



**T.C.**  
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİMDALI**

**EPİTELYAL OVER KANSERİNDE HEMATOLOJİK  
PARAMETRELERİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER,  
YAŞAM SÜRESİ VE PLATİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Samet KIRAT**  
**Uzmanlık Tezi**

**Mersin - 2018**



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

**EPİTELYAL OVER KANSERİNDE HEMATOLOJİK  
PARAMETRELERİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER,  
YAŞAM SÜRESİ VE PLATİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Samet KIRAT  
Uzmanlık Tezi**

**Danışman  
Prof. Dr. Hakan AYTAN**

**Mersin - 2018**

## TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, akademik bilgiye ek olarak mesleki iletiŐim ve yaklaŐım adına çok Őey öğreten tüm değerli hocalarıma, tez hazırlama sürecinin her anında desteğini gördüğüm değerli tez danıŐmanım Prof. Dr. Hakan Aytan'a sonsuz Őükranlarımı sunarım.

Eđitimim süresince bana eşlik eden asistan, hemŐire, intern, sekreter, personel ve güvenlik görevlisi arkadaŐlarıma teŐekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde emeklerini unutamayacağım, varlıklarını hayatımın her anında hissettiğim, her zaman bana destek veren anneme, babama, abime ve tüm aile bireyelerine sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Emeđi geçen herkese saygılarımla.

Dr. Samet KIRAT

Mersin-2018

## İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
EPİDEMİYOLOJİ	8
RİSK FAKTÖRLERİ	9
Genetik Hipotez	10
Çevresel Faktörler ve Karsinojenler	11
Hormonlar ve İlişkili Durumlar	11
BULGULAR, SEMPTOMLAR VE ERKEN BELİRLEME (TARAMA)	12
PROGNOSTİK FAKTÖRLER	13
TÜMÖR BİYOLOJİSİ VE KAN HÜCRELERİNİN ROLÜ	14
Lenfositler	15
Nötrofiller	16
Trombositler	16
KANSER PROGNOZU VE KAN HÜCRELERİ ÇALIŞMALARI	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	42
SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	51
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	52
TABLolar DİZİNİ	53

## ÖZET

Her kanser tipi, kanser veya host hücrelerinden salgılanan sitokinler sayesinde az veya çok oranda inflamatuvar belirteçlerin ortaya çıkmasına neden olur. Beyaz küre ve nötrofil sayımı, trombosit sayımı ile C-reaktif protein ve albümin düzeyi ölçümleri; solid kanser tiplerinde en çok çalışılan inflamatuvar belirteçlerdendir. Epitelyal over kanserlerinde absolut nötrofil sayısı, trombosit veya lenfosit sayılarında artış olduğu; nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranlarında değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Hatta bazı çalışmalarda bu belirteçlerin prognozla ilişkili olabileceği de iddia edilmiştir. Biz bu çalışmada, bahsi geçen ve tam kan sayımından elde edebileceğimiz bu sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin epitelyal over kanserinde klinikopatolojik belirteçler ile, tam ve hastalısız yaşam süresi ile ilişkisini ve platin direnci ile arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Ocak 2012- Aralık 2018 tarihleri arasında, hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, over kanseri ön tanısı veya başka bir endikasyon ile ameliyat olmuş ve patoloji sonucu over kanseri olarak gelen 116 olgu retrosektif olarak değerlendirildi. Tüm olguların yaşı, operasyon tarihi, postoperatif patolojik inceleme sonucu bulunan tümörün histolojisi, evresi, lenfovasküler alan invazyon varlığı, omentum tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu gibi klinikopatolojik veriler değerlendirildi. Ayrıca ameliyat veya kemoterapi sonrası rekürrens gelişimi ve yaşam süresi de değerlendirildi. Hastaların preoperatif hemogramlarından retrospektif olarak nötrofil /lenfosit ve trombosit / lenfosit oranları elde edildi. NLO ve PLO ile klinikopatolojik parametreler, nüks ve survi arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmanın sonunda NLO ve PLO'nun intraoperatif omentum ve lenf nodu tutulumu, asit varlığı ve LVSI olup olmadığı konularının öngörülmesinde faydalı olduğu bulundu. Sonuç olarak over kanserinde preoperatif hematolojik parametrelerin, özellikle de sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin, hastalığın postoperatif dönem klinikopatolojik seyirinin, nüks ve survinin öngörülebilmesi konusunda belirli sensitivite ve spesifisite ile bilgi sağlayabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Over ca, hematolojik parametreler, NLO, PLO platin direnci

## ABSTRACT

Every cancer type results in appearance of inflammatory response markers due to the cytokines secreted by the cancer or the host cells. White blood cells and neutrophils, thrombocyte count, C-reactive protein and albumin are among the most commonly assessed inflammatory response markers in solid cancer types. In epithelial cancers an increase in absolute neutrophil, thrombocyte and lymphocyte numbers and changes in neutrophil / lymphocyte (NLR) and platelet / lymphocyte ratios (PLR) have been reported. Even in some studies an association has been suggested with these markers and prognosis. In the present study we aimed to assess if there is a relationship between systemic inflammatory response markers derived from complete blood count and clinico-pathologic results, overall and disease free survival and platin resistance in ovarian carcinomas. With this purpose we evaluated retrospectively 116 patients who were operated with the diagnosis of ovarian cancer or any other indication and whose pathologic examinations confirmed ovarian cancer between January 2012 and January 2018 in our clinic. All the clinico-pathologic data including patients' age, operation time, tumor histology, stage, presence of lymphovascular space invasion, omentum metastasis and lymph node metastasis were assessed. In addition relapse rate and the overall survival were investigated. NLR and PLR were obtained retrospectively from the preoperative complete blood counts of the patients. Any association between clinico-pathologic parameters, recurrence and survival and NLR and PLR was assessed statistically. At the end of the study NLR and PLR were found to be beneficial in terms of prediction of intraoperative omentum and lymph node metastasis, presence of ascites and LVSI. In addition they were found to be associated with the recurrence and survival. In conclusion preoperative hematologic parameters, especially systemic inflammatory response markers, may provide data in terms of postoperative clinico-pathologic progression, prediction of recurrence and survival with notable sensitivity and specificity in ovarian cancer.

**Key Words:** Ovarian carcinoma, hematologic parameters, NLR, PLR, platin resistance

## GİRİŞ VE AMAÇ

Malign over tümörleri, kadınlardaki kanserlerin %5'ini, jinekolojik kanserlerin %23'ünü oluşturmaktadır. Jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin %47'sinden sorumludur. Olguların yaklaşık %70'i tanı anında ileri evrededir. 5 yıllık yaşam ancak %30-40 civarındadır.

Malign over tümörlerinin %85-90'ı epitelyal kökenlidir. En kuvvetli prognostik faktör hastalığın evresidir; çoğu erken evre hasta yaşarken, ileri evredeki hastalarda ortalama yaşam süresi oldukça kısadır. GOG'un yaptığı bir meta-analizde evreye ek olarak en önemli prognostik faktörlerin yaş, rezidüel tümör hacmi ve hastanın genel durumu olduğu saptanmıştır.

Son yıllarda tam kan sayımındaki beyaz kan hücreleri ya da komponentleri (nötrofil/lenfosit oranı [NLO] ve trombosit/lenfosit oranı [PLO]) çeşitli kanserlerde veya sistemik hastalıklarda prognostik ve prediktif belirteçler olarak araştırılmıştır. Gastrik, kolorektal, akciğer kanserlerinde ve DM, kardiyovasküler hastalıklarda NLO'nun prognostik faktör olduğunu gösteren yeni çalışmalar bulunmaktadır. Yine yükselmiş NLO değerinin, prostat kanserinde kemoterapi tedavilerine direnç ile ilişkili olduğu da iddia edilmiştir.

Biz bu çalışmada tam kan sayımından elde edebileceğimiz bu sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin over kanserinde klinikopatolojik parametreler, nüks, survi ve platin direnci ile arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### EPİDEMİYOLOJİ

Malign over tümörleri, kadınlardaki kanserlerin %5'ini, jinekolojik kanserlerin %23'ünü oluşturmaktadır. En öldürücü jinekolojik kanser olup jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin %47'sinden sorumludur. Over kanserinden ölüm, tüm kanser ölümleri içinde dördüncü sırada yer alır. Olguların yaklaşık %70'i tanı anında ileri evrededir. 5 yıllık yaşam ancak %30-40 civarındadır. En yüksek insidans 65-85 yaşları arasında (pik 54/100.000 ile 75-79) görülür. Olguların üçte biri 65 yaş üzerindedir. Malign over tümörlerinin %85-90'ı epitelyal kökenlidir(1). Epitelyal tümörlerin %42'si seröz tiptedir (Tablo 1 );

**Tablo 1:** Epitelyal over karsinomunun histolojik tipleri

Histolojik tip	Oran (%)
Seröz kistadenokarsinom	%42
Müsinöz kistadenokarsinom	%13
Endometrioid karsinom	%16
İndifferansiye karsinom	%18
Clear cell karsinom	%5
Malign Brenner tümörü	%2
Mikst	%4

Non epitelyal over kanserleri malign germ hücre tümörleri, seks kord stromal tümörler ve karsinosarkomu (Malign Mikst Müllerian Tümör) içerir. Germ hücreli tümörler tüm overyan kanserlerin %2-3'ünü oluşturur. Genç yaşlarda en sık görülen over kanseridir. En sık görülen malign germ hücreli tümörler; disgerminom, endodermal sinüs tümörleri ve immatür teratomlardır (Tablo 2).



**Tablo 2:** Malign germ hücreli over tümörünün histolojik tipleri

Histolojik tip
Teratom
Disgerminom
Embriyonal karsinom
Endodermal sinüs tümörü
Koryokarsinom
Gonadoblastom

Seks kord stromal tümörler tüm over kanserlerinin yaklaşık %7'sini oluşturur. Bu tümörler genellikle endokrinolojik bozukluklarla karakterizedir ve bu durum erken evrede tanınmalarını sağlar. Histolojik tipleri tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Seks kord stromal tümörlerin histolojik tipleri

Histolojik tip
Granüloza-teka hücreli tümörler
Sertoli-Leydig hücreli tümörler
Gynandroblastoma
Lipid Hücreli Tümörler

Karsinosarkom oldukça nadir görülür. Genellikle nullipar ve post menopozal kadınlarda izlenir. İzlemi ve tedavisi epitelyal over kanseri gibidir.

## **RİSK FAKTÖRLERİ**

Over hücrelerinin malign transformasyonuna yol açan ve ilerlemesini neden olan faktörler bilinmemektedir. Transformasyon için birden fazla olayın gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Şu anki bilgilerimize göre over kanseri multifaktöryeldir. Epidemiyolojik ve etiolojik çalışmalar, over kanseriyle ilişkili olabilecek bir grup risk faktörü belirlemiştir (Tablo 4). Bu faktörler üç ana grupta toplanabilir; 1) Genetik, 2) Çevresel ve 3) Hormonal (2)

**Tablo 4:** Over karsinomunda risk faktörleri

<i>Riski artıran faktörler</i>	
	Yaş
	İrk
	Nulliparite
	İnfertilite
	Genetik
	Meme ve endometrium kanseri öyküsü
<i>Riski azaltan faktörler</i>	
	Term gebelikler
	Kombine tip oral kontraseptif kullanımı
	Emzirme
<i>Sonuçları belirsiz faktörler</i>	
	Talk, asbest
	Ovulasyon indüksiyonu
	Erken menarş, geç menopoz
	Tüp ligasyonu, histerektomi
	Hayvansal yağ tüketimi
	Laktoz intoleransı
	Kahve ve alkol tüketimi
	Kabakulak, rubella ve influenza enfeksiyonları
	Safra kesesi ve tiroid hastalıkları

**Genetik Hipotez:** Over kanserlerinin %5-13'ü herediter olup; bunlar 1) Yere özel ailesel over kanseri sendromu, 2) Meme karsinomu ile birlikte görülen over kanseri ve 3) Kanserli aile sendromu (Lynch II) olarak sayılabilmektedir (3).

**Çevresel Faktörler ve Karsinojenler:** Over kanserinin daha çok sanayileşmiş ülkelerde gözlenmesi, endüstriyel kimyasal maddeler (talk, asbest) ve diyetin (hayvansal yağ ve süt tüketimi) de kanser gelişiminde etkili olabileceği düşüncesini akla getirmektedir (4).

**Hormonlar ve İlişkili Durumlar:** Over kanserli hastalarda nulliparite ve infertilite insidansı yüksek, gebelik oranı düşük, abortus sayısı fazladır. Epidemiyolojik veriler oral kontraseptif kullanımı, laktasyon ve gebeliğin epitelyal kanser insidansını azalttığını göstermektedir. Fathalla, epitelyal over kanseri patogeneğinde, ovulasyon anında olan ve malign transformasyona götüren over epitel bütünlüğünün bozulmasının, anahtar mekanizma olduğunu ileri süren ilk araştırmacıdır (5). Zajicek; epitelyal over tümörlerinin, sıklıkla ovulasyondan sonra oluşan epitelyal inklüzyon kistleri sonucu geliştiğini iddia etmiştir (6). Cramer ve Welch; ovaryan kanser gelişiminde iki aşamanın olduğu bir hipotez ileri sürdüler (7). Buna göre, ilk aşama yüzey epitelin ovaryan stromaya invajinasyonu sonucu bir inklüzyon kistin oluşumudur. Bu kist, yüzey epitel ve over korteksini ayıran bağ dokusunu bozarak, yüzey epitel hücreleri ile steroid üreten hücrelerin yakın ilişkide olmalarına neden olur. İkinci aşama, epitelin direk veya indirek olarak ekstraplandüler veya intraglandüler östrojen, büyüme faktörleri, foliküler sıvı veya gonadotropinlerle uyarılması ve sonucunda farklılaşma, çoğalma ve bazen malign transformasyon ile sonuçlanmasıdır. Ancak malign transformasyona neden olan son uyarıcı bilinmemektedir.

## **BULGULAR, SEMPTOMLAR VE ERKEN BELİRLEME (TARAMA)**

Birçok farklı histolojik tip olmasına rağmen over kanserleri benzer bulgular verirler. Genişleme oldukça diğer pelvik yapılar giderek sıkışır ve abdominal rahatsızlık, hazımsızlık, sık idrara çıkma ve pelvik bası hissi gibi şikâyetlere neden olur. 15 cm'ye ulaştığında pelvis dışına taşar ve abdominal distansiyona yol açar. Bu şikâyetler tanı konmadan birkaç ay önce hasta tarafından dile getirilir ancak genellikle önemsenmez. Bu yüzden 40-69 yaş arası bu tür şikâyetleri olan kadınların dikkatli araştırılması gerekir (8).

Arama-tarama çalışmaları sınırlı olup doyurucu değildir. Dirençli herhangi bir over büyümesi laparotomi ile araştırılmalıdır. Bununla birlikte; periyodik pelvik muayene, pelvik ultrason ve CA-125 tayini gibi kombine protokoller ile erken tanı sınırlı da olsa yapılabilmektedir (9). Ancak kesin tanı ne yazık ki, histolojiktir.

CA-125, hücre membranında yerleşen yüksek molekül ağırlıklı, glikoprotein yapıda bir yüzey antijenidir. CA-125 sadece overin malign hastalıklarında değil aynı zamanda overin benign hastalıkları, adenomyozis, fonksiyonel kistler, PID, menstruasyon, ovaryan hiperstimulasyon, nedeni açıklanamayan infertilite ve myomlar ile karaciğer, pankreas, bağırsak, akciğerin bazı hastalıkları ve bazı sistemik hastalıklarda da artmaktadır (10). Sınır değer 35 U/ml olarak kabul edildiğinde, kan bankasındaki kanların %1'inde, benign hastalığı olanların %6'sında, non-jinekolojik malignansilerin %28'inde ve erken evre over kanserlerinin %50'si, ileri evre over kanserlerinin %82'sinde yüksek düzeyde bulunur (11). Tanıdan çok takipte kullanılır çünkü non-spesifiktir.

Epitelyal over kanserlerinde evreleme cerrahidir ve aşağıda sunulduğu şekildedir.

**Tablo 5.** Malign over tümörlerinde FIGO evrelemesi

<b>TABLO: Malign over tümörlerinde evreleme (FIGO)</b>	
<b>Evre I</b>	<b>Overlerde sınırlı tümör</b>
	<b>Ia</b> Tek overde sınırlı tümör, dış yüzeyde tümör ve malign hücre içeren asit ve peritoneal sitoloji yok ve kapsül intakt
	<b>Ib</b> Her iki overde tümör, dış yüzeyde tümör ve malign hücre içeren asit ve peritoneal sitoloji yok ve kapsül intakt
<b>Ic</b> Tek veya her iki overle sınırlı tümör ancak 1. Cerrahi dökülme 2. Cerrahiden önce tümör dökülmesi veya yüzeyde tümör 3. Yıkama sıvısı veya sitolojide malign tümör	
<b>Evre II</b>	<b>Pelvik yayılım mevcut</b>
	<b>IIa</b> Uterus ve/veya tüplerde tutulum
<b>IIb</b> Diğer pelvik dokularda tutulum	
<b>Evre III</b>	<b>Pelvis dışında peritoneal implantlar veya retroperitoneal ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu veya KC yüzeyinde metastaz</b>
	<b>IIIa</b> Sadece retroperitoneal lenf nodu veya mikroskopik metastaz 1. Sadece retroperitoneal lenf nodu pozitif i <10 mm metastaz ii >10 mm metastaz 2. Mikroskopik pelvis dışı metastaz
	<b>IIIb</b> Abdominal peritoneal yüzeylerde 2 cm.yi aşmayan makroskopik yayılım, LNM yok
	<b>IIIc</b> Abdominal peritoneal yüzeylerde 2 cm.yi aşan yayılım
<b>Evre IV</b>	<b>Uzak metastaz (pozitif plevral mayi, KC parankima metastazı gibi)</b>

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

En önemli prognostik faktör hastalığın evresidir; çoğu erken evre hasta yaşarken, ileri evredeki hastalarda ortalama yaşam süresi oldukça kısadır. GOG'un yaptığı bir meta-analizde

2123 hasta değerlendirilmiş ve evreye ek olarak diğer önemli prognostik faktörlerin yaş, rezidüel tümör hacmi ve hastanın genel durumu olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

**Tablo 6:** Over kanserinde kabul edilen prognostik faktörler (12)

<i>Erken evre</i>	<i>İleri evre</i>
Evre / alt evre grupları	Evre / alt evre grupları
Başlangıçta CA-125 yüksekliği	Histolojik tip
Histolojik tip	Grade
Histolojik grade	Rezidüel tümör hacmi
Çevre ile yapışıklıklar	Yaş
DNA ploidi	Performans durumu
S fazı / proliferatif fraksiyon	Ploidi, DNA indeksi, S fazı oranı
Anormal onkogen ekspresyonu	Kemoterapi sonrası CA-125
	Hormon reseptör ekspresyonu
	Onkogen aktivasyonu (Her-2/neu)

Ayrıca tümör ekstrapelvik yerleşimli, clear cell ve müsinöz histolojik tiplerde, yüksek grade'li, metastatik nodül sayısı fazla ise prognozun kötü olduğu da belirtilmiştir (13). Masif asit, karaciğer, beyin, akciğer metastazının prognozu daha da kötüleştiren faktörler olduğu ileri sürülmüştür (14). Yukarıda takipte önemine değindiğimiz CA-125'in prognostik önemi de vardır. Özellikle bu diğer prognostik parametrelerle de paralellik göstermektedir. Sadece yüksekliği değil, normale dönme ve süresi de prognostik önem taşımaktadır (15).

## **TÜMÖR BİYOLOJİSİ VE KAN HÜCRELERİNİN ROLÜ**

Kanser gelişimi ve sonucunun belirlenmesinde immün sistemin önemi büyüktür. Sitotoksik lenfositler, sitotoksik T hücreleri ve natural killer (NK) hücreleri bu sürecin ana belirleyicileridirler. Makrofajlar, mast hücreleri veya dendritik hücreler de değişime uğramış hücreleri öldürebilirler ancak özgün rolleri ve bu amaçla kullandıkları araçlar henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (16).

## Lenfositler

Bu önemli rollerinden yola çıkarak öncelikle lenfositlerin kanser immünesindeki rolünden bahsetmek gerekli olacaktır. Kandaki lenfositlerin büyük kısmı T hücreleridir ve çekirdekli beyaz hücrelerin %22-30'unu oluşturur. Dolaşımdaki B hücreleri ise beyaz kan hücrelerinin ancak %7-10'undan sorumludur ve sekonder lenfoid dokular ile tümör oluşum bölgelerinde immün cevabın gelişiminde rol oynayan çeşitli alt tiplerden oluşurlar (17). Ayrıca dolaşımdaki B lenfositlerin %75'i kemik iliğinden yeni çıkmış, CD27 ekspresyon etmeyen, yani henüz periferde antijenle karşılaşmamış olgun olmayan hücrelerdir (18). B hücrelerinin bilinen plazma hücrelerine dönüşme ve antikor üretme fonksiyonunun yanı sıra antijen-sunucu-hücre olma ve bu şekilde immün sisteme katkıda bulunma özelliği de vardır (19). B hücreleri ayrıca düzenleyici hücelere farklılaşarak immün sistemi modüle ederler; bir kısım düzenleyici hücre interlökin-10 salgılayarak T hücrelerinin cevabını azaltırken, bir kısım B hücresi ise T hücre cevabını artırır. Bu etkileşimin, kanser ilerlemesinde önemli bir rolü olabileceğine inanılmaktadır (20). Solid tümörlerin çoğunda, tümör hücrelerinin yıkımı sırasında açığa çıkan antijenleri tanıyan antikorlar dolaşımda mevcuttur. Ancak bunlar tümöre özgü değildir ve çoğunlukla hücre-içi yerleşimlerinden dolayı dolaşımdaki antikorlardan korunmuş halde bulunurlar. Dolayısıyla bu antijenlere karşı geliştirilmiş antikorların, tümörü tedavi edici etkisi belirgin değildir (21). Yine çoğu solid tümörde lenfositik infiltratlar bulunur. Ana lenfosit popülasyonu T lenfositlerdir ve T lenfosit yoğunluğu ne kadar fazla ise prognozun o kadar iyi olduğu iddia edilmiştir. B lenfositler ise çok az bir kısmını oluşturmaktadır, ayrıca B lenfositlerin tümör bir kez gelişti mi, tümör gelişimi açısından koruyucu değil aksine tümörü ilerletici fonksiyonu olduğuna dair deliller çoğalmaktadır (22).

T hücreleri, timusta yerleşimli ortak bir lenfoid öncülde gelişirler ve sırasıyla majör histokompatibilite ajanı (MHC) I ve II sundukları antijenleri tanıma özelliğine ait reseptör ekspresyonlarına göre CD8+ T lenfositler (sitotoksik T lenfositleri, STL) ve CD4+ T lenfositler (yardımcı T hücreleri, YTH) olarak iki kısımda incelenirler. Bu hücrelerin ayrıca alt grupları da bulunmaktadır (23). Hem interferon üretebilmeleri hem de direk olarak hedef hücreleri öldürebilme özellikleri nedeniyle, bu iki hücre tümöre karşı cevapta önemli rol oynarlar (24). Lenfositler, tek başlarına hareket etmezler, fonksiyonları büyük oranda diğer lökositler, stromal hücreler ve hatta tümör hücrelerinin kendisi tarafından salgılanan sitokinlerin etkisi altında gelişir. STL, özellikle hücre-içi patojenlerin söz konusu olduğu durumlarda adaptif immün sistemin önemli bir parçası olarak görev yapar. NK hücreleri ile aynı fonksiyonu görüyor gibi gözükse de, STL çok özgün ve seçici çalışır, sadece dikkatlice seçilmiş hedef hücreyi apoptozise iletilecek mekanizmaların çalışmasını sağlar (25).

## **Nötrofiller**

Nötrofiller dolaşımdaki en baskın beyaz kan hücreleridir, enfeksiyon/inflamasyon bölgesinden salınan kemokinler ile olay yerine çağırılırlar. Kanser hücreleri veya stromal hücrelerden kaynaklanan sinyallere cevaben de fenotiplerini ve göç yollarını değiştirirler ve tümör hücreleri üzerinde etkili olan faktörler salgırlar (26). Birçok ileri evre kanserde kanda yüksek düzeyde nötroil bulunur. Bunun mekanizmasının ne olduğu bilinmemektedir ancak bazı kanser tiplerinde granülosit/makrofaj koloni stimulan faktör etkili gibi gözükmemektedir (27). Buna ek olarak; tümör hücrelerinden salınan interlökin-1 ve -6 gibi bazı sitokinler de bu duruma katkıda bulunabilir (28). Nötrofillerin kanserdeki rolü multifaktöryeldir ve tam anlaşılammıştır. Giderek artan deliller, nötrofillerin tümör lehine rol oynadıklarını göstermektedir. Tümörün başlamasından, büyümesine ve hatta metastatik süreçlerin kolaylaştırılması gibi süreçlerde yer aldığı iddia edilmektedir (29). Nötrofillerin sadece kanda yükselmesi veya nötrofil/lenfosit oranının artmasının değil, lokal olarak tümöral nötrofil infiltrasyonunun da kötü prognozla ilişkili olduğu da gözlenmiştir (30).

## **Trombositler**

Trombositler sanıldığıının aksine sadece pıhtılaşmadan sorumlu kan hücreleri değildirler, inflamasyon ve kanser sürecinde de önemli roller oynarlar. Trombositopenik farelerin, metastaza karşı korunduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (31). Kanser ve trombositler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmalar, 1860'larda Fransız bilim adamı Armand Trousseau'nun bazı kanser tiplerinde venöz tromboz ve kanda hiperkoagulabilite olduğunu bildirmesiyle başlamıştır (Trousseau sendromu). 50 yıl sonra araştırmacının kendisi de kanında saptadığı trombositozun pankreas kanserine bağlı olduğu anlaşıldıktan sonra ölmüştür. Daha sonra yapılan araştırmalarda, dolaşımdaki trombositlerin tümörogeniz üzerindeki etkisinin değişken ve geçici olduğu gözlenmiştir (32).

Tümörlerde hastalığın başlaması ve ilerlemesi için tümör hücrelerinin belli sinyallere ihtiyacı vardır. Bu sinyalleri kendisi de sağlayabileceği gibi çoğu zaman etrafındaki ortamlardan alırlar. Örneğin, trombositler, meme ve kolon kanseri hücrelerinde matriks metalloproteinaz 9 ekspresyonunu indükleyerek hücre-dışı matriksin yeniden şekillenmesi ve bu bölgeden büyüme faktörlerinin salgılanmasını, hücre-hücre etkileşiminin gevşemesini ve apoptotik sinyallerin azalmasını sağlarlar (33).

Kemoterapi ve diğer tedavilere direnç gelişimi, kanser tedavisinde en önemli engellerden biridir. Fare meme kanseri deneylerinde, farede trombositlerin azaltılmasının, paklitaksel tedavisinin etkinliğini artırdığı gözlenmiştir (34). Bu deneyde araştırmacılar,



kemoterapötik ajanın daha fazla kanser bölgesinde tutulduğunu, bunun muhtemelen kansere bağlı artan vasküler geçirgenliğe bağlı olduğunu, çünkü bunun başka bir organda gözlenmediğini ve trombositlerin bu geçirgenliği azaltarak kemoterapiye direnç sağladığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca trombositlerin aktivasyonu; vasküler endotelial büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve matriks metalloproteinazlar gibi pro-anjiojenik faktörlerin ana kaynağı olduğu uzun zamandır bilinmektedir (35). Bu faktörler, tümörün büyümesinin yanı sıra tümör hücrelerinin metastazlarını kolaylaştıran etmenlerdir.

### **KANSER PROGNOZU VE KAN HÜCRELERİ ÇALIŞMALARI**

Nötrofillerin kanser gelişimi ve ilerlemesindeki rolü dikkat çekince, bazı araştırmacılar çeşitli kanser tiplerinde nötrofil durumunun kanser ile ilişkisini araştırmaya çalıştılar. Metastatik böbrek hücreli karsinomda, nötrofil sayısının artmış olduğu ve bu artışın prognozla ilgili olduğu iddia edilmiştir (36). Ayrıca, periferik kanda nötrofil/lenfosit oranının (NLO) birçok solid tümörde hem erken hem de geç evrede prognozla ilgili olduğu gösterilmiştir (37). Bunun da ötesinde, prostat kanserinde yüksek NLO oranı ile paklitaksel, abirateron ve kabazitaksel tedavilerine direnç arasında bir ilişki olduğu da iddia edilmiştir (38). İlginç olarak, tedavi başladıktan sonra, NLO oranının erken dönemde düşmesinin daha iyi sonuçlar verdiği ve daha yüksek cevap oranları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (39). Daha önce de belirttiğimiz gibi sadece kanda nötrofil yüksekliği değil, tümör içinde nötrofil varlığı da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (38). Bu bağlamda, kötü sonuçların, kanser içinde inflamasyon varlığına bağlı olduğu ve nötrofillerin değerlendirilmesinin, kanser sonuçlarını belirlemek açısından dolaylı bir gösterge olabileceği kabul edilebilir.

Kanser ve trombositler arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. Lokalize kanserler bile uzak bölgelerde tromboza neden olabilir veya tromboz, kanser tanısından önce bile bir kanser bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Derin venöz tromboemboli yaşayan hastalarda kanser riskinin arttığı ve kanser tanısı alan hastalarda venöz tromboemboli saptanmasının mortalite ve morbiditeyi %30 arttırdığı saptanmıştır (40). Kanser hastalarında maligniteye eşlik eden venöz tromboemboli sık karşılaşılan bir klinik bulgu olsa da sıklığı kanser tipine ve evresine göre değişir. Ayrıca, kanser tanısı aldıktan sonra 1 yıl içinde venöz tromboemboli atağı geçiren hastalarda prognozun daha kötü olduğu iddia edilmiştir (41). In vivo çalışmalarda, deneklere kanser hücrelerinin enjekte edilmesi ile dolaşımdaki trombosit sayısının hızla azaldığı, dolaşımda aktive trombosit sayısının arttığı ve mikrodolaşımda trombosit agregatlarının gözlemlendiği bildirilmiştir (42). Aynı nötrofillerde olduğu gibi, sınırlı

sayıda da olsa, kemoterapi direnci ile trombosit sayımı arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (43).



## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2012- Aralık 2018 tarihleri arasında, hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, over kanseri ön tanısı veya başka bir endikasyon ile ameliyat olmuş ve patoloji sonucu over kanseri olarak gelen 116 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgilerine hastane bilgisayar sistemi kayıtları ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Çalışmamız için üniversitemizin etik kurulundan 11/01/2018 Tarih ve 2018/20 sayı ile onay alınmıştır.

Çalışmaya, hematolojik parametreleri etkileyecek ağır kronik medikal problemleri olan veya bu parametreler üzerinde etkili ilaçları kullanan hastalar dâhil edilmedi.

Tüm olguların yaşı, operasyon tarihi, post operatif patolojik inceleme sonucu bulunan tümörün histolojisi, evresi, lenfovasküler alan invazyon varlığı, omentum tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu gibi klinikopatolojik veriler değerlendirildi. Ayrıca ameliyat veya kemoterapi sonrası rekürrens gelişimi ve yaşam süresi ay olarak hesaplandı. Çalışmamızda 2014 yılında revize edilen FIGO evreleme sistemi kullanıldı.

Hastalara uygulanan operasyonlarda batın kesisi hastaya uygun olarak phannenstiel, göbek altı median veya göbek altı ve üstü median kesi uygulanmıştır. Operasyonda öncelikle batın yıkama sıvısı veya asit örnekleme yapıldı. Daha sonra hastaya uygun olarak ooferektomi veya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapıldıktan sonra bilateral pelvik ± paraaortik lenf nodu diseksiyonu ± omentektomi yapıldı. Tüm materyaller hastanemiz patoloji laboratuvarında incelenmiştir. Hastaların operasyon sonrası aldıkları adjuvan kemoterapi ve yaşam süreleri hastanemiz kayıt sisteminden takip edildi.

Çalışmamızda patolojik tanısı over kanseri olan 116 hastanın preoperatif dönemde (operasyondan önce en geç 1 hafta önce) yapılan hemogram tetkikleri incelendi. Bu tetkiklerden hastaların nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları elde edildi. Bu tetkiklerden hastaların nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölümü ile nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit sayısının lenfosit sayısına bölümü ile trombosit/lenfosit oranı (PLO) elde edildi.

İstatistiksel analizler, Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi Versiyon 22 (demo, Illinois, Chicago, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Sminov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan parametrik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan parametreler ortanca (çeyrekler arası açıklık) olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan verilerin 2'den fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler yüzde olarak gösterildi ve karşılaştırılmasında ki- kare testi kullanıldı. Çalışma süresince sağ kalım olasılık hesabı Kaplan Maier testi kullanılarak

hesaplandı. Sürvi üzerine etki edebilecek faktörlerin analizi için Cox Regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık derecesi için p değeri  $<0,05$  olarak kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 116 hastanın yaş ortalaması  $55,34 \pm 12,65$  yıl idi. Patolojik inceleme sonuçlarına göre over kanserinin histolojik tipleri ve hastaların evreleri tablo 7 ve 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Histolojik tiplerinin dağılımı

	Sayı	Yüzde
Seröz	77	63,8
Endometrioid	7	6,0
Müsinöz	5	4,3
Borderline	20	16,4
Diğer	7	5,2
Toplam	116	100,0

**Tablo 8.** Hastaların evrelerinin dağılımı

	Sayı	Yüzde
Evre 1A	44	37,9
Evre 1B	3	2,6
Evre 1C1	1	0,9
Evre 1C3	2	1,7
Evre 2A	1	0,9
Evre 2B	21	18,1
Evre 3A1	2	1,7
Evre 3B	2	1,7
Evre 3C	39	33,6
Evre 4B	1	0,9
Toplam	116	100,0

İlk ameliyatta rezidü hastalık kalma oranı %12,9 idi (n:15). Ameliyat sonrası rekürens 35 hastada (%30,2) görülmüştür. Hastaların çalışmanın yürütüldüğü dönem içerisinde 23 tanesi ölmüştür (%19,8). Hastaların 1 yıllık ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırasıyla %93 ve %73,9 olarak bulunmuştur. Ameliyat öncesi ortanca (çeyrekler arası yüzdelik) Ca 125 değeri 145 (725,5) U/mL idi.

Hastaların evrelerine göre preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması Tablo 9’da gösterilmiştir. Evre 4 tek hasta olduğu için o hasta analiz dışında bırakılmıştır. Buna göre NLO değerleri açısından Evre 1 ile Evre 2’deki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ( $p=0,002$ ), Evre 1 ile Evre 3’teki hastalar arasında ( $p=0,06$ ) ve Evre 2 ile Evre 3’teki hastalar arasında ( $p=0,145$ ) anlamlı bir fark bulunmamıştır. PLO değerleri açısından değerlendirildiğinde Evre 1 ile Evre 2 ve 3’teki hastalar arasında anlamlı fark bir bulunmuştur ( $p<0,0001$ ), Evre 2 ve Evre 3’teki hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,708$ )

**Tablo 9.** Hastaların evrelerine göre preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması

	<b>EVRE 1 (n:50)</b>	<b>EVRE 2 (n:22)</b>	<b>EVRE 3 (n:43)</b>	<b>p</b>
<b>NLO</b>	2,2 (1,3) <sup>a,b</sup>	3,3 (2,9) <sup>a,b</sup>	2,5 (1,7) <sup>b</sup>	0,007
<b>PLO</b>	139,1 (60,1) <sup>c</sup>	198,7 (295,8) <sup>c,d</sup>	220,0 (166,9) <sup>c,d</sup>	<0,0001

a: istatistiksel olarak anlamlı (evre 1 vs evre 2,  $p=0,002$ )

b: istatistiksel olarak anlamlı değil (evre 1 vs evre 3,  $p=0,06$ ), evre 2 vs evre 3,  $p=0,145$ ).

c: istatistiksel olarak anlamlı (evre 1 vs evre 2,  $p<0,0001$ ; evre 1 vs evre 3,  $p<0,0001$ )

d: istatistiksel olarak anlamlı değil (evre 2 vs evre 3,  $p=0,708$ ).

Patolojik inceleme ve ameliyat bulgularına göre hastalarda LVS invazyon durumu, omentum tutulumu, lenf nodu tutulum durumu, ameliyat esnasında rezidü hastalık kalma durumu ve asit varlığı tablo 10, 11, 12, 13 ve 14’te gösterilmiştir.

LVSI açısından hastalar değerlendirildiğinde, LVSI olan hastalarda hem preoperatif NLO hem de PLO değerlerinin anlamlı olarak LVSI olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 10).

**Tablo 10.** LVS İnvazyonu açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması.

	<b>LVSI OLMAYAN (ortanca) (çeyrekler arası yüzdeler) (n:87)</b>	<b>LVSI OLAN (ortanca) (çeyrekler arası yüzdeler) (n:29)</b>	<b>p</b>
<b>NLO</b>	2,33 (1,3)	3,57 (3,1)	<0,0001
<b>PLO</b>	152,6 (91,1)	224,9 (262,5)	<0,0001

Omentum tutulumu açısından hastalar değerlendirildiğinde, omentum tutulumu olan hastalarda hem preoperatif NLO hem de PLO değerlerinin anlamlı olarak omentum tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (tablo 11).

**Tablo 11.** Omentum tutulumu açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması.

	<b>OMENTUM TUTULUMU OLMAYAN</b> (ortanca) (çeyrekler arası yüzdelik) (n:65)	<b>OMENTUM TUTULUMU OLAN</b> (ortanca) (çeyrekler arası yüzdelik) (n:51)	<b>p</b>
<b>NLO</b>	2,27 (1,3)	2,98 (2,8)	<0,0001
<b>PLO</b>	143,5 (70,8)	228,7 (272,0)	<0,0001

Lenf nodu tutulumu açısından hastalar değerlendirildiğinde, lenf nodu tutulumu olan hastalarda preoperatif PLO değerlerinin anlamlı olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 12).

**Tablo 12.** Lenf Nodu tutulumu açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması

	<b>LENF NODU TUTULUMU OLMAYAN</b> (ortanca) (çeyrekler arası yüzdelik) (n:93)	<b>LENF NODU TUTULUMU OLAN</b> (ortanca) (çeyrekler arası yüzdelik) (n:23)	<b>p</b>
<b>NLO</b>	2,45 (1,7)	3,17 (4,0)	0,155
<b>PLO</b>	156,3 (90,9)	228,3 (365,1)	0,004

Postoperatif rezidü hastalık kalma açısından hastalar değerlendirildiğinde, rezidü kalan hastalarda preoperatif PLO değerlerinin anlamlı olarak rezidü olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 13).

**Tablo 13.** Postoperatif rezidü hastalık kalma durumu açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması

	<b>REZİDÜ OLMAYAN</b> (ortanca) (çeyrekler arası yüzdelik) (n:101)	<b>REZİDÜ OLAN</b> (ortanca) (çeyrekler arası yüzdelik) (n:15)	<b>p</b>
<b>NLO</b>	2,45 (1,6)	3,11 (4,0)	0,248
<b>PLO</b>	159,4 (102,8)	224,9 (313,0)	0,04

Ameliyat öncesi batında asit bulunma açısından hastalar değerlendirildiğinde, asit olan hastalarda preoperatif PLO değerlerinin anlamlı olarak asit olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 14).

**Tablo 14.** Preoperatif batında asit olması açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması

	<b>ASİT OLMAYAN (ortanca) (çeyrekler arası yüzdeler) (n:76)</b>	<b>ASİT OLAN (ortanca) (çeyrekler arası yüzdeler) (n:40)</b>	<b>p</b>
<b>NLO</b>	2,41 (1,8)	2,55 (2,3)	0,289
<b>PLO</b>	156,2 (102,9)	202,2 (287,2)	0,007

Ameliyat ve kemoterapi sonrası rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastalar ile çalışmanın yapıldığı tarih aralığında ölen ve yaşayan hastaların preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması Tablo 15 ve 16'da sunulmuştur. Ameliyat ve kemoterapi sonrası rekürrens gelişimi açısından hastalar değerlendirildiğinde, rekürrens gelişen hastalarda hem preoperatif NLO hem de PLO değerlerinin anlamlı olarak rekürrens gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 15).

**Tablo 15.** Ameliyat ve kemoterapi sonrası rekürrens görülmesi açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması

	<b>REKÜRRENS OLMAYAN (ortanca) (çeyrekler arası yüzdeler) (n:81)</b>	<b>REKÜRRENS OLAN (ortanca) (çeyrekler arası yüzdeler) (n:35)</b>	<b>p</b>
<b>NLO</b>	2,28 (1,6)	3,11 (2,7)	<0,0001
<b>PLO</b>	145,6 (91,1)	228,7 (254,9)	<0,0001

Ameliyat ve kemoterapi sonrası mortalite açısından hastalar değerlendirildiğinde, yaşayan hastalarda preoperatif NLO değerlerinin anlamlı olarak ölen hastalara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca preoperatif PLO değerlerinin de düşük olduğu, fakat bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 16).



**Tablo 16.** Ameliyat ve kemoterapi sonrası mortalite açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması

	<b>YAŞAYAN (ortanca) (çeyrekler arası yüzdeler) (n:93)</b>	<b>ÖLEN (ortanca) (çeyrekler arası yüzdeler) (n:23)</b>	<b>p</b>
<b>NLO</b>	2,40 (1,7)	2,98 (2,7)	0,045
<b>PLO</b>	158,2 (105,2)	202,7 (258,3)	0,062

Ameliyat öncesi Ca 125 seviyesi ile NLO ve PLO arasında anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla korelasyon kat sayıları ve p değerleri 0,335, <0,0001 ve 0,480, <0,0001) (Spearman's rho korelasyon testi).

KT alan hastalarda KT sonucunda nüks olan ve olmayan grupların preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması Tablo 17'de gösterilmiştir. Buna göre nüks olan hastalarda hem NLO hem de PLO 'nun preoperatif dönemde anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 17.** KT sonrası nüks görülmesi açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması

<b>TAM KÜR KEMOTERAPİ ALAN HASTA</b>	<b>NÜKS OLMAYAN (n:27)</b>	<b>NÜKS OLAN (N:20)</b>	<b>p</b>
<b>NLO</b>	2,23 (2,2)	3,36 (3,9)	0,02
<b>PLO</b>	159,39 (163,9)	281,40 (264,3)	0,03

NLO ve PLO'nun, kemoterapi sonrası nüks olma durumunu etkileyebilecek bağımsız değişkenler olup olmadıkları regresyon analizi ile incelendi. Değişkenler olarak yaş, evre, histoloji, LVS invazyonu, kemoterapi alma durumu ve NLO ile PLO alındı. Regresyon analizi sonucunda PLO için  $\beta=0,001$ ,  $p=0,783$  ve NLO için  $\beta=0,178$ ,  $p=0,391$  olarak bulunmuştur. Buna göre her iki faktör de kemoterapi sonrası nüks gelişmesini etkileyen bağımsız bir faktör olarak bulunmamıştır. Nüks ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olan tek faktör evre olarak bulunmuştur. Yine ameliyat ve kemoterapi sonrası survi ile ilişkili bağımsız değişkenlerin tespiti amacıyla yapılan Cox Regresyon analizinde yaş, LVSI, evre, histoloji, kemoterapi, NLO ve PLO değişkenleri kullanılarak bir model oluşturulmuştur (Tablo 18). Buna göre yaş arttıkça ölüm oranının arttığı, nüks olmasının ölüm oranını yaklaşık 60 kat arttırdığı (Hazard ratio: 60,54, %95 GA: 8,70-421,13), tam doz kemoterapi almanın da ölüm oranını 0,134 oranında azalttığı bulunmuştur (Tablo 18). PLO ve NLO'nun tek başlarına mortalite için bağımsız faktörler olmadığı tespit edildi (Tablo 18).

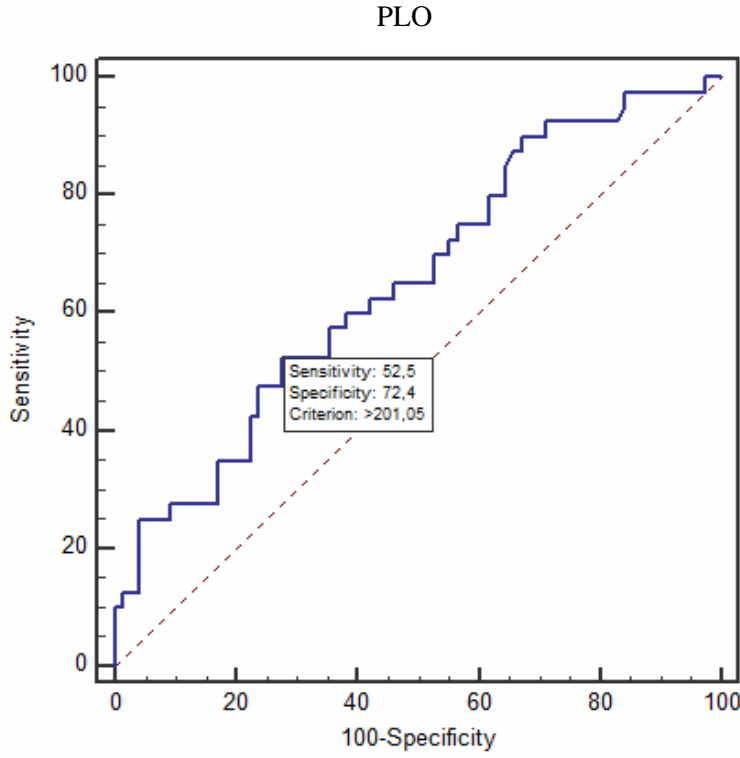
**Tablo 18.** Kümülatif sağ kalım ile ilişkili faktörler

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Yaş	,051	,024	4,606	1	,032	1,053	1,004	1,103
Nüksvarlığı	4,103	,990	17,190	1	,000	60,536	8,702	421,133
KT almamış			12,010	2	,002			
KTyarım doz	-,148	1,047	,020	1	,887	,862	,111	6,706
KT tam doz	-2,011	,582	11,953	1	,001	,134	,043	,419
PLO	,001	,003	,245	1	,621	1,001	,996	1,007
NLO	,052	,241	,046	1	,830	1,053	,656	1,690

Preoperatif dönemde hastada asit varlığını tek başına öngörebilecek bir eşik değer bulmak amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde, PLO'nun >201,05 olmasının asit varlığını %52,5 sensitivite (%95 GA: 36,1 - 68,5) ve %72,4 spesifisite (%95 GA: 60,9 - 82,0) ile öngörebileceği tespit edildi (Şekil 1, Tablo 19).

**Tablo 19.** Asit varlığını öngörebilmek için eşik PLO değeri

Değer	Sensitivite	%95 GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
>197,04	52,50	36,1 - 68,5	69,74	58,1 - 79,8	1,73	1,1 - 2,7	0,68	0,5 - 1,0
>200,51	52,50	36,1 - 68,5	71,05	59,5 - 80,9	1,81	1,1 - 2,9	0,67	0,5 - 1,0
>201,05**	52,50	36,1 - 68,5	72,37	60,9 - 82,0	1,90	1,2 - 3,0	0,66	0,5 - 0,9
>201,71	50,00	33,8 - 66,2	72,37	60,9 - 82,0	1,81	1,1 - 2,9	0,69	0,5 - 1,0
>202,74	47,50	31,5 - 63,9	72,37	60,9 - 82,0	1,72	1,1 - 2,8	0,73	0,5 - 1,0



Eğri altında kalan alan	0,653
Standart Hata	0,0536
%95 Güven Aralığı	0,559 to 0,739
z istatistik	2,859
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	0,0043

**Şekil 1.** PLO'nun asit varlığını öngörebilme gücü

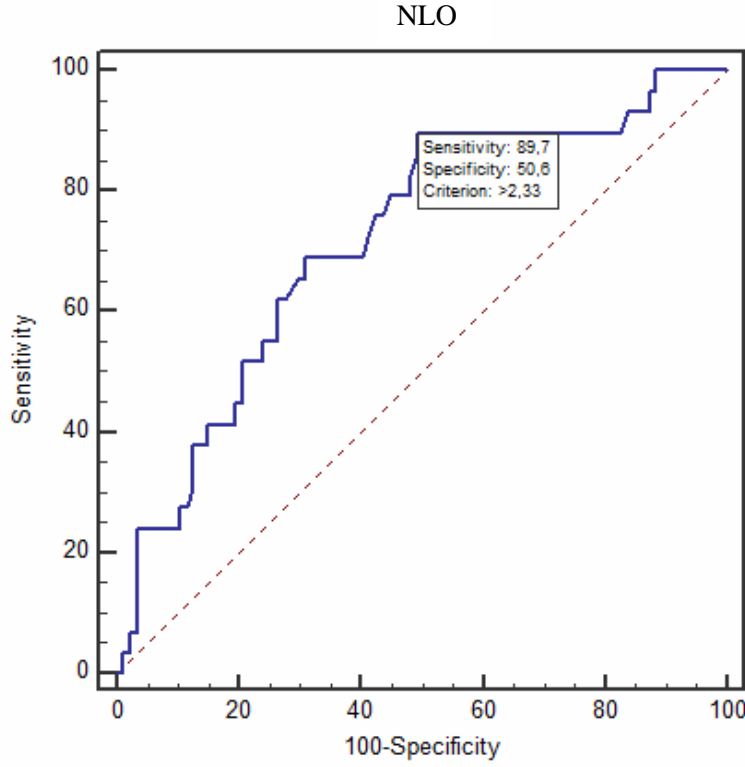
Preoperatif dönemde hastada LVS invazyonu varlığını tek başına öngörebilecek bir eşik değeri bulmak amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde, NLO'nun  $>2,33$  ve PLO'nun  $>170,56$  olmasının LVS invazyonu varlığını belirli sensitivite ve spesifisite ile öngörebileceği tespit edildi (Tablo 20, 21, 22; Şekil 2-3). Bu iki parametrenin hangisinin daha kullanışlı olduğunu anlamak için yapılan karşılaştırma Şekil 4'te gösterilmiştir. Buna göre PLO veya NLO'nun birbirlerine üstünlükleri yoktur.

**Tablo 20.** Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin LVS invazyonunu öngörebilme güçleri

Parametre	Eşik değer	ROC (GA)	p	Sensitivite (GA)	Spesifisite (GA)	LR+ (GA)	LR- (GA)
NLO	>2,33	0,719 (0,628 - 0,799)	0,0001	89,66 (72,6 - 97,8)	50,57 (39,6 - 61,5)	1,81 (1,4 - 2,3)	0,20 (0,07 - 0,6)
PLO	>170,56	0,725 (0,634 - 0,804)	0,0001	79,31 (60,3 - 92,0)	64,37 (53,4 - 74,4)	2,23 (1,6 - 3,1)	0,32 (0,2 - 0,7)

**Tablo 21.** LVS invazyonu varlığını öngörebilmek için eşik NLO değeri

Değer	Sensitivite	% 95GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	% 95GA	-LR	%95 GA
>2,27	89,66	72,6 - 97,8	48,28	37,4 - 59,2	1,73	1,4 - 2,2	0,21	0,07 - 0,6
>2,28	89,66	72,6 - 97,8	49,43	38,5 - 60,4	1,77	1,4 - 2,3	0,21	0,07 - 0,6
>2,33**	89,66	72,6 - 97,8	50,57	39,6 - 61,5	1,81	1,4 - 2,3	0,20	0,07 - 0,6
>2,34	86,21	68,3 - 96,1	50,57	39,6 - 61,5	1,74	1,3 - 2,3	0,27	0,1 - 0,7
>2,37	82,76	64,2 - 94,2	51,72	40,8 - 62,6	1,71	1,3 - 2,3	0,33	0,1 - 0,8

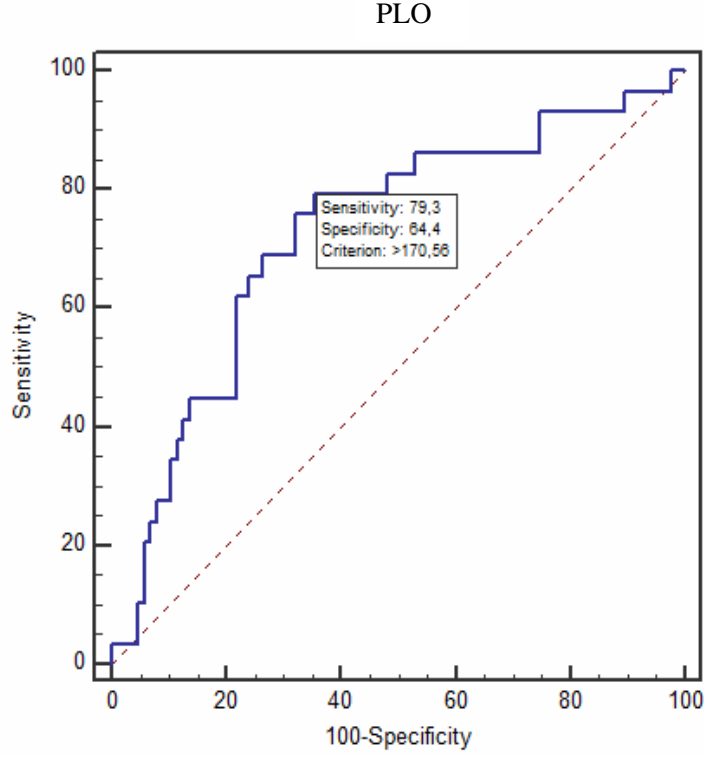


Eğri altında kalan alan	0,719
Standart hata	0,0549
%95 Güven Aralığı	0,628 to 0,799
z istatistik	3,993
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	0,0001

**Şekil 2.** NLO'nun LVS invazyonu varlığını öngörebilme gücü

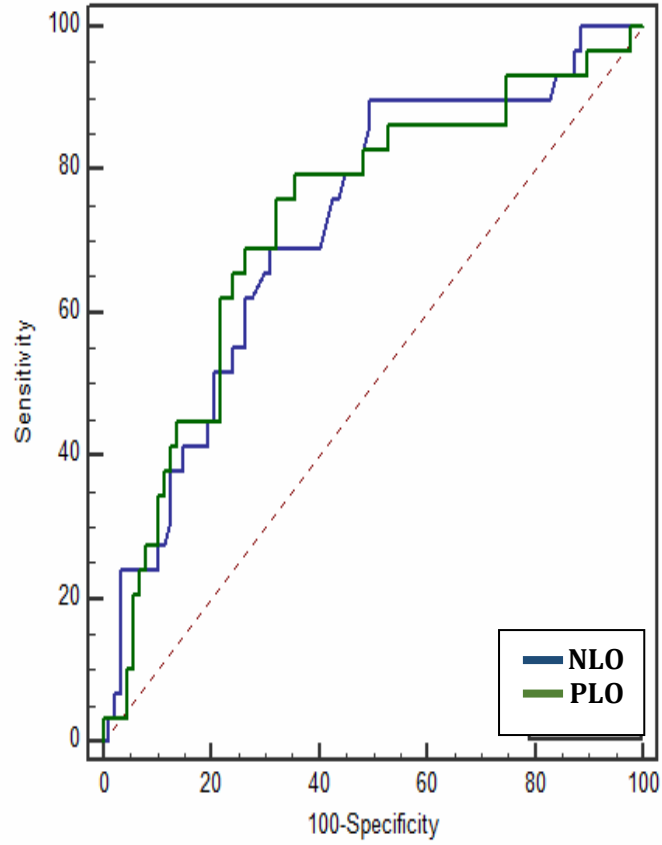
**Tablo 22.** LVS invazyonu varlığını öngörebilmek için eşik PLO değeri

Değer	Sensitivite	%95 GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
>163,53	79,31	60,3 - 92,0	62,07	51,0 - 72,3	2,09	1,5 - 2,9	0,33	0,2 - 0,7
>168,63	79,31	60,3 - 92,0	63,22	52,2 - 73,3	2,16	1,5 - 3,0	0,33	0,2 - 0,7
>170,56**	79,31	60,3 - 92,0	64,37	53,4 - 74,4	2,23	1,6 - 3,1	0,32	0,2 - 0,7
>173,44	75,86	56,5 - 89,7	64,37	53,4 - 74,4	2,13	1,5 - 3,0	0,38	0,2 - 0,7
>177,3	75,86	56,5 - 89,7	65,52	54,6 - 75,4	2,20	1,5 - 3,1	0,37	0,2 - 0,7



Eğri altında kalan alan	0,725
Standart hata	0,0567
%95 Güven Aralığı	0,634 to 0,804
z istatistik	3,970
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	0,0001

**Şekil 3.** PLO'nun LVS invazyonu varlığını öngörebilme gücü



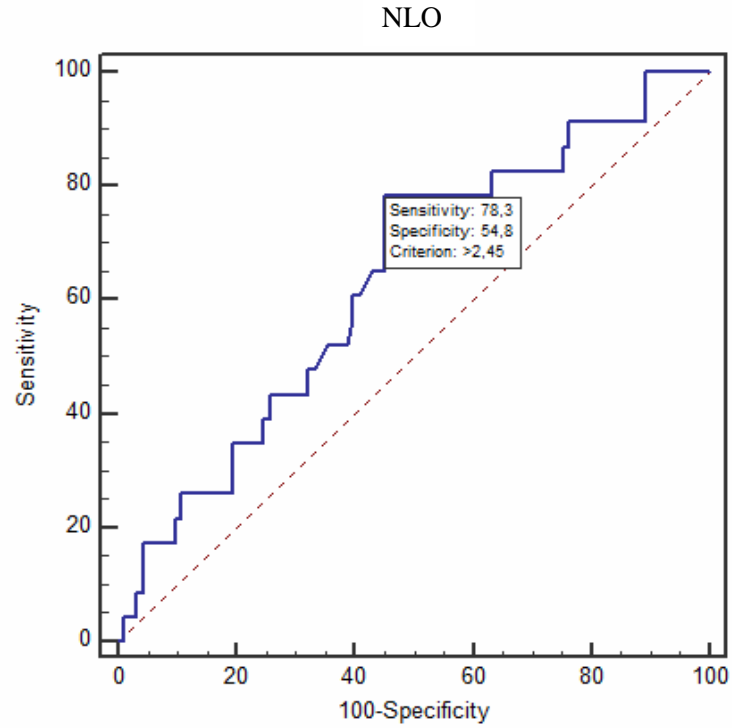
NLO ~ PLO	
Alanlar arasındaki fark	0,00555
Standart hata	0,0535
%95 Güven Aralığı	-0,0993 - 0,110
z istatistik	0,104
Anlamlılık düzeyi	P = 0,9174

**Şekil 4.** LVS invazyonu öngörme açısından preoperatif NLO ve PLO'nun karşılaştırılması

Hastaların ölüm zamanını tek başına öngörebilecek bir eşik değeri bulmak amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde, NLO'nun >2,45 olmasının ölümlerin %78,26 sensitivite (%95 GA: 56,3 - 92,5) ve %54,84 spesifisite (%95 GA: 44,2 - 65,2) ile öngörebileceği tespit edildi (Şekil 5, Tablo 23).

**Tablo 23.** Ölüm zamanını öngörebilmek için eşik NLO değeri

Değer	Sensitivite	%95 GA	Spesifisite	% 95GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
>2,41	78,26	56,3 - 92,5	51,61	41,0 - 62,1	1,62	1,2 - 2,2	0,42	0,2 - 0,9
>2,42	78,26	56,3 - 92,5	52,69	42,1 - 63,1	1,65	1,2 - 2,2	0,41	0,2 - 0,9
>2,45**	78,26	56,3 - 92,5	54,84	44,2 - 65,2	1,73	1,3 - 2,4	0,40	0,2 - 0,9
>2,46	73,91	51,6 - 89,8	54,84	44,2 - 65,2	1,64	1,2 - 2,3	0,48	0,2 - 1,0
>2,47	65,22	42,7 - 83,6	54,84	44,2 - 65,2	1,44	1,0 - 2,1	0,63	0,4 - 1,1



Eğri altında kalan alan	0,635
Standart Hata	0,0642
%95 Güven Aralığı	0,541 - 0,723
z istatistik	2,104
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	0,0354

**Şekil 5.** NLO'nun ölüm zamanını öngörebilme gücü



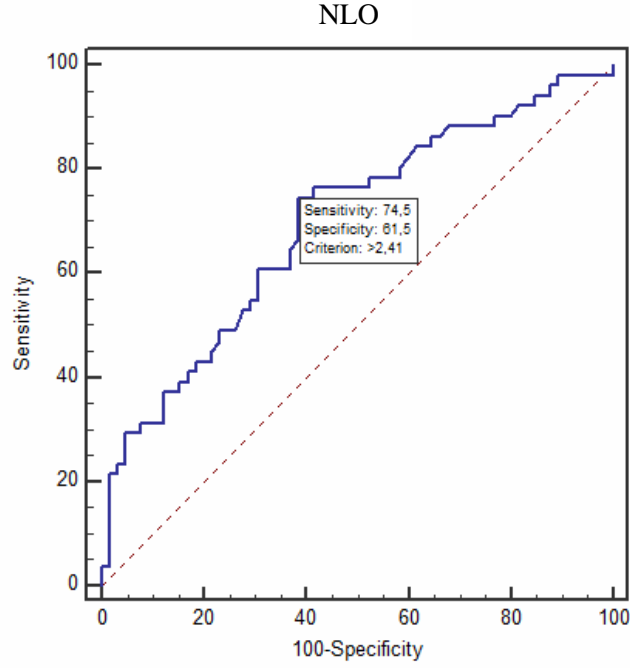
Preoperatif dönemde hastada omentum tutulumu varlığını tek başına öngörebilecek bir eşik değeri bulmak amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde, NLO'nun >2,41 ve PLO'nun > 213,79 olmasının omentum tutulumu varlığını belirli sensitivite ve spesifisite ile öngörebileceği tespit edildi (Tablo 24, 25, 26; Şekil 6-7). Bu iki parametrenin hangisinin daha kullanışlı olduğunu anlamak için yapılan karşılaştırma Şekil 8'de gösterilmiştir. Buna göre omentum tutulumunun öngörülmesi açısından PLO, NLO'ya göre anlamlı derecede daha üstün bulunmuştur (p=0,0008).

**Tablo 24.** Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin omentum tutulumunu öngörebilme güçleri

Parametre	Eşik değeri	ROC (GA)	p	Sensitivite (GA)	Spesifisite (GA)	LR+ (GA)	LR- (GA)
NLO	>2,41	0,695 (0,602 - 0,777)	0,0001	74,51 (60,4 - 85,7)	61,54 (48,6 - 73,3)	1,94 (1,4 - 2,7)	0,41 (0,2 - 0,7)
PLO	>213,79	0,809 (0,725 - 0,876)	<0,0001	60,78 (46,1 - 74,2)	90,77 (81,0 - 96,5)	6,58 (3,0 - 14,6)	0,43 (0,3 - 0,6)

**Tablo 25.** Omentum tutulumu öngörebilmek için eşik NLO değeri

Değer	Sensitivite	%95 GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
>2,38	74,51	60,4 - 85,7	58,46	45,6 - 70,6	1,79	1,3 - 2,5	0,44	0,3 - 0,7
>2,4	74,51	60,4 - 85,7	60,00	47,1 - 72,0	1,86	1,3 - 2,6	0,42	0,3 - 0,7
>2,41**	74,51	60,4 - 85,7	61,54	48,6 - 73,3	1,94	1,4 - 2,7	0,41	0,2 - 0,7
>2,42	72,55	58,3 - 84,1	61,54	48,6 - 73,3	1,89	1,3 - 2,7	0,45	0,3 - 0,7
>2,45	68,63	54,1 - 80,9	61,54	48,6 - 73,3	1,78	1,2 - 2,6	0,51	0,3 - 0,8

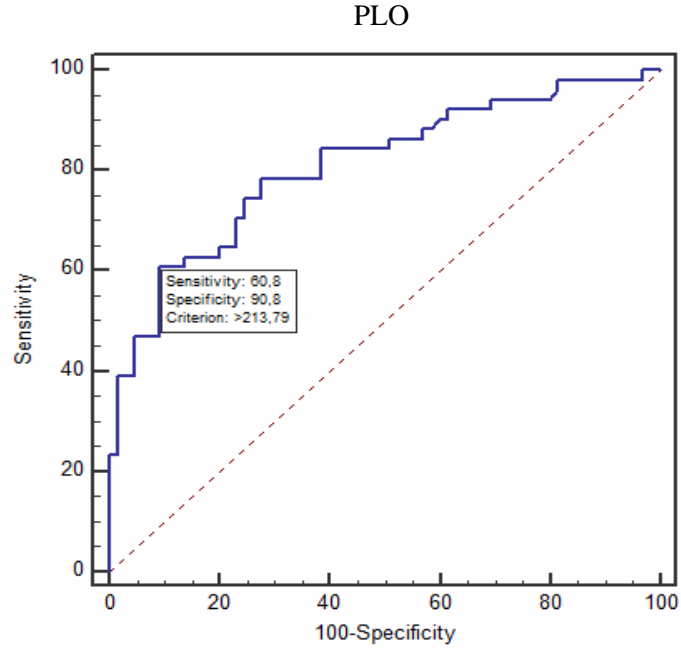


Eğri altında kalan alan	0,695
Standart hata	0,0497
%95 Güven Aralığı	0,602 - 0,777
z istatistik	3,917
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	0,0001

**Şekil 6.** NLO'nun omentum tutulumunu öngörebilme gücü

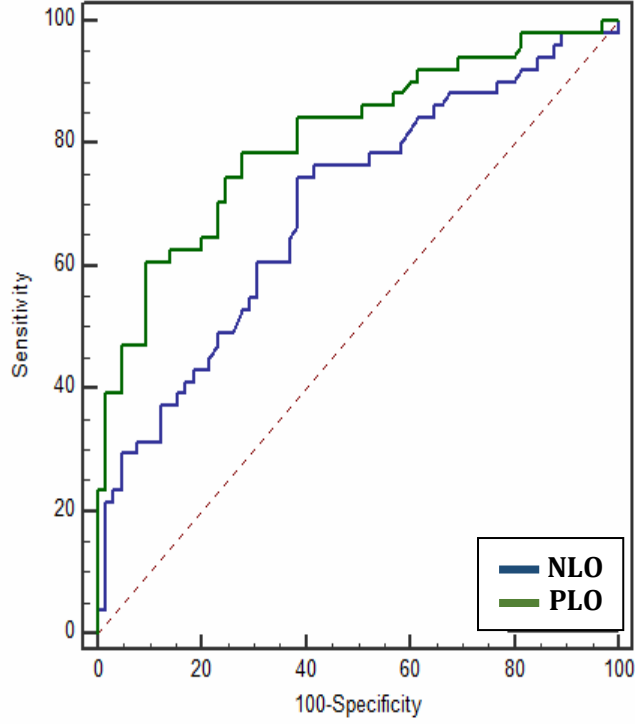
**Tablo 26.** Omentum tutulumu öngörebilmek için eşik PLO değeri

Değer	Sensitivite	%95 GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
>204,32	60,78	46,1 - 74,2	87,69	77,2 - 94,5	4,94	2,5 - 9,8	0,45	0,3 - 0,6
>206,01	60,78	46,1 - 74,2	89,23	79,1 - 95,6	5,64	2,7 - 11,8	0,44	0,3 - 0,6
>213,79**	60,78	46,1 - 74,2	90,77	81,0 - 96,5	6,58	3,0 - 14,6	0,43	0,3 - 0,6
>220	58,82	44,2 - 72,4	90,77	81,0 - 96,5	6,37	2,9 - 14,1	0,45	0,3 - 0,6
>220,12	56,86	42,2 - 70,7	90,77	81,0 - 96,5	6,16	2,8 - 13,7	0,48	0,3 - 0,7



Eğri altında kalan alan	0,809
Standart hata	0,0415
%95 Güven Aralığı	0,725 - 0,876
z istatistik	7,439
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	<0,0001

**Şekil 7.** PLO'nun omentum tutulumunu öngörebilme gücü



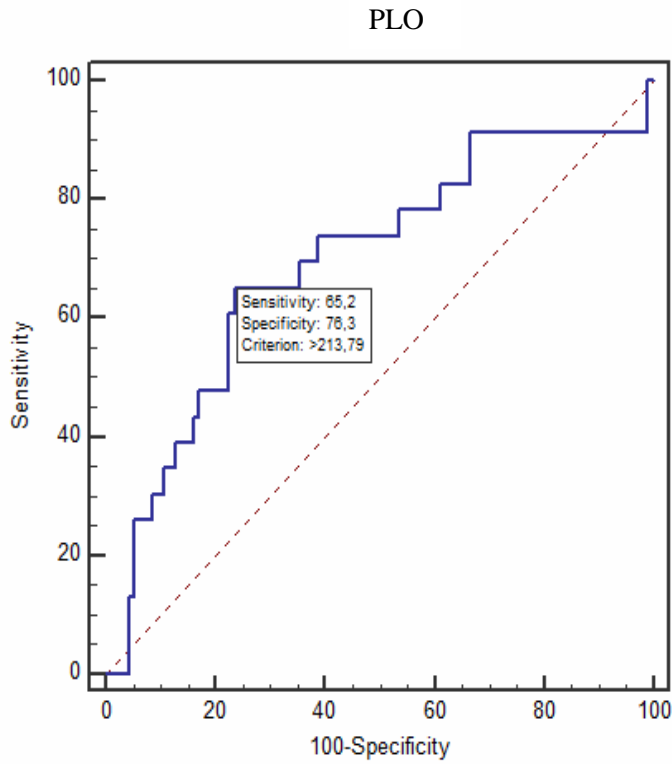
NLO ~ PLO	
Alanlar arasındaki fark	0,114
Standart hata	0,0433
%95 Güven Aralığı	0,0291 - 0,199
z istatistik	2,631
Anlamlılık düzeyi	P = 0,0085

**Şekil 8.** Omentum tutulumunu öngörme açısından preoperatif NLO ve PLO'nun karşılaştırılması

Preoperatif dönemde hastada pelvik lenf nodu tutulumunu tek başına öngörebilecek bir eşik değeri bulmak amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde, PLO'nun >213,79 olmasının pelvik lenf nodu tutulumunu %65,22 sensitivite (%95 GA: 42,7 - 83,6) ve %76,34 spesifisite (%95 GA: 66,4 - 84,5) ile öngörebileceği tespit edildi (Şekil 9, Tablo 27).

**Tablo 27.** Pelvik lenf nodu tutulumunu öngörebilmek için eşik PLO değeri

Değer	Sensitivite	%95 GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
>204,32	65,22	42,7 - 83,6	74,19	64,1 - 82,7	2,53	1,6 - 4,0	0,47	0,3 - 0,8
>206,01	65,22	42,7 - 83,6	75,27	65,2 - 83,6	2,64	1,7 - 4,2	0,46	0,3 - 0,8
>213,79**	65,22	42,7 - 83,6	76,34	66,4 - 84,5	2,76	1,7 - 4,4	0,46	0,3 - 0,8
>220	60,87	38,5 - 80,3	76,34	66,4 - 84,5	2,57	1,6 - 4,2	0,51	0,3 - 0,9
>220,12	60,87	38,5 - 80,3	77,42	67,6 - 85,4	2,70	1,6 - 4,4	0,51	0,3 - 0,9



Eğri altında kalan alan	0,693
Standart hata	0,0669
%95 Güven Aralığı	0,600 - 0,775
z istatistik	2,882
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	0,0040

**Şekil 9.** PLO'nun pelvik lenf nodu tutulumunu öngörebilme gücü

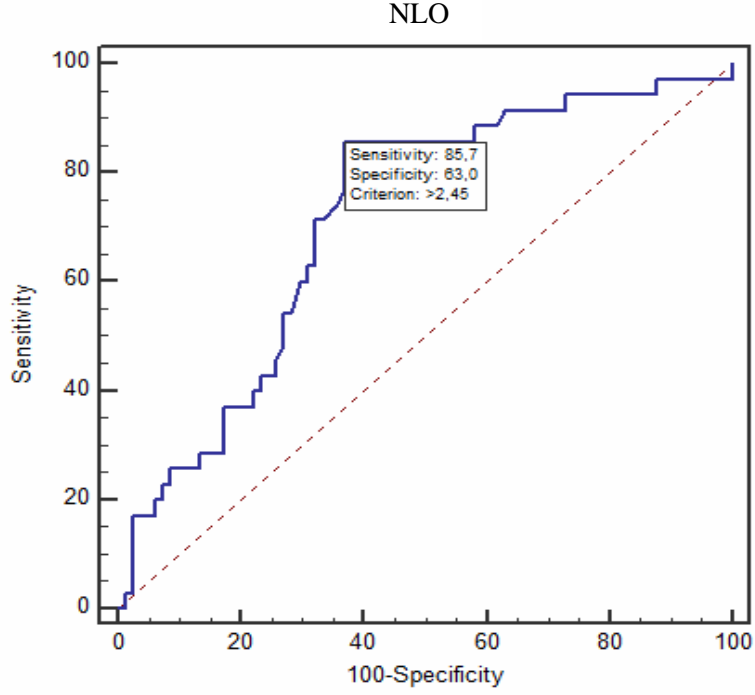
Preoperatif dönemde hastada rekürrens varlığını tek başına öngörebilecek bir eşik değer bulmak amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde, NLO'nun >2,45 ve PLO'nun >179,4 olmasının rekürrens varlığını belirli sensitivite ve spesifisite ile öngörebileceği tespit edildi (Tablo 28, 29, 30; Şekil 10-11). Bu iki parametrenin hangisinin daha kullanışlı olduğunu anlamak için yapılan karşılaştırma Şekil 12'de gösterilmiştir. Buna göre PLO veya NLO'nun birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı tespit edildi.

**Tablo 28.** Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin rekürrens varlığını öngörebilme güçleri

Parametre	Eşik değer	ROC (GA)	p	Sensitivite (GA)	Spesifisite (GA)	LR+ (GA)	LR- (GA)
NLO	>2,45	0,714 (0,622 - 0,794)	<0,0001	85,71 (69,7 - 95,2)	62,96 (51,5 - 73,4)	2,31 (1,7 - 3,2)	0,23 (0,10 - 0,5)
PLO	>179,4	0,736 (0,646 - 0,814)	<0,0001	74,29 (56,7 - 87,5)	69,14 (57,9 - 78,9)	2,41 (1,6 - 3,5)	0,37 (0,2 - 0,7)

**Tablo 29.** Rekürrens varlığını öngörebilmek için eşik NLO değeri

Değer	Sensitivite	%95 GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
>2,41	85,71	69,7 - 95,2	59,26	47,8 - 70,1	2,10	1,6 - 2,8	0,24	0,1 - 0,6
>2,42	85,71	69,7 - 95,2	60,49	49,0 - 71,2	2,17	1,6 - 2,9	0,24	0,1 - 0,5
>2,45**	85,71	69,7 - 95,2	62,96	51,5 - 73,4	2,31	1,7 - 3,2	0,23	0,10 - 0,5
>2,46	82,86	66,4 - 93,4	62,96	51,5 - 73,4	2,24	1,6 - 3,1	0,27	0,1 - 0,6
>2,47	77,14	59,9 - 89,6	62,96	51,5 - 73,4	2,08	1,5 - 2,9	0,36	0,2 - 0,7

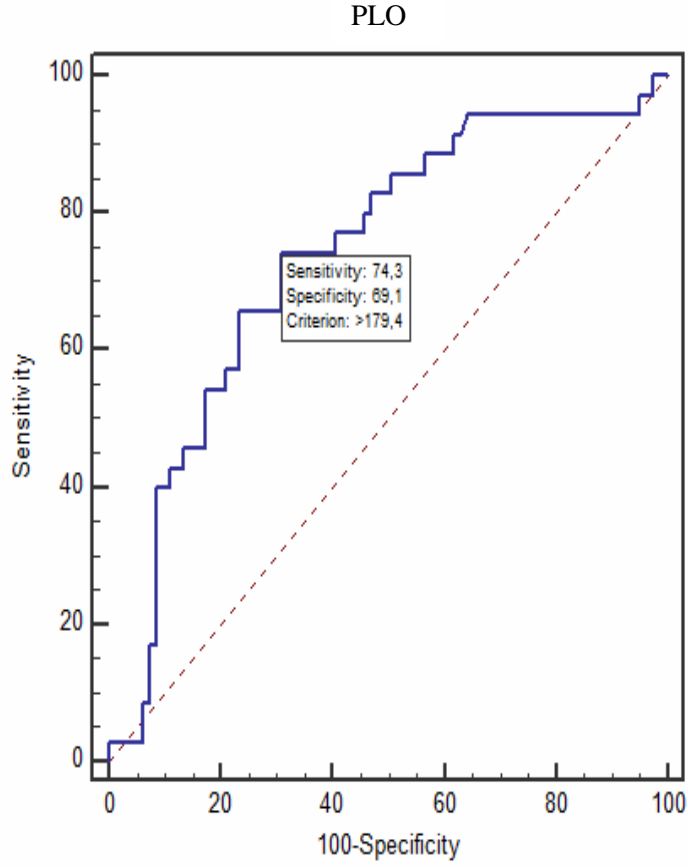


Eğri altında kalan alan	0,714
Standart hata	0,0514
%95 Güven Aralığı	0,622 - 0,794
z istatistik	4,161
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	<0,0001

**Şekil 10.** NLO'nun rekürrens varlığını öngörebilme gücü

**Tablo 30.** Rekürrens varlığını öngörebilmek için eşik PLO değeri

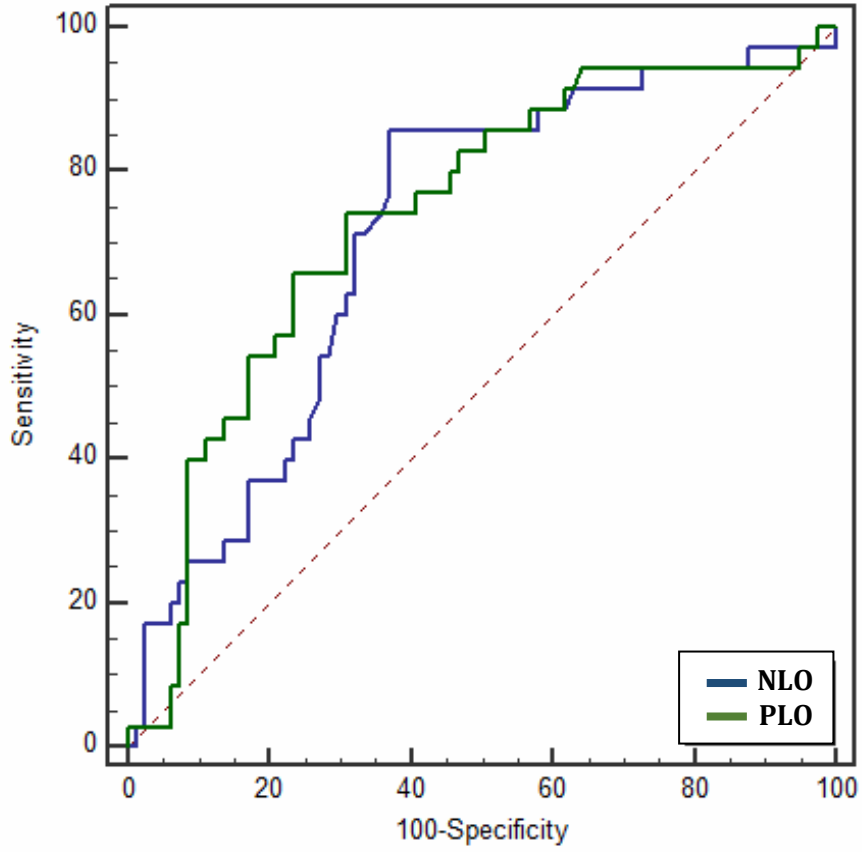
Değer	Sensitivite	%95 GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
>173,44	74,29	56,7 - 87,5	66,67	55,3 - 76,8	2,23	1,5 - 3,2	0,39	0,2 - 0,7
>177,3	74,29	56,7 - 87,5	67,90	56,6 - 77,8	2,31	1,6 - 3,4	0,38	0,2 - 0,7
>179,4**	74,29	56,7 - 87,5	69,14	57,9 - 78,9	2,41	1,6 - 3,5	0,37	0,2 - 0,7
>180,8	71,43	53,7 - 85,4	69,14	57,9 - 78,9	2,31	1,6 - 3,4	0,41	0,2 - 0,7
>181,38	68,57	50,7 - 83,1	69,14	57,9 - 78,9	2,22	1,5 - 3,3	0,45	0,3 - 0,8



Eğri altında kalan alan	0,736
Standart hata	0,0512
%95 Güven Aralığı	0,646 - 0,814
z istatistik	4,613
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	<0,0001

**Şekil 11.** PLO'nun rekürrens varlığını öngörebilme gücü





NLO ~ PLO	
Alanlar arasındaki fark	0,0226
Standart hata <sup>a</sup>	0,0450
95% Güven Aralığı	-0,0656 - 0,111
z istatistik	0,502
Anlamlılık düzeyi	P = 0,6160

**Şekil 12.** Rekürrens varlığını öngörme açısından preoperatif NLO ve PLO'nun karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde 2012-2018 yılları arasında cerrahi olarak tedavi edilen over kanserli vakalarda preoperatif hematolojik parametrelerin, özellikle de sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri olan NLO ve PLO'nun, klinikopatolojik bulgular, hastaların yaşam süreleri ve ameliyat ve/veya kemoterapi sonrası gelişen rekürrens ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Buna göre NLO ve PLO'nun hastaların klinikopatolojik seyirlerinin öngörülmesinde faydalı olabilecekleri tespit edilmiştir.

NLO ve PLO sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri olup preoperatif hemogram tetkiklerinden hesaplanabilmektedir. İnvaziv girişim gerektirmeden, ucuz ve takibinin yaklaşık 20 dakikada sonuçlanabilecek bir hemogram tetkikinden elde edilmesi nedeniyle kullanım alanları arttırılmaya çalışılmaktadır. Bazı sistemik hastalıklarda artmış NLO ve PLO'nun kötü prognozu işaret ettiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda artmış NLO'nun akut koroner sendromlarda mortalite oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (44). Yine artmış NLO değerinin DM ile ilişkili olduğu ve obez hastalarda tip 2 DM öngörüsünde yüksek sensitivite ve spesifite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (45).

Farklı sistem ve organların kanserleri ile NLO ve PLO'nun arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Özefagusun skuamöz hücreli kanserleri, gastrik adenokanserler, gastrointestinal stromal tümörler, pankreas kanseri, hepatosellüler kanser, renal hücreli kanser, kolorektal kanser, akciğer kanserleri araştırılan kanserlerdendir. Tanaka ve ark. yaptığı bir çalışmada preoperatif NLO'nun mide kanserinde kritik metastazları yansıttığı, NLO değeri düşük olan hastaların cerrahi ile fayda görebileceklerini göstermiştir (46). Qiu ve ark. yine mide kanserinde NLO'nun prognoz için bağımsız bir faktör olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca gastrointestinal stromal tümörlerde artmış NLO'nun prognoz hakkında bilgi verdiğini rapor etmiştir (47). Stevens ve ark. pankreas kanserinde NLO ve PLO'nun prognozunda faydalı olduğunu belirtmiştir. Ayrıca Bhatti ve ark. PLO'nun opere pankreas kanserinde prognostik belirteç olduğunu göstermiştir (48). Renal hücreli kanserde NLO'nun mortalite için bağımsız bir parametre olduğunu öne sürülmüştür (49). Özefagus skuamöz hücreli kanserinde PLO'nun prognoz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (50). Kolorektal kanserlerde yüksek pre operatif NLO değeri kötü prognostik faktör olarak düşünülmüştür (51). Benzer olarak hepatosellüler kanser ve küçük hücreli akciğer kanserinde de belirtilmiştir (52-53).

Over kanseri dışındaki jinekolojik kanserler değerlendirildiğinde; yapılan bir çalışmada Zhang ve ark. pre operatif yüksek NLO ve PLO değerlerinin serviks kanserinde

kötü histopatolojik özellikler ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NLO'nun invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı ile ilişkili; PLO'nun ise tümör boyutu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (54). Yine kliniğimizde yapılan başka bir çalışmada endometrium kanserinde NLO ve PLO'nun belirli bir sensitivite ve spesifite ile lenf nodu tutulumunu öngörebileceği gösterilmiştir (55). Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada seröz over kanserinde artmış NLO'nun ileri evre ve histolojik grade, artmış Ca 125 seviyesi ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca platin bazlı kemoterapiye düşük yanıt ve düşük sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (56).

Biz de çalışmamızda NLO ve PLO'nun preoperatif dönemde over kanserli hastalarda da özellikle ameliyat esnasında omentum, lenf nodu tutulumu, asit ve LVSI varlığını öngörme açısından faydalı olabileceği, yine survi, rekürrens ile ilişkili olabileceğini, tek başlarına ölüm ve nüks ile ilişkili bağımsız faktörler olmadıklarını tespit ettik.

Çalışmamızda preoperatif LVS invazyonu varlığı açısından artmış PLO ve NLO değerlerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. NLO'nun  $> 2,33$  olan değerinde %89,66 sensitivite (%95 GA: 72,6 - 97,8) ve %50,57 spesifite (%95 GA: 39,6 - 61,5) ile anlamlı olarak LVS invazyonunu öngörebileceği bulunmuştur. PLO'nun  $> 170,56$  olan değerlerinde %79,31 sensitivite (%95 GA: 60,3 - 92,0) ve %64,37 spesifite (%95 GA: 53,4 - 74,4) ile LVS invazyonunu öngörebileceği bulunmuştur. Bu iki parametrenin hangisinin daha kullanışlı olduğunu anlamak için yapılan ROC analizinde her iki parametrenin birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü olmadığı bulunmuştur.

Çalışmada preoperatif asit varlığını öngörme açısından PLO'nun  $> 201,05$  olmasının asit varlığını %52,5 sensitivite (%95 GA: 36,1 - 68,5) ve %72,4 spesifisite (%95 GA: 60,9 - 82,0) ile öngörebileceği tespit edilmiştir. Yine çalışmamızda hastaların ölüm zamanını tek başına öngörebilecek bir eşik değer bulmak amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde, NLO'nun  $> 2,45$  olmasının ölümlerin %78,26 sensitivite (%95 GA: 56,3 - 92,5) ve %54,84 spesifisite (%95 GA: 44,2 - 65,2) ile öngörebileceği tespit edilmiştir. Preoperatif dönemde hastada rekürrens varlığını tek başına öngörebilecek bir eşik değer bulmak amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde, NLO'nun  $> 2,45$  olmasının rekürrens oluşumunu %85,71 sensitivite (%95 GA: 69,7 - 95,2) ve %62,96 spesifisite (%95 GA: 51,5 - 73,4) ile öngörülebileceği tespit edilmiştir. Ayrıca PLO'nun  $> 179,4$  olmasının rekürrens varlığını %74,29 sensitivite (%95 GA: 56,7 - 87,5) ve %69,14 spesifisite (%95 GA: 57,9 - 78,9) ile öngörebileceği tespit edildi. Bu iki parametrenin hangisinin daha kullanışlı olduğunu anlamak için yapılan ROC analizinde her iki parametrenin birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü olmadığı bulunmuştur.

Bu bulgular literatürde rapor edilmiş diğer bazı kanser türlerine benzer bir şekilde over kanserinde de NLO ve PLO değerlerinin prediktif değer taşıdığını göstermektedir. Asit varlığı preoperatif dönemde görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilecek bir durumdur, fakat LN ve omentum tutulumu ancak ameliyat esnasında veya postoperatif dönemde patolojik spesimenin incelenmesi ile tanınabilmektedir. Bu iki parametre de hastalığın prognozu ile direkt ilişkilidir. Ayrıca her ne kadar evrelemede kullanılan bir parametre olmasa da LVS invazyonunun over kanserinin prognozunda etkili olduğu rapor edilmiştir. Matsuo ve ark. epitelyal over kanserlerinde LVS invazyon varlığının LN metastazı için bağımsız bir belirleyici faktör olduğunu göstermişler ve daha kötü bir klinik sonuç ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (57). Ayrıca çalışma sonucunda özellikle NLO'nun sürvi ile ilişkili olduğu ve her iki parametrenin de hastalığın nüks olup olmayacağını öngörülmesi konusunda her ne kadar çok yüksek sensitivite ve spesifisitede olmasa da bilgi verebileceği gösterilmiştir. Fakat her iki parametrenin de nüks ve sürvi ile ilişkili bağımsız faktörler olmadıkları görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak yaş, nüks olup olmama durumu ve kemoterapi alıp almama durumu yaşam süresi ile ilişkili bağımsız değişkenler olarak bulunmuşlardır. Nüks olmasının mortalite için 60 kat artmış bir risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmanın kuvvetli yanları çalışmaya alınan tüm hastaların tek klinikte ameliyat edilmiş ve postoperatif takiplerinin aynı klinikte ve aynı hastanenin medikal onkoloji kliniğinde yapılmış olmasıdır. Limitasyonları ise retrospektif bir çalışma olmasıdır. Ayrıca çalışmada kanserler histolojik tiplerine göre ayrılmamıştır. Alt grup analizleri sayıların nispeten az olması dolayısı ile yapılmamıştır. Yine borderline tümörler de çalışmaya alınmıştır. Borderline tümörler, ailesini tamamlamış hastalarda malign tümörler gibi tedavi edilmelerinden dolayı çalışmaya dahil edilmişlerdir. Her histolojik tip için yeterli sayıya ulaşıldığında daha geniş bir seride değerlendirmek uygun olacaktır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile mortalitesi en yüksek jinekolojik kanser olan over kanserinde preoperatif hematolojik parametrelerin, özellikle de sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin, hastalığın postoperatif dönem klinikopatolojik seyrinin öngörülmesi konusunda belirli sensitivite ve spesifisite ile bilgi sağlayabileceği gösterilmiştir. Her ne kadar tek başlarına ilişkili bağımsız faktörler olmasalar da özellikle nüks ve survi konusunda öngörüle bulunabilmesi, bu parametrelerin preoperatif dönemde diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesinin faydalı olabileceğini göstermektedir.



## KAYNAKLAR

1. J. García-Perez et al. / Ovarian cancer mortality and industrial pollution 205 (2015) 103-110
2. Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004;160: 1070-8.
3. Obata K, Hoshiai H. Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50 Suppl 1:39-43
4. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:73-9.
5. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163
6. Zajicek J. Ovarian cystomas and ovulation, a histogenetic concept. *Tumori*. 1977;63:429-35.
7. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:717-21.
8. DiSaia PJ. Epithelial ovarian cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*, Mosby Year Book, St.Louis, 1998. P333-425.
9. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening-current status, future directions. *Gynecol Oncol* 2014;132:490-5.
10. Makar AP, Kristensen GB, Kaern J, Børmer OP, Abeler VM, Tropé CG. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:1002-10.
11. Gard GB, Houghton CR. An assessment of the value of serum CA 125 measurements in the management of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;53:283-9.
12. Chang LC, Huang CF, Lai MS, Shen LJ, Wu FL, Cheng WF. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PLoS One*. 2018;13:e0194993.
13. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1992;47:159-66.
14. Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;61:109-12.

15. Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Sevela P. Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:259-64.
16. Russell JH, Ley TJ. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 2002;20:323-70.
17. Schmidlin H, Diehl SA, Blom B. New insights into the regulation of human B-cell differentiation. *Trends Immunol* 2009;30:277-285.
18. Lee J, Kuchen S, Fischer R, Chang S, Lipsky PE. Identification and characterization of a human CD5+ pre-naive B cell population. *J Immunol* 2009;182:4116-4126.
19. Fuchs EJ, Matzinger P. B cells turn off virgin but not memory T cells. *Science* 1992;258:1156-1159.
20. Mauri C, Ehrenstein MR. The 'short' history of regulatory B cells. *Trends Immunol* 2008;29:34-40.
21. Preuss KD, Zwick C, Bormann C, Neumann F, Pfreundschuh M. Analysis of the B-cell repertoire against antigens expressed by human neoplasms. *Immunol Rev* 2002;188:43-50.
22. Zhang L, Conejo-Garcia J, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, Makrigiannakis A, Gray H, Schlienger K, Liebman MN, Rubin SC, Coukos G. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:203-213.
23. Wilson CB, Rowell E, Sekimata M. Epigenetic control of T-helper-cell differentiation. *Nat Rev Immunol* 2009;9:91-105.
24. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 2004;22:329-360.
25. Sykulev Y, Joo M, Vturina I, Tsomides TJ, Eisen HN. Evidence that a single peptide-MHC complex on a target cell can elicit a cytolytic T cell response. *Immunity* 1996;4:565-71.
26. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol* 2012;30:459-89.
27. McGary CT, Miele ME, Welch DR. Highly metastatic 13762NF rat mammary adenocarcinoma cell clones stimulate bone marrow by secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3 activity. *Am J Pathol* 1995;147:1668-81.

28. Lechner MG, Liebertz DJ, Epstein AL. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol.* 2010;185:2273-84.
29. Reid MD, Basturk O, Thirabanjasak D, Hruban RH, Klimstra DS, Bagci P, Altinel D, Adsay V. Tumor-infiltrating neutrophils in pancreatic neoplasia. *Mod Pathol* 2011;24:1612-9.
30. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol* 2014;23:31-9.
31. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1968;61:46-52.
32. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007;110:1723-1729.
33. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell.* 2011;20:576-590.
34. Demers M, Ho-Tin-No'e B, Schatzberg D, Yang JJ, Wagner DD. Increased efficacy of breast cancer chemotherapy in thrombocytopenic mice. *Cancer Res* 2011;71:1540-1549.
35. Pinedo HM, Verheul HM, D'Amato RJ, Folkman J. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet* 1998;352:1775-1777.
36. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol* 2016;37:208–20.
37. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:dju124.
38. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R, Bahl A, Shen L, Su Z, Sartor O, de Bono JS. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol* 2015;26:750–5.



39. Templeton AJ, Knox JJ, Lin X, Simantov R, Xie W, Lawrence N, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio in response to targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma as a prognosticator and biomarker of efficacy. *Eur Urol* 2016;70:358–64.
40. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000;342:1953–8.
41. Ageno W, Spyropoulos AC, Turpie AG. Role of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery and in hospitalised acutely ill medical patients. *Thromb Haemost* 2012;107:1027–34.
42. Hilgard P, Gordon-Smith EC. Microangiopathic haemolytic anaemia and experimental tumour-cell emboli. *Br J Haematol* 1974;26:651–9.
43. Radziwon-Balicka A, Medina C, O’Driscoll L, Treumann A, Bazou D, Inkielewicz-Stepniak I, Radomski A, Jow H, Radomski MW. Platelets increase survival of adenocarcinoma cells challenged with anticancer drugs: Mechanisms and implications for chemoresistance. *Br J Pharmacol* 2012;167:787–804.
44. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7
45. Yılmaz H, Ucan B, Sayki M Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2014 May 19. pii:S1871-4021(14)00021-6.
46. Tanaka H, Muguruma K, Toyokawa T, et al. Differential Impact of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio on the Survival of Patients with Stage IV Gastric Cancer. *Dig Surg*. 2014 Dec 3;31(4-5):327-333.
47. Qui M, Zhou Y, Jin Y, et al. Prognostic effect of high pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio on survival of patients with gastric adenocarcinoma in China. *Int J Biol Markers*. 2014;12:0.doi:10.5301/jbm.5000123.
48. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, et al. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: a systematic review. *HPB(Oxford)*. 2014 Nov 27. Doi: 10.1111/hpb.12355
49. Keskin S, Keskin Z, Taskapu HH et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios, and multiphasic renal tomography findings in histological subtypes of renal cell carcinoma. *BMC Urol*. 2014 Nov 26;14(1):95.

50. Xie X, Luo KJ, Hu Y, et al. Prognostic value of preoperative platelet-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte ratio in patients undergoing surgery for esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus*. 2014 Nov 19. doi: 10.1111/dote.12296.
51. Kim IY, You SH, Kim YW. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts pathologic tumor response and survival after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *BMC Surg*. 2014 Nov 18;14:94.
52. Kang MH, Go SI, Song HN, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014 Jul 29;111(3):452-60.
53. Xiao WK, Chen D, Li SQ. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2004 Feb 21;14:117.
54. Zhang Y, Wang L, Liu Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated with initial radical surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(7):1319-25.
55. Çam. İ. (2015). Endometrium kanserlerinde sistemik enflamatuar yanıt belirteçlerinin preoperatif dönemde lenf nodu metastazını öngörmedeki rolü. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi. Mersin Üniversitesi. Mersin
56. Wang D, Wu M, Feng FZ, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios do not predict survival in patients with cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Cancer Chemoter Pharmacol. Chin Med J (Eng)* 2013;126:(8):1464-8.
57. Matsuo K, Sheridan TB, Yoshino K, Miyake T, Hew KE, Im DD, Rosenshein NB, Mabuchi S, Enomoto T, Kimura T, Sood AK, Roman LD. Significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *Cancer Med*. 2012 Oct;1(2):156-64.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>ark.</b>	:arkadaşları
<b>BPLND</b>	: Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu
<b>BPPLND</b>	:Bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu
<b>Ca</b>	:kanser
<b>CA-125</b>	:Kanser antijeni 125
<b>Cm</b>	:santimetre
<b>DM</b>	:Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	:Deoksiribonükleik asit
<b>FIGO</b>	:(The International Federation of Gynecology and Obstetrics) Uluslar arası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
<b>GA</b>	:Güven Aralığı
<b>GOG</b>	:American Gynecologic Oncology Group Jinekolojik Onkoloji Grup
<b>Kc</b>	:karaciğer
<b>KT</b>	:kemoterapi
<b>LN</b>	:Lenf nodu
<b>LVSI</b>	:Lenfovasküler saha invazyonu
<b>NLO</b>	:Nötrofil Lenfosit oranı
<b>PID</b>	:Pelvik enflamatuar hastalık
<b>PLO</b>	:Platelet Lenfosit oranı
<b>SIRS</b>	:Sistemik enflamatuar yanıt belirteçleri
<b>STL</b>	:Sitotoksik T Lenfositleri
<b>WBC</b>	:Tam beyaz kan sayımı
<b>YTH</b>	:Yardımcı T Hücreleri

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil ve Resim	Sayfa
Şekil 1 (PLO'nun asit varlığını öngörebilme gücü)	27
Şekil 2 (NLO'nun LVS invazyonu varlığını öngörebilme gücü)	29
Şekil 3 (PLO'nun LVS invazyonu varlığını öngörebilme gücü)	30
Şekil 4 (LVS invazyonu öngörme açısından preoperatif NLO ve PLO'nun karşılaştırılması)	31
Şekil 5 (NLO'nun ölüm zamanını öngörebilme gücü)	32
Şekil 6 (NLO'nun omentum tutulumunu öngörebilme gücü)	34
Şekil 7 (PLO'nun omentum tutulumunu öngörebilme gücü)	35
Şekil 8 (Omentum tutulumunu öngörme açısından preoperatif NLO ve PLO'nun karşılaştırılması)	36
Şekil 9 (PLO'nun pelvik lenf nodu tutulumunu öngörebilme gücü)	37
Şekil 10 (NLO'nun rekürrens varlığını öngörebilme gücü)	39
Şekil 11 (PLO'nun rekürrens varlığını öngörebilme gücü)	40
Şekil 12 (Omentum tutulumunu öngörme açısından preoperatif NLO ve PLO'nun karşılaştırılması)	41

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1</b>	(Epitelyal over karsinomunun histolojik tipleri)	8
<b>Tablo 2</b>	(Malign germ hücreli over tümörünün histolojik tipleri)	9
<b>Tablo 3</b>	(Seks kord stromal tümörlerin histolojik tipleri)	9
<b>Tablo 4</b>	(Over karsinomunda risk faktörleri)	10
<b>Tablo 5</b>	(Malign over tümörlerinde FIGO 2014 evrelemesi)	13
<b>Tablo 6</b>	(Over kanserinde kabul edilen prognostik faktörler)	14
<b>Tablo 7</b>	(Hastaların histolojik tiplerinin dağılımı)	21
<b>Tablo 8</b>	(Hastaların evrelerinin dağılımı)	21
<b>Tablo 9</b>	(Hastaların evrelerine göre preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	22
<b>Tablo 10</b>	(LVS İnvazyonu açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	22
<b>Tablo 11</b>	(Omentum tutulumu açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	23
<b>Tablo 12</b>	(Lenf Nodu tutulumu açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	23
<b>Tablo 13</b>	(Postoperatif rezidü hastalık kalma durumu açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması )	23
<b>Tablo 14</b>	(Preoperatif batında asit olması açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	24
<b>Tablo 15</b>	(Ameliyat ve kemoterapi sonrası rekürrens görülmesi açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	24
<b>Tablo 16</b>	(Ameliyat ve kemoterapi sonrası mortalite açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	25

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 17</b>	(KT sonrası nüks görülmesi açısından preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	25
<b>Tablo 18</b>	(Kümülatif sağkalım ile ilişkili faktörler)	26
<b>Tablo 19</b>	(Asit varlığını öngörebilmek için eşik PLO değeri)	27
<b>Tablo 20</b>	(Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin LVS invazyonunu öngörebilme güçleri)	28
<b>Tablo 21</b>	(LVS invazyonu varlığını öngörebilmek için eşik NLO değeri)	28
<b>Tablo 22</b>	(LVS invazyonu varlığını öngörebilmek için eşik PLO değeri)	29
<b>Tablo 23</b>	(Ölüm zamanını öngörebilmek için eşik NLO değeri)	32
<b>Tablo 24</b>	(Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin omentum tutulumunu öngörebilme güçleri)	33
<b>Tablo 25</b>	(Omentum tutulumu öngörebilmek için eşik NLO değeri)	33
<b>Tablo 26</b>	(Omentum tutulumu öngörebilmek için eşik PLO değeri)	34
<b>Tablo 27</b>	(Pelvik lenf nodu tutulumunu öngörebilmek için eşik PLO değeri)	37
<b>Tablo 28</b>	(Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin rekürrens varlığını öngörebilme güçleri)	38
<b>Tablo 29</b>	(Rekürrens varlığını öngörebilmek için eşik NLO değeri)	38
<b>Tablo 30</b>	(Rekürrens varlığını öngörebilmek için eşik PLO değeri)	39