumor 1 (WT1) as a prognosis factor in gynecological cancers: A meta-analysis. *Medicine* 2018; 97(28).

123. Zarychta E, Lepinay K, Szubert S, Jozwicki J, Misiak J, Brozyna A, et al. Wilms' tumor 1 antigen immunoreactivity in epithelial ovarian cancer—diagnostic and prognostic value. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2020, 58(3), 198-207.
124. Taşkın S, Gümüş Y, Kiremitçi S, Kahraman K, Sertçelik A, Ortaç F. Malignant peritoneal mesothelioma presented as peritoneal adenocarcinoma or primary ovarian cancer: case series and review of the clinical and immunohistochemical features. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(5):472-8. Epub 2012 May 23. PMID: 22808303; PMCID: PMC3396062.
125. Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Pfisterer J, et al. A. Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *European Journal of Cancer* 2016, 66; 114-124.
126. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2006, 95,;S161-S192.
127. Chen S, Dai X, Gao Y, Shen F, Ding J, Chen Q. The positivity of estrogen receptor and progesterone receptor may not be associated with metastasis and recurrence in epithelial ovarian cancer. *Scientific reports* 2017, 7(1); 1-7.
128. Chan KK, Siu MK, Jiang YX, Wang JJ, Wang Y, Leung TH, et al. Differential expression of estrogen receptor subtypes and variants in ovarian cancer: effects on cell invasion, proliferation and prognosis. *BMC cancer* 2017, 17(1), 1-11.
129. Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H. et al. A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer.* 2000;88:2578–2583.
130. Zaorsky NG, Patil N, Freedman GM, Tuluc M. Differentiating lymphovascular invasion from retraction artifact on histological specimen of breast carcinoma and their implications on prognosis. *J Breast Cancer.* 2012;15:478–480.
131. Song S, Song C, Kim HJ. et al. 20 year experience of postoperative radiotherapy in IB-IIA cervical cancer patients with intermediate risk factors: impact of treatment period and concurrent chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2012;124:63–67.
132. O'Hanlan KA, Kargas S, Schreiber M. et al. Ovarian carcinoma metastases to gastrointestinal tract appear to spread like colon carcinoma: implications for surgical resection. *Gynecol Oncol.* 1995;59:200–206.

133. Matsuo K, Sheridan TB, Mabuchi S. et al. Estrogen receptor expression and increased risk of lymphovascular space invasion in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;133:473–479.
134. Matsuo K, Sheridan TB, Yoshino K. et al. Significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *Cancer Med Oct.* 2012;1:156–164.
135. Matsuo K, Sheridan TB, Mabuchi S. et al. Estrogen receptor expression and increased risk of lymphovascular space invasion in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;133:473–479.



EKLER

EK.1 ETİK KURUL ONAY FORMU



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Yumurtalık Kanseriinde Sağkalım ve İlişkili Faktörler			
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Mehmetbaki Şentürk / TNKÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	27.09.2022			
	Araştırma Protokol Numarası	2022.157.09.04			
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:	
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	810 ₺			
Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.				

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili	Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: P

İmza: