



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN OVER KANSERİ
HASTALARINDA CA 125 DÜZEYİ VE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLERİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ROLÜ**

Dr. Şehnaz KAYA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2022



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN OVER KANSERİ
HASTALARINDA CA 125 DÜZEYİ VE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLERİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ROLÜ**

Dr. Şehnaz KAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Sinan KOCA

İSTANBUL
Eylül, 2022

İmza Sayfası

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Şehnaz Kaya'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Neoadjuvan Kemoterapi Alan Over Kanseri Hastalarında CA-125 Düzeyi ve İnflamatuvar Belirteçlerin Prognostik ve Prediktif Rolü" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez

Dr. Öğr. Üyesi. Sinan KOCA

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Danışmanı:

.....

Üyeler:

Doç. Dr. Gülşah ŞAŞAK KUZGUN

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

.....

Dr. Öğr. Üyesi Abdilkerim Oyman

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

.....

Tez Savunma Tarihi: 14/9/2022

Yazar Bildirimi

“Neoadjuvan Kemoterapi Alan Over Kanseri Hastalarında CA 125 Düzeyi ve İnflamatuvar Belirteçlerin Prognostik ve Prediktif Rolü” isimli tez çalışmasında Dr. Şehnaz KAYA;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2022

Dr. Şehnaz KAYA

İmza: _____

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Şehnaz KAYA



Uzmanlık sürecinde her bakımdan örnek aldığım, bilgilerinden ve yaşam tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a; bana onkolojiyi sevdiren, engin bilgi birikimi ve duruşu ile örnek bir bilim insanı olan hocam Prof. Dr. Mahmut Gümüş'e;

Tez çalışmamın danışmanlığı süresince fikirleri ile beni yönlendiren ve tüm süreçte desteklerini esirgemeyen yardımsever hocam Dr. Öğr. Üyesi. Sinan Koca 'ya;

Hem mecburi hizmette birlikte çalışma şansına eriştiğim hem de asistanlık sürecimde üzerimde çok emeği olan, tez sürecimde koşulsuz desteğini her an hissettiğim, hekimliğini örnek aldığım değerli büyüğüm Uzm. Dr. İlker Nihat Ökten'e;

Eğitim sürecimin her aşamasında üzerimde büyük emeği olan ve bana yol gösteren, öğrencisi olmaktan her zaman mutluluk duyduğum Göztepe İç Hastalıkları Kliniği'ndeki tüm kıymetli hocalarıma; birlikte çalışma fırsatı bulduğum başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma; asistanlığım süresince her yolu birlikte yürüdüğüm, birlikte öğrendiğim, birlikte güldüğüm, bu sürecin en önemli kazanımı olan biricik dostum Dr. Esennur Holoğlu'na ve güler yüzüyle dokunduğu her şeye güzellik katan değerli dostum Dr. Sümeyye Görüşük'e; Can dostum, hayatımdaki yeri eşsiz olan, güzel kalpli arkadaşım Cansu Çamur'a;

Beni karşılıksız sevgi ile yetiştiren ve bugünlere gelişimin mimarı olan, en değerli varlığım canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şehnaz KAYA

Özet

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN OVER KANSERİ HASTALARINDA CA-125 DÜZEYİ VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ROLÜ

Amaç: Bu çalışmanın amacı nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, prognostik nütriaksiyon indeksi ve CA-125 düzeyi parametrelerinin over kanserinde sağ kalım süreleri üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Araştırmaya, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2014 yılı kasım ayı ile 2022 yılı mayıs ayları arasında over kanseri tanısı ile takip edilmiş 18 yaş üzeri, neoadjuvan tedavi almış 106 hasta dahil edilmiştir. Yaşı 18'den küçük olan, takip sürecini tamamlamayan, neoadjuvan tedavi almamış olan ve aktif enfeksiyonu olan over kanseri hastaları araştırmaya dahil edilmemiştir. Verilerin analizi SPSS 25 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nitel değişkenlerin sağ kalım bakımından değerlendirilmesi Kaplan-Meier log-rank testi ile gerçekleştirilmiştir. Anlamli olduğu tespit edilen nitel değişkenlerle uygun nicel değişkenlerin sağ kalım üzerine etkilerinin tespit edilmesi için Cox regresyonu kullanılmıştır. Araştırmada tip I hata oranı 0,05 olarak alınmıştır.

Bulgular: Menopoz durumu, NACT çeşidi, NACT patolojik yanıt durumu, patolojik yanıt kategorisi, NACT radyolojik yanıt durumu, NACT marker yanıt durumu, operasyon geçirme durumu, adjuvan KT durumu, platin duyarlılığı, progresyon durumu değişkenlerinin ikili karşılaştırmalar sonucunda sağ kalım süreleri bakımından anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Sağ kalımı etkileyen faktörlerin nihai değerlendirmesi Cox regresyon ile gerçekleştirilmiştir. Cox regresyon sonucunda; platin duyarlılığı olmasının 3,05 kat koruyucu faktör, NACT sonrası CA-125 değişim oranındaki 1 birimlik artışın (düşme oranındaki 1 birimlik azalmanın) 1,033 kat risk faktörü ve MLR değerindeki 1 birimlik artışın 9,961 kat risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Patolojik yanıt durumları bakımından gerçekleştirilen karşılaştırmalar sonucunda; başlangıç CA-125 değerleri daha yüksek, NACT sonrası CA-125, post-op CA-125, NACT sonrası CA-125 değişim oranı

ve adjuvan sonrası CA-125 değerleri daha düşük olan hastalar ile optimal sitoredüksiyon cerrahisi uygulanan hastalarda daha sık patolojik yanıt görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışma ile platin duyarlılığı, NACT sonrası CA-125 değişim oranı ve MLR değerlerinin sağkalımın bağımsız prognostik faktörleri olduğu ortaya konulmuştur. Bunun yanı sıra optimal cerrahi ve CA-125 değerlerinin patolojik yanıt prediksyonunda önemi olduğu düşünülmektedir. Çalışma, tek merkezli ve retrospektif olması sebebiyle kısıtlı bir örneklem çerçevesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, örneklemin daha geniş olduğu çok merkezli prospektif çalışmaların yapılmasında fayda görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Over kanserleri, CA-125, inflamasyon, patolojik yanıt

Abstract

THE PROGNOSTIC AND PREDICTIVE ROLE OF INFLAMMATORY MARKERS AND CA 125 LEVEL IN NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY RECEIVED OVARIAN CANCER PATIENTS

Aim: The aim of this study is to investigate prognostic and predictive value of the parameters of neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, prognostic nutritional index and CA-125 level in ovarian cancer patients who receiving neoadjuvant chemotherapy .

Method: The study included 106 patients over the age of 18 who received neoadjuvant treatment and were followed up with a diagnosis of ovarian cancer at the Medical Oncology Clinic of Istanbul Medeniyet University, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between November 2014 and May 2022. Ovarian cancer patients who were younger than 18 years of age, did not complete the follow-up period, did not receive neoadjuvant treatment and had active infection were not included in the study. Data analysis was performed using SPSS 25 package program. The evaluation of qualitative variables in terms of survival was performed with the Kaplan-Meier log-rank test. Cox regression was used to determine the effects of qualitative variables and appropriate quantitative variables on survival. Type I error rate was taken as 0.05 in the study.

Results: Menopause status, NACT type, NACT pathologic response status, pathologic response category, NACT radiologic response status, NACT marker response status, operation status, adjuvant CT status, platinum sensitivity, progression status variables were found to be significant in terms of survival times as a result of pairwise comparisons. The final evaluation of the factors affecting survival was performed with Cox regression. As a result of Cox regression, it was determined that platinum sensitivity was a 3.05-fold protective factor, 1 unit increase in CA-125 change rate after NACT was a 1.033-fold risk factor and 1 unit increase in MLR value was a 9.961-fold risk factor. As a result of the comparisons made in terms of pathologic response status, it was determined that pathologic response was observed more frequently in patients with higher baseline CA-125 values, lower post-NACT CA-125, post-op CA-125, post-

NACT CA-125 change rate and post-adjuvant CA-125 values and in patients who underwent optimal cytoreduction surgery.

CONCLUSION: This study demonstrated that Platinum sensitivity, CA-125 change rate after NACT and MLR values are independent prognostic factors of survival. In addition, optimal surgery and CA-125 values are thought to be important in predicting pathologic response. The study was conducted with a limited sampling frame due to its single-center and retrospective nature. Therefore, it is beneficial to conduct multicenter prospective studies with a larger sample size.

Keywords: Ovarian cancers, CA-125, inflammation, pathologic response



Tablo Listesi	xii
Şekil Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 OVER KANSERİ.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Risk faktörleri.....	7
2.1.3. Koruyucu faktörler	8
2.1.4. Over Kanseri Etiyopatogenezi.....	8
2.1.4.1. İki Yol Teorisi	8
2.1.4.2. Aralıksız Ovulasyon Teorisi	9
2.1.4.3. Gonadotropin Stimülasyonu.....	10
2.1.4.4. Tubal inflamasyon.....	10
2.1.4.5. Aralıksız Menstrüasyon	11
2.1.4.6. Sürekli Retrograd Kanama	11
2.1.5. Over Kanseri Tarama	12
2.1.5.1. Tarama testleri.....	13
2.1.5.1.1. Biyobelirteçler	14
2.1.5.1.2. Kanseri Antijen-125 (CA-125).....	14
2.1.5.1.3. HE4 (Human Epididim Secretory Protein 4)	16
2.1.5.1.4. Pelvik Muayene	17
2.1.5.1.5. Ultrason ile Görüntüleme	17
2.1.5.1.6. MMT (Multimodal Test)	18
2.1.6. Anamnez.....	18
2.1.7. Fizik Muayene ve Pelvik Görüntüleme.....	18
2.1.8. Over Kanseri Semptom ve Bulgular	19
2.1.9. Evreleme.....	20
2.1.10. Over Tümörleri Sınıflaması	21
2.1.11. Prognostik Faktörler	24

2.1.12. Tedavi.....	25
2.2 OVER KANSERİ VE İNFLAMASYON	26
2.2.1. İnflamatuar Belirteçler.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....	31
3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	31
3.3 ÇALIŞMA TASARIMI	31
3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
Kaynaklar	50
Etik Kurul Onay Formu.....	60

Tablo Listesi

2.1:	Yıllara Göre Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kansere Türünün İnsidansı, (100.000 Nüfusta, Dünya Standart Nüfusu)	7
2.2:	CA-125'i Yükselten Bazı Durumlar	15
2.3:	FIGO 2014 Evreleme Sistemi.....	21
2.4:	Primer Over Tümörlerinin Sınıflaması	22
2.5:	Yaşa Göre Yeni Vaka Dağılımı.....	24
4.1:	Nitel Değişkenler İçin Tanımlayıcı İstatistikler	33
4.2:	Nicel Değişkenler İçin Tanımlayıcı İstatistikler	35
4.3:	Sağkalım analizleri	36
4.4:	Sağ Kalım Cox Regresyon Sonuçları (NLR İçeren Model)	38
4.5:	Sağkalım Cox Regresyon Analiz Sonuçları (PLR İçeren Model)	39
4.6:	Sağkalımı Etkileyen Faktörler (MLR İçeren Model-Cox Regresyon Analizi Sonuçları)	40
4.7:	Yanıt İle Nicel Değişkenlerin Karşılaştırılması.....	41
4.8:	Yanıt İle Nitel Değişkenlerin Karşılaştırılması	42
4.9:	Yanıt İle Nitel Değişkenlerin Karşılaştırılması	43
4.10:	Sağ Kalım İçin NACT Sonrası CA-125 Değerlerindeki Değişim Değerlerinin ROC Analizi İle İncelenmesi	44

Şekil Listesi

2.1:	Dünya Genelindeki Over Kanseri Vakalarının Yaşa Göre Standardize Edilmiş (YSH) İnsidans Hızları.....	5
2.2:	Dünya Genelindeki Over Kanseri Vakalarının Yaşa Göre Standardize Edilmiş (YSH) Mortalite Oranları	6
2.3:	Karsinogenez	12
2.4:	Tanı Anında FIGO Evre Dağılımı.....	20
2.5:	Tümör Mikroçevresi.....	28
2.6:	İnflamasyon Kanseri İlişkisi.....	28

ACOG	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
AFP.....	Alfa fetö protein
AJCC	Amerika Birleşik Kanseri Komitesi
AMH	Anti Müllerian hormon
AUC	Eğri altında kalan alan
BHCG	İnsan koryonik gonadotropin B
BRCA.....	Meme kanseri geni
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA-125.....	Kanser Antijen 125
CA15.3	Kanser antijen 15.3
CA19.9	Kanser antijen 19.9
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CFTR	Kistik Fibrozis Transmembran Regulator
COX2.....	Siklooksijenaz-2
CRP	C reaktif Protein
DNA.....	Deoksiribonükleik Asit
EOK.....	Epitelyal over kanseri
FDG.....	Florodeoksiglukoz
FIGO.....	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GHT	Germ hücreli tümörler
GIST	Gastrointestinal stromal tümör
HE4	İnsan epididim sekretuar proteini 4
HGSC	Yüksek dereceli seröz karsinom
HIF1- α	Hipoksiyle indüklenebilir faktör-1 α
HIPEC.....	İntraperitoneal sıcak kemoterapi
HNPCC	Hereditör nonpolipozis kol
HRT	Hormon replasman tedavisi
IL.....	İnterlökin
KT.....	Kemoterapi
LDH.....	Laktat dehidrogenaz
LGSC	Düşük dereceli seröz karsinom
LH.....	Luteinizan hormon
MLR.....	Monosit lenfosit oranı
MMP	Matrix Metalloproteinaz

MMR.....	Mismatch repair
MMT	Multimodal Test
MRI.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NACT	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN.....	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NFAT	Aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü
NF- κ B.....	Nükleer faktör kappa beta
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
NK	Doğal öldürücü
NLR	Nötrofil lenfosit oranı
NOCEDP	Ulusal Over Kanseri Erken Teşhis Programı
NOS	Nonspesifik tip
NOS	Nitrik oksit sentaz-2
OKS	Oral kontraseptifler
O-RADS	Over Adneks Raporlama ve Bilgi Sistemi
OYE	Over yüzey epiteli
PARP.....	Poli ADP Riboz Polimeraz
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLCO	Kolorektal ve Over Kanseri Tarama Çalışması
PLR.....	Trombosit lenfosit oranı
PNI.....	Prognostik nutrisyonel indeks
RNA	Ribonükleik Asit
ROC.....	Alıcı işletim karakteristiği
ROMA.....	Malignite Riski Algoritması
RrSO.....	Risk azaltıcı salpingooferektomi
RSO	Rölatif sağkalım oranı
STAT3.....	Sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon 3
TAM	Tümör ilişkili makrofaj
TGF	Tümör büyüme faktörü
THSM	Türk Halk Sağlığı Müdürlüğü
TNF.....	Tümör Nekrozis Faktör
TNM.....	Tümör, Nod, Metastaz
TVUS	Transvajinal ultrason

Kısaltmalar

UKCTOCS.....	Birleşik Krallık Over Kanseri Tarama Çalışması İşbirliği
USG.....	Ultrason
VEGF.....	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü
YSH	Yaşa göre standardize edilmiş hız



GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanserleri dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın görülen sekizinci kanserdir, jinekolojik kanserler arasında mortalite oranı en yüksek olanıdır. Her yıl ortalama 314 bin kadın over kanseri tanısı almakta 207 bin hasta bu sebepten hayatını kaybetmektedir. Ortalama tanı yaşı 63'tür ve genellikle postmenopozal dönemde tanı konulur. Bir kadının hayatı boyunca over kanserine yakalanma ihtimali %1,3 olarak hesaplanmıştır. 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %49 olarak tahmin edilmektedir. Sağkalım oranı hastalığın evresine bağlı olarak değişmektedir, evre I için %93, evre II için %68, evre III için %27, evre IV için %13,4 olarak hesaplanmıştır (1-3).

Over kanserlerinin risk faktörleri aile öyküsü (herediter over kanserleri, BRCA mutasyonları) erken menarş, geç menopoz, nulliparite, endometriozis, meme kanseri anamnezi, menopoz sonrası hormon replasman tedavisi (HRT), infertilite tedavisi, obezite, pelvik inflamatuvar hastalık, uzun boy ve müsinöz kanserler için sigara risk faktörleri arasında sayılabilir. Ayrıca yaşa bağlı olarak risk artar (4, 5). Gebelik, emzirme ve OKS kullanımı over kanseri riskini azaltan faktörlerdir (6).

Over kanserleri histolojik olarak çöломik epitelden ve ekstraembriyonik katmanlardan köken alır. Fallop tüpü ve peritonun seröz kanserlerinin histolojik yapılarının ve kliniklerinin benzer olması sebebiyle aynı şekilde evrenmekte ve tedavi edilmektedirler. Evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır, AJCC ve FIGO sınıflamaları kullanılmaktadır.

Etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Başlarda epitelyal over kanserlerinin over epiteli kaynaklı olduğu düşünülerek aralıksız ovulasyon teorisi ve gonadotropin teorisi ortaya atılmış, tekrarlayan ovulatuvar siklusların ve bazı hormonal değişimlerin over epiteline malign

transformasyona sebep olabileceği düşünülmüştür. Sonraki yıllarda başlangıç noktasının fallop tüpleri olduğu tubal inflamasyonun ve retrograd kanamanın fallop tüplerinde meydana getirdiği kronik inflamasyona sekonder hücre hasarının karsinogenezi başlatabileceği teorisi ortaya atılmıştır (7). Son yıllarda moleküler kanıtlar, over kanserinin hem aşamalı bir mutasyon süreci (düşük derece, tip I) hem de tanımlanabilir bir öncü lezyon olmadan hızlı metastaza yol açan yüksek genetik kararsızlığa sahip ayrı bir yol (yüksek derece, tip II) vasıtasıyla ilerleyebileceğini düşündürmektedir. Tip I tümörler genellikle tanı anında overe sınırlanmış ve indolen seyirlidir; düşük dereceli seröz, müsinöz, endometrioid, brenner ve berrak hücreli tümörlerdir. Tip II tümörler ise agresif seyretmektedir; yüksek dereceli seröz, malign mixt müllerian tümörler ve karsinosarkomlar bu gruba dahil edilmektedir (8). Over kanseri alt tiplerinin histopatolojileri, moleküler biyolojileri ve immünohistokimyasal parametreleri, patogenezleri ve prognozlarının birbirinden farklı olması heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir (9). Epitel hücresi, germ hücresi, mezenkimal ve stromal hücreler gibi kökenleri bulunmaktadır. Ortalama %90'ı epitelden köken almaktadır. Germ hücreli tümörler (GHT) ikinci sırada yer alır ve genç kadınlar arasında en sık rastlanan gruptur.

Over kanseri mortal seyretmesine rağmen henüz standardize edilmiş bir tarama testi bulunmamaktadır, hastalar risk sınıflamasına göre ayrılarak ileri inceleme yapılmaktadır. Yüksek riskli hastalar CA-125 ve transvajinal ultrason (TV-US) kullanılarak yapılan tarama testleri ve genetik testler ile taranmaktadır, bu hasta grubuna mortaliteyi azalttığı ispatlanmış tek seçenek olan oopöretistik salpenjektomi önerilmektedir (10). Standart riskli gruplara ise rutin tarama mortalite avantajı sağlamadığından önerilmemektedir. CA-125'in tarama dışında tanı, tedavi yanıtını değerlendirmede ve tedavi sonrası nüks tespitinde kullanımı mevcuttur.

Kronik inflamasyonun karsinogenezi başlattığı ve tüm kanserlerin %25'inin bu inflamasyonun yarattığı genetik hasardan köken aldığı düşünülmektedir (11). Varolan tümörlerin anjiogenezi ve metastazını kolaylaştıran; tümör mikroçevresindeki pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar dengelerin bozulması, tümör etrafına nötrofil makrofaj göçü, sitokinlerin salınımı ile trombositlerin sayıca artması ve nötrofil ve makrofajların aktive lenfositler

baskılaması gibi durumlardır. İmmün sistemin down regüle olmasıyla tümör büyümesi ve ilerlemesi kolaylaşması sonucunda kanda inflamatuvar belirteçlerin kanserler için prognostik önemi olduğu düşünülmektedir (12). Kan tetkiklerinde nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit ve prognostik nütrisyon indeksi gibi parametrelerle çeşitli modeller oluşturulmakta, bunların kanserler ile aralarındaki ilişki araştırılmaktadır.

Bu araştırma ile neoadjuvan tedavi almış hastaların tedavi sonrası CA-125 düşme oranı ve tedavi öncesi serum inflamatuvar belirteçlerinin matematiksel oranları olan Nötrofil/Lenfosit, Monosit/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit, Prognostik Nütrisyon İndeksi (PNI) analizlerini yaparak bunların prognostik ve prediktif değerlerini bulmayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

2.1 OVER KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

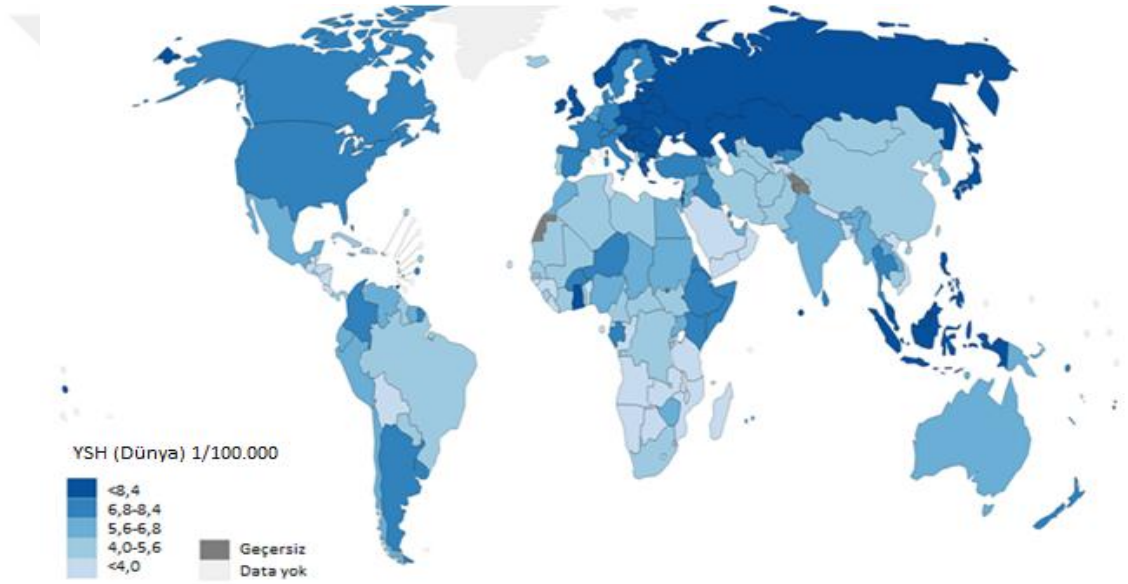
Over kanseri GLOBOCAN verilerine göre dünya genelinde yıllık ortalama 314 bin vaka ve 207 bin ölüm ile en mortal seyreden jinekolojik malignitedir. Kadın cinsiyetteki genel mortalite oranında ise akciğer, meme, kolon ve pankreas kanserlerinden sonra beşinci sırada yer alır. Genel kanser insidansında sekizinci sıradadır. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde üçüncü en yaygın jinekolojik malignitedir, gelişmiş ülkelerde ise ikinci sıradadır.

Bir kadının yaşamının herhangi bir döneminde tanı alma ihtimali %1,3 olarak hesaplanmıştır. Genellikle postmenopozal dönemde 50-70 yaşları arasında tanı konulur. Ortalama tanı konulan yaş 63'tür ve son 20 yılda ortalama tanı yaşı giderek düşmektedir. 5 yıllık sağkalım tanı anındaki evreye bağlıdır, evre I için %93 evre II için %68 evre III için %27 ve evre IV için %13,4 olarak hesaplanmıştır. Görüntüleme yöntemlerinde cerrahi tekniklerde, kemoterapi rejimlerinde son yıllarda kaydedilen belirgin ilerlemeye rağmen 5 yıllık sağkalım oranları 1975-1977 yılları arasında %36, 1987-1989 yılları arasında %38 iken 2004- 2010 yılları arasında ancak %45'e kadar yükselebilmektedir (2, 3, 13).

ABD'de 5 yıllık rölatif sağkalım oranı %49 olarak tahmin edilmektedir. Over kanseri vakalarının yalnızca yaklaşık %16'sı erken evrede teşhis edilir ve bu evrede 5 yıllık RSO ortalama %92'dir. Vakaların %60'ı ise 5 yıllık RSO %30 olduğu metastatik evrede tanı alır. Yeni over kanseri vakalarının yaşa göre

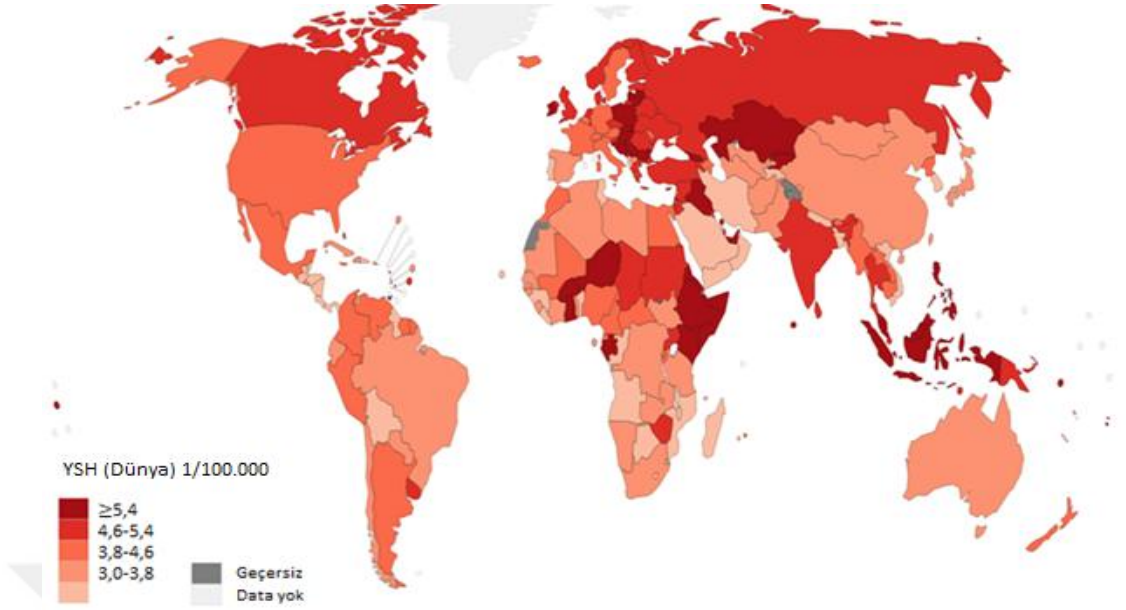
düzeltilmiş oranları, istatistiksel analiz modellerine dayalı olarak azalma eğilimindedir. Over kanseri insidans oranı 1990'dan 2010'ların ortalarına kadar yılda %1 ile %2 oranında azalmıştır buna karşın 2014'ten 2018'e kadar yılda yaklaşık %3'e hızlanmıştır. İnsidans trendinde pozitif değişimin nedenleri tam olarak bilinmese de son yarım yüzyılda OKS kullanımının artması HRT kullanımının azalması muhtemelen katkıda bulunmuştur (14-16).

WHO tarafından GLOBOCAN 2020 verileri ile oluşturulmuş dünya genelindeki over kanseri vakalarının yaşa göre standardize edilmiş (YSH) insidans ve mortalite oranları şekil 2.1 ve şekil 2.2'de gösterilmiştir (17).



Şekil 2.1: Dünya Genelindeki Over Kanseri Vakalarının Yaşa Göre Standardize Edilmiş (YSH) İnsidans Hızları

Şekil 2.1'e göre dünya genelinde en yüksek insidans Orta ve Batı Avrupa bölgesindeki ülkelerindedir (YSH:10,7), bunu Polinezya bölgesindeki ülkeler izlemektedir (YSH: 8,4). En düşük insidans ise Karayipler (YSH: 4,6) ve Orta Afrika (YSH: 4,4) bölgesindedir (17).



Şekil 2.2: Dünya Genelindeki Over Kanseri Vakalarının Yaşa Göre Standardize Edilmiş (YSH) Mortalite Oranları

Şekil 2.2'ye göre dünya genelinde en yüksek mortalite oranı Mikronezya (YSH: 7,3) ve Polinezya (YSH: 6,6) bölgelerinde, en düşük oran ise Doğu Asya (YSH:3,3) ve Karayip (YSH:3,2) bölgelerindedir (17).

Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmaları yürüten Türk Halk Sağlığı Kurumu istatistiklerine göre over kanserinin yaşa göre standardize edilmiş hızı dünya ortalaması ile benzer olarak 100 bin kişide 6,3 olarak sonuçlanmıştır. 2017'deki verilere göre ülkemizde yılda ortalama 4 bin kadın tanı almaktadır ve buna bağlı 2700 kadın hayatını kaybetmektedir. 5 yıllık prevalans 11.200'dür (18). GLOBOCAN 2020 sonuçlarına göre kadınlarda yedinci en sık görülen kanserdir ve yılda 4059 over kanseri görülür. THSM verilerine göre kadınlarda en sık görülen 10 kanser tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Yıllara Göre Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı, (100.000 Nüfusta, Dünya Standart Nüfusu)

	2002	2013	2014	2015	2016	2017
Meme	31,9	45,9	43,0	43,8	45,6	47,7
Tiroid	3,5	21,3	20,7	21,7	22,9	22,6
Kolorektal	9,3	15,3	13,8	14,4	14,2	14,7
Trakea, Akciğer, Bronş	5,2	10,0	8,7	9,0	9,8	11,1
Uterus Korpusu	4,3	9,9	9,8	10,0	10,5	10,7
Mide	6,0	7,1	6,5	6,3	6,6	6,4
Over	5,9	7,0	6,1	6,4	6,4	6,3
Non-Hodgkin Lenfoma	1,2	5,3	5,0	4,9	5,1	4,8
Uterus Serviksi	3,9	4,6	4,0	4,5	4,3	4,3
Beyin, Diğer Sinir Sistemi	3,8	4,7	4,1	4,1	4,0	4,2

2.1.2. Risk faktörleri

Aile öyküsü over kanseri için en güçlü risk faktörüdür, vakaların %10-20 arası herediterdir ve ortalama 10 yıl daha erken tanı alırlar (19). Birinci derece yakınlarında over kanseri öyküsü olması meme ve over kanser riskini artırır. Mutasyonu mevcut kadınlarda over kanserine yakalanma açısından yaşam boyu kümülatif risk BRCA1 için %39-%44 arasında; BRCA2 için %11-%17 arasındadır. BRCA1 ve BRCA2 mutant varyantları otozomal dominant bir şekilde kalıtılır ve toplumdaki prevalansı 1/400-1/800 arasında değişir, fakat Aşkenazi Yahudisi kadınlarda bu oran 1/40'a kadar yükselebilir (4).

Herediter over kanserinin üç klinik prezentasyonu;

- Bölgeye özgü over kanseri,
- Meme ve over kanseri sendromu
- Herediter nonpolipozis koli (HNPCC; Lynch II) sendromudur.

İlk iki grup, BRCA1 ve BRCA2 tümör supresör genlerdeki germline mutasyonları ile ilişkilendirilirken, üçüncü grup olan HNPCC, başta hMLH1 ve hMSH2 gibi DNA mismatch repair (MMR) genlerindeki germline mutasyonları ile ilişkilidir (20). BRCA1 ve BRCA2 tümör supresör genlerdir ve bu genlerde meydana gelen germline mutasyonlar DNA tamir mekanizmasında bozukluk sebebiyle genetik instabiliteye sebep olur. Bu

durum ise hücreleri daha yüksek malign potansiyelli değişim yönünde etkiler. Ayrıca PALB2, BRIP1, BARD1, RAD51C ve RAD51D gen mutasyonuna sahip kişilerde over kanseri görülme riskinin normal popülasyona göre 5 ile 12 kat arasında artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (21).

Erken menarş, geç menopoz, nulliparite, endometriozis, meme kanseri anamnezi, menopoz sonrası hormon replasman tedavisi (HRT), infertilite tedavisi, obezite, uzun boy ve müsinöz kanserler için sigara risk faktörleri arasında sayılabilir. Yaşa bağlı olarak risk artar (5). Perineal pudra maruziyetinin over malignitelerinde rolü olduğu meta analizler de mevcuttur, ayrıca pelvik radyasyon almış olmak ve pelvik inflamatuvar hastalığın risk faktörü olduğu çalışmalar yayınlanmıştır (22-24).

2.1.3. Koruyucu faktörler

Gebeliğin over kanseri riskini azalttığı uzun süredir yapılan yayınlarda görülmekte olup riskin azalma oranı nullipar kadınlarla karşılaştırıldığında ilk gebelik için 28%, ikinci gebelik için 43%, ve üçüncü gebelik için 54% oranındadır (6). Emzirme over kanseri riskini azaltır, emzirilen süredeki her 5 aylık artış over kanserine yakalanma oranı %8 düşürür. OKS ilaçları 10 yıl ve daha uzun süre kullanmak riski %50 düşürür. Bu pozitif etki OKS'leri bıraktıktan sonra da devam eder. Tubal ligasyon %13 ile %34 arasında riski azaltır. Salpenjektomi tek başına veya kombine yapıldığında riski azaltırken, tek başına histerektominin son yıllarda nötral etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli düşük doz aspirin kullanımının diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara kıyasla riski azalttığı çalışmalar mevcuttur (25, 26).

2.1.4. Over Kanseri Etyopatogenezi

2.1.4.1. İki Yol Teorisi

Epitelyal over kanserinin kökeni 50 yıldan fazla bir süredir merak ve tartışma konusu olmuştur. Son görüşlere göre moleküler kanıtlar, over kanserinin hem aşamalı bir mutasyon süreci (low grade, tip I) hem de tanımlanabilir bir öncü lezyon olmadan hızlı metastaza yol açan yüksek genetik kararsızlığa sahip ayrı bir yol (high grade, tip II) vasıtasıyla

ilerleyebileceğini düşündürmektedir (27). Bu teoriye İki yol teorisi denmektedir.

Tip I ve tip II tümörlerin kökenleri ve prognozları bir hayli farklıdır. Tip I tümör grubunda düşük dereceli seröz, düşük dereceli endometrioid, berrak hücreli, brenner ve müsinöz tümörler bulunur. Grup genel olarak indolen seyreden, tanı anında overe sınırlı ve genetik olarak görece stabil tümörlerdir. Bu grupta TP53 mutasyonları gözlenmez ama her histolojik tip kendine özgü bir moleküler genetik profili sergilemektedir.

Buna karşın, tip II olarak adlandırılan tümör grubu oldukça agresiftir, hızla gelişir ve çoğunlukla ileri evrede tanı alır. Tip II tümörler yüksek dereceli seröz karsinom malign mikst mezodermal tümörleri (karsinosarkom) ve farklılaşmamış karsinomları içerir. Bu tümörler vakaların %80'inden fazlasında TP53 mutasyonları mevcuttur ve nadir olarak tip I tümörlerde mevcut mutasyonları barındırır. Son çalışmalar, geleneksel olarak primer over tümörleri olduğu düşünülen tümörlerin aslında diğer pelvik yapılardan kaynaklandığına ve overi sekonder olarak tuttuğuna dair ikna edici kanıtlar sağlamıştır. Bu bulgular ışığında seröz tümörlerin fallop tüpünden epitel (benign veya malign) implantasyonu yoluyla köken aldığı düşünülmüştür. Endometrioid ve berrak hücreli tümörler, bu grubun öncül lezyonu olarak kabul edilen endometriozis ile ilişkilendirilmiştir. Endometriozisin retrograd menstrüasyon yoluyla endometriyal içerikten geliştiği kabul edildiğinden, endometriumun bu over neoplazmalarının kaynağı olabileceği öngörüsü tutarlıdır. Bazı çalışmalardan alınan ön veriler müsinöz ve transizyonel (Brenner) tümörlerin bir metaplazi süreci ile tubal-mezotelyal bileşkedeki transizyonel tip epitel yuvalarından ortaya çıktığını göstermektedir (27, 28). Etyopatogenezi aydınlatmaya yönelik önceki görüşlerin bir kısmı; aralıksız ovulasyon teorisi, gonadotropin teorisi, tubal /pelvik inflamasyon teorisi, aralıksız menstrüasyon ve aralıksız retrograd kanamadır.

2.1.4.2. Aralıksız Ovulasyon Teorisi

EOK'lerin geleneksel olarak over yüzey epitelinden (OYE) kaynaklandığı düşünülmektedir. OYE, overi örten ve ovaryan epitelyal inklüzyon kistlerini kaplayan pelvik mezotelyumdur ve çöломik epitelden gelişmiştir. Bu teoriye göre, ovulasyon sonrasında bütünlüğü bozulan yüzey epiteli inklüzyon kisti

oluşturur ve bu inklüzyon kisti onkojen faktörlerle neoplastik transformasyona uğrar. Bu teori infertil olan veya hiç doğum yapmamış kadınlarda over kanseri insidansının daha yüksek olduğunu ortaya koyan epidemiyolojik verilerle desteklenmiştir (29). EOK görülme riskinin ovulasyon sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. OKS kullanımı, parite, laktasyon gibi ovulasyonun baskılandığı durumlarda kanser riskinin azaldığı görülmüştür. Aralıksız ovulasyon hipotezi, bu gözlemlere dayanarak 1971 yılında Fathalla tarafından önerilmiştir (30). Bu hipotez, tekrarlayan ovulasyon nedeniyle OYE'nin yineleyen hasar ve onarımının hücre hasarını ve ardından neoplazi riskini artırdığını öne sürmektedir (7). Uzun yıllar kabul gören bu teorinin zayıf yönü ovulasyonu engellemeyen kontraseptiflerin, kanser riskini azaltmada ovulasyonu engelleyenler kadar etkili olması sayılabilir (31).

2.1.4.3. Gonadotropin Stimülasyonu

Over kanserli kadınların çoğu postmenopozal yani hipofiz gonadotropin seviyelerinin yükseldiği dönemde görülmektedir. Gonadotropin stimülasyon hipotezi, yüksek gonadotropin seviyelerinin OYE hücreleri üzerinde etkili olabileceğini ve karsinogenezi başlatabileceğini öne sürmektedir. Menopozdan sonra uzun yıllar boyunca yüksek seviyelerde kalan gonadotropinler FSH ve LH, gonadotropin reseptörlerinin eksprese edildiği OYE'yi uyarabilir daha sonra malign transformasyona uğratabilir. Her ovulatuar siklusu başlatan gonadotropin dalgalanmaları da karsinogeneizde rol oynayabilir; dolayısıyla, aralıksız ovülasyon ve gonadotropin hipotezleri birbirleriyle ilişkilidir (32, 33).

2.1.4.4. Tubal inflamasyon

Fallop tüpü, özellikle fimbrial uç, son yıllarda hastalığa genetik yatkın (BRCA mutant vb.) kadınlarda over kanseri riskini azaltmak için profilaktik cerrahi sonrası patoloji bulgularına dayanarak başka bir kaynak bölge olarak ortaya çıkmıştır. Bu gözlemlere sonrası Salvador tarafından tubal inflamasyon hipotezi önerilmiştir. Kronik inflamasyonun kanser için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Fallop tüpü menstrüasyon esnasında endometriyal boşluktan retrograd kanama yoluyla gelen demirden zengin

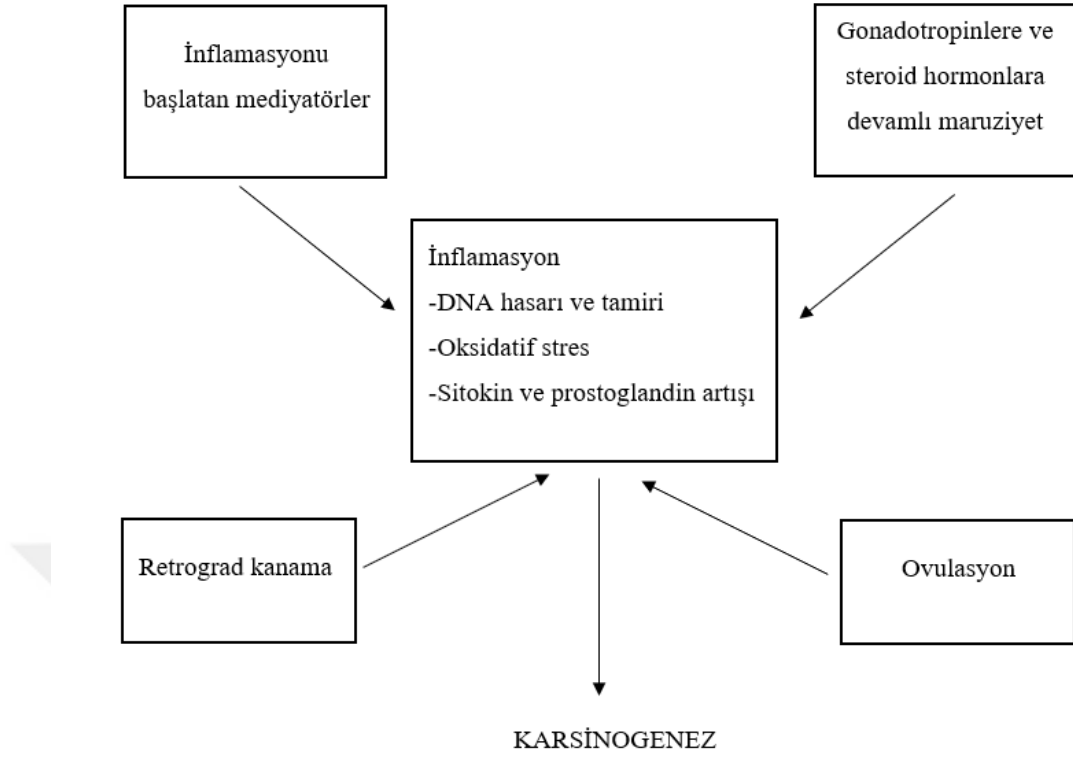
kana düzenli olarak maruz kalır. Demire bağlı oksidatif stres temelinde hücre hasarı, sitokinler ve cinsel yolla bulaşan patojenlerin asendan yolla fimbriyaya ulaşması sonucu akut ve kronik inflamasyon oluşur. Buna bağlı p53 mutasyonu ve DNA hasarının karsinogenezi başlattığı düşünülmektedir (34, 35).

2.1.4.5. Aralıksız Menstrüasyon

Vercellini tarafından öne sürülen aralıksız menstrüasyon hipotezi, tubal ligasyon ve ovülasyonun baskılanması ile over kanseri riskinin neden azaldığını da açıklamaktadır. Bu teoride, endometriozis ile ilişkili karsinomların, özellikle endometrioid ve berrak hücreli karsinomların yanı sıra seröz karsinomların patogenezi açıklanabilir. Endometriyal kaviteden Douglas kesesine gerçekleşen retrograd menstrüasyon aracılı fallop tüpü inflamasyonu karsinogenez başlamasındaki nedensel mekanizmadır. Kesintisiz menstrüasyon hipotezi premenopozal dönemde de over kanseri riskini iyi açıklamaktadır (35). Bununla birlikte, menopoz sonrası kadınlarda, başka bir risk faktörü hormon replasman tedavisidir (36).

2.1.4.6. Sürekli Retrograd Kanama

Aralıksız retrograd kanama, aralıksız menstrüasyon kavramının bir uzantısıdır ve hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda high grade seröz karsinomların etiyolojisini daha doğru bir şekilde açıklayabilir. Aralıksız menstrual sikluslarda endometriyumdan geriye kaçan menstrual içerik hem endometriozis gelişiminden hem de over kanser gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. HRT ile menopoz sonrası da menstrüel kanama devam edebilir. Bazı HRT türleri over kanseri riskini artırmaktadır. İntakt uteri olan kadınlarda risk, tek başına östrojen ve sırayla progestin eklenmiş östrojen kullanımı ile artmaktadır. Her iki rejim de endometriyal kanamaya neden olur. Öte yandan kanamanın kesilmesiyle endometriyal atrofi ile sonuçlanan sürekli östrojen ve progestin kullanımı seröz over kanseri riskini değiştirmemektedir. Dolayısıyla, endometriyal kanamaya neden olan HRT rejimleri artmış seröz over karsinomu riski ile ilişkilidir (37-39).



Şekil 2.3: Karsinogenez

2.1.5. Over Kanseri Tarama

Over kanserleri tanı anında ileri evrede tespit edilmesine ve en mortal jinekolojik malignite olmasına rağmen henüz rutin bir tarama testi bulunmamaktadır. Yeterince erken evrede tespit edebilen testlerin henüz olgunlaşmamış olması ve tarama esnasındaki yanlış pozitifliklerin beraberinde getirdiği yük sebebiyle ortalama riskli gruplara düzenli tarama önerilmemektedir. Aile öyküsüne göre risk belirlenmesi sonrasında yüksek riskli gruplara tarama ve genetik danışmanlık önerilmelidir (40-43). Risk grupları yüksek riskli grup, hafif artmış riskli grup ve ortalama riskli grup olarak üçe ayrılır.

Yüksek riskli hastalar: birinci derece akrabalarında over kanseri veya meme over kanseri sendromu öyküsü olan hastalar, doğrulanmış genetik yatkınlık yapan mutasyon bulunanlar ve aşkenazi yahudileri bu gruptadır. Bu gruptaki kadınlara hereditör kanser sendromları açısından genetik testler (hereditör over kanseri genleri, BRCA 1-2 veya şüphe varsa MMR) yapılması, genetik danışmanlık verilmesi ve risk azaltıcı profilaktik cerrahi seçeneği (bilateral salpingoofektomi) önerilmektedir. ACOG (Amerikan

obstetri ve jinekoloji derneği) fertilité tamamlandıktan sonra veya 35-40 yaş üzerinde profilaktik ooferektomi yapılmasını önermektedir. Ayrıca son dönemlerde benign pelvik kitleler sebebiyle operasyona girdikleri sırada oportunistik salpenjektomi yapılması önerilebilmektedir. Genetik açıdan yüksek riskli grupta yapılacak genetik çalışmalar ve öneriler konusunda halen bir fikir birliği yoktur bunun yanı sıra yüksek riskli kadınlarda CA-125 ve TV-US'yi sistematik olarak tarama amaçlı kullanımı araştırılmamıştır. Bu kadınlarda tarama yapılması ile over kanserlerinin daha erken evrede yakalanabileceği tahmin edilmektedir ancak bilinenler gözlemsel çalışmalarla sınırlanmıştır yeterli randomize klinik çalışmalar ile doğrulanmamıştır (10).

Hafif artmış riskli hastalar: bu hasta grubu uzak akrabalarında herediter kanser sendromlarına dahil olmayan bir over kanseri öyküsü bulunan kişileri kapsar. Bu grupta da risk normal popülasyona göre hafif artmıştır ancak rutin tarama önerilmemektedir.

Ortalama riskli hastalar: herhangi bir risk faktörü olmayan asemptomatik kadınlar bu gruba dahildir. İngiltere'de yapılan geniş kapsamlı bir halk sağlığı çalışmasında 16 yıl gibi uzun bir takip süresi olmasına rağmen mortalite oranında anlamlı düşüş tespit edilmemiştir. Mortaliteyi istatistiksel anlamlı olarak azaltan sonuçlar alınmadığından tarama kanıt düzeyi D'dir. Kılavuzlarda bu gruba rutin tarama önerilmemektedir (44-46).

2.1.5.1. Tarama testleri

İdeal bir tümör belirtisinde olması gerekli özellikler; yüksek özgüllüğe (spesifiteye) sahip olmalıdır, yalnızca tek bir tümör tipine özgül olmalıdır, yüksek duyarlılığa (sensitiviteye) sahip olmalıdır, ayrıca tarama testi olarak kullanılabilmelidir, benign ve malign ayrımını yapabilmelidir, fizyolojik durumlarda normal aralıkta bulunmalıdır. Ucuz ve pratik uygulanabilir olmalıdır, ölçülen düzey tümörün büyüklüğü ile korele olmalıdır (47). Henüz ideal tümör biyobelirteci bulunmamıştır, bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

2.1.5.1.1. Biyobelirteçler

CA-125, CEA, Ca19.9, Ca15.3, HE4, AMH, BHCG, LDH, AFP, AMH gibi biyobelirteçler kanda epitelyal ve non epitelyal over tümörlerinde yükselir. Tümörün histolojik alt tipine göre değişkenlik gösterebilir örneğin EOK'ler CA-125, CEA, HE4, CA19.9 gibi tümör belirteçlerinin kanda ölçülen değerini artırır. Bazı germ hücreli tümörler HCG yani "human chorionic gonadotropin", AFP yani "alfa fetoprotein " LDH yani laktat dehidrogenaz düzeylerinin kanda seviyelerinin artmasına neden olurken bazı over stromal tümörler kanda östrojen ve testosteron inhibin gibi hormonların düzeyini artırır (48).

2.1.5.1.2. Kanser Antijen-125 (CA-125)

Cancer antigen 125 (CA-125) ya da mucin 16 (MUC16) 22 bin amino asitlik büyük bir müsin glikoproteindir (49). İlk olarak Bast ve arkadaşları tarafından 1981'de over kanseri tedavi stratejileri geliştirilirken tesadüfen keşfedilmiştir. Over tümörlü sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde intraperitoneal olarak Corynebacterium (Propionobacter) parvum bakterisinin ölü hali enjekte edilmiş ve antikor ilişkili hücrel sitotoksosite sayesinde antitümör etki tespit edilmiştir. Ardından insan dokularında yapılan çalışmalar esnasında peritondan alınan örneklerde makrofajların monoklonal antikor yöntemleri ile incelenmesi sonucu 125. klon over kanseri, OC125 olarak adlandırılmış ve bu antikor tarafından tanınan antijen CA-125 olmuştur (50, 51).

CA-125 çöломik epitelden köken alır. Amniyonda, fetal çöломik epitel türevlerinde (Müllerian epitel, periton, plevra ve perikard gibi) ve yetişkin üreme organlarında (endometriyum, fallop tüpleri, endoserviks, periton ve plevra epiteli gibi) ekspere edilir (52). Bu sebeple overin ve kadın jinekolojik sisteminin benign veya malign lezyonlarında, plevra ve peritonda sıvı birikimi yapan durumlarda veya malignitelerinde yükselebilir. Bunlar CA-125'in tek başına tarama testi olarak kullanımını sınırlayan gerekçelerdir. Var olan kitlenin tahmini, bilinen over kanserli hastanın cerrahi sonrası takibi ve tedavi sonrası nüks tespitinde kullanılması daha uygun bir yaklaşımdır. Sağlıklı kadınlarda yapılan ölçümler sonrası normalin üst sınırı 35 olduğundan tarama testlerinde eşik değeri 35U/mL olarak

belirlenmiştir. Kandaki değerinin yüksek olduğu durumlarda premenopozal kadınlarda spesifitesi %69 ile %78 arasında, sensitivitesi %50 ile %74 arasında; postmenopozal kadınlarda spesifitesi %81 ile %93 arasında, sensitivitesi %69 ile %87 arasında değişir (53).

77 çalışmanın dahil olduğu bir meta analizde sensitivite %78 spesifite %78 olarak tespit edilmiştir (54). Bu tanısal performanstaki sınırlılığın gerekçesi olabilecek bazı durumlar şunlardır; over kanserinin evresine göre CA-125'in tanısal performansı değişebilir, örneğin erken evre hastalıkta sensitivitesi %25-75 arasında değişirken ileri evrede %61-96 arasında değişkenlik gösterir (55). Ayrıca berrak hücreli ve müsinöz ve mixt müllerian hücreli tümörlerde belirgin artış gözlenmez (3). Reprodüktif çağıdaki kadınlarda EOK dışında fibroid, endometriyozis ve fonksiyonel over kistlerinde de yükselir (56). Vücut kitle indeksi arttıkça (>30) ölçülebilen CA-125 seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Sigara kullanan kadınlarda ölçülebilen CA-125 değerleri daha düşük bulunmuştur (57). Menstrüasyon dönemlerinde hafifçe dalgalanmalar gözlenmiştir, bundan dolayı siklusun ilk yarısında ölçüm yapılması yada ardışık ölçümler yapılıyorsa aynı siklus döneminde planlanması önerilmiştir (58).

Premenopozal kadınlarda postmenopozal döneme göre malign adneksiyel kitleler açısından sensitivite ve spesifite görece düşük olduğundan eşik değerin 35 U/mL yerine daha yüksek örneğin 200 U/mL olmasını öneren çalışmalar mevcuttur (59).

Tablo 2.2: CA-125'i Yükselten Bazı Durumlar

Benign	
Jinekolojik olmayan	Jinekolojik olan
Malign olmayan asit	Akut PID
Hepatit, Siroz	Adenomyozis
Kolit	Benign ovaryan neoplaziler
Divertikülit	Endometriyozis
İrritabl bağırsak sendromu	Fonksiyonel over kisti
Pankreatit	Meigs sendromu
Plevrit/plevral efüzyon/pnömoni	Menstruasyon
Perikardit/perikardiyal efüzyon	Ovaryan hiperstimülasyon
Artrit	Açıklanamayan infertilite
Kalp yetmezliği	Myoma uteri
Böbrek yetmezliği	Erken gebelik, Erken gebelik dönemi
Periton irritasyonu(post-op)	Salpenjit
	Menstrüasyon

Malign	
Jinekolojik olmayan	Jinekolojik olan
Akciğer kanseri	Over, fallop tüpü ve periton kanseri
Hepatosellüler kanser	Endometriyum kanseri
Meme kanseri	
Kolorektal kanser	
Pankreas kanseri	
Plevra ve Periton metastazları	

2.1.5.1.3. HE4 (Human Epididim Secretory Protein 4)

HE4, malign epitelyal hücreler tarafından eksprese ettiği bir proteaz inhibitörüdür ve over kanserli kadınların serumunda da ölçülebilir (60). Bu bakımdan EOK ile nonepitelyal kanserleri birbirinden ayırt etmek için değerlidir. İlk olarak distal epididimal duktusta tanımlandığı bu sebeple sperm maturasyonunda işlevi olduğu düşünülmüştür (61) ve DNA mikroarray yöntemi ile yapılan çalışmalarda over kanserli hastalarda HE4 geninin overeksprese olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan bunun normal akciğer, prostat, böbrek ve testis dokularında da arttığı gözlenmiştir (62). Schummer ve arkadaşları çalışmalarında primer olarak bazı over kanserlerinde eksprese olduğunu tespit ettikleri için potansiyel bir tümör belirteci olduğunu ilk defa bildirmişlerdir (63).

HE4'ün laboratuvar referans aralığı ≤ 150 pM'dir. Serum HE4 yaştan ve hamilelikten etkilenebilir. EOK'nin yokluğunda, medyan HE4 düzeylerinin gebe olmayan hastalarla karşılaştırıldığında gebelerde ve postmenopozal hastalarla karşılaştırıldığında premenopozal dönemde daha düşük olduğu bildirilmiştir (64). CA-125 ve TVUSG ile kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Birleşik Krallık Ovaryan Kanseri Tarama Çalışması İşbirliği (UKCTOCS) adneksiyal kitlesi olan postmenopozal kadınları içeren iç içe kohort çalışmasında, EOK tanısında çok az ek katkı sağlamıştır (65).

HE4, bunların dışında Malignite Riski Algoritması (ROMA) ve serum overa (OVA2) testlerinin bir bileşeni olarak adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi için de kullanılır. Overa beş farklı biyobelirteçle hesaplanan ikinci nesil çok değişkenli bir algoritmadır. HE4, CA-125 II, Apolipoprotein A1, transferrin, FSH kullanılır. Malignite Algoritması Riski (ROMA), CA-125 ve HE4'ü kullanır; sonuçlar, menopoz durumuna bağlı olarak (klinik rapor)

tarafından belirlendiği gibi) iki ayrı lojistik regresyon algoritması tarafından belirlenir. bu yaklaşımlar adneksiyel kitlesi olan hastalarda tanısal yaklaşım olarak onay almıştır ancak rutin tarama testleri olarak kullanılmamaktadır (66, 67). Diğer biyobelirteçlerden bazıları şunlardır; alpha-1-antitripsin, Mesothelin, IL-2 reseptör, Musin benzeri karsinom antijeni, CA15-3, IL-6 Sialil TN, CA19-9, IL-8, çözünebilir Fas ligand, CA50, IL-10, Tetranektin, CA54-61, tümör ilişkili tripsin inhibitörü, CA72-4, HER-2/neu, Osteopontin, Ovaryan serum antijeni, CA195, OVX1, Katepsin L, kallekrein-6, p110 epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), karsinoembriyonik antijen, kallekrein-10, Plasental alkalın fosfataz, seruloplazmin, prostasin, CRP, Lizofosfatidik asit, tümör nekroz faktörü reseptörü, CYFRA21-1, matris metalloproteinaz 2, İdrar gonadotropin peptidi, dianon belirteci 70/K, MCSF, galaktosiltransferaz (68-70).

2.1.5.1.4. Pelvik Muayene

Düzenli aralıklarla yapılan bimanuel pelvik muayenenin over kanseri mortalitesini azaltmadığı görülmüştür ve bu sebeple rutin tarama önerilmemiştir (71).

2.1.5.1.5. Ultrason ile Görüntüleme

Abdominal usg ve overleri göstermede daha başarılı bir yol olan Transvajinal USG (TVUS) tek başına kullanımında adneksiyal kitlelerin erken tespiti için yeterli değildir. Yüksek riskli kadınlarda, tarama amaçlı ultrasonografi erken evre epitelyal over kanserini tespit etmede düşük performans göstermiştir. Ulusal Over Kanseri Erken Teşhis Programında (NOCEDP), özgeçmişteki veya soygeçmişteki over veya meme kanseri öyküsü, diğer kanser sendromları veya BRCA mutasyonu varlığına bağlı olarak yüksek risk taşıyan 4526 kadın altı ayda bir tarandığında TVUS ile tespit edilen tüm kanserler (iki over, dört periton ve dört fallop tüpü) evre III olarak sonuçlanmıştır. Meta analizler sonucunda TVUS tarama amacıyla önerilmemektedir (72).

2.1.5.1.6. MMT (Multimodal Test)

MMT (Multimodal test) CA-125 ve TVUS'un birlikte kullanılması esasına dayanır. Tek başına CA-125 veya TVUS' ye göre ikisinin birlikte kullanımı daha başarılı bir yaklaşımdır. Büyük bir randomize çalışma olan PLCO Kanseri Tarama Çalışması, yıllık olarak CA-125 ve TVUS kullanılarak yapılan taramanın genel (normal riskli) popülasyonda mortaliteyi azaltmadığını ortaya koymuştur (57). Yüksek riskli grupta yapılan çalışmalar çoğunlukla gözlemsel olduğu deneyim sınırlıdır. Herediter kanseri sendromu mevcut ve risk azaltıcı salpingo-ooferektomi (rrSO) reddeden veya erteleyen 3563 kadının dahil edildiği Birleşik Krallık Ailesel Over Kanseri Tarama Çalışmasında (UK FOCSS), katılımcılar MMT ile ortalama 3,2 yıl boyunca yıllık olarak taranmıştır, kanser teşhisi konulmadan önceki yıl tarama yapılmayan kadınlarda evre IIIC veya IV kanser görülme olasılığı, bir önceki yıl tarama yapılan kadınlara göre daha yüksek sonuçlanmıştır (%86'ya karşı %26). Öte yandan taramaya uyan kadınlarda daha düşük evreli hastalık tespit edilmiş olması, çalışmanın bir sonraki aşaması için tarama aralığı dört aya düşürülmüştür. Yüksek riskli hastalarda sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğundan yakın izlem amaçlı MMT önerilebilir (73).

2.1.6. Anamnez

Anamnez alırken aile hikâyesi detaylı sorgulanmalıdır. Abdominal veya pelvik ağrı öyküsü, ağrının başlangıç zamanı ve karakteri, ateş öyküsü, karında ve pelvik bölgede şişlik öyküsü, yeni gelişen vajinal ve rektal kanama öyküsü, menstrüasyon miktarı, süresi, sıklığı, menapoz durumu, parite sayısı ve toplam emzirme süresi, idrar yakınmaları, yeni gelişen nefes darlığı veya ele gelen lenf bezi öyküleri sorgulanmalıdır.

2.1.7. Fizik Muayene ve Pelvik Görüntüleme

İnspeksiyonda asit varlığında kurbağa karnı görüntüsü; palpasyonda ele gelen kitle olabilir, perküsyonda yer değiştiren matite alınabilir. Tam jinekolojik ve abdominal muayene yapılmalıdır. Plevra metastazı açısından oskültasyon yapılmalı, supraklaviküler ve inguinal lenf nodları palpe edilmelidir. Rektal tuşe ile rektum kontrol edilmelidir. Muayene esnasında

ilk görüntüleme seçeneği olarak pelvik USG seçilmektedir. USG'de Malignite ilişkili bulgular arasında hiperekoik olmayan ve genellikle nodüler veya papiller olan solid bileşenli bir adneksiyal kitle, solid bileşende akımın Doppler ile gösterilmesi, düzensiz kalın septasyonlar ve asit yer alır. Amerikan radyoloji derneğinin düzenlediği O-RADS sınıflaması ile risk kategorisi belirlenir. O-RADS 1 normal over iken O-RADS 5 yüksek malignite riskini gösterir. Akut prezentasyon esnasında acil girişim/tedavi gereği olduğundan ise daha çok BT tercih edilmektedir. Ancak subakut prezentasyonda adneksiyal kitlelere tanısal yaklaşımda kabul edilen bir modalite değildir. Son yıllarda tanısal fayda açısından USG veya BT'ye üstün olan Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tercih edilmektedir (74). Gadolinyumlu MRI'nın adneksiyal kitlelerin %93'ünü saptayabildiği ve malignite tespitinde %93 doğruluk oranı olduğu çalışmalar mevcuttur (75). USG, MRI ve BT dışında metabolik görüntüleme yöntemi olan tümör FDG PET/BT ile tanı konulabilir. Benign malign kitlelerin ayrımında, over kanseri evrelemesinde, tedavi yanıt değerlendirilmesinde, hastalık nüksü tespitinde kullanılmaktadır.

2.1.8. Over Kanserleri Semptom ve Bulgular

Over kanserlerinin semptomları çoğu zaman nonspesifiktir. Buna bağlı olarak genellikle ileri evrede (III-IV) tanı alması, mortalite oranının yüksekliği sebebiyle sessiz katil olarak adlandırılır. Klinik prezentasyonu akut veya subakut semptomlar ile olabilir çoğu zaman abdominal kitle basısı veya asit kaynaklı subakut semptomlarla; pelvik veya abdominal ağrı, şişkinlik hissi veya karın şişliği, sık idrar çıkma veya ani sıkışma, yeme güçlüğü, bulantı, iştahsızlık veya erken doyma ile başvururlar. Nadiren postmenopozal kadınlarda kanlı vajinal akıntı olabilir. Acil müdahale gerektiren Akut prezentasyonda metastaza bağlı gelişen Plevral efüzyon, venöz tromboemboliler ve ileus tablosu sayılabilir. Oldukça az sayıda hastada paraneoplastik sendromlar ilk başvuru şekli olabilir. Serebellar dejenerasyon, polinörit, yaygın intravasküler koagülasyon, dermatomiyozit, hemolitik anemi, akantozis nigrikans, nefrotik sendrom örnek sayılabilir.

2.1.9. Evreleme

Over, fallop tüpü ve peritonun epitelyal, germ hücreli ve stromal kanserlerinin evrelendirilmesi cerrahidir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) sekizinci baskısına ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemine göre cerrahi olarak evrelendirilir (tablo 2.3). Son yaklaşımda artık over, fallop tüpü ve periton karsinomları için tek bir sistem kullanılmaktadır. Evreleme cerrahisi olarak EOK evre 1a'da, non epitelyal tümörlerde ya da genç hastaların düşük dereceli tümörlerinde fertilite koruyucu cerrahi seçilebilir. EOK için standart evreleme cerrahisi prosedürü; peritoneal sitoloji (yıkama sıvısı veya asit), üst abdomen bölgesinin, periton yüzeylerinin, kalın ve ince bağırsak mezenterinin ve diğer kabdominal organların görsel değerlendirmesi ve anormal bulgulardan biyopsi alınması, bilateral salpingo-ooferektomi ile total histerektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, infrakolik veya infragastrik omentektomi ve müsinöz tümörler için apendektomi işlemlerini kapsar (76).



Şekil 2.4: Tanı Anında FIGO Evre Dağılımı

Dağılım yüzdesi sırasıyla evre1 için %20, evre 2 için %5, evre 3 için %58 ve evre 4 için %17'dir. Vakaların ortalama %70 ileri evrelerde tanı almaktadır.

Tablo 2.3: FIGO 2014 Evreleme Sistemi

Evre 1	Tümör over veya fallop tüplere sınırlı	T1
IA:	Tümör bir overde sınırlı, kapsül sağlam, yüzeyde tümör yok, yıkama negatif	T1a
IB:	Tümör her iki overde, kapsül sağlam yüzeyde tümör yok, yıkama negatif	T1b
IC:	Tümör overde sınırlı iken	
IC1:	Cerrahi sırasında dökülme	
IC2:	Cerrahi öncesi kapsül yırtılmış veya over yüzeyinde tümör	T1c
IC3:	Asit veya yıkama sıvısında malign hücre	
Evre 2	Bir veya her iki overde veya fallop tüp tutulumu ile pelvik yayılım (pelvik girim altında) veya primer peritoneal kanser	T2
IIA:	Uterusa yayılım veya implant	T2a
IIB:	Diğer pelvik yapılara uzanım	T2b
Evre 3	Bir veya her iki over veya fallop tüpünde tümör veya primer peritoneal tümör ile birlikte, pelvis dışı peritonda veya retroperitoneal lenf nodlarında histolojik konfirme edilmiş tümör.	T3
IIIA:	Pozitif retroperitoneal lenf nodu ve/veya pelvis dışında mikroskopik metastaz	
IIIA1:	Sadece retroperitoneal lenf nodu pozitifliği	T1,T2,T3aN1
IIIA1i:	Metastaz ≤ 10 mm	T3a/T3aN1
IIIA1ii:	Metastaz > 10 mm	
IIIA2:	Mikroskopik ekstraperitoneal (pelvik girim üzerinde) peritoneal tutulum ve/veya pozitif retroperitoneal lenf nodu	T3aN1
IIB:	Makroskopik pelvis dışı <2cm peritoneal metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodu. Dalak/karaciğer kapsülüne invazyon	T3b/T3bN1
IIIC:	Makroskopik, ekstrapelvik, >2cm peritoneal metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodu. Dalak/karaciğer kapsülüne invazyon	T3cN1
Evre 4	Periton hariç uzak metastaz	M1
IV A:	Pozitif sitolojili plevral efüzyon	M1
IV B:	Karaciğer veya dalak parankim metastazı ve/veya ekstra abdominal organ metastazı (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodu metastazı)	M1

2.1.10. Over Tümörleri Sınıflaması

Over kanseri alt tiplerinin histopatolojileri, moleküler biyolojileri ve immünohistokimyasal parametreleri, patogenezi ve prognozlarının birbirinden farklı olması heterojen bir hastalık olduğunu göstermektedir (9). Epitel hücresi, germ hücresi, mezenkimal ve stromal hücreler gibi kökenleri bulunur. Ortalama %90'ı epitel kökenlidir büyük çoğunluğu temel olarak 5

histolojik alt sınıfta incelenir bunlar; düşük dereceli seröz (LGSC), yüksek dereceli seröz (HGSC), müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli tümörlerdir. Primer over tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 sınıflaması bu şekildedir (77) (78).

Tablo 2.4: Primer Over Tümörlerinin Sınıflaması

1. Efitelyal tümörler
Seröz tümörler – Seröz kistadenom, adenofibrom ve yüzey papillonmu – Seröz borderline tümör * Seröz borderline tümör, mikropapiller varyant – Düşük dereceli seröz karsinom – Yüksek dereceli seröz karsinom
Müsinöz tümörler – Müsinöz kistadenom ve adenofibrom – Müsinöz borderline tümör – Müsinöz karsinom
Endometrioid tümörler – Endometrioid kistadenom ve adenofibrom – Endometrioid borderline tümör – Endometrioid karsinom
Berrak hücreli tümörler – Berrak hücreli kistadenom ve adenofibrom – Berrak hücreli borderline tümör – Berrak hücreli karsinom
Seromüsinöz tümörler – Seromüsinöz kistadenom ve adenofibrom – Seromüsinöz borderline tümör
Brenner tümörleri – Brenner tümörü – Borderline Brenner tümörü – Malign Brenner tümörü
Diğer karsinomlar – Mezonefrik benzeri adenokarsinom – Undiferansiye ve diferansiye karsinom – Karsinosarkom – Mixt karsinom
2. Mezenkimal tümörler
Endometrioid stromal sarkom – Yüksek dereceli – Düşük dereceli
Düz kas tümörleri – Leiomyom – Malign potansiyeli belirsiz düz kas tümörü – Leiomyosarkom
Ovaryan miksuma
3. Karışık epitelyal ve mezenkimal tümörler
– Adenosarkom
4. Seks kord stromal tümörleri
Saf stromal tümörler – Fibroma, NOS *Sellüler fibroma – Tekoma *Sklerozan peritonit ile ilişkili lüteinize tümör – Sklerozan stromal tümör

4. Seks kord stromal tümörleri

- Mikrokistik stromal tümör
- Sinyet halkalı stromal tümör
- Leydig hücre tümörü
- Steroid hücreli tümör, NOS
- *Malign steroid hücreli tümör

- Fibrosarkom

Saf seks kordonu tümörleri

- Yetişkin granüloza hücreli tümör
- Juvenil granüloza hücreli tümör
- Sertoli hücre tümörü, NOS
- Halka şeklinde tübüller içeren seks kord tümörü

Mixt sex kord stromal tümörler

- Sertoli-Leydig hücre tümörü

*İyi diferansiye

*Orta derecede diferansiye

*Kötü diferansiye

*Retiform

- Seks kord stromal tümörü, NOS
- Gynandroblastoma

5. Germ hücreli tümörler

- Teratom, benign
- İmmatür teratom, NOS
- Disgerminoma
- Yolk sac tümör
- Embriyonel karsinoma
- Koryokarsinom
- Mikst germ hücreli tümör

Dermoid kistten kaynaklanan monodermal teratomlar ve somatik tip tümörler

- Struma ovarii, NOS
- Struma ovarii, kötü huylu
- Strumal karsinoid
- Malign transformasyonlu teratom
- Kistik teratom, NOS

Germ hücreli seks kordonu stromal tümörleri

- Gonadoblastom

*Gonadoblastomun diseksiyonu

*undiferansiye gonadal doku

- Mikst germ hücreli - seks kord stromal tümörü, sınıflandırılmamış

6. Çeşitli tümörler

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

7. Tümör benzeri lezyonlar

- Folikül kisti
 - Korpus luteum kisti
 - Büyük soliter luteinize folikül kisti
 - Hyperreactio luteinalis
 - Gebelik luteomu
 - Stromal hiperplazi ve hipertekoz
 - Fibromatozis ve masif ödem
 - Leydig hücre hiperplazisi
-

En sık görülen histolojik tip çöломik epitelden köken aldıkları düşünölen EOK'lerdir. Germ hücreli tümörler (GHT) ikinci sırada yer alır ve genç kadınlar arasında en sık rastlanan gruptur. Histolojik olarak, ekstraembriyonik elemanlardan oluşabilirler. GHT'ler üç embriyonik katmanın (ektoderm, mezoderm ve endoderm) birinin, ikisinin ya da üçünün özelliklerini gösterebilir. Seks kord-stromal tümörler en sık görülen üçüncü gruptur. Bu tümörler seks hormonlarını salgılayabilir veya hormonal olarak inaktif olabilir. Gonadoblastomlar oldukça nadir görülen tümörlerdir, germ hücreleri ve seks kord stromal elementlerden oluşur. Disgenetik gonad olan bireylerde Y kromozomu mevcut ise ortaya çıkar. Overin metastatik tümörleri çoğunlukla diğer genital organ tümörlerinin veya mide (Krukenberg tümörleri) bağırsak gibi abdominal tümörlerin metastazlarıdır.

Tablo 2.5: Yaşa Göre Yeni Vaka Dağılımı

Yaş	Yüzde
<20 Yaş	%1,3
20-34 Yaş arası	%4
35-44 Yaş arası	%6,7
45-54 Yaş arası	%17,5
55-64 Yaş arası	%24,7
65-74 Yaş arası	%22,6
75-84 Yaş arası	%15,3
>84 Yaş	%7,9

Yirmi yaşından genç hastalarda germ hücreli tümörler baskındır; borderline tümörler tipik olarak 30'lu ve 40'lı yaşlardaki hastalarda görülür ve 50 yaşından sonra EOK baskındır (76).

2.1.11. Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler yani tedavi sonrası hastaların sağkalım sürelerini etkileyen faktörler belirtmişlerdir (79).

- Yaş
- FIGO Evresi
- Grade(derece)
- Tümörün özellikleri

- Histolojik alt tip
- DNA ploidi durumu, p53 over ekspresyonu, BRCA mutasyonu taşıyıcıları
- Rezidü hastalık volümü
- Kemoterapiye verilen yanıt
- Preop CA-125 seviyesi
- Hasta özellikleri
- Hasta performans durumu sayılabilir.

2.1.12. Tedavi

Tedavi; cerrahi, intravenöz kemoterapi (genelde taksan ve platin bazlı kombinasyonlar), intraperitoneal sıcak kemoterapi (HIPEC), seçilmiş vakalarda pelvik radyasyon seçeneklerini içermektedir. Ayrıca idame tedavi seçenekleri olarak son dönemlerde hedefe yönelik tedaviler olan bevacizumab (anti VEGF), olaparip, niraparib ve rucaparib (PARP inhibitörleri) onay almıştır. İmmunoterapi çalışmaları ise halen devam etmektedir.

Cerrahi evreleme ve optimal sitoredüksiyonu takiben adjuvan kemoterapi, EOK'li hastaların çoğu için kullanılan yönetim yaklaşımıdır.İleri evre over kanserlerinde tümör yükü fazla, hasta performansı düşük ve ekstraperton metastazlar mevcut ise önce Neoadjuvan kemoterapi (NACT) verilmesi ardından cerrahi yapılması genel yaklaşımdır.Optimal sitoredüksiyon yani Cerrahi sonrası kalan rezidü tümör volümü 1 cm'den küçük olan hastaların yaşam süreleri daha büyük rezidü kalan hastalara göre çok daha iyi olduğu gözlenmiştir (80). Suboptimal cerrahi geçiren hastalara sekonder sitoredüksiyon yapılmasının avantajlarını gösteren çalışmalar mevcuttur (81).

Evre 1A ve 1B düşük gradeli (derece) tümörlerde mikrometastaz riski az olduğundan primer sitoredüktif cerrahi ile hastalık tedavi olmaktadır. Genç hasta yaşı, fertilitate koruma isteği ve yakın takip imkanları olduğunda unilateral adnekspektomi yapılabilir. Reprodüktif dönemden sonra tamamlayıcı olarak diğer adneksin çıkarılması önerilebilir.

Evre 1A ve 1B yüksek gradeli (derece) tümörlerde mikrometastaz riski yüksek olduğu için cerrahi sonrası adjuvan KT önerilmektedir. Evre 1c den itibaren tedavi cerrahi+KT kombinasyonlarıdır. Primer sitoredüktif cerrahiden 3-6 kür platin bazlı kemoterapi rejimleri uygulanır. Relaps veya refrakter olması durumunda yeni seri tedavi seçeneklerine geçilir. National Comprehensive Care Network (NCCN) önerileri doğrultusunda tedavi sonrasındaki ilk iki yıl süre içerisinde 2-4 aylık periyotlarla, sonraki üç yıllık süre içerisinde 3-6 aylık periyotlarla periyodik muayene, tümör markerları ve görüntüleme yöntemleri ile hasta takibi yapılması gerekmektedir. 5. yıldan sonra artık yıllık izleme geçilebilir. Rekürrens tespit edildiğinde ise, rekürrens süresi 6 aydan kısa ise platin dirençli, uzun ise platin duyarlı EOK kabul edilmektedir.

2.2 OVER KANSERİ VE İNFLAMASYON

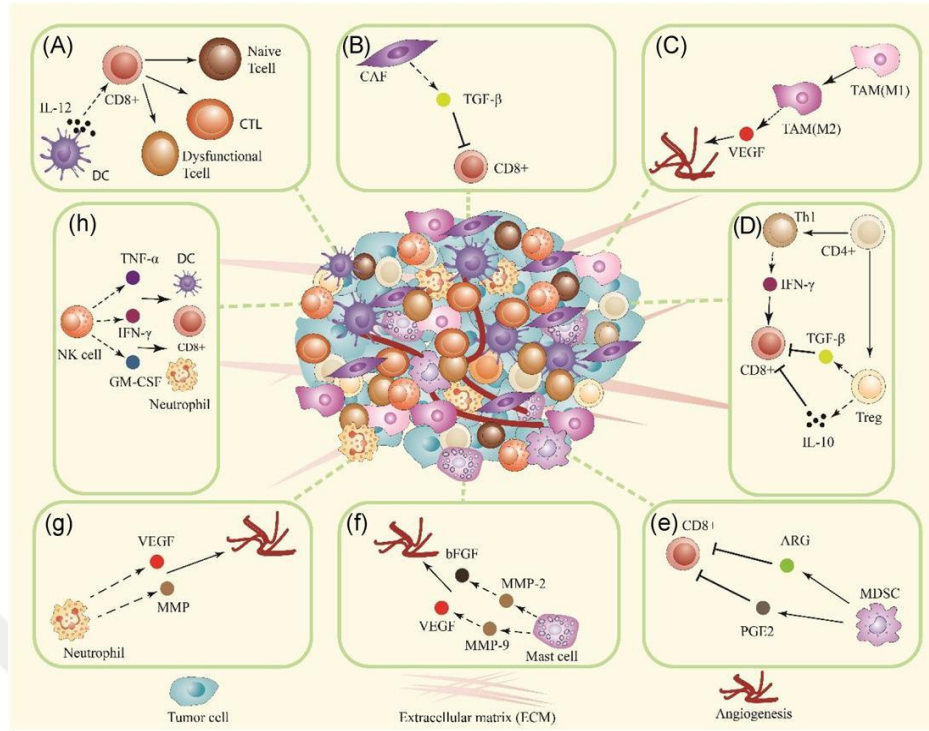
İnflamasyon, yabancı patojenlere karşı koruma sağlayan ve iyileşmeye yardımcı olan immün sistem yanıtının bir parçasıdır. İnflamasyon, yabancı patojen, antijen veya partiküllere maruziyet sonucunda hücresel strese artışı ve buna bağlı hücresel hasara yanıt olarak ortaya çıkar. İnflamatuar yanıtın nihai amacı, hasarlı dokunun yok edilmesi veya iyileşmesi yoluyla doku homeostazisi yeniden sağlamaktır.

Kronik inflamasyon ve kanser arasındaki ilişki ilk kez Virchow tarafından 19.yüzyılda ortaya konulmuştur. Ancak yakın geçmişe kadar patogeneiz tamamen aydınlatılamamıştır. Kronik inflamasyonun kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, romatolojik hastalıklar, kanserler, Alzheimer hastalığı, akciğer hastalıkları ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklar gruplarına yol açtığı bilinmektedir (82). Akut inflamatuvar yanıt, stres veya hücresel hasarın çevresindeki dolaşım sistemindeki kan akışını artıracak değişimler yapar. Ardından dokuda doğuştan mevcut olan doğal bağışıklık hücreleri aktive olur kazanılmış bağışıklık hücrelerini de uyarır ve etkilenen bölgeye ekstrasvazasyon (sızma) gerçekleşir.

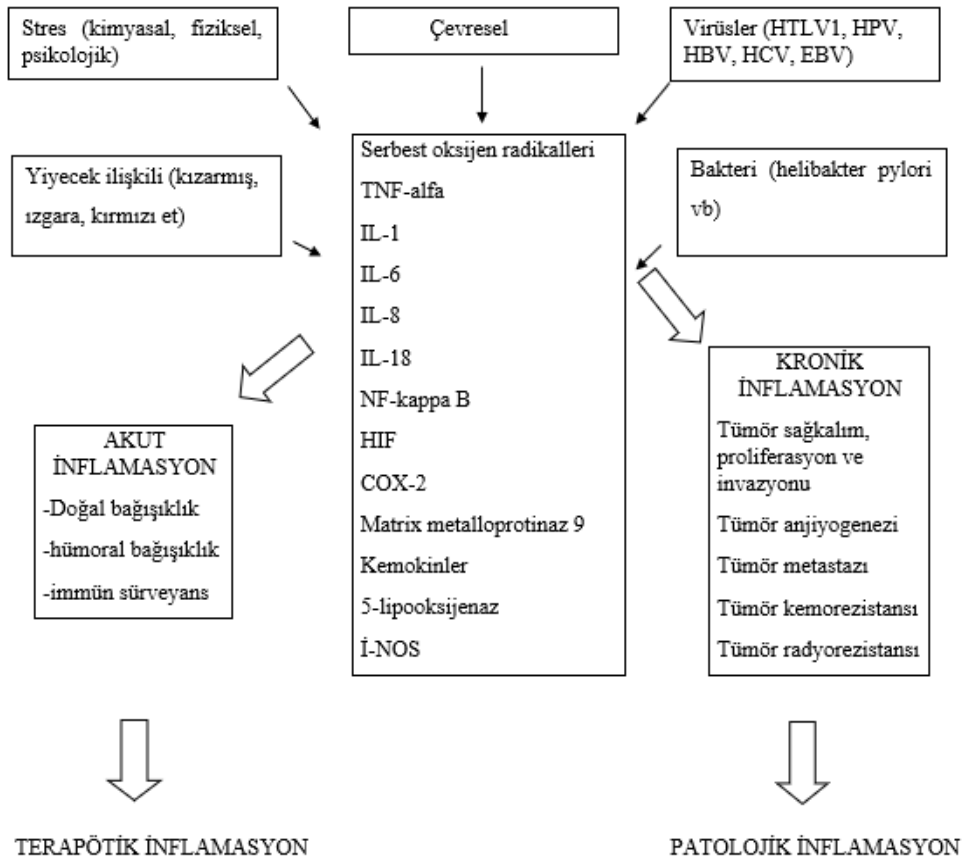
Akut inflamasyon, doku bütünlüğü ve patojenlere karşı konak immün yanıtı için elzemdir ve uyarı ya da stres ortadan kalktıktan sonra etki edilen alan eski haline geri döner. Ancak bazı durumlarda vücudun bu süreci geri döndürememesi ya da tekrarlayan uyarılara bağlı olarak inflamasyon

kronikleşir (83). Kanserlerin yaklaşık olarak %25'inin kronik inflamasyon kaynaklı olduğu düşünülmektedir (11). Kronik inflamasyonun oluşturduğu ortamdaki sitokinler, kemokinler, nitrik oksit sentaz-2 (NOS2), nükleer faktör (NF)- κ B,, siklooksijenaz-2 (COX2), hipoksiyle indüklenebilir faktör-1 α (HIF1- α), sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon 3 (STAT3) aktivatörleri, aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT)'nin ortamda DNA hasarı, genetik kararsızlık protein modifikasyonu yaparak karsinogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (84).

Tümörün etkileşim içinde olduğu tümör mikroçevresi hücrel ve stromal komponentleri olan bir bütüne verilen isimdir. Tümör hücrelerinin etrafındaki hücrel bileşenler olan lenfatik hücreler, sağlıklı hücreler, mezenkim kök hücreleri, adipositler, perisitler, stromal hücreler, fibroblast hücreleri, B lenfositler, tümör infiltre lenfositler, NK natural killer hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar ve hücrel olmayan bileşenler olan ekstrasellüler matrix, DNA ve RNA, sitokinler, büyüme faktörlerinden oluşur. Hücrel bileşenlerin hücrel olmayan bileşenler ile çift yönlü karmaşık bir etkileşimi bulunmaktadır. Ayrıca hipoksi, asidik ortam ve iyon dengesi de mikroçevreyi etkiler. Tümör mikroçevresi ve immün sistem malignitelerin oluşumunda, proliferasyonunda ve invazyonunda rol oynar. Doğal bağışıklık hücreleri olan makrofaj, dendritik hücreler, mast hücreleri ve Natural killer hücreler mediyatörler vasıtasıyla nötrofilleri uyarır. Nötrofiller ayrıca hücre sinyal yollarının efektörü olarak görev alır ve T sitotoksik lenfositleri inhibe eder. Nötrofiller TNF-alfa TGF-beta gibi tümör proliferasyonunu uyaran, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenezi uyaran büyüme faktörlerini; IL-12, IL-8, IL-6, gibi sitokinleri, kemokinleri salgılar. Monositler, dendritik hücrelere ve makrofajlara farklılaşır. Trombositler, VEGF'yi ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) salgılayarak lökositlerin göçüne ve dokuya sızmasına aracılık eder, inflamasyon yanıtına bu şekilde katkı sağlar.



Şekil 2.5: Tümör Mikroçevresi



Şekil 2.6: İnflamasyon Kanser İlişkisi

2.2.1. İnflamatuar Belirteçler

Biyobelirteç Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tanımına göre normal biyolojik sürecin, patolojik sürecin, terapötik müdahaleye biyolojik yanıtın değerlendirilmesinde objektif olarak ölçülen karakteristik (serolojik, anatomik veya fizyolojik) göstergelerdir.

Sağlıklı ve hasta bireyleri ayırt etmek için kullanılan genetik ve proteomik profilin bir birleşimidir. Bu profiller, salgılanma ve izolasyon bölgesine bağlı olarak DNA (ssDNA, dsDNA ve retrotranspozonlar), RNA (mRNA, miRNA, circRNA ve lncRNA) veya protein (antikorlar ve peptitler) şeklinde olabilir (85). Teknolojinin gelişmesiyle birlikte keşfedilen belirteç sayısı ve bunların hastalıklarla ilişkilerine yönelik araştırmalar artmaktadır. Biyobelirteçlerin kullanım amaçları; tanı, risk belirlenmesi, popülasyon taraması, hastalık evrelendirmesi, hastalık prognozu, tedavi yanıt değerlendirmesi ve tedavi sonrası izlemdir.

Kanserler için kullanıldıklarında tarama, evreleme, prognozu öngörme (prognostik), tedavi seçimini ve tedavi yanıtını öngörme (prediktif), tedavi sonrası izlem gibi farklı amaçlar için pek çok belirteç bulunmaktadır. Örneğin PAP smear serviks kanseri için, AFP hepatosellüler kanser için ve PSA prostat kanseri için tarama testi olarak kullanılmaktadır. CA-125 over kanserinde, CEA kolorektal kanserlerde, HER2neu meme kanserinde tedavi izleminde kullanılır. KIT mutasyonu GİST tanısı, CFTR mutasyonu kistik fibrozis tanısını koymak için kullanılır. K-RAS mutasyonu kolorektal kanserlerde, EGFR mutasyonu akciğer kanserinde prognozu öngörmeye yarayan testlerdir. Kanser konusunda çalışılan biyobelirteçlere yaygın kullanım olarak tümör belirteçleri de denilmektedir.

Bunların dışında daha ucuz, kolay ve ulaşılabilir olan, albümin ve CRP gibi akut faz reaktanlarının ya da tam kan sayımındaki bazı parametrelerin oransal değerlerinin kanser prognozu ve prediksyonunda kullanımı ile ilgili çalışmalar artmıştır. Çoğu zaman kanserlerde tümör çevresinde ve kanda nötrofillerin monositlerin ve trombositlerin artışı, lenfosit baskılanması görülebilir. Bu durumda NLR, MLR, PLR oranları vücudun immünolojik durumu ve buna bağlı olarak da kanser prognozunu öngördürücü birer parametre olarak incelenmektedir. Kanda serum albümin ve total lenfosit

sayısı ile hesaplanan bir skor olan PNİ de aynı şekilde çeşitli çalışmalarda prognostik faktör olarak kullanılmaktadır (86).



GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Araştırmaya; 18 yaşından büyük, T.C. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğinden takipli olan ve neoadjuvan tedavi almış ileri evre over kanseri hastaları dahil edilmiştir.

3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

18 yaşından küçük hastalar, takip süresinin tamamlamayanlar neoadjuvan tedavi almamış olan veya aktif enfeksiyonu olan over kanseri hastaları araştırmaya dahil edilmemiştir.

3.3 ÇALIŞMA TASARIMI

T.C. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2014 yılı kasım ayı ile 2022 yılı nisan ayları arasında over kanseri tanısı ile takip edilmiş, 18 yaş üzeri neoadjuvan tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, tümör histolojik alt tip, kanserin evresi ve metastaz durumu, operasyon tarihi, patolojik evreleri, tedavi patolojik yanıtı, başlangıç ve takipler sırasındaki CA 125 düzeyleri, tedavi sonrası izlem notları, varsa nüks tarihleri ve tedavileri, başlangıç kan sayımındaki nötrofil/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve prognostik nütrisyon indeksi (PNI) parametreleri ele alınmıştır. PNI formülü $10 \times (\text{serum albümin (g/dL)} + 0,005 \times (\text{toplam lenfosit sayısı (mm}^3\text{'teki)})$ ile hesaplanmıştır, diğer oransal değerler tam kan sayımındaki mutlak nötrofil, monosit ve trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir. Veriler

arşivdeki hasta izlem notları ve hastane veri tabanından elde edilerek paket programlar ile elektronik ortama aktarılmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır ve çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29/06/2022 tarihli toplantısında etik kurul onayı alınmıştır.

3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi SPSS 25 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile sınanmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren nicel değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri normal dağılıma uygunluk gösteren nicel değişkenler için medyan, minimum ve maksimum değerleri sunulmuştur. İki nitel değişken arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır. İki kategorili nitel değişkenlerle nicel değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda verilerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin sağkalım bakımından değerlendirilmesi Kaplan-Meier log-rank testi ile gerçekleştirilmiştir. Anlamlı olduğu tespit edilen nitel değişkenlerle uygun nicel değişkenlerin sağkalım üzerine etkilerinin tespit edilmesi için Cox regresyonu kullanılmıştır. Araştırmada tip I hata oranı 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Tablo 4.1: Nitel Değişkenler İçin Tanımlayıcı İstatistikler

	f (%)		f (%)
VKİ kategorisi		BRCA mutasyonu varlığı	
Normal	24 (22,6)	Mutasyon var	7 (23,3)
Kilolu	32 (30,2)	Mutasyon yok	19 (63,3)
Obez	50 (47,2)	Bilinmiyor	4 (13,3)
ABO kan grubu		NACT çeşidi	
A	45 (42,5)	Taxan+platin (21)	79 (74,5)
B	12 (11,3)	karboplatin paklitaksel	27 (25,5)
AB	8 (7,5)	haftalık	
O	37 (34,9)	Patolojik yanıt kategorisi	
Rh		Yanıt yok	25 (26)
Pozitif	87 (85,3)	Yanıt var	71 (74)
Negatif	15 (14,7)	NACT marker yanıtı	
Menopoz durumu		Yok	4 (3,8)
Premenopoz	22 (20,8)	Var	101 (96,2)
Postmenopoz	84 (79,2)	Hormon Pozitifliği	
Sigara kullanımı		Negatif	15 (19,2)
Kullanmıyor	88 (83)	Pozitif	61 (78,2)
Kullanıyor	18 (17)	Bilinmiyor	2 (2,6)
Aile öyküsü		Operasyon	
Yok	67 (63,2)	Yok	9 (8,5)
Meme-over-pankreas-prostat	19 (17,9)	Var	97 (91,5)
Diğer	20 (18,9)	Operasyon şekli	
İkinci primer tümör		Optimal sitoredüksiyon	80 (82,5)
Yok	99 (93,4)	Diğer	16 (17,5)
Var	7 (6,6)	NACT Radyolojik yanıt durumu	
Sağ Over		Yok	9 (8,7)
Yok	18 (17)	Var	94 (90,4)
Var	88 (83)	Progresyon	1 (1)
Sol Over		NACT patolojik yanıt durumu	
		Tam yanıt	16 (16,7)

	f (%)		f (%)
Yok	13 (12,3)	Parsiyel yanıt	55 (57,3)
Var	93 (87,7)	Yanıt yok	25 (26)
Histoloji kategorisi		Adjuvan KT durumu	
Seröz	101 (95,3)	Aldı	91 (90,1)
Non-Seröz	3 (2,8)	Almadı	10 (9,9)
Berrak hücre	2 (1,9)		

Hastaların ; %22,6'sı normal, %30,2'si kilolu ve %47,2'si obez vücut kitle indeksi değerlerine sahiptir; %42,5'i A, %11,3'ü B, %7,5 AB ve %34,9'u 0 kan grubuna sahiptir; %85,3'ü rh pozitif ve %14,7'si rh negatiftir; %20,8'si premenopoz dönemde ve %79,2'i postmenopoz dönemdedir; %83'ü sigara kullanmıyorken %17'si sigara kullanmaktadır; %63,2'sinin aile öyküsü yokken %17,9'unda meme-over-pankreas-prostat öyküsü ve %18,9'unda diğer öyküler vardır; %6,6'sının ikinci primer tümörü varken %12,3'ünde sağ over ve %17'sinde sol over kaynaklı olma durumu,%70'inde bilateral tutulum vardır; %95,3'ü seröz, %2,8'i nonseröz ve %1,9'u ise clear cell histolojik alt tipine sahiptir; %23,3'ünde BRCA mutasyonu varken %63,3'ünde mutasyon olmadığı ve %13,3'ünün ise mutasyon durumlarının bilinmediği görülmüştür. %74,5'inin taxan+platin 3 haftalık ve %25,5'inin taxan+platin haftalık NACT aldığı; %26'sında patolojik yanıt olduğu; %78,2'sinde hormon pozitifliği olduğu; %91,5'inde operasyon olduğu; operasyon geçiren hastaların %82,5'inin optimal operasyon geçirdiği; %90,4'ünde NACT varken %1'inde progresyon olduğu; %90,1'i adjuvan alırken %9,9'unun almadığı tespit edilmiştir (tablo 4.1).

Tablo 4.2: Nicel Değişkenler İçin Tanımlayıcı İstatistikler

	$\bar{x} \pm SS$ / Med (min-maks)
Tanı yaşı	58,14±12,69
Boy(cm)	157±7,18
Kilo(kg)	69,8±13,37
VKi	28,4±5,62
Başlangıç CA-125 düzeyi(U/mL)	936 (8-11400)
NACT sonrası CA-125 düzeyi(U/mL)	67 (7-5230)
CA-125 düzeyi(U/mL)	
Post-op CA-125 düzeyi(U/mL)	59 (5-4110)
NACT sonrası CA-125 değişim oranı	-94,5 (-99,94--1)
Post-op CA-125 değişim oranı	-91,4 (-99,9-159,1)
NACT öncesi nötrofil (mcL)	5520 (1410-15250)
NACT öncesi lenfosit(mcL)	1620 (100-11730)
NACT öncesi monosit(mcL)	539,96±213,77
NACT öncesi hemoglobin(g/dL)	11,6 (8-16)
NACT öncesi trombosit(mcL)	361 (130-1143)
NACT öncesi albümin(mg/dL)	3,9 (2,2-45)
NACT öncesi CRP (mg/dL)	9,5 (0-330)
NLR	3,28 (0,73-20,08)
MLR	0,35±0,19
PLR	0,22 (0,04-2,92)
PNI	46,5 (6,5-460)
Preoperatif Kür Sayısı	3 (1-5)
Adjuvan sonrası CA-125(U/mL)	14 (3-2179)

Hastaların yaş ortalaması 58,14±12,69; boy ortalaması 157±7,18; ortalama kilo değeri 69,8±13,37 ve ortalama vücut kitle indeksi 28,4±5,62'dir.

Başlangıç CA-125 düzeyi ortanca değeri 936 (8-114000), NACT sonrası CA-125 düzeyi ortanca değeri 67 (7-5230), Post-op CA-125 düzeyi ortanca değeri 59 (5-4110), NACT sonrası CA-125 değişim oranı ortanca değeri -94,5 (-99,94--1), Post-op CA-125 değişim oranı ortanca değeri -91,4 (-99,9-159,1) olarak sonuçlanmıştır(ortalama %91,4 lük düşüşe denk gelmektedir).

NACT öncesi nötrofil ortanca değeri 5520 (1410-15250), NACT öncesi lenfosit ortanca değeri 1620 (100-11730), NACT öncesi monosit ortanca değeri 539,96±213,77, NACT öncesi hemoglobin ortanca değeri 11,6 (8-16), NACT öncesi trombosit ortanca değeri 361 (130-1143), NACT öncesi albümin ortanca değeri 3,9 (2,2-45), NACT öncesi CRP ortanca değeri 9,5 (0-330), NLR ortanca değeri 3,28 (0,73-20,08), MLR ortanca değeri 0,35±0,19, PLR ortanca değeri 0,22 (0,04-2,92), PNI ortanca değeri 46,5 (6,5-460), preoperatif kür sayısı ortanca değeri 3 (1-5) ve adjuvan sonrası CA-125 ortanca değeri 14 (3-2179) olarak bulunmuştur (tablo 4.2).

Tablo 4.3: Sağkalım analizleri

	Sağkalım süresi-ay (%95 CI)	Ki-kare	P
VKİ			
Normal	44 (23,8-64,20)	1,669	0,196
Obez	26 (20,87-31,13)		
Kan Grubu			
A grubu	26 (19,34-32,66)	0,069	0,995
B grubu	30 (20,179-39,83)		
AB grubu	30 (17,17-42,83)		
O grubu	33 (13,67-52,33)		
Rh grubu			
RH pozitif	30 (22,96-37,04)	1,237	0,266
Rh negatif	26 (1,41-50,59)		
Menopoz durumu			
Premenopoz	59,38 (6,66-46,33)	8,378	0,004*
Postmenopoz	31,43 (2,65-26,24)		
Sigara kullanımı			
kullanmıyor	33 (24,72-41,279)	0,864	0,353
kullanıyor	25 (14,78-35,22)		
Aile öyküsü			
Yok	38,5 (4,11-30,45)	0,413	0,813
Meme, over, pankreas, prostat	35,74 (5,18-25,58)		
Diğer	41,38 (6,03-29,56)		
İkinci primer tümör			
Yok	39,66 (3,42-32,96)	0,646	0,421
Var	44,96 (8,14-29,02)		
Sağ Over			
Yok	30 (2,39-57,61)	1,008	0,315
Var	28 (21,31-34,69)		
Sol Over			
Yok	36 (18,26-53,74)	0,348	0,555
Var	30 (23,14-36,86)		
Histolojik alt sınıf			
Seröz	39,36 (3,49-32,53)	4,947	0,084
Non-seröz	22,33 (6,84-8,93)		
Clear cell	14 (7-0,28)		
Hormon Pozitifliği			
Negatif	22 (2,36-41,64)	0,397	0,529
Pozitif	30 (19,87-40,14)		
BRCA mutasyon varlığı			
Mutasyon var	59,25 (8,44-42,7)	3,584	0,058
Mutasyon yok	33,41 (4,32-24,95)		
NACT çeşidi			
Taxan+platin (21) 3 haftalık	33 (27,048-38,952)	7,471	0,006*
Taxan+platin (7) 3 haftalık	24 (14,82-33,18)		

	Sağkalım süresi-ay (%95 CI)	Ki-kare	P
NACT patolojik yanıt durumu			
Tam yanıt	42,51 (5,624-31,487)	14,858	0,001*
Parsiyel yanıt	49,859 (4,843-40,366)		
Yanıt yok	24,378 (2,767-18,954)		
Patolojik yanıt kategorisi			
Yanıt yok	23 (19,052-26,948)	14,774	<0,001*
Yanıt var	42 (26,158-57,842)		
NACT radyolojik yanıt durumu			
Yok	12 (0-27,495)	17,117	<0,001*
Var	33 (24,682-41,318)		
NACT marker yanıt durumu			
Yok	7 (0-23,66)	5,978	0,014*
Var	30 (23,458-36,542)		
Operasyon			
Yok	11,889 (5,438-1,231)	21,295	<0,001*
Var	40,866 (3,524-33,959)		
Operasyon şekli			
Optimal sitoredüksiyon	33 (19,78-46,22)	3,676	0,055
Diğer	22 (10,24-33,76)		
Adjuvan KT durumu			
Evet	33 (26,547-39,453)	33,367	<0,001*
Hayır	7 (0-14,231)		
Platin Duyarlılığı			
Platin dirençli	22 (17,436-26,564)	20,570	<0,001*
Platin duyarlı	44 (25,237-62,763)		
Progresyon durumu			
Yok	52,739 (4,245-44,418)	8,101	0,004*
Var	32,457 (3,077-26,427)		
Nüks durumu			
Yok	31,8 (4,507-22,966)	0,329	0,566
Var	39,24 (3,474-32,431)		

*p<0,05

Kategorik değişkenlerle sağ kalım süreleri üzerine etkileri Kaplan-Meier log rank testi ile incelenmiştir. İncelemeler sonucunda; premenopoz hastaların postmenopoz hastalara göre (p=0,004) Taxan+platin 3 haftalık tedavi alanların haftalık alanlara göre (p=0,006), patolojik yanıt olanların olmayan hastalara göre (p=0,001), NACT radyolojik yanıt olanların olmayan hastalara göre (p<0,001), NACT marker yanıt olanların olmayan hastalara göre (p=0,014), Operasyon geçiren hastaların geçirmeyen hastalara göre (p<0,001), adjuvan KT alanların almayanlara göre (p<0,001), platin

duyarlılığı olanların olmayanlara göre ($p<0,001$), progresyon olmayanların olanlara göre ($p=0,004$) daha uzun sağ kalım sürelerine sahip oldukları tespit edilmiştir.

NACT patolojik yanıt olmayanların parsiyel ve tam yanıt olanlara göre daha kısa ($p=0,001$) sağ kalım sürelerine sahip oldukları saptanmıştır.

VKİ ($p=0,196$), kan grubu ($p=0,995$), Rh grubu ($p=0,266$), sigara kullanımı ($p=0,353$), aile öyküsü ($p=0,813$), ikinci primer tümör ($p=0,421$), sağ over ($p=0,315$), sol over ($p=0,555$), histolojik alt sınıf ($p=0,084$), hormon pozitifliği ($p=0,529$), BRCA mutasyon varlığı ($p=0,058$), operasyon şekli ($p=0,055$) ve nüks durumu ($p=0,566$) değişkenleri bakımından anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (tablo 4.3).

Tablo 4.4. Sağ Kalım Cox Regresyon Sonuçları (NLR İçeren Model)

	B	SE	Wald	p	HR (95% CI)
NACT çeşidi	0,2	0,555	0,13	0,719	1,222 (0,411-3,627)
Platin duyarlılığı	-1,043	0,419	6,214	0,013*	0,352 (0,155-0,8)
Tanı yaşı	0,024	0,026	0,82	0,365	1,024 (0,973-1,078)
VKİ	0,027	0,037	0,504	0,478	1,027 (0,954-1,105)
NACT sonrası CA-125 düşüş oranı	0,022	0,012	3,222	0,073	1,023 (0,998-1,048)
PNI	0,003	0,003	0,753	0,386	1,003 (0,997-1,009)
NLR	0,052	0,062	0,71	0,399	1,054 (0,933-1,19)
NACT öncesi CRP	-0,003	0,005	0,444	0,505	0,997 (0,987-1,007)
Menopoz	-0,264	0,751	0,123	0,725	0,768 (0,176-3,35)
Preoperatif Kür Sayısı	0,041	0,137	0,089	0,765	1,042 (0,796-1,363)

* $p<0,05$

NLR içeren Cox regresyon modeli sonucunda; platin duyarlılığı olmasının 0,352 kat risk faktörü (2,84 kat koruyucu faktör) ($p=0,013$) olduğu tespit edilmiştir. NACT çeşidi ($p=0,719$), tanı yaşı ($p=0,365$), VKİ ($p=0,478$), NACT sonrası CA-125 düşüş oranı ($p=0,073$), PNI ($p=0,386$), NLR ($p=0,399$), ilk tedavi öncesi CRP ($p=0,505$), menopoz durumu ($p=0,725$) ve preoperatif kür

sayısı ($p=0,765$) bakımından ise anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (tablo 4.4).

Tablo 4.5. Sağkalım Cox Regresyon Analiz Sonuçları (PLR İçeren Model)

	B	SE	Wald	p	HR (95% CI)
NACT çeşidi	0,344	0,533	0,416	0,519	1,41 (0,496-4,011)
Platin duyarlılığı	-1,069	0,416	6,59	0,010*	0,343 (0,152-0,777)
Tanı yaşı	0,02	0,025	0,617	0,432	1,02 (0,971-1,072)
VKİ	0,029	0,037	0,598	0,439	1,029 (0,957-1,106)
NACT sonrası CA-125 düşüş oranı	0,021	0,012	2,8	0,094	1,021 (0,996-1,046)
PNI	0,002	0,003	0,536	0,464	1,002 (0,996-1,008)
PLR	0,434	1,245	0,122	0,727	1,544 (0,135-17,711)
NACT öncesi CRP	-0,003	0,005	0,419	0,518	0,997 (0,987-1,007)
Menopoz	-0,238	0,748	0,102	0,750	0,788 (0,182-3,412)
Preoperatif Kür Sayısı	0,076	0,134	0,324	0,569	1,079 (0,831-1,402)

* $p<0,05$

PLR içeren Cox regresyon modeli sonucunda; platin duyarlılığı olmasının 0,343 kat risk faktörü (2,92 kat koruyucu faktör) ($p=0,010$) olduğu tespit edilmiştir. NACT çeşidi ($p=0,519$), tanı yaşı ($p=0,432$), VKİ($p=0,439$), NACT sonrası CA 125 düşüş oranı ($p=0,094$), PNI ($p=0,464$), PLR ($p=0,727$), NACT öncesi CRP ($p=0,518$), menopoz durumu ($p=0,750$) ve preoperatif kür sayısı ($p=0,569$) bakımından ise anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (tablo 4.5).

Tablo 4.6: Sağkalımı Etkileyen Faktörler (MLR İçeren Model-Cox Regresyon Analizi Sonuçları)

	B	SE	Wald	p	HR (%95 CI)
NACT çeşidi	-0,142	0,56	0,064	0,800	0,868 (0,29-2,601)
Platin duyarlılığı	-1,116	0,431	6,714	0,010*	0,328 (0,141-0,762)
Tanı yaşı	0,032	0,027	1,411	0,235	1,033 (0,979-1,089)
VKİ	0,033	0,038	0,731	0,393	1,033 (0,958-1,114)
NACT sonrası CA-125 değişim oranı	0,032	0,013	5,791	0,016*	1,033 (1,006-1,06)
PNI	0,006	0,004	2,478	0,115	1,006 (0,999-1,013)
MLR	2,299	1,125	4,172	0,041*	9,961 (1,097-90,411)
NACT öncesi CRP	-0,008	0,009	0,743	0,389	0,992 (0,975-1,01)
Menopoz durumu	-0,503	0,803	0,393	0,531	0,604 (0,125-2,916)
Preoperatif kür sayısı	0,163	0,131	1,546	0,214	1,178 (0,91-1,523)

*p<0,05

Sağ kalımın cox regresyon analizi ile incelenmesi sonucunda; Platin duyarlılığı olmasının 0,328 kat risk faktörü (3,05 kat koruyucu faktör) (p=0,010), NACT sonrası CA-125 değişim oranındaki 1 birimlik artışın 1,033 kat risk faktörü olduğu (CA-125 düşme oranındaki 1 birimlik azalmanın 1,033 kat risk faktörü olduğu) (p=0,016) ve MLR değerindeki 1 birimlik artışın 9,961 kat risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. NACT çeşidi (p=0,800), tanı yaşı (p=0,235), BMI (p=0,393), PNI (p=0,115), ilk tedavi öncesi CRP (p=0,389), menopoz (p=0,531) ve preoperatif kür sayısı (p=0,214) bakımından ise anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (tablo 4.6).

Tablo 4.7: Yanıt İle Nicel Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Yanıt yok	Yanıt var	t/U	P
Yaş	63,36±10,09	60,13±12,84	1,14 ^t	0,257
Boy	157,32±6,07	156,75±8,76	0,302 ^t	0,763
Kilo	75,04±12,27	72,54±14,55	0,769 ^t	0,444
VKİ	30,32±4,67	29,7±6,52	0,437 ^t	0,663
Başlangıç CA-125	1133 (137-10000)	2634 (57-11400)	649,5 ^u	0,047*
NACT sonrası CA-125 düzeyi	126 (17-2731)	40 (7-2465)	512,5 ^u	0,002*
Post-op CA-125	126 (8-4110)	27 (5-3290)	458 ^u	<0,001*
NACT sonrası CA-125 değişim oranı	-85,01 (-98,09--15,81)	-96,16(-99,94--48,33)	412 ^u	<0,001*
NACT öncesi nötrofil	6400 (2990-10400)	6000 (1800-12530)	870 ^u	0,884
NACT öncesi lenfosit	1550 (800-3280)	1440 (100-11730)	695,5 ^u	0,109
NACT öncesi monosit	520 (330-780)	540 (100-1220)	871,5 ^u	0,894
NACT öncesi hemoglobin	11,6(9,1-13,7)	11,4(8-16)	792,5 ^u	0,427
NACT öncesi trombosit	381 (146-766)	390 (130-1143)	844,5 ^u	0,720
NLR	3,51 (1,02-11,24)	4,17 (0,73-19,2)	757 ^u	0,276
MLR	0,36±0,17	0,42±0,2	-1,22 ^t	0,226
PLR	0,24 (0,05-0,8)	0,29 (0,04-2,92)	693 ^u	0,104
PNI	45,96 (6,95-56,1)	43,4 (8-374,2)	757,5 ^u	0,278
NACT öncesi albümin	3,75 (2,5-4,7)	3,5 (2,2-37)	744,5 ^u	0,406
NACT öncesi CRP	15 (1-150)	9 (0-330)	317,5 ^u	0,100
Preoperatif Kür Sayısı	3 (2-15)	3,5 (3-12)	774 ^u	0,353
Adjuvan sonrası CA-125	26 (12-1646)	17 (4-2179)	368,5 ^u	0,012*

*p<0,05

^t: Bağımsız örneklem t testi hesap değeri^u: Mann-Whitney U testi hesap değeri

Yanıt ile nicel değişkenlerin karşılaştırılması sonucunda; Başlangıç CA-125 (p=0,047) değerleri bakımından yanıt olan hastaların daha yüksek puanlara sahip olduğu saptanırken NACT sonrası CA-125 düzeyi (p=0,002), Post-op CA-125 (p<0,001), NACT sonrası CA-125 düşme oranı (p<0,001), Post-op CA-125 (p<0,001) ve Adjuvan sonrası CA-125 (p=0,012) değerleri bakımından ise yanıt olmayan hastaların daha yüksek puanlara sahip oldukları saptanmıştır. Yaş (p=0,257), Boy (p=0,763), kilo (p=0,444), VKİ (p=0,663), NACT öncesi nötrofil (p=0,884), NACT öncesi lenfosit (p=0,109),

NACT öncesi monosit ($p=0,894$), NACT öncesi hemoglobin ($p=0,427$), NACT öncesi trombosit ($p=0,720$), NLR ($p=0,276$), MLR ($p=0,226$), PLR ($p=0,104$), PNI ($p=0,278$), NACT öncesi albümin ($p=0,406$), NACT öncesi CRP ($p=0,100$) ve Preoperatif Kür Sayısı ($p=0,353$) değerleri bakımından ise anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (tablo 4.7).

Tablo 4.8: Yanıt İle Nitel Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Yanıt yok	Yanıt var	Ki-kare	P
VKİ kategorisi				
Normal	3 (13)	20 (87)	2,554	0,110
Obez	22 (29,7)	52 (70,3)		
ABO kan grubu				
A	10 (21,7)	36 (78,3)	1,555	0,722
B	3 (27,3)	8 (72,7)		
AB	1 (16,7)	5 (83,3)		
O	10 (33,3)	20 (66,7)		
RH				
Pozitif	20 (25)	60 (75)	0,010	0,921
Negatif	4 (30,8)	9 (69,2)		
Menopoz durumu				
Premenopoz	5 (23,8)	16 (76,2)	0,054	0,816
Postmenopoz	20 (26,3)	56 (73,7)		
Sigara içiciliği				
Kullanmıyor	21 (25,9)	60 (74,1)	0,006	1,000
kullanıyor	4 (25)	12 (75)		
Aile öyküsü				
Yok	15 (24,6)	46 (75,4)	0,775	0,793
Meme -over-pankreas- prostat	6 (33,3)	12 (66,7)		
Diğer	4 (22,2)	14 (77,8)		
Aile öyküsü kategorisi				
Öykü yok	19 (24,1)	60 (75,9)	0,660	0,416
Öykü var	6 (33,3)	12 (66,7)		
İkinci primer tümör				
Yok	24 (26,7)	66 (73,3)	0,520	0,471
Var	1 (14,3)	6 (85,7)		
Sağ Over				
Yok	3 (18,8)	13 (81,3)	0,494	0,482
Var	22 (27,2)	59 (72,8)		
Sol Over				
Yok	3 (21,4)	11 (78,6)	0,161	0,688
Var	22 (26,5)	61 (73,5)		
Histolojik alt sınıf				
Seröz	23 (25)	69 (75)	2,510	0,455
clear cell	1 (50)	1 (50)		
Endometrioid	0 (0)	1 (100)		
Karsinosarkom	1 (50)	1 (50)		

* $p<0,05$

Tablo 4.9: Yanıt İle Nitel Değişkenlerin Karşılaştırılması

Hormon Pozitifliği				
Negatif	3 (21,4)	11 (78,6)	0,146	0,702
Pozitif	18 (31)	40 (69)		
BRCA mutasyon varlığı				
Mutasyon var	0 (0)	7 (100)	1,370	0,242
Mutasyon yok	6 (31,6)	13 (68,4)		
NACT durumu				
Tedavi var	0 (0)	1 (100)	0,000	1,000
Tedavi yok	25 (26)	71 (74)		
NACT çeşidi				
Taxol karbo 3 haftalık	21 (28,8)	52 (71,2)	1,382	0,240
Taxol karbo haftalık	4 (16,7)	20 (83,3)		
Operasyon şekli				
Optimal sitoredüksiyon	17 (21)	64 (79)	4,460	0,035*
Diğer	8 (50)	8 (50)		
Adjuvan KT durumu				
Tedavi aldı	21 (23,3)	69 (76,7)	3,465	0,063
Tedavi almadı	4 (66,7)	2 (33,3)		
Platin duyarlılığı				
Platin dirençli	15 (39,5)	23 (60,5)	3,055	0,080
Platin duyarlı	8 (21,1)	30 (78,9)		
Progresyon durumu				
Yok	6 (15,4)	33 (84,6)	3,680	0,055
Var	19 (32,8)	39 (67,2)		
Nüks Durumu				
Yok	3 (13,6)	19 (86,4)	2,191	0,139
Var	22 (29,3)	53 (70,7)		

*p<0,05

Yanıt durumları bakımından; VKİ (p=0,11), Kan grubu AB0 (p=0,722), kan grubu rh (p=0,921), Menopoz (p=0,816), sigara içiciliği (p=1,000), aile öyküsü (p=0,793), aile öyküsü kategorisi (p=0,416), ikinci primer tümör (p=0,471), sağ over (p=0,482), sol over (p=0,688), histolojik alt sınıf (p=0,455), hormon pozitifliği (p=0,702), BRCA mutasyon varlığı (p=0,242), NACT durumu (p=1,000), NACT çeşidi (p=0,240), adjuvan KT durumu (p=0,063), platin duyarlılığı (p=0,080), progresyon durumu (p=0,055) ve nüks durumu (p=0,139) kategorileri arasında anlamlı farklılık olmadığı, operasyon şekli optimal sitoredüksiyon olanlarda diğer hastalara göre daha fazla yanıt görüldüğü (p=0,035) saptanmıştır (tablo 4.8, 4.9).

Tablo 4.10: Sağ Kalım İçin NACT Sonrası CA-125 Değerlerindeki Değişim Değerlerinin ROC Analizi İle İncelenmesi

	AUC (%95 CI)	Cut-off	Sens.	Spes.	P
NACT sonrası CA-125 değişim oranı	0,636 (0,537-0,728)	>-84,21	35,71	93,88	0,012*

*p<0,05

Sağ kalım için NACT sonrası CA-125 değerlerindeki değişim için uygulanan ROC analizi sonucunda; NACT sonrası CA-125 değişim oranlarının anlamlı olduğu (p=0,012) ve kestirim noktasının >-84,21 olduğu (sensitivite: 35,71; spesifite:93,88) tespit edilmiştir (tablo 4.10).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda medikal onkoloji polikliniklerine over kanseri tanısıyla başvuran neoadjuvan kemoterapi almış olan hastaların tedavi sonrası CA-125 düşme oranı ve tedavi öncesi serum inflamatuvar belirteçlerinin matematiksel oranları olan Nötrofil/Lenfosit, Monosit/Lenfosit, Trombosit/lenfosit'in ve Prognostik Nutrisyon İndeksi (PNI)'nın retrospektif analizlerini yaparak patolojik yanıt durumunu ve kısa genel sağkalım süresini öngörececek belirteçleri bulmayı hedefledik. Toplam 106 hasta için CA-125'in başlangıç, NACT sonrası, Postoperatif ve adjuvan tedavi sonrasındaki değerleri retrospektif olarak incelendiğinde CA-125'teki düşme oranının artması uzun genel sağkalımla ilişkilendirilerek bağımsız prognostik bir faktör olarak saptandı. Yanıt açısından incelendiğinde başlangıçta daha yüksek CA-125 değeri olanların daha düşük olanlara göre daha fazla patolojik yanıt olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. NACT sonrasında, postoperatif dönemde ve adjuvan sonrasında ölçülen CA-125 değerlerinin yüksekliği ile patolojik yanıt durumunun negatif korelasyon gösterdiği görüldü. NACT sonrası CA-125 düşme oranı yanıt olanlarda %96, yanıt olmayanlarda %85 olarak saptandı ve bu fark istatistiksel anlamlı bulundu.

NACT öncesi bazı oransal inflamatuvar belirteçlerin genel sağkalım ile ilişkisi çok değişkenli cox regresyon modeline sırayla dahil edildiğinde, NLR PLR ve PNI ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı, MLR sağkalım ilişkisinde ise MLR yüksekliğinin istatistiksel anlamlı olarak kötü prognostik faktör olduğunu saptadık.

Tümör belirteçlerinin sayısı artmakta ve kullanımı alanları gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Epitelyal over kanserleri için en yaygın kullanılan tümör belirteci CA-125'tir. Tanıda, tedavi yanıt değerlendirilmesinde, tedavi

sonrası nüks tespitinde kullanılmakta, kandaki değeri tümör miktarıyla genellikle korelasyon göstermektedir. CA-125'teki dinamik değişikliklerin genel sağkalımda ve hastalıksız sağkalımda önemli bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir (87). Akhavan ve arkadaşlarının yapmış olduğu 78 hastalık kesitsel over kanseri çalışmasında NACT öncesi ve sonrasındaki CA-125 düzeylerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (88). Öte yandan Kessous ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif tek merkezli çalışmada NACT öncesi ve sonrası CA-125'in düşme oranı ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın pozitif korelasyonunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada CA-125'teki her 50 U/mL'lik düşme yada %10'luk düşme cerrahi başarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (89). Çalışmamızda başlangıç ve tedavi sonrasındaki CA-125 değerleri ve tedavi sonrası değişim oranları incelenmiştir. Literatürle uyumlu olarak CA-125'teki düşme oranının artması çok değişkenli cox regresyon analizinde uzun sağkalım ile ilişkilendirilerek istatistiksel anlamlı saptanmıştır. Michaan ve arkadaşlarının yapmış olduğu 132 hastalık retrospektif çalışmada patolojik yanıt ile CA125 düşme oranı yüksekliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur(101). Buna benzer şekilde çalışmamızda patolojik yanıt açısından bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında yanıt olmayan grupta %85'lik CA125 düşmesi, yanıt olan grupta %96'lık düşme gözlenmiş bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. ROC analizi ile %84'ten fazla bir düşmenin sağkalım açısından anlamlı olduğu ve sensitivitesi %35,7 spesifitesi %93,8 olarak saptanmıştır.

Son yıllarda kronik inflamasyonun biyobelirteçleri ile kanser sağkalımı ilişkisini ortaya koyan pek çok bilimsel araştırma yayınlanmıştır. Song, Ying, De Wit ve arkadaşlarının NLR ile sağkalım ilişkisi üzerine çeşitli kanser hastaları ile yapılan meta analizlerinde ve retrospektif çalışmalarında tedavi öncesindeki NLR oranının artması genel sağkalımı düşüren bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (90-92).

Nötrofil, monosit, trombosit sayılarının serumda ölçülen düzeylerinin yüksekliği ile kötü prognoz ilişkisinin tümör mikroçevresi ve immün yanıtın ortak sonucu olduğu düşünülmektedir. Nötrofiller hem akut hem kronik inflamasyonun önemli bir parçasıdır. Tümör mikroçevresi proinflamatuvar

sitokinler yoluyla inflamasyonu başlatır böylece tümörün büyümesi ve metastazı için gerekli ortam sağlanmış olur. Dolaşımdaki nötrofiller tümör mikroçevresindeki NK lenfositleri ve aktive T lenfositleri suprese ederek tümöre karşı verilen immun yanıtı zayıflatır (94). NLR oransal bir değer olması itibariyle nötrofil artışı ve/veya lenfosit azalması ile ilişkilidir. NLR artışı inflamasyonun bir göstergesidir ve aynı zamanda malignitelerde kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir Lontos ve arkadaşlarının yapmış olduğu NACT almış olan 132 over kanseri hastasının retrospektif olarak incelenmesinde NLR artması kötü genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı sonuçlanmıştır, hastaliksız sağkalım açısından anlamlı sonuçlanmamıştır (95). Literatürde çeşitli kanserlerde genellikle NLR ve sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı olmasına rağmen çalışmamızda NACT öncesi NLR genel sağkalım açısından çok değişkenli Cox Regresyon Analizi ile incelendiğinde anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı.

Monositlerin tümör ilişkisi incelendiğinde monositlerin tümör mikroçevresinde tümör ilişkili makrofajlara (TAM) dönüştüğü ve proinflamatuvar-antiinflamatuvar etkileri olduğu görülmektedir. TAM'ler tümör proliferasyonunu, anjiyogenezini ve tümörün immun sistemden kaçışını kolaylaştırmaktadır (96). Monosit sayısının arttığı lenfosit sayısının azaldığı durumlarda MLR artışı gözlenmekte ve bu durum pek çok malignitede sağkalım açısından kötü prognozu göstermektedir. Eo ve arkadaşlarının over kanserli 234 vaka ile gerçekleştirilen retrospektif kohort çalışmasında LMR oranı genel sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur, LMR düştükçe sağkalım kısalmıştır (93). Xiang ve arkadaşlarının over kanserli 133 hastada yapmış olduğu retrospektif çalışmada operasyon öncesi MLR düzeyinin ileri evreler, ileri patolojik dereceler ve pozitif lenfatik metastaz için önemli bir prognostik faktör olabileceğini göstermektedir (97). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak NACT öncesi MLR oranının çok değişkenli Cox Regresyon Analizi ile sağkalım üzerine etkisi incelendi ve MLR artışının genel sağkalımı azalttığı saptandı. MLR'deki bir birimlik artışın sağkalım açısından 9,961 kat risk faktörü olduğu, MLR yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğunu tespit edildi.

Trombositlerin kanser sürecinde yaşam süresinin uzamadığı ancak sayılarının arttıkları gözlenmiştir, trombositozun sebebi tümörden salgılanan trombopoetin ve IL-2 ile kemik iliğinde trombosit yapımının uyarılmasıdır. Trombositlerin ürettikleri PDGF ve trombospodin yoluyla tümör proliferasyonu anjiyogenezi ve metastazını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. İnflamasyonda ve çeşitli kanserlerde PLR çoğu zaman normalden yüksek tespit edilmektedir (98). Kökçü ve arkadaşlarının over kanserli 100 vakayı dahil ettikleri retrospektif çalışmada NLR, LMR ve PLR ile yapılan çok değişkenli analizi ile incelendiğinde PLR yüksekliğiyle genel sağkalımı kısalığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur (98). Çalışmamızda NACT öncesi PLR oranının çok değişkenli Cox regresyon analizi ile genel sağkalım üzerine etkisi incelenmiş ve istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı.

PNI lenfosit sayısı ve albümin düzeyi kombinasyonu ile hesaplanan bir prognostik skordur. Nutrisyon durumunu ve immünolojik durumu birlikte yansıtan bu skurun formülü $10 \times (\text{serum albümin (g/dL)}) + 0,005 \times (\text{toplam lenfosit sayısı (mm}^3\text{'teki)})$ ile hesaplanır. Başlarda cerrahi olacak hastaların postoperatif prognozunu öngörmek için kullanılsa da son zamanlarda yapılan çalışmalarda pankreas, kolorektal, akciğer gibi pek çok kanser türünde prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Yan Dai ve arkadaşlarının yayınladığı over kanserli 2050 olgunun meta analizinde düşük PNI'nın genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı azaltan prognostik bir faktör olarak saptanmıştır (99). Çalışmamızda ise PNI sağkalım açısından çok değişkenli cox regresyon analizinde incelendiğinde istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı.

Rekürren over kanserlerinde çoğu zaman platin duyarlı olan hasta grubunun olmayanlara göre daha uzun süre yaşadığı düşünülmektedir. Menczer ve arkadaşlarının yapmış olduğu 58 ileri evre over kanserli hastanın platin duyarlılığı ve genel sağkalım ilişkisinin retrospektif olarak incelendiği çalışmada platin duyarlı olanların olmayanlara göre daha uzun sağkalıma sahip olduğu tespit edilmiştir (100). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda platin duyarlı hastaların olmayanlara göre genel sağkalımının daha uzun olduğu istatistiksel anlamlı olarak bulundu böylece platin

duyarlılığının sağkalım açısından bağımsız prognostik bir faktör olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak; neoadjuvan tedavi almış ileri evre over kanserlerinde platin duyarlılığı, CA-125 değişim oranı ve MLR parametrelerinin sağkalım üzerine etkileri olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hastaların prognozunun değerlendirilmesinde bu parametrelerin de göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir. Patolojik yanıt durumları bakımından CA-125 düzeylerinin ve optimal sitoredüktif cerrahini patolojik yanıtı predikte edebileceği düşünülmektedir. Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması sebebiyle çalışma kısıtlı bir örneklem çerçevesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, örneklemin daha geniş olduğu çok merkezli prospektif çalışmaların yapılmasında fayda görülmektedir.

Kaynaklar

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015. **65**(1): p. 5-29.
3. Funston, G., et al., *The diagnostic performance of CA125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: A population-based cohort study*. PLoS medicine, 2020. **17**(10): p. e1003295.
4. Walker, M., M. Jacobson, and M. Sobel, *Management of ovarian cancer risk in women with BRCA1/2 pathogenic variants*. Cmaj, 2019. **191**(32): p. E886-e893.
5. Momenimovahed, Z., et al., *Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors*. Int J Womens Health, 2019. **11**: p. 287-299.
6. Sung, H.K., et al., *The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Prev Med Public Health, 2016. **49**(6): p. 349-366.
7. Otsuka, I., *Mechanisms of High-Grade Serous Carcinogenesis in the Fallopian Tube and Ovary: Current Hypotheses, Etiologic Factors, and Molecular Alterations*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(9): p. 4409.
8. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(3): p. 433-43.
9. Kossai, M., et al., *Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease*. Pathobiology, 2018. **85**(1-2): p. 41-49.

10. NIH consensus conference. *Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer.* Jama, 1995. **273**(6): p. 491-7.
11. Perwez Hussain, S. and C.C. Harris, *Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials.* International journal of cancer, 2007. **121**(11): p. 2373-2380.
12. Arneth, B., *Tumor Microenvironment.* Medicina, 2020. **56**(1): p. 15.
13. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.* CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
14. Torre, L.A., et al., *Ovarian cancer statistics, 2018.* CA Cancer J Clin, 2018. **68**(4): p. 284-296.
15. Surveillance, E., and End Results Program, *SEER 5-Year Age-Adjusted Incidence Rates, 2015-2019*, N.c. instute, Editor. 2022: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/>.
16. Zhang, Y., et al., *Global patterns and trends in ovarian cancer incidence: age, period and birth cohort analysis.* BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 984.
17. 2022, W.H.O.I.A.f.R.o.C., *Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, ovary, females, all ages.* 2022, <https://gco.iarc.fr/today>: <https://gco.iarc.fr/today>.
18. *türk halk sağılığı müdürlüğü kanser istatistikleri*2017.
19. Testa, U., et al., *Ovarian cancers: genetic abnormalities, tumor heterogeneity and progression, clonal evolution and cancer stem cells.* Medicines, 2018. **5**(1): p. 16.
20. Prat, J., A. Ribé, and A. Gallardo, *Hereditary ovarian cancer.* Human pathology, 2005. **36**: p. 861-70.
21. Song, H., et al., *Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population.* J Clin Oncol, 2015. **33**(26): p. 2901-7.

22. Langseth, H., et al., *Perineal use of talc and risk of ovarian cancer*. J Epidemiol Community Health, 2008. **62**(4): p. 358-60.
23. Guan, X., et al., *Association of Radiotherapy for Rectal Cancer and Second Gynecological Malignant Neoplasms*. JAMA Netw Open, 2021. **4**(1): p. e2031661.
24. Lin, H.W., et al., *Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study*. Lancet Oncol, 2011. **12**(9): p. 900-4.
25. Su, D., et al., *Ovarian cancer risk is reduced by prolonged lactation: a case-control study in southern China*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2013. **97**(2): p. 354-359.
26. Menon, U., C. Karpinskyj, and A. Gentry-Maharaj, *Ovarian Cancer Prevention and Screening*. Obstetrics & Gynecology, 2018. **131**(5): p. 909-927.
27. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, *The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory*. The American Journal of Surgical Pathology, 2010. **34**(3): p. 433-443.
28. Piek, J.M., et al., *Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer*. J Pathol, 2001. **195**(4): p. 451-6.
29. Fraumeni, J.F., Jr., et al., *Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women*. J Natl Cancer Inst, 1969. **42**(3): p. 455-68.
30. Fathalla, M.F., *Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia?* Lancet, 1971. **2**(7716): p. 163.
31. Risch, H.A., *Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(23): p. 1774-86.
32. Mertens-Walker, I., R.C. Baxter, and D.J. Marsh, *Gonadotropin signalling in epithelial ovarian cancer*. Cancer Letters, 2012. **324**(2): p. 152-159.

33. Choi, J.-H., et al., *Gonadotropins and Ovarian Cancer*. Endocrine Reviews, 2007. **28**(4): p. 440-461.
34. Salvador, S., et al., *No. 344-Opportunistic Salpingectomy and Other Methods of Risk Reduction for Ovarian/Fallopian Tube/Peritoneal Cancer in the General Population*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2017. **39**(6): p. 480-493.
35. Vercellini, P., et al., *The 'incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention*. Human Reproduction, 2011. **26**(9): p. 2262-2273.
36. Salehi, F., et al., *Risk Factors for Ovarian Cancer: An Overview with Emphasis on Hormonal Factors*. Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews, 2008. **11**: p. 301-21.
37. Otsuka, I. and T. Matsuura, *Screening and Prevention for High-Grade Serous Carcinoma of the Ovary Based on Carcinogenesis—Fallopian Tube- and Ovarian-Derived Tumors and Incessant Retrograde Bleeding*. Diagnostics, 2020. **10**(2): p. 120.
38. Koskela-Niska, V., et al., *Primary fallopian tube carcinoma risk in users of postmenopausal hormone therapy in Finland*. Gynecologic Oncology, 2012. **126**(2): p. 241-244.
39. Lacey, J.V., Jr., et al., *Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer*. Jama, 2002. **288**(3): p. 334-41.
40. Rosenthal, A.N., U. Menon, and I.J. Jacobs, *Screening for ovarian cancer*. Clin Obstet Gynecol, 2006. **49**(3): p. 433-47.
41. Jacobs, I., *Genetic, biochemical, and multimodal approaches to screening for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 1994. **55**(3 Pt 2): p. S22-7.
42. Moore, R.G., S. MacLaughlan, and R.C. Bast, Jr., *Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(2): p. 240-5.
43. Buys, S.S., et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. Jama, 2011. **305**(22): p. 2295-303.

44. Moyer, V.A., *Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement*. Ann Intern Med, 2012. **157**(12): p. 900-4.
45. Grossman, D.C., et al., *Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Jama, 2018. **319**(6): p. 588-594.
46. Menon, U., et al., *Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial*. Lancet, 2021. **397**(10290): p. 2182-2193.
47. Burtis CA, A.E., *FUNDAMENTALS OF CLINICAL CHEMISTRY TIETZ*, ed. B. Sawyer. Vol. 6. 2008, USA: ELSEVIER.
48. Bagde, N., M. Bagde, and Z. Lone, *Relationship between Serum Tumor Markers, CA-125, CEA, CA19-9, LDH, and β HCG with Histopathology and Age in Women with Ovarian Tumors*. Asian Pacific Journal of Cancer Biology, 2020. **5**: p. 167-171.
49. Yin, B.W., A. Dnistrian, and K.O. Lloyd, *Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene*. International journal of cancer, 2002. **98**(5): p. 737-740.
50. Bast, R.C., Jr., et al., *Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma*. J Clin Invest, 1981. **68**(5): p. 1331-7.
51. Diamandis, E.P., et al., *Reflection on the discovery of carcinoembryonic antigen, prostate-specific antigen, and cancer antigens CA125 and CA19-9*. Clin Chem, 2013. **59**(1): p. 22-31.
52. Jacobs, I. and R.C. Bast, Jr., *The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature*. Hum Reprod, 1989. **4**(1): p. 1-12.
53. Bast Jr, R.C., et al., *A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer*. New England journal of medicine, 1983. **309**(15): p. 883-887.
54. Dodge, J.E., et al., *Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2012. **126**(1): p. 157-66.

55. Carlson, K.J., S.J. Skates, and D.E. Singer, *Screening for ovarian cancer*. Ann Intern Med, 1994. **121**(2): p. 124-32.
56. Al-Musalhi, K., et al., *Validity of Cancer Antigen-125 (CA-125) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Diagnosis of Ovarian Cancer*. Oman Med J, 2015. **30**(6): p. 428-34.
57. Johnson, C.C., et al., *The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial*. Gynecol Oncol, 2008. **110**(3): p. 383-9.
58. Grover, S., et al., *The effect of the menstrual cycle on serum CA 125 levels: a population study*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **167**(5): p. 1379-81.
59. *Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses*. Obstet Gynecol, 2016. **128**(5): p. e210-e226.
60. Tekkesin, N., *Over kanserinde tanıyı kolaylaştıran yeni belirteçler:OVA1 ve ROMA*. Türk Klinik Biyokimya Derg, 2014.
61. Kirchhoff, C., et al., *A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors*. Biol Reprod, 1991. **45**(2): p. 350-7.
62. Wang, K., et al., *Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray*. Gene, 1999. **229**(1-2): p. 101-8.
63. Schummer, M., et al., *Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas*. Gene, 1999. **238**(2): p. 375-85.
64. Moore, R.G., et al., *Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(4): p. 349.e1-7.
65. Gentry-Maharaj, A., et al., *Serum HE4 and diagnosis of ovarian cancer in postmenopausal women with adnexal masses*. Am J Obstet Gynecol, 2020. **222**(1): p. 56.e1-56.e17.

66. Moore, R.G., et al., *A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(1): p. 40-6.
67. Kumar, V., et al., *Diagnostic Value of Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in Adnexal Masses*. J Obstet Gynaecol India, 2020. **70**(3): p. 214-219.
68. Bast, R.C., Jr., *Early detection of ovarian cancer: new technologies in pursuit of a disease that is neither common nor rare*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2004. **115**: p. 233-47; discussion 247-8.
69. Chu, C.S. and S.C. Rubin, *Screening for ovarian cancer in the general population*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2006. **20**(2): p. 307-20.
70. Jacobs, I.J. and U. Menon, *Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer*. Mol Cell Proteomics, 2004. **3**(4): p. 355-66.
71. Bloomfield, H.E., et al., *Screening pelvic examinations in asymptomatic, average-risk adult women: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians*. Ann Intern Med, 2014. **161**(1): p. 46-53.
72. Fishman, D.A., et al., *The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(4): p. 1214-21; discussion 1221-2.
73. Rosenthal, A.N., et al., *Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule*. J Clin Oncol, 2013. **31**(1): p. 49-57.
74. Sohaib, S.A. and R.H. Reznek, *MR imaging in ovarian cancer*. Cancer Imaging, 2007. **7 Spec No A**(Special issue A): p. S119-29.
75. Hricak, H., et al., *Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging--multivariate analysis*. Radiology, 2000. **214**(1): p. 39-46.

76. Berek, J.S., C. Crum, and M. Friedlander, *Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. Int J Gynaecol Obstet, 2015. **131 Suppl 2**: p. S111-22.
77. Laura Adhikari, M.D., *who classification of ovarian tumors*. pathology outcomes website, 2021.
78. Nucci, M.R., *GYNECOLOGIC PATHOLOGY. FOUNDATION IN DIAGNOSTIC PATHOLOGY*, ed. J.R. Goldblum. 2020, USA: ELSEVIER.
79. Tropé, C., *Prognostic factors in ovarian cancer*, in *Gynecologic Oncology*, R.F. Ozols, Editor. 1998, Springer US: Boston, MA. p. 287-352.
80. Hoskins, W.J., et al., *The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 1992. **47**(2): p. 159-66.
81. Hoskins, W.J., *Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery*. Gynecol Oncol, 1994. **55**(3 Pt 2): p. S91-6.
82. Aggarwal, B.B., *Nuclear factor- κ B: the enemy within*. Cancer cell, 2004. **6**(3): p. 203-208.
83. Savant, S.S., S. Sriramkumar, and H.M. O'Hagan, *The Role of Inflammation and Inflammatory Mediators in the Development, Progression, Metastasis, and Chemoresistance of Epithelial Ovarian Cancer*. Cancers (Basel), 2018. **10**(8).
84. Lu, H., W. Ouyang, and C. Huang, *Inflammation, a key event in cancer development*. Molecular cancer research, 2006. **4**(4): p. 221-233.
85. Hora, S., A. Pandey, and S. Jha, *Biomarker-Based Targeted Therapeutics*. 2018.
86. Itami, Y., et al., *Preoperative predictive factors focused on inflammation-, nutrition-, and muscle-status in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing nephroureterectomy*. Int J Clin Oncol, 2019. **24**(5): p. 533-545.

87. Li, Z., et al., *Prognostic Significance of CA125 Dynamic Change for Progression Free Survival in Patients with Epithelial Ovarian Carcinoma*. Med Sci Monit, 2020. **26**: p. e925051.
88. Akhavan, S., et al., *Does a Decrease in CA-125 in Advanced Ovarian Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy Predict the Clinical Outcome of Patients? A Cross-sectional Study*. Age (y). **61**(20): p. 22.2.
89. Kessous, R., et al., *CA-125 reduction during neoadjuvant chemotherapy is associated with success of cytoreductive surgery and outcome of patients with advanced high-grade ovarian cancer*. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 2020. **99**.
90. Song, X., et al., *Systemic Inflammatory Markers for Predicting Overall Survival in Patients with Osteosarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Mediators Inflamm, 2021. **2021**: p. 3456629.
91. Ying, H.Q., et al., *The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients*. Med Oncol, 2014. **31**(12): p. 305.
92. de Wit, R., et al., *Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive and prognostic biomarker in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in the CARD study*. ESMO Open, 2021. **6**(5): p. 100241.
93. Eo, W.K., et al., *The Lymphocyte-Monocyte Ratio Predicts Patient Survival and Aggressiveness of Ovarian Cancer*. Journal of Cancer, 2016. **7**: p. 289 - 296.
94. Bausch, D., et al., *Neutrophil granulocyte derived MMP-9 is a VEGF independent functional component of the angiogenic switch in pancreatic ductal adenocarcinoma*. Angiogenesis, 2011. **14**(3): p. 235-43.
95. Liontos, M., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio and chemotherapy response score as prognostic markers in ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy*. J Ovarian Res, 2021. **14**(1): p. 148.

96. Yuan, Y., et al., *Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review)*. Oncol Rep, 2016. **35**(5): p. 2499-2515.
97. Xiang, J., et al., *Preoperative Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Peripheral Blood Predicts Stages, Metastasis, and Histological Grades in Patients with Ovarian Cancer*. Transl Oncol, 2017. **10**(1): p. 33-39.
98. *May the Platelet to Lymphocyte Ratio be a Prognostic Factor for Epithelial Ovarian Cancer?* Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014. **15**(22): p. 9781-9784.
99. Dai, Y., et al., *Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(38): p. e21840.
100. Menczer, J., A. Golan, and T. Levy, *Platin sensitivity and long-term survival in Stage III epithelial ovarian cancer patients*. Eur J Gynaecol Oncol, 2008. **29**(5): p. 473-5.
101. Michaen, N., et al. , Int Gynecol Cancer, 2018. **28**(9): p. 1676-1682.

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 29.06.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neoadjuvan Kemoterapi Alan Over Kanseri Hastalarında Ca-125 düzey ve İnflamatuvar Belirteçlerin Prognostik ve Prediktif Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
TELEFON	216 570 91 90
FAKS	216 565 55 26
E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

ETİK KURUL BİLGİLERİ	BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI DESTEKLEYİCİ PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Dr Öğretim Üyesi Sinan Koca- Dr Şehnaz Kaya-Yandal Uzm Dr İlker Nihat Ökten İç Hastalıkları İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Gözlemsel ilaç çalışması ☐ Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐ İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐ İlaç dışı klinik araştırma ☐ Retrospektif ☒ TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU OLGU RAPOR FORMU ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	Tarihi Versiyon Numarası Dili Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı SIGORTA ARAŞTIRMA BÜTÇESİ BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU İLAN YILLIK BİLDİRİM SONUÇ RAPORU GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ DİĞER:	Açıklama Karar No: 2022/0412 Tarih: 29.06.2022
	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 ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 29.06.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neoadjuvan Kemoterapi Alan Over Kanseri Hastalarında Ca-125 düzey ve İnflamatuvar Belirteçlerin Prognostik ve Prediktif Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

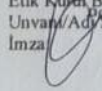
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hücran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİV.
GÖZTEPE E.İ.H.
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: 
Dip. Tes. No: 200/1025