



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**EPİTELYAL OVER KANSERLİ HASTALARDA SİSTEMİK  
İNFLAMATUAR İNDEKS PARAMETRELERİNİN PLATİN DİRENCİ  
ÜZERİNE, NÜKS ÖZELLİKLERİNE ve SAĞKALIMLARA ETKİSİ**

CEM İDRİSOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. AHMET BİLİCİ

İSTANBUL - 2022

## I.

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Dr. Cem İDRİSOĞLU



## II. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, eğitime olan tutkusu ile her zaman bizlere yeni bilgiler, yeni yaklaşımlar öğretmeye çalışan, daha iyi hekimler olabilmemiz için vakit ayıran ve bizlere mesleğimizi yaparken örnek teşkil eden Sayın Prof. Dr. Ali Mert'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım için şanslı hissettiğim, meslek aşkı ile üstün klinik bilgi birikimini ve hasta yaklaşımını bizimle paylaşan, ufkumuzu genişleten, tez çalışmam süresince akademik birikiminden faydalandığım, değerli vaktini bana ayırarak kılavuzluk eden Sayın Prof. Dr. Ahmet Bilici'ye,

Eğitimim süresince verdikleri destekler için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca ekip ruhuyla çalıştığımız, birlikte çalışmaktan keyif aldığım Uzm. Dr. Buğra Erol'a, Dr. Güneş Çavuşoğlu'na, Dr. Kübra Karaipek'e, Dr. Cansu Yılmaz'a, Dr. Meriç Dökmetaş'a, Dr. Ayberk Bayramgil'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürem boyunca desteklerini esirgemeyen hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane çalışanlarına,

Desteklerini hayatım boyunca hissettiğim, iyi bir insan ve hekim olma yolumda çok emekleri olan sevgili güzel aileme,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Cem İdrisoğlu

İstanbul, 2022

### III. İÇİNDEKİLER

#### Sayfa No

I. BEYAN .....	i
II. ÖNSÖZ.....	ii
III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
V. TABLO LİSTESİ .....	viii
VI. ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
VII. ÖZET.....	1
VIII. ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER .....	7
2.1. Anatomi .....	7
2.2. Histoloji .....	7
2.3. Epidemiyoloji .....	9
2.4. Risk faktörleri .....	9
2.4.1. İleri yaş .....	9
2.4.2. Erken menarş ve geç menopoz .....	9
2.4.3. Genetik faktörler .....	9
2.4.4. Nulliparite .....	10
2.4.5. Endometriyozis .....	10
2.4.6. Asbestozis .....	10
2.4.7. Pelvik radyasyon öyküsü... ..	10

2.5. Koruyucu Faktörler.....	10
2.5.1. Bilateral salpingo-ooforektomi.....	10
2.5.2. OKS kullanımı.....	10
2.5.3. Tubal Ligasyon.....	10
2.5.4. Histerektomi.....	11
2.5.5. Emzirme.....	11
2.5.6. Doğum.....	11
2.6. Tarama.....	11
2.7. Klinik.....	11
2.8. Görüntüleme.....	11
2.8.1. Ultrasonografi.....	11
2.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme.....	11
2.8.3. Bilgisayarlı tomografi.....	12
2.8.4. PET/BT.....	12
2.9. Histopatoloji.....	12
2.9.1 Yüksek dereceli seröz karsinom.....	12
2.9.2. Düşük dereceli seröz karsinom.....	12
2.9.3. Endometrioid karsinom.....	12
2.9.4. Berrak hücreli karsinom.....	13
2.9.5. Müsinöz karsinom.....	13
2.10. BRCA 1/2.....	13
2.11. Serum Tümör Biyomarkırları.....	13
2.11.1. CA 125.....	13
2.11.2. Human epididimis protein 4.....	14
2.12. Evreleme.....	14
2.13. Tedavi.....	14

2.13.1. Cerrahi tedavi.....	14
2.13.2. Neoadjuvant kemoterapi veya primer debulking cerrahi kararı .....	15
2.13.3. Neoadjuvant kemoterapi rejim seçimi .....	15
2.13.4. Adjuvant kemoterapi .....	16
2.13.5. Adjuvant kemoterapi rejim seçimi.....	16
2.13.6. Nüks hastalıkta tedavi.....	17
2.13.7. Prognoz ve prognostik faktörler .....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>22</b>
3.1. İstatistiksel Yöntem .....	23
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>38</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>43</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>64</b>

#### IV. KISALTMALAR LİSTESİ

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**AK:** Adjuvant Kemoterapi

**BRCA:** Breast Cancer Gene

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CI:** Confidence Interval (Güven Aralığı)

**DDSÖK:** Düşük Dereceli Seröz Over Karsinom

**DFS:** Disease Free Survival (Hastalıksız Sağkalım)

**ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score

**EOK/EOC:** Epitelyal Over Kanseri

**FDA:** Food And Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri)

**GOG:** Gynecologic Oncology Group

**HE4:** Human Epididimis Protein 4

**IHC:** İmmüno histo kimyasal

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NAK:** Neoadjuvant Kemoterapi

**NLR:** Nötrofil Lenfosit Oranı

**OKS:** Oral Kontraseptif İlaçlar

**PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

**PFI:** Platinum-Free-Interval (Platin Tedavisiz Aralık)

**PFS :** Progression Free Survival (Progresyonsuz Sağkalım)

**PLR:** Platelet Lenfosit Oranı

**OS:** Overall Survival (Genel Sağkalım)

**SII:** Sistemik İnfamatuvar İndeks

**UICC:** The Union for International Cancer Control

**YDSK:** Yüksek Dereceli Seröz Karsinom





## V. TABLOLAR LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1:</b> AJCC/UICC evreleme grupları (8.Edisyon) .....	18
<b>Tablo 2:</b> Hastaların başlangıç klinikopatolojik özellikleri .....	25
<b>Tablo 3:</b> Progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları .....	28
<b>Tablo 4:</b> Genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları .....	34
<b>Tablo 5:</b> Progresyonsuz ve genel sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları .....	36
<b>Tablo 6:</b> Platin direncini predikte faktörlerin analizi .....	37

## VI. ŐEKİLLER LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 1:</b> Kadın ürogenital sistem anatomisi.....	8
<b>Şekil 2:</b> Over anatomisi.....	8
<b>Şekil 3.</b> Tüm hastalardaki progresyonsuz sağkalım .....	26
<b>Şekil 4.</b> Tüm hasta kohortunda ortanca genel sağkalım.....	27
<b>Şekil 5.</b> Platin direnci varlığına göre progresyonsuz sağkalım .....	29
<b>Şekil 6.</b> NLR'ye göre progresyonsuz sağkalım.....	29
<b>Şekil 7.</b> PLR'ye göre progresyonsuz sağkalım .....	30
<b>Şekil 8.</b> SII'ye göre progresyonsuz sağkalım.....	30
<b>Şekil 9.</b> Platin direnci varlığına göre genel sağkalım.....	32
<b>Şekil 10.</b> NLR'ye göre genel sağkalım .....	32
<b>Şekil 11.</b> PLR'ye göre genel sağkalım .....	33
<b>Şekil 12.</b> SII'ya göre genel sağkalım .....	33

## VII. ÖZET

### EPİTELYAL OVER KANSERLİ HASTALARDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKS PARAMETRELERİNİN PLATİN DİRENCİ ÜZERİNE, NÜKS ÖZELLİKLERİNE ve SAĞKALIMLARA ETKİSİ

Dr. Cem İDRİSOĞLU

Over kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ikinci, gelişmekte olan ülkelerde en sık üçüncü sırada görülen jinekolojik kanserdir. Diğer yandan, jinekolojik kanserler içinde en ölümcül olanıdır. Over kanserinin sağkalımlar üzerine etkisi olan majör prognostik faktörleri yaş, rezidual doku volümü, performans skoru ve histolojidir. Çalışmamızda, 154 EOK hastası retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların FIGO evreleri, ECOG skorları, cerrahi tipi, histoloji, lokalizasyon, grade, aldıkları tedaviler, CA125 değerleri, tedavi öncesi hemogram parametreleri kaydedildi. Daha sonra, hastalarda klinikopatolojik faktörler ve tedavi öncesi sistemik enflamatuar markırların PFS ve OS üzerine prognostik faktör olarak etkileri olup olmadığının ortaya konulması amaçlandı. Ayrıca, platin direnci üzerine etkili olabilecek prediktif faktörler de değerlendirildi. Tedavi öncesi tam kan sayımındaki nötrofil, lenfosit, trombosit değerlerine göre NLR, PLR ve SII değerleri hesaplandı, bu değerlere göre de hastalar sırasıyla düşük ve yüksek NLR ( $\leq 3$  vs.  $> 3$ ), PLR ( $\leq 194$  vs.  $> 194$ ) ve SII ( $\leq 973.1$  vs.  $> 973.1$ ) olarak sınıflandırıldılar. Tüm istatistiksel analizler SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanılarak yapıldı. Klinikopatolojik özellikler, NLR, PLR ve SII ile sağkalımlar arasındaki ilişki tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile cox orantısal hazard model kullanılarak değerlendirildi. Platin direnci varlığı üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için binary logistik regresyon analizi uygulandı. 95% güven aralığı (CI) sağkalım zamanı ve her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi belirtmek için kullanıldı. Tüm p değerleri 2 yanlı olup, 0.05'e eşit ya da altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. PFS için yapılan tek değişkenli analizde, FIGO evresi, ECOG PS durumu, primer tümör yerleşimi, yapılan cerrahi yöntemi, platin duyarlılığının olup olmaması, NLR, PLR ve SII prognostik

faktörler olarak bulundu. Hastalarda yaş, evre, ECOG PS, cerrahi tipi ve platin duyarlı olup olmaması, NLR, PLR ile OS arasında anlamlı ilişki vardı. PFS için çok değişkenli analizde ise, FIGO evresi, histopatoloji, cerrahi tipi ve platin direnci varlığı bağımsız prognostik göstergelerdi. OS için aynı analiz yapıldığında ise, ECOG PS, cerrahi tipi ve platin direnci varlığı bağımsız prognostik faktörlerdi. NLR, PLR ve SII'lerin sağkalımlar üzerine prognostik etkileri tek değişkenli analizde gösterilse de çok değişkenli analiz ile bağımsız etkileri gösterilemedi. Platin direncini öngörmeye histopatolojik tip, PLR ve cerrahi tip bağımsız prediktif faktörlerdi. Sonuç olarak, çalışmamızda NLR, PLR ve SII'nin EOK'li hastalarda prognostik faktör oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, EOK'li hastalarda takipte en önemli prognostik faktörlerden biri olan platin direncini öngördürmede, yüksek PLR, berrak hücreli histoloji varlığı ve suboptimal cerrahi ya da inoperabil olmak bağımsız prediktif faktörler olarak bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Epitelyal Over Kanseri, Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı, Sistemik İnflamatuvar İndeks, Platin Direnci.

**THE EFFECT OF SYSTEMIC INFLAMMATORY INDEX PARAMETERS ON  
PLATINUM RESISTANCE, RELAPSE FEATURES AND SURVIVAL IN  
EPITHELIAL OVARIAN CANCER PATIENTS**

Dr. Cem İDRİSOĞLU

Ovarian cancer is the second most frequent gynecologic cancer in developed countries and the third most frequent gynecologic cancer in developing countries. On the other hand, it is the most mortal cancer of gynecologic cancers. Major prognostic factors of ovarian cancer which affect survivals are age, residual tumor volume, performance score and histological type. In our study, a total of 154 EOC patients were retrospectively analyzed. Patients' information about FIGO stages, ECOG scores, surgery types, histological types, tumors' localization, histological grades, treatments they had, CA 125 values, hemogram parameters before treatment were recorded. And then it is aimed to show whether there were effects of clinicopathological factors and before treatment systemic inflammatory markers on PFS and OS as prognostic factors. Predictive factors were also evaluated which could affect platinum resistance. NLR, PLR and SII values were calculated by using before treatment counts of neutrophils, lymphocytes and trombocytes. According to these values these were classified as low and high NLR ( $\leq 3$  vs.  $> 3$ ), PLR ( $\leq 194$  vs.  $> 194$ ) and SII ( $\leq 973.1$  vs.  $> 973.1$ ) respectively. All statistical analyses were made by using SPSS version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Relation between clinicopathological characteristics, NLR, PLR and SII with survivals were evaluated by using univariate analysis, multivariate analysis and cox proportional hazards model. Binary logistic regression analysis is used for detection of factors which could affect platinum resistance. 95% CI is used to indicate relation between survival time and each independent factors. All p values were two sided and it was accepted statistically significant if p values were equal or less-than 0.05. FIGO stage, ECOG PS, primary tumor localisation, surgery type, the existence of platinum resistance, NLR, PLR and

SII were found as prognostic factors in univariate analysis for PFS. Significant relations between age, stage, ECOG PS, surgery type, the existence of platinum resistance, NLR and PLR with OS were detected. FIGO stage, histopathological type, surgery type and the existence of platinum resistance were independent prognostic factors in multivariate analysis for PFS. On the other hand it is detected that ECOG PS, surgery type and the existence of platinum resistance were independent risk factors in similar analysis for OS. Prognostic effects of NLR, PLR and SII for survival were detected in univariate analysis whereas they were not detected in multivariate analysis. Histopathological type, PLR and surgery type were independent predictive factors. In conclusion it is proved that NLR, PLR and SII are prognostic factors in EOC patients in our study. It is also proved that for projection of platinum resistance which is one of the most important prognostic factors in clinical follow-up, high PLR, clear cell histology and suboptimal surgery/inoperable status are independent risk factors in EOC patients.

**Keywords:** Epithelial Ovarian Cancer, Neutrophile to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, Systemic Immune Inflammatory Index, Platinum Resistance

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ikinci, gelişmekte olan ülkelerde en sık üçüncü sırada görülen jinekolojik kanserdir (1). Diğer yandan, jinekolojik kanserler içinde en ölümcül olanıdır. Dünya genelinde yılda 230.000 kadın over kanseri tanısı almakta, yılda 150.000 kadın over kanserinden dolayı hayatını kaybetmektedir (2).

Over kanserinin sağkalımlar üzerine etkisi olan majör prognostik faktörleri yaş, rezidual doku volümü, performans skoru ve histolojidir (3). Yapılan diğer çalışmalarda postop CA 125 düzeyi, progesteron reseptörü ve HER2 ekspresyonunun da prognozda önemli olduğu gösterilmiştir (4,5).

Tümörün histopatolojisi, IHC ve moleküler genetik özelliklerine göre yapılan sınıflamaya göre EOK temelde 5 alt tipe ayrılmıştır. Yüksek dereceli seröz karsinom (YDSK), endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom, müsinöz karsinom, düşük dereceli seröz karsinom (6).

Over kanserinin moleküler genetik özelliklerine baktığımızda YDSK'de BRCA1 veya 2 mutasyonlarının %10'a kadar görülebileceği gösterilmiştir (7-13). YDSK'de görülen BRCA 1/2 veya p53 mutasyonlarının aksine DDSK'de BRAF ve KRAS mutasyonları varlığı gösterilmiştir (14). Endometrioid karsinomda en sık görülen mutasyonlar CTNNB-1 (beta-catenin) ve PTEN genlerinde somatik mutasyonlardır (15-17).

Hereditör meme ve over kanserlerinin çoğu otozomal dominant kalıtılan, yüksek düzeyde penetran germline BRCA 1/2 patojenik varyantları sebebiyle gelişir. Bu patojenik varyantların olması tedavi kararını etkileyebilir (18).

EOK takibinde en çok kullanılan serum tümör markırı CA 125'tir. Dünya genelinde EOK tanılı hastaların takip edilmesi açısından ABD'de FDA tarafından onaylıdır (19).

EOK tedavisinde çoğu hastada cerrahi sitoredüksiyon ve sonrasında adjuvant kemoterapi EOK'ta standart yaklaşımdır. NAK definitif cerrahi öncesinde sistemik kemoterapi verilmesini ifade eder. Total veya optimal sitoredüktif cerrahi uygulanamayacak Evre 3C ve 4 hastalarda, operasyonu tolere edemeyecek olup, sistemik kemoterapi sonrasında opere olabilecek herhangi bir evredeki hastalara NAK önerilir (20).

Çalışmamızda, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD. tarafından takip ve tedavi edilen, NAK/AK almış, opere olan/olmayan 154 EOK hastası retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların FIGO evreleri, ECOG skorları, tanı ve operasyon tarihleri, cerrahi tipi, histoloji, lokalizasyon, grade, çıkarılan ve patolojik lenf nodu sayısı, NAK/AK alıp almadıkları, NAK/AK tipleri, bu tedavilerin tarihleri, kür sayısı, CA125 değerleri ve BRCA durumları, tedavi öncesi hemogram parametreleri, nüks bölgeleri, nükste cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, nükste verilen KT tipi, progresyon tarihleri ve son durum bilgileri kaydedildi. Daha sonra, hastalarda klinikopatolojik faktörler ve tedavi öncesi sistemik enflamatuvar markırların PFS ve OS üzerine prognostik faktör olarak etkileri olup olmadığının ortaya konulması amaçlandı. Ayrıca, platin direnci üzerine etkili olabilecek prediktif faktörler de değerlendirildi.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anatomi

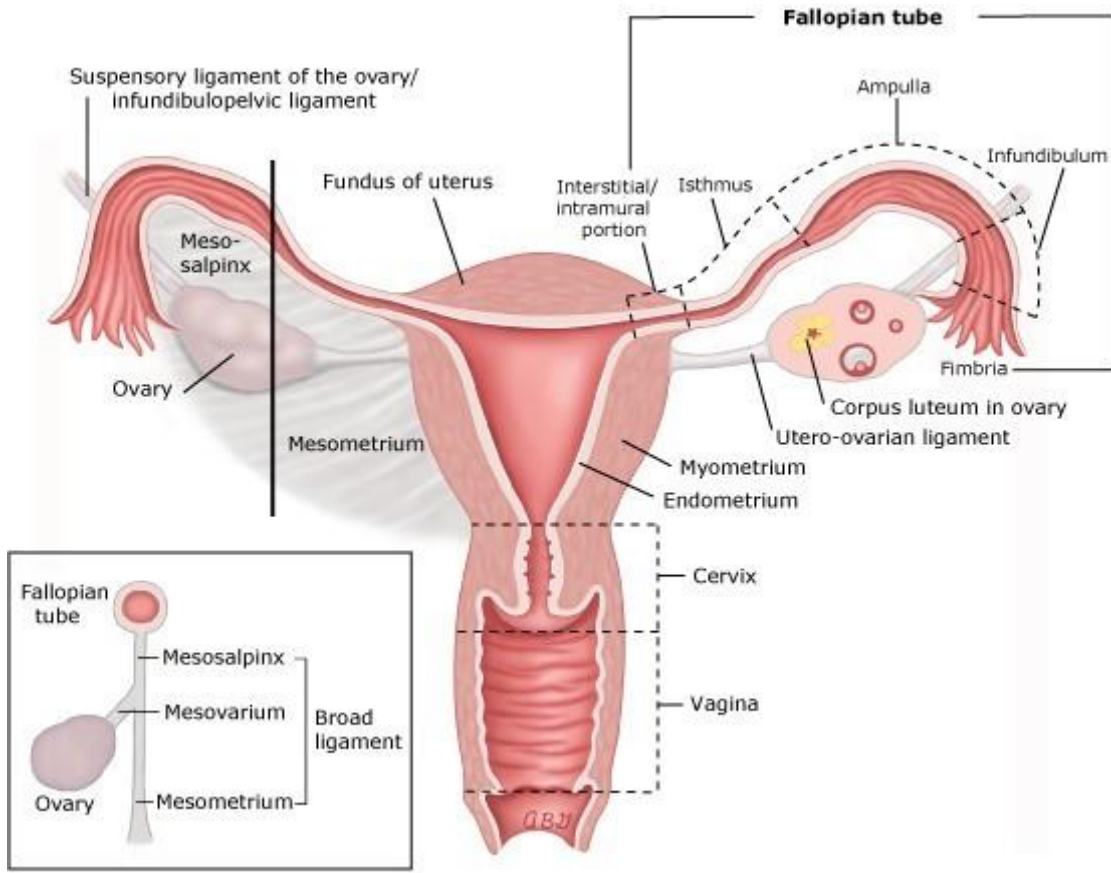
Overler, anatomik olarak uterusun lateral ve/veya posteriyor bölümüne asılı halde iki adet olarak bulunurlar. Overlerin destek yapılarını oluşturan ligamentler overleri uterusu bağlayan utero-ovarian ligament, overleri pelvik yan duvara bağlayan infundibulopelvik ligament (overin suspensör ligamenti) ve yoğunlaşarak mezovariumu oluşturan broad ligamentten oluşur. (Şekil 1) (21). Overler dış korteks ve medulladan oluşur. Dış kortekste ovum ve foliküller bulunur. Medullada ise kan damarları ve bağ dokudan oluşan fibromüsküler tabaka bulunur. (Şekil 2) (22).

Fallop tüpleri ise, uterin korpustan başlar, round ligamentin posteriyor ve süperiyoruna doğru uzanırlar (23). Overler ve fallop tüplerinin kanlanması çoğunlukla uterin arterlerden ve ovaryen arterlerden sağlanır. Uterin arterler retroperitonda internal iliak arterlerin anterior bölgesinden doğarlar. Ovaryen arterler ise abdominal aortadan doğarlar.

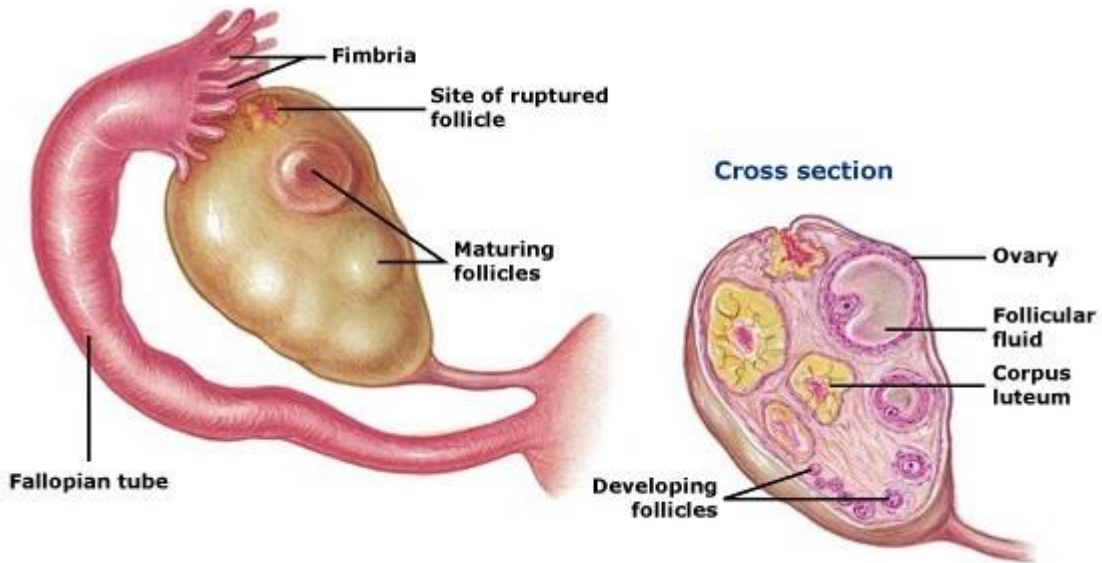
Overler ve fallop tüplerinin lenfatik drenaj yolları pelvik kan damarlarını takip eder. Lenf damarları da retroperitonda lokalize olmuştur. Pelvik lenf nodları ana iliak, eksternal iliak, internal iliak, medial sakral, pararektal lenf nodlarıdır (24).

### 2.2. Histoloji

Overler tek katlı, yer yer çok katlı tabaka oluşturan modifiye peritoneal epitel hücreleriyle sınırlanmıştır. Hücreler overlerin değişik lokalizasyonlarında yassıdan küboide ve silindirik şekle değişen formlarda görülebilir (25). Histokimyasal çalışmalar yüzey epitel hücrelerinin glikojen, asit ve nötral glikoproteinler içerdiğini göstermiştir (26,27). Yüzey epitel inklüzyon kistlerinin yüzeyle bağlantısını kaybetmiş epitel hücrelerinin kortikal invazyonu ile geliştiği gösterilmiştir (25). İmmünohistokimyasal (IHC) çalışmalar göstermiştir ki over yüzey epiteli, inklüzyon kistleri ve epitelyal over tümör epitel hücreleri arasında histogenetik ilişki vardır. Normal yüzey epiteli CA 19-9 (Anti Karbohidrat Determinant 19-9) ve MH99 içerir, inklüzyon kistleri karsinoembriyonik antijen, human koryonik gonadotropin, plasental laktojen, alfa 2 glikoprotein, beta-1 glikoprotein, CA 125 ve plasental alkalin fosfataz içerir (28,32).



Şekil 1: Kadın ürogenital sistem anatomisi (21)



Şekil 2: Over anatomisi (22)

### 2.3. Epidemiyoloji

Over kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ikinci, gelişmekte olan ülkelerde en sık üçüncü sırada görülen jinekolojik kanserdir (1). Diğer yandan, jinekolojik kanserler içinde en ölümcül olanıdır. Dünya genelinde yılda 230.000 kadın over kanseri tanısı almakta, yılda 150.000 kadın over kanserinden dolayı hayatını kaybetmektedir (2). Bu verilere göre over kanseri kadınların en sık 7. kanseri olmaktadır. Over kanseri tanılı hastaların tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde 5-yıllık genel sağkalım (OS) oranları tanı konduktan sonra %46'dır. Yüksek ölüm oranına katkıda bulunan ana sebeplerden birisi hastaların ileri evrede tanı almasıdır (2). İleri evre hastalarda 5-yıllık OS oranı %29'dur, buna karşın erken evre hastalarda bu oran %92'dir (2).

### 2.4. Risk Faktörleri

Over kanseri risk faktörleri arasında, hayat boyu yaşanan ovulasyon sayısı (ileri yaş, erken menarş veya geç menopoz, doğum yapmamış olmak) EOK için aile öyküsü, genetik faktörler, benign jinekolojik durumlar, (endometriyozis, polikistik over sendromu, pelvik inflamatuvar hastalık), asbestozis ve pelvik bölgeye radyasyon maruziyeti sayılabilir. Fallop tüpü ve primer peritoneal kanser risk faktörleri over kanseri kadar iyi tanımlanmamış olsa da genellikle over kanseri ile benzerdir (2).

**2.4.1. İleri yaş:** Nurses' Health Study'nin verilerine göre 50 yaş altı bireylerde her yıl risk %2 artarken, 50 yaş üstü bireylerde her yıl %11 artmaktadır (33). Medyan tanı alma yaşı 63'tür.

**2.4.2. Erken menarş ve geç menopoz:** EOC riskinin ovülasyon başladıktan sonra bitene kadarki her yıl için %2-7 oranında arttığı düşünülmektedir (33,34). Bu risk artışının erken menarş ve geç menopoz yaşayan kadınlardaki en önemli sebebi olarak hayat boyu toplam ovülasyon sayısının artması olarak düşünülmektedir (34).

**2.4.3. Genetik faktörler:** Yapılan çalışmalarda birinci derece akrabalarda riskin ortalama %5, ikinci derece akrabalarda %3.5, iki over kanserli akraba varlığında %7 arttığını göstermektedir (35).

Patojenik BRCA varyantları taşıyan bireylerde over kanseri riskinin ciddi arttığı gösterilmiştir. 80 yaşına kadar yaşayan bireylerde BRCA1 için bu risk %44, BRCA2 için bu risk %17 bulunmuştur (36).

- Kolon kanseri, endometriyum kanseri, ürogenital kanserler ve diğer gastrointestinal sistem kanserleri ile karakterize LYNCH Sendromunda (Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri) over kanseri riski de artmıştır. Hayat boyu risk genel popülasyonda ortalama %1.5 iken, LYNCH sendromlu bireylerde %38 bulunmuştur (37-39).

- Yukarıda bahsedilen sendrom ve genlerin dışında over kanseri ile ilişkili BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2, BARD1 genleri tanımlanmıştır. Bu genler over kanserli olgularda normal popülasyondan daha sık bulunmuştur (40).

**2.4.4. Nulliparite:** Doğum yapan kadınlarda over kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir. Her doğumda over kanseri riski daha da azalmaktadır (34,41-45).

**2.4.5. Endometriyozis:** Endometriyozisin bazı EOK alt tiplerinin görülme sıklığını artırdığı düşünülmektedir. (Özellikle endometrioid ve berrak hücreli karsinom) (46).

**2.4.6. Asbestozis:** 18 kohorttan oluşan bir meta-analiz çalışmasında asbestozisin EOK sebebiyle ölümleri artırdığı saptanmıştır (47).

**2.4.7. Pelvik radyasyon öyküsü:** Primer rektal karsinom nedeniyle pelvik bölgeye radyasyon almış bireylerde over kanseri riski arttığı gösterilmiştir. Buna rağmen genel insidans düşüktür (48).

## **2.5. Koruyucu Faktörler**

Yapılan çalışmalarda EOK risk azalması ile ilişkili bulunmuş en güçlü faktörler bilateral salpingo-ooforektomi, OKS kullanımı, tubal ligasyon, histerektomi, emzirme ve doğum olarak bulunmuştur.

**2.5.1. Bilateral salpingo-ooforektomi:** EOC riskini azaltmada etkisi gösterilmiş ve BRCA 1/2 taşıyıcı bireylerde risk azaltıcı operasyon olarak önerilmektedir (49-53).

**2.5.2. OKS kullanımı:** OKS kullanımının EOK primer korumasında etkili olduğu gösterilmiştir. 24 çalışmanın derlendiği bir meta-analizde 10 yıldan uzun süreli kullanımlarda riski %50'den fazla azalttığı gösterilmiştir (54).

**2.5.3. Tubal Ligasyon:** Tubal ligasyonun EOK riskini azalttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (55-56).

**2.5.4. Histerektomi:** 20 çalışmanın toplandığı bir meta-analizde histerektominin EOK riskini azalttığı gösterilmiştir (57).

**2.5.5. Emzirme:** Emzirme ve emzirmeme parametrelerinin karşılaştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında emzirmenin EOK riskini %30 azalttığı saptanmıştır (58).

**2.5.6. Doğum:** Doğum yapan bireylerin yapmayanlara göre EOK geliştirme riskinin düşük olduğu, doğum sayısı arttıkça bu riskin daha da azaldığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (34,41-44).

## **2.6. Tarama**

EOK erken tanısında, tarama ile ilgili önemli çalışmalar yapılmasına rağmen kabul görmüş ve etkinliği kanıtlanmış bir tarama yöntemi henüz bulunamamıştır (2).

## **2.7. Klinik**

Hastalık akut veya subakut başlangıç gösterebilir. Hastaların büyük çoğunluğu tanı anında overleri ve pelvisi aşmış durumdadır (evre 3) (59). Hastalık çoğunlukla subakut başlar. Bu semptomlar, genelde karın ağrısı, karında şişme, kusma, erken doyma, sık idrara çıkmadır. Akut hastalıkta ise semptomlar daha ciddi olur. Genelde bu semptomlar asit, plevral effüzyon, intestinal obstrüksiyon ve venöz embolidir (60). Bazı postmenopozal dönem hastalarda ilk semptom vajinal kanama olabilir. Bu durumda ilk araştırılması gereken uterin patolojiler olmasına rağmen over patolojileri de düşünülmelidir (61,62).

Seyrek görülen semptomlar ise lenfadenopati, rektal bölgede kanama ve bazı paraneoplastik sendromlardır (serebellar dejenerasyon, polinörit, dermatomiyozit gibi) (60).

## **2.8. Görüntüleme**

**2.8.1. Ultrasonografi:** EOK'tan şüphelenilen hastalarda pelvik ve abdominal ultrasonografi (USG) tarama amaçlı kullanılır. USG'de malignite düşündürülen bulgular; düzensiz sınırlı solid kitle; en geniş çapı en az 100 mm olan, düzensiz multiloküler görünüm; renkli doppler USG'de çok artmış kanlanmadır (63).

**2.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme:** Pelvik ve adneksiyel kitlelere yaklaşımda MRG çok önemlidir. İyonizan radyasyon içermeden yüksek çözünürlük sağlayarak kitlenin kökenini saptamakta kritik rol oynar. Lokal invazyonu saptamada da başarılıdır. Anatomik ve morfolojik olarak tanımlamak amacıyla T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerin ikisi de kullanılır. Yağ

baskılı T1 ağırlıklı görüntüler hemorajik alanları ve yağ dokuyu göstermede başarılıdır. İntravenöz gadolinyum kullanımı primer kitlenin ve peritoneal veya omental implantların solid komponentlerini ve artmış septalarını saptamada başarıyı artırır (64-66).

**2.8.3. Bilgisayarlı tomografi:** İntravenöz kontrastlı pelvik ve abdominal BT malign lezyonun yayılımı ve tedavi sonrası rekürrens saptanması açısından önemlidir, ancak over kitlelerine yaklaşımda, tanı koymada ve kitleyi karakterize etmede başarısı sınırlıdır. EOK'ta BT'nin asıl kullanıldığı alan evrelemedir. Evrelemede ve hastalık yayılımında önemli olanlar peritoneal veya omental implantlar, lenfadenopatiler, asit varlığı gibi bulgulardır (67).

**2.8.4. PET/BT:** Kullanımı gittikçe artan PET/BT over kitlelerinin postoperatif evrelemede, rekürrens takibinde kritik role sahiptir (67,68). %91'e ulaşan sensitivitesi, %100'e ulaşan spesifitesisi ile PET/BT özellikle BT'nin negatif olup serum markırları artan hastalarda rekürrens saptamada kritik öneme sahiptir (64). Yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç verebilmesi nedeniyle tanı öncesinde pelvik kitlelere yaklaşımda PET/BT kullanılmamalıdır.

## 2.9. Histopatoloji

EOK tanısı patolojik olarak konur. Tümörün histopatoloji, IHC ve moleküler genetik özelliklerine göre yapılan sınıflamaya göre EOK temelde 5 alt tipe ayrılmıştır. Yüksek dereceli seröz karsinom (YDSK), endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom, müsinöz karsinom, düşük dereceli seröz karsinom (6).

**2.9.1 Yüksek dereceli seröz karsinom:** Malign over karsinomlarının yaklaşık %70-80'ini oluşturur (69). YDSK için anahtar mikroskopik bulgular sitolojik atipi ve belirgin mitotik aktivitedir. Atipik çekirdekleri hiperkromatiktir ve en az 3 kat daha büyüktür. Tümör dev hücreleri sık görülür (70). Moleküler çalışmalar YDSK'de BRCA1 veya 2 mutasyonlarının %10'a kadar görülebileceğini göstermiştir (7-13).

**2.9.2 Düşük dereceli seröz karsinom:** YDSK'nin aksine DDSK tüm malign over karsinomlarının %5'inden azını oluşturur. DDSK, YDSK'den sitolojik özelliklerine göre ayrılır. DDSK çekirdeği üç kattan daha küçük boyutlarda değişen, kenarlarında tümör hücreleri içeren küçük papillalar içerir. Moleküler çalışmalar YDSK'de görülen BRCA 1/2 veya p53 mutasyonlarının aksine BRAF ve KRAS mutasyonları içerdiğini göstermiştir (14).

**2.9.3 Endometrioid karsinom:** Tüm malign over karsinomlarının yaklaşık %10'unu oluşturur (71,72). Histolojik olarak düşük dereceli endometriyal karsinoma benzerler.

Endometrioid karsinomların çoğunluğu kompleks glandüler, kribriiform ve/veya villoglandüler yapı gösterirler. Moleküler biyolojik olarak saptanmış bir çok mutasyon vardır. En sık görülenleri CTNNB-1 (beta-catenin) ve PTEN genlerinde somatik mutasyonlardır (15-17).

**294. Berrak hücreli karsinom:** Tüm malign over karsinomlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur (73,74). Makroskobik olarak ortalama genişliği 15 cm olan büyük kitlelerle karakterizedir. Aynı neoplazmda bulunan farklı diziliş göstermiş histolojik paternlerden oluşurlar. En sık paternler solid, tübülokistik ve papillerdir. Solid patern fibröz stroma ile bölünmüş berrak sitoplazmalı, çok kenarlı hücrelerle karakterizedir. Papiller patern neoplastik hücrelerle kaplanmış fibröz papillalarla karakterizedir. Tübülokistik patern çoklu kompleks tübüller ve diğer paternlerle karışabilecek kistler içerir (71,75).

**295. Müsinöz karsinom:** Tüm malign over karsinomlarının %3-4'ünü oluştururlar. Bu neoplazmların büyük kısmı gastrointestinal transformasyon göstermesine rağmen müsinöz karsinom hücreleri sindirim sistemi, endoserviks, gastrik pilor hücreleri ile karışabilir(76,77).

Diğer tipler ise transizyonel hücreli karsinom, karsinosarkom ve undiferensiye/dediferansiye karsinomdur.

**2.10. BRCA 1/2:** Herediter meme ve over kanserlerinin çoğu otozomal dominant kalıtılan, yüksek düzeyde penetran germline BRCA 1/2 patojenik varyantları sebebiyle gelişir. Askenazi Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda bu varyantların gelişme sıklığı artmıştır.

Bu patojenik varyantların olması tedavi kararını etkileyebilir (18). Over, fallopian tubal veya peritoneal kanser tanıları konan hastalara aile hikayesinden bağımsız olarak genetik risk değerlendirmesi yapılmalıdır. BRCA 1/2 mutasyon araştırması her hastaya önerilmelidir (78).

## **2.11. Serum Tümör Biyomarkırları**

**2.11.1. CA 125:** Dünya genelinde EOK takibinde en çok kullanılan serum tümör markırlarıdır. EOK tanılı hastaların takip edilmesi açısından ABD'de FDA tarafından onaylıdır. CA 125 antijeni bunun dışında adneksiyel kitlelerin araştırmasında da kimi merkezlerde pelvik ultrasound ile birlikte kullanılmaktadır (19). Ancak, tanı koyma açısından sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. 77 çalışmanın bir araya getirildiği bir meta-analizde 35 unit/mL'nin üzerindeki serum CA125 değerinin sensitivitesi %78, spesifitesi %78 bulunmuştur (79).

Berrak hücreli, müsinöz ve mikst-mülleriyen gibi bazı over kanseri tipleri her zaman CA 125 üretmedikleri için adneksiyel kitlelerde tanı koymada tek başına yeterli değildir (80,81).

**2.11.2. Human epididimis protein 4:** Rekürren veya progresif over kanserli hastalarda takipte kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır (82). Tanı anında CA125'i yükselmemiş olan hastalarda rekürrens takibi açısından kısmen kullanılabilir (83).

## **2.12. Evreleme**

EOK 2017'de 8. edisyonu yayımlanan American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)- Tumor, Node, Metastasis (TNM) sınıflamalarına göre cerrahi olarak evrelendirilir (Tablo-1) (84). En sık uygulanan evreleme yaklaşımı sitoredüktif cerrahi ile cerrahi evrelemedir. Bilindiği üzere evre ile OS arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır (85).

## **2.13. Tedavi**

### **2.13.1. Cerrahi tedavi**

Sitoredüksiyonun büyüklüğüne ve zamanına göre cerrahi tipleri şu şekilde tanımlanmıştır. Primer sitoredüksiyon, kemoterapi öncesinde uygulanan cerrahi olarak tanımlanırken, interval sitoredüksiyon, NAK sonrası uygulanan cerrahi şeklidir. Sekonder sitoredüksiyon ise, nüks hastalıkta uygun olan hastalara uygulanan cerrahidir. Maksimal sitoredüksiyon, tümörün makroskobik olarak tamamının eksizyonunu ifade eder. Optimal sitoredüksiyon, Gynecologic Oncology Group (GOG) tarafından cerrahi sonrası rezidual tümörün en geniş çapının en fazla 1 cm olması olarak tanımlanmıştır (3,86-90). Suboptimal sitoredüksiyon, cerrahi sonrası rezidual tümörün en geniş yerinde 1 cm'den fazla olması olarak tanımlanır. Sitoredüktif cerrahi sonrası kalan rezidüel doku boyutu ile OS arasında ters ilişki vardır (3,86-92). Bu nedenle cerrahinin amacı tümörü makroskobik olarak tamamen çıkarmaktır (Maksimal sitoredüksiyon) (89,91,93-97).

2011'de yapılan bir meta analiz çalışmasında ileri evre EOK hastalarında maksimal, optimal ve suboptimal sitoredüktif cerrahi sonuçları karşılaştırılmış, maksimal sitoredüktif cerrahi sonuçları optimal sitoredüktif cerrahiden daha başarılı bulunmuştur. Optimal sitoredüktif cerrahinin sonuçları da suboptimal sitoredüktif cerrahiden daha başarılı bulunmuştur (98).

2013'te yapılan başka bir meta analizde ise, evre 2 ve daha ileri evre, sitoredüksiyon ve kombine platinum/taksan kemoterapisi almış EOK hastaları değerlendirilmiş, maksimal



sitoredüksiyon yapma oranındaki her %10'luk artış, ortanca OS'da optimal sitoredüksiyon ile elde edilecek 1.8 aylık mutlak sağkalım artışınının maksimal sitoredüksiyon ile 2.3 aya çıkması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, maksimal sitoredüksiyon OS için bağımsız prognostik faktör olarak gösterilmiştir (93).

Yine 2002'de yapılan başka bir meta analizde de sitoredüksiyonda her %10'luk artış ortanca OS'de %5.5'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir. Ortanca OS, maksimal sitoredüksiyonun %25'inden daha azının yapılabildiği hastalarda 22.7 ay iken, %75 ve daha fazlasının yapılabildiği hastalarda ise 34 ay bulunmuştur (91).

### **2.13.2. Neoadjuvant kemoterapi veya primer debulking cerrahi kararı**

NAK definitif cerrahi öncesinde sistemik kemoterapi verilmesini ifade eder. Sıklıkla 3-4 kür uygulanıp sonrasında görüntüleme ile cerrahi çıkarılabilirlik değerlendirilir. İnterval debulking cerrahi uygulanan hastalarda sonraki adım genelde adjuvan kemoterapi verilmesidir. NAK sonrasında cerrahi için uygun olmayan hastalarda primer medikal tedaviye devam edilir. NAK'ın amacı perioperatif morbidite veya mortaliteyi azaltmak, sitoredüktif cerrahi sırasında tam rezeksiyon yapabilme ihtimalini artırmaktır (99-101).

Total veya optimal sitoredüktif cerrahi uygulanamayacak Evre 3C ve 4 hastalarda, operasyonu tolere edemeyecek olup, sistemik kemoterapi sonrasında opere olabilecek herhangi bir evredeki hastalara NAK önerilir (20). NAK öncesi histopatolojik tanı şarttır.

### **2.13.3. Neoadjuvant kemoterapi rejim seçimi**

NAK rejimi olarak genellikle 3-4 kür paklitaksel ve karboplatin kombinasyon kemoterapisi önerilmektedir. Plevral effüzyonu, asiti mevcut olan yüksek riskli hastalarda ise bevasizumab eklenebilir (99). İnterval debulking operasyonu öncesinde intraperitoneal kemoterapi genelde önerilmemektedir. NAK ile ilgili yaklaşımların büyük çoğunluğu adjuvant kemoterapi deneyimlerinden kazanılmıştır (99). Önerilen alternatif rejimler haftalık paklitaksel/karboplatin kombinasyon kemoterapisi, dosetaksel/karboplatin, karboplatin/lipozomal doksorubisin kombinasyon kemoterapisi ile haftalık paklitaksel 3 haftalık karboplatin kombinasyon kemoterapisidir (60).

NAK sonrası değerlendirmede tedaviye yanıtı varsa sitoredüktif cerrahi ve sonrasında AK önerilir. Stabil hastalık durumunda iki seçenektten birisi seçilebilir. Sitoredüktif cerrahi yapılabilir veya uygulanan kemoterapi 6 küre tamamlanabilir. Progresif hastalık durumunda

ise seçenekler hastayı yeni klinik çalışmalara dahil etme, palyatif bakım ve rekürrens tedavisidir. Rekürrens tedavisinde önerilen ajanlar oral siklofosfamid/bevasizumab kombinasyonu, dosetaksel, oral etoposid, gemsitabin, lipozomal doksorubisin veya lipozomal doksorubisin/bevasizumab kombinasyonu olabilir. Hedefe yönelik ajanlardan ise önerilenler tek ajan olarak bevasizumab, niraparib, olaparib ve rucaparib'tir (60).

#### **2.13.4. Adjuvant kemoterapi**

Çoğu hastada cerrahi sitoredüksiyon ve sonrasında adjuvant kemoterapi EOK'ta standart tedavi yaklaşımıdır. Maksimal sitoredüktif cerrahinin kemoterapi etkisini artıracığı ve uzun dönem hastaliksız sağkalımı artıracığı düşünülmektedir.

Erken evre hastalıkta, evre 1A, B, grade 3, evre 1C, evre 2 hastalık ile herhangi bir evre berrak hücreli karsinom, yüksek grade (grade 3) durumlarında relaps riski yüksektir. Bu durumlarda AK önerilir (102). Ancak, evre 1A ve B, de yüksek grad dışı hastalarda AK kararı bireyselleştirilmelidir. İleri evre hastalıkta (Evre 3-4) ise cerrahi sonrası AK standart yaklaşımıdır (60).

#### **2.13.5. Adjuvant kemoterapi rejim seçimi**

AK için optimal kemoterapi rejimi bilinmemektedir. Ancak, ilk sıra tedavide en sık kullanılan rejim 6-8 kür uygulanan paklitaksel ve karboplatin gibi platin temelli ikili rejimdir. Tedavi süresi hasta toleransına göre kişiselleştirilebilir.

İleri evre (Evre 3-4) hastalıkta, maksimal ya da optimal sitoredüktif cerrahi yapılmış hastalarda standart tedavi yaklaşımı intravenöz platin ve taksan kombinasyonudur. Rekürrens riski yüksek olanlarda (plevral effüzyon veya asiti olması gibi) kemoterapi ile birlikte ve sonrasında idamede verilmek üzere intravenöz bevasizumab eklenmesi önerilir (103-110).

İleri evre hastalarda ilk sıra tedavide kimi merkezlerde sisplatin ve/veya dosetaksel rejimleri uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda paklitaksel karboplatin kombinasyonunun daha başarılı ve toksisitesinin daha az olduğu gösterilmiştir (103-110).

İleri evre hastalarda karboplatin ve pegile lipozomal doksorubisin kombinasyonu ilk sıra tedavi için iyi bir alternatif rejim oluşturabilir. Ancak, bu rejimle ilgili veriler toplam 820 hasta üzerinde yapılmış 2 adet randomize kontrollü çalışmaya (111) dayandığı için hasta sayısı açısından kısıtlıdır. Bu yüzden paklitaksel için bir kontrendikasyon yoksa ilk sıra tedavide paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu tercih edilmelidir (111).

### 2.13.6. Nüks hastalıkta tedavi

Optimal sitoredüktif cerrahi ve sonrasında AK'ye rağmen ileri evre hastaların büyük bir kısmında relaps gelişmekte ve tekrar tedavi gerekmektedir. Relaps gelişen hastalarda tedavi seçimi relaps süresine göre değişmektedir. Platin temelli tedavinin bitiminden itibaren relaps gelişene kadar geçen süre platinum-free-interval (PFI) olarak ifade edilmektedir. Bu süre progression-free-survival (PFS) ve OS ile korelasyon göstermektedir (112).

PFI 6 ay ve daha fazla olan hastalar platin duyarlı kabul edilir. Platin duyarlı hastalarda relaps geliştiğinde sekonder sitoredüktif cerrahi açısından değerlendirilmeli ve sonrasında ikinci sıra tedavi planlanmalıdır. Platin duyarlı hastalarda 2. sıra tedavide platin temelli ajanlara cevap ihtimali yüksektir. Kombinasyon tedavisi sıklıkla tercih edilir. Ek olarak idamede bevasizumab, olaparib veya niraparib verilebilir. Bu üç ajanın hepsi FDA onaylıdır ve PFS'ye katkıda bulunur (71).

Platin duyarlı hastalarda 2. sıra tedavide platin temelli ideal tedavi bilinmemekle birlikte seçenekler şu şekildedir: Karboplatin, paklitaksel kombinasyonu (bevasizumab eklenebilir, eklendiği takdirde idamede devam edilmelidir); karboplatin, gemitabin kombinasyonu (bevasizumab eklenebilir, eklendiği takdirde idamede devam edilmelidir); karboplatin, pegile lipozomal doksorubisin (bevasizumab eklenebilir). Tedavi kararı yan etki profiline ve allerji durumları gözetilerek hastaya göre kişiselleştirilmelidir (113-116).

Kimi zaman hasta platin duyarlı olmasına karşın allerji sebebiyle 2. sıra tedavide platin vermek uygun olmayabilir. Bu durumda tek ajan kemoterapi ile devam edilebilir. Alternatifler etoposid, topotekan, pegile lipozomal doksorubisin, gemitabin, nabpaklitaksel, trabektedin, bevasizumab ajanları olabilir (117-124).

**Tablo 1: AJCC UICC evreleme grupları (8.Edisyon)**

T	N	M	Evre
T1	N0	M0	1
T1a	N0	M0	1A
T1b	N0	M0	1B
T1c	N0	M0	1C
T2	N0	M0	2
T2a	N0	M0	2A
T2b	N0	M0	2B
T1/T2	N1	M0	3A1
T3a	NX, N0,N1	M0	3A2
T3b	NX, N0,N1	M0	3B
T3c	NX, N0,N1	M0	3C
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	4
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	4A
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	4B

PFI 6 aydan kısa olan hastalar platin dirençli olarak ifade edilir. Platin dirençli hastalarda relaps geliştiğinde tartışmalı olmakla birlikte sekonder sitoredüktif cerrahi açısından değerlendirilmeli ve sonrasında ikinci sıra tedavi planlanmalıdır. Kombinasyon tedavisine göre tek ajan tedavi daha çok önerilir. 2. sıra tedavide bir çok ajan mevcut olmasına karşın ilk tercih edilen belirli bir ajan yoktur. Platin dirençli hastalarla yapılan bir çalışmada topotekan, paklitaksel ve lipozomal doksorubisin tedavilerinin etkileri benzer bulunmuştur. Bu ajanların yan etki profili değişiklik göstermektedir (125). Paklitakselin özellikle paklitaksel naive hastalarda platin dirençli EOK tedavisinde en etkili tedavi seçeneklerinden biri olduğu gösterilmiştir, ancak ilk sırada paklitaksel tedavisi almış hastalarda yan etki gelişme ihtimali yüksektir. Platin dirençli hastalarda paklitaksel uygulaması haftalık olarak önerilir (126-130). Bazı hastalarda paklitaksele bevasizumab eklenebilir. Bevasizumab için hastanın daha önce bevasizumab almamış olması, bağırsak tutulumu olmaması veya son 6 ay içinde bağırsak perforasyonu geçirmemiş olması gerekir (131). Paklitaksel için uygun olmayan hastalarda önerilen tedavi pegile lipozomal doksorubisindir. Bu tedavilerin dışında alternatif tek ajan kemoterapiler bevasizumab, gemitabin, topotekan ve oral etoposiddir (117,132-136).

Burada platin duyarlı olgularda OCEAN çalışması ve platin dirençli hastalarda da AURELIA çalışmalarından kısaca bahsedecek olursak; AURELIA çalışmasında platin dirençli 361 rekürren EOC hastasında tek ajan kemoterapi ile kemoterapi/bevasizumab kombinasyonu karşılaştırılmış, kemoterapiye bevasizumab eklenmesinin PFS’de istatistiksel olarak anlamlı artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Kemoterapi kolunda median PFS 3.4 ay iken, kemoterapi/bevasizumab kombinasyon kolunda 6.7 ay bulunmuştur (137). Diğer taraftan, OCEANS çalışmasında platin duyarlı 484 rekürren EOC hastasında gemitabin/karboplatin kombinasyonu ile bu kombinasyona bevasizumab eklenmesinin sağkalımlara etkisi araştırılmıştı. Yapılan analizde, median PFS, gemitabin/karboplatin kolunda 8.4 ay iken, gemitabin/karboplatin ve bevasizumab kombinasyonu alan hastalarda 12.4 ay bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (138). Böylece, bu iki çalışma sonuçları ile bevasizumab platin duyarlı ve dirençli grupta günlük pratiğe gitmiş oldu.

### **2.13.7. Prognoz ve prognostik faktörler**

Erken evre EOK hastalarında nüksüz sağkalım yaklaşık %80’dir. Buna karşın ileri evre hastaların çoğunluğunda hastalık nüks etmektedir. Nüks eden hastalarda mortalite oranı

yüksektir. 5 yıllık OS oranları evre 1’de %89 iken evre 2’de %71, evre 3’te %41 ve evre 4’te %20’dir (85).

Primer cerrahi ve 6 kür platinum / paklitaksel kombinasyonu tedavileri uygulanan yaklaşık 1900 evre 3 over kanseri hastasının incelendiği bir çalışmada majör prognostik faktörlerden genç yaş, düşük rezidual doku volümü, iyi performans skoru ve seröz histoloji iyi prognoz göstergeleri olarak bulunmuştur (33). 5000 hastanın tarandığı bir diğer çalışmada da 40 yaş altı 294 hastada median OS 75 ay, 40 yaş ve üzeri hastalarda ise 46 ay olarak bulunmuştur (139). Diğer çalışmalarda saptanan prognostik faktörler olarak debulking cerrahi gerekmeksizin rezidual tümörün 1cm’den az olması, optimal debulking cerrahi yapılan hastalar arasında erken evre olanların prognozunun daha iyi olduğu saptanmıştır (4,5).

Tümörün biyolojik karakteri hastalığın prognozunu belirlemede, medikal ve cerrahi tedaviye yanıtı öngörmeye yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalarda postop CA 125 düzeyi ve Nükleer Maspın ekspresyonunun nüks veya survival ile ilişkili olduğu saptanmıştır (140,141). Ek olarak bir meta analizde progesteron reseptörünün OS’yi olumlu etkilediği, ancak HER2 ekspresyonunun OS’yi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (142).

Son yıllarda yapılan çalışmalar inflamasyon ve kanser arasında bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Sitokin ve kemokin üretimi ile tümör büyümesi ile anjiyogenez ve metastaz yeteneği arasında ilişki olduğunu göstermiştir (143). İnflamatuar hücreler ile inflamasyon sonucunda ortaya çıkan maddeler periferik kanda bulunan hücreleri etkileyebilir. Plateletler dolaşan tümör hücrelerinde epitelyal-mezenkimal dönüşümün gerçekleşmesine ve tümör hücrelerinin ekstravaze olmasına destek olabilir (144,145). Nötrofiller de periferik dolaşıma salgıladıkları büyüme faktörleri yoluyla tümörün adezyon ve ekilmesine destek olabilirler (146,147). Bununla birlikte, lenfositler tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu engelleyerek önemli antitümöral etki gösterebilirler (148,149).

Bu bilgilerin ışığında bir çok solid tümörde periferik kanda bakılan nötrofil, platelet ve lenfosit sayıları ve oranları kullanılarak SII, NLR ve PLR gibi yeni prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörlerin ilk olarak hepatosellüler kanserde önemli bir prognostik faktör oldukları gösterilmiştir (150).

Sonrasında küçük hücreli akciğer kanserinde inflamasyon durumunu yansıttığı (151) ve daha sonrasında da diğer kanserlerde de bu parametrelerin prediktif ve prognostik olabileceği ile ilgili çalışmalar ortaya konulmuştur (152-153).

Evre III küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yapılan retrospektif bir çalışmada yüksek SII olan hastaların daha ileri evreye sahip olduğu, tedaviye yanıtlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca tedavi öncesi yüksek SII değerlerinin OS için bağımsız prediktif değer olduğu, NLR ve PLR'ye üstün olduğu gösterilmiştir (154). Opere edilebilir skuamöz hücreli özefagus kanserinde yapılan bir çalışmada da SII değerinin kanser spesifik survival için bağımsız bir prediktif faktör olduğu saptanmıştır (155).

Benzer şekilde, sunutinib tedavisi verilen metastatik renal hücreli karsinom hastalarında yapılan bir çalışmada SII değerinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 6 hafta sonra SII değerinde azalma olan hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu da gösterilmiştir (154). Kastrasyona dirençli prostat kanserinde yapılan bir çalışmada SII ve NLR değerlerinin erken ve kolay tespit edilebilecek bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (155).

Jinekolojik tümörler açısından bakıldığında, 2724 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde yüksek SII'nin serviks, over ve meme kanserinde daha kötü OS ile ilişkili olduğu gösterilirken, yüksek SII'nin over ve meme kanserinde (özellikle triple negatif) daha kötü DFS/PFS ile ilişkisi olduğu ortaya konulmuştur. Ek olarak jinekolojik kanserlerde ve meme kanserinde SII'nin kullanışlı bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (156).

NLR, PLR ve SII değerleri yine hastalığın prognozunu öngörmede de yardımcı olabilirler. Over kanseri tanılı 2919 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde yüksek NLR ve PLR değerlerinin daha kötü OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, NLR ve PLR kesim noktaları ne kadar yüksek olursa prediktif etkilerinin daha güçlü olabileceği saptanmıştır (157).

EOK tanılı 533 hastanın incelendiği bir diğer çalışmada ise, yüksek SII değerlerinin yüksek FIGO evresi, lenf nodu metastazı ve tümör rekürrensi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre yüksek SII değerleri düşük PFS ve OS ile ilişkili bulunmuş ve SII'nin PFS için bağımsız prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır (158).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2013-2022 yılları arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen, klinik gerekliliğe göre NAK uygulanan ya da uygulanmayan, opere edilen ya da edilemeyen, AK uygulanan/uygulanmayan, 21-88 yaş aralığındaki EOK tanılı 154 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların evrelemeleri, tanı tarihindeki klinik ve radyolojik bulguları değerlendirilerek AJCC/UICC 8. edisyon kullanılarak yapıldı (84).

Çalışmaya dahil edilen EOK tanılı hastalarda tanı sırasındaki yaş, operasyon bilgileri, FIGO evreleri, ECOG PS skorları, tanı ve operasyon tarihleri, cerrahi tip, histoloji, lokalizasyon, grade, çıkarılan ve metastaz saptanan lenf nodu sayısı, NAK/AK uygulanıp uygulanmadığı, NAK/AK tipleri, bu tedavilerin tarihleri, kür sayısı, varsa CA125 değerleri ve BRCA durumları, tedavi öncesi tam kan sayımı parametreleri, nüks bölgeleri, nükste cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, nükste verilen KT tipi, progresyon varlığı ve tarihleri ve son durumları ile exitus olup olmadıkları bilgileri hasta dosyalarının taranmasıyla elde edildi. Çalışma öncesi İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay karar no: 383, tarih 05.05.2022). Klinikopatolojik bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Klinik gerekliliği olan hastalara, multidisipliner jinekolojik onkoloji konseyinde tartışılarak NAK uygulanmıştı. NAK olarak tüm hastalara paklitaksel-karboplatin kombinasyon bazlı tedaviler uygulandı. Bu hastalardan, 43 hastaya (%95.5) standart 3 haftada bir paklitaksel-karboplatin kombinasyonu uygulanırken, 2 hastaya (%4.5) haftalık paklitaksel-karboplatin kombinasyonu uygulanmıştı. Opere edilen hastaların 121 tanesine (%81.8) maksimal debulking cerrahisi, 20 tanesine (%13.5) optimal sitoredüksiyon uygulanırken, 4 (%2.7) tanesine de yetersiz yani suboptimal rezeksiyon uygulanmıştı. Üç (%2) hastada ise cerrahi uygun olamadığı için yapılamamıştı. Hastaların çoğunluğuna, postop AK olarak paklitaksel-karboplatin kombinasyon protokolleri uygulanmıştı. 110 hastaya (%76.9) standart 3 haftada bir paklitaksel-karboplatin kombinasyonu AK olarak verilmişken, 5 hasta (%3.5) haftalık paklitaksel-karboplatin kombinasyonu, 2 hasta (%1.4) paklitaksel-karboplatin-bevasizumab kombinasyonu, 2 hasta (%1.4) gemsitabin-paklitaksel-bevasizumab kombinasyonu, 2 hasta (%1.4) lipozomal doksorubisin-karboplatin kombinasyonu, 1 hasta (%0.7) tekli karboplatin, 1 hasta (%0.7) paklitaksel-sisplatin kombinasyonu, 1 hasta (%0.7) dosetaksel-karboplatin kombinasyonu, 1 hasta (%0.7) sisplatin-siklofosamid kombinasyonu,



1 hasta (%0.7) gemsitabin-karboplatin kombinasyonu tedavi protokolleri ile tedavi edilmişlerdi.

Tedavi öncesi tam kan sayımındaki nötrofil, lenfosit, trombosit değerlerine göre NLR, PLR ve SII değerleri hesaplanıp, daha sonra ortanca NLR, PLR ve SII değerleri cut-off değer olarak belirlenip kategorize edildi. SII, platelet x NLR formülü ile hesaplandı. Sırasıyla NLR için 3 (aralık; 0.53-21.2), PLR için 194 (aralık; 57.1-987.5) ve SII için de 973.1 (aralık; 100-11257.5) cut-off olarak belirlendi. Bu değerlere göre de hastalar sırasıyla düşük ve yüksek NLR ( $\leq 3$  vs.  $> 3$ ), PLR ( $\leq 194$  vs  $> 194$ ) ve SII ( $\leq 973.1$  vs.  $> 973.1$ ) sınıflandırıldılar.

### **3.1. İstatistiksel Yöntem:**

Tüm istatistiksel analizler SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için %95 güvenlik aralığında ve ortanca biçiminde ifade edildi. Sağkalım analizleri ve sağkalım eğrileri Kaplan-Meier metodu kullanılarak log-rank testi ile karşılaştırıldı. PFS, operasyon tarihinden ya da sistemik tedavi yanıtından hastalığın ilk nüks saptandığı ya da progresyon saptandığı tarihi veya nüks olmayan vakalarda son muayene tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. OS ise, tanı tarihinden son muayene veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Klinikopatolojik özellikler, NLR, PLR ve SII ile sağkalımlar arasındaki ilişki tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile cox orantısal hazard model kullanılarak değerlendirildi. Platin direnci varlığı üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için binary logistik regresyon analizi uygulandı. 95% güven aralığı (CI) sağkalım zamanı ve her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi belirtmek için kullanıldı. Tüm p değerleri 2 yanlı olup, 0.05'e eşit ya da altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza EOK tanısı ile merkezimizde takip ve tedavi edilen 154 kadın hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 57 idi (aralık; 21-88). Yirmi bir hasta (%13.6) evre 1, altı hasta (%3.9) evre 2, yüz onbir hasta (%72.1) evre 3, onaltı hasta (%10.4) ise evre 4 olarak evrelendirilmişti. ECOG PS açısından hastalar değerlendirildiğinde, doksan dört hasta (%61) ECOG PS 0, kırk bir hasta (%26.6) ECOG PS 1, on üç hasta (%8.4) ECOG PS 2 ve altı hasta (%3.9) ECOG PS 3 skoruna sahipti. Primer tümör lokalizasyonu yüz yirmi yedi hastada (%82.5) over, on sekiz hastada (%11.7) tuba, dokuz hastada (%5.8) primer periton yerleşimliydi. Hastaların histopatolojik özelliklerine bakıldığında, yüz otuz altı hastada (%88.3) seröz papiller, on hastada (%6.5) berrak hücreli, altı hastada (%3.9) müsinöz ve iki hastada (%1.3) borderline histopatoloji saptanmıştı. Bunun yanında, sekiz hasta (%5.2) düşük grade'li iken, yüz otuz sekiz hasta (%89.6) yüksek grade'liydi. Geri kalan sekiz hastanın (%5.2) ise, grade bilgilerine ulaşılamadı. Kırk beş hastada (%29.2) tanıda sitoredüktif cerrahi uygun olmadığı için NAK uygulanmıştı. Yüz yirmi bir hastaya (%78.6) maksimal debulking cerrahisi, yirmi hastaya (%13.0) optimal debulking cerrahisi, dört hastaya (%2.6) suboptimal debulking cerrahisi uygulanmış, üç hasta (%1.9) ise inoperabil kabul edilmişti. Yüz kırk üç hastaya (%92.9) AK uygulanırken, on bir hastaya (%7.1) AK uygulanmamıştı. Nüks eden hastalarda AK son tarihine göre platin tedavisiz aralık göz önüne alındığında, on bir hasta (%7.2) platin kısmi duyarlı, yüz on hasta (%71.4) platin tam duyarlı, otuz üç hasta (%21.4) ise, platin dirençli olarak sınıflandırılmıştı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

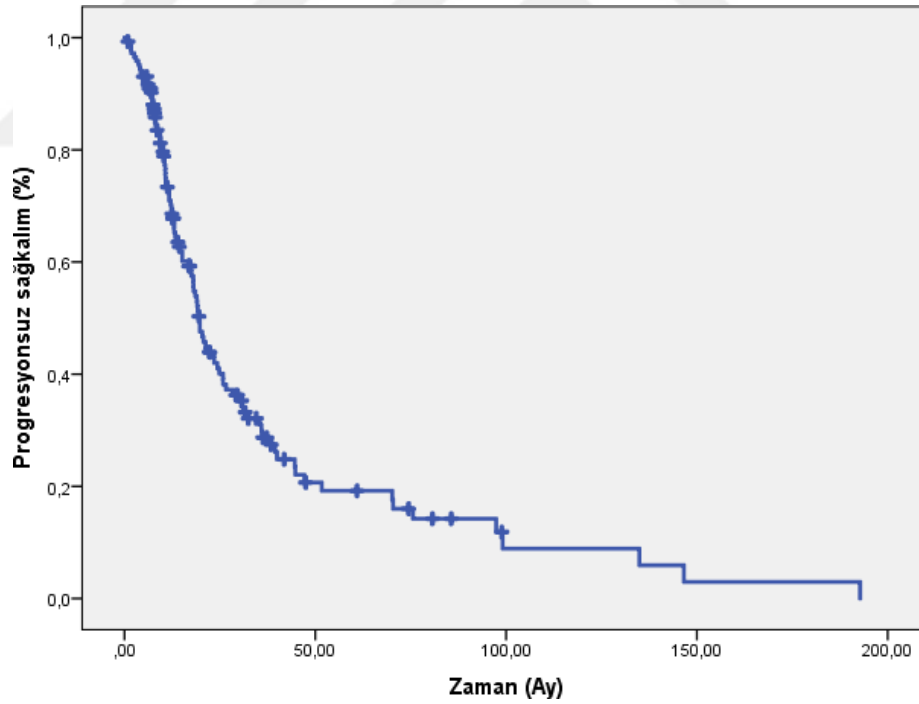
NLR, PLR ve SII ortanca değerlerine göre kategorize edildiklerinde düşük NLR olan ( $NLR \leq 3$ ) yetmiş üç (%47.4) ve yüksek NLR olan ( $NLR > 3$ ) seksen bir (%52.6) hasta vardı. Diğer taraftan düşük PLR ( $PLR \leq 194$ ) ve düşük SII ( $SII \leq 973.1$ ) olan sırasıyla yetmiş iki (%46.8) ve altmış dokuz (%44.9) hasta mevcuttu. Yüksek PLR ( $>194$ ) ve yüksek SII ( $>973.1$ ) olan ise sırasıyla seksen iki (%53.2) ve seksen beş (%55.1) olgu saptandı.

**Tablo 2: Hastaların başlangıç klinikopatolojik özellikleri**

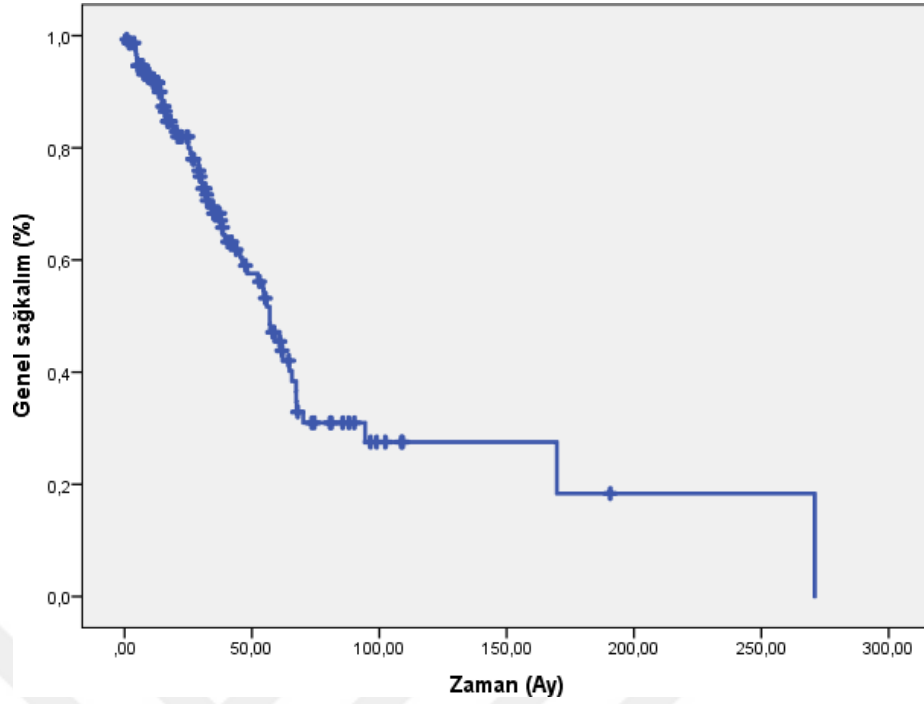
Özellik	n (%)
<b>Yaş, yıl</b>	
Aralık	21-88
Ortanca	57
<b>Evre</b>	
Evre I	21(13.6)
Evre II	6 (3.9)
Evre III	111 (72.1)
Evre IV	16 (10.4)
<b>ECOG PS</b>	
0	94 (61.0)
I	41 (26.6)
II	13 (8.4)
III	6 (3.9)
<b>Primer lokalizasyon</b>	
Over	127 (82.5)
Tuba	18 (11.7)
Primer periton	9 (5.8)
<b>Histopatoloji</b>	
Seröz papiller	136 (88.3)
Berrak hücreli	10 (6.5)
Müsinöz	6 (3.9)
Borderline	2 (1.3)
<b>Grade</b>	
Düşük	8 (5.2)
Yüksek	138 (89.6)
Bilinmeyen	8 (5.2)
<b>NAK</b>	
var	45 (29.2)
yok	109 (70.8)
<b>Cerrahi tipi</b>	
Maksimal debulking	121 (78.6)
Optimal debulking	20 (13.0)
Suboptimal debulking	4 (2.6)
İnoperabil	3 (1.9)
<b>Adjuvan kemoterapi</b>	
Var	143 (92.9)
Yok	11 (7.1)
<b>Nüks durumu</b>	
Var	105 (68.1)
Yok	49 (31.9)
<b>Platin direnci</b>	
Kısmi duyarlı	11 (7.2)
Tam duyarlı	110 (71.4)
Dirençli	33 (21.4)

\*ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score NAK:Neoadjuvant Kemoterapi

Ortanca 31.5 aylık takip süresinde, ortanca PFS ve OS süreleri sırasıyla, 19.6 ay (CI %95 17.0-22.2) ve 59.6 ay (CI %95 49.2-69.6) olarak saptandı (Şekil 3 ve 4). PFS üzerine etkili prognostik faktörleri değerlendirmek için yapılan tek değişkenli analizde, FIGO evresi, ECOG PS durumu, primer tümör yerleşimi, yapılan cerrahi yöntemi, platin duyarlılığının olup olmaması, NLR, PLR ve SII prognostik faktörler olarak bulundu. Diğer bir ifadeyle, evre I hastalarda ortanca PFS 51.7 ay, evre II hastalarda ortanca PFS 17.5 ay, evre III hastalarda ortanca PFS 19.2 ay iken evre IV hastalarda ise ortanca PFS 13 ay olarak saptanmıştı. Evre ilerledikçe PFS süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmekteydi ( $p=0.015$ ). Bunun yanında, ECOG PS 0-1 olan hastalarda ortanca PFS anlamlı olarak ECOG PS 2-3 olanlara göre daha iyiydi (sırasıyla, ortanca PFS 21.2 ay ve 3-yıllık PFS %31.4'e karşın 18 ay ve 3-yıllık PFS %20 idi;  $p=0.029$ ). Primer tümör yerleşimine göre PFS'a bakıldığında da tuba ve primer periton yerleşimli hastalarda over yerleşimli olanlara göre anlamlı olarak daha kısaydı ( $p=0.024$ ). Tuba yerleşimli hastalarda ortanca PFS 13.5 ay ve primer peritonda ortanca süre hesaplanamazken, over yerleşimli olanlarda bu süre 19.7 ay olarak bulundu.



Şekil 3. Tüm hastalardaki progresyonsuz sağkalım (PFS).



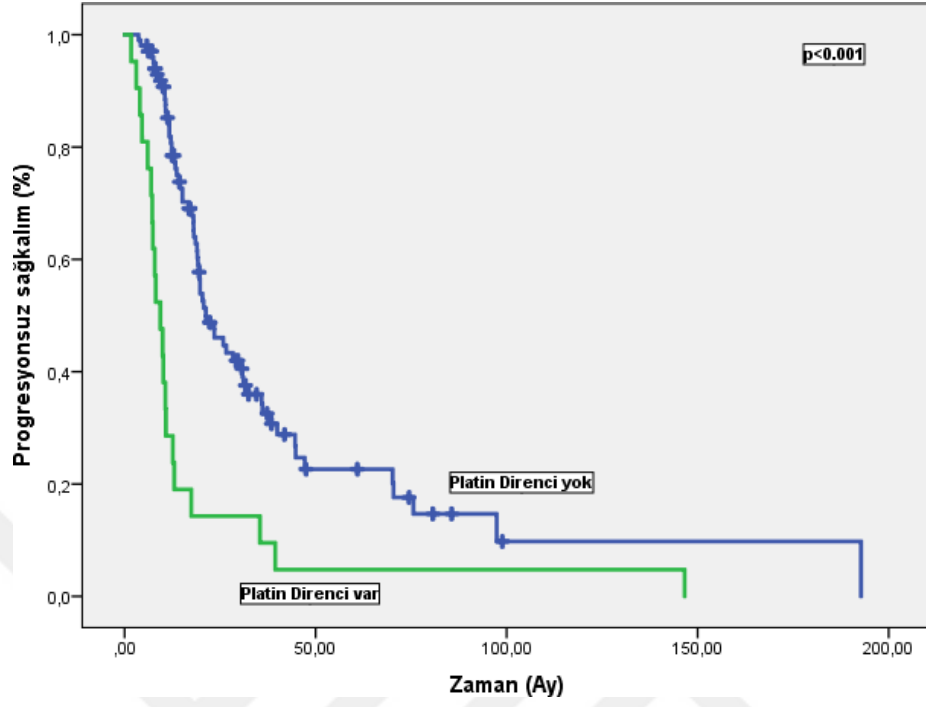
**Şekil 4.** Tüm hasta kohortunda ortalama genel sağkalım 59.6 aydı (CI %95 49.2-69.6).

Bunlarla birlikte, sitoredüktif cerrahi tiplerine bakıldığında, maksimal debulking cerrahisi uygulanan hastalarda ortalama PFS 21.2 ay, 3-yıllık PFS %33.9, optimal debulking cerrahisi uygulananlarda ortalama PFS 19.5 ay, 3-yıllık PFS %20.1 olarak bulunurken, suboptimal debulking cerrahisi uygulananlarda ortalama PFS 13.3 ay ve inoperabil olanlarda ortalama PFS 7.4 ay olarak saptanmıştı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.003$ ). Platin direnci açısından tam duyarlı olan hastalarda ortalama PFS süresi ve 3-yıllık PFS oranları, platin dirençli olgulara göre anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla, 21.3 ay ve 3-yıllık PFS %34.3'e karşın 9.3 ay ve 3-yıllık PFS %9.5,  $p<0.001$ ) (Şekil 5). Sistemik inflamatuvar belirteçler açısından bakıldığında da yüksek NLR, yüksek PLR ve yüksek SII olan hastalarda PFS, düşük olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötüydü (sırasıyla; NLR için, 23.5 aya karşın 14.2 ay;  $p=0.003$ ; PLR için, 23.5 aya karşın 13 ay,  $p=0.005$  ve SII için, 24.3 aya karşın 13.6 ay,  $p=0.005$ ). Şekil 6,7 ve 8'de NLR, PLR ve SII için PFS grafikleri gösterilmiştir. Diğer faktörlerin PFS üzerine anlamlı etkileri gösterilemedi. Tablo 3'de PFS için tek değişkenli analiz sonuçları özetlenmiştir.

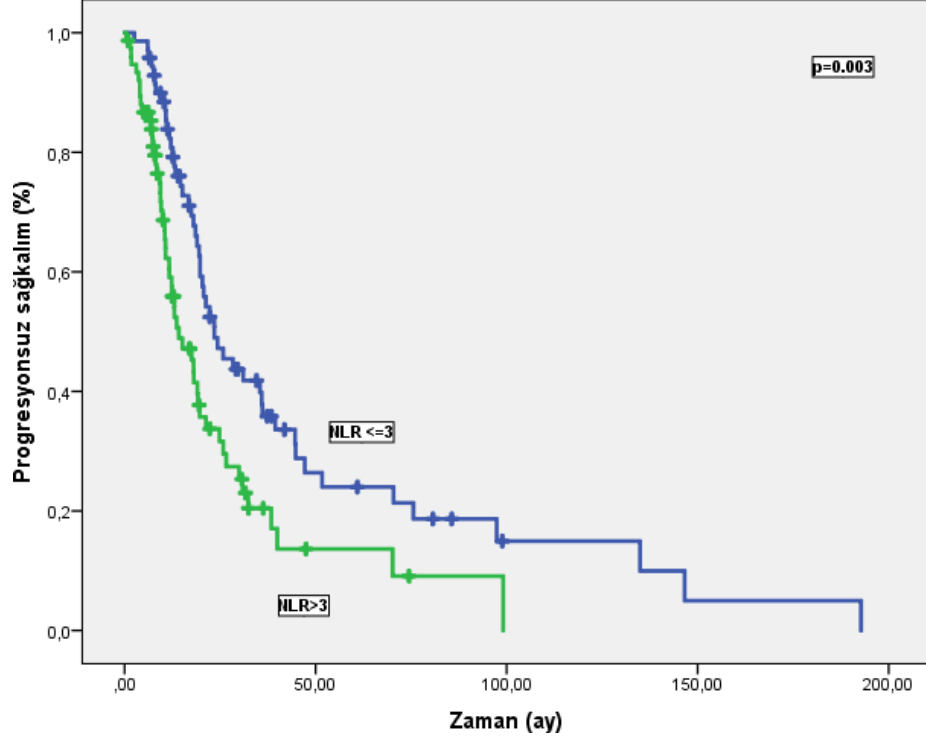
**Tablo 3: Progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları**

Özellik	n (%)	Ortanca PFS (ay)	3-yıllık PFS (%)	P
<b>Yaş, yıl</b>				0.64
<60	86 (55.8)	19.5	26.6	
≥60	68 (44.2)	19.7	34.1	
<b>Evre</b>				<b>0.015</b>
Evre I	21(13.6)	51.7	64.9	
Evre II	6 (3.9)	17.5	NA	
Evre III	111 (72.1)	19.2	23.9	
Evre IV	16 (10.4)	13.0	22.5	
<b>ECOG PS</b>				<b>0.029</b>
0-I	135 (87.6)	21.2	31.4	
II-III	19 (22.4)	18.0	20.0	
<b>Primer lokalizasyon</b>				<b>0.024</b>
Over	127 (82.5)	19.7	32.6	
Tuba	18 (11.7)	13.5	18.6	
Primer periton	9 (5.8)	NR	NA	
<b>Histopatoloji</b>				0.09
Seröz papiller	136 (88.3)	20.3	31.4	
Berrak hücreli	10 (6.5)	6.9	15.6	
Müsinöz	6 (3.9)	6.2	NA	
Borderline	2 (1.3)	12.6	NA	
<b>Grade</b>				0.42
Düşük	8 (5.2)	NR	NA	
Yüksek	138 (89.6)	19.7	30.4	
Bilinmeyen	8 (5.2)	NR	NA	
<b>NAK</b>				0.54
var	45 (29.2)	19.0	28.4	
yok	109 (70.8)	20.3	30.5	
<b>Cerrahi tipi</b>				<b>0.003</b>
Maksimal debulking	121 (78.6)	21.2	33.9	
Optimal debulking	20 (13.0)	19.5	20.1	
Suboptimal debulking	4 (2.6)	13.3	NA	
İnoperabil	3 (1.9)	7.4	NA	
<b>Platin direnci</b>				<b>&lt;0.001</b>
Tam duyarlı	121 (78.6)	21.3	34.3	
Dirençli	33 (21.4)	9.3	9.5	
<b>NLR</b>				<b>0.003</b>
≤3	73 (47.4)	23.5	35.8	
>3	81 (52.6)	14.2	17.0	
<b>PLR</b>				<b>0.005</b>
≤194	72 (46.8)	23.5	35.2	
>194	82 (53.2)	13.0	17.9	
<b>SII</b>				<b>0.005</b>
≤973.1	69 (44.9)	24.3	36.7	
>973.1	85 (55.1)	13.6	16.7	

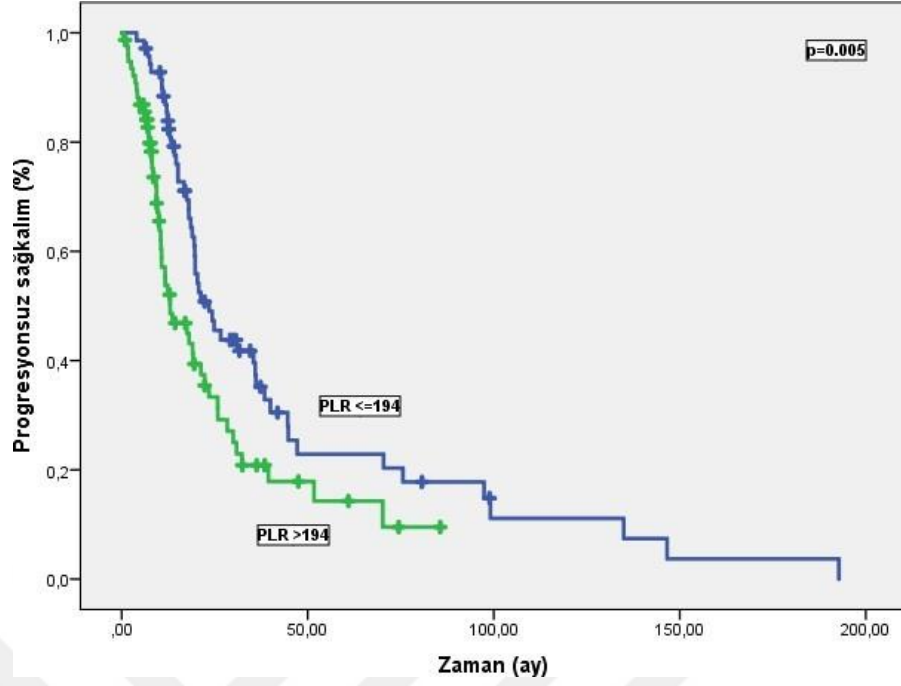
\*PFS: progresyonsuz sağkalım; NA: Uygun değil; NR: ulaşılamadı, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Platelet lenfosit oranı, SII:Sistemik İnflamatuvar İndeks



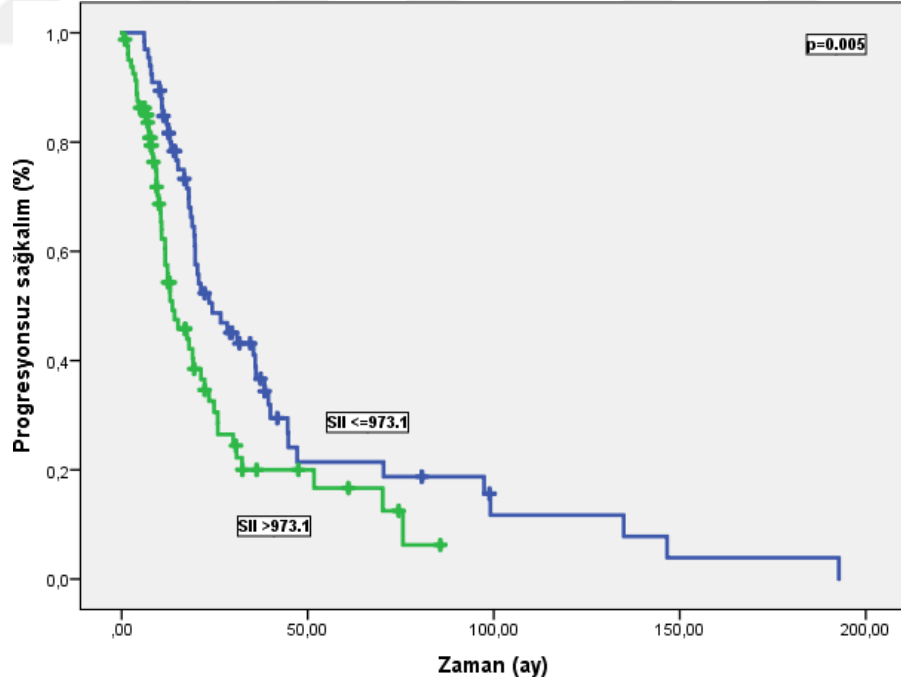
Şekil 5. Platin direnci varlığına göre progressyonsuz sağkalım



Şekil 6. NLR'ye göre progressyonsuz sağkalım oranları (NLR: Nötrofil lenfosit oranı)



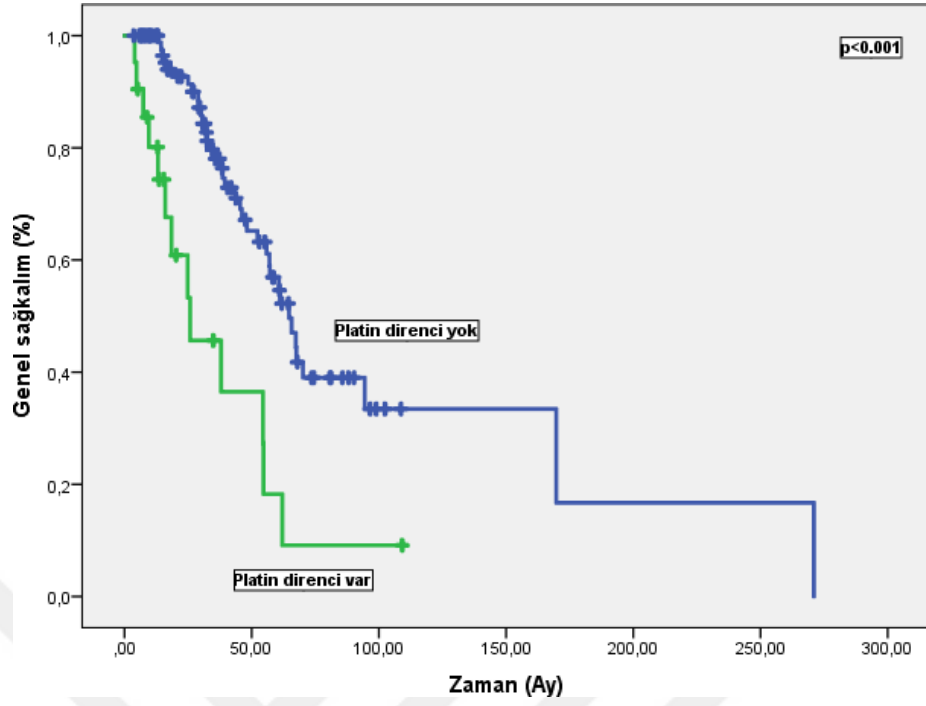
Şekil 7. PLR'ye göre progressyonsuz sağkalım (PLR: Platelet lenfosit oranı)



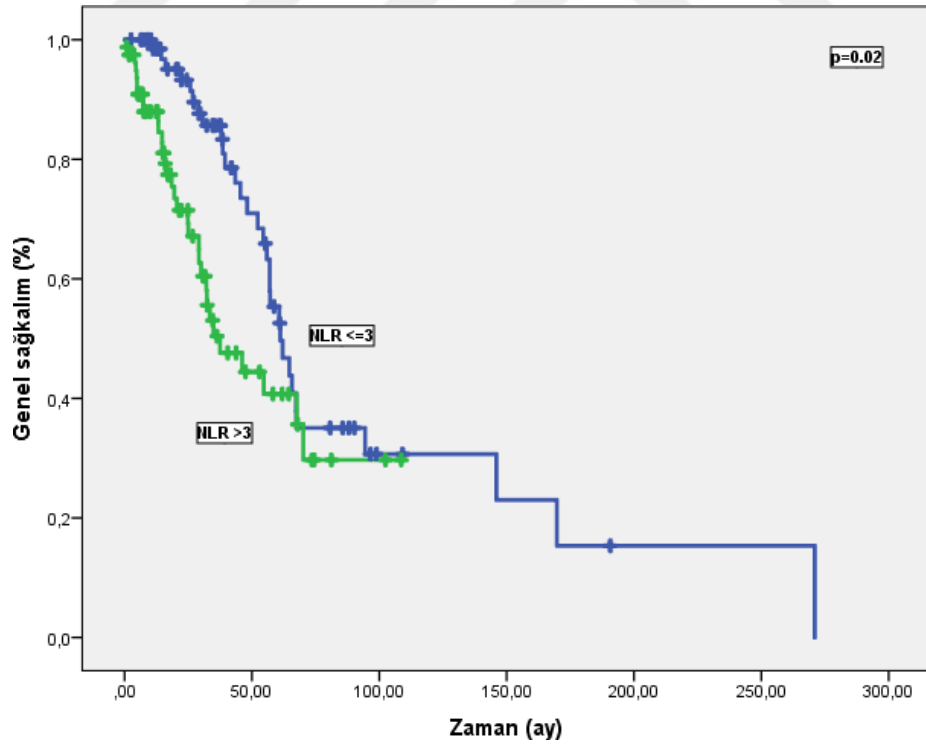
Şekil 8. SII'ye göre progressyonsuz sağkalım (SII: Sistemik inflamatuvar indeks)



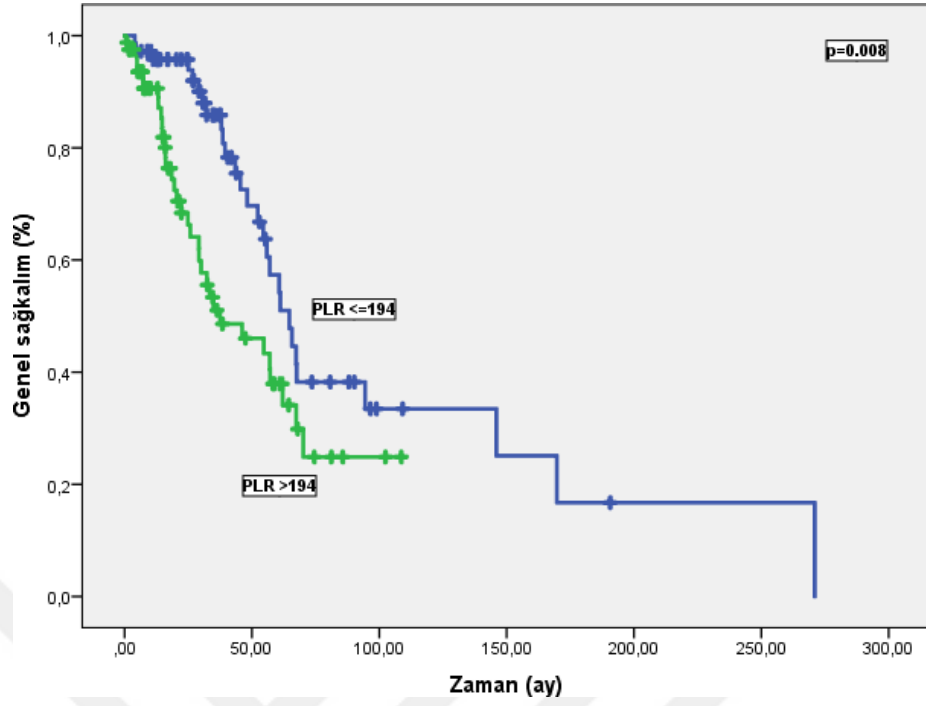
Hastalarda OS üzerine etkili prognostik faktörleri belirlemek için tek değişkenli analiz yapıldı. altmış yaş altı hastalarda ortanca OS 57.1 ay iken altmış yaş ve üzeri hastalarda da ortanca OS 55.8 ay olarak benzer bulundu ( $p=0.50$ ). Hastalar evrelerine göre gruplandırıldığında evre I ve II hastalarda ortanca OS'a ulaşamazken, evre III hastalarda ortanca OS 51.7 ay, 3-yıllık OS %69.0, evre IV hastalarda ortanca OS 29.1 ay ve 3 yıllık OS %35.6 olarak saptandı. Diğer bir ifadeyle, evre I ve II hastalarda evre III ve IV hastalara göre OS istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyiydi ( $p=0.04$ ). ECOG PS 2-3 olan hastalarda OS ECOG PS 0-1 olanlara göre anlamlı olarak daha kısaydı (sırasıyla, ortanca OS 29.1 ay ve 3-yıllık OS %43.9'a karşın 62.0 ay ve 3-yıllık OS %72.5,  $p<0.001$ ). Primer lokalizasyonu ile OS arasında bir ilişki gösterilemedi ( $p=0.90$ ). Benzer şekilde, histopatolojik alt tip ( $p=0.48$ ), tümör grade'i ( $p=0.30$ ), NAK varlığı ( $p=0.30$ ) ile OS arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Bunun dışında, cerrahi tipi ve platin duyarlılığı olup olmaması ile OS arasında anlamlı ilişki vardı. Diğer bir ifadeyle, maksimal debulking ya da optimal debulking cerrahisi yapılması suboptimal debulking yapılması veya inoperabil hastalara göre anlamlı olarak daha iyi bir OS ile ilişkili idi. (sırasıyla, ortanca OS 62 ay ve 56.9 ay'a karşın, 45.5 ay ve 10.4 ay,  $p=0.001$ ). Platin direnci olan hastalarda ortanca OS 25.8 ay ve 3 yıllık OS oranı %36.5 olarak bulunurken, duyarlı olan hastalarda ortanca OS 64.6 ay, 3 yıllık OS %78.0 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Şekil 9). Bunun yanında düşük NLR'li ( $\leq 3$ ) olan hastalarda ve düşük PLR'li ( $\leq 194$ ) hastalarda yüksek olan hastalara göre OS'lar anlamlı olarak daha iyiydi (sırasıyla, 61.1 aya karşın 37.4 ay,  $p=0.02$  ve 64.4 aya karşın 37.4 ay,  $p=0.008$ , şekil 10 ve 11). Diğer taraftan SII açısından SII  $\leq 973.1$  olan hastalarda  $>973.1$  olanlara göre ortanca OS numerik olarak (60.7 aya karşın 46.1) daha iyi olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.082$ , şekil 12). Genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları tablo 4'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



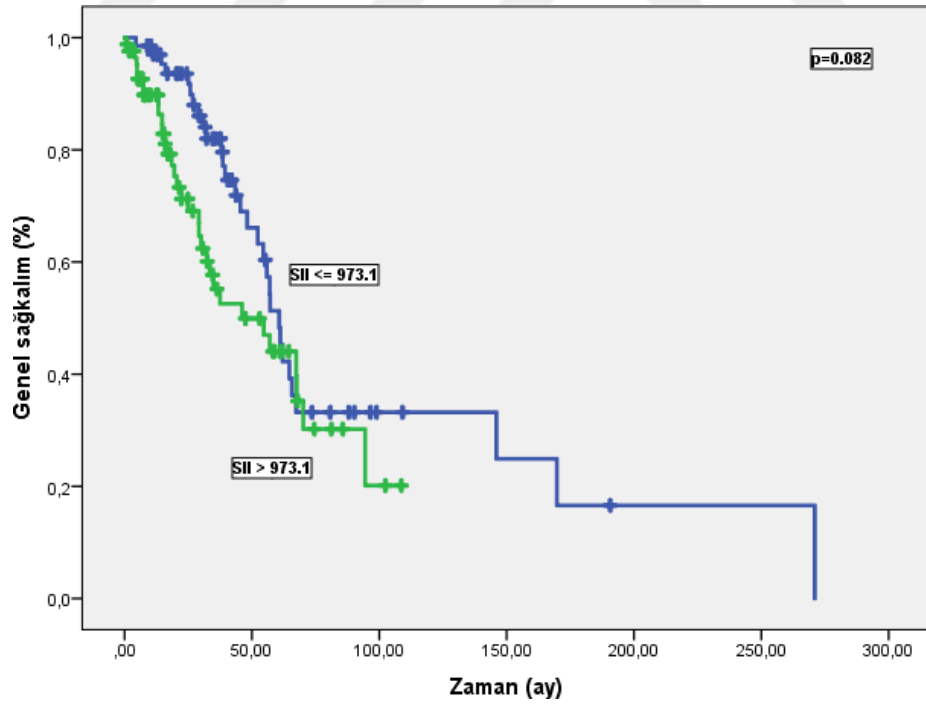
Şekil 9. Platin direnci varlığına göre genel sağkalım eğrileri.



Şekil 10. NLR'ye göre genel sağkalım (NLR: Nötrofil lenfosit oranı)



Şekil 11. PLR'ye göre genel sağkalım (PLR: Platelet lenfosit oranı)



Şekil 12. SII'ya göre genel sağkalım (SII: Sistemik inflamatuvar indeks)

**Tablo 4: Genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları**

Özellik	n (%)	Ortanca OS (ay)	3-yıllık OS (%)	P
<b>Yaş, yıl</b>				0.50
<60	86 (55.8)	57.1	72.2	
≥60	68 (44.2)	55.8	64.2	
<b>Evre</b>				<b>0.04</b>
Evre I	21(13.6)	NR	74.2	
Evre II	6 (3.9)	NR	NA	
Evre III	111 (72.1)	51.7	69.0	
Evre IV	16 (10.4)	29.1	35.6	
<b>ECOG PS</b>				<b>&lt;0.001</b>
0-I	135 (87.6)	62.0	72.5	
II-III	19 (22.4)	29.1	43.9	
<b>Primer lokalizasyon</b>				0.90
Over	127 (82.5)	NR	69.7	
Tuba	18 (11.7)	NR	56.3	
Primer periton	9 (5.8)	NR	NA	
<b>Histopatoloji</b>				0.48
Seröz papiller	136 (88.3)	51.7	69.7	
Berrak hücreli	10 (6.5)	NR	37.0	
Müsinöz	6 (3.9)	NR	NA	
Borderline	2 (1.3)	NA	NA	
<b>Grade</b>				0.30
Düşük	8 (5.2)	NR	80.0	
Yüksek	138 (89.6)	57.1	68.1	
Bilinmeyen	8 (5.2)	NR	NA	
<b>NAK</b>				0.30
var	45 (29.2)	38.5	54.3	
yok	109 (70.8)	56.9	73.0	
<b>Cerrahi tipi</b>				<b>0.001</b>
Maksimal debulking	121 (78.6)	62.0	67.6	
Optimal debulking	20 (13.0)	56.9	59.1	
Suboptimal debulking	4 (2.6)	45.5	NA	
İnoperabil	3 (1.9)	10.4	NA	
<b>Platin direnci</b>				<b>&lt;0.001</b>
Tam duyarlı	121 (78.6)	64.6	78.0	
Dirençli	33 (21.4)	25.8	36.5	
<b>NLR</b>				<b>0.02</b>
≤3	73 (47.4)	61.1	85.6	
<3	81 (52.6)	37.4	50.4	
<b>PLR</b>				<b>0.008</b>
≤194	72 (46.8)	64.6	85.8	
>194	82 (53.2)	37.4	51.0	
<b>SII</b>				0.082
≤973.1	69 (44.9)	60.7	82.0	
>973.1	85 (55.1)	46.1	55.2	

\*OS: genel sağkalım; NA: Uygun değil; NR: ulaşılamadı, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Platelet lenfosit oranı, SII: Sistemik inflamatuvar indeks

Tek değişkenli analiz ile PFS ve OS üzerine etkili anlamlı prognostik faktörlerin bulunması üzerine sağkalımlar üzerine etkili bağımsız prognostik göstergelerin belirlenmesi için çok değişkenli analiz yapıldı. PFS için çok değişkenli analiz yapıldığında, FIGO evresi ( $p < 0.001$ , HR:1.89, %95 CI: 1.33-2.67), histopatoloji ( $p=0.006$ , HR:1.69, %95 CI), cerrahi tipi ( $p=0.04$ , HR:1.34, %95 CI: 0.96-1.88) ve platin direnci varlığı ( $p < 0.001$ , HR:4.7, %95 CI: 2.42-9.12) bağımsız prognostik göstergelerdi. Diğer bir ifadeyle, evre III ve IV olmak, seröz histolojiye göre berrak ve müsinoz histolojiler, maksimal ve optimal debulking cerrahisine göre supoptimal cerrahi ya da inoperabl olmak ve platin dirençli olmak PFS için en önemli kötü prognostik faktörlerdi. Bunun yanında, OS için aynı analiz yapıldığında ise, ECOG PS ( $p=0.008$ , HR:1.50 %95 CI: 1.11-2.02), cerrahi tipi ( $p=0.045$ , HR:1.62 %95 CI: 1.01-2.62) ve platin direnci varlığı ( $p=0.004$ , HR:3.02, %95 CI: 1.42-6.42) OS için bağımsız prognostik faktörlerdi. Daha açık ifade edersek, ECOG PS 2-3 olmak, 0-1 olmaya göre, maksimal ve optimal debulking cerrahisine göre supoptimal cerrahi ya da inoperabl olmak ve platin dirençli olmak OS için bağımsız olumsuz prognostik göstergelerdi. NLR, PLR ve SII'lerin sağkalımlar üzerine prognostik etkileri tek değişkenli analizde gösterilse de çok değişkenli analiz ile bağımsız etkileri gösterilemedi. Tablo 5'de PFS ve OS için çok değişkenli analiz sonuçları özetlenmiştir.

Sağkalımları doğrudan etkileyen platin direncini baştan öngördürecek prediktif faktörleri belirlemek için logistik regresyon analizi uygulandı. Bu analize göre, histopatolojik tip ( $p=0.004$ , OR:4.06, %95 CI: 1.57-10.54), PLR ( $p=0.03$ , OR:4.08, %95 CI: 0.83-20.07) ve cerrahi tip ( $p=0.032$ , OR:1.84, %95 CI: 0.90-3.76) platin direncini göstermede bağımsız prediktif faktörlerdi. Diğer bir ifadeyle, berrak hücreli ve müsinoz histolojiler, seröz histolojilere göre 4.06 kat, yüksek PLR ( $>194$ ) olan hastalarda düşük PLR'li hastalara göre 4.08 kat, cerrahide maksimal debulking uygulanmayanlar, uygulananlara göre daha fazla platin direnci geliştirebilmekteydi. Tablo 6'da platin direncini predikte eden faktörlerin analiz sonuçları gösterilmiştir.

**Tablo 5. Progresyonsuz ve genel sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları.**

Faktör	$\chi^2$	p	HR	95% CI
<b>PFS</b>				
<b>FIGO evresi</b>	12.9	<0.001	1.89	1.33-2.67
<b>EGOG PS</b>	1.21	0.27	1.15	0.89-1.48
<b>Primer tümör lokalizasyonu</b>	2.43	0.11	1.44	0.90-2.31
<b>Histopatoloji</b>	7.53	0.006	1.69	1.16-2.46
<b>Cerrahi tipi</b>	2.96	0.04	1.34	0.96-1.88
<b>Platin direnci varlığı</b>	20.9	<0.001	4.70	2.42-9.12
<b>NLR</b>	1.74	0.18	1.53	0.81-2.91
<b>PLR</b>	0.17	0.67	0.87	0.46-1.64
<b>SII</b>	1.86	0.17	1.67	0.79-3.53
<b>OS</b>				
<b>FIGO evresi</b>	1.39	0.23	1.33	0.82-2.15
<b>EGOG PS</b>	7.13	0.008	1.50	1.11-2.02
<b>Primer tümör lokalizasyonu</b>	1.04	0.30	1.38	0.74-2.59
<b>Histopatoloji</b>	2.14	0.14	1.52	0.86-2.69
<b>Cerrahi tipi</b>	4.01	0.045	1.62	1.01-2.62
<b>Platin direnci varlığı</b>	8.29	0.004	3.02	1.42-6.42
<b>NLR</b>	0.02	0.87	1.08	0.42-2.80
<b>PLR</b>	0.69	0.40	1.46	0.59-3.61
<b>SII</b>	0.01	0.89	1.08	0.34-3.34

\*HR: ölüm ve nüksü belirlemede relatif risk, CI: güvenlik aralığı, OS: genel sağkalım, PFS: progresyonsuz sağkalım, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Platelet lenfosit oranı, SII:Sistemik inflamatuvar indeks.

**Tablo 6. Platin direncini predikte faktörlerin analizi.**

Faktör	$\beta$	$X^2$	p	OR	95% CI
<b>FIGO evresi</b>	0.20	0.21	0.64	1.22	0.51-2.89
<b>EGOG PS</b>	0.24	0.09	0.75	1.28	0.27-5.99
<b>Histopatoloji</b>	1.40	8.35	0.004	4.06	1.57-10.54
<b>Cerrahi tipi</b>	0.61	2.84	0.032	1.84	0.90-3.76
<b>NLR</b>	-0.27	0.08	0.77	0.75	0.11-5.14
<b>PLR</b>	1.40	2.99	0.03	4.08	0.83-20.07
<b>SII</b>	-1.42	1.48	0.22	0.24	0.02-2.37

\* OR: platin direncini belirlemedeki relatif risk, CI: güvenlik aralığı, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Platelet lenfosit oranı, SII:Sistemik inflamatuvar indeks.

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalar inflamasyon ve kanser arasında bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Sitokin ve kemokin üretimi ile tümör büyümesi, anjiyogenez ve metastaz yeteneği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (143). Birçok solid tümörde periferik kanda bakılan nötrofil, platelet ve lenfosit sayıları ve oranları kullanılarak SII, NLR ve PLR gibi vücutta inflamasyonu yansıtan yeni prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörlerin ilk olarak hepatosellüler kanserde önemli bir prognostik faktör oldukları gösterilmiş (149), sonrasında küçük hücreli akciğer kanserinde inflamasyon durumunu yansıttığı (152) ve daha sonrasında da diğer kanserlerde de bu parametrelerin prediktif ve prognostik olabileceği ile ilgili çalışmalar ortaya konulmuştur (151-155).

Over kanseri de, halen kadınların en önemli jinekolojik kanserinden bir tanesi olup, tedaviyi ya da prognozu gösteren önemli prognostik faktörler tanımlanmıştır (2). Majör prognostik faktörleri yaş, rezidual doku volümü, performans skoru ve histolojidir (3). Yapılan diğer çalışmalarda postop CA 125 düzeyi, progesteron reseptörü ve HER2 ekspresyonunun da prognozda önemli olduğu gösterilmiştir (4,5).

Zhe Zhao ve ark.'ları 13 çalışmanın derlendiği 3467 over kanserli hastanın dahil edildiği bir meta-analizde yüksek NLR'nin over kanseri hastalarında daha kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğunu (sırasıyla, HR 1.70, 95% CI 1.35–2.15 ve HR 1.77, 95% CI 1.48–2.12), aynı şekilde yüksek PLR'nin de OS ve PFS'yi kötü etkilediğini göstermişlerdi (sırasıyla HR 2.05, 95% CI 1.70–2.48 ve HR 1.85, 95% CI 1.53–2.25) (159). Benzer şekilde, Anastasia Prodromidou ve ark.'ları tarafından yapılan ve 18 çalışmanın dahil edildiği, 3453 over tümürlü hastanın dahil edildiği bir meta-analizde de NLR ve PLR'nin EOK'ta umut verici prognostik faktör olduğunu bildirilmiştir (160).

2919 over kanserli hastanın dahil edildiği 10 çalışmadan oluşan bir meta-analizde yüksek NLR'nin daha kötü OS (HR=1.34, 95% CI=1.16–1.54) daha kötü PFS (HR=1.36, 95% CI=1.17–1.57) ile, yüksek PLR değerlerinin daha kötü OS (HR=1.97, 95% CI=1.61–2.40) ve daha kötü PFS (HR=1.79, 95% CI=1.46–2.20) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, NLR ve PLR cut-off değerleri ne kadar yüksek olursa prediktif etkilerinin de daha güçlü olabileceği saptanmıştır (157). Diğer taraftan, Gatot Nyarumenteng ve ark.'ları 116 over kanseri tanılı hastanın dahil edildiği çalışmalarında, NLR ve PLR'nin kemoterapiye yanıt açısından etkilerini araştırmışlardı. Bu çalışmada yazarlar, yüksek NLR (p = 0.026) ve yüksek PLR'ye (p = 0.003) sahip hastaların kemoterapiye yanıtının daha iyi olduğunu



saptamışlardır (161). Muhtemelen bunun nedeni yüksek NLR ve PLR'li hastaların daha agresif biyoloji ve daha fazla tümör yüküne sahip hastalar olabileceği düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda da inflamasyon parametreleri ile prognoz ve tedavi prediksyonu, özellikle platin direncini erken öngördürücülükleri araştırılmıştır. Hem NLR hem de PLR'nin sağkalımlarla ilişkisi gösterildi. Diğer bir ifadeyle çalışmamızda yüksek NLR ve PLR ye sahip hastaların düşük olanlara göre daha kötü PFS ve OS'a sahiplerdi. Prognostik özellikleri açısından çalışmamız literatür ile uyumluydu (157,159-161). Bunun yanında, tek değişkenli analizde yüksek NLR (>3) ile PFS (p=0.003) ve OS (p=0.02) ilişkili iken, çok değişkenli analiz de sağkalımlar üzerine bağımsız etkileri gösterilemedi. Bunun nedeni, hasta sayımızın göreceli az olması ve heterojen bir hasta popülasyonu içermesine bağlı olabilir.

M. Liontos ve ark.'ları NAK alan 132 over kanserli hastanın dahil edildiği, NLR ve kemoterapi cevabı ilişkisinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmalarında, yüksek NLR'nin PFS ile ilişkisini gösterememişler (P=0.128), ancak kötü OS ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir (P=0.012) (162). Diğer bir çalışmada, 3 siklus NAK almış 161 YDSK EOK hastası prospektif olarak değerlendirilmiş ve NAK sonrası NLR azalmasının NAK'a iyi yanıtı göstermede etkili olduğu gösterilmiş, ancak bazal NLR'nin NAK'a yanıtla ilişkisi saptanamamıştır. Bunun yanında, NAK öncesi yüksek NLR'li olup 3 kür NAK sonrası düşük NLR'li hastalarda; 3 kür NAK sonrası yüksek NLR'li hastalara göre daha iyi PFS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (163). Bizim çalışmamızda NAK ile NLR ve PLR arasında bir ilişki ve sağkalımlara etkisi gösterilemedi. Bu durum çalışmamızdaki NAK uygulanan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Chuan Tian ve ark.'larının, 3574 over kanserli hastayı içeren ve 11 çalışmanın dahil edildiği meta-analizlerinde, yüksek PLR'nin daha kötü OS (HR: 1.48, 95% CI: 1.24-1.76, p < 0.001) ve PFS (HR: 1.38, 95% CI: 1.17-1.63, p < 0.001) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (164). Diğer bir meta-analizde de benzer şekilde yüksek PLR ile PFS ve OS arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir [OS: HR 1.80 (95% CI 1.37–2.37), p=0.000; PFS: HR 1.63 (95% CI 1.38–1.91), p=0.000] (165). Seungjoo Chon ve ark.'ları da çalışmalarında, ileri evre (Evre III ve IV) 102 EOK hastasını analiz etmişler ve çok değişkenli analizde yüksek PLR'nin daha kötü OS (HR, 1.9; 95% CI, 1.1 - 3.6; P = 0.047) açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu kanıtlamışlardır (166). Bizim çalışmamızda ise, PLR'nin daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu şekilde prognostik faktör olabileceği saptandı. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre yüksek PLR (>194) daha kötü PFS (p=0.005) ile ilişkili bulundu, düşük PLR (≤194) daha iyi

OS ( $p=0.008$ ) ile ilişkili bulundu. Diğer taraftan, çok değişkenli analiz sonuçlarında ise PLR'nin bağımsız prognostik özelliği gösterilemedi. Bu nedenle çalışmamız literatüre göre kısmi uyumluydu (165,166). Bunun nedeni çalışmamızın retrospektif oluşu, göreceli literatüre göre daha az hasta içermesi olabilir.

NLR ve PLR gibi diğer bir sistemik inflamasyon markırı olan SII de kanserli hastalarda ve over kanserli hastalarda çalışılmıştır. Yongfang Ji ve Haiyan Wang, jinekolojik ve meme kanseri tanılı hastaların dahil edildiği, 9 çalışma ve 2724 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde yüksek SII'nin serviks, over ve meme kanserinde daha kötü OS ile ilişkili olduğu gösterilirken, yüksek SII'nin over ve meme kanserinde (özellikle triple negatif) daha kötü DFS/PFS ile ilişkisi olduğunu ortaya koymuşlardır. Buna ek olarak jinekolojik kanserlerde ve meme kanserinde SII'nin kolay bir prognostik faktör olarak kullanılabilmesi de vurgulanmıştır (156). Cerrahi sonrası takip edilen over orijinli 68 peritoneal karsinomatosis hastasının dahil edildiği bir retrospektif çalışmada da tek değişkenli analizde preoperatif yüksek SII, NLR ve PLR'nin daha kötü OS ve daha kötü DFS ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmada çok değişkenli analizde yüksek SII'nin daha kötü OS (CI 95%: 0.002- 3.835,  $p = 0.097$ ) ile ve yüksek PLR'nin daha kötü DFS ile ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (CI 95%: 0.253-2.248,  $p = 0.007$ ) (167).

Dan Nie ve ark.'ları, EOK tanılı 533 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada, training kohortta yüksek SII değerlerinin yüksek FIGO evresi, lenf nodu metastazı ve tümör rekürrensi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre yüksek SII değerleri düşük PFS (HR = 2.06, 95% CI 1.42–3.00,  $P=0.001$ ) ve OS (HR = 2.25, 95% CI 1.48–3.41,  $P=0.001$ ) ile ilişkili bulunmuş ve çok değişkenli analizde EOK'ta SII'nin OS için (HR = 6.36, 95% CI 2.64–15.33,  $P=0.001$ ) ve PFS için (HR = 7.61, 95% CI 3.34–17.35,  $P=0.001$ ) bağımsız prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır (158). Retrospektif MITO24 çalışmasında da EOK tanılı 375 hasta analiz edilmişti. Çalışmada yazarlar hastaları kemoterapi alan ile bevasizumab alan olarak ve platin dirençli ile platin duyarlı olarak gruplandırmışlardı. Kemoterapi alan grupta çok değişkenli analize göre yüksek NLR, PFI için 6. ayda bağımsız prediktif faktör olarak saptanmış olup (OR=2.77, 95% CI 1.38–5.56,  $p = 0.004$ ), bevasizumab alan grupta ise saptanamamıştı. Hastalar ECOG PS, histoloji, asit varlığı, 2.sıra tedavide bevasizumab tedavisi verilmesi, BRCA durumlarına göre tekrar ayarlandıktan sonra  $NLR \geq 3$  ve  $SII \geq 730$  platin duyarlı grupta daha kötü OS için bağımsız prediktif değerler olarak saptanmıştı (sırasıyla HR= 2.69, 95% CI 1.60–4.53,  $p = 0.002$ ; HR= 2.11, 95% CI 1.29–3.43,  $p = 0.003$ ) (168). Çalışmamızda SII daha önce literatürle uyumlu şekilde tek değişkenli

analizde prognostik faktör olarak saptandı (156,158,167,168). Belirlenen cut-off değerine göre yüksek SII (>973.1) kötü PFS (p=0.005) ile ilişkili olarak bulundu. Diğer taraftan, düşük SII ise ortanca OS açısından numerik olarak fark oluşturmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çok değişkenli analiz sonuçlarında ise SII'nin bağımsız etkisi gösterilemedi. Bu da daha önceden de belirtildiği gibi çok muhtemelen çalışmamızın retrospektif natürü ve hasta sayısı ile açıklanabilir.

EOK'li hastalarda en önemli problemlerden birisi ve prognozu doğrudan etkileyen durum platin direncinin varlığıdır. Yi Miao ve ark.'ları 344 EOK hastasının dahil edildiği, NLR ve PLR'nin platin temelli kemoterapi alan hastalarda kemoterapi cevabını ve prognoz üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmalarında, hastaları platin duyarlı ve platin dirençli olarak gruplandırmışlardı. Ortalama PLR değeri platin duyarlı grupta  $157.74 \pm 77.67$ , platin dirençli grupta  $242.67 \pm 109.90$ , ortalama NLR değeri ise platin duyarlı grupta  $2.52 \pm 1.14$ , platin dirençli grupta  $4.15 \pm 1.80$  bulunmuştu. NLR ve PLR değeri bu iki grupta da anlamlı olarak farklı bulunmuştu (P=0.001). Bu sonuçlara göre NLR ve PLR'nin kemoterapi direncini tedavi öncesi öngörmeye kullanılabilecek değerler olabileceğini öne sürmüşlerdi (169). Yukarıda bahsettiğimiz Alberto Ferolfi ve ark.'larının yaptığı MITO24 çalışmasında da aynı zamanda bevasizumab almayan grupta platin duyarlılığını öngörme açısından düşük NLR bağımsız prediktif faktör olarak saptanmıştır (168). Bizim çalışmamızda ise, platin direncini öngördürücü faktörleri belirlemek için logistik regresyon analizi yapıldı. Bu analize göre, PLR'nin (p=0.03, OR:4.08, %95 CI: 0.83-20.07) bağımsız prediktif faktör olduğu saptandı. Ayrıca, diğer bağımsız prediktif faktörler olarak histolojik tip (p=0.004, OR:4.06, %95 CI: 1.57-10.54) ve cerrahi tipi (p=0.032, OR:1.84, %95 CI: 0.90-3.76) bulundu. Diğer bir ifadeyle sistemik tedavi öncesi yüksek PLR değerine sahip, berrak hücreli histolojili ve maksimal debulking uygulanamayan hastalarda platin direnci daha fazla görülmekteydi. Bulgularımız, platin direncini öngörmeye literatürle uyumlu iken, NLR açısından uyumlu değildi (168,169). Ancak, histoloji ve cerrahi şekli açısından ek faktörlerin prediktif olarak bulunması çalışmamızın öne çıkaran yönlerinden diye düşünülebilir.

Bizim çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yönleri olarak retrospektif oluşu, göreceli hasta sayısının az oluşu ve göreceli kısa takip süresi olması sıralanabilir. Diğer taraftan, PLR, NLR ve SII'nin prognostik özellikleri dışında, platin direncini öngördürücü faktörlerin ayrı analiz edilmesi çalışmamızın literatürde öne çıkaran yönlerinden olarak düşünülebilir. Bu nedenle çalışmamızın, platin direncini EOK'li hastalarda erken saptama açısından literatüre katkı sağlayacağına inanıyoruz.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda NLR, PLR ve SII'nın EOK'li hastalarda prognostik faktör oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, EOK'li hastalarda takipte en önemli prognostik faktörlerden biri olan platin direncini öngördürmede, yüksek PLR, berrak hücreli histoloji varlığı ve suboptimal cerrahi ya da inoperabil olmak bağımsız prediktif faktörler olarak bulunmuştur. Gelecekte, NLR, PLR ve SII'nın platin direnci varlığı ile ilişkisinin ayrı ayrı analiz edildiği, farklı biyobelirteçlerle ve histolojik tiplerle ilişkisini araştıran, daha fazla sayıda hasta içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87.
2. Stephanie Lheureux, Charlie Gourley, Ignace Vergote, Amit M Oza. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019; 393: 1240–53
3. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP, Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3621.
4. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1992;47(2):159.
5. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8802.
6. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, IARC Press, Lyon, France 2003. p.117.
7. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361(2):123. Epub 2009 Jun 24.
8. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet.* 1994;343(8899):692.
9. Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD 2nd, Abkevich V, Potter J, Pruss D, Glenn P, Li Y, Li J, Gonzalez-Angulo AM, McCune KS, Markman M, Broaddus RR, Lanchbury JS, Lu KH, Mills GB. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Aug;28(22):3570-6. Epub 2010 Jul 6.

10. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643.
11. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, LaPolla J, Hoffman M, Martino MA, Wakeley K, Wilbanks G, Nicosia S, Cantor A, Sutphen R. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807.
12. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, Tang J, Li S, Zhang S, Shaw PA, Narod SA. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694.
13. Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, Jokinen CH, Kernochan LE, Pizzi CC, Barrow BJ, Goff BA, Swisher EM. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer*. 2010 Nov;116(22):5261-71.
14. Singer G, Oldt R 3rd, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, Shih IeM. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Mar;95(6):484-6.
15. Catasús L, Bussaglia E, Rodriguez I, Gallardo A, Pons C, Irving JA, Prat J. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol*. 2004;35(11):1360.
16. Obata K, Morland SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chenevix-Trench G, Thomas EJ, Campbell IG. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res*. 1998;58(10):2095.
17. Palacios J, Gamallo C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 1998 Apr;58(7):1344-7.
18. McClain MR, Palomaki GE, Nathanson KL, Haddow JE. Adjusting the estimated proportion of breast cancer cases associated with BRCA1 and BRCA2 mutations: public health implications. *Genet Med*. 2005 Jan;7(1):28-33.

19.510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary. US Food and Drug Administration. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K042731.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K042731.pdf) (Accessed on August 20, 2012).

20. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, Dizon DS, Kash JJ, Meyer LA, Moore KN, Olawaiye AB, Oldham J, Salani R, Sparacio D, Tew WP, Vergote I, Edelson MI. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3460. Epub 2016 Aug 8.

21. Graphic 55921 Version 5.0. © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.

22. Anatomical Chart Company, General Anatomy. Copyright ©2008 Anatomical Chart Company.

23. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition, 8th ed, Saunders, Philadelphia 2009.

24. Rock JA, Jone HW. Te Linde's Operative Gynecology, 9th ed, Lippincott, Philadelphia 2003.

25. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads (Atlas of Tumor Pathology; 2nd ser., fasc 16) Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1979)

26. Blaustein A, Kantius M, Kaganowics A, Pervez N, Wells JK. Inclusions of ovaries aged 1-30 years. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:145-53.

27. Mc Kay DG, Pinkerton JHM, Hertig AT, Danziger S, The Adult Human Ovary: A Histochemical Study. *Obstet Gynecol* 1961; 18:13-19

28. Blaustein A, Kaganowics A, Wells J. Tumor Markers in Inclusion Cysts of the Ovary. *Cancer*. 1982;49:722-6.

29. Charpin C, Bhan AK, Zurawski VR Jr, Scully RE. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Carbohydrate Determinant 19-9 (CA 19-9) localization in 121 primary and metastatic ovarian tumors: an immunohistochemical study with the use of monoclonal antibodies. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:231-45

30. Cordon-Cardo C, Mattes MJ, Melamed MR, Lewis JL Jr, Old L J, Lloyd KO. Immunopathologic Analysis of a Panel of Mouse Monoclonal Antibodies Reacting with Human Ovarian Carcinomas and Other Human Tumors. *Int J Gynecol, Pathol*, 1985;4:121-30.
31. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knap RC, Colvin RB. Tissue distribution of coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol, Pathol* 1983;2:275-85.
32. Nouwen EJ, Pollet DE, Schelstreat JB, et al. Human Placental Alkaline Phosphatase in Benign and Malignant Ovarian Neoplasia. *Cancer Res* 1985;45:892-942.
33. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol*. 2010 Jan;171(1):45-53. Epub 2009 Nov 12.
34. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, Lund E, Fournier A, Overvad K, Hansen L, Tjønneland A, Fedirko V, Rinaldi S, Romieu I, Clavel-Chapelon F, Engel P, Kaaks R, Schütze M, Steffen A, Bamia C, Trichopoulou A, Zylis D, Masala G, Pala V, Galasso R, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Braem MG, Onland-Moret NC, Gram IT, Rodríguez L, Travier N, Sánchez MJ, Huerta JM, Ardanaz E, Larrañaga N, Jirström K, Manjer J, Idahl A, Ohlson N, Khaw KT, Wareham N, Mouw T, Norat T, Riboli E. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2011 Oct;105(9):1436-42. Epub 2011 Sep 13.
35. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol*. 1992;80(4):700.
36. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC, BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hoening MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H Risks of Breast, Ovarian, and



Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402

37. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, Boyd J. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(4):670.

38. Crijnen TE, Janssen-Heijnen ML, Gelderblom H, Morreau J, Nooij MA, Kenter GG, Vasen HF. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Fam Cancer*. 2005;4(4):301.

39. Watson P, Bützow R, Lynch HT, Mecklin JP, Järvinen HJ, Vasen HF, Madlensky L, Fidalgo P, Bernstein I, International Collaborative Group on HNPCC. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;82(2):223.

40. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, Bernards SS, Casadei S, Yi Q, Burger RA, Chan JK, Davidson SA, Mannel RS, DiSilvestro PA, Lankes HA, Ramirez NC, King MC, Swisher EM, Birrer MJ. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016 Apr;2(4):482-90.

41. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, Setiawan VW, Visvanathan K, Weiderpass E, Adami HO, Black A, Bernstein L, Brinton LA, Buring J, Butler LM, Chamosa S, Clendenen TV, Dossus L, Fortner R, Gapstur SM, Gaudet MM, Gram IT, Hartge P, Hoffman-Bolton J, Idahl A, Jones M, Kaaks R, Kirsh V, Koh WP, Lacey JV Jr, Lee IM, Lundin E, Merritt MA, Onland-Moret NC, Peters U, Poynter JN, Rinaldi S, Robien K, Rohan T, Sandler DP, Schairer C, Schouten LJ, Sjöholm LK, Sieri S, Swerdlow A, Tjonneland A, Travis R, Trichopoulou A, van den Brandt PA, Wilkens L, Wolk A, Yang HP, Zeleniuch-Jacquotte A, Tworoger SS. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2016 Aug;34(24):2888-98. Epub 2016 Jun 20.

42. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, Finn JC, Preen DB, Hart R. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2013 Feb;128(2):260-4. Epub 2012 Oct 29.

43. Ness RB, Grisso JA, Cotteau C, Klapper J, Vergona R, Wheeler JE, Morgan M, Schlesselman JJ. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2000;11(2):111.
44. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2001;84(5):714.
45. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women--a population-based study in Finland. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):207.
46. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, Pukkala E, Heikinheimo O. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):1095.
47. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, Reina M, Al-Alem U, Demers PA, Landrigan PJ. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2011;119(9):1211. Epub 2011 Jun 3.
48. Guan X, Wei R, Yang R, Lu Z, Liu E, Zhao Z, Chen H, Yang M, Liu Z, Jiang Z, Wang X. Association of Radiotherapy for Rectal Cancer and Second Gynecological Malignant Neoplasms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2031661. Epub 2021 Jan 4.
49. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, Ellis N, Hensley M, Boyd J, Borgen P, Norton L, Offit K. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1260.
50. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL, Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616.
51. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1609.
52. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1660.

53. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2022. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf) (Accessed on April 25, 2022).
54. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):139.
55. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL, Offit K, Kauff N, Domchek S, Tung N, Friedman E, Foulkes W, Sun P, Narod SA, Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):26.
56. Sandoval C, Fung-Kee-Fung M, Gilks B, Murphy KJ, Rahal R, Bryant H. Examining the use of salpingectomy with hysterectomy in Canada. *Curr Oncol.* 2013 Jun;20(3):173-5.
57. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992;136(10):1184.
58. Li DP, Du C, Zhang ZM, Li GX, Yu ZF, Wang X, Li PF, Cheng C, Liu YP, Zhao YS. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(12):4829.
59. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1. Epub 2013 Oct 22.
60. Version 1.2022 ©, 2022 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)
61. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying women with suspected ovarian cancer in primary care: derivation and validation of algorithm. *BMJ.* 2011;344:d8009. Epub 2011 Jan 4.

62. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2998. Epub 2009 Aug 25.
63. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jun;31(6):681-90
64. Chilla B, Hauser N, Singer G, Trippel M, Froehlich JM, KubikHuch RA (2011) Indeterminate adnexal masses at ultrasound: effect of MRI imaging findings on diagnostic thinking and therapeutic decisions. *Eur Radiol* 21(6):1301–10. doi:10.1007/s00330-010-2018-x 14.
65. Togashi K (2003) Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol* 13(Suppl 4):L87–104
66. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *RadioGraphics* 2000;20(5):1445–1470.
67. Iyer VR, Lee SI (2010) MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 194(2):311–21. doi:10.2214/AJR.09.3522
68. Prakash P, Cronin CG, Blake MA (2010) Role of PET/CT in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 194(6):W464–70. doi:10.2214/ AJR.09.3843
69. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD, Gilks CB, Cheryl Brown Ovarian Cancer Outcomes Unit of the British Columbia Cancer Agency, Vancouver BC. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2010 May;29(3):203-11.
70. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett RM (Eds), Springer, New York 2011.
71. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003 Aug;17(4):909-25, vii.
72. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol*. 2004 Jan;23(1):41-4.

73. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat.* 2001;6(1):107.
74. Banks E. The epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Med.* 2001;39:3-11.
75. Czernobilsky B, Silverman BB, Enterline HT. Clear-cell carcinoma of the ovary. A clinicopathologic analysis of pure and mixed forms and comparison with endometrioid carcinoma. *Cancer.* 1970 Apr;25(4):762-72.
76. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(11):1447.
77. Rodríguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002 Feb;26(2):139-52.
78. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, Kohn EC, Levine DA, Liu JF, Lu KH, Sparacio D, Annunziata CM. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1222. Epub 2020 Jan 27.
79. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, Fung-Kee-Fung M, Gynecology Cancer Disease Site Group. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012;126(1):157. Epub 2012 Apr 6.
80. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.* 1989;4(1):1.
81. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2519.
82. Premarket Notification (510(k)), HE4 EIA Kit. US Food and Drug Administration. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf7/K072939.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/K072939.pdf) (Accessed on February 03, 2022).
83. Plotti F, Guzzo F, Schirò T, Terranova C, De Cicco Nardone C, Montera R, Luvero D, Scaletta G, Lopez S, Capriglione S, Benedetti Panici P, Angioli R. Role of human epididymis

protein 4 (HE4) in detecting recurrence in CA125 negative ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2019.

84. Prat J, Olawaiye AB, Bermudez A, et al.. Ovary, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.681.

85. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:284.

86. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(4):974.

87. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 1998;69(2):103.

88. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995;16(5):349.

89. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):559.

90. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):69. Epub 2007 Mar 29.

91. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1248.

92. Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M, Japan Multinational Trial Organization OC01-01. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3302.
93. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):493-8. Epub 2013 Jun 6.
94. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol.* 1994;55(3 Pt 2):S91.
95. Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC. "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):329.
96. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP, Gynecologic Oncology Group. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):83. Epub 2007 Nov 19.
97. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, Barakat RR, Chi DS. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108(2):276.
98. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011.
99. Vergote I, TropéCG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS, European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943.
100. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.

101. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Mizutani T, Takehara K, Okamoto A, Ushijima K, Kobayashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Kanao H, Watanabe Y, Yamamoto K, Yaegashi N, Kamura T, Yoshikawa H, Japan Clinical Oncology Group. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. 2020;130:114. Epub 2020 Mar 13.
102. Chan JK, Tian C, Teoh D, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):307. Epub 2009 Nov 27.
103. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;334(1):1.
104. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB, Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(22):1682.
105. Högberg T, Glimelius B, Nygren P, SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):340.
106. Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V, Bell DR, Bianchi U, Bolis G, Brady MF, Brodovsky HS, Bruckner H, Buyse M, Canetta R, Chylak V, Cohen CJ, Colombo N, Conte PF, Crowther D, Edmonson JH, Gennatas C, Gilbey E, Gore M, Guthrie D, Yeap BY. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer*. 1998;78(11):1479.
107. Stewart L, Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;
108. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, de Swart CA, Hirsch FR, Lund B, van Houwelingen HC. Exploratory phase III study of paclitaxel and



cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3084.

109. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R, Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3194. Epub 2003 Jul 14.

110. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320.

111. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;

112. Oza AM, Castonguay V, Tsoref D, Diaz-Padilla I, Karakasis K, Mackay H, Welch S, Weberpals J, Hoskins P, Plante M, Provencher D, Tonkin K, Covens A, Ghatage P, Gregoire J, Hirte H, Miller D, Rosen B, Maroun J, Buyse M, Coens C, Brady MF, Stuart GC. Progression-free survival in advanced ovarian cancer: a Canadian review and expert panel perspective. *Curr Oncol.* 2011 Oct;18 Suppl 2(Suppl 2):S20-7. Erratum in: *Curr Oncol.* 2011 Dec;18(6):303. PMID: 21969808; PMCID: PMC3176906.

113. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, TropéC, ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003;361(9375):2099.

114. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E, AGO-OVAR, NCIC CTG, EORTC GCG. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699. Epub 2006 Sep 11.

115. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;
116. Pfisterer J, Dean AP, Baumann K, et al. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer: A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO study group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). *Ann Oncol.* 2018;29S:vii332; ESMO #993O.
117. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):405.
118. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312.
119. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312.
120. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890.
121. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890.
122. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, Encarnacion C, Hancock K, Messing MJ, Boehm KA, Williams A, Asmar L. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1426. Epub 2009 Feb 17.
123. Sessa C, De Braud F, Perotti A, Bauer J, Curigliano G, Noverasco C, Zanaboni F, Gianni L, Marsoni S, Jimeno J, D'Incalci M, Dall'ò E, Colombo N. Trabectedin for women with

ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1867.

124. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5165.

125. Peng LH, Chen XY, Wu T. Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;

126. Seewaldt VL, Greer BE, Cain JM, Figge DC, Tamimi HK, Brown WS, Miller SA. Paclitaxel (Taxol) treatment for refractory ovarian cancer: phase II clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(6):1666.

127. Gore ME, Levy V, Rustin G, Perren T, Calvert AH, Earl H, Thompson JM. Paclitaxel (Taxol) in relapsed and refractory ovarian cancer: the UK and Eire experience. *Br J Cancer.* 1995;72(4):1016.

128. Bruzzone M, Catsafados E, Miglietta L, Amoroso D, Pedulla F, Giannesi PG, Locatelli MC, D'Antona A, Foglia G, Mammoliti S, Turno F, Gentile A, Nicosia F, Luporini G, Ragni N, Boccardo F. Salvage chemotherapy with paclitaxel in platinum-resistant advanced ovarian cancer patients. *Oncology.* 1996;53(5):349.

129. Ezcurdia L, Jovtis SL, Mickiewicz E, Temperley G, Rondinón M, Blajman C, Cópola FS, Lewi D, Cazap E, Breier S, Fasce H, Fein L, Polera J, Triguboff E, Uranga G, Pascón G, Luchina AM, Martínez CA, Politi PM, Rubio G, Alvarez AM. Paclitaxel in platinum-resistant ovarian cancer patients. Argentine Multicenter Taxol Group. *Semin Oncol.* 1997;24(5 Suppl 15):S15.

130. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):436. Epub 2005 Dec 2.

131. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant

recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302. Epub 2014 Mar 17.

132. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3312.

133. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W, Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):1.

134. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5165.

135. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, Douglas J, Burger RA, Armstrong D, Wenham R, McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5180.

136. Sehouli J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T, Markmann S, Mahner S, Mueller L, Lorenz R, Nugent A, Wilke J, Kuznik A, Doering G, Wischnik A, Sommer H, Meerpohl HG, Schroeder W, Lichtenegger W, Oskay-Oezcelik G. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):242. Epub 2010 Nov 29.

137. Eric Pujade-Lauraine, Felix Hilpert, Be´atrice Weber, Alexander Reuss, Andres Poveda, Gunnar Kristensen, Roberto Sorio, Ignace Vergote, Petronella Witteveen, Aristotelis Bamias, Deolinda Pereira, Pauline Wimberger, Ana Oaknin, Mansoor Raza Mirza, Philippe Follana, David Bollag, and Isabelle Ray-Coquard. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 32:1302-1308. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

138. Carol Aghajanian, Stephanie V. Blank, Barbara A. Goff, Patricia L. Judson, Michael G. Teneriello, Amreen Husain, Mika A. Sovak, Jing Yi, and Lawrence R. Nycum. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* 30:2039-2045. © 2012 by American Society of Clinical Oncology.
139. Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Pfisterer J, Pujade-Lauraine E, Herrstedt J, Reuss A, du Bois A. Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *Eur J Cancer*. 2016;66:114. Epub 2016 Aug 23.
140. Solomon LA, Munkarah AR, Schimp VL, Arabi MH, Morris RT, Nassar H, Ali-Fehmi R. Maspin expression and localization impact on angiogenesis and prognosis in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):385.
141. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Bell-McGuinn KM, Sabbatini PJ, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS. Exploratory analysis of serum CA-125 response to surgery and the risk of relapse in patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;115(2):209. Epub 2009 Aug 7.
142. Zhao D, Zhang F, Zhang W, He J, Zhao Y, Sun J. Prognostic role of hormone receptors in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jan;23(1):25-33.
143. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454:436–44.
144. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, Wettschureck N, Offermanns S. Platelet-derived nucleotides promote tumorcell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell* 2013; 24:130–137.
145. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces epithelial-mesenchymal-like transition and promote metastasis. *Cancer Cell* 2011; 20:576–590

146. Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, Gowing S, Chow S, Giannias B, Bourdeau F, Kubes P, Ferri L. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest* 2013; 123:3446–58.
147. López-Lago MA, Posner S, Thodima VJ, Molina AM, Motzer RJ, Chaganti RS. Neutrophil chemokines secreted by tumor cells mount a lung antimetastatic response during renal cell carcinoma progression. *Oncogene*. 2013; 32:1752–60.
148. De Giorgi U, Mego M, Scarpi E, Giuliano M, Giordano A, Reuben JM, Valero V, Ueno NT, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. Relationship between lymphocytopenia and circulating tumor cells as prognostic factors for overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2012; 12:264–9.
149. Minami T, Shimizu N, Yamamoto Y, De Velasco M, Nozawa M, Yoshimura K, Harashima N, Harada M, Uemura H. Identification of programmed death ligand 1-derived peptides capable of inducing cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from HLA-A24+ patients with renal cell carcinoma. *J Immunother*. 2015; 38:285–91.
150. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212–22. doi:<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>.
151. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236(4):297– 304. doi:<https://doi.org/10.1620/tjem.236.297>.
152. Tong et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med* (2017) 15:221 DOI 10.1186/s12967-017-1326-1
153. Feng et al. Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Medicine* (2017) 96:4
154. Cristian Lolli, Umberto Basso, Lisa Derosa, Emanuela Scarpi, Teodoro Sava, Matteo Santoni, Simon J. Crabb, Francesco Massari, Michele Aieta, Vincenza Conteduca, Marco Maruzzo, Francesca La Russa, Matthew Wheeler, Rossana Berardi, Luca Galli, Ugo De

Giorgi. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget*, Vol. 7, No. 34, 2016.

155. Lolli C, Caffo O, Scarpi E, Aieta M, Conteduca V, Maines F, Bianchi E, Massari F, Veccia A, Chiuri VE, Facchini G and De Giorgi U (2016) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Clinical Outcome in Patients with mCRPC Treated with Abiraterone. *Front. Pharmacol.* 7:376. doi: 10.3389/fphar.2016.00376.

156. Ji and Wang. Prognostic prediction of systemic immuneinflammation index for patients with gynecological and breast cancers: a metaanalysis. *World Journal of Surgical Oncology* (2020) 18:197 <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01974-w>

157. Yin X, Yang H, Yang H. Prognostic significance of neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer. *Medicine* 2019;98:45(e17475).

158.D. Nie, H. Gong, X. Mao, et al., Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: A ..., *Gynecologic Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.034>

159. Zhao Z, Zhao X, Lu J, Xue J, Liu P, Mao H. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Apr;297(4):849-857. doi: 10.1007/s00404-018-4678-8. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368160.

160. Prodromidou A, Andreakos P, Kazakos C, Vlachos DE, Perrea D, Pergialiotis V. The diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Inflamm Res.* 2017 Jun;66(6):467-475. doi: 10.1007/s00011-017-1026-6. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28260123.

161. Winarno GNA, Pasaribu M, Susanto H, Nisa AS, Harsono AB, Yuseran H, Suardi D, Trianasari N. The Platelet to Lymphocyte and Neutrophil to Lymphocyte Ratios in Predicting Response to Platinum-based Chemotherapy for Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 May 1;22(5):1561-1566. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.5.1561. PMID: 34048186; PMCID: PMC8408401.

162.Liontos M, Andrikopoulou A, Koutsoukos K, Markellos C, Skafida E, Fiste O, Kaparelou M, Thomakos N, Haidopoulos D, Rodolakis A, Dimopoulos MA, Zagouri F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and chemotherapy response score as prognostic markers in ovarian cancer

patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Ovarian Res.* 2021 Nov 1;14(1):148. doi: 10.1186/s13048-021-00902-0. PMID: 34724958; PMCID: PMC8561989.

163. Sanna E, Tanca L, Cherchi C, Gramignano G, Oppi S, Chiai MG, Macciò A, Madeddu C. Decrease in Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio during Neoadjuvant Chemotherapy as a Predictive and Prognostic Marker in Advanced Ovarian Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2021 Jul 20;11(7):1298. doi: 10.3390/diagnostics11071298. PMID: 34359381; PMCID: PMC8303238.

164. Tian C, Song W, Tian X, Sun Y. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2018 May;48(5):e12917. doi: 10.1111/eci.12917. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29469190.

165. Jiang S, Liu J, Chen X, Zheng X, Ruan J, Ye A, Zhang S, Zhang L, Kuang Z, Liu R. Platelet-lymphocyte ratio as a potential prognostic factor in gynecologic cancers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Oct;300(4):829-839. doi: 10.1007/s00404-019-05257-y. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31385023.

166. Chon S, Lee S, Jeong D, Lim S, Lee K, Shin J. Elevated platelet lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Jun;50(6):101849. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101849. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619726.

167. Ramón-Rodríguez J, De-Armas-Conde N, Jaén-Torrejimeno I, Prada-Villaverde A, Rojas-Holguín A, López-Guerra D, Blanco-Fernández G. Prognostic value of pre-operative systemic immune-inflammation index and platelet to lymphocyte ratio in peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Surg Oncol.* 2022 Jun;42:101750. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101750. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35378377.

168. Farolfi A, Scarpi E, Greco F, Bergamini A, Longo L, Pignata S, Casanova C, Cormio G, Bologna A, Orditura M, Zavallone L, Attademo L, Gallà V, Franzese E, Pigozzi E, Loizzi V, Giorda G, Giardina D, Cioffi R, De Giorgi U. Inflammatory indexes as predictive factors for platinum sensitivity and as prognostic factors in recurrent epithelial ovarian cancer patients: a MITO24 retrospective study. *Sci Rep.* 2020 Oct 23;10(1):18190. doi: 10.1038/s41598-020-75316-x. PMID: 33097745; PMCID: PMC7585431.

169. Miao Y, Yan Q, Li S, Li B, Feng Y. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are predictive of chemotherapeutic response and prognosis in epithelial



ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Biomark.* 2016 Jun 7;17(1):33-40. doi: 10.3233/CBM-160614. PMID: 27314290.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I. Kişisel Bilgiler

- Adı Soyadı: Cem İDRİSOĞLU
- Doğum yeri ve tarihi:
- Uyuğu: Türkiye Cumhuriyeti
- Askerlik Durumu: Tamamladı
- Yabancı Dil: İngilizce
- İletişim:

### II. Eğitimi

- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2016)
- Adana Fen Lisesi (2005-2009)

### III. Mesleki Deneyimleri

- İstanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği (2018-2022)
- İstanbul Kadıköy Toplum Sağlığı Merkezi (2016-2017)

### IV. Katıldığı Mesleki Kurs ve Kongreler

- Diyabetik Hastalarda 11. İnsülin Tedavisi (16 Nisan 2022)
- 21. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri (31 Mart – 2 Nisan 2022)
- 8. Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (15 Şubat 2020)
- 7. Marmara Romatoloji Günü (7-8- Şubat 2020)
- Meme Kanseri Yeni Yaklaşımlar Eğitim Toplantısı İstanbul 2020 (11-12 Ocak 2020)
- 2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Romatizmal Hastalıklar Sempozyumu (22-23 Mart 2019)
- Medipol Üniversitesi Olgularla Hipofiz Görüntüleme Kursu (2 Mart 2019)