



T.C
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM
TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİMDALİ**

**ANABİLİMDALİ BAŞKANI
PROF. DR. M. CENGİZ ÇOLAKOĞLU**

**OVER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK VE
ETYOLOJİK FAKTÖRLER
ICAM, VCAM VE APOPTOZİSİN METASTAZ İLE
İLİŞKİSİ**

DR. MEHMET SAİT İÇEN

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. METİN ÇAPAR**

**KONYA
2011**

**T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM
TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİMDALI**

**ANABİLİMDALI BAŞKANI
PROF. DR. M. CENGİZ ÇOLAKOĞLU**

**OVER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK VE
ETYOLOJİK FAKTÖRLER
ICAM, VCAM VE APOPTOZİSİN METASTAZ İLE İLİŞKİSİ**

DR. MEHMET SAİT İÇEN

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. METİN ÇAPAR**

KONYA

2011

Not: Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü fonunca 10102009 kodlu proje olarak desteklenmektedir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.1. İnsidans	4
2.1.2. Risk Faktörleri	5
2.1.2.1. Meme – Over Kanseri Sendrom	6
2.1.2.2. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu	6
2.1.2.3. Site Spesifik Over Kanseri	6
2.2. Patogenez	7
2.2.1. Fathalla'nın Sürekli Ovulasyon Teorisi (Incessant Ovulation Theory)	8
2.2.2. Pelvik Kontaminasyon Teorisi	8
2.2.3. Gonadotropin Teorisi	8
2.3. Patolojik Sınıflandırma	8
2.3.1. Çölemik Epitelden Kaynaklananlar (Epitelyal)	8
2.3.2. Germ Hücrelerinden Kaynaklananlar	9
2.3.3. Özelleşmiş Gonadal Stromadan Kaynaklananlar	9
2.3.4. Non Spesifik Mezenkimden Kaynaklanan Tümörler	9
2.3.5. Metastatik Tümörler	9
2.5. Tanı, Semptom ve Bulgular	14
2.6. Tarama	17
2.7. Yayılım Yolları	18
2.8. Prognostik Faktörler	19
2.9. Evreleme	20
2.10. Tedavi	22
2.10.1. Cerrahi Tedavi	23
2.10.1.1. Sitoredüktif Cerrahi (Debulking)	23
2.10.2. Kemoterapi	25
2.11. Second Look Laparotomi (SLL) ve Takip	26

2.12. Kurtarma Tedavisi	27
2.12.1. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi	27
2.12.2. Second Line Kemoterapi	27
2.13. Apoptozis	28
2.14. ICAM ve VCAM	29
2.14.1. Adezyon Molekülü Aileleri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	80
7. ÖZET	82
8. ABSTRACT	83
9. TEŞEKKÜR	84
7. KAYNAKLAR	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

DNA	Deoksiribonükleik asit
AFP	Alfa fetoprotein
AAT	α_1 -antitripsin
HNPCC	Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu
β-hCG	Beta human koryonik gonadotropin
BRCA	Breast Cancer
CA-125	Cancer Antigen 125
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CA 15-3	Carsinoma Antigen 15-3
LPA	Lysophosphatidic asit
USG	Ultrasonografi
TVUSG	Transvajinal Ultrasonografi
SLE	Sistemik Lupus eritematozis
PID	Pelvic İnflammatory Disease
p53	Protein 53
EGFR	Epidermal growth factor receptor
PR	Progesteron reseptör
SF	Serum fizyolojik
cm	Santimetre
dl	Desilitre
g	Gram
l	Litre
U	Ünite
ml	Mililitre
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
LDH	Laktat dehidrogenaz
SLL	Second Look Laparotomi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
DM	Diabetes Mellitus
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	İnterselüler adezyon molekül-1
VCAM-1	vasküler hücresel adezyon molekülü-1
CEA	Karsino-embriyonik antijen

Hb	Hemoglobin
OKS	Oral kontraseptif
HRT	Hormon replasman tedavisi
FSH	Follicle-Stimulating hormone
LH	Luteinizing hormone
BEP	Bleomisin, Etoposit ve Sisplatin
VBP	Vinblastin, Bleomisin ve Sisplatin
VAC	Vinblastin, Aktinomisin ve Siklofosfamid
Ig	immünglobin
İHK	İmmünhistokimyasal
TAH	Total Abdominal Histerektomi
BSO	Bilateral Salpingoooferektomi
USO	Unilateral Salpingoooferektomi
BPPLND	Bilateral Pelvik ve Paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 4.1. Overin Seröz Karsinomuna Ait Resimler	60
Şekil 4.2. Overin Müsinöz Karsinomuna Ait Resimler	61
Şekil 4.3. Overin Endometrioid Karsinomuna Ait Resimler	62

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Over Kanseri İnsidansının Yaşa Göre Dağılımı	5
Tablo 2.2. Epitelyal Over Kanseri Riskini Azaltan ve Arttıran Faktörler	7
Tablo 2.3. Over Kanserlerinin Kökenlerine Göre Sıklığı	10
Tablo 2.4. Epitelyal Over Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Görülme Sıklığı	11
Tablo 2.5. Germ Hücreli Over Tümörlerinin Histogenetik Oluşumu	13
Tablo 2.6. Maling Epitelyal Over Kanserinde Tanıda Evre	14
Tablo 2.7. Over Kanserli Hastaların Başvuru Semptomları	15
Tablo 2.8. CA-125 Değerinin Arttığı Diğer Durumlar	17
Tablo 2.9. Epitelyal Over Kanserlerinde Evreye Göre Lenf Nodu Metastazları	19
Tablo 2.10. Epitelyal Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler	20
Tablo 2.11. Primer Over Kanserinde FİGO Evreleme Sistemi	20
Tablo 2.12. Malign Over Tümörlerinde Evreye Göre 5 Yıllık Yaşam Süresi	21
Tablo 2.13. Over Kanserinde Cerrahi Evreleme Prosedürü	22
Tablo 2.14. Sitoredüktif Cerrahinin Yararlı Etkileri	24
Tablo 2.15. Epitelyal Over Kanserlerinde Evrelere Göre Önerilen Tedavi Seçenekleri	26
Tablo 4.1. Köken Aldıkları Dokuya Göre Hasta Dağılımı	34
Tablo 4.2. Yaşlarına Göre Hasta Dağılımı	34
Tablo 4.3. Gravidelerine Göre Hasta Dağılımı	35
Tablo 4.4. Paritelerine Göre Hasta Dağılımı	35

Tablo 4.5. Histopatolojilerine Göre Hasta Dağılımı	36
Tablo 4.6. Evrelerine Göre Hasta Dağılımı	37
Tablo 4.7. Epitelyal Kanserlerin Evrelerine Göre Hasta Dağılımı	37
Tablo 4.8. Anemi Durumlarına Göre Hasta Dağılımı	37
Tablo 4.9. Trombositoz Durumlarına Göre Hasta Dağılımı	38
Tablo 4.10. Hastaların Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumuna Göre Dağılımı	38
Tablo 4.11. Postmenapozal Dönemde Olma Durumlarına Göre Hasta Dağılımı	38
Tablo 4.12. Hastaların Lenf Nodu Tutulumuna Göre Dağılımı	39
Tablo 4.13. Hastaların Glukoz Değerine Göre Dağılımı	39
Tablo 4.14. Hastaların Preoperatif CA-125 Değerlerine Göre Dağılımı	40
Tablo 4.15. Epitelyal Kökenli Kanseri Olan Hastaların Preoperatif CA-125 Değerlerine Göre Dağılımı	40
Tablo 4.16. Başvuru Şikayetlerine Göre Hasta Dağılımı	41
Tablo 4.17. Hastaların İntraoperatif Asit Mayii Miktarına Göre Dağılımı	41
Tablo 4.18. Hastaların Yapılan Operasyona Göre dağılımı	42
Tablo 4.19. Maksimum Rezidü Tümör Çaplarına Göre Hasta Dağılımı	42
Tablo 4.20. Anemi Durumlarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	43
Tablo 4.21. Hb Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	43
Tablo 4.22. Postmenapozal Dönemde Olma Durumlarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	44
Tablo 4.23. Trombositoz Durumlarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	45
Tablo 4.24. Trombosit Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	45

Tablo 4.25. Trombositoz Durumlarının Yaşa Göre Karşılaştırılması	45
Tablo 4.26. Trombositoz Durumlarının Preoperatif CA-125 Değeri İle Karşılaştırılması	46
Tablo 4.27. Trombositoz Durumlarının Lenf Nodu Tutulumuna Göre Karşılaştırılması	46
Tablo 4.28. Trombositoz Durumlarının Maksimum Rezidü Tümör Çapına Göre Karşılaştırılması	46
Tablo 4.29. Trombositoz Durumlarının İntraoperatif Asit Mayii Miktarı İle Karşılaştırılması	47
Tablo 4.30. Hastaların Evrelerinin Yaş İle Karşılaştırılması	48
Tablo 4.31. Yaş Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	48
Tablo 4.32. Hastaların Evrelerinin İntraoperatif Asit Mayii Miktarı İle Karşılaştırılması	48
Tablo 4.33. Hastaların Rezeksiyonlarının İntraoperatif Asit Mayii Miktarı İle Karşılaştırılması	49
Tablo 4.34. Epitelyal Kökenli Kanseri Olan Hastaların Evrelerinin Preoperatif CA-125 Değeri İle Karşılaştırılması	50
Tablo 4.35. Hastaların Evrelerinin Preoperatif CA-125 Değeri İle Karşılaştırılması	50
Tablo 4.36. Hastaların Rezeksiyonlarının Preoperatif CA-125 Değeri İle Karşılaştırılması	51
Tablo 4.37. Hastaların İntraoperatif Asit Mayii Miktarının Preoperatif CA-125 Değeri İle Karşılaştırılması	51
Tablo 4.38. Hastaların Postmenapozal Dönemde Olma Durumlarının Preoperatif CA-125 Değeri İle Karşılaştırılması	51
Tablo 4.39. Hastaların Gravidite Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	52
Tablo 4.40. Hastaların Evrelerinin Graviditelerine Göre Karşılaştırılması	52
Tablo 4.41. Hastaların Parite Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	53
Tablo 4.42. Hastaların Evrelerinin Paritelerine Göre Karşılaştırılması	53
Tablo 4.43. Hastaların Postmenapozal Dönemde Olma Durumlarının Rezeksiyon İle Karşılaştırılması	54
Tablo 4.44. Hastaların Rezeksiyonlarının Yaş İle Karşılaştırılması	54

Tablo 4.45. Hastaların Evrelerinin Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumuna Göre karşılaştırılması	55
Tablo 4.46. Hastaların Evrelerinin Preoperatif Glukoz Değerleri İle karşılaştırılması	56
Tablo 4.47. Hastaların preoperatif Glukoz Değeri Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	56
Tablo 4.48. Hastaların Evrelerinin Başvuru Şikayetlerine Göre karşılaştırılması	56
Tablo 4.49. Hastaların ICAM Boyanma Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	58
Tablo 4.50. Hastaların VCAM Boyanma Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	58
Tablo 4.51. Hastaların Apoptozis Boyanma Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması	59

1. GİRİŞ

Over kanseri, dünyada kadınlarda görülen en sık beşinci kanser olarak bilinmekle beraber Dünya Sağlık Örgütü over kanserinin dünyada yedinci, ülkemizde altıncı sırada olarak bildirmektedir. Genital kanserler arasında ikinci en sık görülen kanserdir. Ayrıca jinekolojik kanserlerden ölümlerin en sık sebebi over kanseridir. İleri evre jinekolojik kanserler içinde de en sık görüleni olup 5 yıllık sağ kalım %50'nin altındadır. Yaşla beraber görülme sıklığı artan over kanserlerinin ortalama tanı yaşı 63'tür. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Over kanserleri genellikle sporadik olup vakaların %10 kadarında herediterdir. Herediter sendromların çoğu otozomal dominant geçiş göstermektedir. Aile hikayesi, over kanseri için bilinen en güçlü risk faktörüdür. İnsidansı yaşla beraber artmaktadır. Erken menarş, geç menopoz, infertilite, nulliparite, diyet, tüp ligasyonu ve pudra kullanımının over kanseri ile ilişkisinden bahsedilmektedir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini % 10 azalttığı tahmin edilmektedir. Over kanserlerinin büyük bir bölümü çölemik epitel veya mesothelium'dan kaynaklanır. Erken evre over kanserleri genellikle asemptomatiktir. Gelişen semptomlar ise çoğu zaman spesifik olmayıp yüzeyeldir. Bundan dolayı genellikle ileri evrede tespit edilmektedirler. Over kanserlerinde en önemli fizik muayene bulgusu saptanabilecek adneksiyel kitledir. Semptomatik veya asemptomatik olsun, prepubertel 2 cm'den veya puberte sonrası 8 cm'den büyük olup overe ait olan pelvik kitle tespiti halinde cerrahi araştırma endikasyonu doğar. AFP, β -hCG ve LDH germ hücreli tümörlerin teşhis ve takibinde kullanılmakta olan tümör belirteçleri iken *cancer antigen 125* (Ca-125) epitelyal over kanserinde kullanılan bir tümör belirteçidir. Primer olarak transçölemik, lenfatik ve hematojen yolla metastaz yapar. Transçölemik yol; en sık ve erken olan yayılım yoludur. Epitelyal over kanserlerinde evre en önemli prognostik faktördür. Evresi dışında; rezidü tümör boyutu, assit hacmi, hastanın yaşı da bağımsız prognostik faktörlerdendir. Over kanserlerinde

cerrahi evrelendirme yapılır. Laparotomi yapıldığında vertikal insizyon tercih edilmeli, var ise assit mayiiden sitoloji için örnek alınmalı, yoksa yıkama yapılarak sitolojik inceleme için örnek alınmalıdır. Tüm batın eksplere edilmeli, tüm şüpheli lezyonlardan veya adezyonlardan biopsi alınmalıdır. Omentum normal görünse de omektektomi yapılmalı, apendektomi yapılmalı, bilateral pelvik, ayrıca para-aortik lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır. Tedavi, hastanın evresine göre değişmektedir. Temel amaç, cerrahi ile maksimum miktarda tümör çıkartılarak geride tümör bırakmamaktır. Prognostik faktörler değerlendirildiğinde, demografik, histolojik, biyolojik ve genetik faktörler over kanserlerinin prognozu üzerinde etkilidirler. Apoptozis ise yaşlanmış, fonksiyonunu yitirmiş veya genetik olarak hasarlı hücrelerin, organizma için güvenli bir şekilde yok edilmelerini sağlayan, genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölümüdür. Hücre proliferasyonu ve ölümü arasındaki dengesizlik malign oluşumlara yol açmaktadır. Artmış proliferasyon ve azalmış apoptozisin karsinogenezisde rol oynadığı düşünülmektedir. Apoptozise direnç göstermek, hücre kaybını azaltarak tümöre bir avantaj sağlar. Apoptozise gidemeyen ve bundan dolayı beklenenden daha uzun süre yasayan hücreler malign hücrelere dönüşme potansiyeli taşırlar. Apoptozisteki azalmanın metastaz gelişiminde en önemli faktör olduğu ortaya konulmuştur. Apoptozis, hücrelerin öldürülmesinde fizyolojik bir süreçtir. Bu hücre ölümünün kontrolündeki anormallikler; kanser, otoimmün ve dejeneratif hastalıkların oluşumuna neden olur. Hücre adezyon molekülleri, hücre-hücre etkileşimlerinde ve hücre ile hücre dışı matriks bileşenleri arasındaki etkileşimlerde önemli rol oynamaktadır. Adezyon moleküllerinin önem kazandığı alanlardan biri de kanser ve metastazdır. Kanser hücrelerinin adezyon özelliklerinde meydana gelen değişiklikler, bu hücrelerin malign potansiyellerini belirgin şekilde etkilemektedir. Hücre adezyon moleküllerinin dokuda ekspresyonları immünohistokimyasal tekniklerle tanımlanabilir. Over kanser hücrelerinin

ICAM-1 salgıladığı ve metastaz durumlarında sICAM-1'in arttığı gösterilmiştir. Fakat halen yüksek sICAM-1 düzeyinin tümöre immün cevap olarak mı yoksa tümör hücresinin kendisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Tümör hücresi tarafından salınan sICAM-1; tümör dokusunun, anti-tümör immnitesinden kaçmasına, dolayısı ile hastalığın ilerlemesine ve metastaza yol açabilir. Tümörde ICAM-1'in bulunmasının direk olarak metastazın ilerlemesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. ICAM-1 düzeyinin bazı kanserlerde arttığı gösterilmiştir.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamın amacı; etyopatogenezi, erken tanısı, ve prognozu kesin sınırlarla aydınlatılamamış olan over kanserli vakaları retrospektif olarak inceleyip epidemiyolojik ve prognostik faktörleri araştırmak, ICAM, VCAM ve apoptozisin metastaz ile ilişkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Over kanseri, kadınlarda görülen en sık beşinci kanserdir. Genital kanserler arasında ikinci en sık görülen kanserdir (1). Dünya Sağlık Örgütü over kanserinin dünyada yedinci (2) ve ülkemizde altıncı (3) kanser olduğunu bildirmektedir. Ayrıca jinekolojik kanserlerden ölümlerin en sık sebebi over kanseridir. Over kanseri genellikle asemptomatik olduğundan onkolojide halen önemini korumaktadır (4). İleri evre jinekolojik kanserler içinde de en sık görüleni olup 5 yıllık sağ kalım %50'nin altındadır (5). Over kanseri kadınlardaki kanserlerin %4'ünü, jinekolojik kanserlerin %25'ini oluşturmaktadır (1). Bir kadının tüm yaşamı boyunca over kanserine yakalanma riski yaklaşık %1.5 iken bu kanserden ölme oranı %1'dir (6).

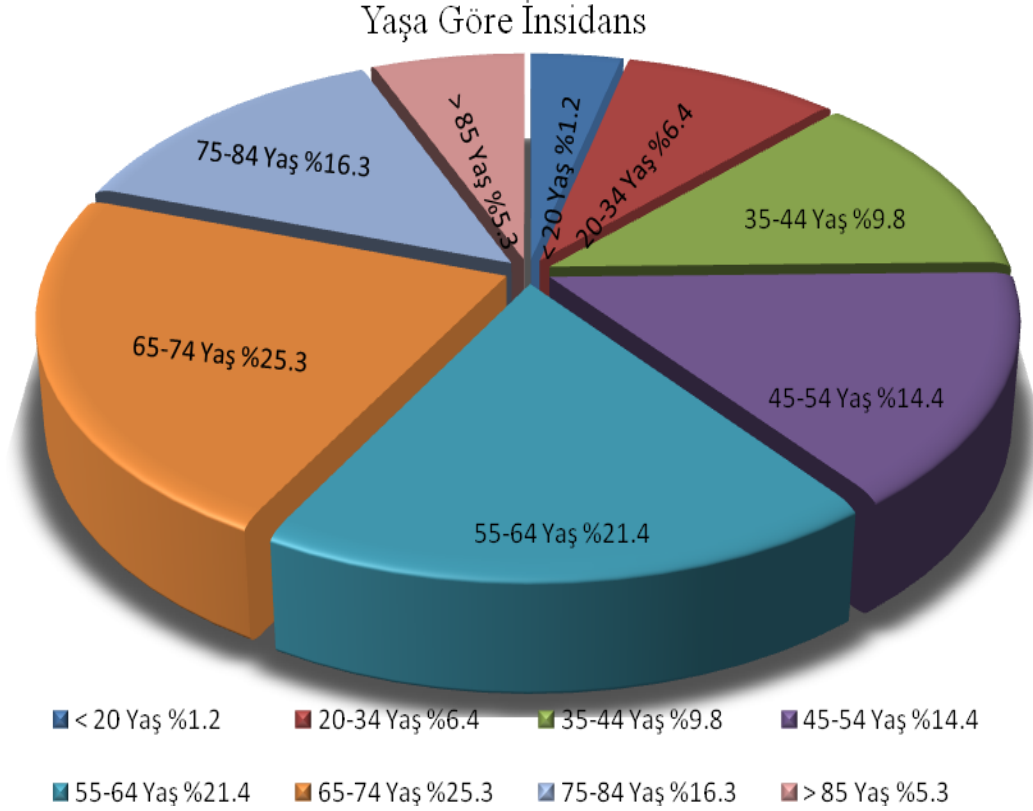
2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

2.1.1. İnsidans

30-54 yaşları arasında kadınlarda kanser görülme insidansı erkeklerden fazladır. Bunun nedenlerinden biri de meme ve genital kanserlerin bu yaş grubunda daha sık görülmesidir (7). Kadınlarda jinekolojik kanserlerden ölümlerin en sık sebebi iken tüm ölüm sebepleri göz önüne alındığında over kanseri beşinci sırayı almaktadır (4). Over kanserinin yaşla beraber görülme sıklığı artmaktadır (Tablo 2.1). Ortalama tanı yaşı 63'tür. Görülme olasılığı 40-44 yaş grubunda 16/100 000, 50 yaş üzerinde 35/100 000 ve 75-79 yaş grubunda ise 54/100 000'dir (8). 40 yaşından önce nadir görülmekle beraber bu yaştan sonra insidansı artıp 65-75 yaşları arasında insidansı peak yapmaktadır (7). İnsidansı 80 yaşından sonra azalmaktadır (9). Yaklaşık %1'inden azı 21 yaşından önce görülmekte olup bunlarında geneli germ hücreli tümörlerdir. Genel olarak bakıldığında gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (10). Daha önceki verilere göre yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olanlarda daha sık görülmesine rağmen son verilere göre bu etki ortadan kalkmış gibi

görülmektedir (11). Yaklaşık olarak %70 ve daha fazlasına bölgesel ve uzak yayılım meydana geldikten sonra tanı konulduğu için 5 yıllık sağ kalım oranları halen düşüktür (4).

Tablo 2.1. Over Kanseri İnsidansının Yaşa Göre Dağılımı (12).



2.1.2. Risk Faktörleri

Over kanserleri genellikle sporadik olup vakaların %10 kadarında herediter olduğu düşünülmektedir. Aile hikayesi, over kanseri için bilinen en güçlü risk faktörüdür (13). İleri yaş da önemli risk faktörlerinden biridir. Çünkü insidansı yaşla beraber artmaktadır (14). Bir kadında over kanseri riski, over kanserinden etkilenen birinci ve ikinci derece akrabalarının sayısı ve bunların tanı anındaki yaşları ile bağlantılıdır (15). Ailesinde over kanseri olanlarda risk 3.6 kat artmaktadır. Ailede meme kanseri olması da riski artırmaktadır. Over kanseri ile ilişkili herediter sendromların çoğu otozomal dominant geçiş göstermektedir. Bu konuda üç kalıtsal sendromdan bahsedilebilir.

2.1.2.1. Meme - Over Kanseri sendromu

Hastaların büyük çoğunluğu *breast cancer* (BRCA) 1 geni, az bir kısmı ise BRCA 2 gen mutasyonları ile ilişkili olup DNA tamir genleridir (16). BRCA 1 mutasyonu bulunan hastalarda over kanseri gelişme riski %28-44 iken meme kanseri riski %56-87'dir (17). Kalıtsal over kanserlerinin çoğu BRCA 1 genine ait mutasyonla ilişkili olup herediter over kanserlerinin yaklaşık %80'inden sorumludur (18).

2.1.2.2. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu (HNPCC)

Bu sendrom *Lynch II sendromu* olarak da bilinir. Kolon kanserlerine eşlik edebilen kanserler görülmektedir. Genel popülasyona göre risk 3 kat artmıştır (19). Over kanseri gelişme riski ise %12 civarındadır (20).

2.1.2.3. Site Spesifik Over Kanseri

Geçmişte genetik riski olan iki farklı sendrom site spesifik over kanseri ve kalıtsal meme-over kanseri olarak sınıflandırılmakta idi. Birinci ve ikinci derecedeki akrabalarında over kanseri olan kadınlar, genel popülasyona göre daha fazla risk altındadır.

Epitelyal over kanseri risk faktörleri, azaltan ve arttıranlar olarak 2'ye ayrılabilir (Tablo 2.2). İnfertilite, düşük parite, diyet, tüp ligasyonu ve pudra kullanımının da over kanseri ile ilişkisinden bahsedilmektedir (21). Laktoz ve kolesterolün riski orta derecede artırdığı, diyetle yeşil lifli sebze alımının riski azalttığı belirtilmektedir. Antioksidan vitaminlerin (vitamin A, vitamin C, vitamin E ve β -karoten) riski azalttığı belirtilmiş olsa da kesin olarak ispatlanmamıştır. Erken menarj ve geç menapozun over kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Asbestos ve talk maruziyetinin over kanseri riskini artırdığı belirtilmekte fakat bu ilişki kesin olarak ispatlanamamıştır (4). Dolaşımda azalan vitamin-D ile over kanseri riskinin arttığı belirtilmektedir (22). Fathalla hipotezine göre over kanseri riski total ovulasyon süresiyle artmaktadır. Bu durum nullipar hastalardaki artmış malignite riskini açıklamaktadır. Her bir gebeliğin over kanseri riskini %10 azalttığı

belirtilmektedir (23). Kesin olarak ispatlanmamakla beraber ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçların ovulasyonu artırıp over kanseri riskini arttırdığı belirtilmektedir. Fakat infertil hastaların zaten over kanserine eğilimli olması nedeni ile bu kesinlik kazanmamıştır. Parite ile over kanseri arasında ters ilişki bulunduğu için en az bir çocuk sahibi olmak riski azaltmaktadır. Oral kontraseptifler (OKS) epitelyal over kanseri riskini azaltır (21). 5 yıl ve üzerinde OKS kullanımı ile risk azalması arasında yakından ilişki tespit edilmiş olup riski %50 azalttığı gösterilmiştir. 2 çocuk sahibi olup 5 yıl veya daha fazla OKS kullanan kadınlarda risk %70 azalmaktadır (24). Ovulasyon ile over yüzey epiteli tekrarlayan hasar ve onarıma maruz kalmaktadır. Bu sürecin, spontan mutasyonlara veya direkt onkojenik fenotipe neden olduğu belirtilmektedir (12). Gebelik, laktasyon veya oral kontraseptif kullanımının bu sürece etki ederek riski azalttığı öne sürülmektedir (15). 5-10 yıl veya daha fazla süre hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımında epitelyal over kanseri riskinde artıştan söz edilmektedir (25). Ayrıca vaginal yolla gelen karsinojen maddelerin overe ulaşmasını engelleyen tüp ligasyonu ve histerektominin de riski azalttığı belirtilmektedir.

Tablo 2.2. Epitelyal Over Kanseri Riskini Azaltan ve Arttıran Faktörler (26).

Azaltan Faktörler	Arttıran Faktörler	
	Kesin	Kesin Olmayan
Multiparite	İleri Yaş	İnfertilite
OKS Kullanımı	Nulliparite	Fertilite İlaçları
Laktasyon	Meme, Kolon Kanseri Hikayesi	Yağlı Diyet
Tüp Ligasyonu	Ailede Over Kanseri Hikayesi	Asbest/Talk
Histerektomi	Hereditör Over Kanseri	Kahve
	Erken Menarş/Geç Menapoz	

2.2. Patogenez

Over kanseri gelişimi ile ilgili olarak üç teori ortaya atılmıştır.

2.2.1. Fathalla'nın Sürekli Ovulasyon Teorisi (Incessant Ovulation Theory)

Ovulasyon ile over yüzey epitelinde, sürekli travmaya bağlı, spontan mutasyonlar gelişebilir. Sonuçta ovulatuvar siklus sayısı artıkça over kanseri riski de artmaktadır. Düşük parite, erken menarş ve geç menapozda riskin artması; laktasyon, gebelik ve oral kontraseptif kullanımı ile riskin azalması bu teoriyi destekleyen faktörlerdir (15). Ayrıca ovulasyonun olmadığı gonadal disgenezisli hastalarda ve prepubertal dönemde over kanserinin nadir olması da bunu desteklemektedir. Günümüzde en çok kabul gören teoridir (27).

2.2.2. Pelvik Kontaminasyon Teorisi

Asbestos ve talk gibi çevresel faktörler overe assendan yolla ulaşır (vajen-serviks-uterus-fallop tüpleri). Bunlar over yüzey epiteli ve diğer mezotel kökenli dokularda değişikliklere neden olmaktadır. Asbestos ve talk maruziyeti ile over kanseri riskinin artıp, tüp ligasyonu ve histerektomi ile riskin azalması bunu desteklemektedir (15).

2.2.3. Gonadotropin Teorisi

Gonadotropinler, over yüzey epitelinde duyarlılığı artırır. FSH ve LH over epitelinin proliferasyon ve büyümesini regüle eder. Bunların aşırı uyarılması epitelyal over kanseri gelişiminde rol alabilir (28). Bu teori ile hipo-ovulasyon veya anovulasyon görülen infertil hastalarda artmış over kanseri riski açıklanabilmektedir.

2.3. Patolojik Sınıflama

Overin farklı dokularından köken aldıkları için patolojik sınıflaması geniş bir spektrum oluşturmaktadır.

2.3.1. Çölemik Epitelden Kaynaklananlar (Epitelyal)

Seröz Karsinom

Müsinöz Karsinom

Endometroid Karsinom

Berrak Hücreli Karsinom (Clear Cell=Mezonefroid)

Transizyonel Hücreli Karsinom (Maling Brenner Tümörü)

İndifferansiye Karsinom

Mikst Mezodermal (Müllerian) Tümör (Karsinosarkom)

Mikst Epitelyal Hücreli Karsinom

2.3.2. Germ Hücrelerinden kaynaklananlar

Teratom

Disgerminom

Embriyonel Karsinom

Endodermal Sinüs Tümörü (Yolk Sac karsinom)

Koryokarsinom

Poliembriyom

Mikst Germ Hücreli Tümör

2.3.3. Özelleşmiş Gonadal Stromadan Kaynaklananlar

Granüloza Hücreli Karsinom

Sertoli-Leydig Hücreli Karsinom

Gynandroblastom

Lipid (Steroid) Hücreli Tümör

2.3.4. Non Spesifik Mezenkimden Kaynaklananlar

Sarkomlar

Lenfomalar

2.3.5. Metastatik Tümörler

Over kanserlerinin büyük bir bölümü çölemik epitel veya mesothelium'dan kaynaklanır. Maling over tümörlerinin çoğunluğu epitelyal over tümörleri oluşturur (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Over Kanserlerinin Kökenlerine Göre Sıklığı (29).

Tip	%
Çölemik Epitel	50-70
Germ Hücre	15-20
Özelleşmiş Gonadal Stroma	5-10
Nonspesifik Mezenşim	5-10
Metastatik Tümör	5-10

Epitelyal over tümörleri, over yüzey epitelinin stromaya yaptığı invazyonlar sonucu oluşur. Bu epitelyum köken olarak çölemik epitelten kaynaklanmaktadır. Bu yüzey epiteli metaplaziye uğrayabilir, müllerian kökenli veya farklı epitellere dönüşebilir. Epitelyal over kanserlerinde hangi hücre tipi predominant ise o isimle adlandırılır. Epitelyal over kanserlerinin büyük bir bölümünü seröz karsinomlar oluşturur (Tablo 2.4). Seröz karsinomlar, tubal epiteli taklit ederler. Seröz karsinomlar genelde bilateral, ileri evrede ve Ca-125 değeri yüksek olarak tespit edilir. Müsinöz karsinomlar, kolon epitelini taklit eder. CEA ve CA19-9 değerleri yüksektir. Kemoterapiye yanıt zayıftır. Endometroid karsinom, endometrial epiteli taklit eder. Genelde erken evrede tespit edilir. Bazılarında endometriumda da eş zamanlı kanser olabilmektedir. Berrak hücreli (Clear Cell=Mezonefroid) karsinom, genital yollardaki berrak hücreleri taklit eder. Hemen hemen yarısında pelvik endometriozis eşlik etmektedir. Çoğunluğunun erken evrede yakalanmasına rağmen, kemoterapiye az duyarlı olması ve yüksek rekürrens oranı nedeni ile 5 yıllık yaşam süresi düşüktür. Bu hastalarda hiperkalsemi ve trombozis sık görülmektedir. Transizyonel Hücreli Karsinom, genelde ağrı ve kanama şikayeti ile gelirler. Genelde unilateral olup sekrete ettikleri östrojen nedeni ile endometriyal hiperplazi görülebilir. Genellikle ileri evrede yakalanır. Hücre nükleusları “coffee bean” şeklinde görülür. İndiferensiyel karsinomlar, genel solid yapıda olup çok hızlı yayılma potansiyelleri vardır. Prognoz son derece kötüdür. Çoğu ilk yıl içinde kaybedilir.

Karsinosarkomlar, genelde nulliparlarda, unilateral ve büyük kitleler oluşturur. Prognozu kötüdür (30).

Tablo 2.4. Epitelyal Over Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Görülme Sıklığı (26).

Histolojik Tip	%
Seröz Karsinom	42
Müsinöz Karsinom	12
Endometroid Karsinom	15
Berrak Hücreli Karsinom	6
İndiferensiye Karsinom	10
Mikst Epitelyal Hücreli Karsinom	3
Metastatik	10
Diğerleri	2

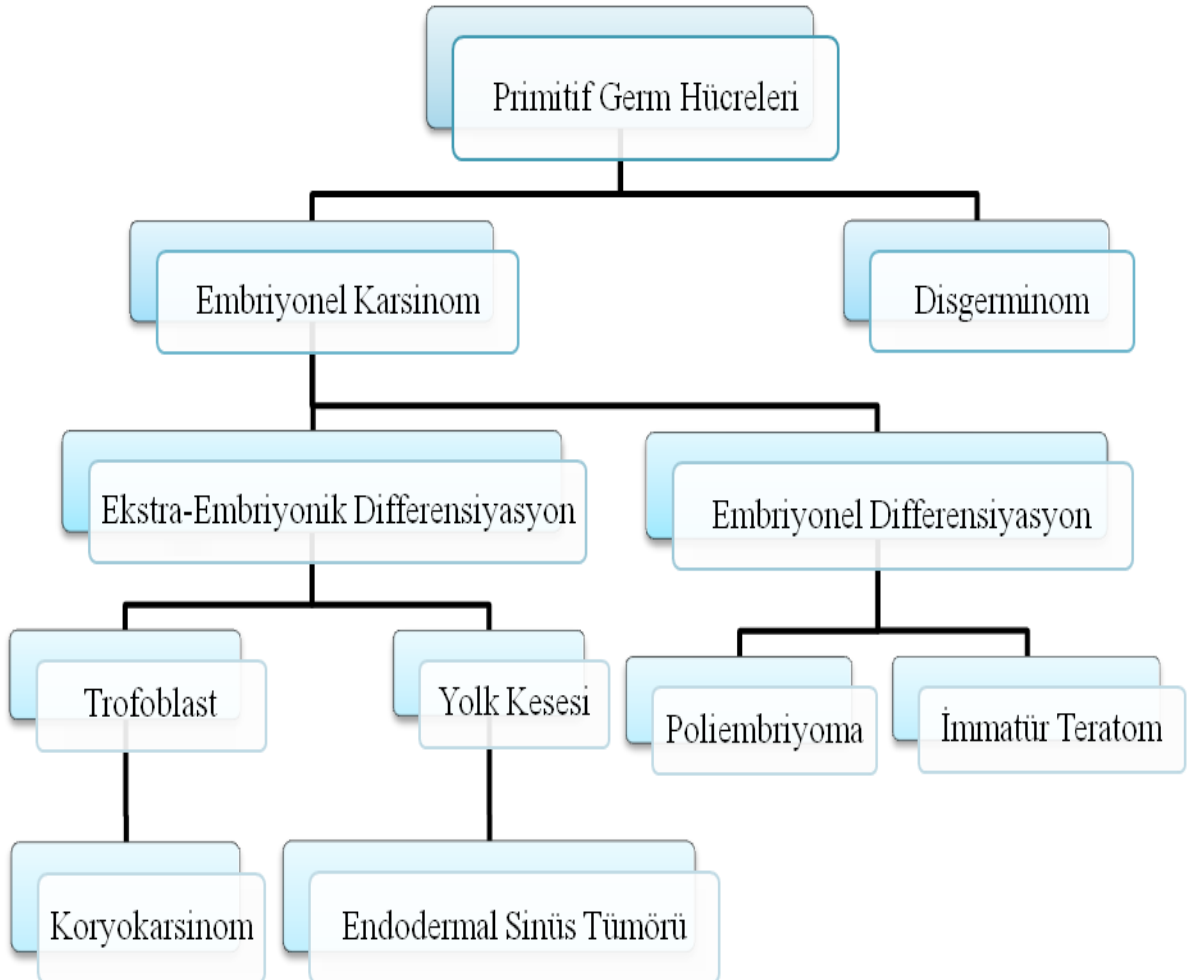
Seks-kord stromal over tümörleri; seks kordları, over stroması veya mezenkimi kökenlidir. Stromadan hormon salgılayabildiğinden “overin fonksiyonel tümörleri” de denir. Genelde perimenapozal dönemde görülürler. Granüloza hücreli tümör, bunların yaklaşık %70’ini oluştururlar. Yavaş büyüme potansiyelleri olduğundan geç rekürrens oluşur. Genellikle östrojen salgırlar. Bundan dolayı bunlarda meme kanseri riskinde artış mevcuttur. Bazı hastalarda endometrial hiperplazi görülebilir. Genellikle unilateraldir. Genelde erken evrede tespit edilmektedir. Monitörizasyon ve rekürrenslerin tespiti için inhibin seviyesi takibi yapılabilir (31). Sertoli-Leydig hücreli tümör, değişik oran ve differansiyasyon derecesine sahip Sertoli, Leydig veya her iki hücreyi içerirler. Embriyonik gonadal mezenşimden gelişen tüm yapılara diferansiye olabilirler. Bunlara androblastoma da denir (32). Genellikle androjen salgılamaktadırlar. Genellikle unilateraldir. En sık 20-30’lu yaşlarda görülür. Adneksiyal kitlesi olup defeminizasyon veya virilizasyon olan hastalarda öncelikli olarak akla gelmelidir (33). Gynandroblastom,

hem over hem de testise ait elemanlar bulunur. Hem androjen hem de östrojen salgılar. Genelde küçük ve unilateraldir. Lipid hücreli tümör, overe komşu adrenal kortikal artıklardan köken aldığı belirtilmektedir. Genelde unilateraldir. Virilizasyon genelde eşlik etmektedir. Çoğu testesteron salgılar. Radyasyon ve kemoterapinin yararları sınırlıdır (34).

Germ hücreli tümörler, embriyonik gonadın primordial germ hücrelerinden köken alırlar (Tablo 2.5). Büyük bir çoğunluğu saf şekilde görülmektedir. Disgerminom dışında genellikle unilateraldir. Bunlar genelde genç yaşlarda görülmektedir. 20 yaşından önce ortaya çıkan over tümörleri genellikle germ hücrelidir (35). Genelde çok hızlı büyüme potansiyeline sahiptirler. Disgerminom, en sık görülen maling germ hücreli over tümörüdür. Genelde erken evrede tespit edilir. LDH (Laktat Dehidrogenaz) düzeyi artabilir. Radyoterapi ve kemoterapiye oldukça duyarlıdır. Bazı hastalarda fenotip dışı olmasına rağmen anormal gonadal yapı olabileceği unutulmamalıdır (4). Endodermal Sinüs Tümörü; Yolk Sac karsinom olarak da bilinir. Ortalama 16-18 yaşında görülmektedir. Hepsi tek taraflıdır. Schiller Duval cisimcikleri karakteristiktir. Çoğu AFP (α -fetoprotein) salgılar iken bazısı AAT (α_1 -antitripsin) salgılar. AFP; tanı, tedavi ve rekürrenslerin tespitinde kullanılmaktadır. Hızlı büyüme potansiyeline sahip olup erken metastaz ve çevre dokulara invazyon görülür. İmmatür Teratom, her üç germ yaprağından da (ektoderm, mesoderm, ektoderm) köken alırlar. Geneli unilateral olup erken evrede tespit edilir. Lenfatik metastaz ve Evre IV olgulara pek rastlanmaz (35). Genelde 10-20'li yaşlarda görülür. İçerdikleri immatür nöral dokuların miktarı Grade'i belirlemektedir. Embriyonel karsinom, ortalama görülme yaşı 14'tür. Hem beta human koryonik gonadotropin (β -hCG) hem de AFP düzeyleri artar. Puberte prekoks, irregüler kanama, amenore veya hirsutismusa neden olabilirler. Koryokarsinom, çoğu 20 yaş altında olup %50'si puberte öncesinde ortaya çıkmaktadır. B-hCG salgılamaktadır. Mikst Germ Hücreli Tümör, en az iki maling germ hücresi içermektedir. En sık komponent Disgerminom iken

en sık kombinasyon Disgerminom ve Endodermal Sinüs tümör'üdür (36). İçerdikleri komponente göre hormonal salgıları farklı olabilir. Poliembriyoma, nadir görülmektedir. Erken embriyonik diferansiyasyon yapılarının replikasyonu ile oluşmaktadır. Radyosensitif değildir. Gonadoblastom, germ hücreleri ve immatür gonadal stromal hücrelerden oluşur. Hemen her zaman disgenetik gonadlarla beraber bulunmaktadır. Çoğunda Y kromozomu mevcut olup %80 oranında fenotip kadındır. %50'si disgerminom ile beraber görülmektedir. Bilateral oofektomi yapılan olgularda prognoz çok iyi olup metastaz hemen hemen hiç olmaz (37).

Tablo 2.5. Germ Hücreli Over Tümörlerinin Histogenetik Oluşumu (26).



Metastatik over kanserleri; en sık kadın genital trakt, meme ve gastrointestinal traktüsten olur. Metastazlar; 1) Direkt başka bir kanserden 2) Hematojen yolla 3) lenfatik yolla 4) transperitoneal yayılım ile oluşur. Overe en sık metastaz yapan genital kanser tuba kanseridir. Memeden overlere metastaz olabilir. Bunlar genelde bilateraldir. Metastatik over tümörlerinin genelini Krukenberg tümörler oluşturur. Genelde primer odak mide'dir. Taşlı yüzük şeklinde hücreler görülür. Bunlar da genellikle bilateraldir (30).

Lenfomaların overlere metastazı tespit edilebilir. Bunlar genelde bilateralite göstermektedir. Burkitt lenfomada ovaryan tutulum daha sıktır. Bunlardaki tedavi lenfoma tedavisidir.

2.5. Tanı, Semptom ve Bulgular

Erken evre over kanserleri genellikle asemptomatiktir. Gelişen semptomlar ise çoğu zaman spesifik olmayıp yüzeyseldir (38). Bundan dolayı genellikle ileri evrede tespit edilmektedirler (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Malign Epitelyal Over Kanserinde Tanıda Evre (39).

Evre	%
Evre I	28.45
Evre II	5.14
Evre III	53.94
Evre IV	12.47

Spesifik semptomlar ileri evrelerde ortaya çıkmaktadır (Tablo 2.7). En sık semptomlar; dolgunluk hissi, karında sürekli basınç hissi, abdominal ağrı, bel ağrısı, bulantı, konstipasyon, dairesel, iştahsızlık, sık idrara çıkma, halsizliktir. Premenapozal kadınlarda irregüler menstrüasyon olabilir. Konstipasyon veya idrar hissi kitlenin mesane veya rektuma basısı sonucu olmaktadır.

Tablo 2.7. Over Kanserli Hastaların Başvuru Semptomları (40).

Semptom	Erken Evre (%)	Geç Evre (%)
Karın Şişliği	26.8	24.3
Abdominal Ağrı	16.9	10.6
Gastrointestinal Sıkayetler	14.5	24.2
Vajinal Kanama	12.2	11.6
Dizüri	9.9	4.7
Yorgunluk/Ateş	4.1	14.6
Dispne/Bel Ağrısı	1.8	7.9
Asemptomatik	10.2	2.1

İleri evre hastalıklarda semptomlar genellikle assit varlığı, omentum veya bağırsak metastazına bağlıdır. Nadir de olsa tümörün torsiyon veya rüptürüne bağlı olarak akut batın semptomları görülebilmektedir. İleri evrelerde tanı bu semptomlarla gelen hastanın muayenesi ile konulur iken erken evrede tanı şansa bağlı olup genellikle kontrol veya başka şikayetlerle gelen hastanın muayenesi ile konmaktadır. İleri evrelerde artmış olan intra-abdominal basınç veya assitin plevral kaviteye geçmesine sekonder respiratuar semptomlar ve nefes darlığı gelişebilir.

Over kanserlerinde en önemli fizik muayene bulgusu saptanabilecek adneksiyel kitledir. Semptomatik veya asemptomatik olsun, prepubertel 2 cm'den veya puberte sonrası 8 cm'den büyük olup overe ait olan pelvik kitle tespiti halinde cerrahi araştırma endikasyonu doğar (41). Solid, irregüler ve fiske olmuş pelvik kitle öncelikli olarak over kanserini düşündürmelidir. Yer değiştiren matite varlığı assiti göstermektedir. Muayenede üst batında kitle veya assit tespit edilmesi over kanserini hemen hemen kesinleştirir. Çünkü kadınlarda assitin en sık nedeni over kanseridir. Pelvik muayeneye ek olarak karın muayenesi, meme muayenesi ve lenf nodlarının değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Postmenapozal dönemde overler atrofiye uğradığı için muayenede palpe edilemezler.

Eskiden postmenapozal palpe edilen overler potansiyel olarak malign olarak değerlendirilmekteydi. Fakat son çalışmalar postmenapozal olup palpe edilebilen 5 cm'den küçük lezyonlarda malignite oranının düşük olduğunu bildirmektedir (42).

Asemptomatik olan hastalarda rutin pelvik muayene ile az sayıda kişide over kanserinden şüphe edilmekle beraber halen tanısal önemi devam etmektedir. Muayene sırasında kitle varlığı, *cul-de-sac*'ta nodülarite veya rektovajinal tutulum tespit edilebilir. Muayene sırasında tespit edilen solid, bilateral, fikse, düzensiz sınırlı ve büyük kitleler öncelikle maligniteyi düşündürmelidir.

Ultrasonografi (USG) tanıyı desteklemekte faydalıdır. Genellikle Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG) tercih edilmektedir. Kitlenin benign ve malign ayırımında; büyüklüğü, kıvamı, irregüler sınır, solid alanlar içermesi, yüzey yapısı, septa/papiller yapılar ve assit varlığı ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Eş zamanlı bakılacak olan Doppler USG ile kitlenin akım değişikliğine bakarak malignite potansiyeli tahmin edilmeye çalışılabilir. Bilgisayarlı tomografi ile lenf nodu ve solid organ metastazları hakkında bilgi sahibi olunabilir. Ayrıca plevral effüzyon ve akciğer metastazı için akciğer grafileri çekilebilir.

AFP, β -hCG ve LDH germ hücreli tümörlerin teşhis ve takibinde kullanılmakta olan tümör belirteçleri iken Ca-125 epitelyal over kanserinde kullanılan bir tümör belirteçidir. Ca-125, yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Ca-125 çöломik epitel ve müllerian duktus derivativlerinde bulunur. Over dışına taşmış olan epitelyal over kanserlerinde genellikle yüksektir. Evre I over kanserlerinin ancak yarısında yüksekliği tespit edilir. Fakat Ca-125 değerini arttıran başka durumlar da mevcuttur (Tablo 2.8). Ca-125, efektif bir tarama yöntemi olmamasına rağmen tanı ve tedavinin monitörizasyonunda halen önemini korumaktadır. Bundan dolayı yüksek riskli kadınlara yıllık muayene, TVUSG ve Ca-125 önerilmektedir. Fakat bunlarla tarama yapmanın over kanserinde

mortalite ve morbiditeyi azaltmadığı belirtilmektedir. Bazı hastalarda CEA yükselebilir. Özellikle müsinöz kanserlerde yükselmektedir. Fakat gebelik, sigara kullanımı, pulmoner hastalıklarda, karaciğer hastalıklarında, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ve gastrointestinal malignitelerde de artmaktadır. Bundan dolayı seçilmiş müsinöz kanserli hastalarda kullanılabilir. CA 19-9, daha çok müsinöz kanserlerde yükselmekle beraber bazı epitelial kanserlerde de artmaktadır. Farklı olarak gebelik ve sigara kullanımından etkilenmemektedir. CEA gibi hastalığın takibinde kullanılır. CA 15-3, erken evre kanserlerde daha nadiren yükselmekle beraber ileri evre kanserlerde yaklaşık %80 yüksek bulunmaktadır. Non-müsinöz tümörlerde daha fazla tespit edilmektedir. CA15-3'ün benign-malign ayırımında sensitivitesi Ca-125'e göre daha az iken spesifitesi daha yüksektir. Ca-125 ve CA15-3'ün beraber kullanılması halinde pelvik kitlelerde over kanserini yakalama sensitivitesi %90'lara ulaşabilmektedir (43). Granüloza hücreli tümörde inhibin seviyesinin artması nedeni ile özellikle izlemde kullanılabilir.

Tablo 2.8. Ca-125 Değerinin Arttığı Diğer Durumlar (29).

Non-Jinekolojik	Jinekolojik
Akut Hepatit	Adenomyozis
Akut Pankreatit	Endometriozis
Konjestif Kalp Hastalığı	Fonksiyonel Over Kistleri
KontROLSÜZ Diabetes Mellitus	Meig's Sendromu
Pnömoni	Menstruasyon
Kolit	Myoma Uteri
Divertikülit	Akut PID (Pelvic İnflammatory Disease)
Kronik Karaciğer Hastalığı	Ovarian Hiperstimulasyon
Sistemik Lupus eritematozis (SLE)	

2.6. Tarama

Ölüme neden olan en sık jinekolojik tümör olması, erken dönemde semptom vermemesi ve prognozun ileri evrelerde kötü olması nedeni ile tarama ve erken tanı over

kanserinde önem arz etmektedir. En sık tarama yöntemi olarak pelvik muayene, USG ve Ca-125 kullanılır. Epitelyal over kanseri taramasında USG ve markerlerin anlamlılığı prospektif çalışmalar ile ispatlanamamıştır. 5 cm'den küçük olan kitleler pelvik muayenede tespit edilemeyebilir. Transabdominal USG sonuçlarının cesaret verici olmasına rağmen spesifitesi halen sınırlıdır. Fakat erken evre over kanserinin tespitinde TVUSG'nin sensitivitesi yüksek olup %95'lere ulaşmaktadır (44). USG ile; over hacmi, assit varlığı, septa varlığı, büyüklüğü, papiller projeksiyon içeriği vs. özellikler değerlendirilebilir. Transvajinal Ultrasonografi ile beraber Ca-125 kullanıldığında veya sadece Ca-125 değeri takip edildiğinde dahi spesifisitenin arttığı tespit edilmiştir. Üzerinde çalışmalar yapılan bir diğer marker ise Lysophosphatidic asit (LPA)'tir. Bunun, over kanserli hastaların assit mayisinde bulunduğu tespit edilmiş olup kanser hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (45).

2.7. Yayılım Yolları

Over kanseri primer olarak transçölemik, lenfatik ve hematojen yolla metastaz yapar. Transçölemik yol; en sık ve erken olan yayılım yoludur. Kapsül invazyonu sonrası kopan hücrelerin peritoneal yüzeylere implantasyonu şeklindedir. Hücreler peritoneal sıvının dolaşım yolunu izler. Bundan dolayı metastazlar en sık arka cul-de-sac, parakolik boşluklar, hemidiafragmda, mezenter, karaciğer yüzeyi ve omentumda olur. Sıklıkla bu metastazlara assit eşlik etmektedir.

Lenfatik yayılım; genellikle ilerlemiş evrelerde olur. Pelvik ve paraaortik lenf nodlarına metastaz olur. Diafragmatik lenfatikler yoluyla özellikle supraklavikuler olmak üzere diyafram üstü lenf nodlarına metastaz yapabilir. Diafragma üstü hastalığı olanların genelinde sağ plevral effüzyon mevcuttur (46). Erken evrelerde bile lenf nodlarına metastaz olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.9).

Hematojen yayılım; nadir de olsa karaciğer veya akciğer parankimine bu yolla yayılmaktadır.

Tablo 2.9. Epitelyal Over Kanserlerinde Evreye Göre Lenf Nodu Metastazları (47).

Evre	Para-aortik Lenf Nodu	Pelvik Lenf Nodu (%)
Evre I	18	9
Evre II	20	10
Evre III	42	13
Evre IV	67	33

2.8. Prognostik Faktörler

Epitelyal over kanserleri kadın genital sistemi içinde mortalitesi en yüksek olanıdır. Yaklaşık %75'i ileri evrelerde tespit edilmektedir. Epitelyal over kanserlerinde evre en önemli prognostik faktördür (Tablo 2.10). Evre, 5 yıllık yaşam süresi ile doğrudan ilişkilidir. Hastalığın evresi dışında; rezidü tümör boyutu, assit hacmi, hastanın yaşı da bağımsız prognostik faktörlerdendir (48). Rezidüel tümör volümü sürvi ile doğrudan ilişkilidir. İdeal olan, cerrahi sonrası hiç tümör dokusu kalmamasıdır. Ancak kalan tümörün çapı 1 cm'den küçük ise yapılan cerrahi optimal olarak kabul edilir. Tümör çapı 1 cm'den büyük ise suboptimal cerrahi olarak kabul edilir (30). Rezidüel tümör volümü kontrol edilebilen tek prognostik faktör sayılır. Berrak hücreli ve İndifferansiye kanserler prognozu olumsuz etkiler. Grade, özellikle erken evre kanserlerde önemli bir faktördür. Yüksek gradeli tümörler daha agresiv davranış sergilemekte ve daha sık extraperitoneal metastaza neden olmaktadır. Serum Ca-125 değeri hastalığın volümünü gösterir. Yüksek Ca-125 değerleri optimal sitoreduksiyonun zor olduğunu, sürvinin kötü olacağını belirtir. Ayrıca postoperatif dönemde 3. Kür kemoterapi sonrası halen normale inmeyen Ca-125 değeri kötü prognoz belirtisidir. Assit varlığı da prognozu kötü yönde etkiler (30). Bütün evreler göz önüne alındığında 45 yaşın altındakilerde 5 yıllık sağ kalım daha uzundur (15).

Bazı çalışmalar p53 over-ekspresyonunun ve epidermal growth factor receptor (EGFR) ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bir diğer önemli faktör de Progesteron reseptör (PR) pozitifliğidir. Pozitif olan hastalarda prognoz daha iyidir.

Tablo 2.10. Epitelyal Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler (26).

Bilinen	Araştırılan
Evre	Ploid Analizleri
Rezidüel Tümör	Sitometri
Histolojik Subtip	Genetik Faktörler
Grade	Biyolojik Faktörler
Serum Ca-125 Düzeyi	
Hastanın Yaşı/Performansı	
Uygulanan Kemoterapi	

2.9. Evreleme

Over kanserinde evreleme cerrahidir. Evrelendirme FIGO (The Internatioal Federation of Gynecology and Obstetrics) sistemine göre yapılır (Tablo 2.11). Bu evreleme sistemi cerrahi explorasyona dayanıp tüm over kanseri türleri için geçerlidir. Evrelendirme laparatomisi, evrenin prognoz üzerine olan etkisi nedeni ile çok önemlidir (49).

Tablo 2.11. Primer Over Kanserinde FIGO Evreleme Sistemi (48).

Evre I	Overlerde sınırlı
Evre IA	Tek overde sınırlı, kapsül intakt, assit/yıkama sıvısında malign hücre yok, over yüzeyinde tümör yok
Evre IB	Her iki Overde sınırlı, kapsül intakt, assit/yıkama sıvısında malign hücre yok, over yüzeyinde tümör yok
Evre IC	Tek veya her iki over tutulmuş, ancak kapsül rüptüre veya assit/yıkama sıvısında malign hücre var veya over yüzeyinde tümör var
Evre II	Bir veya her iki overle birlikte pelvik yayılım mevcut
Evre IIA	Uterus ve/veya tuba üzerinde metastaz veya yayılım mevcut, assit/yıkama sıvısında malign hücre yok

Evre IIB	Uterus ve tubalar dışındaki pelvik dokulara yayılım mevcut, assit/yıkama sıvısında malign hücre yok
Evre IIC	Evre IIA veya Evre IIB'ye ek olarak assit/yıkama sıvısında malign hücre mevcut
Evre III*	Bir veya her iki over tutulumuyla beraber, pelvis dışında peritoneal yüzeylerde metastaz ve/veya retroperitoneal veya inguinal lenf nodu
Evre IIIA	Pelvis dışında mikroskopik peritoneal metastazlar mevcut
Evre IIIB	Pelvis dışında makroskopik ancak 2 cm'den küçük peritoneal metastazlar mevcut
Evre IIIC	Pelvis dışında 2 cm'den büyük peritoneal metastazlar ve/veya retroperitoneal veya inguinal lenf nodu metastazı mevcut
Evre IV**	Bir veya her iki overi tutmuş ancak uzak organ metastazları mevcut

* Karaciğer kapsül metastazı (süperfisyel) Evre III anlamına gelir.

** Karaciğer parankim metastazı ve plevral effüzyon Evre IV anlamına gelir.

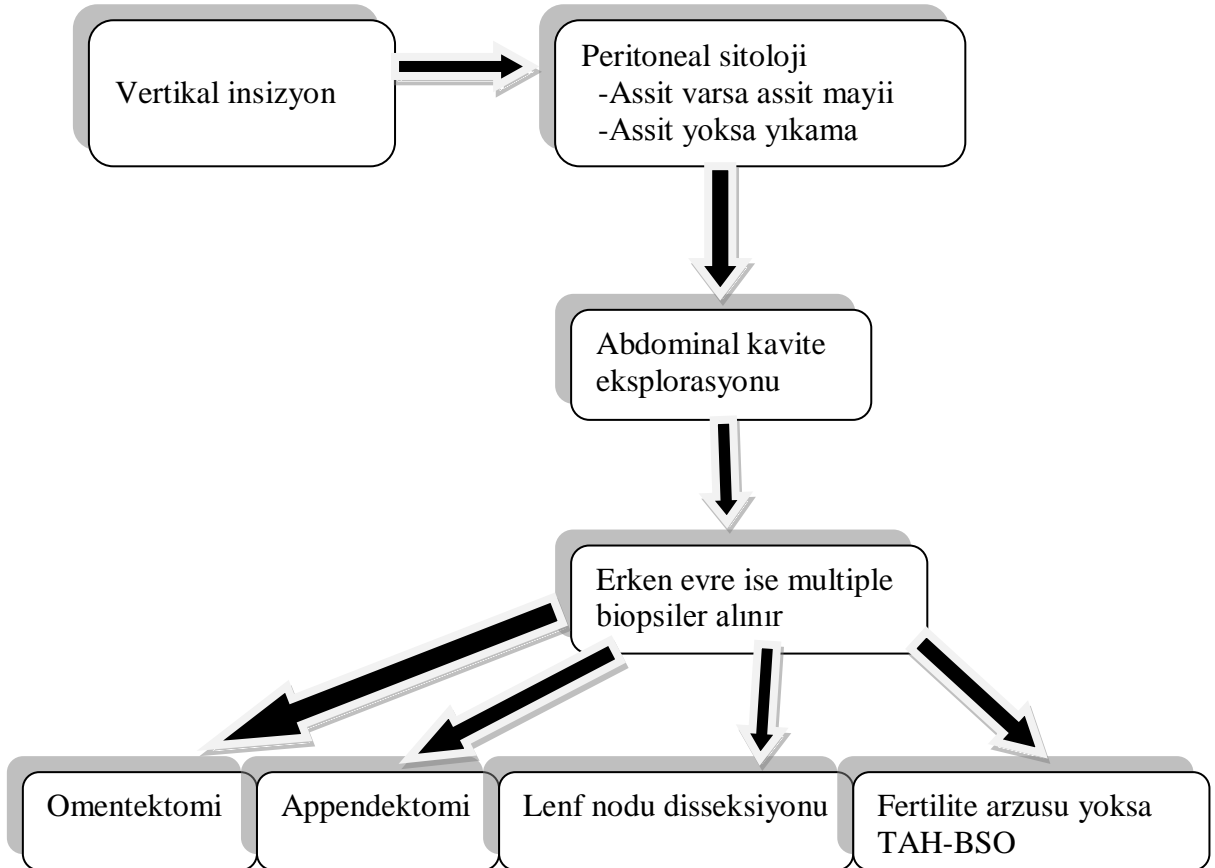
Evre ilerledikçe hastanın 5 yıllık yaşam süresi azalmaktadır (Tablo 2.12). Laparotomi, kitlenin eksizyonu ve histerektomi evrelemenin bazalini oluşturur. Fertilite arzusu olan erken evre vakalarda normal görünen overden biopsi alınması şartı ile uterus ve normal görünen over bırakılabilir. Hasta fertilitasını tamamladıktan sonra cerrahi tamamlanır (4). Ayrıca şüpheli tüm bölgelerden biopsi alınmalı, pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu eklenmelidir.

Tablo 2.12. Malign Over Tümörlerinde Evreye Göre 5 Yıllık Yaşam Süresi (29).

Evre	%
Evre IA	86.9
Evre IB	71.3
Evre IC	79.2
Evre IIA	66.6
Evre IIB	55.1
Evre IIC	57.0
Evre IIIA	41.1
Evre IIIB	24.9
Evre IIIC	23.4
Evre IV	11.1

Evrelendirme için laparotomi yapıldığında vertikal insizyon tercih edilir (38). Böylece tüm peritoneal yüzeyler eksplore edilip rahat bir cerrahi saha sağlanmış olur. Var ise assit mayiiden sitoloji için örnek alınmalı, yoksa 50 ml serum fizyolojik (SF) ile parakolik alanlar, diyagrafma altı ve pelvik bölgeden yıkama yapılarak sitolojik inceleme için örnek alınmalıdır (Tablo 2.13). Tüm batın eksplore edilmeli, tüm şüpheli lezyonlardan veya adezyonlardan biopsi alınmalıdır. Omentum normal görünse de omentektomi yapılır. Apendektomi yapılmalı, bilateral pelvik, ayrıca renal arter seviyesine kadar para-aortik lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır (26).

Tablo 2.13. Over Kanserinde Cerrahi Evreleme Prosedürü (4).



2.10. Tedavi

Over kanserinde; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavi modaliteleri mevcuttur.

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Over kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi hem tanıyı kesinleştirir hem de t rap tik tedavi ve evreleme imkanı sağlar. Cerrahi tedavide amaç tüm tümörü çıkarmaktır. Fakat bu her zaman mümkün değildir. Ancak Evre I ve bazı Evre II olgularda bu işlem mümkündür. Primer cerrahi sonrası tümörün evresi, tipi ve grade belirlenmiş olur. Uygulanacak tedaviye bunların ışığında karar verilir. Primer cerrahide en önemli noktalardan biri rezidü tümör kitlesini 2 cm'nin altına indirmektir (50). Evre IA ve IB olgularda tek başına cerrahi ile k r sağlanabilir. Ancak Evre IA veya Evre IB olan clear cell veya Grade 3 olgularda adjuvan kemoterapi eklenmektedir (26). Evre IC ve daha ileri evrelerde mutlaka kombine tedaviler uygulanmaktadır.

2.10.1.1. Sitoredüktif Cerrahi (Debulking)

İleri evre over kanserinin primer tedavisidir. Amaç mümkün olan tüm tümör dokusunun ve tüm metastatik odakların çıkarılıp tümör hücrelerinin sayısını azaltarak adjuvan kemoterapinin daha etkili olmasını sağlamaktır (Tablo 2.14). Çünkü rezidüel volüm arttıkça hastaların survisi azalmaktadır. Optimal debulking durumunda rezidüel volüm 2 cm'nin altında, suboptimal debulking'de rezidüel volüm 2 cm'nin üstündedir (4). İleri evre over kanserlerinde optimal debulking hastaların yaklaşık %45-85'ine yapılabilinmektedir (26). Operasyon esnasında optimal durumun elde edilemeyeceği düşünüldüğünde intestinal obstrüksiyon harici durumlarda geniş bağırsak ve ürolojik disseksiyonlar endike değildir. İleri evre over kanserleri genellikle omentumu tamamen tutmakta olup omental kek haline neden olur. Bunun da tamamen çıkarılması istenen bir durumdur.

Tablo 2.14. Sitoredüktif Cerrahinin Yararlı Etkileri (51).

-Kemoterapinin etkinliğinin artması
-Kemoterapötiklerin ulaşamadığı nekrotik alanlar çıkarılır
-Nütrisyon ve performansın düzelmesini sağlar
-Hastalığın olağan seyri durur
-Gastrointestinal fonksiyonları yeniden sağlar

Evre IA-IB Grade 1-2 olan epitelyal over kanserlerinde cerrahi tedavide; total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi (TAH+BSO) uygun tedavi modalitesidir. Evre IA Grade 1 olan ve fertilitate arzusu olan hastalarda uterus ve karşı over korunabilir. Bu hastaların periodik pelvik muayene, USG ve Ca-125 düzeyleri ile takibi gerekmektedir. Diğer over ve uterus doğurganlığını tamamladıktan sonra alınır. Evre IA-IB Grade 3 ve Evre IC olan epitelyal over kanserlerinde; tam cerrahi evreleme yapılmalıdır. TAH+BSO mutlaka yapılmalıdır (38). Bu hastalara adjuvan tedavi verilmelidir. Epitelyal over kanseri olan hastalarda optimal tedavi platin tabanlıdır (4). Evre II-III-IV olan epitelyal over kanserlerinde; tümör ve metastazlarını mümkün olabildiğince çıkarmak için sitoredüktif cerrahi uygulanmalıdır. Griffiths ve ark. metastatik nodüllerin çapının 1.5 cm veya altına indirilmesini önermiş ve bunun sağlandığı hastalarda sağkalımın arttığını belirtmişlerdir (52). Tümör kitlesinin çıkarılması assitin volümünü azaltabilir. Mevcut olan omental kekin çıkarılması assitin, bulantının ve dolgunluğun geçmesinde faydası vardır. İntestinal metastazların çıkarılması, intestinal fonksiyonların yeterli hale gelmesine ve nutrisyonel durumun düzelmesine katkı sağlamaktadır.

Germ hücreli tümörlerde; disgerminomda en az tek taraflı ooferektomi yapılmalıdır. Fertilitate arzusu var ise metastatik hastalık varlığında bile kemoterapiye duyarlılığı nedeni ile bu işlem yeterlidir. Ayrıca bu tümör radyoterapiye de oldukça duyarlıdır. Yolk-sac tümöründe unilateral salpingoooferektomi ve var ise tüm

metastazların uzaklaştırılmasıdır. Histerektomi ve kontralateral salpingooferektomi prognozu etkilemez (12). Embriyonel karsinomun tedavisi de yolk-sac tümörü gibidir.

Seks-Kord stromal tümörlerde; genelde erken evrede tespit edildiğinden uygun tedavi unilateral salpingooferektomidir. Granüloza hücreli tümörde uterus bırakılacak ise eş zamanlı endometrium kanseri nedeni ile endometrial örnekleme mutlaka yapılmalıdır.

2.10.2. Kemoterapi

Günümüzde over kanserinde ideal olan önce cerrahi, sonrasında kemoterapidir. Daha önce de belirtildiği gibi bazı erken evreler dışında tüm hastalara adjuvan kemoterapi verilmektedir. Sistemik kemoterapi ileri evre over kanserlerinde standart tedavi yöntemidir.

Epitelyal over kanserlerinde önemi en az cerrahi tedavi kadardır. Tekli veya kombine olarak kullanılabilir. Over kanserinde standart tedavi platin tabanlıdır. Aralarında çapraz reaksiyon olmadığından Paklitaksel/Platin kombinasyonu günümüzde tercih edilmektedir (53). Platin rezistanlı hastalarda taxoter, etoposid, topotekan veya gemstabin kullanılmaktadır. Son yıllarda alternatif olarak neo-adjuvan kemoterapi yaklaşımı uygulanmaya başlanmıştır. Neo-adjuvan kemoterapi ile tümör ve metastazlarının tam olarak çıkarılabilme oranı artmakta, yaşam kalitesi artmakta, yaşam süresi uzamakta ve tümörüm kemoterapötiklere duyarlılığı saptanabilmektedir. Evre IA-IB Grade 1-2 olan epitelyal kanserlerde; adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine bir faydası olmadığından önerilmemektedir. Bu hastalarda sadece izlem önerilmektedir (Tablo 2.15). Evre IA-IB Grade 3 ve Evre IC olan hastalarda; kemoterapi önerilmektedir. Tek veya kombine tedavi uygulanabilir. Genelde 3 veya 6 kür paklitaksel/platin tercih edilir. Evre II-III-IV'te standart tedavi kombine kemoterapi kullanımınıdır. Daha önceki çalışmalarda Cisplatin içeren kombinasyonların 5 yıllık sağ kalımda avantaj sağladığı, fakat bu avantajın 8 yılda kaybolduğu tespit edilmiştir (54). Son dönemlerde ileri evre over kanserinde en büyük

kazanım tedavi kombinasyonlarına Paklitaksel'in eklenmesi olmuştur. Paklitaksel/Cisplatin kombinasyonunun Cisplatin/Cyclophosphamide kombinasyonuna üstünlüğü bildirilmektedir (55). İkinci jenerasyon platinium analogu olan Carboplatinin toksik yan etkilerinin Cisplatin'e oranla daha az olması, Paklitaksel/Cisplatin ve Paklitaksel/Carboplatin kombinasyonlarının etkinlik ve sağ kalım sürelerinin benzer olması nedeni ile bugün için ileri evre over kanserlerinde Paklitaksel/Carboplatin kombinasyonu tercih edilmektedir. Ancak unutmamak gerekir ki Carboplatinin myelosupresyon etkisi daha fazladır.

Tablo 2.15. Epitelyal Over Kanserlerinde Evrelere Göre Önerilen Tedavi Seçenekleri (26).

Evre	Tedavi
Evre IA veya IB olan Grade 1-2'ler	İzlem
Evre IA veya IB olan Grade 3'ler	6 doz Paklitaksel + Carboplatin
Evre IC olanlar	6 doz Paklitaksel + Carboplatin
Evre II, III, IV olanlar	6 doz Paklitaksel + Carboplatin

Germ hücreli tümörlerde en sık kullanılan kemoterapi rejimleri BEP (Bleomisin, Etoposit ve Sisplatin), VBP (Vinblastin, Bleomisin ve Sisplatin) ve VAC (Vinblastin, Aktinomisin ve Siklofosfamid)'dir (56).

Seks-Kord stromal tümörlerde; en etkili rejim BEP (Bleomisin, Etoposit ve Sisplatin)'dir.

2.11. Second Look Laparotomi (SLL) ve Takip

Rekürren tümöral kitlelerin hiçbir şekilde fark edilmeden büyük boyutlara ulaşabileceği bilinmektedir. Ca-125 epitelyal over kanserlerinin %80'inde, özellikle nonmüsinöz tipte yükselir. Bu yükseliş cerrahi ve kemoterapiden sonra sıklıkla normale geriler. Tedavi sonrası Ca-125 değerinin, yapılan SLL sonuçları ile korele olduğu

görülmektedir. Yüksek Ca-125 değerleri hastalığın olduğunu gösterir iken normal değerler hastalığın olmadığını göstermez (57).

SLL, tedavi sonrası hastalığa ait bir bulgu yok iken kemoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılmaktadır. SLL'de de vertikal insizyon tercihtir. Sitolojik örneklerin alınmasından sonra peritoneal biopsiler alınır. Mutlaka eski tümörün tespit edildiği yerden de biopsi alınması gerekmektedir. Adezyonlar var ise buradan da biopsiler alınmalıdır. Makroskopik tümörü olmayan hastaların %30'unda mikroskopik tümör tespit edilmektedir (58). Alınan biopsilerin sayısı arttırıldıkça yalancı negatif sonuçlar önlenmiş olur. Ayrıca makroskopik tümörü olanlarda kitlenin rezeksiyonu yapılabilir. Her ne kadar SLL sonucu negatif olanların sağkalım süreleri daha uzun olsa da, negatif SLL sonucu kür anlamına gelmemektedir. Çünkü bu hastalarda 5 yıl içinde %30-50 rekürrens olmaktadır. Tümörün ilk evresi, grade'i, rezidü volümü ve verilmiş olan kemoterapi tipi SLL'nin sonuçlarını etkilemektedir.

2.12. Kurtarma Tedavisi

2.12.1. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi

Primer tedavide tümörü tamamen rezeke edilemeyen veya tedaviden en az 6 ay sonra nüks eden hastalarda uygulanır. Amaç rezidü tümör volümünü küçültmek ve eğer mümkün ise metastatik kitleyi 5 mm'nin altına indirmektir (12).

2.12.2. Second Line Kemoterapi

SLL'de hastalığın devam ettiği veya primer tedavi esnasında klinik olarak progresif hastalık tespit edilir ise alternatif olarak ikinci sıra kemoterapi tedavisine geçilir. Cevap %15-30'dur (12). Verilen tedaviye yanıt klinik, radyolojik ve Ca-125 takibi ile yapılmaktadır. Yanıt değerlendirilmesi iki veya üç kür kemoterapi sonrası yapılmalıdır. Nüks over kanserlerinde kemoterapi rejimleri ve tedavi süreleri hakkında fikir birliğine varılmamıştır. Bu yüzden nüks over kanserlerinde komoterapi için standart bir yaklaşım

yoktur. Tedavi seçimi hastaya ve tümörün özelliğine bağlıdır. Epitelyal over kanserlerinde en önemli kriter tümörün platin duyarlılığıdır.

2.13. Apoptozis

Yaşamakta olan hücreler iki farklı mekanizma ile ölürlür. Bu mekanizmalar nekroz ve apoptozisdir. Nekroz; hücre dışından gelen çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenler sonucunda gelişen travmatik hücre ölümüdür. Apoptozis ise yaşlanmış, fonksiyonunu yitirmiş veya genetik olarak hasarlı hücrelerin, organizma için güvenli bir şekilde yok edilmelerini sağlayan, genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölümüdür. Nekrozisin tersine, apoptozis inflamatuvar reaksiyona yol açmaz. Apoptozis fizyolojik veya patolojik uyarımlarla oluşabilir (59). Bu prosesinde iki önemli basamak vardır. Birincisi; belirgin morfolojik değişikliklerin meydana gelmesidir. İkincisi ise lokal immün cevap ile sonuçlanan ölü hücre artıklarının fagositozudur. Hücre proliferasyonu ve ölümü arasındaki dengesizlik malign oluşumlara yol açmaktadır. Artmış proliferasyon ve azalmış apoptozisin karsinogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (60). Karsinogenezde hücre proliferasyonuna paralel hücre ölümü de artmaktadır. Hücre ölüm mekanizmaları bozulduğunda tümör büyümeye başlayarak etrafındaki yapıları invaze eder. Apoptozise direnç göstermek, hücre kaybını azaltarak tümöre bir avantaj sağlar (61). Malign hastalıklarda aşırı proliferasyonun yanında azalmış apoptotik hücre ölüm hızının da malignite gelişimine katkıda bulunduğu görülmüştür. Apoptozise gidemeyen ve bundan dolayı beklenenden daha uzun süre yaşayan hücreler malign hücrelere dönüşme potansiyeli taşırlar. Normal fizyolojide apoptozis sonrasında ortamdaki hücre artıkları makrofajlar ve komşu hücreler tarafından uzaklaştırılır. Malign durumlarda bu denge bozulur ve hücre artıkları dolaşımında birikmeye başlar. Apoptozis rejenerasyon ve tamir olaylarında, hücresel homeostazın sağlanmasında ve organ büyüklüklerinin korunmasında önemlidir (62). Apoptozis, organizmada hasar görmüş veya organizma için tehlikeli olabilecek hücrelerin

yok edilmesinde de görev alır. Birçok hormonun apoptozis prosesini artırdığı veya azalttığı bilinmektedir (63). Apoptozisteki azalmanın metastaz gelişiminde en önemli faktör olduğu ortaya konulmuştur (64). Kemoteropatikler ve radyasyon terapisi tümör hücrelerinin apoptozisini teşvik eder.

Apoptozis hücre içinden veya dışından gelen sinyallerle başlatılan ve birbirini takip eden bir olaylar zinciridir. 4 temel aşaması vardır; **I**) Apoptozisin başlatılması, **II**) Hücre içi proteazların (kaspazların) aktivasyonu, **III**) Hücrede çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerin oluşması, **IV**) Fagositoz'dur. Kromatinlerin bulunuşu ve nükleer fragmantasyon sıklığı, apoptoziste karakteristiktir. Bütün bu olaylar sitoplazmada gerçekleşmektedir. Apoptozis, hücrelerin öldürülmesinde fizyolojik bir süreçtir. Bu hücre ölümünün kontrolündeki anormallikler; kanser, otoimmün ve dejeneratif hastalıkların oluşumuna neden olur.

2.14. ICAM ve VCAM

Son on yılın moleküler biyoloji alanındaki en önemli gelişmelerinden biri adezyon moleküllerinin tespiti olmuştur. Hücre adezyon molekülleri, hücre-hücre etkileşimlerinde ve hücre ile hücre dışı matriks bileşenleri arasındaki etkileşimlerde önemli rol oynamaktadır. Adezyon moleküllerinin; embriyogenezis, morfogenezis, inflamatuvar cevap, hemostazis, doku devamlılığı ve diferansiasyon gibi önemli rollere sahip oldukları gösterilmiştir. Bunların önem kazandığı alanlardan biri de kanser ve metastazdır. Kanser hücrelerinin adezyon özelliklerinde meydana gelen değişiklikler, bu hücrelerin malign potansiyellerini belirgin şekilde etkilemektedir (65). Şimdiye kadar tanımlanmış beş adezyon molekül ailesi mevcuttur.

2.14.1. Adezyon Molekülü Aileleri

1) İntegrinler

- 2) Kadherinler
- 3) İmmüoglobulin süpergen ailesi
- 4) Selektinler
- 5) Proteoglikanlar'dır.

İmmüoglobulin süpergen ailesi; immüoglobulin (Ig) benzeri ekstraselüler kısımlar içeren bu moleküllerin bir kısmı kalsiyuma bağımlı, bir kısmı ise bağımsız olarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Bu ailede yer alan interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1)'in 1990'lerden itibaren dolaşımda bulunan solubl kısmı (sICAM-1) ölçülebilmektedir (66). Hücre adezyon moleküllerinin dokuda ekspresyonları immünohistokimyasal tekniklerle tanımlanabilmektedir. ICAM-1'in ekstraselüler kısmının proteolitik yıkımı ile solubl formu olan sICAM-1 oluşur. VCAM-1 ve ICAM-1 endotel hücre yüzeyinde bulunur. ICAM-1, VCAM-1 ve bazı integrinler vasküler yüzeyde inflamatuvar hücrelerin kararlı adezyonuna neden olurlar (67). Çeşitli enfeksiyon, enflamasyon ve kanser hastalıklarında sICAM'in arttığı gösterilmiştir. Over kanser hücrelerinin ICAM-1 salgıladığı ve metastaz durumlarında sICAM-1'in arttığı gösterilmiştir (68). Fakat halen yüksek sICAM-1 düzeyinin tümöre immün cevap olarak mı yoksa tümör hücresinin kendisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Tümör hücresi tarafından salınan sICAM-1, T-lenfositlerde, doğal öldürücü hücrelerde blok oluşturarak tümör dokusunun, anti-tümör immünitesinden kaçmasına, dolayısı ile hastalığın ilerlemesine ve metastaza yol açabilir (68,69). Tümörde ICAM-1'in bulunmasının direk olarak metastazın ilerlemesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (70). Otokrin bir mekanizma ile tümör hücresi, endotel hücresinde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu arttırmaktadır (71). İnterselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), tümöre infiltre olup hücrel ve humöral immün cevap ile tümörün sitolizine yardımcı olmaktadır (72). Tümör hücresinin kendisini çevreleyen lenfositlere yapışması nedeni ile

artan immün yanıtı karşın tümör hücre yayılımı da artmaktadır. ICAM-1 düzeyinin kolorektal kanser, meme kanseri, mide kanseri ve melanomada arttığı gösterilmiştir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Ocak 2006 tarihinden Aralık 2010'e kadar geçen süre içinde Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde tanısı konulup primer cerrahisi yapılan malign over tümörlü 146 vaka dahil edildi. Patolojik araştırma için bu hastalardan epitelyal kökenli kanseri olan 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırma için Üniversite Etik Kurulu'ndan 2010/023 sayılı karar ile izin alındı. Hastalara ait bilgiler, hasta dosyaları ve hastanenin arşiv sisteminden temin edilip retrospektif olarak değerlendirildi. Bu incelemelerde hasta yaşı, graviditesi, paritesi, şikayetleri, menapoz durumları, eşlik eden sistemik hastalıkları, yapılan ameliyat tipi, ameliyat esnasında tespit edilen assit miktarı ve operasyon sonrası geride kalan maksimum tümör çapı kayıt edildi. Ayrıca hastaların hematolojik parametrelerinden hemoglobin, trombosit değerleri, glukoz ve Ca-125 değerleri kayıt edildi. Hastalara preoperatif değerlendirmenin ardından evrelendirme laparotomisi yapıldı. Vertikal orta hat insizyonunun tercih edildiği ilk girişimde assit sıvısından örnek alındı. Assit olmayan vakalarda ise yıkama yapılarak elde edilen sıvıdan sitolojik inceleme için örnek alındı. Diafragma alt yüzleri, karaciğer yüzeyi, ince ve kalın barsak tüm intraabdominal organlar palpe edilerek şüpheli alanlardan biyopsiler alındı. Her iki over, tüpler, uterus ve omentum çıkarılabilen tümör dokusu ile beraber çıkarıldı. Retroperitoneal pelvik ve paraaortik lenf nodları disseke edildi. Yaygın tümörü olan vakalarda rezidü tümör volümünü küçültmek amacıyla, mümkün olduğunca fazla tümör dokusu eksize edilmeye çalışıldı. Operasyon sonrası spesmenler üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı'na değerlendirildi. Postoperatif patolojik tanıları primer over kanseri olan 146 vaka çalışmaya dahil edildi. Patoloji raporları FIGO evrelendirilmesine göre değerlendirildi. Metastatik olan olguların evrelendirilmesi yapılmadı. İmmünohistokimyasal olarak yapılan patolojik inceleme için, epitelyal over karsinomu tanısı almış olguların Hematoksilen-Eozin boyalı

lam ve parafin blokları arşivden çıkarıldı. Tespit edilen her olguya ait bir bloktan immunohistokimyasal boyamalar için üçer adet (CD54, CD56 ve Apoptozis boyaları uygulamak üzere) kesit alındı. CD54 ve CD56 boyaları için 5 mikron kalınlıkta kesitler alınırken Apoptozis boyaması için 3 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Apoptozis için TUNNEL metodu uygulandı. İmmunohistokimyasal değerlendirmede dokular, Olympus BX51 ışık mikroskopunda değerlendirildi. Boyanmanın en yoğun olduğu bölgelerde 1000 adet hücre sayılarak, boyanan hücre sayısı not edildi. CD54 ve CD106 için stoplazmik membran boyanması, Apoptozis için nükleer boyanmalar dikkate alındı. Elde edilen tüm veriler SPSS 16.0 kullanılarak bilgisayara kayıt edildi.

İstatistiksel hesaplama ve karşılaştırmalarda *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows 16.0 kullanıldı. İstatistiklerde kategorik oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi, numeric verilerin karşılaştırılmasında Spaerman korelasyon katsayısı ve grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda over kanseri tanısı ile primer cerrahileri yapılmış hastalardan 158 hastanın bilgilerine ulaşılmıştır. Bilgilerine ulaşılan bu hastalardan primer over kanseri tanısı alan 146 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda epitelyal kökenli kanserler 126 vaka (%79.7) ile birinci sırada yer almıştır. Germ Hücreli olanlar 8 vaka (%5.1), Sex-Kord Stromal olanlar 12 vaka (%7.6), Metastatik olanlar ise 12 vaka (%7.6) olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Köken Aldıkları Dokuya Göre Hasta Dağılımı

Köken Aldığı Doku	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Epitelyal	126	79,7
Germ Hücreli	8	5,1
Sex-Kord Stromal	12	7,6
Metastatik	12	7,6
Toplam	158	100

Hastaların tanı yaşı 15-83 arasında olup ortalama tanı yaşı 51.8 ± 14.4 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların yaşlara göre dağılımında 45-54 yaş arası grup 47 hasta (%32.3) ile birinci sırada yer almaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Yaşlarına Göre Hasta Dağılımı

Yaş	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
< 20	3	2,1
20-34	15	10,3
35-44	24	16,4
45-54	47	32,3
55-64	28	19,2
65-74	21	14,4

≥ 75	8	5,5
Toplam	146	100

Hastaların graviditeleri değerlendirildiğinde; graviditeleri 0-13 arasında olup ortalama gravidite sayıları 4.3 ± 2.9 olarak bulunmuştur. Hastaların graviditelerine göre dağılımı incelendiğinde ≥ 5 olan grup 60 hasta (%41.0) ile birinci sırada yer almaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Graviditelerine Göre Hasta Dağılımı

Gravidite	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
0	16	11,0
1	8	5,5
2	15	10,3
3	26	17,8
4	21	14,4
≥ 5	60	41,0
Toplam	146	100

Hastaların pariteleri değerlendirildiğinde; pariteleri 0-12 arasında olup ortalama parite sayıları 3.4 ± 2.6 olarak bulunmuştur. Hastaların paritelerine göre dağılımı incelendiğinde ≥ 5 olan grup 42 hasta (%28.8) ile birinci sırada yer almaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Paritelerine Göre Hasta Dağılımı

Parite	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
0	21	14,4
1	10	6,8
2	28	19,2
3	26	17,8
4	19	13,0
≥ 5	42	28,8
Toplam	146	100

Malign over tümörlerinin histopatolojik tiplerine göre dağılımı incelendiğinde 90 olgu (%61.6) ile en sık seröz tipe rastlanırken, müsinöz tipe 20 olguda (%13.7) ve 10 olguda (%6.8) Granüloza Hücreli tümöre rastlanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Histopatolojilerine Göre Hasta Dağılımı

Kanserin Tipi	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Seröz	90	61,6
Müsinöz	20	13,7
Endometroid	4	2,7
Brenner	6	4,1
Granüloza Hücreli	10	6,8
Yolk-Sac	5	3,4
Mix Epitelyal	3	2,1
Clear Cell	3	2,1
Disgerminom	1	0,7
Sertoli-Leydig Hücreli	2	1,4
Embriyonel Karsinom	1	0,7
Papiller Struma ovarii	1	0,7
Toplam	146	100

Evrelendirme cerrahisi sonrası olgular değerlendirildiğinde en sık evre 64 hasta (%43.8) ile evre III olmuştur. Diğer evrelere bakıldığında 41 hasta (%28.1) evre I, 18 hasta (%12.3) evre II ve 23 hasta (%15.8) evre IV olarak bulunmuştur (Tablo 4.6). En sık görülen kanserler epitelyal olduğundan epitelyal kanseri olan hastalar ele alındığında; en sık evre 58 hasta (%46.0) ile evre III iken 29 hasta (%23.0) evre I, 16 hasta (%12.7) evre II ve 23 hasta (%18.3) evre IV olarak bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Evrelerine Göre Hasta Dağılımı

Evre	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
1	41	28,1
2	18	12,3
3	64	43,8
4	23	15,8
Toplam	146	100

Tablo 4.7. Epitelyal Kanserlerin Evrelerine Göre Hasta Dağılımı

Evre	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
1	29	23,0
2	16	12,7
3	58	46,0
4	23	18,3
Toplam	126	100

Hastaların preoperatif hemoglobin (Hb) değerleri 8.9-15.2 gr/dl arasında olup ortalama Hb değerleri 12.2 ± 1.3 olarak bulunmuştur. Preoperatif hemoglobin değeri 12 gr/dl sınır alınarak altı anemi kabul edildiğinde 59 hastada (%40.4) anemi tespit edilmiştir. Anemi tespit edilen hastalardan 38 hastada demir eksikliği anemisi ve 21 hastada kronik hastalık anemisi tespit edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Anemi Durumlarına Göre Hasta Dağılımı

Anemi	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Var	59	40,4
Yok	87	59,6
Toplam	146	100

Hastalar preoperatif platelet değerleriyle değerlendirildi. Platelet değerleri 138.000–976.000/L arasında olup ortalama platelet değeri $380.383 \pm 141.456/L$ olarak

bulunmuştur. Platelet değerlerinden 400.000/L sınır kabul edilerek, üzeri trombositoz olarak yorumlandı. 56 hastada (%38.4) trombositoz tespit edildi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Trombositoz Durumlarına Göre Hasta Dağılımı

Trombositoz (> 400.000/µL)	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Var	56	38,4
Yok	90	61,6
Toplam	146	100

Hastalar preoperatif eşlik eden kronik hastalık olarak Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon yönünden değerlendirildiğinde 92 hastada (%63.0) eşlik eden kronik bir hastalık tespit edilmedi. 12 hastada (%8.2) sadece Diabetes Mellitus, 16 hastada (%11.0) Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon beraber bulunur iken 26 hastada (%17.8) sadece Hipertansiyon mevcuttu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumuna Göre Dağılımı

Eşlik Eden Kronik Hastalık	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yok	92	63,0
Sadece Diabetes Mellitus	12	8,2
Sadece Hipertansiyon	26	17,8
Diabetes Mellitus + Hipertansiyon	16	11,0
Toplam	146	100

Hastalar preoperatif postmenapozal dönemde olma durumlarına göre değerlendirildiğinde 79 hastanın (%54.1) postmenapozal dönemde olduğu tespit edildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Postmenapozal Dönemde Olma Durumlarına Göre Hasta Dağılımı

Postmenapozal Dönemde Olma	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Evet	79	54,1
Hayır	67	45,9
Toplam	146	100

Hastalar lenf nodu tutulumuna göre değerlendirildiğinde 16 hastada (%11.0) ek hastalıklar ve genel durum nedeni ile lenf nodu disseksiyonu yapılmadı. Lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalardan 65 hastada (%44.5) lenf nodunda tutulum tespit edilmiştir. Lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalardan 41 (%28.1) hastada hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu tutulumu, 23 (%15.7) hastada sadece pelvik lenf nodu tutulumu ve 1 (%0.7) hastada sadece paraaortik lenf nodu tutulumu tespit edildi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların Lenf Nodu Tutulumuna Göre Dağılımı

Tutulum	Total Lenf Nodu Tutulumu		Pelvik Lenf Nodu Tutulumu		Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu	
	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yok	65	44,5	66	45,2	88	60,3
Var	65	44,5	64	43,8	42	28,8
Yapılmadı	16	11,0	16	11,0	16	11,0
Toplam	146	100	146	100	146	100

Hastaların preoperatif glukoz değerleri 69-300 mg/dL arasında olup ortalama glukoz değerleri 105.4 ± 24.9 olarak bulunmuştur. Glukoz değerleri 100 mg/dL sınır kabul edilerek değerlendirildiğinde 82 hastada (%56.2) glukoz değeri 100 mg/dL'den büyük tespit edildi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların Glukoz Değerine Göre Dağılımı

Preoperatif Glukoz Değeri	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
100 mg/dL'den Küçük	64	43,8
100 mg/dL'den Büyük	82	56,2
Toplam	146	100

Hastalar preoperatif Ca-125 değerleriyle değerlendirildi. Ca-125 için 35 U/mL sınır kabul edildiğinde 21 hastada (%14.4) Ca-125 normal olarak değerlendirildi. 62 hastada (%42.5) Ca-125 değeri ≥ 500 olarak tespit edildi (Tablo 4.14). Ca-125 genellikle epitelyal over kanseri için kullanılan bir marker olduğundan epitelyal over kanserleri olan hastalar ele alındığında; 13 hastada (%10.3) Ca-125 normal olarak değerlendirildi. 60 hastada (%47.6) Ca-125 değeri ≥ 500 olarak tespit edildi (Tablo 4.15).

Tablo 4.14. Hastaların Preoperatif Ca-125 Değerlerine Göre Dağılımı

Preoperatif Ca-125 Değeri	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Normal (≤ 35)	21	14,4
36-99	24	16,4
100-299	20	13,7
300-499	19	13,0
≥ 500	62	42,5
Toplam	146	100

Tablo 4.15. Epitelyal Kökenli Kanseri Olan Hastaların Preoperatif Ca-125 Değerlerine Göre Dağılımı

Preoperatif Ca-125 Değeri	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Normal (≤ 35)	13	10,3
36-99	17	13,5
100-299	18	14,3
300-499	18	14,3
≥ 500	60	47,6
Toplam	126	100

İlk başvuru şikayetlerine göre hastalar değerlendirildiğinde 54 olguda (%37.0) karın şişliği, 44 olguda karın ağrısı (%30.2), 24 olguda (%16.4) kasık ağrısı, 17 olguda (%11.6) vaginal kanama, 3 olguda (%2.1) dizüri saptanırken, 4 olgu (%2.7) asemptomatik olup yapılan rutin jinekolojik muayenede adneksial kitle tespit edilmiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Başvuru Şikayetlerine Göre Hasta Dağılımı

Başvuru Şikayeti	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Rutin Muayene	4	2,7
Karın Şişliği	54	37,0
Karın Ağrısı	44	30,2
Kasık Ağrısı	24	16,4
Vaginal Kanama	17	11,6
Dizüri	3	2,1
Toplam	146	100

Hastalar intraoperatif tespit edilen assit mayii miktarına göre değerlendirildi. 57 hastada (%39.0) yaygın assit tespit edilir iken 29 hastada (%19.9) hastada hiç assit tespit edilmedi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hastaların İntraoperatif Assit Mayii Miktarına Göre Dağılımı

İntraoperatif Assit Mayii Miktarı	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Assit Yok	29	19,9
Minimal (< 100 cc)	31	21,2
Orta (100-1000 cc)	29	19,9
Yaygın (> 1000 cc)	57	39,0
Toplam	146	100

Hastalara yapılan operasyonlar incelendiğinde 68 hastaya (%46.6) TAH + BSO + Omentektomi + Apendektomi + BPPLND, 51 hastaya (%35.6) TAH + BSO +

Omentektomi + BPPLND, 14 hastaya (%9.6) Tümöral Kitle Çıkarılması + Biyopsi Alınması uygulanmıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hastaların Yapılan Operasyona Göre dağılımı

Yapılan Operasyon	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
TAH + BSO + Omentektomi + Apendektomi + BPPLND	68	46,6
TAH + BSO + Omentektomi + BPPLND	52	35,6
Tümöral Kitle Çıkarılması + Biyopsi Alınması	14	9,6
USO + Omentektomi + BPPLND	10	6,8
TAH + BSO + Omentektomi + Apendektomi	1	0,7
USO + Omentektomi	1	0,7
Toplam	146	100

TAH= Total Abdominal Histerektomi, BSO= Bilateral Salpingooferektomi

BPPLND= Bilateral Pelvik ve Paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu

USO= Unilateral Salpingooferektomi

Hastaların operasyon sonrası ameliyat notlarından edinilen bilgiye göre 1 cm.'nin altında rezidü tümör 92 (%63.0) olguda ve 1 cm.'nin üzerinde tümör 54 (%37.0) olguda tespit edildi (Tablo 4.19). Yalnızca epitelyal over kanserleri göz önüne alındığında 1 cm.'nin altında rezidü tümör 75 (%59.5) olguda ve 1 cm.'nin üzerinde tümör 51 (%40.5) olguda tespit edildi.

Tablo 4.19. Maksimum Rezidü Tümör Çaplarına Göre Hasta Dağılımı

Maksimum rezidü tümör çapı	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
< 1 cm (Optimal Rezeksiyon)	92	63,0
> 1 cm (Suboptimal Rezeksiyon)	54	37,0
Toplam	146	100

Hastaların Hb değeri 12 g/dl sınır kabul edilerek anemi durumlarına göre değerlendirildiğinde evre-anemi dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.20). Hastaların evrelerine göre Hb ortalamaları, evre I

için 12.4 ± 1.2 g/dl, evre II için 12.8 ± 1.0 g/dl, evre III için 12.1 ± 1.3 g/dl ve evre IV için 11.8 ± 1.2 g/dl olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm hastalar için ise ortalama Hb değerleri 12.2 ± 1.3 g/dl olarak bulunmuştur (Tablo 4.21).

Tablo 4.20. Anemi Durumlarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Anemi	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Var	27	14	33	13	87
Yok	14	4	31	13	59
Toplam	41	18	64	23	146
p	p>0.05				

Tablo 4.21. Hb Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Evre	Hasta Sayısı (n)	Ortalama Hb değeri g/dl	Standart	p
I	41	12,4	1,2	p>0.05
II	18	12,8	1,0	
III	64	12,1	1,3	
IV	23	11,8	1,2	
Toplam	146	12,2	1,3	

Hastalar postmenapozal dönemde olma durumu göz önüne alınarak değerlendirildiğinde evre-postmenapozal dönemde olma dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmiştir ($p<0.01$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Postmenapozal Dönemde Olma Durumlarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Postmenapozal Dönemde Olma	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Hayır	23	6	35	3	67
Evet	18	12	29	20	79
Toplam	41	18	64	23	146
p	p<0.01				

Hastalar trombositoz durumlarına göre değerlendirildiğinde evre-trombositoz dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.23). Hastaların evrelerine göre trombosit ortalamaları, evre I için $300,070 \pm 86.358/L$, evre II için $307.610 \pm 69.132/L$, evre III için $418.500 \pm 146.741/L$ ve evre IV için $474.430 \pm 152.120/L$ olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Hastalar preoperatif ortalama platelet değeri $380.383 \pm 141.456/L$ olarak bulunmuştur (Tablo 4.24). Hastaların yaş-trombositoz dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.25). Hastaların trombositoz durumları preoperatif Ca-125 değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.26). Hastaların trombositoz durumları lenf nodu tutulumu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.27). Hastaların operasyon sonrası maksimum rezidü tümör çapları ile trombositoz karşılaştırmalı olarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.28). Hastaların trombositoz durumları intraoperatif assit mayii miktarı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.29).

Tablo 4.23. Trombositoz Durumlarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Trombositoz (>400.000/L)	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Yok	35	17	32	6	90
Var	6	1	32	17	56
Toplam	41	18	64	23	146
p	p<0.001				

Tablo 4.24. Trombosit Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Evre	Hasta Sayısı (n)	Ortalama Trombosit/L	Standart Sapma	p
I	41	300,070	86,358	p<0.001
II	18	307,610	69,132	
III	64	418,500	146,741	
IV	23	474,430	152,120	
Toplam	146	380,383	141,456	

Tablo 4.25. Trombositoz Durumlarının Yaşa Göre Karşılaştırılması

Yaş	Trombositoz (>400.000/L)		Toplam
	Yok	Var	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
< 20	2	1	3
20-34	13	2	15
35-44	13	11	24
45-54	28	19	47
55-64	17	11	28
65-74	14	7	21
≥ 75	3	5	8
Toplam	90	56	146
p	p>0.05		

Tablo 4.26. Trombositoz Durumlarının Preoperatif Ca-125 Değeri İle Karşılaştırılması

Ca-125 Değeri	Trombositoz (>400.000/L)		Toplam
	Yok	Var	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Normal (≤ 35)	21	0	21
36-99	19	5	24
100-299	15	5	20
300-499	13	6	19
≥ 500	22	40	62
Toplam	90	56	146
p	p<0.001		

Tablo 4.27. Trombositoz Durumlarının Lenf Nodu Tutulumuna Göre Karşılaştırılması

Lenf Nodu Tutulumu	Trombositoz (>400.000/L)		Toplam
	Yok	Var	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Yok	56	9	65
Var	29	36	65
Yapılmadı	5	11	16
Toplam	90	56	146
p	p<0.001		

Tablo 4.28. Trombositoz Durumlarının Maksimum Rezidü Tümör Çapına Göre Karşılaştırılması

Maksimum Rezidü Tumor	Trombositoz (>400.000/L)		Toplam
	Yok	Var	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
< 1 cm (Optimal Rezeksiyon)	68	24	92
> 1 cm (Suboptimal Rezeksiyon)	22	32	54
Toplam	90	56	146
p	p<0.001		

Tablo 4.29. Trombositoz Durumlarının İntraoperatif Assit Mayii Miktarı İle Karşılaştırılması

İntraoperatif Assit Mayii Miktarı	Trombositoz (>400.000/L)		Toplam
	Yok	Var	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Yok	28	1	29
Minimal	22	9	31
Orta	22	7	29
Yaygın	18	39	57
Toplam	90	56	146
p	p<0.001		

Hastaların yaşlarına göre operasyon sonrası evreleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.30). Hastaların evrelerine göre yaş ortalamaları, evre I için 47.8 ± 16.2 yıl, evre II için 52.6 ± 14.0 yıl, evre III için 50.5 ± 12.9 yıl ve evre IV için 62.2 ± 14.5 yıl olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$). Tüm hastalar için ise yaş ortalaması 51.9 ± 14.5 olarak bulunmuştur (Tablo 4.31).

Tablo 4.30. Hastaların Evrelerinin Yaş İle Karşılaştırılması

Yaş	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
< 20	2	0	1	0	3
20-34	8	2	5	0	15
35-44	5	1	16	2	24
45-54	14	6	21	6	47
55-64	6	6	12	4	28
65-74	4	3	6	8	21
≥ 75	2	0	3	3	8
Toplam	41	18	64	23	146
p	p>0.05				

Tablo 4.31. Yaş Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Evre	Hasta Sayısı (n)	Ortalama Yaş	Standart	p
I	41	47,8	16,2	p>0.05
II	18	52,6	14,0	
III	64	50,5	12,9	
IV	23	62,2	11,1	
Toplam	146	51,9	14,5	

Hastaların intraoperatif assit mayii miktarı ele alınıp evre ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.32). Assit mayii miktarı ele alınıp rezeksiyon ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.33).

Tablo 4.32. Hastaların Evrelerinin İntraoperatif Assit Mayii Miktarı İle Karşılaştırılması

İntraoperatif Assit Mayii Miktarı	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Yok	23	5	1	0	29
Minimal	11	8	12	0	31
Orta	5	4	18	2	29
Yaygın	2	1	33	21	57
Toplam	41	18	64	23	146
p	p<0.001				

Tablo 4.33. Hastaların Rezeksiyonlarının İntraoperatif Assit Mayii Miktarı İle Karşılaştırılması

İntraoperatif Assit Mayii Miktarı	Rezeksiyon		Toplam
	Optimal	Suboptimal	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Yok	29	0	29
Minimal	28	3	31
Orta	20	9	29
Yaygın	15	42	57
Toplam	92	54	146
p	p<0.001		

Ca-125 genellikle epitelyal over kanseri için kullanılan bir marker olduğundan epitelyal over kanserleri olan hastalar ele alındığında; preoperatif Ca-125 değeri ile hastalığın evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0.001) (Tablo 4.34). Bu anlamlılık tüm over kanserleri ele alındığında da devam etmektedir (p<0.001) (Tablo 4.35). Preoperatif Ca-125 değerleri ile maksimum rezidü tümör çapı (optimal rezeksiyon) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0.001)

(Tablo 4.36).. Preoperatif Ca-125 değeri ile assit miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.37). Fakat postmenapozal dönemde olma ile Ca-125 arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.38).

Tablo 4.34. Epitelyal Kökenli Kanseri Olan Hastaların Evrelerinin Preoperatif Ca-125 Değeri İle Karşılaştırılması

Ca-125 Değeri	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Normal (≤ 35)	9	2	2	0	13
36-99	8	3	5	1	17
100-299	5	6	7	0	18
300-499	2	2	9	5	18
≥ 500	5	3	35	17	60
Toplam	29	16	58	23	126
P	$p<0.001$				

Tablo 4.35. Hastaların Evrelerinin Preoperatif Ca-125 Değeri İle Karşılaştırılması

Ca-125 Değeri	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Normal (≤ 35)	17	2	2	0	21
36-99	11	4	8	1	24
100-299	5	6	9	0	20
300-499	2	3	9	5	19
≥ 500	6	3	36	17	62
Toplam	41	18	64	23	146
p	$p<0.001$				

Tablo 4.36. Hastaların Rezeksiyonlarının Preoperatif Ca-125 Değeri İle Karşılaştırılması

Ca-125 Değeri	Rezeksiyon		Toplam
	Optimal Rezeksiyon	Suboptimal rezeksiyon	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Normal (≤ 35)	13	0	13
36-99	14	3	17
100-299	17	1	18
300-499	9	9	18
≥ 500	22	38	60
Toplam	75	51	126
P	p<0.001		

Tablo 4.37. Hastaların İntraoperatif Assit Mayii Miktarının Preoperatif Ca-125 Değeri İle Karşılaştırılması

Ca-125 Değeri	İntraoperatif Assit Mayii Miktarı				Toplam
	Yok	Minimal	Orta	Yaygın	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Normal (≤ 35)	9	2	2	0	13
36-99	5	8	3	1	17
100-299	5	7	6	0	18
300-499	0	5	3	10	18
≥ 500	1	4	12	43	60
Toplam	20	26	26	54	126
P	p<0.001				

Tablo 4.38. Hastaların Postmenapozal Dönemde Olma Durumlarının Preoperatif Ca-125 Değeri İle Karşılaştırılması

Ca-125 Değeri	Postmenapozal Dönemde Olma		Toplam
	Hayır	Evet	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Normal (≤ 35)	3	10	13
36-99	10	7	17
100-299	7	11	18
300-499	6	12	18
≥ 500	29	31	60
Toplam	55	71	126
P	p>0.05		

Hastaların evrelerine göre gravidite ortalamaları, evre I için 4.0 ± 2.8 , evre II için 4.3 ± 3.5 , evre III için 4.3 ± 2.9 ve evre IV için 4.7 ± 3.0 olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm hastalar için ise yaş ortalaması 4.3 ± 2.9 olarak bulunmuştur (Tablo 4.39). Hastaların graviditelerine göre evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.40).

Tablo 4.39. Hastaların Gravidite Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Evre	Hasta Sayısı (n)	Ortalama	Standart	p
I	41	4,0	2,8	p>0.05
II	18	4,3	3,5	
III	64	4,3	2,9	
IV	23	4,7	3,0	
Toplam	146	4,3	2,9	

Tablo 4.40. Hastaların Evrelerinin Graviditelerine Göre Karşılaştırılması

Gravidite	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
0	5	3	8	0	16

1	2	3	2	1	8
2	4	0	5	6	15
3	8	2	13	3	26
4	7	0	11	3	21
≥ 5	15	10	25	10	60
Toplam	41	18	64	23	146
p	p>0.05				

Hastaların evrelerine göre parite ortalamaları; evre I için 3.3 ± 2.6 , evre II için 3.3 ± 2.8 , evre III için 3.4 ± 2.6 ve evre IV için 4.0 ± 2.7 olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm hastalar için ortalama parite 3.4 ± 2.6 olarak bulundu (Tablo 4.41). Hastaların paritelerine göre evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.42).

Tablo 4.41. Hastaların Parite Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Evre	Hasta Sayısı (n)	Ortalama	Standart	p
I	41	3,3	2,6	p>0.05
II	18	3,3	2,8	
III	64	3,4	2,6	
IV	23	4,0	2,7	
Toplam	146	3,4	2,6	

Tablo 4.42. Hastaların Evrelerinin Paritelerine Göre Karşılaştırılması

Parite	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
0	6	5	9	1	21
1	4	1	4	1	10
2	9	0	12	7	28

3	6	3	15	2	26
4	4	3	8	4	19
≥ 5	12	6	16	8	42
Toplam	41	18	64	23	146
p	p>0.05				

Hastaların menapoz durumu göz önüne alınarak postmenapozal dönemde olup olmamasına göre değerlendirildiğinde postmenapozal dönemde olan ile olmayan grupta geriye kalan rezidü tümör çapı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.43). Rezeksiyon, hastaların yaşlarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında rezidü tümör çapı yönünden istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.44).

Tablo 4.43. Hastaların Postmenapozal Dönemde Olma Durumlarının Rezeksiyon İle Karşılaştırılması

Postmenapozal Dönemde Olma	Rezeksiyon		Toplam
	Optimal Rezeksiyon	Suboptimal rezeksiyon	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Hayır	50	17	67
Evet	42	37	79
Toplam	92	54	146
P	p<0.05		

Tablo 4.44. Hastaların Rezeksiyonlarının Yaş İle Karşılaştırılması

Yaş	Rezeksiyon		Toplam
	Optimal Rezeksiyon	Suboptimal rezeksiyon	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
< 20	3	0	3
20-34	13	2	15

35-44	15	9	24
45-54	31	16	47
55-64	17	11	28
65-74	11	10	21
≥ 75	2	6	8
Toplam	92	54	146
P	p>0.05		

Hastaların eşlik eden kronik hastalıklarına göre evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.45).

Tablo 4.45. Hastaların Evrelerinin Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumuna Göre Karşılaştırılması

Eşlik Eden Kronik Hastalık	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Yok	25	11	44	12	92
Sadece Diabetes Mellitus	3	2	4	3	12
Sadece Hipertansiyon	7	5	10	4	26
Diabetes Mellitus + Hipertansiyon	6	0	6	4	16
Toplam	41	18	64	23	146
p	p>0.05				

Hastaların preoperatif glukoz değerleri 100 mg/dL sınır kabul edilerek evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.46). Hastaların evrelerine göre preoperatif glukoz ortalamaları, evre I için 103.9 ± 35.4 mg/dL, evre II için 100.2 ± 11.7 mg/dL, evre III için 105.8 ± 18.9 mg/dL ve evre IV için 111.0 ± 25.4 mg/dL olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm

hastalar için ise preoperatif glukoz ortalaması 105.4 ± 24.9 olarak bulunmuştur (Tablo 4.47).

Tablo 4.46. Hastaların Evrelerinin Preoperatif Glukoz Değerleri İle Karşılaştırılması

Preoperatif Glukoz Değeri	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
100 mg/dL'den Küçük	19	10	28	7	64
100 mg/dL'den Büyük	22	8	36	16	82
Toplam	41	18	64	23	146
p	p>0.05				

Tablo 4.47. Hastaların preoperatif Glukoz Değeri Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Evre	Hasta Sayısı (n)	preoperatif glukoz ortalamarı	Standart Sapma	p
I	41	103,9	35,4	p>0.05
II	18	100,2	11,7	
III	64	105,8	18,9	
IV	23	111,0	25,4	
Toplam	146	105,4	24,9	

Hastaların şikayetleri göz önüne alınarak, evre dağılımı yapıp istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.48). Bu fark hastalar erken ve ileri evre olarak değerlendirildiğinde de devam etmektedir ($p<0.001$).

Tablo 4.48. Hastaların Evrelerinin Başyuru Şikayetlerine Göre Karşılaştırılması

Başvuru Şikayeti	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	
Rutin Muayene	3	0	1	0	4
Karın Şişliği	8	1	30	15	54
Karın Ağrısı	10	9	17	8	44
Kasık Ağrısı	7	5	12	0	24
Vaginal Kanama	10	3	4	0	17
Dizüri	3	0	0	0	3
Toplam	41	18	64	23	146
p	P<0.001				

Boyanma paterni değerlendirilmesinde sayılan 1.000 hücreden pozitif boyanan hücre sayıları dikkate alındı. ICAM için yapılan değerlendirilmede; 25-463 arasında hücrenin ICAM ile pozitif boyandığı gözlemlendi. Ortalama boyanan hücre sayısı 169.2 ± 100.4 hücre olarak tespit edildi. Evre I hastalar için ortalama boyanan hücre sayısı 98.2 ± 49.1 , evre II için 121.1 ± 64.8 , evre III için 222.2 ± 82.3 ve evre IV hastalar için 237.4 ± 114.7 olarak tespit edildi. Hastaların ICAM boyanma paterni göz önüne alınarak, evre dağılımı yapıp istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.49). VCAM için yapılan değerlendirilmede; 14-324 arasında hücrenin VCAM ile pozitif boyandığı gözlemlendi. Ortalama boyanan hücre sayısı 111.9 ± 68.5 hücre olarak tespit edildi. Evre I hastalar için ortalama boyanan hücre sayısı 66.9 ± 49.9 , evre II için 103.1 ± 55.3 , evre III için 114.6 ± 48.9 ve evre IV hastalar için 163.2 ± 82.0 olarak tespit edildi. Hastaların VCAM boyanma paterni göz önüne alınarak, evre dağılımı yapıp istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.50).

Tablo 4.49. Hastaların ICAM Boyanma Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Evre	Hasta Sayısı (n)	ICAM Boyanan Hücre Ortalaması	Standart Sapma	p
I	16	98,2	49,1	P<0.001
II	16	121,1	64,8	
III	16	222,2	82,3	
IV	16	237,4	114,7	
Toplam	64	169,7	100,4	

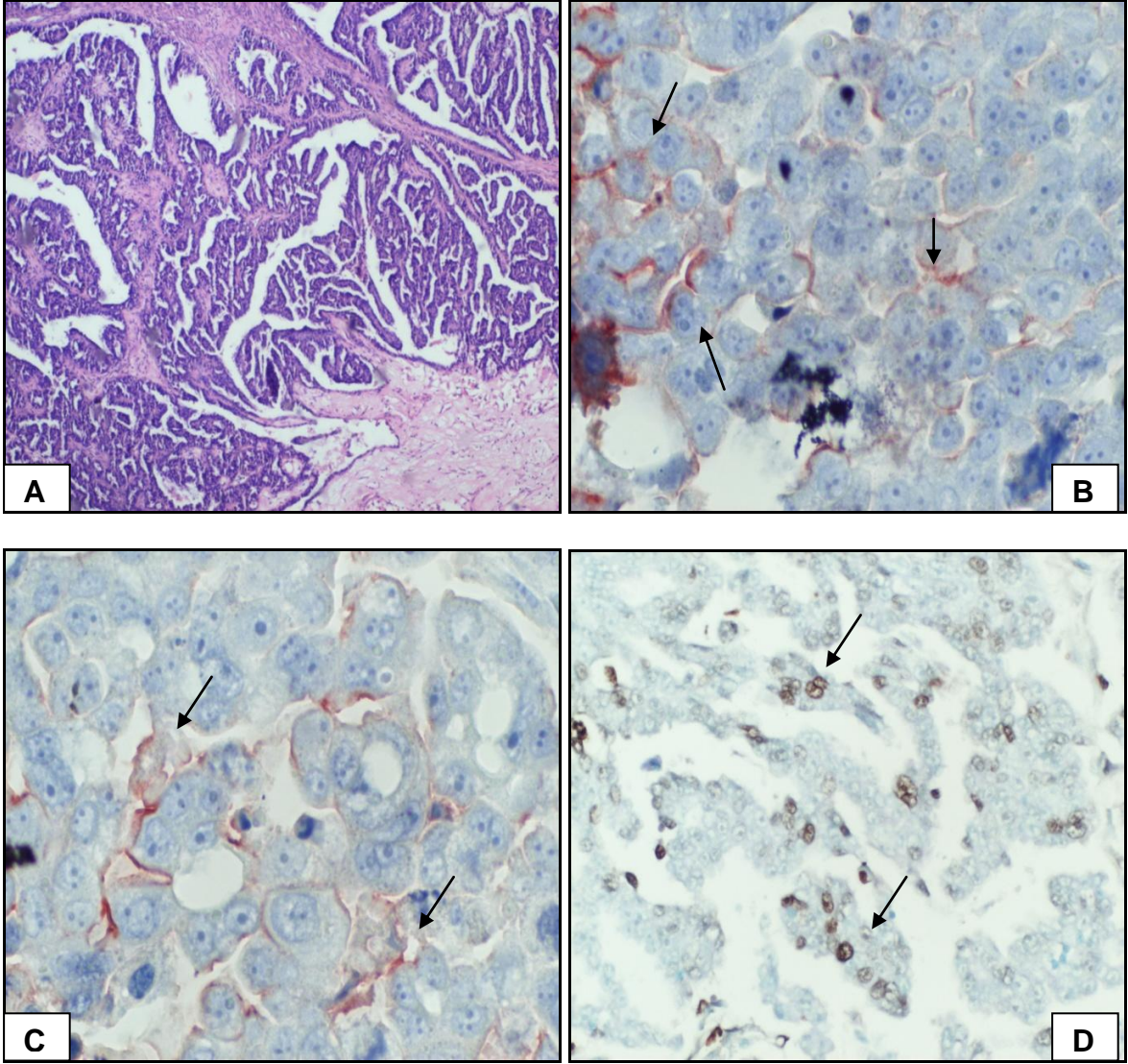
Tablo 4.50. Hastaların VCAM Boyanma Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

Evre	Hasta Sayısı (n)	VCAM Boyanan Hücre Ortalaması	Standart Sapma	p
I	16	66,9	49,9	P<0.001
II	16	103,1	55,3	
III	16	114,6	48,9	
IV	16	163,2	82,0	
Toplam	64	111,9	68,5	

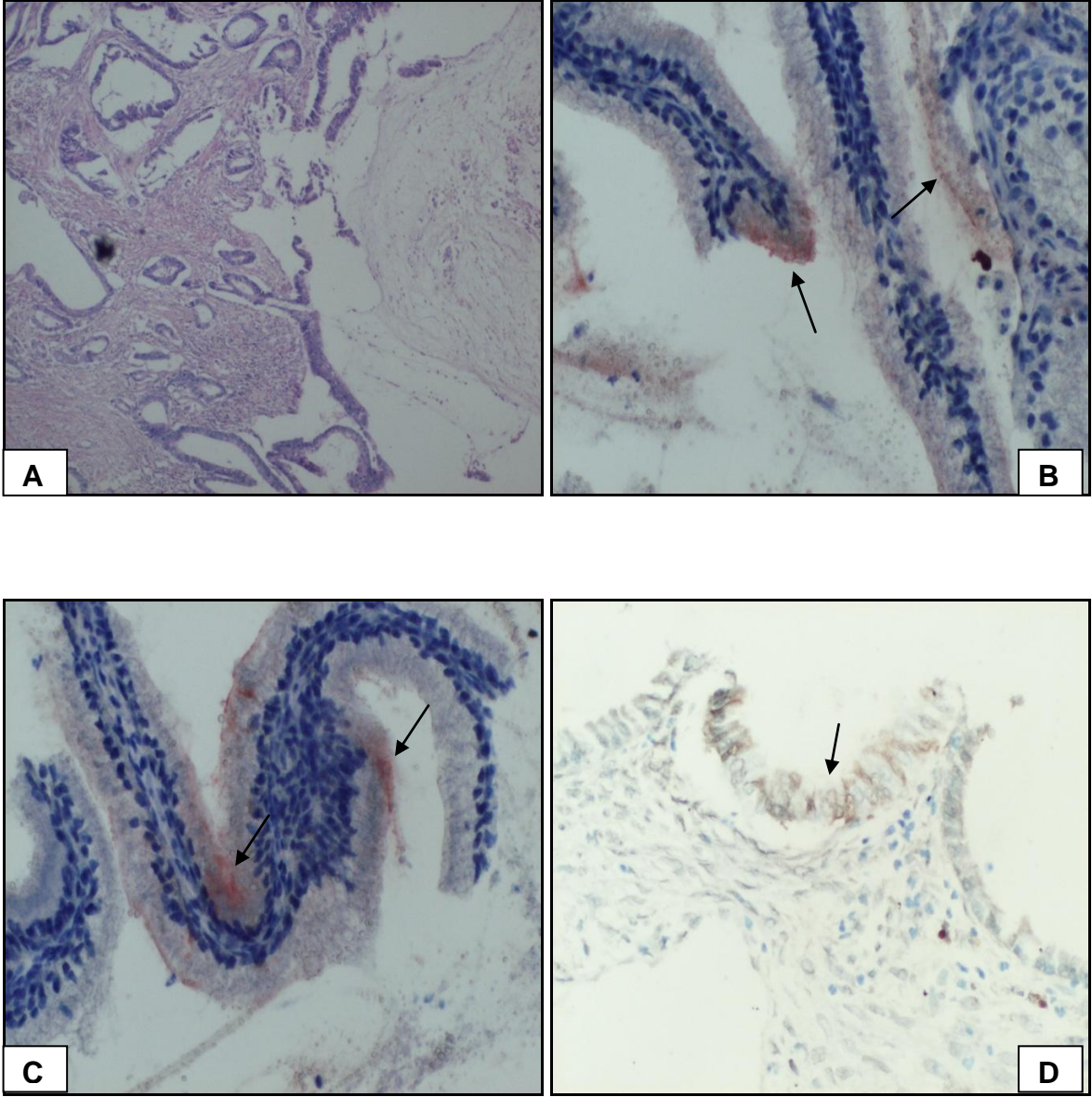
Apoptozis için yapılan değerlendirilmede; 12-258 arasında hücrenin Apoptozis ile pozitif boyandığı gözlemlendi. Ortalama boyanan hücre sayısı 83.0 ± 60.6 hücre olarak tespit edildi. Evre I hastalar için ortalama boyanan hücre sayısı 44.9 ± 30.6 , evre II için 57.7 ± 35.1 , evre III için 102.2 ± 63.9 ve evre IV hastalar için 127.1 ± 66.8 olarak tespit edildi. Hastaların apoptotik boyanma paterni göz önüne alınarak, evre dağılımı yapıp istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.51).

Tablo 4.51. Hastaların Apoptozis Boyanma Ortalamalarının Evrelere Göre Karşılaştırılması

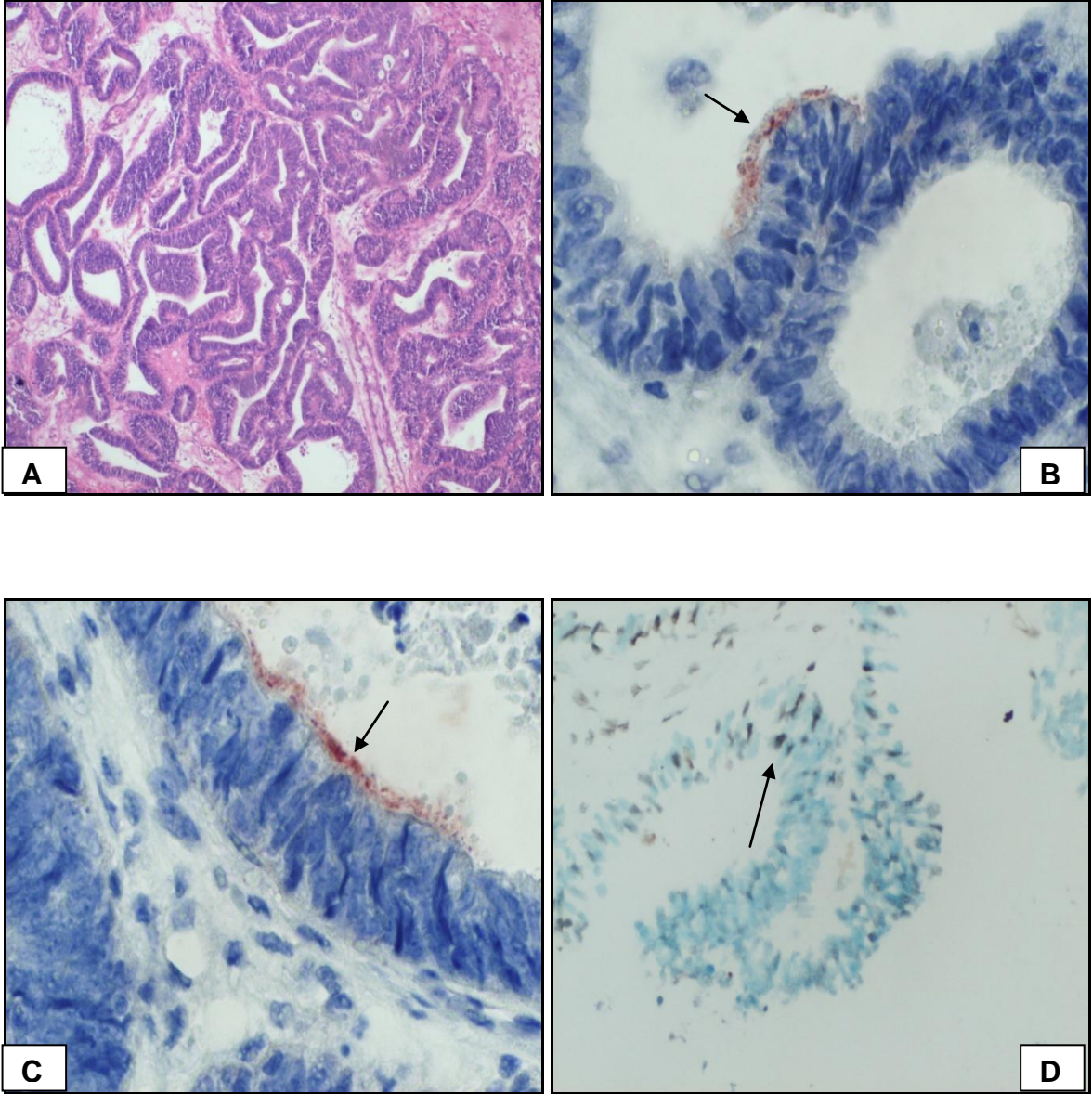
Evre	Hasta Sayısı (n)	Apoptozis Boyanan Hücre Ortalaması	Standart Sapma	p
I	16	44,9	30,6	P<0.001
II	16	57,7	35,1	
III	16	102,2	63,9	
IV	16	127,1	66,8	
Toplam	64	83,0	60,6	



Resim 1: Resimlerde overin seröz karsinomuna ait resimler görülmektedir. **A:** Hematoksilen-Eozin x40, **B:** İmmunhistokimyasal CD54 (ICAM) boyaması (x400), **C:** : İmmunhistokimyasal CD 106 (VCAM) boyaması (x400), **D:** Apoptozis boyama (TUNEL Metodu ile x200)



Resim 2: Resimlerde overin müsinöz karsinomuna ait resimler görülmektedir. **A:** Hematoksilen-Eozin x40, **B:** İmmunhistokimyasal CD54 (ICAM) boyaması (x200), **C:** : İmmunhistokimyasal CD 106 (VCAM) boyaması (x200), **D:** Apoptozis boyama (TUNEL Metodu ile x200)



Resim 3: Resimlerde overin endometrioid karsinomuna ait resimler görülmektedir. **A:** Hematoksilen-Eozin x40, **B:** İmmunhistokimyasal CD54 (ICAM) boyaması (x200), **C:** : İmmunhistokimyasal CD 106 (VCAM) boyaması (x200), **D:** Apoptozis boyama (TUNEL Metodu ile x200)

5. TARTIŞMA

Jinekolojik kanserler içinde over kanserleri en öldürücü olan kanserlerdendir. Non spesifik semptomlarının olması, bu semptomlarının başka patolojilerde de görülebilen semptomlar olması, ileri evrede tanı konması ve genellikle peri ve post menopozal dönemde görülmeleri nedeni ile halen önem arzetmektedirler (74).

Over kanserleri insidansının pik yaptığı dönemin 65-75 yaşları arasında olduğu vurgulanmıştır (7). Yapılan çalışmalarda over kanserli olguların yaklaşık %58.5-85'inin 50 yaş ve üzerinde olduğu vurgulanmıştır (75,76,77,78,79). Ayrıca 45 yaşına göre değerlendirme yapan çalışmalarda da %58.8-84.9'unun 45 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür (80,81,82,83). Kliniğimizde opere edilen vakalarda tanı yaşı 15-83 arasında olup ortalama tanı yaşı 51.8 ± 14.4 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların yaşlara göre dağılımında 45-54 yaş arası grup 47 hasta (%32.3) ile birinci sırada yer almaktadır. Hastalar 50 yaşına göre değerlendirildiğinde 85 hasta (%58,3) 50 yaş ve üzerinde tespit edilmiştir. Hastalar 45 yaşına göre değerlendirildiğinde 104 hasta (%71.2) 45 yaşından büyük olup hastaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Vakaların en sık görüldüğü yaş grubunun ve ortalama tanı yaşının ülkemizde yapılan çalışmalarla (78,79,81) benzer olmasına karşılık literatürde (84,85,86,87,88) bildirilen yaş grubundan daha genç olması, toplumsal farklılık veya genç yaş grubunun nüfus içindeki oransal farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak kliniğimizde opere edilen hastaların yaş bakımından birçok demografik özellikleri diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Over kanserinin etyolojisi halen tam netlik kazanmamakla beraber birçok faktörden bahsedilmektedir. Hormonal ve reproduktif faktörlerin de önemleri vurgulanmaktadır (89). Literatür taranıp parite ile over kanserleri arasındaki ilişki incelendiğinde artan parite ile azalan over kanseri riski dikkati çekmektedir (90). Gebelik, laktasyon ve oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi Fathalla'nın teorisi ile açıklanabilir

(15). Gebelik sırasında artan progesteronun apoptozisi indüklediği ve over epitelindeki değişici epitelin klirensini arttırdığı (91), 3 veya daha fazla gebeliğin riski azaltabileceği (92) ve her bir gebeliğin over kanseri riskini %10 azalttığı belirtilmektedir (23). Fakat Edirne ve ark. (81) parite ile over kanseri arasında ilişki olmadığını bildirmektedir. Bu çalışmada hastalar parite sayılarına göre gruplandırıldığında ortalama parite sayıları 3.4 ± 2.6 olarak bulunmuştur. Hiç doğum yapmamış olgulara %14.4 oranında rastlanmış, 1 doğum yapana %6.8 oranında, 2 doğum yapana %19.2 oranında, 3 doğum yapana %17.8 oranında, 4 doğum yapana %13.0 oranında, 5 veya fazla doğum yapanlara ise en sık rastlanmış olup oranın %28.8 olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular bazı literatür bilgileri (83,85,89,93,94) ile benzerlik göstermemekle beraber ülkemizde yapılmış olan çalışmalar (81,82) ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada da artan parite ile over kanseri dağılımında azalma gözlenmemiştir.

Over kanserleri genellikle asemptomatiktir. Gelişen semptomlar ise çoğu zaman spesifik olmayıp yüzeyseldir (38). Erken evre kanserler genellikle asemptomatik olup spesifik semptomlar ileri evrelerde ortaya çıkmaktadır. Literatür tarandığında asemptomatik hastaların %6-16 arasında olduğu belirtilmektedir (77,88,95,96,97). Asemptomatik hastalara erken evre over kanserlerinde, ileri evrelerden daha sık rastlandığı belirtilmektedir (95,98,99,100,101). Yapılan birçok çalışmada karında dolgunluk/şişlik/basınç hissi, karın ağrısı ve vajinal kanamanın en sık rastlanan semptomlardan olduğu belirtilmektedir (88,95,96,99,100). Olson ve ark. (96) karında dolgunluk, şişlik ve basınç hissini birinci şikayet olarak (%71) vurgulamış, ikinci sık şikayetin ise karın ağrısı olarak gözlendiğini (%52) belirtilmiştir. Vine ve ark. (95) karın ağrısını (%64), karında dolgunluk hissini (%62) ve karında distansiyonu (%59) ile en sık semptomlar olarak belirtmektedir. Yapılan bu çalışmada hastaların şikayetleri arasında karın şişliği %37.0 ile birinci sırayı almış, bunu %30.2 ile karın ağrısı izlemiştir. Kasık

ağrısı %16.4, vaginal kanama %11.6, dizüri %2.1 ve %2.7 asemptomatik olup yapılan rutin jinekolojik muayenede adneksial kitle tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki en sık rastlanan karın şişliği ve karın ağrısı şikayetleri %67.2 oranında gözlenmiş olup, bunlar sıklıkla nonspesifik olarak değerlendirilmiştir. Rutin kontrollerde saptanan vakaların azlığı, toplum genelinde şikayeti olmadan doktora başvurmama alışkanlığı veya şikayetlerin nonspesifik olması nedeni ile başka bir duruma bağlanıp kendiliğinden geçmesini beklemek ile açıklanabilir. Asemptomatik vaka sayısının az olmasına karşın literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da asemptomatik hastalara erken evre hastalarda (3 hasta %5.1), ileri evre hastalardan (1 hasta %1.2) daha sık rastlanmıştır. Bu çalışmadaki semptomların görülme sıklığının literatürdeki bulgulardan farklı olması; çalışmaya dahil edilen hastaların sadece en sık şikayetinin ele alınmış olmasına bağlanmıştır.

Köken aldıkları over dokuları farklı olduğundan patolojik sınıflaması geniş bir spektrum oluşturmaktadır. Büyük bir çoğunluğu çölemik epitel veya mesothelium'dan kaynaklanan epitelyal over tümörleri oluşturur (29). Hastaların histopatolojilerine göre dağılımına bakıldığında literatürde epitelyal over tümörlerine en sık rastlanmakta olup sıklığı yaklaşık %77-94 arasında belirtilmiştir (15,78,80,81,88). Holschneider ve ark. (15) epitelyal tümörlerini %90, seks-kord stromal tümörlerini %6, germ hücreli tümörlerini %3 olarak bildirir iken Edirne ve ark. (81)'nın serisinde epitelyal tümörleri %77.4, seks-kord stromal tümörler %11.3, germ hücreli tümörler %7.5 ve metastatik tümörler ise %3.8 olarak bildirilmiştir. Moolthiya ve ark. (80)'nın yaptığı çalışmada ilk sırada %35.1 ile seröz tip, ikinci sırada %17.6 ile metatstatik tümörler, üçüncü sırada % 13.5 ile endometroid tip ve dördüncü sırada %10.8 ile müsinöz ve clear cell gelmektedir. Lurie ve ark. (88)'nin yaptığı çalışmada ilk sırada %53 ile seröz tip, ikinci sırada %18 ile endometroid tip, üçüncü sırada %13 ile clear cell ve dördüncü sırada %11 ile müsinöz tip bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar epitelyal over tümörlerinde en sık seröz over kanserinin

görüldüğünü bildirmekte olup oranı %42-78 olarak belirtilmektedir (81,89,94,102,103). Epitelyal over kanserlerine bakıldığında; Edirne (81), Clark (87) ve Gates (103) ikinci sırada endometroid ve üçüncü sırada müsinöz tümörleri, Zhang ve ark. (89)'ı ikinci sırada (%14.2) undifferansiye ve üçüncü sırada (%13.8) müsinöz, Li ve ark. (102)'ı ikinci sırada (%6.5) clear cell ve üçüncü sırada (%6.0) endometroid tipi, Katsube ve ark. (104)'ı ikinci sırada müsinöz tip ve üçüncü sırada endometrioid tipi bildirmektedirler. Bu çalışmadaki olgularda %79.7 epitelyal over tümörü, %7.6 Sex-Kord Stromal tümör, %5.1 Germ hücreli tümör ve %7.6 metastatik over tümörü tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak en sık epitelyal tümörler tespit edilmiştir. İkinci sıklıkta Sex-Kord Stromal tümör ve metastatik over tümörü bulunmakta olup bu da literatürle uyumlu kabul edilebilir. Fakat bu çalışmada Edirne (81) ve Holschneider (15)'den farklı olarak metastatik over tümörlerine germ hücreli tümörlerden daha sık rastlanmıştır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde bu çalışmada ilk sırada %57.0 ile seröz tip, ikinci sırada %12.7 ile müsinöz tip, üçüncü sırada %7.6 ile metastatik tümörler ve dördüncü sırada %6.3 ile granüloza hücreli tümörler yer almaktadır. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak epitelyal tümörler içinde en sık (%71.4) seröz over kanseri tespit edilmiş iken literatürden (81,87,89,102,103) farklı olarak yapılan bu çalışmada ikinci sırayı (%15.9) müsinöz tip ve üçüncü sırayı (%4.8) brenner tip oluşturmaktadır. Ayrıca Katsube ve ark. (104)'ının yaptığı çalışmadan da farklı olarak bu çalışmada brenner tümör üçüncü sırada tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; benzer şekilde bu çalışmada da en sık epitelyal over kanseri ve seröz kanserler tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki hasta sayısı ve vaka dağılımı göz önüne alındığında sonuçlar literatür ile uyumludur şeklinde yorumlanabilir.

Over kanserleri genellikle asemptomatik olup semptomların çoğunun nonspesifik olmasından dolayı genellikle ileri evrede tespit edilmektedirler (38). Yapılan çalışmalarda hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde evre I, II, III, IV hastalar sırasıyla %8-24, %5-

37, %23-65 ve %5-30 oranında saptanmıştır (81,84,86). Evreleri erken evre (evre I ve II) ve ileri evre (III ve IV) olarak değerlendiren çalışmalarda oran sırasıyla %23-53 ve %47-76 olarak bildirilmiştir (87,88,96,100). Yapılan bazı çalışmalar sadece epitelyal over kanserlerini değerlendirmiş olup evrelerine göre değerlendirildiğinde evre I, II III ve IV hastalar sırasıyla %17-30, %7-10, %46-52 ve %10-24 oranında saptanmıştır (87,105,106,107). Epitelyal over kanserlerini erken ve ileri evre olarak değerlendiren çalışmalarda oran sırasıyla %21-33 ve %67-78 olarak bildirilmektedir (95,101,102,108,109). Bu çalışmada evrelere bakıldığında %28.1 evre I, %12.3 evre II, %43.8 evre III ve %15.8 evre IV olarak tespit edilmiş, hastalar erken ve ileri olarak ele alındığında oran literatürle uyumlu olup sırasıyla %40.4 ve %59.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada epitelyal over kanserlerinde de evre literatürle uyumlu olup sırasıyla %23, %12.7, %46.0 ve %18.3 olarak bulunmuştur. Genel olarak olgular değerlendirildiğinde vakalarımız literatürle uyumludur. Vakalarımızda literatürle benzer şekilde, ileri evre olguların çoğunluğu oluşturduğu gözlenmektedir. Bu durum şikayetlerin nonspesifik olması ve bu sebeple hastalığın belirti verdiği dönemde, yaygın hale geldiği görüşü ile desteklenmektedir.

Literatürde rezidüel tümör çapının önemi vurgulanmaktadır. Rezidüel tümör volümünün prognostik faktör olduğu ve sürvi ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir (110,111,112). Artan rezidü ile azalan surviden söz edilmektedir (106,107,113,114,115). En sık görülen over kanserlerinin epitelyal olması nedeni ile bu konuda yapılan birçok çalışma epitelyal over kanserlerini içermektedir. Operasyonlar değerlendirildiğinde 1 cm'in altında rezidü tümörü olan vakaların oranı %33 ile %87 arasında değişmektedir (86,102,108,116). Yapılmış bazı çalışmalar sadece ileri evre epitelyal kanserlerde rezidü tümör oranlarını değerlendirmiş olup ileri evre epitelyal kanserlerde 1 cm'in altında rezidü tümörü olan vakaların oranı %25 ile %52 arasında değişmektedir (114,117,118,119,120).

Ayrıca farklı olarak Ferrero ve ark. (115)'ı 2 cm sınır kabul etmiş ve 2 cm'in altında rezidü tümörü olan vakaların oranını %45 olarak bildirmiştir. Hastalar maksimum rezidü tümör çapına göre değerlendirildiğinde kliniğimizde opere edilen vakalarda 1 cm.'nin altında rezidü tümör %63.0 olgu ve 1 cm.'nin üzerinde tümörü kalan %37.0 olgu gözlenmiştir. Yalnızca epitelyal over kanserleri değerlendirildiğinde; 1 cm.'nin altında rezidü tümör %59.5 olgu ve 1 cm.'nin üzerinde tümörü kalan %40.5 olgu gözlenmiştir. Bu çalışmada benzer olarak ileri evre epitelyal kanserler ele alındığında; 1 cm.'nin altında rezidü tümör 30 (%37.0) olgu ve 1 cm.'nin üzerinde tümörü kalan 51 (%63.0) olgu gözlenmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Over kanserlerinin üçte birinden fazlasının 65 yaşın üzerinde geliştiği belirtilmektedir (121). Reis ve ark. (79) yaşın over kanseri için bir risk faktörü olduğunu bildirmektedir. Literatürde hasta yaş dağılımı ile evreleri karşılaştırıldığında 65 yaş altı grupta istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha düşük hastalık evresi gözlenmiştir (122). Bu hastalığın yakalandığında yaygınlığının artmış olması ve yaşlılardaki biyolojik yanıt gibi sebeplerle açıklanmaya çalışılmıştır. Literatürde yaşın prognostik önemini araştırmaya yönelik çalışmalarda; yaşın prognostik bir faktör olduğunu belirten çalışmaların (87,106,113,114,123) aksine Massi ve ark. (124) yaşın yaşam süresi üzerinde prognostik etki göstermediğini, Bozas ve ark. (125) sağ kalım sürelerinde genç yaşın bağımsız bir prognostik faktör olmadığını vurgulamışlardır. Yapılan bu çalışmada hastaların yaşlarına göre operasyon sonrası evreleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Evrelere göre yaş ortalamaları evre I için 47.8 ± 16.2 yıl, evre II için 52.6 ± 14.0 yıl, evre III için 50.5 ± 12.9 yıl ve evre IV için 62.2 ± 14.5 yıl olarak bulunmuş olup evre ile yaş arasında istatistiki olarak fark olmamasına karşın dikkat edilir ise evre I ve evre IV hastaların yaş ortalaması arasında fark olduğu gözlemlenecektir. Daha geniş popülasyon ile yapılacak olan çalışmalarda bu farkın ortaya çıkması muhtemeldir. Hastalar

45 yaş sınır alınarak evre dağılımı yapıldığında iki grup arasında istatistiki yönden anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.01$). 65 yaş sınır alındığında; Markman ve ark. (122)'nin çalışmasına benzer olarak 65 yaş altı grupta erken evre hastalığa daha sık rastlanır iken farklı olarak olguların yaklaşık %20'sinin 65 yaş üzerinde olduğu bulunmuştur.

Gebeliğin over kanserine karşı koruyucu mekanizması tam olarak aydınlatılmış olmasa da, gebeliğin over kanseri üzerindeki koruyucu etkisinden bahsedilmekte ve prognostik önemi olduğu belirtilmiştir (90,114,126). Literatürdeki çalışmalar paritenin over kanserinden koruyucu etkiye sahip olduğunu belirtmektedir (85,89,94,127). Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmesinin nedeninin doğurganlıktaki azalma nedeni ile olabileceği belirtilmektedir (81). Robbins ve ark. (93) paritenin surviyi uzatmadığını bildirmektedir. Moorman ve ark. (127) premenapozal dönemde paritenin artması ile over kanserinin azaldığını, bunun postmenapozal hastalar için geçerli olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada hastalarımızın graviditeleri ve pariteleri ile hastalık evreleri karşılaştırılmış ve evre ile aralarında istatistiki yönden anlamlı bir ilişkiye rastlanamamıştır ($p>0.05$). Bu çalışmada premenapozal veya postmenapozal hastalarda parite ile evre arasında ilişki saptanamamıştır. Bunun nedeni vaka serilerinin azlığı veya genel popülasyon ile karşılaştırma yapılmaması olabilir. Bu nedenle daha geniş vaka serilerine ihtiyaç olduğu da muhakkaktır. Ayrıca konu ile ilgili değerlendirmeler her toplum için ayrı yapılmalı, o toplum için over kanseri görülme insidansı, evreleri ve doğurganlık özellikleri karşılaştırıldığında bilgilerin daha doğru yorumlanacağı kanaatindeyiz.

Literatürde erken ve geç evredeki hastaların şikayetlerini karşılaştıran çalışmalarda, şikayetler ve hastalığın evresi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (95,96). Şikayetlerin nonspesifik olması ve tümörün farklı davranış özelliklerinde de hastada aynı şikayetler yaratması bu durumu açıklayabilir. Lurie ve ark. (83)'nin yaptığı çalışmada lokalize evrede en sık semptomun karın ağrısı olduğu ve endometroid tipin en

sık semptomu vajinal kanama olarak belirtilmektedir. Yapılan bu çalışmada farklı olarak hastaların şikayetleri göz önüne alınarak, evre dağılımı yapıp istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.01$). Bu fark hastalar erken ve ileri evre olarak değerlendirildiğinde de devam etmektedir ($p<0.01$). Bu farklılık gruptaki olguların sayısının azlığı veya daha öncede belirtildiği gibi çalışmada semptom olarak sadece en sık şikayetinin alınmış olması olabilir. Ayrıca bu çalışmada Lurie ve ark.(83)'ının çalışmasına benzer olarak hem erken evrede en sık semptom 19 (%32.2) olguda karın ağrısı olmuş, hem de endometroid tip kanser tespit edilen 4 hastadan 3 tanesinde (%75) başvuru semptomu vajinal kanama olarak tespit edilmiştir.

Over kanserli hastalarda evre dışında assit hacminin de prognostik faktör (48,87,114) olduğu ve prognozu kötü yönde etkilediği belirtilmektedir (30). Yapılmış çalışmalarda assit tespit edilme oranı %65-85 (84,87,114,115). Baek ve ark. (128) ileri evre epitelyal over kanserli hastalarda assit için sınırı 1000 ml olarak ele aldığı çalışmasında 123 hastada (%45.2) assitin 1000 ml'nin altında olduğunu bildirmiştir. Arist ve ark. (120) ileri evre kanserlerde assitin suboptimal rezeksiyon için prognostik faktör olduğunu bildirmiştir. Ferrero ve ark. (115) assitin olmayışını tedaviye daha iyi cevabı sağladığını bildirmiştir. Bu çalışmada 57 hastada (%39.0) yaygın (> 1000 cc) assit tespit edilir iken 29 hastada (%19.9) hastada hiç assit tespit edilmedi. Hastaların evreleri assit mayii miktarı ile karşılaştırılınca anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.001$). Evre I hastalardan 23 hastada (%56.1) assit mayii tespit edilmez iken 2 hastada (%4.9) yaygın assit tespit edildi. Evre IV hastalardan assit mayiinin olmadığı hiçbir hasta yok iken 21 hastada (%91.3) yaygın assit tespit edildi. Assit mayii, rezeksiyon ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0.001$). Optimal rezeksiyon yapılan hastalardan 29 hastada (%31.5) assit yok iken 15 hastada (%16.3) yaygın assit mevcuttu. Suboptimal rezeksiyon yapılan hastalardan assitin olmadığı hiçbir hasta yokken

42 hastada (%77.8) yaygın assit tespit edildi. Erken evre kanserlerde assit daha az görülür iken ileri erken evrelerde assit mayii artmaktadır. Bu veriler ışığında ileri evrelerde artmış olan tümör yüküne sekonder assitin arttığı, buna bağlı optimal rezeksiyon şansının azaldığı sonucu çıkarılabilir.

Yaşın over kanserinde önemli bir prognostik faktör olduğu, yaşlı hastalarda daha büyük rezidü tümör çapı kaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (113,129). Bu çalışmalarda geriatric grupta agresif cerrahi uygulanmasının zor olmasından dolayı rezidü tümör çaplarının yüksek bulunabileceği vurgulanmıştır. Tzuman ve ark. (130) menapozun over kanseri progresyonunu arttırabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmada ise tüm yaş grupları değerlendirildiğinde rezeksiyon, hastaların yaşlarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında rezidü tümör çapı yönünden istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak yaş sınırı 65 olarak ele alındığında; yaş ile rezeksiyon arasında anlamlı ilişki ortaya çıkmaya başlamaktadır. Cut-off değer 65 yaş olarak alındığında; 65 yaş altında 79 hastada (%67.5), 65 yaş üstünde 13 hastada (%44.8) optimal rezeksiyon yapılmıştır. Hastaların menapoz durumu göz önüne alınarak menapozda olup olmamasına göre değerlendirildiğinde menapozal olan ile olmayan grupta geriye kalan rezidü tümör çapı yönünden istatistiksel olarak az da olsa farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Premenapozal hastalardan 50 hastada (%74.6) optimal rezeksiyon yapılmış iken postmenapozal dönemde olan hastalardan 42 hastada (%53.2) halen optimal rezeksiyon yapılabilmektedir. Bu veriler ışığında; yaş ile rezidü arasında ilişki yokken geriatric grupta optimal rezeksiyon şansı azalmakta, premenapozal hastalarda optimal rezeksiyon ihtimali daha fazla iken postmenapozal dönemde olan hastalar aynı ihtimalden bahsetmek zor olacaktır. Bunun nedenlerinden biri de; premenapozal hastaların yaş olarak daha genç olmasına bağlı erken evre tespit edilme ihtimalinin yüksek olması olabilir.

Kanserli hastalarda trombositozun, morbidite ve mortaliteye neden olan, hücre invazyonu ve metastazlara neden olduğu bildirilmiştir (131). Aktive olmuş plateletler ve bunların birbirleriyle iletişimine yardımcı olan çeşitli interlökinlerin tümör anjiogenezisi ile sonuçlanan süreçte rol aldığı düşünülmektedir (132). Nash ve ark. (133), trombosit sayısının artışı ile malign hastalıklarda metastaz oranında artma olduğunu belirtmiştir. Literatürde trombositozun daha ileri evre ile ilişkisine değinilmektedir (102,134,135,136). Menczer (134) ve Soonthornthum (135) trombositozu olan hastalarda prognozun kötü olduğunu bildirmekte iken farklı olarak Zeimet (136) trombositozisin prognostik faktör olmadığını belirtmiştir. Epitelyal over kanserlerini değerlendiren çalışmalarda %22.4-38 oranında trombositoz tespit edilmiş olup trombositozu olan hastaların daha yüksek Ca-125 değeri ve daha yüksek hacimli assit düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir (102,135,136). Soonthornthum ve ark. (135), trombositozun ileri evre hastalarda %56.7 olduğunu bildirmektedir. Menczer ve ark. (134) survinin daha az olduğunu, fakat trombositozun yaş ve rezidü ile ilişkili olmadığını tespit etmiştir. Li ve ark. (102) trombositozda daha sık lenf nodu metastazı olduğunu fakat trombositozun yaş ve Hb değeri ile ilişkili olmadığını belirtmektedir. Farklı olarak Zeimet ve ark. (136) trombositozun anemi ve ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Yapılan bu çalışmada ise trombositoz oranı %38.4, epitelyal over kanserlerinde trombositoz oranı %42.1 olup ortalama platelet değeri $380.383 \pm 141.456/L$ olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar literatürle uyumlu olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmada da literatürle (102,135,136) uyumlu olarak trombositozu olan hastaların daha ileri evre, daha yüksek Ca-125 ve daha yüksek hacimli assit düzeylerine sahip oldukları belirlenmiştir. Bu anlamlı ilişki trombosit-anjiogenezis ilişkisinden ve trombositozun neden olduğu metastazlara bağlı olarak artan tümör yüküne bağlı Ca-125 değerinin artmasından kaynaklanıyor olabilir. Menczer ve ark. (134)'nın çalışmasıyla uyumlu olarak bu çalışmada da yaş-trombositoz dağılımı arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış iken farklı olarak hastaların operasyon sonrası maksimum rezidü tümör çapları ile preoperatif trombosit değerleri karşılaştırmalı olarak incelendiğinde istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Bu ilişki trombositozun neden olduğu invazyon ve metastazlara bağlı optimal sitoredüksiyon şansının azalmasına bağlı olabilir. Yapılan bu çalışmada Li ve ark. (102)'nin çalışmasıyla benzer olarak lenf nodu tutulumu ile trombositoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Bu ilişki trombositozun metastaza neden olmasına bağlı olabilir.

Literatürde epitelyal over kanserlerinde (137,138) anemi oranı %25.9-30, ileri evre epitelyal kanserlerde (115) bu oran %43 olarak bildirilmiştir. Obermair ve ark. (137) epitelyal over kanserlerinde evre I ve II olan hastalar için hemoglobin düzeylerinin prognostik faktör olduğunu ancak ileri evrede anlamlı bir ilişkiye rastlanmadığını, Maccio ve ark (138) anemi şiddetinin kanserin agresifliği ile ilişkili olduğunu ve Ferrero ve ark. (115) Hb değerinin prognostik önemini vurgulamış ve tedaviye cevabı etkileyen faktörler arasında yer aldığını bildirmişlerdir. Ayrıca Ferrero ve ark. (115) anemi ve hipoksinin angiogenezi indüklediğini ve bunun da tümör büyümesi açısından kritik önem taşıdığını vurgulamaktadır. Yapılan bu çalışmada evre-anemi dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Hastaların evrelerine göre Hb ortalamaları, evre I için 12.4 ± 1.2 g/dl, evre II için 12.8 ± 1.0 g/dl, evre III için 12.1 ± 1.3 g/dl ve evre IV için 11.8 ± 1.2 g/dl olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Yapılan bu çalışmanın bulguları literatürü desteklememektedir. Sadece epitelyal over kanserler değerlendirildiğinde de bu çalışma literatürdeki bulguları desteklememektedir. Ancak dikkat edildiğinde erken evre over kanserlerinde 41 (%70) olguda aneminin olmadığı, bunun da Obermair ve ark. (137)'nin çalışmasıyla uyumlu olabileceği kanaatine varılmıştır. Hemoglobin değeri 12gr/dl sınır olarak alındığında literatürden (137,138) farklı olarak 59 hastada (%40.4) anemi tespit edilmiştir. Bu farklılık hastaların beslenme

alışkanlıklarından kaynaklanabilir. Yine de vaka sayılarının az olması bunun diğer nedenlerinden biri olabilir. Daha geniş serilere ihtiyaç olduğu muhakkaktır.

Ca-125 periton, plevra ve perikard gibi çöломik epitelin mezotelial hücreleri ve müllerian epitel kaynaklı bir antijendir. Normal over dokusundan ekprese olmamasına karşın, overin kist, metaplazi ve kanserlerinde Ca-125 antijeni tespit edilmektedir (139). Over dışına taşmış olan epitelyal over kanserlerinde genellikle yüksektir. Fakat Ca-125 değerini arttıran başka durumlar da mevcuttur. Moss ve ark. (140) anormal Ca-125 değerine sahip olan hastaların %20'sinde over kanseri tespit etmişlerdir. Bast ve ark. (141) over kanserli hastalarda ilk defa Ca-125'i tanımlamışlar ve o zamandan sonra Ca-125'in prognostik değerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Clark ve ark. (87) Ca-125 değerinin prognostik faktör olmadığını belirtmektedir. Schutter ve ark. (142) Ca-125'in over kanseri için sensitivitesinin diğer markerlere göre daha yüksek olduğunu belirtmektedir. Moss ve ark. (140) over kanseri olan hastaların %11.4'de normal Ca-125 tespit etmişlerdir. Evre I over kanserlerin yarısında Ca-125 değerinin normal olduğunu bildirilmektedir (143,144). İleri evre epitelyal kanserlerini içeren çalışmalarda %3-10 oranında normal Ca-125 değeri tespit edilmiştir (108,119,128,144,145). Osman ve ark. (107) epitelyal over kanserlerinde %36.8 hastada Ca-125 değerinin 500 U/ml'den yüksek olduğunu bildirmiştir. İleri evre epitelyal kanserleri içeren çalışmalarda hastaların %49-55'inde Ca-125 değerinin 500 U/ml'den yüksek olduğu bildirmiştir (118,119). Literatürde epitelyal over kanserlerinde yapılan çalışmalarda Ca-125 değerinin optimal rezeksiyonu belirlemede yeterli olmadığını bildiren çalışmalar (108,146,147,148) mevcut iken bunun tersini savunan çalışmalar da (118,119,149) mevcuttur. Saygılı ve ark. (118) optimal rezeksiyon için Ca-125 değerini 500 U/ml olarak bildirirken, 500 U/ml'nin üstünde Ca-125 değerinin suboptimal rezeksiyon ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (119,147). Farklı olarak Berek ve ark. (150) bu sınırın 1000-2000 U/ml olabileceğini bildirmektedir. Literatürde;

Ca-125'in suboptimal rezeksiyon yapılan hastalarda daha yüksek olduğu (146), suboptimal rezeksiyon ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (151). Ca-125 için 500 U/ml sınır alındığında; ileri evre epitelyal over kanserlerinde bu değerin altındaki hastalarda optimal rezeksiyon %73-77 ve üstündeki değerlerde %22-27 optimal rezeksiyon yapıldığı bildirilmiştir (118,119). Modarres-Gilani ve ark. (108) Ca-125 için sınırı 450 U/ml olarak ele aldığı çalışmasında bu değerin altındaki hastalarda %86 ve üstündeki değerlerde %52 optimal rezeksiyon yapıldığını, ileri evrede sırasıyla %78.1 ve %50 optimal rezeksiyon yapıldığını bildirmiştir. Ayrıca Ca-125 değeri 1000 veya 1500 arasında olanlarda neoadjuvant kemoterapinin daha uygun olduğu belirtilmiş iken (118), farklı olarak Gerner ve ark. (145) 1500 U/ml'nin üstünde kemoterapinin uygun yaklaşım olabileceğini bildirmektedir. Literatürde Ca-125 ve evre arasında ilişkiyi savunan çalışmalar (152,153) mevcut iken olmadığını bildiren çalışmalar da (107) mevcuttur. Ivanov ve ark. (151) Ca-125 değerinin asit varlığı ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Mcbee ve ark. (121) postmenapozal hastalarda Ca-125'in over kanseri için değerini vurgulamaktadır. Grzybowski ve ark. (154) yaptıkları çalışmalarında postmenapozal grubun daha yüksek Ca-125 değerine sahip olmaları nedeni ile postmenapozal grupta Ca-125'in spesifisite ve sensitivitesinin daha yüksek olduğunu belirtmektedir. Yapılan bu çalışmada da Moss ve ark. (140)'nın çalışması ile uyumlu olarak over kanserlerinde 21 (%14.4) hastada ve epitelyal over kanserlerinde 13 (%10.3) hastada Ca-125 değeri normal olarak bulundu. Bu çalışmada literatürden (143,144) farklı evre I hastalarda 17 (%41.5) hastada ve evre I epitelyal over kanserlerinde 9 (%31.0) hastada Ca-125 değeri normal olarak bulundu. Bu durum vaka sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada da literatürle (108,119,128,144,145) benzer olarak ileri evre kanserlerde 2 (%2.3) hastada ve ileri evre epitelyal kanserlerde 2 (%2.5) hastada normal Ca-125 değeri tespit edildi. Bu çalışmada literatürden farklı olarak 62 hastada (%42.5), epitelyal kanserli 60 hastada (%47.6), ileri

evre kanserlerde 53 hastada (%60.9) ve ileri evre epitelyal kanserlerde 52 hastada (%64.2) Ca-125 değeri 500 U/ml'den yüksek bulundu. Yapılan bu çalışmada da preoperatif Ca-125 değerleri ile maksimum rezidü tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu alışmada Ca-125 için 500 U/ml sınır alındığı zaman; bu değerin altındaki hastalarda %80.3 ve üstündeki değerlerde %36.7 optimal rezeksiyon yapıldığını, ileri evrede ise sırasıyla %55.2 ve %26.9 optimal rezeksiyon yapıldığını gözlemledik. Optimal rezeksiyon yapılan hastalardan 53 hastada (%70.7) ve suboptimal rezeksiyon yapılan hastalardan 13 hastada (%25.5) Ca-125 değeri 500 U/ml'nin altında tespit edildi. Ayrıca bu çalışmada; Ca-125 değeri 500 U/ml üzerinde olup aynı zamanda trombositozu mevcut olan 40 hastadan 14 hastada (%35.0) halen optimal rezeksiyon yapılabildiği tespit edildi. Bundan dolayı bazı parametreler yol gösterici olmakla beraber sadece Ca-125 değeri ile veya başka parametreler ile optimal/suboptimal kararının verilmesi zordur. Yapılan bu çalışmada da Makar (152) ve Brian (153)'inin çalışmasıyla benzer olarak hastaların preoperatif Ca-125 değerleri ile hastalığın cerrahi evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış ve Ca-125 düzeyi artışı ile evrenin de arttığı tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bu çalışmada da Ivanov ve ark. (151)'inin çalışmasıyla uyumlu olarak Ca-125 ve assit miktarı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, Ca-125 değeri arttıķa assit miktarının arttığı gözlenmiştir ($p<0.001$). Yapılan bu çalışmada Grzybowski ve ark. (154)'inin bulgularından farklı olarak postmenapozal dönemde olma ile Ca-125 arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Fakat kontrol grubumuz olmadığı için postmenapozal hastalarda Ca-125'in gerçek değerini belirlemek mümkün olmamış olabilir. Bu çalışmadaki veriler bu bilgiler işığında yorumlandığında genel olarak literatürle uyumlu olup tümör dokusundan eksprese olan Ca-125 antijenin artmış tümöral doku miktarına bağlı evreyi arttırdığı, artmış doku miktarına bağlı optimal rezeksiyon şansını azalttığı sonucuna ulaşılabilir.

Over kanserleri genellikle peri ve post menopozal dönemde görülmektedir (74). Literatürde erken menopozun over kanseri riskini azalttığı belirtilmektedir (85). Robbins ve ark. (93) menopozun surviyi etkilemediğini söylemektedir. Literatürde postmenopozal dönemde olan hasta oranı %32.2-65 arasında bildirilmektedir (81,89,93,127,128). Moorman ve ark. (127) premenopozal hastaların evre I'e sahip olma şansının daha yüksek olduğundan bahsetmektedir. Bu çalışma literatürle uyumlu olup 79 hastanın (%54.1) postmenopozal dönemde olduğu tespit edildi. Bu çalışmada da Moorman ve ark. (127)'nın çalışmasıyla uyumlu olarak Evre I hastalardan 23 hastanın (%56.1), evre IV hastalardan 3 hastanın (%13) premenopozal dönemde olduğu bulunmuş, evre-postmenopozal dönemde olma arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında premenopozal dönemde erken evrede yakalama şansının yüksek olduğundan söz edilebilir.

Diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların prevalansı ileri yaşlarda artmaktadır. Literatürde diyabet veya hipertansiyonun over kanseri için risk faktörü olduğunu savunanların yanında (79,155) risk faktörü olmadığını belirtenlerde (156) mevcuttur. Reis ve ark. (79) çalışmalarında hastaların %64.5'inde ek hastalık tespit etmediklerini belirtmektedir. Bu çalışmada da Reis ve ark. (79)'nın çalışmasıyla benzer olarak 92 hastada (%63.0) eşlik eden kronik bir hastalık tespit edilmedi. Ama hastaların eşlik eden kronik hastalıklarına göre evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu çalışmada eşlik eden kronik hastalığı olmayan hastalarda yaş ortalaması 46.8 ± 13.8 iken olan hastalarda yaş ortalaması 60.5 ± 11.1 olarak bulundu. Bu nedenle kronik hastalığın bir risk faktörü olmadığı, yaş nedeni ile ortaya çıkan bir durum olduğu söylenebilir. Yapılan bu çalışmanın yaş ortalamasının düşük olması da sonucu etkileyen nedenlerden biri olabilir.

Lamkin ve ark. (86) yüksek glukoz değerinin surviyi azalttığını, bu nedenle over kanserinde prognostik değeri olduğunu belirtmektedir. Yapılan bu çalışmada ortalama

glukoz değeri 105.4 ± 24.9 olarak bulundu. Bozulmuş açlık glukoz değeri olan 100 mg/dL (157) sınır kabul edilerek değerlendirildiğinde 82 hastada (%56.2) glukoz değeri 100 mg/dL 'den büyük tespit edildi. Hastaların preoperatif glukoz değerleri 100 mg/dL sınır kabul edilerek evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Hastaların evrelerine göre preoperatif glukoz ortalamaları, evre I için $103.9 \pm 35.4 \text{ mg/dL}$, evre II için $100.2 \pm 11.7 \text{ mg/dL}$, evre III için $105.8 \pm 18.9 \text{ mg/dL}$ ve evre IV için $111.0 \pm 25.4 \text{ mg/dL}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). İstatistiksel olarak glukoz değeri ve evre arasında fark olmasa da dikkat edildiğinde evre I hastaların glukoz ortalamaları evre IV hastaların glukoz ortalamasından düşüktür. Grubun sayı azlığı ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle sonuç farklı olabilir.

Adezyon özelliklerinde meydana gelen değişiklikler, bu hücrelerin malign potansiyellerini belirgin şekilde etkilemektedir (65). Adezyon moleküllerinin artmış düzeyleri metastazlara neden olabilmektedir (69). Tümörde ICAM-1'in bulunmasının direkt olarak metastazın ilerlemesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (70,158). ICAM-1 düzeylerinin kanserlerde arttığını gösteren çalışmalara (73, 68,159,160) karşın Arnold ve ark. (161) azaldığını belirtmiştir. Meme kanseri ile ilgili yapılmış çalışmalarda lenf nodu metastazı olan vakalarda ICAM-1 ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir (162). Over kanser hücrelerinin ICAM-1 salgıladığı ve metastaz durumlarında sICAM-1'in arttığı gösterilmiştir (68). Hayes ve ark. (163) immunohistokimyasal olarak yaptığı değerlendirmede normal over dokusunda boyanma olmadığını buna karşın primer veya metastatik kanserlerde artmış tutulumdan bahsetmektedir. Bu çalışmada da ICAM boyanma paterni göz önüne alınarak, evre dağılımı yapıp istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Benzer olarak hastaların VCAM boyanma paterni göz önüne alınarak, evre dağılımı yapıp istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Adezyon moleküllerinde meydana

gelen artışta paralel olarak hastalarda metastaz riskinin arttığı, bununda evrenin ilerlemesinde katkısı olduğu sonucuna varılabilir.

Son yıllarda özellikle hücre siklusu, proliferasyon ve apoptoz'u inceleyen genetik moleküler faktörler çok sayıda araştırmacı tarafından ön planda tutulmaktadır. Hücre proliferasyonu ve ölümü arasındaki dengesizlik malign oluşumlara yol açmaktadır. Artmış proliferasyon ve azalmış apoptozisin karsinogenezisde rol oynadığı düşünülmektedir (60). Apoptozisteki azalmanın metastaz gelişiminde önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (64). Ayrıca hipoksinin apoptozise neden olabileceği de belirtilmiştir (164). Kar ve ark. (165) apoptozisin tümörlerde, normal over dokusundan, daha az bulunduğunu belirtmiştir. Ueda ve ark. (166) tümörlerde anjiogenez ve neovaskularizasyonun artmasına paralel apoptozisin azaldığını ve bununda kötü prognoz belirtisi olduğunu bildirmektedir. Apoptozis ile evre arasında anlamlı ilişki bulunmadığını (167) ve prognostik bir değeri olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur (167,168). De la Torre ve ark. (169) artmış apoptozisin evre ile ilişkisi olduğunu, apoptozisin artmasıyla evrenin arttığını ve apoptozisin prognostik bir faktör olduğunu bildirmektedir. Yapılan bu çalışmada da De la Torre ve ark. (169)'ının çalışmasına benzer olarak apoptotik boyanma paterni evre ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmış, evre arttıkça apoptozisin arttığı görülmüştür. Apoptozise direncin, buna bağlı olarak apoptoziste azalmanın tümöral dokularda olması beklenmektedir. Bu çalışma ve Dela Torre ve ark. (169) yaptığı çalışmanın sonuçları bu bilgilerle tezatlık göstermektedir. Apoptozisin hasarlı olan hücreleri yok etmesi, tümöral dokularda hasarlı hücre sayısının fazla olması, hızlı büyümeye bağlı tümörde meydana gelen hipoksiye sekonder olarak tümörlerde apoptozisin artmış olabileceğini düşünmekteyiz. Evrenin artmasıyla proliferasyonun arttığı ve buna bağlı apoptotik prosese giren hücre sayısının arttığı düşünüldüğünde evrenin artmasıyla apoptozisin artmasının şaşırtıcı olmaması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Over kanserli olgularımızda tanı yaşı 15-83 arasında ve ortalama tanı yaşı 51.8 ± 14.4 yıl olup, 45-54 yaş arası grup en sık görüldüğü yaş aralığı olarak tespit edilmiştir.

2. Hastaların başvuru şikayetlerinden karın şişliği %37.0 ile birinci sırayı almış, bunu %30.2 ile karın ağrısı izlemiştir. Karın şişliği ve karın ağrısı şikayetleri %67.2 oranında gözlenmiştir. Bunlar nonspesifik olarak değerlendirilmiştir.

3. Histopatolojik tanılarına göre en sık %79.7 epitelial over tümörü izlenmiş olup bununda en sık görüleni (%71.4) seröz tip, ikinci sırayı müsinöz tip over kanserleri (%15.9) almıştır.

4. Evrelerine göre en sık %43.8 evre III görülmüş olup (%59.6) ileri evre (evre III ve IV) over kanserlerine rastlanmıştır.

5. 45 yaşından büyük olanlar %71.2 ile hastaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

6. Hastaların yaş ortalamaları ile evre dağılımı arasında fark bulunamamıştır.

7. Yaş ile evre arasında fark gözlenmemiş olsa da, erken evre kanserlerde yaş ortalamasının daha düşük olduğu gözlenmiştir.

8. Hastaların paritelerine göre evre dağılımı arasında fark saptanmamıştır.

9. Hastaların şikayetlerine göre evre dağılımı arasında fark saptanmıştır.

10. Maksimum rezidü tümör çapı ile preoperatif trombosit sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

11. İleri evre olgularda istatistiksel anlamlı derecede trombositosis saptanmıştır.

12. Assit mayii ile evre arasında ilişki tespit edilmiş olup evre arttıkça assit mayiinin arttığı, optimal rezeksiyon şansının azaldığı görülmüştür.

13. Anemik olan ve olmayan grup arasında evre dağılımı yönünden fark bulunamamıştır.

14. Anemi ile evre arasında ilişki tespit edilmemiş olsa da, erken evre kanserlerde anemi insidansı daha düşük olarak görülmüştür.

15. Yaş ile optimal rezeksiyon arasında ilişki saptanmaz iken geriatrik grupta genel durum ve diğer bazı şartlardan dolayı optimal rezeksiyon şansı azalmaktadır.

16. Trombositozu mevcut olan hastalarda Ca-125, evre, assit ve lenf nodu metastazı riskinin artması nedeni ile önemli bir prognostik belirteç olduğu düşünülmüştür.

17. İleri evre olgularda preoperatif Ca-125 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

18. Preoperatif glukoz düzeyi normal olan ve olmayan grup arasında evre yönünden fark tespit edilmemiştir.

19. Optimal rezeksiyon için eşik Ca-125 değeri 500 U/ml olarak alınabilir. Fakat tek başına bu değer yeterli olmadığı muhakkaktır.

20. Premenapozal dönemde olan hastalarda daha erken evrede tanı konduğu gözlemlendi.

21. Preoperatif dönemde sadece bir veya birkaç parametreye bakarak optimal/suboptimal kararının verilmesi zor olmakla beraber, Ca-125 ve trombositozun beraber kullanılması yol gösterici olabilir.

22. Artmış ICAM ve VCAM ekspresyonunun evre ile arttığı gözlenmiştir.

23. Artmış apoptozis ekspresyonunun evre ile ilişkili olduğu, evre arttıkça ekspresyonun arttığı tespit edilmiştir.

ÖZET

İÇEN, Mehmet Sait. Over kanserli hastalarda prognostik ve etyolojik faktörler, ICAM, VCAM ve apoptozisin metastaz ile ilişkisi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya, 2011. Over kanseri, kadınlarda görülen en sık beşinci kanser, ülkemizde altıncı, jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Bu çalışmada 01.01.2006 ile 31.12.2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde tanısı konulup primer cerrahisi yapılan malign over tümörlü 146 hastanın demografik verileri incelenmiş olup epitelyal kökenli 64 hastanın patolojik spesmenleri ICAM, VCAM ve apoptotik boyanma paternleri evre ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir.. Hastaların tanı yaşı 15-83 arasında olup ortalama tanı yaşı 51.8 ± 14.4 yıl olarak bulunmuştur. Opere edilen hastalarda en sık 90 olgu (%61.6) ile seröz tip görülmüş olup cerrahi sonrası en sık evre 64 hasta (%43.8) ile evre III olarak saptanmıştır. Hastalarda ortalama Hb değerleri 12.2 ± 1.3 gr/dl olarak bulunur iken ortalama glukoz değerleri 105.4 ± 24.9 mg/dL olarak bulunmuştur. Ca-125 ileri evre olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Preoperatif trombositozisi olan, Ca-125 değeri yüksek olan ve assit olan hastalarda evrenin daha ileri olduğu tespit edildi. İleri evre over kanserlerinde ICAM, VCAM'ın ve apoptozisin arttığı tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Bu çalışma; over kanserli hastalarda cerrahi evre, maksimum rezidü tümör çapı, Ca-125, assit varlığı ve preoperatif trombositozisin önemli prognostik faktör olduğunu, artmış ICAM, VCAM ve apoptozisin metastaz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, ICAM, VCAM, Apoptozis

ABSTRACT

İÇEN, Mehmet Sait. Prognostic and etiologic factors in ovarian cancer patients, ICAM, VCAM and apoptosis Relations with Metastasis. Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Gynecology and Obstetrics, Konya, 2011. Ovarian cancer is the fifth common cancer in women. In our country, it is the sixth common cancer among women. It is also the second common cancer and most lethal cancer among gynecologic malignancies. This study was carried out between 01.01.2006 and 31.12.2010 in the oncology unit of the department of gynecology and obstetrics- Meram faculty of medicine- Selçuk University. Patients who were diagnosed as having malignant ovarian tumour and underwent the primary surgery were included in the study. The demographic data of 146 patients were collected and examined. The pathological specimens of 64 patients who had tumours of epithelial origin were examined regarding ICAM, VCAM and apoptotic staining patterns relation and comparison with stage. The diagnosis age of the patients ranged between 15-83. The mean age of the patients was 51.8 ± 14.4 years. The most common pathological type was serous epithelial ovarian cancer in 90 patients (61.6%) and the most common stage after surgery was stage III (43.8%). The mean Hb value and the mean glucose value of the patients were 12.2 ± 1.3 gr/dl and 105.4 ± 24.9 mg/dL respectively. Cancer antigen 125 (Ca-125) was found to be significantly higher in advanced stage ovarian cancers. The surgical stage was found to be higher in patients with preoperative thrombocytosis, high CA-125 level and ascites. In cases with advanced ovarian cancer ICAM, VCAM and apoptosis were found to be increased. This study suggests that the maximum diameter of the residual tumour, CA125 level, ascites and preoperative thrombocytosis are important prognostic factors in ovarian cancer patients. Increased ICAM, VCAM, and apoptosis are thought to be associated with metastasis.

Key words: Ovarian cancer, ICAM, VCAM, Apoptosis

TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren kıymetli hocalarım Prof.Dr. M.Cengiz ÇOLAKOĞLU, Prof.Dr. Metin ÇAPAR, Prof.Dr. Ali ACAR, Prof.Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ, Prof.Dr. Çetin ÇELİK, Doç.Dr. Kazım GEZGİNÇ, Doç.Dr. Harun TOY, Yrd. Doç.Dr. Osman BALCI, Yrd. Doç.Dr. Rengin KARATAYLI, Yrd. Doç.Dr. Suna ÖZDEMİR'e, tıbbi patolojiden Yrd. Doç.Dr. H.Hasan ESEN'E, Halk sağlığından Prof.Dr. Said BODUR'a birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara, özellikle aileme teşekkürü bir borç bilirim.

KAYNAKLAR

- 1- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33
- 2- <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
- 3- <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=792>
- 4- Ayhan A, Başaran A, Yüce K. Over kanseri In: Beksaç MS, Demir N eds, *Jinekoloji; üreme endokrinolojisi & infertilite jinekolojik onkoloji*. Medical Network, 2006:1433-92
- 5- Harries M, Gore M. Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol* 2002;3:529-36
- 6- Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: *Atlas of tumor pathology*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1998; Fascicle 23, 3rd series
- 7- Tortolero-Luna G, Mitchell MF. The epidemiology of ovarian cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995;23:200-07
- 8- Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:73-79
- 9- Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of ovary. Annual report on the results of treatment of gynaecological cancer, Vol 23. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *J Epidemiol Biostat* 1998;3:75-102
- 10- Herbst AL. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1099-107
- 11- Parazzini F, Franceschi S, La vecchia C, Fasoli M. The epidemiology of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;43:9-23
- 12- Uslu T, Göl M. Over kanseri In: Berek JS. *Novak jinekoloji*. Nobel tıp kitabevleri 13. Baskı, 2004:1245-319
- 13- Berchuck A, schildkraut JM, Marks JR, Futreal PA. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer* 1999;86:2517-24
- 14- Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639-647
- 15- Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10

- 16- Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-1408
- 17- Lerman C, Narod S, Schulman K, et al. BRCA 1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer: a prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996;275:1885-92
- 18- Boyd J. BRCA: the breast, ovarian and other cancer genes. *Gynecol Oncol* 2001;80:337-40
- 19- Lynch HT, Cavalieri RJ, Lynch JF, et al. Gynecologic cancer clues to Lynch Syndrome II diagnosis: a family report. *Gynecol Oncol* 1992;44:198-203
- 20- Paroah PD, Ponder BA. The genetics of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:449-68
- 21- Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991;49:50-56
- 22- Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecologic Oncology* 2011;121:369–75
- 23- Ayhan A, Dursun P. Epitelial over kanserleri In: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A eds, *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. İstanbul:Güneş kitabevi Lmd. Şti.;2004:930-944
- 24- Franceschi S, Parazzini F, Negri E, et al. Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer* 1991;49:61-5
- 25- Negri E, Tzonou A, Beral V, et al. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999;80:848-51
- 26- Berkman S. Over kanserleri In: Çiçek NM, Mungan MT eds, *Klinikte obstetrik ve jinekoloji*. Güneş tıp kitapevleri 2007:765-96
- 27- Fathalla MF. Incessant ovulation a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163
- 28- Parrott JA, Doraiswamy V, Kim G, Mosher R, Skinner MK. Expression and actions of both the follicle stimulating hormone receptor and the luteinizing hormone receptor in normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2001;172:213-22

- 29- Copeland JL. Epithelial ovarian cancer In: Clinical gynecologic oncology ed by Di Saia PJ, Creasman WT 7 th ed 2007;11:313-67
- 30- Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, Robboy SJ. Epithelial ovarian cancer In: Gynecologic oncology ed by Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, Bakarat R, Markman M, Randall M. 4 th ed Lippincott Williams & Wilkins 2005;25:895-987
- 31- Bremner WJ. Inhibin: from hypothesis to clinical application. N Eng J Med 1989;321:790
- 32- Ayhan A, Yüce K, Özen E, Pekin S. Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin klinikopatolojik incelemesi (7 olgu). Türkiye Klinik Tıp Bil Araş Derg 1988;6:222-5
- 33- Chen VW, Ruiz B, Killeen J, Cote TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. Cancer 2003;97:2631-42
- 34- Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex-cord stromal tumors. Gynecol Oncol 1994;55:562-72
- 35- Matei DE, Russel AH, Horowitz CJ, Gershenson DM, Silva E. Ovarian germ cell tumors in gynecologic oncology ed by Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, Bakarat R, Markman M, Randall M. 4 th ed Lippincott Williams & Wilkins 2005;26:989-1009
- 36- Oliva E, Andrada E, Pezzica E, et al. Ovarian carcinomas with choriocarcinomatous differentiation. Cancer 1993;72:2441-6
- 37- Norris HJ, O'Connor DM. Pathology of malignant germ cell tumor of the ovary In: Coppleson M ed gynecologic oncology Edinburgh: Churchill Livingstone 1992
- 38- Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology, 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000;3-38
- 39- Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. J of Epidemiol and Biostatistics 2001;6:107-38
- 40- Flam F, Einhorn N, Sjøvall K: Symptomatology of ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1988;27:53-57
- 41- Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers in practical gynecologic oncology ed. by Berek JS, Hacker NF, 4 th ed Lippincott Williams & Wilkins 2005;12:511-41
- 42- Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. BMJ 1993;306:1025-9

- 43- Hempling RE. Tumor markers in epithelial ovarian cancer: Clinical applications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:41-61
- 44- Higgins RV, Van Nagell JR, Donaldson ES, et al. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989;34:402-6
- 45- Xu et al . Lysophosphatidic Acid as a Potential Biomarker for Ovarian Cancer. *JAMA*. 1998;280:719-23
- 46- Genadry R, Poliakoff S, Rotmensch J, Rosenshein NB, et al. Primary, papillary peritoneal neoplasia. *Obstet Gynecol* 1981;58:730-734
- 47- Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:315-9
- 48- Vergote I, Fyles A, Bertelsen K, et al. Analysis of prognostic factors in 1287 patients with FIGO stage I invasive ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;18:39
- 49- Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:788-793
- 50- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259
- 51- Dauplat J, Le Bouedec G, Pomel C, Scherer C. Cytoreductive surgery for advanced stages of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;19:42-8
- 52- Michel G, De Iaco P, Castaigne D, el-Hassan MJ, et al. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:9-15
- 53- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, et al. 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;21:3194-200
- 54- Advanced ovarian cancer trialists groups. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomized clinical trials. *BMJ* 1991;303:884-91
- 55- Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6
- 56- Williams SD, Blessing JA, Liao S, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide and bleomycin: a trial of the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 1994;12:701-6

- 57- Hamid D, Duclos B, Barats JC, Prevot G, et al. Prognostic factors in ovarian carcinoma in complete histologic remission at second-look surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:231-237
- 58- McCreath WA, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, et al. Identification of prognostic factors after positive second-look surgery in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102:8-14
- 59- Thompson CB. Apoptosis. In: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology*. Lippincott-Raven Publishers. 1999
- 60- Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis; its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994;73(8):2013-26
- 61- Rashed MM, Ragab NM. The pattern of expression of the apoptotic inducer fas and the apoptotic inhibitor bcl-2 oncogenes immunohistochemically in bone-marrow invaded by the non-hodgkin lymphomas. *Turk. J. Haematol* 2004;21(3):141-7
- 62- Sjöström J, Bergh J. How apoptosis regulated and what goes wrong in cancer? *BMJ* 2001;322:1538-9
- 63- Warner TF. Apoptosis. *Lancet* 1972;2:1252-8
- 64- Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, et al. Hypothesis: Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Res* 2004; 6:372-4
- 65- Novick AC, Campbell SC. Renal tumors In: Walsh PC, Retik AB: *Campbell's Urology* 8th ed. 2002;2672-731
- 66- Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology Today* 1993;14(10):506-12
- 67- Terekeci MH, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med* 2008;4(1):4-10
- 68- Honn KV, Tang DG. Adhesion molecules and tumor cell interactions with endothelium and subendothelial matrix. *Cancer and Metastasis Rev* 1992;11:353-75
- 69- Pui CH et al. Serum intercellular adhesion molecule-1 in childhood malignancy. *Blood* 1993;82:845-98
- 70- Johnson JP et al. De novo expression of intercellular adhesion molecules-1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:641-4
- 71- Burrows FI, et al. Influence of tumor derived interleukin-1 on melanoma-endothelial cell interactions in vitro. *Cancer Res* 1991;51:4768-75

72- Hemmerlein B, Scherbening J, Kugler A, et al. Expression of VCAM-1, ICAM-1, E and P- Selectin and tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. *Histopathology* 2000;37:78-83

73- Alexiou D, Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Zbar A, et al. Serum levels of e-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in colorectal cancer patients: correlations with clinicopathological features, patient survival and tumour surgery. *European Journal of cancer* 2001;37:2392-7

74- Smith EM, Anderson B. The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary. *Cancer* 1985;56:2727-32

75- Merino MJ, Jaffe G. Age contrast in ovarian pathology. *Cancer* 1993;71:537-44

76- Khoo SK, Battistutta D, Hurst T, Sanderson B, Ward BG, Free K. The prognostic value of clinical, pathologic, and biologic parameters in ovarian cancer. *Cancer* 1993;15:72(2):531-7

77- Bankhead CR, Collins C, Stokes-Lampard H, et al. Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study. *BJOG* 2008;115(8):1008-14

78- Arıkan İİ, Arıkan DC, Abalı R, Özkılıç T, Bozkurt S, Keçik B. Epitelyal ve nonepitelyal malign over tümör olgularında 17 yıllık deneyimimiz. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004; 1: 9-12

79- Reis N, Kızılkaya Beji N. Risk factors for ovarian cancer: results from a hospital-based case-control study. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):79-87

80- Moolthiya W, Yuenyao P. The Risk of Malignancy Index (RMI) in Diagnosis of Ovarian Malignancy. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009; 10: 865-8

81- Edirne T, Soylu F, Güldal D, Çamlı L. Over tümörlerinin epidemiyolojik özellikleri. *Türk Aile Hek Derg* 2002;6(1):24-8

82- Yetimalar MH, Köksal AA, Çiftçi M, et al. Over kanserlerinin epidemiyolojik faktörler açısından incelenmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2007; 10(3): 72-82

83- Lurie G, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Goodman MT. Prediagnostic symptoms of ovarian carcinoma: A case-control study. *Gynecol Oncol* 2009;114(2):231-6

84- Henrich W, Fotopoulou C, Fuchs I, Wolf C, et al. Value of preoperative transvaginal sonography (TVS) in the description of tumor pattern in ovarian cancer patients: results of a prospective study. *Anticancer Research* 2007;27:4289-94

- 85- Braem MGM, Onland-Moret NC, Van Den Brandt PA, et al. Reproductive and hormonal factors in association with ovarian cancer in the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol* 2010;172:1181–9
- 86- Lamkin DM, Spitz DR, Shahzad MMK, et al. Glucose as a Prognostic Factor in Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2009;115(5):1021-7
- 87- Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 2001;85(7):944–52
- 88- Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, et al. Symptom presentation in invasive ovarian carcinoma by tumor histological type and grade in a multiethnic population: A case analysis. *Gynecologic Oncology* 2010;119:278–84
- 89- Zhang M, Lee AH, Binns CW. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2004;92:320-326
- 90- Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:783-795
- 91- Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, Bentley RC, et al. Progestin induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:50-60
- 92- Daly M, Oubrahim GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:255–64
- 93- Robbins CL, Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, et al. Influence of reproductive factors on mortality after epithelial ovarian cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(7):2035–41
- 94- Modugno F, Ness RB, Allen GO, et al. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:733-40
- 95- Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol* 2003;90:75-82
- 96- Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, et al. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212-7
- 97- Igoe BA. Symptoms attributed to ovarian cancer by women with the disease. *Nurse Pract* 1997;22(7):122, 127– 128, 130

- 98- Flam F, Einhorn N, Sjøvall K. Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;27(1):53–7
- 99- Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. *Cancer* 2000;89(10):2068–75
- 100- Chan YM, Ng TY, Lee PWH, Ngan HYS, Wong LC. Symptoms, coping strategies, and timing of presentations in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:651–6
- 101- Webb PM, Purdie DM, Grover S, et al. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:232–9
- 102- Li AJ, Madden AC, Cass I, et al. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:211-214
- 103- Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171:45–53
- 104- Katsube Y, Berg JW, Silverberg SG. Epidemiologic pathology of ovarian tumors: a histopathologic review of primary ovarian neoplasms diagnosed in the Denver Standard Metropolitan Statistical Area, 1 July-31 December 1969 and 1 July-31 December 1979. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:3-16
- 105- Brun JL, Feyler A, Chene G, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:21-7
- 106- Board RE, Bruijns CT, Pronk AE, Ryder WD, et al. Stage- and CA125-related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):18-24
- 107- Osman N, O’Leary N, Mulcahy E, et al. Correlation of serum Ca-125 with stage, grade and survival of patients with epithelial ovarian cancer at a single centre. *Ir Med J* 2008;101(8):245-7
- 108- Modarres-Gilani M, Ghaemmaghami F, Ansariipoor S, Shariat M, Zaeri F. Can preoperative Ca-125 predict resectability of tumor in patients with advanced epithelial ovarian cancer? *Acta Medica Iranica* 2004;42(6):419-23
- 109- Zou L, He X, Zhang JW. The efficacy of YKL-40 and CA125 as biomarkers for epithelial ovarian cancer. *Braz J Med Biol Res* 2010;43(12):1232-8
- 110- Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103(2):559-64

111- 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;69:103-8

112- Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:278-87

113- Thigpen T, Brady MF, Omura GA, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993;71(2):606-14

114- Chi DS, Liao JB, Leon LF, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2001;82:532-7

115- Ferrero A, Zola P, Mazzola S, Fuso L, et al. Pretreatment serum hemoglobin level and a preliminary investigation of intratumoral microvessel density in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:323-9

116- Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):77-85

117- Bailey J, Murdoch J, Anderson R, Weeks J, Foy C. Stage III and IV ovarian cancer in the South West of England: five-year outcome analysis for cases treated in 1998. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):25-9

118- Saygili U, Guclu S, Uslu T, et al. Can serum Ca-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2002;86:57-61

119- Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum Ca-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227-31

120- Arits AH, Stoot JE, Botterweck AA, Roumen FJ, Voogd AC. Preoperative serum CA125 levels do not predict suboptimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):621-8

121- Mcbee JR WC, Escobar PF, Falcone T. Which ovarian masses need intervention? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2007;74(2):149-57

122- Markman M, Lewis JL, Jr., Saigo P, Hakes T, Jones W, et al. Epithelial ovarian cancer in the elderly. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1993;71:634-7

- 123- Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2003;90:33–9
- 124- Massi D, Susini T, Savino L, et al. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group: age is not an independent prognostic factor. *Cancer* 1996;77:1131-1136
- 125- Bozas G, Dimopoulos MA, Kastritis E, Efstathiou E, et al. Young Age Is Associated with Favorable Characteristics but Is Not an Independent Prognostic Factor in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Single Institution Experience. *Oncology* 2006;70:265-72
- 126- Tung KH, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003;158:629-38
- 127- Moorman PG, Calingaert B, Palmieri RT, et al. Hormonal risk factors for ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008;167:1059–69
- 128- Baek SJ, Park JY, Kim DY, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2008;19(4):223-8
- 129- Gershenson DM, Mitchell MF, Atkinson N, et al. Age contrasts in patients with advanced epithelial ovarian cancer. The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 1993;71:638-43
- 130- Tzuman YC, Sapoznik S, Granot D, Nevo N, Neeman M. Peritoneal adhesion and angiogenesis in ovarian carcinoma are inversely regulated by hyaluronan: the role of gonadotropins. *Neoplasia* 2010;12(1):51–60
- 131- Arslan Ç, Coşkun HŞ. Thrombocytosis in solid tumors: review of the literature. *Turk J Haematol* 2005;22(2):59-64
- 132- Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:95-108
- 133- Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3(7):425-30
- 134- Menczer J, Schejter E, Geva D, Ginath S, Zakut H. Ovarian carcinoma associated thrombocytosis: correlation with prognostic factors and with survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;12:82–4

- 135- Soonthornthum T, Suraseraneewong V, Kengsakol K, Wijaithum K. Thrombocytosis in advanced epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai* 2007;90(8):1495–500
- 136- Zeimet AG, Marth C, Muller-Holzner E, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(2):549-54
- 137- Obermair A, Petru E, Windbichler G, Peters-Engl C, et al. Significance of pretreatment serum hemoglobin and survival in epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2000;7:639-44
- 138- Maccio A, Madeddu C, Massa D, et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood* 2005;106:362-7
- 139- Michel G, De Iaco P, Castaigne D, el-Hassan MJ, et al. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:9-15
- 140- Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The role of Ca-125 in clinical practice. *J Clin Pathol* 2005;58:308–12
- 141- Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-7
- 142- Schutter EM, Davelaar EM, van Kamp GJ, et al. The differential diagnostic potential of a panel of tumor markers (Ca-125, CA 15-3, and CA 72-4 antigens) in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:385–92
- 143- Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1399–410
- 144- Jacobs I, Bast RC Jr. The Ca-125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.* 1989;4(1):1-12
- 145- Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative Ca-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(6):583-5
- 146- Cooper BC, Sood AK, Davis CS, et al. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):59-64

- 147- Kang S, Kim TJ, Nam BH, et al. Preoperative serum Ca-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-Analysis. *Journal of Surgical Oncology* 2010;101:13–7
- 148- Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS, Farias-Eisner R. CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:120-4
- 149- Geisler JP, Miller GA, Lee TH, et al. Relationship of preoperative serum Ca-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. *J Reprod Med* 1996;41:140–2
- 150- Berek JS. Preoperative prediction of optimal resectability in advanced ovarian cancer using Ca-125. *Gynecol Oncol* 2000;77:225–6
- 151- Ivanov S, Ivanov S. Epithelial ovarian cancer--preoperative assessment of Ca-125 levels as an independent prognostic factor. *Akush Ginekol* 2003;42(3):16-9
- 152- Makar AP, Kristensen GB, Kaern J, Borner OP, et al. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:1002-10
- 153- Brian, C, Cooper, B, Sood, AK, Davis, CS, et al. preoperative CA 125 levels: An Independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:59-64
- 154- Grzybowski W, Beta J, Fritz A, Durczyński A, et al. Predictive value of CA 125 in detection of ovarian cancer in pre- and postmenopausal patients. *Ginekol Pol* 2010;81(7):511-5
- 155- Wiederpass E, Ye W, Vainio H, Kaaks R, Adami HO. Diabetes mellitus and ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2002;13(8):759-64
- 156- Adler AL, Weiss NS, Kamb ML, Lyon JL. Is diabetes mellitus a risk factor for ovarian cancer? A case-control study in Utah and Washington. *Cancer Causes Control* 1996;7(4):475-8
- 157- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(1):11–61
- 158- Slack-Davis JK, Atkins KA, Harrer C, Hershey ED, Conaway M. Vascular cell adhesion molecule-1 is a regulator of ovarian cancer peritoneal metastasis. *Cancer Res* 2009;69(4):1469–76
- 159- Banks RE, Gearing AJH, Hemingway IK, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human malignancies. *Br J Cancer* 1993;68:122-4

- 160- Opala T, Drews K, Rzymiski P, Woźniak J, Sajdak S. Evaluation of soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in benign and malignant ovarian masses. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(3-4):255-7
- 161- Arnold JM, Cummings M, Purdie D, Chenevix-Trench G. Reduced expression of intercellular adhesion molecule-1 in ovarian adenocarcinomas. *British Journal of Cancer* 2001;85(9):1351–8
- 162- Sheen-Chen SM, Eng HL, Sheen CW, et al. Serum levels of circulating adhesion molecule-1 in patients with breast cancer. *Anticancer Research* 1997;17:2823-6
- 163- Hayes SH, Seigel GM. Immunoreactivity of ICAM-1 in human tumors, metastases and normal tissues. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:553-60
- 164- Öztürk F. Apoptoz. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;9(2):143-8
- 165- Kar R, Sen S, Singh A, et al. Role of apoptotic regulators in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(7):e1-e5
- 166- Ueda M, Hung YC, Terai Y, Kanda K, et al. Vascular endothelial growth factor-C expression and invasive phenotype in ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res* 2005;11:3225-32
- 167- Yamasaki F, Tokunaga O, Sugimori H. Apoptotic index in ovarian carcinoma: correlation with clinicopathologic factors and prognosis. *Gynecologic Oncology* 1997;66:439–48
- 168- Kupryjańczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Szymańska T, et al. Spontaneous apoptosis in ovarian carcinomas: a positive association with p53 gene mutation is dependent on growth fraction. *British Journal of Cancer* 2000;82(3):579–83
- 169- De la Torre FJ, García A, Gil-Moreno A, Planaguma J, et al. Apoptosis in epithelial ovarian tumours Prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immunohistochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and bax). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007;130:121–8