

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İLERİ EVRE OVER KANSERİNDE BEVACİZUMAB
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN VE YAN ETKİ
PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AYŞEGÜL YÖRÜMEZ KESKİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. AHMET ÖZET

ANKARA
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İLERİ EVRE OVER KANSERİNDE BEVACİZUMAB
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN VE YAN ETKİ
PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AYŞEGÜL YÖRÜMEZ KESKİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. AHMET ÖZET

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sürecinde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak akademik hayatıma yön veren, desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet xxxxxx e,

Hayatımın her anında bana en büyük emeği ve desteği veren kıymetli aileme,

Çalışmanın her basamağında yanımda olan, yardımını esirgemeyen sevgili eşim Dr. Emir xxxxxxxx'e,

Tezimin başından itibaren istatistik bilgisi ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Bülent xxxx'e,

Öğrencileri olmaktan gurur duyduğum, mesleki bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin xxxxx olmak üzere tüm hocalarıma,

Üyesi olmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesinde beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayşegül YÖRÜMEZ KESKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi	4
2.2. Over Kanseri Risk Faktörleri	5
2.2.1. Yaş.....	5
2.2.2 Erken Menarş ve Geç Menopoz	5
2.2.3. Nulliparite.....	6
2.2.4. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü.....	6
2.2.5. Endometriozis.....	7
2.2.6. İnfertilite	7
2.2.7. Çevresel Faktörler	8
2.3. Koruyucu Faktörler	8
2.3.1. Oral Kontraseptif Kullanımı.....	8
2.3.2. Salpingooferektomi	8
2.3.3. Histerektomi	9
2.3.4. Tüp Ligasyonu.....	9
2.3.5. Multiparite ve Emzirme.....	9
2.4.Over Kanseri Histopatolojisi	10
2.4.1. Over Kanseri Patogenezi	10
2.4.2. Histopatolojik Sınıflama.....	10
2.4.2.1. Epitelyal Over Kanseri	11
2.4.2.2. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom (HGSC)	12
2.4.2.3. Düşük Dereceli Seröz Karsinom (LGSC)	13
2.4.2.4. Endometrioid Karsinom (EK)	13

2.4.2.5. Berrak Hücreli Karsinom (BHK)	14
2.4.2.6. Musinöz Karsinom(MK)	14
2.5. Over Kanserinde Klinik.....	15
2.5.1. Akut semptomlar	15
2.5.2. Subakut Semptomlar	15
2.6. Over Kanserinde Tarama.....	17
2.7. Over Kanserinde Tanı	18
2.7.1. Fizik Muayene	18
2.7.2. Laboratuvar Bulguları	18
2.7.3. Görüntüleme	19
2.7.4. Parasetez	19
2.7.5. Over Kanserinde Ayırıcı Tanı	19
2.8. Over Kanserinde Yüksek Riskli Kadınların Yönetimi	20
2.9. Over Kanserinde Evreleme	21
2.10. Over Kanserinde Tedavi.....	23
2.10.1. Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi Yaklaşımı.....	24
2.10.2. İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi Yaklaşımı.....	27
2.10.3. Nüks Epitelyal Over Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı	29
2.10.4. Bevacizumab	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1 Hastalar ve Çalışma Verileri	40
3.2. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	45
4.2. Uygulanan Tedavi Rejimleri ve Yanıt Durumları	48
4.3. Bevacizumab Sonrası Gelişen Yan Etkiler	54
4.4. Sağ Kalım Analizleri ve İlişkili Faktörler	56
4.4.1. Genel Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler	58
4.4.2. Progresyonsuz Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler	61
5. TARTIŞMA.....	65
KAYNAKLAR.....	72
EKLER	90
Eti Kurul Formu	90

TABLÖLAR

Tablo 2.1. WHO Over Tümörlerinde Histolojik Sınıflama.....	11
Tablo 2.2. FIGO Evreleme Sistemi	22
Tablo 2.3. Over Kanserinde Faz III Bevacizumab Çalışmaları	36
Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Kemoterapi Rejimleri.....	42
Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	47
Tablo 4.2. Neoadjuvan Tedavi	48
Tablo 4.3. Birinci Basamak Tedavi.....	49
Tablo 4.4. Birinci Basamak Tedaviye Yanıt Durumu.....	49
Tablo 4.5. İkinci Basamak Tedavi.....	50
Tablo 4.6. İkinci Basamak Tedaviye Yanıt Durumu.....	50
Tablo 4.7. Üçüncü Basamak Tedavi	51
Tablo 4.8. Üçüncü Basamak Tedaviye Yanıt Durumu	51
Tablo 4.9. Dördüncü Basamak Tedavi.....	52
Tablo 4.10. Dördüncü Basamak Tedaviye Yanıt Durumu.....	52
Tablo 4.11. Beşinci Basamak Tedavi.....	52
Tablo 4.12. Beşinci Basamak Tedaviye Yanıt Durumu.....	53
Tablo 4.13. Platin Direnç Durumu	53
Tablo 4.14. Hastaların Ca-125 ve CEA Düzeylerindeki Değişimler	54
Tablo 4.15. Tedavi Yanıtı.....	54
Tablo 4.16. Bevacizumab Sonrası Gelişen Yan Etkiler	56
Tablo 4.17. Tedavi Sonuçları	57
Tablo 4.18. Genel Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler (n=40)	60
Tablo 4.19. Progresyonsuz Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler (n=40)	63
Tablo 5.1. GOG-218, ICON7, AURELIA, OCEANS, GOG-213 Çalışmalarında Yan Etki Sonuçları	70

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Hastaların almış olduğu tedavi basamakları.	48
Şekil 4.2. Tüm hasta gruplarında genel sağ kalım (OS) eğrisi.....	57
Şekil 4.3. Tüm hasta gruplarında progresyonsuz sağ kalım (PFS) eğrisi.....	58
Şekil 4.4. Bevacizumab kür sayısı ve genel sağ kalım (OS) eğrisi	61
Şekil 4.5. Bevacizumab kür sayısı ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) eğrisi.....	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTION	: Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasms
AGO	: Arbeitsgemeinschaft Gynekologische Onkologie
AHA	: American Heart Association
BHK	: Berrak Hücreli Karsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
EK	: Endometrioid Karsinom
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
GA	: Güven Aralığı
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GOG 157	: Gynecologic Oncology Group Trial 157
HGSC	: Yüksek Dereceli Seröz Karsinom
HR	: Hazard Ratio
LGSC	: Düşük Dereceli Seröz Karsinom
MK	: Müsinöz Karsinom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
OS	: Genel Sağ Kalım
PARP	: Poli[ADP-riboz] Polimeraz
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	: Progresyonsuz Sağ Kalım
PRES	: Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SP	: Sisplatin-Paklitaksel
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TVUSG	: Trans Vajinal Ultrasonografi
VATS	: Video Assisted Thoracoscopic Surgery
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Over kanseri, endometrium kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen jinekolojik malignitedir. Kadınlarda jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir. Over kanseri tedavisi için birden fazla seçenek olmasına rağmen, uzun süreli sağ kalım için en iyi tedavi yöntemi hakkında çok az şey bilinmektedir. Son yıllarda over kanserinin hücresel ve moleküler yapısının daha iyi anlaşılması, fonksiyon bozukluğu gösteren moleküler yolları hedefleyen yeni ajanların gelişmesine yol açmıştır. Bu terapötik hedeflerden bir tanesi de tümör anjiyogenezinde anahtar rol oynadığı gösterilen ve genellikle over kanseri dahil olmak üzere birçok kanserde aşırı eksprese edilen vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF). Bevacizumab, over kanserinde etkili olan bir anti-VEGF monoklonal antikorudur. Bu çalışmada ileri evre over kanseri hastalarının tedavisinde bevacizumabın terapötik etkinliği, sağ kalıma etkisi ve yan etki profilinin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Ocak 2010-Ağustos 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda ileri evre over kanseri tanısı ile takip edilmiş, en az üç kür bevacizumab tedavisi almış 40 hasta dahil edildi. Hastaların hastane dosyalarından ve otomasyon sisteminden elde edilen verileri retrospektif olarak incelendi.

İleri evre over kanserinde bevacizumabın etkinliğini ele aldığımız çalışmada bevacizumab ile birlikte almış olduğu kemoterapi rejimlerine bakılmaksızın tüm hasta gruplarında medyan genel sağ kalım süresi (OS) 34,98 ay

medyan progresyonsuz sağ kalım süresi (PFS) ise 10,8 ay olarak bulundu. Platin sensitif hastalarda medyan OS 37 ay, dirençli hastalarda 26 ay, refrakter hastalarda ise 13 ay olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlam değildi (HR 1.578; 95% CI 0.453–5.495; P=0.473). Platin duyarlı hastalarda medyan PFS 11 ay, dirençli hastalarda 9 ay ve refrakter hastalarda 7 ay idi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR 3.604; %95 CI 0.923-14.081; P=0.065). Yapılan tekli ve çoklu analizde 6 kür ve üzerinde bevacizumab tedavisi alan hasta grubunda medyan OS 45 ay iken, 6 kürden az bevacizumab tedavisi alan hastalarda medyan OS 20 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak sonuçlar anlamlıydı (HR 4.125; 95% CI 1.225–13.889; P=0.022). 6 kür ve üzerinde bevacizumab tedavisi alan hasta grubunda medyan PFS 11 ay iken, 6 kürden az bevacizumab tedavisi alan hastalarda medyan PFS 8 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak sonuçlar anlamlıydı (HR 2.519; 95% CI 1.040–6.101; P=0.041). Bevacizumabın yan etki profilini ele aldığımızda hastaların 28'inde (%70) bevacizumab ile ilişkili olabilecek yan etkiler görülürken; 12'sinde (%30) herhangi bir yan etki saptanmamıştır. Hastaların 2'sinde (%5) grade 3 hipertansiyon, 2 (%5) hastada grade 1 proteinüri saptandı. Bir hastada (%2,5) grade 3 kanama gerçekleşirken 2 hasta (%5) grade 3 bağırsak obstrüksiyonu nedeniyle opere edilmiştir.

Sonuç olarak, optimal dozaj, tedavi süresi, kemoterapi rejimi gibi cevaplanmamış sorular olmasına rağmen, mevcut kanıtlar bevacizumab kombinasyon tedavisinin over kanserli hastalar için mevcut tedavi seçenekleri arasında önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan over kanseri; kemoterapi; bevacizumab

ABSTRACT

Ovarian cancer is the second most common gynecological malignancy after endometrial cancer. It is the most common cause of death from gynecological cancers in women. Although there are multiple options for the treatment of ovarian cancer, little is known about the best treatment for long-term survival. In recent years, a better understanding of the cellular and molecular structure of ovarian cancer has led to the development of new agents targeting dysfunctional molecular pathways. One of these therapeutic targets is vascular endothelial growth factor (VEGF), which has been shown to play a key role in tumor angiogenesis and is often overexpressed in many cancers, including ovarian cancer. Bevacizumab is an anti-VEGF monoclonal antibody that acts in ovarian cancer. In this study, it was aimed to retrospectively investigate the therapeutic efficacy, survival effect and side-effect profile of bevacizumab in the treatment of patients with advanced ovarian cancer.

The study included 40 patients who were followed up with the diagnosis of advanced ovarian cancer in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Medical Oncology between January 2010 and August 2020, and received at least three time bevacizumab treatment. The data obtained from the hospital files and automation system of the patients were analyzed retrospectively.

In our study, in which we examined the efficacy of bevacizumab in advanced ovarian cancer, the median overall survival (OS) was 34.98 months and

the median progression-free survival (PFS) was 10.8 months in all patient groups, regardless of the chemotherapy regimens they received together with bevacizumab. The median OS was 37 months in platinum-sensitive patients, 26 months in resistant patients, and 13 months in refractory patients, and the results were not statistically significant (HR 1.578; 95% CI 0.453–5.495; P=0.473). The median PFS was 11 months in platinum-sensitive patients, 9 months in resistant patients, and 7 months in refractory patients, and the results were not statistically significant (HR 3.604; 95% CI 0.923-14.081; P=0.065). In the single and multiple analysis, the median OS was 45 months in the group of patients who received 6 cycles or more of bevacizumab treatment, while the median OS was 20 months in the patients who received less than 6 cycles of bevacizumab therapy, and the results were statistically significant (HR 4.125; 95% CI 1.225–13.889; P= 0.022). While the median PFS was 11 months in the group of patients who received 6 cycles or more of bevacizumab treatment, the median PFS was 8 months in patients who received less than 6 cycles of bevacizumab therapy, and the results were statistically significant (HR 2.519; 95% CI 1.040–6.101; P=0.041). When we consider the side effect profile of bevacizumab, side effects that may be related to bevacizumab were observed in 28 (70%) of the patients; No side effects were detected in 12 (30%) of them. Grade 3 hypertension was found in 2 (5%) patients, and grade 1 proteinuria was found in 2 (5%) patients. Grade 3 bleeding occurred in one patient (2.5%), while 2 patients (5%) were operated for grade 3 intestinal obstruction.

In conclusion, although there are unanswered questions such as optimal dosage, duration of treatment and optimal chemotherapy regimen, current

evidence indicates that combination therapy with bevacizumab has an important place among the current treatment options for patients with ovarian cancer.

Keywords: Recurrent ovarian cancer; chemotherapy; bevacizumab



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri, endometrium kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen jinekolojik malignitedir. Kadınlarda jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir[1]. Kansere bağlı ölümler içerisinde ise kadınlarda dördüncü sırada yer almaktadır[2]. Over kanseri klinikte karında şişkinlik, adneksiyel kitle, üriner şikayetler, vajinal kanama gibi spesifik olmayan şikayetlerle başvurularla insidental olarak saptanabileceği gibi asit, plevral effüzyon, derin ven trombozu, bağırsak obstrüksiyonu gibi acil değerlendirme ve yönetim gerektiren akut bir tablo ile de karşımıza çıkabilir. Over kanseri klinik olarak sessiz bir seyir izlediği için genellikle ileri evrede tanı alır. Günümüzde henüz over kanseri için etkin bir tarama yöntemi bulunmamaktadır. Over kanserinde prognoz kötü seyretmekle beraber 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %45 civarında seyretmekte ve prognoza etki eden risk faktörleri varlığına göre bu oran %15 ile %95 arasında değişmektedir[3-6].

Hastalık prognozuna; BRCA1, BRCA2 mutasyonu gibi genetik faktörler, hastanın yaşı, performansı, infertilite, multiparite durumu, sigara kullanımı, obezite, intrauterin ilaç kullanımı gibi hastaya ve çevreye bağlı birçok faktör etki edebileceği gibi tümör evresi derecesi, metastaz durumu, rezidüel hastalık gibi faktörler de etki edebilir. Bunlarla beraber hastanın alacağı tedavi kombinasyonları, dozları ve süreleri de prognoza etki eder. Amerikan Ulusal Kanser Entitüsü'nün verilerine göre over kanserlerinin %90'lık kısmı epitelyal kökenli olup geri kalan kısmını germ hücreli tümörler ve seks kord stromal

tümörler oluşturmaktadır. Hastaların çoğu tek over veya fallop tüpünün çıkarılması ve periton biyopsisi ile tanı alır. Tanı doğrulandığında cerrahi evreleme ve sitoredüksiyon yapılır. Erken evre over kanserinde optimal tedavi cerrahi temelli olmakla beraber hastaların yaklaşık %75'i tanı anında evre 3 ve evre 4 olarak değerlendirilir ve tedavisi cerrahi sitoredüksiyon sonrasında sistemik kemoterapidir. Cerrahi tedavi genel olarak histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, periton biyopsileri ve omentektomiyi içerirken birinci basamak sistemik kemoterapi platin-taksan bazlı kemoterapi rejimlerini içerir[7-9].

Sitoredüktif cerrahi ile platin ve taksan bazlı kemoterapiyi içeren birinci basamak tedavi genellikle iyi bir başlangıç yanıtı verirken, hastaların yaklaşık %70'i nüks eder. Son yıllarda over kanserinin hücresel ve moleküler yapısının daha iyi anlaşılması, fonksiyon bozukluğu gösteren moleküler yolları hedefleyen yeni ajanların gelişmesine yol açmıştır[10].

Bu terapötik hedeflerden bir tanesi de tümör anjiyogenezinde anahtar rol oynadığı gösterilen ve genellikle over kanseri dahil olmak üzere birçok kanserde aşırı eksprese edilen vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF)[11-13].

Bevacizumab, over kanserinde de etki gösteren bir anti-VEGF monoklonal antikorudur[14]. Son yıllarda yapılan çalışmalar ileri evre over kanserinin cerrahi sonrası birinci basamak tedavisinde platin+taksan kombinasyonu ile birlikte bevacizumab kullanılmasının progresyonsuz sağkalım avantajı sağladığını (GOG-218 ve ICON 7 çalışmaları) ve yüksek riskli hasta grubunda (high grade ve rezidüel hastalık) genel sağ kalım avantajı sağladığını (ICON 7 çalışması) göstermektedir[15]. Bu çalışmada birincil olarak ileri evre over karsinomu tanısı almış, birinci basamak tedaviye rezistan/rekürren/refrakter hastalarda

bevacizumab tedavisinin terapötik etkinliğini ve sağ kalıma etkisini; ikincil olarak tolere edilebilirliğini ve yan etki profilini retrospektif olarak araştırma hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 2020 yılında yaklaşık 314000 kadın over kanseri tanısı almış ve 207000'den fazla kadın bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir[16]. Over kanserinin gelişmiş ülkelerde insidans oranı 9,4/100.000 ve mortalite oranı 5,1/100.000 olup ikinci en sık jinekolojik malignite olurken; gelişmekte olan ülkelerde ise insidansı 5/100.000 ve mortalite oranı 3,1/100.000 olup üçüncü en sık jinekolojik malignitedir[17].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2020 yılında Türkiye'de 4059 kadının over kanseri tanısı aldığı öngörülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde over kanseri endometrium kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen jinekolojik malignitedir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin beşinci sıklıktaki nedenidir (akciğer, meme, kolon ve pankreas kanserleri en sık sebepleridir). Her yıl ABD'de yaklaşık 22.000 hasta over kanseri tanısı alır ve yıllık over kanserine bağlı ölüm sayısı 14000'dir[17, 18]. Amerika Birleşik Devletleri'nde Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) elde edilen verilere dayanılarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınların yaklaşık %1,3'ü yaşamları boyunca over kanseri teşhisi alacakken over kanserinden ölüm riski ise yaşam boyu yaklaşık %1 dir. Over kanseri insidans oranları yaklaşık olarak beyaz kadınlarda 100.000'de 11.9, hispaniklerde 100.000'de 10.3, Asyalı kadınlarda 100.000'de 9.4, siyahilerde 100.000'de 9.2 civarındadır.

Over kanseri görülme yaşı ortalama 63, ölüm yaşı ise 70'tir ve insidansı yaşla beraber artmaktadır.

Over kanserinde prognoz kötü seyretmekle beraber 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %45 civarında seyretmekte ve prognoza etki eden risk faktörleri varlığına göre bu oran %15 ile %95 arasında değişmektedir[3-6].

2.2. Over Kanseri Risk Faktörleri

Over kanseri oluşumunda temelde 2 mekanizma üzerinde durulmuştur. Bunlardan birincisi kesintisiz ovulasyon teorisi olup bu teoriye göre ovulasyonların over epitelinde minör hasarlara sebep olarak malign dönüşüme neden olduğu ileri sürülmektedir. Ovulasyonda bozulan epitel bütünlüğünün yol açtığı oksidatif stres hasarının onarımı sırasında çeşitli mutasyonların gelişebileceği düşünülmektedir[19]. Diğer bir hipotezde ise sürekli gonadotropin maruziyetinin karsinogeneze sebep olabileceği öne sürülmektedir[20]. Epidemiyolojik çalışmalarda belirlenen risk faktörleri aşağıda açıklanmıştır.

2.2.1. Yaş

Over kanser insidansı yaşla beraber artış gösterir. Yapılan bir çalışmaya göre kanser riskinin 50 yaşın altındaki kadınlarda artan her bir yaş için %2 ve 50 yaş üzerindeki kadınlarda artan her bir yaş için %11 arttığı gösterilmiştir[21].

2.2.2 Erken Menarş ve Geç Menopoz

Tekrarlayan ovulasyonun over epitelinde minör travmaya neden olup malign transformasyona yol açtığı düşünülen hipoteze göre erken menarş ve geç menopozda toplam ovulasyon sayısı arttığı için over kanser riski artar. Epiteyal

over kanseri riskinin her bir ek ovulasyon yılı için %2-7 arttığı gösterilmiştir[21].Yapılan çalışmalarda 12 yaşından önce menarş ve 52 yaşından sonra menopozda artmış over kanseri riski gösterilmiştir[22, 23]. Oral kontraseptif kullanımı, gebelik veya laktasyon dönemlerinde ovulasyonun baskılanması nedeniyle bu grup kadınlarda yaşam boyu over kanseri riski daha düşük bulunmuştur.

2.2.3. Nulliparite

Kadınlarda artan parite ile birlikte over kanseri riskinin azaldığı görülmektedir[22, 23]. Bir çalışmada gerçekleşen her bir ek gebelik için epitelyal over kanser riskinin %8 azaldığı gösterilmiştir[22]. Nullipar kadınlarda doğum yapmış kadınlara göre over kanser riski yaklaşık 2 kat artmıştır[24].

2.2.4. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü

Over kanserlerinin büyük bir kısmı sporadik görülürken yaklaşık %14'ü kalıtsal olarak görülür[25]. Yapılan araştırmalarda birinci derece akrabasında over kanseri olan hastanın over kanserine yakalanma riski %5, ikinci derece akrabasında over kanseri olan hastanın yakalanma riski %3,5, over kanseri olan iki akrabası varsa over kanserine yakalanma riski %7 olarak gösterilmiştir[26, 27]. Bu riskin çoğu BRCA1 ve BRCA2 ile ilişkilendirilmiş olup RAD51C, RAD51D, BRIP1 ve mismatch tamir genleri de (Lynch sendromu gibi) over kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir[28, 29].

BRCA1 ve BRCA2 genleri genomik stabiliteyi ve hücre büyümesinin kontrolünü sağlayan, DNA 'da meydana gelen hasar onarımında rol alan tümör supresor genlerdir[30].Bu genlerdeki bozukluklar gen tamirinde farklı yolların kullanımına bağlı mutasyonlara ve genetik instabiliteye neden olmaktadır[30, 31]. BRCA1 mutasyonu olanlarda yaşam boyu risk %35-46, BRCA2 mutasyonu olanlarda ise yaşam boyu risk %13-23 arasında bulunmuştur[32].

Lynch sendromu kolon kanseri, endometrium kanseri gibi birçok kanserle ilişkili olduğu gibi over kanseri ile de ilişkilidir. Lynch sendromlu hastalarda yaşam boyu over kanseri görülme riski genetik varyanta göre değişmekle beraber %3-38 arasındadır[33, 34]. Lynch sendromlu hastalar over kanserlerinin yüzde 1'ini oluşturur[35].Diğer hastalara göre daha genç yaşta over kanseri gelişimine neden olur (43 ila 48 yaşa karşı 60 yaş) [36, 37].Kalıtsal over kanserleri sporadik over kanserlerine göre 10 yıl daha erken görülür[38].

2.2.5. Endometriozis

Endometriozis epitelyal over kanserlerinin endometriod, şeffaf hücreli gibi bazı alt tiplerinde risk faktörü olarak bulunmuştur ancak genel risk oranı düşüktür[39].

2.2.6. İnfertilite

İnfertilitenin over kanseri riskini arttırdığını bildiren bazı çalışmalar mevcuttur ancak bu risk artışının infertirtilite tedavisinde yapılan ovulasyon indüksiyonu tedavilerinden bağımsız olduğu saptanmıştır[18, 40].

2.2.7. Çevresel Faktörler

Asbest maruziyeti, sigara kullanımı kesin risk faktörü olarak değerlendirilirken talk pudrası konusunda net bir fikir birliği yoktur[41].Azalmış fiziksel aktivite ve obezitenin risk artışı ile ilgili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur[42-44].

Hormon replasman tedavisi alan hastalarda over kanseri riskinde hafif bir artış olduğunu gösteren çalışmalar olup risk artışı her beş yılda binde 0.75'tir[45].

2.3. Koruyucu Faktörler

2.3.1. Oral Kontraseptif Kullanımı

Oral kontraseptif kullanımının kullanım süresi ile doğru orantılı olarak over kanseri riskini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[46]. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada oral kontraseptifi bıraktıktan 30 sene sonra bile koruyucu etkisinin devam ettiği gösterilmiştir[47].

2.3.2. Salpingooferektomi

Bilateral salpingo-ooferektomi, over kanseri gelişme riskini azaltmanın en etkili yoludur, ancak bazı hastalarda yine de nadir olarak görülen peritoneal karsinom gelişebilir. Epitelyal over kanseri patogenezinde tubal neoplazi önemli bir rol oynadığı için fallop tüpleri de çıkarılmalıdır. Seröz tümörlerin gelişiminde de tubal epitel önemli bir rol oynamaktadır[48]. Tek tarafılı ooferektominin de aynı şekilde over kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

2.3.3. Histerektomi

20 çalışmayı barındıran bir meta-analizde bilateral salpingo-ooferektomi olmaksızın yapılan histerektominin over kanseri gelişiminde %20'lik risk azalması sağladığı gösterilmiştir.

2.3.4. Tüp Ligasyonu

Tüp ligasyonu, over kanseri riskinde yaklaşık yüzde 20'lik bir azalma sağlamaktadır. Risk azalmasının mekanizması tam olarak bilinmese de kansere neden olan hücrelerin tüp epitelinden döküldüğü ve endometrioid tip over kanserine sebep olan hücrelerin endometrial kaviteden retrograd yolla geldiği düşünülmektedir[49].

2.3.5. Multiparite ve Emzirme

Multiparite ve emzirme öyküsü ile over kanseri riski belirgin olarak düşmektedir[50]. 40 çalışmayı içeren bir meta-analizde emzirmemeye kıyasla emziren kadınlarda over kanseri riskinde %30'luk bir azalma olduğu gösterilmiştir[50] ve bu risk azalması emzirme süresi ile doğru orantılıydı. Başka bir meta-analizde nullipar ve emzirme öyküsü olmayan kadınlarla iki doğum yapmış ve 6 aydan kısa süreli emzirme öyküsünün birleşik etkisi karşılaştırılmış ve epitelyal over kanseri riskinde %50 azalma olduğu gösterilmiştir[51].

Yağdan fakir, lif, karoten ve vitamin bakımından zengin diyet de over kanseri gelişim riskini azaltan diğer faktörlerdendir[52].

2.4.Over Kanseri Histopatolojisi

2.4.1. Over Kanseri Patogenezi

Over kanserinde patogenez net olarak aydınlatılamamakla beraber üzerinde en çok durulan iki hipotez vardır. Bunlardan birincisi sürekli ovulasyon hipotezi olup her bir ovulasyon esnasında over epitelinde inflamasyon, rejenerasyon, mitotik aktivitede artış, proliferasyon görülür ve bu da malign dönüşüme sebebiyet verir[53]. Üzerinde sıkça durulan diğer bir hipotez ise yüksek gonadotropin maruziyetinin karsinogeneze sebep olabileceği yönündedir. Over kanserli hastalarının büyük bir kısmının postmenopozal dönemde olup yüksek gonadotropin seviyelerine sahip olmaları bu hipotezi destekler niteliktedir[54]. Epidemiyolojik çalışmalar ışığında bugüne kadar over kanserinin over yüzey epitelinden köken aldığı düşünülmüş olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarda asıl kökenin tuba kaynaklı olduğuna işaret edilmektedir[55].

2.4.2. Histopatolojik Sınıflama

Malign over tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafınca belirlenen histolojik sınıflaması Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. WHO Over Tümörlerinde Histolojik Sınıflama

Epitelyal Stromal Tümörler	Seks kord Stromal Tümörler	Germ hücreli Tümörler	Rete Ovarii Tümörleri	Lenfoid ve Hematopoetik Tümörler	Diğerleri
Seröz Karsinom Endometrioid Karsinom Berrak Hücreli Karsinom Müsinöz Karsinom Brenner tümör	Granüloza stromal hücreli tümör -Granüloza Hücreli Tümör -Tekoma - Fibroma Sertoli stromal hücreli tümör Mikst tipte seks kord stromal tümör	Disgerminom Yolk sac tümörü Embriyonal karsinom Poliembriyoma Koryokarsinom Mikst germ hücreli tümör Teratom	Adenokarsinom	Lenfoma Lösemi Plazmositom	Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Primer ovaryen mezotelyoma

2.4.2.1. Epitelyal Over Kanseri

Epitelyal over kanserleri over kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Moleküler değişiklikler ve klinikopatolojik özellikler göz önüne alındığında tümör gelişim yolları üzerinden epitelyal over tümörleri 2 gruba ayrılır. Tip 1 tümörler; over yüzey epitelinde veya müllerian inklüzyonlardan gelişen yavaş seyirli, düşük gradeli, büyük çaplı tümörlerdir. Düşük dereceli seröz, düşük dereceli endometrioid, berrak hücreli ve müsinöz karsinomlar bu grupta yer alır. Bu grupta daha sık olarak KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA ve ERBB2 mutasyonları görülmektedir. Daha yaygın olarak görülen tip 2 tümörlerin çoğu tuba mukozasına benzemekle beraber agresif seyirli ve yüksek gradelidirler. Tip 2 tümörlerin çoğu yüksek dereceli seröz over karsinomlardan oluşmaktadır ve yüksek dereceli endometrioid karsinom, karsinosarkomlar ve indifferansiyel karsinomlarda bu grupta yer alır. Tip 2 tümörlerde genelde p53 mutasyonu görülmektedir ve çok büyük bir kısmı ileri evrede tanı alır[56].

Epitelyal over tümörleri benign, borderline ve malign olmak üzere biyolojik davranışlarına göre 3 gruba ayrılırlar. Borderline tümörler epitelyal tümörlerin %15 kadarını oluşturlar ve düşük derecede malign potansiyele sahiptirler. Borderline tümörler stromal invazyon dışında malign tümörlere benzerler ve nadiren invaziv karakterde metastaz yaparlar. Borderline tümörlerde erken evrede 10 yıllık sağ kalım süresi %90 civarındadır.

Epitelyal over tümörlerinde kullanılan derecelendirme yöntemi ile de over tümörlerinde daha ileri sınıflandırma yapılabilir. Derecelendirme prognozla doğru orantılı olması nedeniyle önem taşır.

Grade x: Belirlenemeyen derece

Grade 1: İyi diferansiye (Solid komponent <%5)

Grade 2: Orta diferansiye (Solid komponent %6-50)

Grade 3: Az diferansiye (Solid komponent>%50)

2.4.2.2. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom (HGSC)

Yüksek dereceli seröz karsinom over kanserinin en yaygın türü olup tüm malign over kanserlerinin %70-80'ini oluşturur. En sık olarak 45-65 yaş aralığında görülür[57], çoğu ileri evrede tanı alır ve kötü prognoza sahiptir. HGSC genel olarak artmış mitotik aktivite, belirgin nükleer atipi, aşık metastazlar ve omental kek görünümü ile karakterizedir. HGSC sahip hastaların yaklaşık %50-80'i p53 mutasyonuna sahiptir[58, 59]. Moleküler çalışmalarda HGSC'li hastaların %10'unda BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarını saptanmıştır[60, 61].

2.4.2.3. Düşük Dereceli Seröz Karsinom (LGSC)

Düşük dereceli seröz karsinom, HGSC'nin aksine nadir olarak görülür ve tüm over kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 45'tir. LGSC de HGSC gibi ileri evrede tanı alır ve prognozu kötüdür ancak biyolojik özellikleri platin bazlı kemoterapiye görece duyarsız olması ve yavaş büyümesi ile HGSC'den farklıdır[62, 63]. Moleküler çalışmalarda LGSC ve seröz borderline neoplazmların HGSC'de olduğu gibi p53 veya BRCA1/2'den ziyade BRAF ve KRAS mutasyonlarına sahip olduğunu gösterilmiştir[64]. LGSC ve seröz borderline neoplazmlar, HGSC'deki gibi belirgin kromozomal instabilite göstermez[65]. Bu gibi nedenlerle LGSC'nin borderline seröz neoplaziden köken aldığı düşünülür ve HGSC'ye dönüşümü beklenmez.

2.4.2.4. Endometrioid Karsinom (EK)

Endometrioid karsinom, tüm over karsinomlarının yaklaşık %10'unu oluşturur. En sık 40'lı ve 50'li yaşlardaki kadın hastalarda ortaya çıkar ve median hasta yaşı 56'dır[66]. Çoğunlukla seröz karsinomların aksine erken evrede tanı alır ve prognozları iyidir. LGSC ve seröz borderline neoplazmlardan farklı olarak daha kemosensitiflerdir. EK sahip hastaların %42'sinde over veya pelvik endometriozis olup sıklıkla endometriozis ile ilişkilidir ve bundan köken aldığı düşünülür[67]. CTNNB-1 (beta-katenin) ve PTEN genlerindeki somatik mutasyonlar over endometrioid karsinomlarında tanımlanan en sık genetik anormalliklerdir[68].

2.4.2.5. Berrak Hücreli Karsinom (BHK)

Berrak hücreli karsinom over kanserlerinin yaklaşık olarak %5-10'unu oluşturur. Genellikle erken evrelerde tanı alır ve prognozu iyi seyirlidir ancak ileri evreleri seröz ve endometrioid karsinoma kıyasla daha kötü prognozludur. Bunun nedeni BHK'un diğer histolojik alt tiplere göre platin bazlı kemoterapiye daha az duyarlı olması ile ilişkilendirilmiştir[69]. BHK artmış paraneoplastik hiperkalsemi ve tromboembolik olaylar ile ilişkilendirilmiştir[70]. Endometrioid karsinomda olduğu gibi BHK da endometriozis ile ilişkilendirilmiştir[71]. BHK endometriozis ile ilişkisine ek olarak sıklıkla adenofibromlara birleşik olarak da tanı alır[72]. BHK östrojen reseptörlerinin ve WT-1 ekspresyonundan yoksun olmasıyla diğer epitelyal karsinomlardan farklı bir immünofenotipe sahiptir ancak bir miktar p53 ekspresyonuna sahip olabilirler. BHK'ların %82-100'ü HNF-1 beta eksprese edip diğer epitelyal over karsinomları nadiren bu proteini eksprese ettiği için HNF-1 beta BHK'un spesifik bir markerı gibi görünmektedir[73]. Ayrıca berrak hücreli karsinomda PTEN, KRAS ve PIK3CA'da mutasyonları da bildirilmiştir.

2.4.2.6. Müsinöz Karsinom (MK)

Müsinöz karsinom, primer over karsinomlarının %3-4'ünü oluşturup en sık 40-50 yaşlarında ortaya çıkar[74,75]. Genellikle evre 1 olarak erken evrede saptanırlar. Müsinöz tümörler daha sık olarak borderline tümörler ve benign müsinöz adenomlar olarak görülürler. Over müsinöz karsinomlarının yaklaşık %75'i bir KRAS mutasyonuna sahiptir[76].

2.5. Over Kanserinde Klinik

Over kanseri asemptomatik olup insidental olarak saptanabileceği gibi akut veya subakut bir klinik ile de prezente olabilir.

2.5.1. Akut semptomlar

Genellikle acil tanı ve tedavi gerektiren ileri evre hastalardır.

Asit: Malign asit abdominal distansiyona sebep olabilir ve tanı veya tedavi amaçlı parasentez gerekebilir.

Plevral efüzyon: Nefes darlığına neden olabilir ve tanı veya tedavi amaçlı torasentez gerekebilir.

Bağırsak obstrüksiyonu: Şiddetli bulantı ve kusmaya yol açabilir ve görüntülemelerde sıklıkla abdominal kitle eşlik eder.

Venöz tromboembolizm: Nadiren de olsa over kanseri venöz tromboembolizm ile prezente olabilir. Yapılan bir çalışmada over kanserli hastalarda venöz tromboembolizm insidansı normal popülasyona göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur[77].

2.5.2. Subakut Semptomlar

Hastalık genellikle subakut olarak klinikte karşımıza çıkar.

Pelvik veya abdominal semptomlar: Şişkinlik, abdominal distansiyon, yeme güçlüğü, erken doyma, bulantı, kusma, üriner urgency, karın ağrısı gibi over kanserine spesifik olmayan semptomlarla hastalar kliniğe başvurabilirler. İleri

evre hastalığı olanlarda bu semptomlar asit, omental veya bağırsak metastazlarının habercisi olabilir.

Vajinal kanama: Over kanserli hastalarda postmenopozal vajinal kanama görülebilir ancak hastalar öncelikle olası uterus patolojisi açısından değerlendirilmelidir[78].

Lenfadenopati: Hastalar nadiren ele gelen inguinal veya servikal lenfadenopati ile kliniğe başvurabilirler.

Rektal kanama: Nadir semptom olup muhtemelen görülen tek semptom değildir.

Paraneoplastik sendromlar: Nadiren epitelyal over kanserli hastalar serebellar dejenerasyon, dermatomyozit, dissemine intravasküler koagülasyon, hemolitik anemi, polinörit veya akantozis gibi paraneoplastik sendromlarla bulgu verebilir[79].

Adneksiyal kitle: Rutin pelvik muayene ya da görüntülemelerde adneksiyal kitle görülmesi yaygın bir klinik prezentasyonudur.

Servikal sitolojide atipik glandüler hücre varlığı: Nadiren epitelyal over kanserli hastaların servikal sitolojilerinde atipik glandüler hücreler görülebilir. 7000 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %5,2'si malign, malignitesi olanlar içerisinde de %5,4'ü over ve %1'i tubal karsinoma sahiptiler[80].

2.6. Over Kanserinde Tarama

Over kanseri için günümüzde etkin bir tarama yöntemi henüz bulunmamaktadır ve hiçbir tarama yönteminin mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir. Rutin yıllık yapılan pelvik muayene, pelvik ultrasonografi ve bakılan Ca-125 düzeyleri yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir[81]. Bu testler erken evrede tanı koymada yetersiz kalmakla beraber cost efektif değildir ancak yine de yüksek riskli grupta pelvik muayene, trans vajinal ultrasonografi (TVUSG) ve Ca-125 düzeyi ile yıllık kontrol önerilmektedir[82]. Ca-125 glikoprotein yapıda bir molekül olup bu konuda en çok araştırılmış tümör belirteçidir. Epitelyal over kanseri hastalarının %85'inde Ca-125 düzeyi yüksek bulunurken evre 1 hastalarda bu oran %50, evre 3-4 hastalarda bu oran %90 civarındadır. Ca-125 düzeyi pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis, adenomyozis, peritonit, karaciğer hastalıkları gibi benign durumlarda yükselebildiği gibi endometrium, kolon, meme, karaciğer malignitelerinde de yükselebilir. Ca-125 düzeyinin birçok durumda yükselebilmesi testin spesifitesini düşürmektedir[82]. Yapılan bir çalışmada 4562 yüksek riskli hastaya 6 aylık aralarla trans vajinal ultrasonografi yapılmış, yapılan TVUSG sonucunda 49 cerrahi operasyon uygulanmış ve 37 hastada benign tümör saptanırken 12 hastada jinekolojik maligniteye rastlanmıştır. Maligniteye sahip hastaların hepsi evre 3 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya da dayanılarak yüksek riskli popülasyonda erken evre over tanısı konmasında TVUSG'nin yetersiz olduğu düşünülmektedir[83]. Non-epitelyal over kanserleri için de etkin herhangi bir tarama çalışması henüz yoktur [84]. Güçlü aile öyküsü ve bilinen BRCA mutasyonu olup over kanseri açısından yüksek riske sahip kadınlarda bile efektif

tarama yöntemi olmayıp bu kadınlara bilateral salpingo-ooforektomi önerilmektedir.

2.7. Over Kanserinde Tanı

Semptomatik ve asemptomatik hastalarda ilk değerlendirme tam bir fizik muayene, laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme yöntemlerini içerir.

2.7.1. Fizik Muayene

Pelvik muayenede solid, irregüler, fıkse kitle saptanması over karsinomu için tipiktir. Eğer pelvik kitleye asit eşlik ediyorsa over karsinomu tanısı neredeyse kesinleşir. Tüm abdomene yayılan dev kitleler genellikle benign ya da borderline karakterde olsalar da malign kitleleri benign kitlelerden ayıran spesifik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Fizik muayenede orta hatta kitle varlığı omental kek açısından anlamlıdır. Göğüs oskültasyonu ile plevral effüzyonun saptanması malign asitin varlığı hakkında bilgi verebilir.

2.7.2. Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımı ve biyokimyasal laboratuvar değerlerinin bir kısmında değişiklik saptanabilir. Malign hücrelerden salınan sitokinlerin etkisi ile trombositoz ya da vazopressin benzeri hormon salınımı nedeniyle de hiponatremi görülebilir[85]. Ca-125 over karsinomlarının %80 kadarında yüksek olmakla beraber tanı koydurucu olmayıp tedavi yanıtı ve nükslerin tespitinde kullanılabilir[86]. Diğer bir tümör marker olan insan epididimal proteininin de over kanserli hastalarda kullanımına ilişkin son dönemde çalışmalar yapılmaktadır[87].

2.7.3. Görüntüleme

TVUSG pelvik kitlelerin görüntülenmesinde ilk tercih edilen ve en kullanışlı yöntemdir ve transabdominal ultrasonografiye göre daha iyi bir çözünürlüğe sahiptir[88]. Pelvik kitlede ultrasonografik olarak multiple hiperekojen patern, irregüler kalın septasyonlar, papiller projeksiyonlar maligniteyi düşündürür. Kitle pelvis dışına yayılmışsa daha ileri görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılabilir. Daha ucuz ve hasta konforu için daha uygun olması nedeniyle BT, MRG'dan daha sık kullanılsa da BT 1 cm'den küçük tümörleri göstermede yeterince etkin değildir.

2.7.4. Parasentez

Pelvik kitleyle beraber asit varlığında aksi ispat edilene kadar hasta over kanseri kabul edilip parasentez yapılmasına gerek yoktur ancak pelvik kitle saptanmazsa tanısal amaçlı parasentez uygulanabilir.

Over kanserinde tanı tek over, fallop tüpünün çıkarılması veya periton biyopsisinin histolojik olarak incelenmesi konur. Tanı doğrulandığında cerrahi evreleme ve sitoredüksiyon yapılır.

2.7.5. Over Kanserinde Ayırıcı Tanı

Over kanserinde ayırıcı tanı adneksiyal kitle ve/veya peritoneal karsinomatozisin varlığına veya yokluğuna göre yapılır.

Adneksiyal kitle varsa:

-Kitle endometriozis, leiomyom gibi benign karakterde olabilir[89].

-Malign adneksiyal kitleler primer overe bağı ya da metastaz olabilir.

Adneksiyal kitle yoksa:

-Asit veya plevral efüzyon varsa sıvının etiyolojik sınıflaması yapılmalıdır.

-Menopoz sonrası kanama varsa endometrium patolojileri açısından hasta değerlendirilmelidir.

Görüntülemelerde peritoneal karsinomatozis varsa:

-Peritoneal karsinomatozise neden olabilecek diğer intraabdominal maligniteler veya leiomyom gibi nedenler dışlanmalıdır.

2.8. Over Kanserinde Yüksek Riskli Kadınların Yönetimi

Over kanserinde güçlü aile öyküsü olan kadınların risk yönetimi yaşa, risk değerlendirmesine, reproduktif planlarına göre bireyselleştirilerek yapılmalıdır. Yapılan 2 prospektif çalışmada kadınlar yüksek riskli olsalar bile yıllık TVUSG ve Ca-125 ile taramanın mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir[90, 91]. Oral kontraseptif kullanımının BRCA1 ve/veya BRCA2 mutasyonu pozitif kadınlarda over kanseri riskinin azalttığı belirlenmiş olup yapılmış bir çalışmada beş yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanımının over kanser insidansını %60 azalttığı gösterilmiştir[92]. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kadınlara yapılan profilaktik salpingo-ooforektominin BRCA ilişkili jinekolojik kanserleri %96 azalttığı gösterilmiştir[93]. Premenopozal kadınlarda yapılan profilaktik salpingo-

ooforektominin ise meme kanseri gelişme riskini %50-80 azalttığı gösterilmiştir[94].

Over kanseri ve meme kanseri için yüksek riskli olan tüm kadınlara genetik danışmanlık verilmeli, hasta reproduktif kapasitesini koruyacaksa veya profilaktik cerrahiye daha sonra olmak istiyorsa her 6 ayda bir TVUSG ile taranmalıdır. Kadın fertilitésinin korunmasını istemiyorsa profilaktik bilateral salpingo-ooforektomi planlanmalıdır. Premenopozal kadınlara aile planlamasında oral kontraseptifler önerilmelidir. Over ve meme kanseri için güçlü aile öyküsü olan kadınlar 30 yaşından itibaren yıllık mamografi ve MRG ile taranmalıdır.

Lynch sendromu saptanan kadınlar over ve endometrium kanseri riskine karşı ailesini tamamladıktan sonra profilaktik salpingo-ooforektomi ve histerektomi için bilgilendirilmelidir. Bu kadınlara 20-25 yaşından itibaren veya ailesinde tanı alan en genç hastanın yaşından 10 sene önce başlayarak 1-2 yılda bir kolonoskopik tarama önerilmelidir.

2.9. Over Kanseriinde Evreleme

Over kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır. Over kanserinde standart cerrahi yaklaşım bilateral salpingo-ooforektomi, histerektomi, omentektomi, appendektomi, peritoneal yıkama, şüpheli yerlerden biyopsi, pelvik ve paraaotik lenfadenektomiye barındırır.

Over kanserinde International Federation of Gynecology and Obstetrics” (FIGO) evreleme sistemi en sık kullanılan evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi cerrahi eksplorasyon bulgularına dayalı bir evreleme sistemidir. Güncel FIGO evreleme sistemi Tablo 2.2’ de gösterilmiştir[86].

Tablo 2.2. FIGO Evreleme Sistemi

Evre I	Tümör over veya tubada sınırlı
I A	Tümör tek overde veya tubada sınırlı, kapsül intakt, yüzeyde tümör yok, asit/peritoneal sıvıda malign hücre negatif
I B	Tümör her iki overde veya tubada sınırlı, kapsül intakt, asit/peritoneal sıvıda malign hücre negatif
I C	Tümör tek veya her iki over/ tubada sınırlı ancak; 1C1: Cerrahi sırasında kapsül rüptürü 1C2: Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over/tuba yüzeyinde tümör 1C3 Asit veya peritoneal sıvıda malign hücre pozitif
Evre II	Tümör tek veya her iki overde veya tek/her iki tubada ancak pelvik yayılım var (pelvik girimin altı) ya da primer peritoneal karsinom mevcut
II A	Uterus ve/veya tubalara yayılım
II B	Diğer pelvik dokuların tutulumu
Evre III	Tümör tek veya her iki over/tubada ek olarak pelvis dışı yayılım mevcut ve/veya retroperitoneal lenf nodlarında tutulum
III A	Retroperitoneal lenf nodu tutulumu ve/veya pelvis dışı mikroskopik peritoneal yayılım 3A1: Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu 3A1(i): Metastaz ≤ 10 mm 3A1(ii): Metastaz > 10 mm 3A2: Mikroskopik pelvis dışı yayılım $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
III B	Makroskopik pelvis dışı peritoneal yayılım ≤ 2 cm $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
III C	Makroskopik pelvis dışı peritoneal yayılım > 2 cm $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu. (Dalak ve karaciğer kapsülüne metastazlar dahil)
Evre IV	Peritoneal metastazlar dışında uzak metastazlar
IV A	Pozitif plevral efüzyon varlığı (pozitif sitoloji ile birlikte)
IV B	Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı veya abdomen dışı organlara yayılım (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)

2.10. Over Kanserinde Tedavi

Epitelyal over kanserinde cerrahi evreleme ve sitoredüksiyonun ardından adjuvan kemoterapi esas tedavi yaklaşımıdır. Cerrahinin erken evre over kanserinde amacı doğru bir cerrahi evreleme yapmakken ileri evre over kanserinde tümör yükünü azaltmaktır. Optimal sitoredüktif cerrahi ile tümör yükünü azaltarak kemoterapinin etkinliğinin artırılması amaçlanmaktadır[95]. Optimal sitoredüksiyonda görülen tüm tümör dokusunun ve metastatik odakların çıkarılması hedeflenmektedir. Bu amaçla standart evreleme cerrahisine ek metastaz saptanması halinde omentektomi, bağırsak rezeksiyonu, splenektomi, VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery) ve diyafragma stripping de optimal primer sitoredüksiyona dahil edilebilir. Over kanserinde optimal sitoredüksiyon oranı yapılan çalışmalarda %43-90 arasında gösterilmiştir[96].

Over kanserinde cerrahi tedaviler;

-Cerrahi Evreleme-Restaging

-Primer Sitoredüktif Cerrahi

-Second Look Laparotomi

-Sekonder Sitoredüksiyon

-Tersiyer Sitoredüksiyon

-İnterval Debulking

-Konservatif Cerrahi (Fertilite Koruyucu)

-Palyatif Cerrahiler

Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapiler tedavi yönetiminde ikinci basamağı oluşturmaktadır. Radyoterapi ile ilgili bazı çalışmalar olmasına rağmen günümüzde rutin tedaviler arasında kullanılmamaktadır. Bunların yanında neo-adjuvan kemoterapi, intra-peritoneal kemoterapi ve biyolojik tedaviler günümüzde rutin olmamakla beraber kullanılan tedavi seçenekleri arasındadır.

2.10.1. Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi Yaklaşımı

Over karsinomunda FIGO evreleme sistemine göre evre I (overe sınırlı) ve evre II (pelvise sınırlı) hastalar erken evre olarak değerlendirilmekle beraber hastaların sadece %25 'i erken evrede tanı alır. Evre IA veya 1B ve/veya iyi diferansiye (grade 1) tümörlere sahip hastalarda tek başına cerrahi tedavi ile sağ kalım %90 olup çok iyi prognoz sergilemektedir[97]. Cerrahi evreleme sonrasında FIGO evresi, histolojik tip, grade ve prognostik faktörlere göre adjuvan tedavi planı yapılmaktadır.

Erken evre hastalığa sahip hastalarda nüks ihtimalini arttıran yüksek risk özellikleri aşağıda sıralanmıştır;

-Evre IC (pozitif peritoneal yıkama sıvısı ile yumurtalık ile sınırlı tümör) veya evre II hastalık

-Berrak hücre histolojisi (herhangi bir evrede)

-Yüksek tümör derecesi (grade 3)

Grade 2 over kanseri olan kadınların yüksek riskli olarak kabul edilip edilmemesi ve adjuvan tedavi verilmesi ise tartışmalıdır.

Erken evre yüksek risk özelliklerine sahip kadınlarda beş yıllık hastalıksız sağ kalım %40-80 arasında değişmektedir[98]. Yapılan çalışmalar yüksek riskli özelliklere sahip erken evre over kanseri olan hastalarda adjuvan kemoterapinin kullanımını önermektedir ancak hiçbir risk faktörü olmayan hastalarda ise adjuvan kemoterapinin faydası görünmemektedir. 1990-2003 yılları arasında 1277 hastayı içeren bir çalışmada adjuvan kemoterapinin hem progresyonsuz sağ kalım (HR 0.67, %95 CI 0.52-0.84) hem de genel sağ kalım (HR 0.71, %95 CI 0.53-0.93) üzerine faydası gösterilmiştir[99]. Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasms (ACTION) çalışmasını takip eden bir yayında evreleyici cerrahisi eksiksiz yapılan kadınlarda nüksüz sağ kalımda (HR 0.73, 95% CI 0.38-1.42) ve kanser spesifik sağ kalımda (HR 1.58, 95% CI 0.61-4.08) adjuvan tedavi ile tedavisiz izlem arasında anlamlı bir fark saptanmadığı bununla birlikte evreleyici cerrahisi eksik yapılan hastalarda adjuvan tedavinin anlamlı bir iyileşme sağladığı vurgulanmıştır[7].

Erken evre over kanserine sahip hastaların kaç kür adjuvan kemoterapi alması gerektiği ve kemoterapi seçimi yapılan çalışmalarda ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda şu şekilde özetlemiştir[100].

-Evre 1A veya 1B, grade 1 hastalık: Ek tedaviye gerek yok, tedavisiz izlem

-Evre 1A veya 1B, grade 2 hastalık: İzlem veya 3-6 kür Taksan/Karboplatin kemoterapi tedavisi

-Evre 1A veya 1B, grade 3 hastalık: 3-6 kür Taksan/Karboplatin tedavisi

-Evre 1C, grade 1, 2 veya grade 3: 3-6 kür Taksan/Karboplatin tedavisi

Evre II tümörü olan hastalarda adjuvan kemoterapinin kullanılması önerilmekte, ancak diğer risk faktörlerinin yokluğunda tedavisiz izlem de bu hasta grubu için kabul edilebilir bir seçenektir ve tedavi yönetimi bireyselleştirilmelidir.

Yüksek riskli erken evre epitelyal over kanseri olan hastalara, tipik olarak primer debulking cerrahisinden 21 ile 35 gün sonra adjuvan tedavi önerilmektedir[101]. Genellikle intravenöz kemoterapi tercih edilmekle beraber optimal kemoterapi rejimi bilinmemektedir. Ancak, çoğu klinisyen ileri evre over kanserinde etkinliği kanıtlanması nedeniyle paklitaksel ve karboplatin gibi platin bazlı bir kombinasyon ile adjuvan tedaviyi verir. Erken evre over kanseri için optimal tedavi süresi belirlenmemiştir ancak genel yaklaşım en az 3 siklus adjuvan kemoterapi ile tedavi etmek sonrasında hastayı yanıt durumu ve tolerans açısından değerlendirerek 6 siklusa kadar devam etmek şeklindedir. Yapılan bir çalışmada erken evre hastaların 3 ve 6 siklus kemoterapide rekürrens oranları benzer bulunurken 3 siklus alanlarda daha az toksisite gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada seröz tümörlerde 6 siklus kemoterapi sonrasında rekürrens riskinin azaldığı gösterilmiştir[102]. Gynecologic Oncology Group Trial 157 (GOG 157) de erken dönem yüksek riskli olan 457 hastaya 3 veya 6 kür paklitaksel ve karboplatin verilmiş benzer beş yıllık sağ kalım oranları, 6 kür alan grupta daha fazla toksisite ve yine aynı grupta önemsiz sayılabilecek derece daha az nüks oranı bulunmuştur.

Erken evre over kanserine sahip genç hastalarda prognoz iyi olması nedeniyle fertilite koruyucu cerrahi yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır[103]. Tümör tek overde sınırlıysa, uterus ve kontralateral overi koruma fertilitasını korumak isteyen kadınlarda giderek önerilen cerrahi yöntem olmuştur[104].

Yapılan çalışmalara göre FIGO evre 1A-1C ve grade 1 veya 2 tümörü olup fertilite koruyucu cerrahi yapılan kadınlarda nüks izlenmemiştir[105]. Grade 3 veya high-grade tümörü olan kadınlarda ise yüksek nüks ve düşük sağ kalım oranı saptanmıştır. Hastalardan bir kısmının cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi alması gerekse de tedavi sonrası term gebelikler gösterilmiştir[106]. Erken evre tümörü olup, fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastalar TVUSG ve Ca-125 değerleriyle aralıklı olarak takip edilmelidir. Hastalara aileleri tamamladıktan sonra kalan overin ve uterusun alınması önerilmektedir.

Erken evre over kanserine sahip hastalar tedavi sonrası izlemde ilk 2 yıl 3 ay arayla sonraki 3 yıl 6 ay arayla sonrasında ise yıllık olarak fizik muayene, Ca-125 düzeyleri ve gereklilik halinde görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidir.

2.10.2. İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi Yaklaşımı

İleri evre (evre III-IV) over kanserlerinde de erken evrede olduğu gibi tedavi yaklaşımı optimal sitoredüksiyon sonrasında adjuvan kemoterapi uygulamasıdır. Genel olarak kemoterapiye ameliyattan 2-4 hafta sonra başlanması önerilmekle birlikte bu konuda veriler sınırlıdır[107, 108]. Optimal sitoredüksiyon yapılmış hastalarda tek başına intravenöz (IV) veya IV ve intraperitoneal (İP) kemoterapinin kombinasyonu uygulanırken, suboptimal cerrahi yapılan hastalarda kemoterapinin yeterli penetrasyonu gerçekleşemeyeceği için IP tedavi uygulanmamalıdır.

EOC için birinci basamak kemoterapide standart yaklaşım platin ve taksan kombinasyonudur. 1980’li yıllara kadar sisplatin en çok kullanılan platinken sonrasında karboplatin sisplatinin yerini almıştır. Sisplatin ve karboplatin arasında

sağ kalım açısından fark olmayıp karboplatin sisplatinden daha az nefrotoksisite, nörotoksisite, bulantı-kusma gibi yan etkilere sahiptir. Ancak karboplatin sisplatine göre daha çok kemik iliği toksisitesine neden olmaktadır. EOC'li kadınları ele alan 60 çalışmayı içeren bir meta-analizde platin/taksan kombinasyonunun platin monoterapisine ve platin/taksan olmayan kombinasyonlara göre sağ kalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir[109].

Karboplatin-paklitaksel (KP) ile sisplatin-paklitaksel (SP) kombinasyonları GOG-158, AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) ve Hollanda-Danimarka çalışmaları ile karşılaştırılmış; her üç çalışmada da kombinasyonlar arasında genel ve progresyonsuz sağ kalım açısından fark bulunamamıştır. KP kombinasyonu ayaktan uygulanabilmesi ve yan etkilerinin daha az sıklıkla görülmesi nedeniyle daha çok tercih edilen kombinasyon olmuştur.

Çoklu faz III çalışmalarında EOC'nin birinci basamak tedavisinde karboplatin ve paklitaksel kombinasyonuna doksorubisin, topotekan, epurubisin, interferon gama gibi üçüncü bir ajanın eklenmesi denenmiştir ancak sağ kalım açısından yararı gösterilememiştir[110-115]. Yine yapılan çalışmalarda siklus sayısının arttırılmasının tedavi sonuçlarına ek bir yararı olmamakla birlikte tedavi ilişkili toksisiteyi arttırdığı gösterilmiştir[116, 117]

BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonlarına sahip platin bazlı tedaviye kısmı ya da tam yanıt veren hastalara idame tedavide olaparıb önerilmektedir. Bazı kılavuzlarda bu hastalar poli[ADP-riboz] polimeraz inhibitörlerinden (PARP inhibitörleri) fayda görmeleri nedeniyle BRCA mutasyonları için genetik test önerilmektedir[118]. Ayrıca; berrak hücreli, müsinöz ve endometrioid over

kanseri tanısı alan hastalara refrakter hastalık durumunda immun checkpoint inhibitörlerinden fayda görebilecekleri için mismatch-repair gen hasarı için test yapılması önerilmektedir[118].

Epitelyal over kanseri hastalarında nüks riski daha yüksek olan seçilmiş vakalar için tedaviye kemoterapi ile kombine ve sonrasında idame tedavisi olarak devam edilen bevacizumabın eklenmesi de önerilmektedir.

Klinik durumu uygun olmaması ya da tümörün optimal olarak çıkarılabilir olmaması nedeniyle primer sitoredüksiyona uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi ve interval sitoredüksiyon uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir[119]. Ancak neoajduvan kemoterapi ve interval sitoredüksiyon için uygun hasta ve optimal cerrahi zamanlaması konusunda bir fikir birliği yoktur[120]. Neoadjuvan kemoterapi ile optimal sitoredüksiyona ulaşmak ve cerrahiye bağlı mortalite/morbiditeyi azaltmak amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda noeadjuvan kemoterapi ile cerrahi başarının arttığı gösterilse de sağ kalım açısından primer sitoredüksiyon/adjuvan kemoterapi birlikteliği ile anlamlı fark saptanmamıştır[9, 121]

2.10.3. Nüks Epitelyal Over Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı

Epitelyal over kanserinde tüm evrelerde ilk tedavi sonrasında nüks olasılığı %62 iken evre III veya IV hastalıkta bu oran %80-85'tir. Nüks, klinik kötüleşme, serolojik (tümör markerları) veya radyolojik belirteçlerin progresyonu ile tespit edilir. Nüks hastalıkta tedavi seçimi hastalığın yaygınlığına, tekrarlama şekline, metastaz bölgelerine, önceki tedavide gelişen yan etkilere, hastanın performans durumuna ve son tedaviden sonra geçen süreye göre planlanır[122].

Rekürren hastalığın yönetimi platin bazlı tedaviden sonra geçen zamana göre platin duyarlı hastalık, platin dirençli hastalık ve platin refrakter hastalık olarak sınıflandırılır. Platin bazlı kemoterapi bitiminden sonra hastalık 6 aylık tedavisiz izlemiden sonra tekrarlamışsa platin duyarlı hastalık, 6 aydan kısa bir süre içerisinde tekrarlamışsa platin dirençli hastalık ve platin tedavisi alırken tekrarlamışsa platin refrakter hastalık olarak tanımlanır. Bu sınıflamanın yapılmasının nedeni platinsiz geçen aralığın hem progresyonsuz sağ kalım (PFS) hem de genel sağ kalım (OS) ve sonraki tedaviye yanıtla ilişkili olmasıdır.

Platin duyarlı EOC' e sahip hastalar hem sekonder sitoredüksiyon hem de ikinci basamak kemoterapi açısından değerlendirilmelidirler. Platin duyarlı olup nüks eden hastaların tedavisinde platin ajanı içeren bir kombinasyon tedavisi planlanması daha iyi yanıt ve daha uzun PFS ile ilişkilendirilmiştir[123-126]. Ek olarak yapılan birkaç çalışmada platin duyarlı hastaların tedavisinde bevacizumab, niraparib, olaparib gibi ajanlarla idame tedavisi verilmesi daha iyi yanıt oranları elde edildiği gösterilmiştir. Bu ajanların hepsi ile PFS'de iyileşmeler gösterilse de yalnızca bevacizumab ile OS'de iyileşme saptanmıştır. Bununla beraber kombinasyon tedavisi yerine tek ajan tedavisi klinik performansı kötü hasta gruplarında ve önceki tedavide toksisite gelişen hastalar için düşünülebilir. İdeal platin bazlı kombinasyon bilinmemekle beraber kaboplatin+paklitaksel, karboplatin+gemsitabin+ bevacizumab, karboplatin+pegile lipozomal doksorubisin+bevacizumab gibi rejimler hastanın klinik durumuna ve hekim kararına göre tercih edilebilir[127-130].

Anjiyogenez normal over fizyolojisi ve EOC patagenezinde yer alıp asit oluşumu ve metastatik yayılımıda önemli bir rol alır. Anjiyogenez inhibitörleri EOC tedavisinde aktif ajanlar gibi görülmekle beraber bu inhibitörler arasında en kapsamlı değerlendirilen bevacizumabdır. Bununla birlikte cediranib ve trebananib gibi ajanlar üzerinde de çalışılmaktadır.

Platin bazlı kemoterapiye kısmı ya da tam duyarlı nüksetmiş over kanserli hastaların idame tedavisinde olaparib, niraparib, rucaparib gibi PARP inhibitörleri de Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır ancak genel yaklaşım bevacizumabın uygun olmadığı veya tolere edilemediği durumlarda kullanılması şeklindedir[131-133]. BRCA gen mutasyonundan bağımsız PARP inhibitörleri ile PFS sonuçları iyileşmiş olsa da OS verileri henüz beklenmektedir.

Platin dirençli EOC'li hastalarda ideal tedavi rejimi bilinmemekle beraber kombinasyon tedavisi yerine sıralı tek ajan tedavisi tercih edilmektedir. Hasta daha önce paklitaksel ile tedavi edilmemişse tek ajan paklitaksel ile eğer paklitaksel almış ve progrese olmuşsa ya da yan etki gelişmişse lipozomal doksorubusin tedavisi önerilir. Platin dirençli seçilmiş hastalarda tek ajan kemoterapi+bevacizumab tedavisi de uygulanabilir. Platin dirençli epitelyal over kanserinin tek ajan tedavisinde evrensel olarak kabul edilen bir ajan olmamakla beraber paklitaksel, lipozomal doksorubusin, bevacizumab, gemsitabin, etoposid, topotekan etkili olabilecek ajanlar arasındadır.

2.10.4. Bevacizumab

Over kanserinin moleküler ve hücresel yapısının daha iyi anlaşılması işlevsiz yolları hedef alan yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesine yol açmıştır[10]. Bu teröpatik hedeflerden bir tanesini de tümör anjiogenezinde anahtar rol alan over kanseri dahil olmak üzere birçok kanserde aşırı eksprese edilen vasküler endotelial büyüme faktörüdür[11, 134]. VEGF vasküler büyümeyi uyaran ve vasküler geçirgenliği arttıran proanjiogenik bir moleküldür ve artan vasküler ağ tümörün büyümesine ve yayılmasına olanak verir. Tümörde artan vasküler ağ azalmış sağ kalım ile ilişkilidir[135-137]. VEGF ile tümörün mikro çevresi hedef alınarak tümör hücrelerinin moleküler tedavisine ve verilen kemoterapiye yardımcı olabileceği düşünülmektedir[138].

Bevacizumab (Avastin), IgG1 yapıda anti-VEGF rekombinant insan monoklonal antikorudur. VEGF-A'nın tüm izoformlarını tanıyabilir, yarı ömrü ortalama 20 gün (11-50) kadardır. Bevacizumab dolaşımdaki VEGF'i bağlar, reseptör aktivasyonunu engelleyerek endotel proliferasyonunun ve yeni damar oluşumunun önüne geçer. Ayrıca endotel hücre apoptozisini de uyarak mevcut damarların regresyonunu sağlar[139]. Ek olarak bevacizumab VEGF'in neden olduğu hücre geçirgenliğindeki artışı, vasküler endotel hücrelerindeki nitrik oksit üretimini ve monosit ve endotel hücrelerindeki VEGF'in indüklediği doku faktör üretimini engeller[140].

Bevacizumab FDA onaylı olarak over kanseri, servikal kanser, glioblastom , kolorektal kanser, hepatoselüler kanser, küçük hücre dışı akciğer kanseri, renal hücreli karsinom tedavisinde kullanılabildiği gibi yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik makula ödemi, metastatik meme kanseri, endometrium kanseri, malign

plevral mezotelyoma, anjiyosarkom tedavilerinde de sitotoksik ajanlarla kombine edilerek veya tek ajan olarak kullanılabilir.

Over kanserinde bevacizumab;

-Evre III-IV epitelyal over kanserinde ilk cerrahi rezeksiyondan sonra karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu ile birlikte ve ardından tek ajan idame tedavisinde

-Platin dirençli nüks epitelyal over kanserinde paklitaksel, lipozomal doksorubisin veya topotekan ile kombinasyon halinde

-Platin duyarlı nüks epitelyal over kanserinde karboplatin ve paklitaksel veya karboplatin gemesitabin kombinasyonu ile birlikte ardından tek ajan idame tedavisinde kullanılabilir.

Bevacizumabın evre III-IV over kanserinin ilk basamak tedavisinde konvansiyonel tedavi ile birlikte uygulanmasının az bir faydası gösterilmiş olsa da FDA tarafından bu kullanım onaylanmıştır. Bevacizumabın ilk basamak tedavide kullanımı Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) 218 ve ICON 7 tarafından yürütülen iki çalışmada ele alınmıştır.

GOG 218 çalışması sitoredüksiyon uygulanmış evre III veya IV EOC'li 1900 kadını içeren randomize plasebo kontrollü bir çalışma olup çalışmada standart IV kemoterapi (karboplatin+paklitaksel) + plasebo, standart IV kemoterapi + bavacizumab ve standart IV kemoterapi + bevazicumab sonrasında bevacizumab idame kolları primer sonlanım noktası PFS olarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda ortalama 17 aylık takipte standart kemoterapiye bevacizumab

eklenmesi ile plasebo arasında PFS’de anlamlı fark saptanmazken (11 aya karşın 10 ay), standart kemoterapiye bevacizumab eklenmesinden sonra bevacizumab idamesi ile devam edilen kolda PFS daha uzun bulundu (14 ay). Bu çalışma ile hastalığın ilerlemesinde ve ölüm riskinde önemli bir azalma gösterildi (HR 0.72, %95 CI 0.63-0.82). Ancak tedavi alan tüm kolların OS’ ında anlamlı fark saptanmayıp ortalama 41 ay kadardı. Daha sonra yapılan alt grup analizlerinde asiti ve evre IV hastalığı olan kadınlarda bevacizumab idame tedavisinin PFS ve OS ‘yi iyileştirdiği gösterilmiştir (43 aya karşı 33; HR 0.75, %95 CI 0.59-0.95)[141, 142].

ICON7 çalışmasına daha önce tedavi almamış yüksek riskli erken evre veya ileri evre 1528 EOC kadın dahil edilmiş standart IV kemoterapi (karboplatin + paklitaksel) ile standart IV kemoterapi + bevacizumab sonrasında bevacizumab idame tedavisi PFS ve OS açısından karşılaştırılmış. 42 aylık takipte bevacizumab alan kolda PFS’de artış saptanırken (24 aya karşı 22) OS’ de anlamlı fark saptanmamış[143].

Platin duyarlı rükerren EOC hastalarında platin bazlı kemoterapi ile bevacizumabın kombinasyonu ve ardından tek ajan bevacizumab idamesi önerilmekle birlikte bu kullanım OCEANS ve GOG 213 çalışmalarında ele alınmıştır.

OCEANS çalışmasında birinci basamakta platin tedavisi almış rekürren platin duyarlı 484 EOC hastası rastgele karboplatin + gemitabin + plasebo ve karboplatin + gemitabin + bevacizumab sonrasında bevacizumab idame alacak şekilde 2 kola ayrılmış. Bevacizumab alan kolda PFS’ de iyileşme saptanırken (12

aya karşı 8 ay; HR 0,48, %95 CI 0,39-0,61) iki kol arasında OS' de anlamlı fark saptanmamıştır (34 aya karşı 33 ay)[144, 145].

GOG213 çalışmasında platin duyarlı tekrarlayan EOC'si olan 674 kadın standart IV kemoterapi (paklitaksel + karboplatin) ve standart IV kemoterapi + bevacizumab sonrasında idame bevacizumab alacak şekilde rastgele iki kola ayrıldı. Bevacizumab alan kolda PFS' de 14 aya karşın 10 ay (HR 0,61, %95 GA 0,52-0,72) ve OS'de 43 aya karşın 37 aylık (HR 0.82, %95 CI 0.68-0.996) bir iyileşme saptandı[146].

Platin dirençli nüks epitelyal over kanserinde tek ajan olarak ya da kemoterapiyle birlikte kombinasyon tedavisinde bevacizumab verilebilir.

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) 170D çalışmasında tekrarlayan ve persistan hastalığı olan 36'sı platin dirençli 62 hasta bevacizumab ile tedavi edilmiş 13 hastada klinik yanıt elde edilmiş ortalama PFS 4,7 ay OS ise 17 ay olarak değerlendirilmiştir.

Platin dirençli 361 hastayı içeren AURELIA çalışmasında randomize paklitaksel, topotekan veya PLD kemoterapileri ile bu ajanlardan herhangi birine ek bevacizumab sonrasında bevacizumab idame tedavisi karşılaştırılmış progresyonsuz sağ kalımda iyileşme saptanırken ([HR] 0.48, %95 CI 0.38-0.60; medyan süre 6.7 aya karşılık 3,4 ay) OS' de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (OS, HR 0.85, 95% CI 0.66-1.08; ortalama 16.6 aya karşın 13,3 ay).

Tablo 2.3. Over Kanserinde Faz III Bevacizumab Çalışmaları

		n	Tedavi	PFS (medy an, ay)	PFS, HR (95%CI)	OS (medy an, ay)	OS, HR (95% CI)
GOG-218	Birinci basamak ve idame	1873	I: paclitaxel + carboplatin + placebo; placebo idame	10.3	-	39.3	-
			II: paclitaxel + carboplatin + bev; placebo idame	11.2	0.91 (0.8–1.04)	38.7	1.036 (0.83–1.3)
			III: paclitaxel + carboplatin + bev; bev idame	14.1	0.72 (0.63–0.82)	39.7	0.92 (0.73–1.15)
ICON7	Birinci basamak ve idame	1528	I: paclitaxel + carboplatin	17.5	-	58.6	-
			II: paclitaxel +carboplatin + bev; Bev idame	19.98	0.93 (0.83–1.05)	58.0	0.99 (0.85–1.14)
AURELIA	Rekürren, platin dirençli	361	I: chemotherapy (paclitaxel-weekly, topotecan-daily 5× or weekly, PLD)	3.4	-	13.3	-
			II: chemotherapy + bev	6.7	0.48 (0.38–0.6)	16.6	0.85 (0.66–1.08)
OCEAN S	Rekürren, platin sensitif	484	I: gemcitabine + carboplatin + placebo	8.4	-	35.2	-
			II: gemcitabine + carboplatin + bev	12.4	0.48 (0.39–0.61)	33.3	1.027 (0.79–1.33)
GOG-213	Rekürren, platin sensitif	674	I: paclitaxel + carboplatin	10.4	-	37.3	-
			II: paclitaxel+ carboplatin + bev; Bev idame	13.8	0.61 (0.52–0.72)	42.2	0.83 (0.68–1.005)
PFS, progression-free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratios.							

Bevacizumabın yan etkileri:

Bevacizumab tedavisi ile bildirilmiş en ciddi yan etkiler hipertansif kriz, gastrointestinal perforasyon, kanama, nefrotik sendrom, konjestif kalp yetmezliği olup en sık görülen yan etkiler ise yorgunluk (%33-82), baş ağrısı (%22-49), bulantı (%53-72), iştahsızlık (%34-36), hipertansiyon (%24-42), periferik ödem (%15), hiperglisemi (%26), diyare (%21-40), lökopeni (grade 3/4: %37-53), nötropeni (%12; grade 3/4: %8-21'e kadar), epistaksis (%17-55) ve proteinüridir (%10-20).

Tüm monoklonol antikorlarda olduğu gibi bevacizumabta da infüzyon esnasında hipersensitive reaksiyonları görülebilir bu nedenle yavaş infüzyonu önerilir. İlk infüzyon esnasında oksijen desaturasyonu, wheezing, göğüs ağrısı, terleme, titreme görülebilir ancak şiddetli reaksiyonlar nadirdir.

Bevacizumab tedavisi hipertansiyona neden olabilir veya mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir. VEGF yeni damar oluşumunu sağlayarak vasküler direnci azaltır ve nitrik oksit üretimine aracılık ederek vasküler hemostazın sağlanmasın önemli bir rol oynar. Bu yüzden VEGF inhibisyonunun hipertansiyona neden olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyonu gelişen hastalar için optimal anti-hipertansif tedavi belirlenmemiş olup başta ACE inhibitörleri olmak üzere standart anti-hipertansif tedaviler önerilmektedir. Kontrol altına alınamayan hipertansif kriz veya ciddi hipertansiyon varlığında bevacizumab tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Bevacizumab proteinüri ve proteinüri şiddetinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda grade 3 (idrar çubuğu 4+ veya >3.5 g protein/24 saat) ve grade 4 (nefrotik sendrom) proteinüri saptanmıştır. Hafif proteinüri sıklığı %21-63 iken, grade 3-4 proteinüri sıklığı yaklaşık %2'dir. Artmış proteinüri ve nefrotik sendrom nedeniyle aralıklı idrar analizi tavsiye edilir ancak artmış proteinüri nadiren tedavi kararını etkilemektedir[147]. Kılavuzlarda anti-VEGF tedavi sonrasında gelişen proteinüri yönetimi ile ilgili veriler kısıtlı olup protein atılımı > 2 g/24 saat ise tedaviye ara verilmesi ve nefrotik sendromu geliştiren hastalarda ilacın kesilmesi önerilmektedir[147].

Bevacizumab tedavisi ile ciddi gastrointestinal (GI) perforasyonlar görülebilir (sıklığı $\leq 3\%$). GI perforasyon insidansı pelvik radyasyon öyküsü olan hastalarda daha yüksektir. GI perforasyon vakalarının çoğu bevacizumab tedavisinin ilk 50 günü içerisinde meydana gelmiştir. Aynı zamanda bevacizumab alan hastalarda trakeoözofageal, biliyer, vajinal, bronkoplevral, renal ve mesane fistülleri de daha yüksek insidansla saptanmıştır.

Bevacizumab burun kanaması gibi minör kanamalara ya da ölümle sonuçlanabilecek GI sistem kanaması, hemoptizi, santral sinir sistemi kanaması, vajinal kanama gibi majör kanamalara yol açabilir. Şiddetli kanamalar standart kemoterapi alanlara göre bevacizumab alanlarda 5 kat daha sık görülmüştür. Grade 1 epistaksis %35 sıklıkta görülürken ciddi kanamalar çok nadirdir olarak görülmektedir.

Bevacizumab kullanan hastalarda myokard enfarktüsü, serebral enfarktüs, geçici iskemik atak, felç gibi arteriyel tromboembolik olayların insidansında artış saptanırken en yüksek insidans glioblastomlu hastalarda görülmüştür. Önceden geçirilmiş arteriyel tromboembolik olay öyküsü diyabet ve ≥ 65 yaş risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Venöz tromboemboli (VTE) de yine bevacizumab alan hastalarda daha sık görülmektedir. Yapılan bir meta-analizde bevacizumab kullanan hastalarda kullanmayanlara kıyasla %33 daha fazla VTE görüldüğü vurgulanmıştır[148].

Bevacizumab tedavisi yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olabileceği için majör cerrahi işlemlerin mümkünse bevacizumab kesildikten 6-8 hafta sonra yapılması önerilmektedir[149, 150].

American Heart Association (AHA) tarafından yapılan bir açıklamada bevacizumabın geri dönüşümlü myokardiyal toksisiteye neden olabilen veya var olan myokard disfonksiyonunu alevlendirebilen bir ajan olduğu belirtilmiştir. Grade ≥ 3 sol ventrikül disfonksiyonu insidansı kemoterapi ile kombinasyon halinde bevacizumab alan hastalarda yalnızca kemoterapi alanlara göre daha yüksek saptanmıştır (%1'e karşı %0,6). Ayrıca daha önce antrasiklin tedavisi alanlarda kalp yetmezliği insidansı daha yüksek olduğu için bevacizumab ile birlikte antrasiklin kullanımı önerilmemektedir. Hastaların çoğunda sol ventrikül disfonksiyonunun başlama zamanı bevacizumab ilk dozundan sonra ilk 1-6 ay içerisinde olup kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık üçte ikisinde de düzelme görülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar ve Çalışma Verileri

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Etik Komisyon onayı alınarak etik kurallara uygun olarak planlandı (Ek -1). Bu tez çalışmasında Ocak 2010-Ağustos 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda ileri evre over kanseri tanısı ile takip edilmiş alması en az üç kür bevacizumab tedavisi verilmiş hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada 98 ileri evre over kanseri hastasının dosya kayıtları incelenip dosya kayıtları yetersiz olan 58 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların verilerinin toplanması esnasında Tıbbi Onkoloji arşiv kayıtlarından, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi otomasyon sisteminden, hastane dosyalarından ve patoloji laboratuvarı kayıtlarından faydalanıldı. Sağlık Bakanlığı ölüm bildirim sisteminden hastaların ölüm kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmanın dahil edilme kriterleri; >18 yaş, Tıbbi Onkoloji bölümünde takipli olması, ileri evre over kanseri tanısı alması ve en az üç kür bevacizumab tedavisi almış olması olarak belirlendi. Yetersiz dosya verisi olan ya da 30 günlük takibi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, tanı tarihleri, ilk vizit tarihleri, son vizit tarihleri, exitus tarihleri, komorbid hastalıkları, soygeçmiş özellikleri, over kanserinin evresi ve histolojik alt tipleri, metastaz durumları ve metastaz lokalizasyonları, cerrahi operasyon geçmişleri, bazal ve bevacizumab öncesi Ca-125 ve CEA değerleri, almış olduğu kemoterapilerin başlangıç ve bitiş tarihleri, aldıkları kemoterapi

rejimleri, kemoterapilere yanıtları, platin ajanlarına duyarlılık durumları, hastalıksız ve genel sağ kalımları, BRCA 1-2 mutasyon durumları, bevacizumab doz ve kür sayıları, bevacizumab tedavisi esnasında gelişen yan etkileri dosya kayıtlarından belirlendi. BRCA 1 VE BRCA-2 mutasyon durumları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bölümü kayıtlarından temin edildi.

Over kanser evrelendirilmesinde FİGO evreleme sistemi kullanılmış olup histolojik sınıflamasında ise over tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafınca belirlenen histolojik sınıflaması kullanılmıştır.

Hastaların cerrahi durumu değerlendirilirken aşağıdaki terminoloji kullanılmış olup hasta dosya verileri yetersiz olması nedeniyle değerlendirmeye optimal ve suboptimal sitoredüksiyon dahil edilmemiş, hastaların cerrahi durumu primer, sekonder ve interval olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

-Primer sitoredüksiyon – Kemoterapi öncesinde uygulanan sitoredüksiyon

-İnterval sitoredüksiyon – Neoadjuvan kemoterapi sonrasında uygulanan sitoredüksiyon

-Sekonder sitoredüksiyon – Hastalık tekrarından sonra gerçekleştirilen sitoredüksiyon

-Optimal sitoredüksiyon – Rezidüel tümör dokusu maksimum ≤ 1 cm olan

-Suboptimal sitoredüksiyon – Rezidüel tümör dokusu maksimum >1 cm olan

Tıbbi Onkoloji kliniğinde, hastalar kemoterapi rejimleri ile birlikte bevacizumabı 7.5 mg/kg 21 gün ara almıştır. Çalışmada yer alan hastalar için kullanılan kemoterapi rejimleri aşağıda sunulmuştur:

Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Kemoterapi Rejimleri

Paklitaksel-Karboplatin	- Paklitaksel 175 mg/m ² ; 3 saat IV infüzyon, 1. gün - Karboplatin AUC 5; 1 saat IV infüzyon, 1.gün	21 günde bir
Paklitaksel-Sisplatin	- Paklitaksel 175 mg/m ² ; 3 saat IV infüzyon,1.gün - Sisplatin 75 mg/m ² ; 2 saat IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Dosetaksel-Karboplatin	- Dosetaksel 60 mg/m ² ; 1 saat IV infüzyon, 1. gün - Karboplatin AUC 5; 1 saat IV infüzyon, 1.gün	21 günde bir
Gemsitabin	-Gemsitabin 1000 mg/m ² ; 30 dk IV infüzyon, 1 ve 8. gün	21 günde bir
Gemsitabin- Sisplatin	-Gemsitabin 1000 mg/m ² ; 30 dk IV infüzyon, 1 ve 15. gün -Sisplatin 50 mg/m ² ; 2 saat IV infüzyon, 15. gün	28 günde bir
Gemsitabin- Sisplatin- Bevacizumab	-Gemsitabin 1000 mg/m ² ; 30 dk IV infüzyon, 1 ve 8. gün -Sisplatin 75 mg/m ² ; 2 saat IV infüzyon, 1. gün -Bevacizumab 7.5 mg/kg; 90 dk IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Gemsitabin- Bevacizumab	-Gemsitabin 1000 mg/m ² ; 30 dk IV infüzyon, 1 ve 8. gün - Karboplatin AUC 5; 1 saat IV infüzyon, 1.gün -Bevacizumab 7.5 mg/kg; 90 dk IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Gemsitabin-Karboplatin- Bevacizumab	-Gemsitabin 1000 mg/m ² ; 30 dk IV infüzyon, 1 ve 8. gün - Karboplatin AUC 5; 1 saat IV infüzyon, 1.gün -Bevacizumab 7.5 mg/kg; 90 dk IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Gemsitabin- Paklitaksel- Bevacizumab	-Gemsitabin 1000 mg/m ² ; 30 dk IV infüzyon, 1 ve 8. gün - Paklitaksel 80 mg/m ² ; 1 saat IV infüzyon, 1. ve 8. gün -Bevacizumab 7.5 mg/kg; 90 dk IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Paklitaksel-Karboplatin- Bevacizumab	- Paklitaksel 175 mg/m ² ; 3 saat IV infüzyon, 1. gün - Karboplatin AUC 5; 1 saat IV infüzyon, 1.gün -Bevacizumab 7.5 mg/kg; 90 dk IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Paklitaksel-Sisplatin- Bevacizumab	- Paklitaksel 175 mg/m ² ; 3 saat IV infüzyon,1.gün - Sisplatin 75 mg/m ² ; 2 saat IV infüzyon, 1. gün -Bevacizumab 7.5 mg/kg; 90 dk IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Bevacizumab idame	-Bevacizumab 7.5 mg/kg; 90 dk IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Lipozomal doksorubusin	- Lipozomal doksorubusin 35 mg/m ² ; 1 saat IV infüzyon, 1. gün	28 günde bir
Lipozomal doksorubusin- Karboplatin	- Lipozomal doksorubusin 30 mg/m ² ; 1 saat IV infüzyon, 1. gün - Karboplatin AUC 5; 1 saat IV infüzyon, 1.gün	28 günde bir
Lipozomal doksorubusin- Gemsitabin	- Lipozomal doksorubusin 25 mg/m ² ; 1 saat IV infüzyon, 1. gün -Gemsitabin 1000 mg/m ² ; 30 dk IV infüzyon, 1 ve 15. gün	28 günde bir
Lipozomal doksorubusin- Bevacizumab	- Lipozomal doksorubusin 35 mg/m ² ; 1 saat IV infüzyon, 1. gün -Bevacizumab 7.5 mg/kg; 90 dk IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Lipozomal doksorubusin- Karboplatin- Bevacizumab	- Lipozomal doksorubusin 25 mg/m ² ; 1 saat IV infüzyon, 1. Gün - Karboplatin AUC 5; 1 saat IV infüzyon, 1.gün -Bevacizumab 7.5 mg/kg; 90 dk IV infüzyon, 1. gün	21 günde bir
Topotekan	Topotekan 1.5 mg/m ² ; 30 dk IV infüzyon, 1-5. gün	21 günde bir

Hastaların kemoterapi basamaklarına tedavi yanıtları Recist guideline version 1.1 doğrultusunda değerlendirildi. Buna göre objektif yanıt;

- Tam yanıt: Tüm hedef lezyonların kaybolması, tüm lenf nodlarının patolojik olmayan boyutta (kısa aksı 10 mm'den küçük) olması, tümör belirteçleri seviyelerinin normalleşmesi

- Kısmi yanıt: Hedef lezyonların çap toplamalarında, bazal değere göre en az %30 gerileme olması

- Stabil hastalık: Hastalık boyunca (bazal değerler dahil) en küçük hedef lezyon çap toplamalarında ne kısmi yanıt denecek kadar küçülme, ne de progresyon denecek kadar büyüme olması

- Progresif hastalık: Hastalık boyunca (bazal değerler dahil) en küçük hedef lezyon çap toplamalarında en az %20 büyüme olması. %20 rölatif büyümenin yanı sıra en az 5 mm net büyüme olması (bir ya da daha çok yeni lezyonun ortaya çıkışı da progresyon olarak kabul edildi)

Bevacizumab tedavisi sonrası gelişen yan etkiler Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 'e göre tanımlanmış ve derecelendirilmiştir.

Over kanserinin ilk patolojik tanısı ile hastalığın ilk progresyonu/nüksü (lokal/bölgesel, uzak) veya ölüm arasında geçen süre progresyonsuz (hastaliksız) sağ kalım, ilk tanı tarihi ile ölüm tarihi arasında geçen süre genel sağ kalım süresi olarak hesaplanmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 22 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) normal dağılıma uygunluğunun araştırılması amacıyla Kolmogorov-Smirnov veya Saphio-Wilk testleri kullanılmıştır. Normal dağılan verilerin sunumu için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan verilerin sunumu için ise medyan ve IQR istatistikleri verilmiştir. Zaman bağlı ölçümlerin (Tanı anı, beva öncesi ve beva sonrası) karşılaştırılmasında Fridman testi ile birlikte Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanılmıştır. Genel sağ kalımın (OS) ve progresyonsuz sağ kalımın (PFS) belirlenmesinde Kaplan-Meier yöntemi ve Log-rank testi kullanıldı. OS ve PFS ile ilişkili risk faktörleri Cox regresyon analizi ile belirlendi. Bu amaçla her bir prognostik değişken tek değişkenli analiz ile incelendikten sonra anlamlı bulunan prognostik değişkenler çoklu analiz ile incelendi. Bütün istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonu Ocak 2010-Ağustos 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda ileri evre over kanseri tanısı ile takip edilmiş en az üç kür bevacizumab tedavisi almış 98 ileri evre over kanseri hastasının dosya kayıtları incelenip dosya kayıtları yetersiz olan 58 hasta çalışmaya dahil edilmeyerek toplam 40 hastadan oluşturulmuştur.

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastaların yaş aralığı 49-84 yıl aralığında olup ortalama yaş 61,8 yıl olarak bulundu.

17 hasta (%42,5) en az bir komorbid hastalığa sahipken bu hastalıklar hipertansiyon (%27,5), diyabet (%15), kronik böbrek hastalığı (%2,5), astım (%7,5), kalp kapak hastalığı (%2,5), hiperlipidemi (%2,5), hipotiroidi (%5) ve meme kanseri (%2,5) olarak sınıflandırıldı. 10 hastanın (%25) soy geçmişinde kanser öyküsü saptandı ve bunlar arasında ailede 1 kişide over kanseri, 5 kişide meme kanseri, 1 kişide endometrium kanseri olmak üzere karaciğer, akciğer, hematolojik malignitelere rastlandı.

Hastaların patoloji raporları incelendiğinde 34 hastanın (%85) yüksek dereceli seröz karsinom, 2 hastanın (%5) düşük dereceli seröz karsinom, 4 hastanın (%10) ise diğer epitelyal over kanserlerine sahip olduğu görüldü.

Hastaların 14'ü (%35) evre 3 hastalığa sahipken 26'sı (%65) evre 4 hastalığa sahipti.

Hastalara uygulanan cerrahi yöntem incelendiğinde 24 hastaya (%60) primer sitoredüksiyon, 12 hastaya (%30) interval sitoredüksiyon, 4 hastaya (%10) sekonder sitoredüksiyon uygulandığı görüldü. Dosya verileri yetersiz olması nedeniyle değerlendirmeye optimal ve suboptimal sitoredüksiyon dahil edilmedi.

Hastaların 26'sında (%65) uzak metastaz saptanırken 14 hastada (%35) uzak metastaz saptanmamıştır. Metastatik hastaların 17'sinde (%42,5) karaciğer, 18'inde (%45) periton, 11'inde (%27,5) kolon, 5'inde (%12,5) dalak en sık görülen uzak metastaz bölgeleri olup 21'inde (%52,5) ise yaygın metastaz görülmüştür. Hastalarda daha nadir olarak da akciğer, meme, diyafram, mide, mesane, serviks ve intrakranial metastazlar da görülmüştür. Metastaza sahip 13 hastaya (%32,5) ise metastazektomi yapılmıştı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 27 tanesinin BRCA gen mutasyonlarına bakılmış olup 3 hastada (%7,5) BRCA1 gen mutasyonu, 4 hastada (%10) ise BRCA2 mutasyonu saptanmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Medyan yaş (dağılım)	61 (49-84)	
Komorbid hastalık		
Yok	23	57,5
Bir/ birden fazla var	17	42,5
Soy geçmişte kanser öyküsü		
Yok	30	75,0
Bir/ birden fazla var	10	25,0
Exitus durumu		
Yok	18	45,0
Exitus	22	55,0
Histopatolojik tip		
Yüksek dereceli seröz karsinom	34	85,0
Düşük dereceli seröz karsinom	2	5,0
Yüksek dereceli seröz, mikropapiller	1	2,5
Berrak hücreli karsinom	1	2,5
Mikst (yüksek dereceli+seröz+malign brenner)	1	2,5
Seromüsinöz karsinom	1	2,5
Evre		
3a	1	2,5
3b	2	5,0
3c	11	27,5
4	26	65,0
Cerrahi Yöntem		
Primer	24	60,0
Interval	12	30,0
Sekonder	4	10,0
Metastaz Bölgesi		
Yok	14	35,0
Karaciğer	17	42,5
Periton	18	45,0
Kolon	11	27,5
Dalak	5	12,5
Yaygın metastaz	21	52,5
BRCA1		
Pozitif	3	7,5
Negatif	37	92,5
BRCA2		
Pozitif	4	10
Negatif	36	90
Total	40	100,0

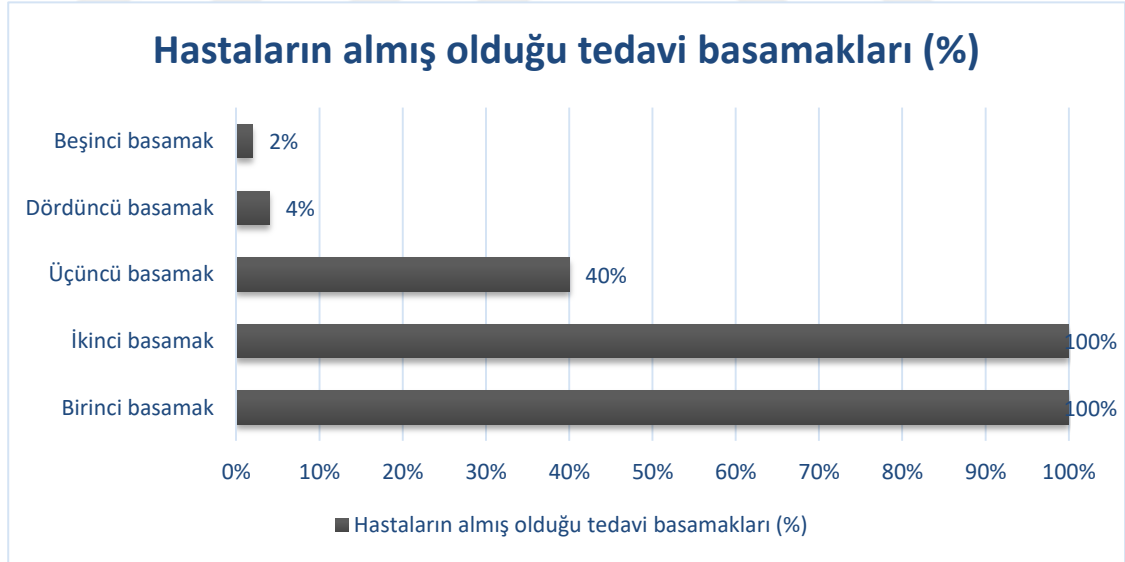
4.2. Uygulanan Tedavi Rejimleri ve Yanıt Durumları

Hastaların 13 'ünün (%32,5) cerrahi öncesinde neoadjuvan tedavi aldığı görülürken 27 'si (%67,5) neoadjuvan kemoterapi almamıştı.

Tablo 4.2. Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan Tedavi	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Aldı	13	32,5
Almadı	27	67,5
Total	40	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastalar cerrahi sitoredüksiyon sonrasında adjuvan çeşitli kemoterapi rejimleri almış olup en fazla beş basamak kemoterapi rejimi almışlardı.



Şekil 4.1. Hastaların almış olduğu tedavi basamakları (%)

Çalışmaya dahil edilen hastaların birinci basamak tedavi seçimlerine bakıldığında 39 hastanın (%97,5) ilk basamakta karboplatin + paklitaksel kombinasyon tedavisi aldığı görülürken 1 hastanın (%2,5) ise karboplatin +

dosetaksel kemoterapilerini aldığı görüldü. Hastaların ilk basamak tedaviye yanıt durumları ele alındığında 37 hastanın (%92,5) progresif hastalık, 2 hastanın (%5) kısmi yanıt, 1 hastanın (%2,5) ise stabil hastalık olarak seyrettiği görüldü. Birinci basamak kemoterapi protokolleri ve tedaviye yanıt durumları Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te görülmektedir.

Tablo 4.3. Birinci Basamak Tedavi

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Karboplatin+paklitaksel	39	97,5
Karboplatin+dosetaksel	1	2,5
Total	40	100,0

Tablo 4.4. Birinci Basamak Tedaviye Yanıt Durumu

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Progresif hastalık	37	92,5
Kısmi yanıt	2	5,0
Stabil hastalık	1	2,5
Total	40	100,0

Hastaların almış olduğu ikinci basamak tedaviler incelendiğinde 22 hastanın (%55) gemsitabin + sisplatin + bevacizumab kombinasyonunu 8 hastanın (%20) ise karboplatin + paklitaksel + bevacizumab kombinasyon tedavisinin aldığı görüldü. Hastaların 35 'i (%87,5) ikinci basamak tedavide bevacizumab ile kombinasyon tedavisi almıştı. İkinci basamak tedavinin yanıt durumlarına bakıldığında 25 hasta (%62,5) progresif seyrederken 8 hastanın (%20) kısmi yanıt gösterdiği 4 hastanın (%10) sitabil olduğu 1 hastanın (%2,5) ise tam yanıt verdiği görüldü. İkinci basamak kemoterapi protokolleri ve tedaviye yanıt durumları Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4.5. İkinci Basamak Tedavi

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Gemcitabin+sisplatin+bevacizumab	22	55,0
Karboplatin+paklitaksel+bevacizumab	8	20,0
Gemcitabin+paklitaksel+bevacizumab	3	7,5
Karboplatin+paklitaksel	2	5,0
Sisplatin+paklitaksel	2	5,0
Lipozomal doksorubusin	1	2,5
Sisplatin+paklitaksel+bevacizumab	1	2,5
Lipozomal doksorubusin+bevacizumab	1	2,5
Total	40	100,0

Tablo 4.6. İkinci Basamak Tedaviye Yanıt Durumu

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Progresif hastalık	25	62,5
Kısmi yanıt	8	20,0
Stabil hastalık	4	10,0
Tam yanıt	3	7,5
Total	40	100,0

Üçüncü basamak tedavi rejimlerine bakıldığında 20 hastanın (%50) üçüncü basamak tedavi almadığı görüldü. Tedavi alan hastalar arasında ise 7 hastanın (%17,5) bevacizumab içeren kombinasyon kemoterapi protokolleri aldığı saptandı. Hastalık yanıtlarına bakıldığında 12 hasta (%30) progresif seyrederken 6 hastanın (%15) kısmi yanıt 1 hastanın (%2,5) tam yanıt verdiği 1 hastanın (%2,5) ise stabil hastalık olarak yanıt verdiği görüldü. Üçüncü basamak kemoterapi protokolleri ve tedaviye yanıt durumları Tablo 4.7 ve Tablo 4.8’de görülmektedir.

Tablo 4.7. Üçüncü Basamak Tedavi

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Tedavi almadı	20	50,0
Gemsitabin+sisplatin+bevacizumab	5	12,5
Lipozomal doksorubusin+karboplatin	5	12,5
Lipozomal doksorubusin	3	7,5
Karboplatin+paklitaksel	2	5,0
Lipozomal doksorubusin+gemsitabin	2	5,0
Gemsitabin+karboplatin+bevacizumab	1	2,5
Lipozomal doksorubusin+karboplatin+bevacizumab	1	2,5
Gemsitabin	1	2,5
Total	40	100,0

Tablo 4.8. Üçüncü Basamak Tedaviye Yanıt Durumu

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Tedavi almadı	20	50,0
Progresif hastalık	12	30,0
Kısmi yanıt	6	15,0
Stabil hastalık	1	2,5
Tam yanıt	1	2,5
Total	40	100,0

Çalışmaya katılan hastalardan 4 'ü (%10) dördüncü basamak tedavi almış olup tedavi protokolleri arasında bevacizumab bulunmamaktaydı. Dördüncü basamak tedavi alan hastaların hepsi progresif hastalık olarak seyretti. Dördüncü basamak kemoterapi protokolleri ve tedaviye yanıt durumları Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da görülmektedir.

Tablo 4.9. Dördüncü Basamak Tedavi

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Tedavi almadı	36	90,0
Sisplatin+paklitaksel	1	2,5
Gemsitabin+sisplatin	1	2,5
Lipozomal doksorubusin	1	2,5
Topotekan	1	2,5
Total	40	100,0

Tablo 4.10. Dördüncü Basamak Tedaviye Yanıt Durumu

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Tedavi almadı	36	90,0
Progresif hastalık	4	10,0
Total	40	100,0

Hastaların 2'si (%5) karboplatin+paklitaksel kemoterapi protokolü ile beşinci basamak tedavi almış olup bir tanesi progresif seyrederken diğeri tedaviye kısmi yanıt vermiş. Beşinci basamak kemoterapi protokolleri ve tedaviye yanıt durumları Tablo 4.11 ve Tablo 4.12'de görülmektedir.

Tablo 4.11. Beşinci Basamak Tedavi

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Tedavi almadı	38	95,0
Karboplatin+paklitaksel	2	5,0
Total	40	100,0

Tablo 4.12. Beşinci Basamak Tedaviye Yanıt Durumu

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Tedavi almadı	38	95,0
Progresif hastalık	1	2,5
Kısmi yanıt	1	2,5
Total	40	100,0

Hastaların platin direnç durumları incelendiğinde 30 hastanın (%75) platin duyarlı, 5 hastanın (%12,5) platin dirençli, 5 hastanın (%12,5) ise platin refrakter olduğu görüldü.

Tablo 4.13. Platin Direnç Durumu

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Platin duyarlı	30	75,0
Platin dirençli	5	12,5
Platin refrakter	5	12,5
Total	40	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında, bevacizumab tedavisi öncesinde ve sonrasında Ca-125 ve CEA düzeyleri değerlendirildi. Hastaların tanı anında medyan Ca-125 düzeyi 476 U/ml, bevacizumab öncesi medyan Ca-125 düzeyi 104 U/ml ve bevacizumab tedavisi sonrası ilk 3 ay içindeki yanıt değerlendirmesinde bakılan medyan Ca-125 düzeyi 25.1 U/ml olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Tablo 4.14'te karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların Ca-125 ve CEA Düzeylerindeki Değişimler

	Medyan	IQR	Minimum	Maksimum	P-değeri
Tanı anında Ca-125	476.0	2149.3	8,2	5092,0	<0.001
Beva öncesi Ca-125	104.0	324.8	7,0	49279,0	
Beva sonrası Ca-125	25.1	218.1	3,4	4493,0	
Tanı anında CEA	1.76	1.70	0,55	161,00	0.445
Beva öncesi CEA	1.52	1.67	0,40	40,20	
Beva sonrası CEA	1.75	1.83	0,40	515,00	

Hastaların tüm kemoterapi basamaklarına tedavi yanıtları Recist guideline version 1.1 doğrultusunda değerlendirildi. Tüm tedavi basamakları sonrasında 22 hasta (%55) progresif hastalık, 8 hasta (%20) kısmi yanıt, 5 hasta (%12,5) stabil hastalık ve 5 hasta (%12,5) tedavilere tam yanıt vermiş olarak değerlendirildi. Hastaların tedavi sonrasında yapılan yanıt değerlendirme sonuçları Tablo 4.15’te sunulmuştur.

Tablo 4.15. Tedavi Yanıtı

	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Progresif hastalık	22	55,0
Kısmi yanıt	8	20,0
Stabil hastalık	5	12,5
Tam yanıt	5	12,5
Total	40	100,0

4.3. Bevacizumab Sonrası Gelişen Yan Etkiler

Bevacizumab tedavisi sonrası hastalarda gelişen yan etkiler Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 ‘e göre tanımlanmış ve derecelendirilmiştir. Bu sınıflamaya göre hastaların 28’inde (%70)

bevacizumab ile ilişkili olabilecek yan etkiler izlenirken 12'sinde (%30) herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Hastaların 22 'sinde (%55) bulantı/kusma yan etkisi görülmezken 3'ünde (%7,5) grade 1, 8'inde (%20) grade 2 ve 7'sinde (%17,5) grade 3 yan etki görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların 31'inde (%77,5) diyare izlenmezken 2'sinde (%5) grade 1, 3'ünde (%7,5) grade 2 ve 4'ünde (%10) grade 3 diyare izlenmiştir. Hastaların bevacizumab tedavisi sonrası bakılan kan tetkiklerine göre 31'inde (%77,5) nötropeni görülmezken 8'inde (%20) grade 3 ve 1'inde (%2,5) grade 4 nötropeni görülmüştür. Bevacizumab sonrası hipertansiyon yan etkisi incelendiğinde 36 (%90) hastada hipertansiyon izlenmezken 2 (%5) hastada grade 2 ve 2 (%5) hastada grade 3 hipertansiyon izlenmiştir. Bu hastalardan 2 tanesinin tedavi öncesinde hipertansiyonu mevcut olup tedavi ile hipertansiyon evreleri ilerlemiştir. Hastalar tedavi sonrası proteinüri açısından değerlendirildiğinde 38 (%95) hastada proteinüri saptanmazken 2 (%5) hastada grade 1 proteinüri saptandı. Tedavi esnasında 1 (%2,5) hastada grade 1 ve 1 (%2,5) hastada grade 2 nöropati geliştiği görüldü. Hastaların bir tanesinde (%2,5) grade 3 kanama gerçekleşirken 2 tanesi (%5) grade 3 bağırsak obstrüksiyonu nedeniyle opere edilmiştir.

Tablo 4.16. Bevacizumab Sonrası Gelişen Yan Etkiler

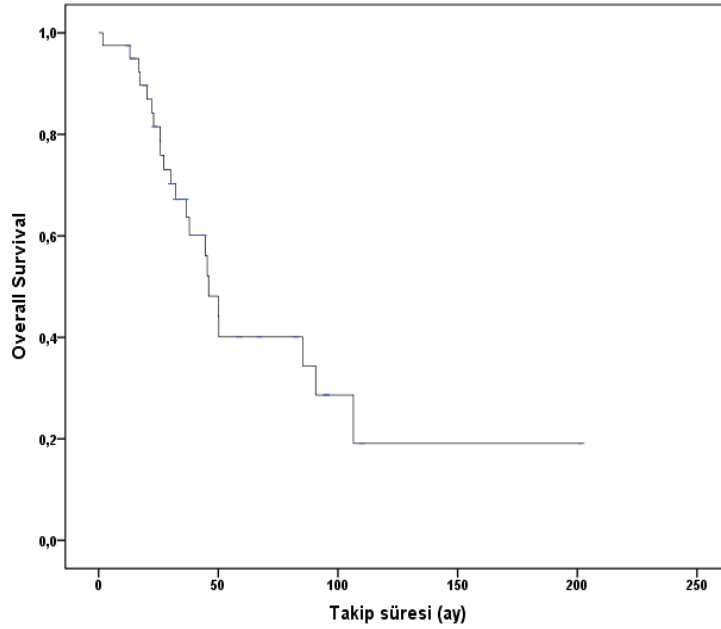
	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Bulantı/Kusma		
Yok	22	55,0
Grade 1	3	7,5
Grade 2	8	20,0
Grade 3	7	17,5
Diyare		
Yok	31	77,5
Grade 1	2	5
Grade 2	3	7,5
Grade 3	4	10,0
Nötropeni		
Yok	31	77,5
Grade 3	8	20
Grade 4	1	2,5
Hipertansiyon		
Yok	36	90,0
Grade 2	2	5,0
Grade 3	2	5,0
Proteinüri		
Yok	38	95,0
Grade 1	2	5,0
Nöropati		
Yok	38	95,0
Grade 1	1	5,0
Grade 2	1	5,0
Kanama		
Yok	39	95
Grade 3	1	2,5
Bağırsak Obstrüksiyonu		
Yok	38	95
Grade 3	2	5,0

4.4. Sağ Kalım Analizleri ve İlişkili Faktörler

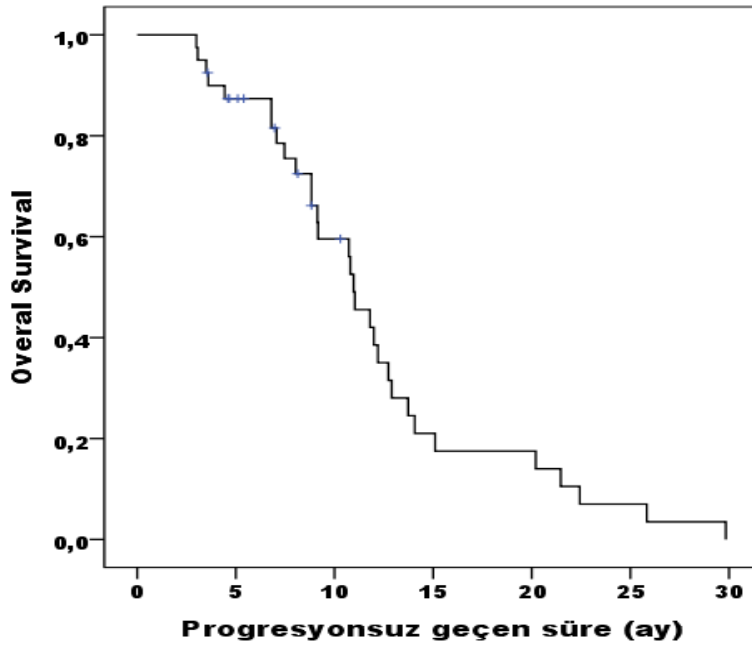
İleri evre over kanserinde bevacizumabın etkinliğini ele aldığımız çalışmamızda hastalar medyan 34 ay boyunca takip edilmiş olup tüm hasta gruplarında medyan genel sağ kalım süresi (OS) 34.98 ay medyan progresyonsuz sağ kalım süresi (PFS) ise 10,8 ay olarak bulundu. Hastaların genel ve progresyonsuz sağ kalım eğrileri Şekil 4.2 ve Şekil 4.3' te gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Tedavi Sonuçları

Tedavi Sonuçları	
Takip süresi (medyan,ay)	34 (5-198)
Bevacizumab kür sayısı (medyan)	7,8 (3-16)
Yanıt durumu	
Progresif hastalık	22 (%55)
Kısmi yanıt	8 (%20)
Stabil hastalık	5 (%12,5)
Tam yanıt	5 (%12,5)
Genel sağ kalım süresi (medyan ay, %95 GA)	34,98 (34,95 – 54,9)
Progresyonsuz sağ kalım süresi (medyan ay, %95 GA)	10,8 (8,38 – 12,38)



Şekil 4.2. Tüm hasta gruplarında genel sağ kalım (OS) eğrisi.



Şekil 4.3. Tüm hasta gruplarında progresyonsuz sağ kalım (PFS) eğrisi

4.4.1. Genel Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler

Bevacizumab tedavisi sonrası genel sağ kalım ile ilgili alt grup analizlerine bakıldığında; 55 yaş altı hastalarda medyan OS 27 ay olup 55 yaş üstü hastalarda medyan OS 32 aydı (HR 0.78; 95% CI 0.286–0.636; P=0.636). Komorbid hastalığı olmayan hastaların medyan OS süreleri 32 ay saptanırken komorbid hastalığı olan hastaların medyan OS süresi 30 ay olarak saptandı (HR 0.936; 95% CI 0.403–2.177; P=0.878). Soy geçmişinde kanser tanılı hasta olmayanlarda medyan OS 35 ay iken soy geçmişinde kanser tanısı olan hastalarda OS 24 ay olarak saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR 0.755; 95% CI 0.253–2.253; P=0.614). Evrelere göre alt grup analizi yapıldığında evre 3 hastalığa sahip olanlarda medyan OS 30 ay iken evre 4 hastalığa sahip olanlarda medyan OS 32 ay olarak bulundu (HR 0.69; 95% CI 0.268–1.781; P=0.443).

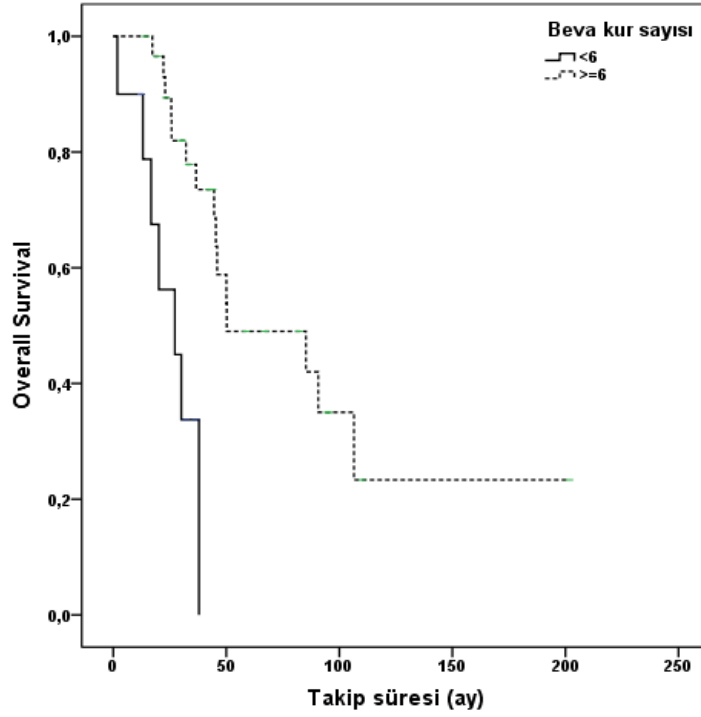
Uzak metastazı olmayan hastalarda medyan OS 30 ay saptanırken uzak metastazı olan hastalarda OS 32 ay olarak görüldü (HR 0.690; 95% CI 0.268–1.781; P=0.443). Neoadjuvan kemoterapi almayan hasta grubunda medyan OS 38 ay iken neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda medyan OS 26 aydı (HR 0.66; 95% CI 0.51–0.85; P=0.001). Bevacizumab idame tedavisi almayan hastalarda medyan OS süresi 29 ay olarak bulunurken idame tedavisi alan hasta grubunda OS 39 ay olarak bulundu ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR 0.423; 95% CI 0.098–1.817; P=0.247). Platin sensitif hastalarda medyan OS 37 ay, dirençli hastalarda 26 ay, refrakter hastalarda ise 13 ay olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (HR 1.578; 95% CI 0.453–5.495; P=0.473). BRCA1 ve BRCA2 mutasyon pozitifliği bulunan hastalarda medyan OS süreleri daha uzun bulunmuştur ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR 0.914; 95% CI 0.211–3.960; P=0.904 ve HR 0.471; 95% CI 0.063–3.533; P=0.464).

Seröz karsinoma sahip olan hastalarda medyan OS 37 ay iken diğer histolojik alt tiplere sahip hastalarda medyan OS 27 ay olarak saptandı (HR 4.144 95% CI 1.441–11.92; P=0.008). Tek değişkenli analizlerde seröz karsinoma sahip olmak bevacizumab tedavisi sonrasında OS için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verse de çoklu analiz yapıldığında p=0.200 olarak görüldü (HR 2.213; 95% CI 0.656–7.466; P=0.200).

Yapılan tekli ve çoklu analizde 6 kür ve üzerinde bevacizumab tedavisi alan hasta grubunda medyan OS 45 ay iken 6 kürden az bevacizumab tedavisi alan hastalarda medyan OS 20 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak sonuçlar anlamlıydı (HR 4.125; 95% CI 1.225–13.889; P=0.022). Bepacizumab kür sayısı ve genel sağ kalım eğrisi Şekil 4.4’te gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Genel Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler (n=40)

Değişkenler	N	Medyan OS (ay)	Tek değişkenli analiz			Çoklu analiz		
			HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Yaş								
≤ 55 yıl	10	27	1					
> 55 yıl	30	32	0.784	0.286 – 2.148	0.636			
Ek hastalık								
Yok	23	32	1					
Var	17	30	0.936	0.403 – 2.177	0.878			
Soy geçmiş								
Yok	30	35	1					
Var	10	24	0.755	0.253 – 2.253	0.614			
Evre								
3a, 3b ve 3c	14	30	1					
IV	26	32	0.690	0.268 – 1.781	0.443			
Histolojik alt tip								
Seröz	35	37	1			1		
Diğer	5	27	4.144	1.441 – 11.920	0.008	2.213	0.65–7.46	0.200
Sitoredüksiyon								
Primer	24	32	1					
Sekonder	4	91	0.168	0.022 – 1.294	0.087			
İnterval	12	26	1.606	0.589 – 4.374	0.354			
Uzak metastaz								
Yok	14	30	1					
Var	26	32	0.690	0.268 – 1.781	0.443			
Neoadjuvan tedavi								
Yok	27	38	1					
Var	13	26	1.716	0.625 – 4.716	0.295			
Beva idame alma durumu								
Yok	34	29	1					
Var	6	39	0.423	0.098 – 1.817	0.247			
Platin								
Sensitif	30	37	1					
Dirençli	5	26	1.578	0.453 – 5.495	0.473			
Refrakter	5	13	1.862	0.520 – 6.672	0.340			
Beva kür sayısı								
≥ 6	30	45	1			1		
< 6	10	20	5.537	1.887 – 16.247	0.002	4.125	1.22-13.8	0.022
BRCA 1 mutasyon								
Yok	37	29	1					
Var	3	65	0.914	0.211 – 3.960	0.904			
BRCA 2 mutasyon								
Yok	36	30	1					
Var	4	45	0.471	0.063 – 3.533	0.464			



Şekil 4.4. Bevacizumab kür sayısı ve genel sağ kalım (OS) eğrisi

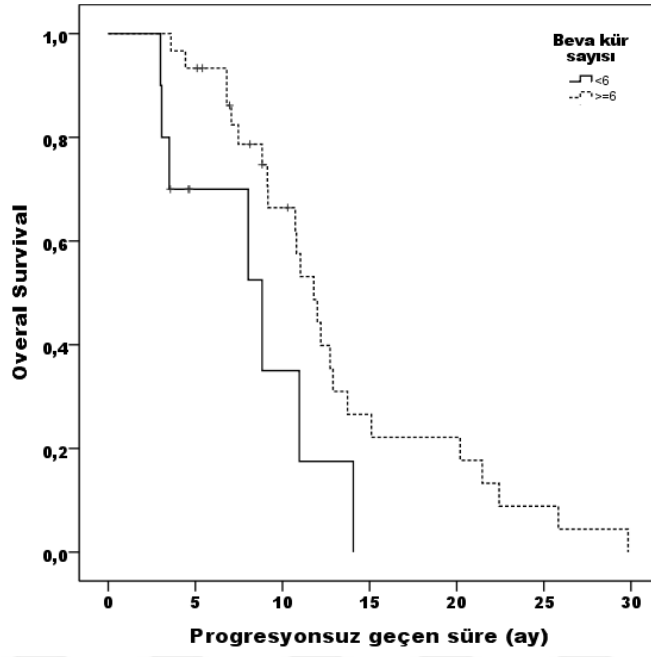
4.4.2. Progresyonsuz Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler

Bevacizumab tedavisi sonrası progresyonsuz sağ kalım ile ilgili alt grup analizlerine bakıldığında; 55 yaş altı hastalarda medyan PFS 7 ay olup 55 yaş üstü hastalarda medyan PFS 11 olarak saptandı (HR 0.519; 95% CI 0.205–1.313; $P=0.167$). Komorbid hastalığı olmayan hastaların medyan PFS süreleri 11 ay saptanırken komorbid hastalığı olan hastaların da medyan PFS süresi 11 aydı (HR 1.145; 95% CI 0.556–2.358; $P=0.713$). Soy geçmişinde kanser tanılı hasta olan ve olmayan hastalarda medyan PFS 11 ay olarak saptandı (HR 0.839; 95% CI 0.370–1.902; $P=0.674$). Seröz karsinoma sahip olan hastalarda medyan PFS 11 ay iken diğer histolojik alt tiplere sahip hastalarda medyan PFS 4 ay olarak bulundu (HR 3.362 95% CI 0.962–3.362; $P=0.0558$). Neodajuvan kemoterapi almayan hasta

grubunda medyan PFS 11 ay iken neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda medyan PFS 12 ay olarak görüldü (HR 1.100; 95% CI 0.456–2.655; P=0.831). Bevacizumab idame tedavisi almayan hastalarda medyan PFS süresi 9 ay olarak bulunurken idame tedavisi alan hasta grubunda PFS 12 ay olarak bulundu ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR 1.066; 95% CI 0.392–2.893; P=0.901). Platin sensitif hastalarda medyan PFS 11 ay, dirençli hastalarda 9 ay, refrakter hastalarda ise 7 ay olarak saptandı ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (HR 3.604; 95% CI 0.923–14.081; P=0.065). BRCA1 mutasyon pozitifliği bulunan hastalarda medyan PFS süresi daha uzun bulunmuştur ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR 0.966; 95% CI 0.289–3.232; P=0.956). BRCA2 mutasyon pozitifliği ile PFS arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (HR 1.046; 95% CI 0.243–4.508; P=0.952). 6 kür ve üzerinde bevacizumab tedavisi alan hasta grubunda medyan PFS 11 ay iken 6 kürden az bevacizumab tedavisi alan hastalarda medyan PFS 8 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak sonuçlar anlamlıydı (HR 2.519; 95% CI 1.040–6.101; P=0.041). Bevacizumab kür sayısı ve genel sağ kalım eğrisi Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Progresyonsuz Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler (n=40)

Değişkenler	N	Medyan PFS (ay)	Tek değişkenli analiz			Çoklu analiz		
			HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Yaş								
≤ 55 yıl	10	7	1					
> 55 yıl	30	11	0.519	0.205 – 1.313	0.167			
Ek hastalık								
Yok	23	11	1					
Var	17	11	1.145	0.556 – 2.358	0.713			
Soy geçmiş								
Yok	30	11	1					
Var	10	11	0.839	0.370 – 1.902	0.674			
Histolojik alt tip								
Seroz	35	11	1			1		
Diğer	5	4	3.362	0.962 – 3.362	0.058	3.148	0.877 – 11.300	0.079
Sitoredüksiyon								
Primer	24	11	1					
Sekonder	4	20	0.634	0.184 – 2.188	0.471			
İnterval	12	12	1.045	0.428 – 2.551	0.923			
Uzak metastaz								
Yok	14	11	1					
Var	26	11	0.917	0.413 – 2.039	0.832			
Neoadjuvan tedavi								
Yok	27	11	1					
Var	13	12	1.100	0.456 – 2.655	0.831			
Beva idame alma durumu								
Yok	34	9	1					
Var	6	12	1.066	0.392 – 2.893	0.901			
Platin								
Sensitif	30	11	1					
Dirençli	5	9	0.995	0.333 – 2.974	0.992			
Refrakter	5	7	3.604	0.923 – 14.081	0.065			
Beva kür sayısı								
≥ 6	30	11	1			1		
< 6	10	8	2.519	1.040 – 6.101	0.041	2.440	0.992 – 5.999	0.052
BRCA 1 mutasyon								
Yok	37	11	1					
Var	3	12	0.966	0.289 – 3.232	0.956			
BRCA 2 mutasyon								
Yok	36	11	1					
Var	4	10	1.046	0.243 – 4.508	0.952			



Şekil 4.5. Bevacizumab kür sayısı ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) eğrisi

5. TARTIŞMA

Over kanseri birçok ülkede jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin en sık nedenidir[151]. Hastaların %70 'inden fazlası tanı anında ileri evrededir[152]. Sitoreduktif cerrahi, platin ve taksan bazlı kemoterapiyi içeren birinci basamak tedavi ile tam remisyon gerçekleşse bile hastaların %70'inden fazlasında takipte nüks ve metastaz gelişir[153]. Yeni geliştirilen tedavilere rağmen over kanserinin prognozu kötüdür ve 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %45'tir[154]. Bevacizumab VEGF'ye bağlanarak vasküler proliferasyonu ve neovaskülarizasyonu inhibe eden bir rekombinat monoklonal antikordur[155]. Bevacizumabın ileri evre over kanserinde standart kemoterapi rejimlerine eklenmesi ile sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Çalışmamızda birincil olarak ileri evre over karsinomu tanısı almış, birinci basamak tedaviye rezistan/rekürren/refrakter hastalarda bevacizumab tedavisinin terapötik etkinliğini ve sağ kalıma etkisini; ikincil olarak tolere edilebilirliğini ve yan etki profilini retrospektif olarak araştırdık.

İleri evre over kanserinde bevacizumabın etkinliğini ele aldığımız çalışmamızda en az üç kür bevacizumab almış tüm hasta gruplarında medyan genel sağ kalım süresi (OS) 34,98 ay, medyan progresyonsuz sağ kalım süresi (PFS) ise 10,8 ay olarak bulundu. Jianglin Cong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 164 rekürren over kanseri hastası randomize olarak iki gruba ayrılıp yarısı paklitaksel+karboplatin tedavisi alırken diğer yarısına paklitaksel + karboplatin + bevacumab tedavisi verilmiş ve kontrol grubunda medyan PFS 6,6+1,2 ay olarak görülürken bevacizumab alan hastalarda medyan PFS 9,3+1,7

ay olarak görülmüş ($p=0.026$). Genel sağ kalımlara bakıldığında ise bevacizumab alan hastalarda medyan OS $18,5\pm3,4$ ay iken kontrol grubunda medyan OS $12,8\pm2,6$ ay olarak hesaplanmış ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.031$)[156].

Platin dirençli nüks epitelyal over kanserinde bevacizumabın etkinliği AURELIA çalışmasında değerlendirilmiştir. Platin dirençli 361 hastayı içeren AURELIA çalışmasında randomize paklitaksel, topotekan veya PLD kemoterapileri ile bu ajanlardan herhangi birine ek bevacizumab sonrasında bevacizumab idame tedavisi karşılaştırılmış progresyonsuz sağ kalımda iyileşme saptanırken ([HR] 0.48, %95 CI 0.38-0.60; medyan süre 6.7 aya karşılık 3.4 ay) OS’ de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (OS, HR 0.85, 95% CI 0.66-1.08; ortalama 16.6 aya karşın 13.3 ay)[157]. Bizim çalışmamızda platin dirençli hastalarda standart IV kemoterapi sonrasında almış olduğu kemoterapi rejimlerine bakılmaksızın bevacizumab tedavisi ile medyan PFS 9 ay olarak hesaplanırken (HR 0.995; 95% CI 0.333–2.974; $P=0.992$) medyan OS 26 ay olarak hesaplandı (HR 1.578; 95% CI 0.453–5.495; $P=0.473$).

Platin duyarlı rükerren EOC hastalarında platin bazlı kemoterapi ile bevacizumabın kombinasyonu ve ardından tek ajan bevacizumab idamesi OCEANS ve GOG 213 çalışmalarında ele alınmıştır. OCEANS çalışmasında birinci basamakta platin tedavisi almış rekürren platin duyarlı 484 EOC hastası rastgele karboplatin + gemitabin + plasebo ve karboplatin + gemitabin + bevacizumab sonrasında bevacizumab idame alacak şekilde 2 kola ayrılmış. Bevacizumab alan kolda PFS’ de iyileşme saptanırken (12 aya karşı 8 ay; HR 0.48, %95 CI 0.39-0.61) iki kol arasında OS’ de anlamlı fark saptanmamıştır (34

aya karşı 33 ay)[144, 145]. GOG213 çalışmasında ise platin duyarlı tekrarlayan EOC'si olan 674 kadın standart IV kemoterapi (paklitaksel + karboplatin) ve standart IV kemoterapi + bevacizumab sonrasında idame bevacizumab alacak şekilde rastgele iki kola ayrıldı. Bevacizumab alan kolda PFS' de 14 aya karşın 10 ay (HR 0,61, %95 CI 0,52-0,72) ve OS'de 43 aya karşın 37 aylık (HR 0.82, %95 CI 0.68-0.996) bir iyileşme saptandı[146].

Çalışmamızda platin sensitif hastalarda standart IV kemoterapi sonrasında almış olduğu diğer kemoterapi rejimlerine bakılmaksızın bevacizumab tedavisi ile medyan PFS 11 ay olarak hesaplanırken, medyan OS 37 ay olarak hesaplandı.

Kenro Chikazawa ve arkadaşları tarafından 57 platin refrakter over kanseri hastası ile yapılan bir çalışmada kemoterapi kombinasyonlarına ek bevacizumab tedavisi alan hastalarda medyan PFS 6 ayken bevacizumab almayan grupta 3 aydı ($p=0.005$). Aynı çalışmada bevacizumab alan grupta medyan OS 12 ay olarak hesaplanırken almayan grupta 7 ay olarak hesaplanmıştı ($p=0.008$)[158]. Platin refrakter hastaları da içeren çalışmamızda kemoterapi kombinasyon tedavileri ile birlikte bevacizumab tedavisi alan hastalarda medyan PFS 7 ay olarak hesaplanırken (HR 3.604; 95% CI 0.923–14.081; $P=0.065$), medyan OS 13 ay olarak hesaplandı (HR 1.862; 95% CI 0.520 – 6.672; $P=0.340$).

Mehmet Sait Bakır ve arkadaşları tarafından Akdeniz Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada yalnızca standart kemoterapileri alan 80 hasta ile kemoterapi+bevacizumab alan 65 hasta PFS ve OS açısından karşılaştırılmış, platin duyarlı rekürren epitelyal over kanseri hastalarında bevacizumab alan grupta medyan PFS 13 ayken almayan grupta medyan PFS 7 ay olarak bulunmuş ($p=0.001$). Platin dirençli epitelyal over kansere sahip hastalarda ise bevacizumab

alan grupta medyan PFS 10 ay iken almayan hasta grubunda medyan PFS 2 ay olarak değerlendirilmiş ($p=0.001$). Çalışmada genel sağ kalımlara bakıldığında ise platin duyarlı ve dirençli gruplarda bevacizumab tedavisi alan ve almayan hastalar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark saptanmamış ($p=0.978$ ve $p=0.738$)[159]. Pei-Ying Wu ve arkadaşları tarafından Asya kökenli hastalar üzerinde yapılan çalışmanın bir kolunda kemoterapi rejimlerine ek bevacizumab tedavisi alan 44 platin duyarlı rekürren epitelyal over kanseri hastası ve 21 platin dirençli epitelyal over kanseri hastası PFS ve OS ile kıyaslanmış ve platin duyarlı grupta dirençli gruba göre daha iyi PFS ve OS saptanmış ($P < 0.001$ ve $P < 0.001$)[151]. Bizim çalışmamızda ise platin sensitif hastalarda medyan OS 37 ay, dirençli hastalarda 26 ay, refrakter hastalarda ise 13 ay olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (HR 1.578; 95% CI 0.453–5.495; $P=0.473$). Platin direnç durumunun progresyonsuz sağ kalımlara etkisine bakıldığında ise platin sensitif hastalarda medyan PFS 11 ay, dirençli hastalarda 9 ay, refrakter hastalarda ise 7 ay olarak saptandı ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (HR 3.604; 95% CI 0.923–14.081; $P=0.065$).

Jianglin Cong ve arkadaşlarının yaptığı 164 rekürren over kanseri hastasını içeren çalışmada hastalar randomize olarak iki gruba ayrılıp yarısı paklitaksel+karboplatin tedavisi alırken diğer yarısına paklitaksel + karboplatin + bevacumab tedavisi verilmiş ve iki grubun tedavi sonrası Ca-125 düzeylerindeki değişimler karşılaştırılmış. Bevacizumab alan grupta kontrol grubuna göre tedavi sonrasında Ca-125 ekspresyonu belirgin olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0.05$)[156]. Bizim çalışmamızda da bevacizumab tedavisi öncesi ve sonrasında

Ca-125 düzeylerine bakılmış olup Ca-125 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0.001$).

Çalışmamızda bevacizumab kür sayısı ile genel ve progresyonsuz sağ kalımlar arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup yapılan tekli ve çoklu analizde 6 kür ve üzerinde bevacizumab tedavisi alan hasta grubunda medyan OS 45 ay iken 6 kürden az bevacizumab tedavisi alan hastalarda medyan OS 20 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak sonuçlar anlamlıydı (HR 4.125; 95% CI 1.225–13.889; $P=0.022$). 6 kür ve üzerinde bevacizumab tedavisi alan hasta grubunda medyan PFS 11 ay iken 6 kürden az bevacizumab tedavisi alan hastalarda medyan PFS 8 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak sonuçlar anlamlıydı (HR 2.519; 95% CI 1.040–6.101; $P=0.041$). Literatürde bevacizumab kür sayısı ve sağ kalım analizlerini ele alan benzer bir çalışmaya rastlanmadı.

Bevacizumabın ileri evre over kanserinde standart kemoterapi rejimlerine eklenmesinin sonuçlarını inceleyen çalışmamızda bevacizumabın yan etki profilini ele aldığımızda; çalışmaya dahil edilen hastaların 28'inde (%70) bevacizumab ile ilişkili olabilecek yan etkiler izlenirken 12'sinde (%30) herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Grade 3-5 yan etkileri inceleyecek olursak hastaların 7'sinde (%17,5) grade 3 bulantı/kusma, 4'ünde (%10) grade 3 diyare, 8'inde (%20) grade 3 ve 1'inde (%2,5) grade 4 nötropeni, 2'sinde (%5) grade 3 hipertansiyon görülmüştür. Hastalar tedavi sonrası proteinüri açısından değerlendirildiğinde 2 (%5) hastada grade 1 proteinüri saptandı. Tedavi esnasında 1 (%2,5) hastada grade 1 ve 1 (%2,5) hastada grade 2 nöropati geliştiği görüldü. Bir hastada (%2,5) grade 3 kanama gerçekleşirken 2 hasta (%5) grade 3 bağırsak obstrüksiyonu nedeniyle opere edilmiştir.

Frédéric Selle ve arkadaşlarının 156 rekürren over kanseri hastasını retrospektif olarak incelediği bir çalışmada grade 3 ve üzerindeki yan etkiler ele alındığında; hastaların %11’inde hipertansiyon, %4,5’unda proteinüri, %2,6’sında kanama, %3,2’sinde tromboembolik olay gerçekleşmiştir[160].

Over kanserinde bevaciumab tedavisi üzerine yapılan çok merkezli faz III çalışmalarında bevacizumabın önemli yan etkileri Tablo 5.1’de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. GOG-218, ICON7, AURELIA, OCEANS, GOG-213 Çalışmalarında Yan Etki Sonuçları

Yan Etki	GOG-218	ICON7	OCEANS	GOG-213	AURELIA
Hipertansiyon (>grade 2)	%22.9	%18	%18.2 (grade ≥3)	%32	%20
Proteinüri (>grade 3)	%1.6	%1	%10.9	%8	%10.6
GI olay (perforasyon, fistül, nekroz) (>grade 2)	%2.6	%1	%2.4	%2	%4.4
Tromboembolik olay	%7.4	%11	%6.9	%7	%5
Yara iyileşmesinde gecikme	%3.6	%5	%0.8	%3	0
PRES	%0.2	0	%0.8	0	%0.6
SSS kanama	%0.3	%1	%0.8	%0.3	belirtilmemiş
SSS dışı kanama	%2.1	%1	%6.5	%1.8	%1.1
GI:gastrointestinal, SSS:Santral sinir sistemi, PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromu					

Çalışmanın retrospektif, tek merkezli olması ve az sayıda hasta içermesi bu çalışmanın kısıtlı yanlarını oluşturmaktadır. Optimal kemoterapi rejimi, dozaj, tedavi süresi gibi soruların yanıtlanması için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, over kanseri tedavisinde bevacizumabın etkinliğini ele alan çalışmalarda standart kemoterapi rejimlerine bevacizumabın eklenmesi progresyonsuz sağ kalımda 2-4 ay kadar iyileşme sağlarken genel sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlamamaktadır. İleri evre dirençli over

kanserine sahip 40 hasta ile retrospektif olarak yapılan ve standart kemoterapi rejimlerine bevacizumabın eklendiği çalışmamızda da literatüre benzer sağ kalım süreleri elde edilmiştir. Literatürde platin duyarlı hasta gruplarında platin dirençli hasta gruplarına göre bevacizumab tedavisi ile daha iyi sağ kalım yanıtı elde edilen çalışmalar olsa da çalışmamızda platin direnç durumu ile sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 6 kür ve üzerinde bevacizumab tedavisi alan hastalarda genel ve progresyonsuz sağ kalımlarda 6 kürden daha az bevacizumab tedavisi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı. Bulantı, kusma, diyare ve hipertansiyon bevacizumab tedavisi ile görülen en yaygın yan etkiler olup tıbbi olarak yönetilebilmiş ve tedavinin kesintisine sebebiyet vermemiştir. Gastrointestinal perforasyon, kanama, yara yeri iyileşmesinde gecikme gibi daha ciddi yan etkilere ise literatüre benzer şekilde düşük oranlarda rastlanmıştır. Optimal dozaj, tedavi süresi, kemoterapi rejimi gibi cevaplanmamış sorular olmasına rağmen, mevcut kanıtlar bevacizumab kombinasyon tedavisinin over kanserli hastalar için mevcut tedavi seçenekleri arasında önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians, 2016. **66**(1): p. 7-30.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2015. CA: a cancer journal for clinicians, 2015. **65**(1): p. 5-29.
3. Bhoola, S. and W.J. Hoskins, Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. Obstetrics & Gynecology, 2006. **107**(6): p. 1399-1410.
4. Poveda, A., Ovarian cancer: is the news good enough? International Journal of Gynecologic Cancer, 2005. **15**(Suppl 3).
5. Vaidya, A.P. and J.P. Curtin. The follow-up of ovarian cancer. in Seminars in oncology. 2003. Elsevier.
6. Harlan, L.C., L.X. Clegg, and E.L. Trimble, Trends in surgery and chemotherapy for women diagnosed with ovarian cancer in the United States. Journal of clinical oncology, 2003. **21**(18): p. 3488-3494.
7. Trimbos, B., et al., Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. Journal of the National Cancer Institute, 2010. **102**(13): p. 982-987.
8. Timmers, P.J., et al., Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. International Journal of Gynecologic Cancer, 2010. **20**(7).
9. Vergote, I., et al., Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(10): p. 943-953.

10. Ledermann, J.A., et al., Role of molecular agents and targeted therapy in clinical trials for women with ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2011. **21**(4).
11. Teoh, D.G. and A.A. Secord, Antiangiogenic therapies in epithelial ovarian cancer. *Cancer Control*, 2011. **18**(1): p. 31-43.
12. Brustmann, H. and S. Naudé, Vascular endothelial growth factor expression in serous ovarian carcinoma: relationship with high mitotic activity and high FIGO stage. *Gynecologic oncology*, 2002. **84**(1): p. 47-52.
13. Wong, C., T.L. Wellman, and K.M. Lounsbury, VEGF and HIF-1 α expression are increased in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2003. **91**(3): p. 513-517.
14. Dhillon, S., Bevacizumab combination therapy: a review of its use in patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *BioDrugs*, 2013. **27**(4): p. 375-392.
15. Wu, Y.S., et al., Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 2017. **8**(6): p. 10703.
16. Sung, H., et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021. **71**(3): p. 209-249.
17. Siegel, R., et al., Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2014. **64**(1): p. 9-29.
18. Ness, R.B., et al., Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American journal of epidemiology*, 2002. **155**(3): p. 217-224.
19. Salehi, F., et al., Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2008. **11**(3-4): p. 301-321.

20. Kammerman, S., R.I. Demopoulos, and J. Ross, Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. *Cancer Research*, 1977. **37**(8_Part_1): p. 2578-2582.
21. Gates, M.A., et al., Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *American journal of epidemiology*, 2010. **171**(1): p. 45-53.
22. Tsilidis, K., et al., Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British journal of cancer*, 2011. **105**(9): p. 1436-1442.
23. Wentzensen, N., et al., Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(24): p. 2888.
24. Purdie, D.M., et al., Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *International journal of cancer*, 2003. **104**(2): p. 228-232.
25. Boyd, J., Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecologic oncology*, 2003. **88**(1): p. S8-S10.
26. Kerlikowske, K., J.S. Brown, and D.G. Grady, Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstetrics and Gynecology*, 1992. **80**(4): p. 700-707.
27. Jhamb, N. and N.C. Lambrou, Epidemiology and clinical presentation of ovarian cancer. *Early diagnosis and treatment of cancer series: Ovarian cancer*, Yang SC (Ed), Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010: p. 1.
28. Song, H., et al., Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. **33**(26): p. 2901.
29. Pennington, K.P. and E.M. Swisher, Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecologic oncology*, 2012. **124**(2): p. 347-353.

30. Yoshida, K. and Y. Miki, Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer science*, 2004. **95**(11): p. 866-871.
31. Banerjee, S. and S. Kaye, PARP inhibitors in BRCA gene-mutated ovarian cancer and beyond. *Current oncology reports*, 2011. **13**(6): p. 442-449.
32. Chen, S. and G. Parmigiani, Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2007. **25**(11): p. 1329.
33. Koornstra, J.J., et al., Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *The lancet oncology*, 2009. **10**(4): p. 400-408.
34. Barrow, E., et al., Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clinical genetics*, 2009. **75**(2): p. 141-149.
35. Rubin, S.C., et al., BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1998. **178**(4): p. 670-677.
36. Crijnen, T.E., et al., Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Familial cancer*, 2005. **4**(4): p. 301-305.
37. Watson, P., et al., The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecologic oncology*, 2001. **82**(2): p. 223-228.
38. Whittemore, A.S., G. Gong, and J. Itnyre, Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three US population-based case-control studies of ovarian cancer. *American journal of human genetics*, 1997. **60**(3): p. 496.

39. Pearce, C.L., et al., Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The lancet oncology*, 2012. **13**(4): p. 385-394.
40. Brinton, L.A., et al., Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstetrics & Gynecology*, 2004. **103**(6): p. 1194-1203.
41. Arsenic, M., *Fibres, and Dusts*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012. **100**: p. 219-310.
42. Anderson, J.P., J.A. Ross, and A.R. Folsom, Anthropometric variables, physical activity, and incidence of ovarian cancer: The Iowa Women's Health Study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2004. **100**(7): p. 1515-1521.
43. Lauby-Secretan, B., et al., Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *New England journal of medicine*, 2016. **375**(8): p. 794-798.
44. Foong, K.W. and H. Bolton, Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post reproductive health*, 2017. **23**(4): p. 183-198.
45. Santen, R.J., et al., Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. **95**(7_supplement_1): p. s1-s66.
46. Lurie, G., et al., Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstetrics & Gynecology*, 2007. **109**(3): p. 597-607.
47. Cancer, C.G.o.E.S.o.O., Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*, 2008. **371**(9609): p. 303-314.
48. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer-a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*, 2010. **34**(3): p. 433.

49. Rice, M.S., S.E. Hankinson, and S.S. Tworoger, Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertility and sterility*, 2014. **102**(1): p. 192-198. e3.
50. Li, D.-P., et al., Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014. **15**(12): p. 4829-4837.
51. Sung, H.K., et al., The effect of breastfeeding duration and parity on the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of preventive medicine and public health*, 2016. **49**(6): p. 349.
52. Rodriguez, C., et al., Infertility and risk of fatal ovarian cancer in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes & Control*, 1998. **9**(6): p. 645-651.
53. Fathalla, M.F., Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *The Lancet*, 1971. **298**(7716): p. 163.
54. Cramer, D.W., et al., Determinants of ovarian cancer risk. I. Reproductive experiences and family History²³. *JNCI, Journal of the National Cancer Institute*, 1983. **71**: p. 711.
55. Dietl, J. and K. Marzusch, Ovarian surface epithelium and human ovarian cancer. *Gynecologic and obstetric investigation*, 1993. **35**(3): p. 129-135.
56. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, Pathogenesis of ovarian cancer. Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 2008. **27**(2): p. 151.
57. Köbel, M., et al., Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2010. **29**(3): p. 203-211.
58. Ahmed, A.A., et al., Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *The Journal of pathology*, 2010. **221**(1): p. 49-56.

59. Vang, R., I.-M. Shih, and R.J. Kurman, Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Advances in anatomic pathology*, 2009. **16**(5): p. 267.
60. Fong, P.C., et al., Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *New England Journal of Medicine*, 2009. **361**(2): p. 123-134.
61. Norquist, B.M., et al., The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer*, 2010. **116**(22): p. 5261-5271.
62. Gershenson, D.M., et al., Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecologic oncology*, 2009. **114**(1): p. 48-52.
63. Schmeler, K.M., et al., Low-grade serous primary peritoneal carcinoma. *Gynecologic oncology*, 2011. **121**(3): p. 482-486.
64. Singer, G., et al., Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. **95**(6): p. 484-486.
65. Kuo, K.-T., et al., Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer research*, 2009. **69**(9): p. 4036-4042.
66. Seidman, J.D., et al., The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *International journal of gynecological pathology*, 2004. **23**(1): p. 41-44.
67. Soslow, R.A. and D.F. DeLair, Pathology of Clear Cell Tumors, in *Diagnostic Pathology of Ovarian Tumors*. 2011, Springer. p. 91-104.
68. Catasús, L., et al., Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability

and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Human pathology*, 2004. **35**(11): p. 1360-1368.

69. Chan, J.K., et al., Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecologic oncology*, 2008. **109**(3): p. 370-376.
70. Tan, D.S. and S. Kaye, Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *Journal of clinical pathology*, 2007. **60**(4): p. 355-360.
71. Del Carmen, M.G., M. Birrer, and J.O. Schorge, Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecologic oncology*, 2012. **126**(3): p. 481-490.
72. Veras, E., et al., Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *The American journal of surgical pathology*, 2009. **33**(6): p. 844-853.
73. Kato, N., S.-i. Sasou, and T. Motoyama, Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Modern Pathology*, 2006. **19**(1): p. 83-89.
74. Hart, W.R. and H.J. Norris, Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer*, 1973. **31**(5): p. 1031-1045.
75. Hoerl, H.D. and W.R. Hart, Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology*, 1998. **22**(12): p. 1449-1462.
76. Gemignani, M.L., et al., Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*, 2003. **90**(2): p. 378-381.
77. White, R.H., et al., Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528 693 adults. *Archives of internal medicine*, 2005. **165**(15): p. 1782-1787.

78. Klar, M., et al., Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *European Journal of Cancer*, 2016. **66**: p. 114-124.
79. Shanbhogue, A.K.P., et al., Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics*, 2010. **30**(4): p. 903-919.
80. Schnatz, P.F., et al., Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. **107**(3): p. 701-708.
81. Rulin, M.C. and A.L. Preston, Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*, 1987. **70**(4): p. 578-581.
82. Jelovac, D. and D.K. Armstrong, Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2011. **61**(3): p. 183-203.
83. Fishman, D.A., et al., The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2005. **192**(4): p. 1214-1221.
84. Benedet, J., et al., Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2000. **70**: p. 207-312.
85. Stone, R.L., et al., Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012. **366**(7): p. 610-618.
86. Prat, J. and F.C.o.G. Oncology, Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2014. **124**(1): p. 1-5.
87. Zheng, L.-e., J.-y. Qu, and F. He, The diagnosis and pathological value of combined detection of HE4 and CA125 for patients with ovarian cancer. *Open Medicine*, 2016. **11**(1): p. 125-132.

88. Ueland, F., et al., Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecologic oncology*, 2003. **91**(1): p. 46-50.
89. Chia, Y.N., et al., Triage of ovarian masses. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2008. **48**(3): p. 322-328.
90. Hermesen, B., et al., No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *British journal of cancer*, 2007. **96**(9): p. 1335-1342.
91. Woodward, E., et al., Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2007. **114**(12): p. 1500-1509.
92. Narod, S.A., et al., Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 1998. **339**(7): p. 424-428.
93. Haber, D., Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. 2002, Mass Medical Soc. p. 1660-1662.
94. Domchek, S.M., et al., Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*, 2010. **124**(1): p. 195-203.
95. Onda, T., et al., Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *British journal of cancer*, 2005. **92**(6): p. 1026-1032.
96. Lim, M.C. and S.-Y. Park, Standardization of cytoreductive surgery is a precondition for clinical trials of ovarian cancer including cytoreductive surgery and/or neoadjuvant chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, 2012. **125**(2): p. 510.

97. Young, R.C., et al., Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. *New England Journal of Medicine*, 1990. **322**(15): p. 1021-1027.
98. Vergote, I.B., et al., Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer*, 1992. **69**(3): p. 741-749.
99. Winter-Roach, B.A., H.C. Kitchener, and T.A. Lawrie, Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(3).
100. Wood, D.E., National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening. *Thoracic surgery clinics*, 2015. **25**(2): p. 185-197.
101. Seagle, B.-L.L., et al., Chemotherapy delay after primary debulking surgery for ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2017. **144**(2): p. 260-265.
102. Chan, J.K., et al., Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, 2010. **116**(3): p. 307-311.
103. Chan, J., et al., Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *British journal of cancer*, 2006. **95**(10): p. 1314-1320.
104. Ghezzi, F., et al., Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: a multi-institutional experience. *Gynecologic oncology*, 2016. **141**(3): p. 461-465.
105. Schlaerth, A.C., et al., Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2009. **19**(7).
106. Schilder, J.M., et al., Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecologic oncology*, 2002. **87**(1): p. 1-7.

107. Tewari, K., et al., Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Annals of Oncology*, 2016. **27**(1): p. 114-121.
108. Timmermans, M., et al., Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2018. **150**(3): p. 446-450.
109. Kyrgiou, M., et al., Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006. **98**(22): p. 1655-1663.
110. du Bois, A., et al., Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *Journal of clinical oncology*, 2006. **24**(7): p. 1127-1135.
111. Alberts, D.S., et al., Randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. *Gynecologic oncology*, 2008. **109**(2): p. 174-181.
112. Bookman, M.A., et al., Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *Journal of clinical oncology*, 2009. **27**(9): p. 1419.
113. Aravantinos, G., et al., Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *European journal of cancer*, 2008. **44**(15): p. 2169-2177.

114. Du Bois, A., et al., Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Journal of clinical oncology*, 2010. **28**(27): p. 4162-4169.
115. Bolis, G., et al., Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III–IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *European journal of cancer*, 2010. **46**(16): p. 2905-2912.
116. Dizon, D.S., et al., Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2006. **100**(2): p. 417-421.
117. Kim, H.S., et al., Are three additional cycles of chemotherapy useful in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer after a complete response to six cycles of intravenous adjuvant paclitaxel and carboplatin? *Japanese journal of clinical oncology*, 2008. **38**(6): p. 445-450.
118. Konstantinopoulos, P.A., et al., Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2020. **38**(11): p. 1222.
119. Wright, A.A., et al., Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Gynecologic oncology*, 2016. **143**(1): p. 3-15.
120. Van Meurs, H.S., et al., Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *European journal of cancer*, 2013. **49**(15): p. 3191-3201.
121. Morrison, J., et al., Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(8).
122. Önal, Y., İleri evre over kanserlerinde prognostik verilerin karşılaştırılması. 2015.

123. Cantu, M., et al., Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *Journal of clinical oncology*, 2002. **20**(5): p. 1232-1237.
124. Markman, M., et al., Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*, 1991. **9**(3): p. 389-393.
125. Zanaboni, F., et al., Salvage chemotherapy for ovarian cancer recurrence: weekly cisplatin in combination with epirubicin or etoposide. *Gynecologic oncology*, 1991. **43**(1): p. 24-28.
126. Ferrandina, G., et al., Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Annals of oncology*, 2007. **18**(8): p. 1348-1353.
127. Parmar, M., ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON 4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*, 2003. **361**: p. 2099-2106.
128. Pfisterer, J., et al., Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(29): p. 4699-4707.
129. Lawrie, T.A., et al., Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(7).
130. Pfisterer, J., et al., Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer: A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO study group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). *Annals of Oncology*, 2018. **29**: p. viii332-viii333.

131. FDA, U., FDA approves olaparib tablets for maintenance treatment in ovarian cancer. Retrived from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm57>, 2017. **2143**.
132. Jiang, X., et al., Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer. *Cancer management and research*, 2019. **11**: p. 4371.
133. Oncology, C., Inc. Clovis Oncology receives breakthrough therapy designation for Rubraca®(rucaparib) for treatment of BRCA1/2-mutated metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). 2018.
134. Kraft, A., et al., Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 1999. **85**(1): p. 178-187.
135. Ferrara, N., K.J. Hillan, and W. Novotny, Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical and biophysical research communications*, 2005. **333**(2): p. 328-335.
136. Weidner, N., et al., Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 1991. **324**(1): p. 1-8.
137. Weidner, N., et al., Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1992. **84**(24): p. 1875-1887.
138. Vaughan, S., et al., Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature Reviews Cancer*, 2011. **11**(10): p. 719-725.
139. Ferrara, N., et al., Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature reviews Drug discovery*, 2004. **3**(5): p. 391-400.
140. Wang, Y., et al., Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis*, 2004. **7**(4): p. 335-345.

141. Tewari, K.S., et al., Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. **37**(26): p. 2317.
142. Ferriss, J.S., et al., Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecologic oncology*, 2015. **139**(1): p. 17-22.
143. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011. **365**(26): p. 2484-2496.
144. Aghajanian, C., et al., Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2015. **139**(1): p. 10-16.
145. Aghajanian, C., et al., OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology*, 2012. **30**(17): p. 2039.
146. Coleman, R.L., et al., Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017. **18**(6): p. 779-791.
147. Yen, J., et al., Clinical utility of routine proteinuria evaluation in treatment decisions of patients receiving bevacizumab for metastatic solid tumors. *Annals of Pharmacotherapy*, 2010. **44**(6): p. 1010-1015.
148. Nalluri, S.R., et al., Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Jama*, 2008. **300**(19): p. 2277-2285.
149. Cortés, J., et al., Safety of bevacizumab in metastatic breast cancer patients undergoing surgery. *European Journal of Cancer*, 2012. **48**(4): p. 475-481.

150. Gordon, C.R., et al., A review on bevacizumab and surgical wound healing: an important warning to all surgeons. *Annals of plastic surgery*, 2009. **62**(6): p. 707-709.
151. Wu, P.-Y., et al., Real-world study of adding bevacizumab to chemotherapy for ovarian, tubal, and peritoneal cancer as front-line or relapse therapy (ROBOT): 8-year experience. *Frontiers in oncology*, 2020. **10**: p. 1095.
152. Stark, D., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *The lancet oncology*, 2013. **14**(3): p. 236-243.
153. Grisham, R.N., et al., Bevacizumab shows activity in patients with low-grade serous ovarian and primary peritoneal cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2014. **24**(6).
154. Chen, W.-C., et al., Outcomes and prognoses of patients with ovarian cancer using bevacizumab: 6-year experience in a tertiary care hospital of northern Taiwan. *PLoS One*, 2017. **12**(5): p. e0175703.
155. Klag, N., et al., Is the routine use of bevacizumab in the treatment of women with advanced or recurrent cancer of the cervix sustainable? *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, 2016. **8**: p. 287.
156. Cong, J., et al., Therapeutic effect of bevacizumab combined with paclitaxel and carboplatin on recurrent ovarian cancer. *J Buon*, 2019. **24**(3): p. 1003-1008.
157. Pujade-Lauraine, E., et al., Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2014. **69**(7): p. 402-404.
158. Chikazawa, K., et al., Bevacizumab improves overall survival in platinum refractory ovarian cancer patients: A retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018. **57**(6): p. 819-824.

159. Bakir, M.S., et al., Bevacizumab in recurrent ovarian cancer. Journal of BU ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology, 2021. **26**(4): p. 1271-1278.
160. Selle, F., et al., Safety of bevacizumab in clinical practice for recurrent ovarian cancer: A retrospective cohort study. Oncology letters, 2016. **11**(3): p. 1859-1865.



EKLER

Eti Kurul Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 04.08.2020-E.81885



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu



Sayı : 91610558-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZET
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı **Araş.Gör.Dr.Ayşegül YÖRÜMEZ'in** uzmanlık tez çalışması olan "**İleri Evre Over Kanseri Bevacizumab Tedavisinin Etkinliğinin ve Yan Etki Profilinin Değerlendirilmesi**" adlı çalışması ile ilgili konu Kurulumuzun **14.07.2020** tarih ve **07** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın, yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

--

TOPLAN

--

Prof. Dr. İ Başkan

Prof.Dr.C

Prof.Dr.S

Prof.Dr.C

Prof.Dr.İs

Prof.Dr.A

Prof.Dr.G

Prof.Dr.İv

Doç.Dr.Ze

Doç.Dr.Ni

Doç.Dr.İly

Doç.Dr.Ko

Doç.Dr.M

--