



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

**EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE NEOADJUVAN  
KEMOTERAPİ SONRASI UYGULANAN SİTOREDÜKTİF  
CERRAHİ İLE PRİMER SİTOREDÜKTİF CERRAHİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Mustafa KATAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR**

**ADANA - 2010**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim, hekim olarak örnek aldığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a,

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımdan dolayı sayın. Prof. Dr. Oktay KADAYIFÇI'ya, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN'e, sayın Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN'e, sayın Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ'a, sayın Prof Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a, sayın Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Levent TOKSÖZ'e, sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, sayın Uzman Dr.Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                      | I   |
| TABLO LİSTESİ.....                                 | III |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                 | IV  |
| ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER .....                   | V   |
| ABSTRACT and KEY WORDS .....                       | VI  |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                          | VII |
| 1. GİRİŞ .....                                     | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                            | 2   |
| 2.1. İnsidans .....                                | 2   |
| 2.2. Epidemiyoloji.....                            | 2   |
| 2.3. Risk Faktörleri .....                         | 2   |
| 2.4. Etiyoloji ve Patogenez .....                  | 5   |
| 2.4.1. Sürekli Ovülasyon Teorisi .....             | 5   |
| 2.4.2. Pelvik Kontaminasyon Teorisi.....           | 6   |
| 2.4.3. Gonadotropin Teorisi .....                  | 6   |
| 2.5. Histopatolojik Sınıflandırma.....             | 7   |
| 2.5.1. Borderline Over Tümörleri .....             | 8   |
| 2.5.2. Karsinomlar.....                            | 9   |
| 2.5.3. Metastatik Over Kanseri .....               | 10  |
| 2.6. Semptom ve Bulgular .....                     | 11  |
| 2.7. Tanı .....                                    | 11  |
| 2.8. Yayılım Yolları .....                         | 12  |
| 2.8.1. Transperitoneal Yayılım .....               | 12  |
| 2.8.2. Lenfatik Yayılım .....                      | 13  |
| 2.8.3. Hematojen Yayılım .....                     | 13  |
| 2.9. Evreleme .....                                | 13  |
| 2.10. Epitelyal Over Kanserlerinde Tedavi .....    | 14  |
| 2.10.1. Erken Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi ..... | 14  |
| 2.10.2. İleri Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi ..... | 15  |
| 2.10.2.1. Sitoredüktif Cerrahi .....               | 15  |
| 2.10.2.2. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi .....      | 16  |
| 2.10.2.3. İnterval Sitoredüktif Cerrahi.....       | 17  |
| 2.11. Epitelyal Over Kanserlerinde Kemoterapi..... | 17  |
| 2.11.1. Adjuvan Kemoterapi .....                   | 18  |
| 2.11.2. Neoadjuvan Kemoterapi .....                | 18  |
| 2.12. Prognoz .....                                | 19  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                            | 21  |
| 4. BULGULAR.....                                   | 23  |
| 5. TARTIŞMA .....                                  | 33  |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....                         | 38  |
| KAYNAKLAR .....                                    | 40  |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                     | 45  |

## TABLO LİSTESİ

**Tablo No:**

**Sayfa No:**

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Over kanserlerinde risk faktörleri .....                                                                                         | 5  |
| Tablo 2. Malign epitelyal over tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması.....                                                           | 8  |
| Tablo 3. Epitelyal over kanserlerinin cerrahi evrelemesi.....                                                                             | 14 |
| Tablo 4. Evrelere göre sağkalım .....                                                                                                     | 19 |
| Tablo 5. Grade'e göre sağkalım.....                                                                                                       | 19 |
| Tablo 6. Her iki gruptaki hastaların yaş ortalamaları .....                                                                               | 23 |
| Tablo 7. Her iki gruptaki hastaların yaş dağılımları .....                                                                                | 23 |
| Tablo 8. Hastaların evrelere göre dağılımı .....                                                                                          | 24 |
| Tablo 9. Hastaların hücre tiplerine göre dağılımı.....                                                                                    | 25 |
| Tablo 10. Hastaların ortalama Ca-125 değerleri .....                                                                                      | 26 |
| Tablo 11. Her iki gruptaki sitoredüktif cerrahinin karşılaştırılması .....                                                                | 27 |
| Tablo 12. Operasyon sırasında hastalara yapılan transfüzyonun karşılaştırılması.....                                                      | 28 |
| Tablo 13. Hastaların operasyon sürelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....                                                   | 29 |
| Tablo 14. Her iki gruptaki hastalara yapılan cerrahi girişimde komplikasyon, splenektomi<br>ve kolon rezeksiyonu oranları.....            | 30 |
| Tablo 15. Her iki gruptaki hastaların operasyon sonrası yoğun bakım ihtiyaçları ve<br>operasyon sonrası komplikasyonlarının oranları..... | 30 |
| Tablo 16. Her iki gruptaki hastaların hastanede ortalama kalış süreleri .....                                                             | 31 |

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Her iki gruptaki hastaların yaş dağılımları.....                            | 24 |
| Şekil 2. Hastaların evrelere göre dağılımı.....                                      | 25 |
| Şekil 3. Her iki gruptaki hastaların hücre tiplerine göre dağılımı .....             | 26 |
| Şekil 4. Her iki gruptaki sitoredüktif cerrahinin karşılaştırılması.....             | 27 |
| Şekil 5. Operasyon sırasında hastalara yapılan transfüzyonun karşılaştırılması ..... | 28 |
| Şekil 6. Hastaların operasyon sürelerinin karşılaştırılması .....                    | 29 |
| Şekil 7. Her iki gruptaki hastaların hastanede kalış süreleri .....                  | 31 |
| Şekil 8. Her iki gruptaki hastaların ortalama yaşam olasılıkları.....                | 32 |

## ÖZET

### **Epitelyal Over Kanserlerinde Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Uygulanan Sitoredüktif Cerrahi ile Primer Sitoredüktif Cerrahinin Karşılaştırılması**

**Amaç:** Over kanserlerinin en sık görülen türü epitelyal over kanseridir. Hastaların büyük kısmı ileri evrelerde tanı almaktadır. Epitelyal over kanserlerinde birincil tedavi yaklaşımı cerrahidir. Cerrahi öncesi kemoterapi uygulanması ile yeterli cerrahiye sağlamak, işlem sırasında kan kaybını azaltmak, gelişebilecek komplikasyonları en aza indirmek, hastanede kalış süresini azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini artırmak amaçlanmaktadır. Bu çalışmada cerrahi öncesi kemoterapi uygulanan olgular ile direk cerrahi yapılan olguların sonuçları karşılaştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2006-2009 yılları arasında epitelyal over kanseri nedeniyle ameliyat olan evre IIIC ve IV hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalar grup 1, birincil sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalar grup 2 olarak değerlendirildi. Gruplar arasında ameliyat süreleri, yeterli cerrahinin yapılabilirliği, ameliyat sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar, ameliyat sırasında kan transfüzyonu gereksinimleri, hastanede kalış süreleri ve ortalama sağ kalım süreleri karşılaştırıldı. Sonuçlar arasında istatistiksel önem düzeyi için p değeri <0,05 olarak alındı.

**Bulgular:** Birinci grupta 30 hasta, ikinci grupta ise 28 hasta yer almaktadır. Grup 1’de optimal sitoredüksiyon oranı %80 iken ikinci grupta bu oran % 67,9 olarak saptanmıştır (p=0,373). Grup 1’de ameliyat süresi ortalama 122,3 dakika, grup 2’de ise ortalama 151,3 dakika olarak saptanmıştır (p=0,001). Her iki grupta da ameliyat sırasında komplikasyon gelişmemiştir. Grup 1’deki hastaların % 39,7’sine, grup 2’deki hastaların ise % 78,6’sına kan transfüzyonu yapılmıştır (p=0,008). Grup 1’de hastanede kalış süreleri ortalama 8,6 gün iken grup 2’de ortalama 11,3 gün olarak saptanmıştır (p=0,08). Grup 1’deki hastalarda ameliyat sonrasında komplikasyon ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmemiştir. Grup 2’deki hastalarda ise ameliyat sonrasında % 14,3 oranında komplikasyon ve % 14,3 oranında yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir. Grup 1’deki hastalarda ortalama sağ kalım süreleri 37,5 ay, grup 2’deki hastalarda ise 35,4 ay olarak saptanmıştır (p=0,791).

**Sonuç:** Neoadjuvan kemoterapi uygulaması sonrası yapılan cerrahi ile hastaların ameliyat süreleri, yapılan kan transfüzyonu, hastaların hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Her iki gruptaki hastaların, ameliyat yeterlilikleri ve hastaların ortalama sağkalım süreleri açısından bakıldığında neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi grubunda artmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Epitelyal over kanseri, neoadjuvan kemoterapi, sitoredüktif cerrahi, komplikasyon.

## ABSTRACT

### Comparison of cytoreductive surgery after neoadjuvant chemotherapy with primary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer

**Objective:** The most common type of ovarian cancer is epithelial ovarian cancer. Majority of patients are diagnosed in advanced stages. Primary treatment approach is surgery in epithelial ovarian cancer. It is aimed to provide sufficient surgery, to reduce blood loss during operation, to minimize complications, reduce hospital stay and to improve the quality of life of patients with chemotherapy before surgery. In this study, it has been compared patient undergone preoperative chemotherapy with the results of patients who had direct surgery.

**Material and Method:** Patients with Stage IIIC and IV who undergone an operation because of epithelial ovarian cancer were retrospectively assessed between the years 2006-2009. The patients who underwent cytoreductive surgery after neoadjuvant chemotherapy were assessed as group 1 and the patients who underwent primary cytoreductive surgery were assessed as group 2. Duration of surgery, practicability of adequate surgery, complications during and after surgery, intraoperative blood transfusion requirements, duration of hospital stay, and average survival time were compared between groups. The value of p was taken  $<0,05$  for the statistical significance level among results.

**Results:** Group 1 consists of 30 patients, group 2 consists of 28 patients. Whereas optimal cytoreductive rate is 80% in group 1, this rate was found as 67,9 % in second group ( $p=0.373$ ). Duration of surgery was found as average 122,3 minutes in group 1, it was found as average 151,3 minutes in group 2 ( $p=0.001$ ). Intraoperative complications were not developed in both groups. Blood transfusion was made to 39,7 of patients in group 1 and to 78,6% of patients in group 2 ( $p=0.008$ ). Whereas duration of hospital stay was found as average 8,6 days in group 1, it was found as average 11,3 days in group 2 ( $p=0.08$ ). The postoperative complications and intensive care were not developed in group 1 patients. The postoperative complication was developed at the rate of 14,3% and intensive care was developed at the rate of 14,3 % in group 2 patients. Average survival time was found as 37,5 months in group 1 patients, it was found as 35,4 months in group 2 patients ( $p=0.791$ ).

**Conclusion:** Duration of surgery of patients, the blood transfusion, and duration of hospital stay of patients were statistically decreased with neoadjuvant chemotherapy at significant level. In both groups of patients, surgical competence and the average survival time were increased who underwent cytoreductive surgery after neoadjuvant chemotherapy, but this difference was not statistically significant.

**Keywords:** Epithelial ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, cytoreductive surgery, complication.

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                |                                                         |
|----------------|---------------------------------------------------------|
| <b>AFP</b>     | : Alfa Feto Protein                                     |
| <b>AUC</b>     | : Area Under the Curve                                  |
| <b>BRCA-1</b>  | : Breast Cancer-1                                       |
| <b>BRCA-2</b>  | : Breast Cancer-2                                       |
| <b>BT</b>      | : Bilgisayarlı Tomografi                                |
| <b>CEA</b>     | : Karsinoembriyonik Antijen                             |
| <b>Ca-125</b>  | : Cancer Antigen 125                                    |
| <b>Ca-19.9</b> | : Cancer Antigen 19.9                                   |
| <b>DHEA</b>    | : Dehidroepiandrosteron                                 |
| <b>FIGO</b>    | : International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| <b>FSH</b>     | : Folikül Stimulan Hormon                               |
| <b>HCG</b>     | : Human Chorionic Gonadotrophin                         |
| <b>HNPCC</b>   | : Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer             |
| <b>LDH</b>     | : Laktat Dehidrogenaz                                   |
| <b>LH</b>      | : Lüteinizan Hormon                                     |
| <b>PMNL</b>    | : Polimorfonükleer Lökosit                              |
| <b>SPSS</b>    | : Statistical Package for Social Sciences               |
| <b>USG</b>     | : Ultrasonografi                                        |



# 1. GİRİŞ

Epitelyal over kanserleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen jinekolojik kanserler içinde en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Epitelyal over kanserleri en sık görülen over malignitesidir<sup>1,3</sup>. Son zamanlarda, yeni tanı konan over kanseri vakaları % 30, over kanserine bağlı ölümler ise % 18 oranında artmıştır<sup>2</sup>. Over kanserinde, kliniğin sinsi seyretmesi nedeniyle ve metastaz yapana kadar asemptomatik kaldıkları için vakaların erken tanı alması nadiren mümkündür. Hastaların büyük bir kısmı ileri evrelerde tanı almaktadır. Epitelyal over kanserlerinde primer tedavisi cerrahidir. Amaç cerrahi işlem sırasında mümkün olduğunca çok tümör dokusunu çıkartmaktır. Hastalara primer cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulanarak cerrahi sırasındaki tümör rezeksiyonunu artırmak, yapılacak invaziv cerrahi oranını azaltmak, hastanın işlem sırasında kan kaybını azaltmak, hastanede kalış süresini azaltmak, operasyon sırasında ve operasyon sonrasında gelişebilecek komplikasyonları azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır. Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde ileri evre over kanseri nedeniyle opere olan hastaları inceledik. 2006-2009 yılları arasında ileri evre epitelyal over kanseri nedeniyle kliniğimizde opere olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Cerrahi tedavi öncesi neoadjuvan uygulanan hastalar ile primer cerrahi tedavi uygulanan ileri evre epitelyal over kanseri olan hastaların, operasyon sürelerini, operasyonun yeterliliğini, operasyon sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonları, hastaların hastanede kalış sürelerini ve her iki gruptaki hastaların sağkalım oranlarını karşılaştırmayı hedefledik.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İnsidans**

Over kanseri jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebi olması nedeni ile jinekolojik onkolojide çok önemli bir yer tutmaktadır. Over kanseri gelişmiş ülkelerde daha sık görülür<sup>4</sup>. Over kanseri insidansı değişik uluslarda farklılık göstermesine rağmen Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da daha sık görülür<sup>5</sup>. Over kanseri insidansı Avrupa, Amerika ve İsrail'de en yüksek iken, Japonya ve gelişmekte olan ülkelerde en düşük oranda izlenir. Hayat boyunca bir kadının over kanseri geliştirme riski 1/70'dir (% 1,5). Ölen her 100 kadından 1'inde sebep over kanseridir. Epitelyal over kanserlerinin % 1'i 20 yaş altında % 85'i 50 yaş üzerinde görülmektedir. Over kanserleri kadınlarda görülen kanserlerin % 4'ünü, kadın genital kanserlerinin ise % 25'ini oluşturur. Epitelyal over kanserleri en sık görülen over malignitesidir<sup>1,3</sup>.

### **2.2. Epidemiyoloji**

Over kanseri ortalama tanı yaşı 63'dür. Yaşla birlikte epitelyal over kanserlerinin görülme sıklığı artar. 30 yaş altında epitelyal over kanseri riski çok azdır. Gelişmiş endüstriyel ülkelerde daha sık görülmektedir. Ailelerinde over kanseri olanlar over kanseri yönünden en yüksek riskli grubu oluşturur. Postmenopozal hastalarda görülen ovaryan neoplazilerin % 30'u malign iken perimenapozal dönemdeki ovaryan neoplazilerde bu sayı % 7'dir<sup>1,3</sup>.

### **2.3. Risk Faktörleri**

Over kanserlerinin büyük kısmı sporadiktir. Vakaların % 10 kadarında herediter bir faktör olduğu düşünülür ve over kanseri için bilinen en güçlü risk faktörü aile hikayesidir<sup>5</sup>. Tüm epitelyal over kanserleri içinde % 5-10'nun otozomal dominant genlerde mutasyon sonucu olduğu tahmin edilmektedir<sup>6,7</sup>. Ailesel özellik gösteren over kanserlerinin tespit yaşı 10 yaş daha düşüktür<sup>7,8</sup>. Over kanseri olan ailelerin soy ağacı incelemeleri ve diğer epidemiyolojik çalışmalar sonucunda en az üç farklı kalıtsal özellik gösteren ailesel over kanseri tespit edilmiştir.

1) **Meme Over Kanseri Sendromu**, bu kanser sendromunda hem over hem de meme kanseri insidansı genel popölasyona oranla çok daha yüksek oranda görölmektedir.

2) **Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu (Lynch II Sendromu)** bu sendrom ise daha yüksek oranda endometrium ve kolorektal kanser riski ile beraber seyretmektedir.

### 3) **Site Spesifik Over Kanseri**

Site-spesifik over kanseri tüm kalıtsal over kanserlerinin % 10-15'ni, meme over kanser sendromu ise % 65-75'ni oluşturmaktadır. Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromunun ise kalıtsal over kanserleri içinde % 10-15 oranında göröldüğü tahmin edilmektedir. Meme Over Kanseri Sendromu vakalarının çok büyük bir kısmı 17. kromozoma lokalize BRCA1 geni ile ilişkilidir. Küçük bir kısım ise 13. kromozoma lokalize BRCA2 geni ile ilişkilidir. Site spesifik over kanseri olan vakaların BRCA1 gen mutasyonu ile ilişkili olduğı ileri sürölmüştür. BRCA1 geninin penetransının % 95 olduğı tahmin edilmektedir ve 70 yaşına kadar BRCA1 mutasyonu olan bir kadındaki kümülatif over kanseri gelişme riski % 63 olarak hesaplanmıştır<sup>8</sup>.

İleri yaş, en önemli risk faktörlerinden biri kabul edilmektedir<sup>3</sup>. Tanıda ortalama yaş 59'dur.

Diğer bir önemli risk faktörü ise nulliparitedir. Her bir gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 azalttığı tahmin edilmektedir<sup>9</sup>. Gebeliğin over kanseri üzerindeki koruyucu etkisinin nasıl gerçekleştiğı tam olarak bilinmemektedir fakat değişik mekanizmalarla bu koruyucu etkinin gerçekleştiğı düşünölmektedir. Bunlardan en popüler olanı gebelikte ovulasyonun engellenmesi suretiyle over yüzeyinde neoplaziye yol açacak alanların gelişmesinin önlenmesi görüşüdür. Son zamanlarda, retrograd menstrüasyon sonucu gelişen endometriozis alanlarından epitelyal özellikle de endometrioid ve clear cell over kanseri gelişiminin arttığı yönünde değişik görüşler ileri sürölmektedir. Gebelik, oral kontraseptifler, laktasyon gibi nedenlerle azaltılan retrograd menstrüasyonun endometriozis ve dolayısıyla da clear cell ve endometrioid kanser gelişimini önlediğı düşünölmektedir. Erken menarş ve geç menopoz over kanseri riskini arttırdığı bilinen diğer risk faktörleridir<sup>10</sup>. Oral kontraseptiflerin over kanseri gelişim riskini % 30-60 oranında azalttığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü

tarafından yapılan bir çalışmada oral kontraseptif kullanımının süresi ile risk azalması arasında yakın bir ilişki bulunduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada, 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanan kadınlarda over kanseri gelişme riski % 50 oranında azalmaktadır<sup>11</sup>. Oral kontraseptiflerin, over kanseri üzerindeki koruyucu etkisinin nasıl gerçekleştiği de tam olarak bilinmemektedir fakat değişik mekanizmalarla bu koruyucu etkinin gerçekleştiği düşünülmektedir. Laktasyon, gebelik ve oral kontraseptiflerin over kanseri gelişme riskini azalttığı ve erken menarş ve geç menapozda çok sayıda ovülasyon olmasının over yüzeyinde aşırı zedelenme ve tamire neden olduğu, uygun olmayan ve defektif onarımın ise karsinogeneze yol açtığı ileri sürülmüştür. Tüp ligasyonu ve histerektominin over kanseri gelişme riskini azaltması bu görüşü destekleyen diğer bulgulardır. Bu azalmanın muhtemelen vajinal yolla gelen ko-karsinojenlerin overlere ulaşmasını önleyerek veya hormonal etkileri önleyerek olduğu düşünülmektedir.

Over kanseri gelişiminde risk artışına yol açtığı düşünülen diğer bir tartışmalı konu ise fertilite ilaçlarının kullanımındır. Vaka kontrol çalışmalarında fertilite ilaçlarının özellikle de bir yıldan uzun süre kullanıldığında over kanseri gelişme riskini arttırabileceği gösterilmiştir. Gonadotropinlerin veya gonadotropinleri arttıran ilaçların ovulasyonu arttırarak over kanseri gelişimine yol açacağı yönünde görüşler ileri sürülmekle birlikte bu kesin olarak ispatlanamamıştır. Bazı yazarlar ise infertil gruptaki artmış riskin fertilite ilaçlarının kullanımından değil nullipariteden kaynaklanan bir artış olduğunu ileri sürmektedir<sup>10,11</sup>.

Epidemiyolojik çalışmalar kadın asbestos işçilerinde ve erkek işçilerin evlerinde çalışan kadınlarda epitelyal over kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Talk maruziyeti infant döneminde pudralama ile gerçekleşir. Talk maruziyeti müllerian sistemin benign ve malign değişimlerinde major başlatıcı faktör olabilir<sup>12</sup>.

Over kanseri ile diyet risk faktörleri arasındaki ilişki şüphelidir. Diyetteki yağ, laktoz ve kolesterol içeriği artmış riski bildirmektedir. Diyetle yeşil lifli sebze alımı azalmış over kanseri ile yakından ilişkilidir<sup>13</sup>. Over kanseri olan kadınların daha sık et, salam, tereyağı ve benzeri yüksek yağ içeriği olan besinleri tükettiği gösterilmiştir. Aksine balık, yeşil sebze, havuç, kepekli ekmek tüketimi over kanseri hastalarında daha nadirdir<sup>14,15</sup>. (Tablo1)

**Tablo 1. Over kanserlerinde risk faktörleri**

| Artıran Faktörler                                                                                                                                                                                            | Koruyucu Faktörler                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yaş<br>Aile hikayesi<br>BRCA1 mutasyonu<br>BRCA2 mutasyonu<br>Lynch II/HNPCC<br>Infertilite<br>Nulliparite<br>Geç menopoza<br>Erken menarş<br>Artmış CA-125 seviyesi<br>Sigara kullanımı<br>Asbestoz ve Talk | Multiparite<br>Oral kontraseptif kullanımı<br>Histerektomi<br>Tüp ligasyonu<br>Laktasyon |

## 2.4. Etiyoloji ve Patogenez

### 2.4.1. Sürekli Ovülasyon Teorisi

Fathalla ovulasyon sırasında over yüzey epitelinin etkilenmesi ve over tümörü gelişimi arasında ilişki olabileceğini öne sürmüştür. İnsanlardan farklı olarak diğer memelilerde over kanseri çok nadirdir (bu memelilerde ovulasyon sadece döllenme döneminde görülür). Sık yumurta üretimi olan evcil kümes hayvanlarında overin adenokarsinomu tüm vücutta görülen en sık epitelyal tümördür. Ovulasyon over yüzey epiteline sürekli travmalara yol açar. Sonuç olarak memelilerde over yüzey epiteli proliferasyona uğrayarak kriptler ve papillalar oluşturur, bu değişikliklerin en belirgin olduğu dönem ovülasyondan hemen sonradır. Ovulasyon yokluğu nedeniyle puberte öncesinde ve gonadal disgenezli hastalarda epitelyal over neoplazileri çok nadir olarak görülür<sup>16</sup>. Her ovulasyonla meydana gelen repetitif travma over kanseri ile sonuçlanabilecek spontan mutasyonlara yol açabilir. Sonuç olarak ovulatuvar siklus sayısı arttıkça over kanseri riski artar. Fathalla'nın ovulasyon teorisini destekleyen faktörler arasında düşük parite, geç menopoza, erken menarş ile over kanseri riskinin artması; gebelik, laktasyon ve oral kontraseptif kullanımı ile riskin azalması yer alır<sup>3</sup>. Ovulasyonu suprese eden faktörler over kanseri riskini azaltır, fakat sürekli devam eden ovulasyon riski artırır. Over yüzey epitelinin over içinde kalmasının kistadenomların ve kistadenokarsinomların gelişiminde bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Yüzeyden ayrı inklüzyon kistlerinin oluşması sonrasında proliferasyon, diferansiasyon

ve metaplazi gibi olaylar sonucunda malign dönüşüm meydana gelebilir<sup>17</sup>. Over yüzey epiteli mezotelyumun bir parçasıdır, karsinogenez sırasında fallop tüpü, endoserviks, endometrium, gebelik sırasındaki endometrial bezler ve urotelyuma benzer özellikleri kazanır. Epitelin şekli ve karakteristik özellikleri E-cadherin (hücreler arası adhezyon molekülü) ekspresyonu ile koreledir, epitelyal hücrelerin şekli ve yapısı eksprese olan E-cadherin miktarına göre değişmektedir. Over epitelindeki metaplastik olaylarda E-cadherin seviyeleri değişim gösterir. Bu değişimin mi yoksa metaplazinin mi bu değişime yol açtığı belli değildir<sup>18</sup>. Overde diğer patolojilerle ilişkili olarak düz kas metaplazisi gibi değişik metaplazi tipleri de görülebilir<sup>19</sup>. Daha öncede belirtildiği gibi endometriosis, endosalpingiosis (tubal tip epitel varlığı), endoservikosis (kolumnar müköz epitel varlığı) benign değişiklikler olmasına rağmen malign lezyonlara zemin hazırlayabilirler.<sup>20</sup> Endosalpingiosis, endoservikozis ve endometriosis değişik bölgelerde birlikte görülebilirler. Bu lezyonların kombinasyonu veya kendilerinin mesane ve üretra gibi beklenilmeyen yerlerde olmasına “müllerianosis” denir, lenf nodlarında dahi görülebilir<sup>21,22</sup>. Batt ve arkadaşları müllerianosis’in endometriosisin farklı bir formu olduğunu düşünmektedirler<sup>23</sup>.

#### **2.4.2. Pelvik Kontaminasyon Teorisi**

Epidemiyolojik çalışmalara göre asbestos ve talk gibi over kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü bulunmuştur. Bu çevresel faktörler overlere asendan bir yolla ulaşırlar (vajen-serviks-uterus-fallop tüpleri). Asbestos varlığı kadın asbest işçilerinde ve erkek işçilerin eşlerinde gösterilmiştir<sup>24</sup>. Bunlar over yüzey epitelinde ve diğer mezotelde histopatolojik değişikliklere yol açabilir. Üstelik menstrüel prodakların transtubal geçişi endometriois ve ondan da şeffaf hücreli kanserin gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir. Asbestos, talk ve menstrüel prodakların maruziyeti sonucu over kanseri riskinin artması, tüp ligasyonu ve histerektomi ile riskin azalması bu hipotezi desteklemektedir<sup>25</sup>.

#### **2.4.3. Gonadotropin Teorisi**

Fathalla’nın sürekli ovülasyon teorisi hipoovülasyon veya anovülasyon görülen infertilite hastalarındaki over kanseri riski artışını açıklayamaz. Gonadotropinlerde

yüzey epitelinde duyarlılık arttığı gibi aşırı artmış gonadotropin seviyeleri aynı zamanda intraovarian hormon seviyelerinde artışa yol açar, sonrasında proliferasyon ve malign dönüşüm meydana gelir. Yüzey epitelinin inklüzyon kisti oluşumundan sonra gelişen proliferasyon-metaplazi-progresyon, östrojen ve östrojen prekürsörlerine bağlı olabilir. Feedback inhibisyonun bozulduğu ve gonadotropin seviyelerinin arttığı durumlarda over stroması uyarılır ve sonucunda epitelin üzerinde etki yaratan steroid üretimi meydana gelir. Fakat Helzlsouer'in çalışmasında artmış kanser riski düşük gonadotropin düzeyleri veya yüksek androjen (androstenedion, DHEA) seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur; bu teoriye aykırıdır<sup>26</sup>. Normal over yüzey epiteli FSH ve LH reseptörlerini eksprese eder ve bunlar epitelin proliferasyonu ve büyümesini regüle edebilir; bu reseptörlerin uyarılması epitelyal over kanseri gelişiminde ve progresyonunda rol alabilir<sup>27</sup>.

## **2.5. Histopatolojik Sınıflandırma**

Epitelyal over tümörlerinin over yüzey epitelinin stromaya yaptığı invajinasyonlardan köken aldığı düşünülmektedir. Embriyolojik olarak bu epitel çölomik epitelden gelişir ve mezoteliyum ile sürekliktir. Yüzey epiteli metaplaziye uğrayabilir, müllerian kökenli veya farklı epitel örneklerine dönüşebilir. Bu diferansiasyon sonucunda normal müllerian dokuları taklit eden seröz tümörler (fallop tüpü), endoservikal tip müsinöz tümörler (endoserviks), endometrioid tümörler (endometrium) meydana gelir. Nadir olarak epitel non-müllerian metaplaziye uğrar ve intestinal tip müsinöz tümörler (barsak epiteli), brenner tümörü ve transizyonel hücreli karsinomlar (transizyonel epitel), şeffaf hücreli tümör (şeffaf epitel) gelişimi görülür. Çölomik epitel dışında epitelyal over tümörleri endometriosis odaklarından da köken alabilir. Nadir olarak epitelyal over tümörleri teratomlardan da köken alabilir, bu durumda en sık görülen epitelyal over tümörü skuamöz karsinomdur ve vakaların %75 kadarını oluşturur, sonrasında % 7 oranında adenokarsinom görülür. Bütün epitelyal over tümörleri benign, borderline ve malign (karsinom) olarak sınıflandırılırlar. Malign epitelyal over tümörlerinin histopatolojik sınıflaması Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 2. Malign epitelyal over tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması**

| Histolojik Tip          | Benzediği Hücre Tipi |
|-------------------------|----------------------|
| Seröz                   | Endosalpings         |
| Müsinöz                 | Endoservikal         |
| Endometrioid            | Endometrial          |
| Brenner                 | Transizyonel         |
| Clear Cell'Mesonefroid' | Müllerian            |
| İndiferansiye           | Anaplastik           |
| Mikst                   | Mikst                |

### **2.5.1. Borderline Over Tümörleri**

Karsinomlardan ayıran en önemli özelliği invazyon olmamasıdır. Benign adenomlardan ise gösterdikleri atipi ile ayrılırlar. İnvaziv over kanserlerine göre 15 yıl daha önce, 40 yaşlarda görülürler. Borderline tümörler, epitelyal over tümörlerinin % 10-15 kadarını oluşturur. En sık olarak seröz alt tip görülür. Hastaların neredeyse % 50 kadarında CA-125 düzeyleri normal olarak bulunabilir<sup>28</sup>.

Seröz borderline tümörler kompleks dallanan papiller yapılar oluştururlar, papillalar genellikle üç katlı epitel ile döşelidir (stratifikasyon görülür). Atipi ve mitozlar nadir olarak görülür. Borderline seröz tümörler beraberinde % 17-37 vakada over dışında tümör implantları görülür. Bunlar hastalığın multifokalitesi veya over kaynaklı lezyondan implantasyon sonucu meydana gelebilir. Histolojik olarak implantlar invaziv (% 11-55) veya noninvaziv (% 45-89) olabilirler. En önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. İleri evre borderline seröz tümörü olan hastalarda % 20 oranında asosiye invaziv seröz karsinom görülebilir. Ayrıca implantları invaziv olan hastalarda mortalite daha yüksektir (evreden bağımsız bir prognostik faktördür). Mikroinvazyon gösteren borderline tümörler <3mm invazyon ve stromal reaksiyon görülmeyen tümörler olarak tanımlanır. Mikroinvazyon alanları genellikle papillalarda görülür. Borderline seröz over tümörlerinin yaklaşık % 21'inde lenf nodu tutulumu da görülebilir<sup>29</sup>.

Müsinöz borderline tümörleri adenomlardan ayıran en önemli özelliği sitolojik atipi ve hücresel stratifikasyon göstermeleridir. Bunlar iki grupta incelenebilir: 1) Endoservikal tip (müllerian) 2) İntestinal tip Endoservikal tipte karakteristik papiller yapı (seröz tümörlerde olduğu gibi) görülür. Papillaların uçlarında hücreler 20 kata



varan tabakalar yapabilirler. Hücrelerin sitoplazması belirgin olarak eozinofiliktir ve intrasitoplazmik müsin damlacıkları görülür. Bu tümörlerle beraber genellikle PMNL ve eozinofillerden oluşan inflamasyon görülür. Endoservikal tipin % 40 kadarı bilateraldir ve vakaların % 30 kadarında beraberinde endometriosis vardır. Lezyonların % 76'sı evre birdir<sup>29</sup>. İntestinal tipte ise müsinöz epitel içinde barsakta olduğu gibi goblet hücreleri görülür. 2-3 katlı epitel ile döşelidir, hafif nükleer atipi görülür. Vakaların % 6'sı bilateraldir. İnvazyon ve intrakistik papiller projeksiyonlar görülmez. Vakaların büyük çoğunluğu evre birdir, fakat hastalarda psödomiksoma peritonei görülebilir<sup>29</sup>.

### 2.5.2. Karsinomlar

Seröz karsinom, en sık görülen over malignitesidir, over karsinomlarının % 60-80'ini oluşturur. Seröz karsinomların % 85-90'nı evre III-IV hastalıkla gelir ve vakaların % 50-70 kadarı bilateraldir. Makroskopik incelemede papiller projeksiyonlar görülür, beraberinde endometriosis görülmez. Histolojik önemli bir özelliği psammoma cisimlerinin görülmesidir (vakaların % 30 kadarında). Seröz karsinomlar agresif lezyonlardır. 5 yıllık sağ kalım % 10 civarındadır<sup>29</sup>. Peritonun seröz neoplazileri, vakaların çoğu yüksek gradeli agresif tümörlerdir ve evre III'ü geçmiştir. Genellikle overler normal boyutundadır, az bir kısmında over korteksinde minimal yüzeyel invazyon görülebilir. Derin invazyon vs. durumunda over karsinomu olarak adlandırılırlar<sup>29</sup>.

Müsinöz karsinom, tanı için destrüktif stromal invazyon veya belirgin nükleer atipi, stratifikasyon 3 hücre tabakasından fazla veya yaygın kribriform paternden biri olmalıdır. Stromal invazyonu olan karsinomların çoğu evre III ve IV'te tanı alır. Overin müsinöz karsinomlarını metastazlardan ayırmak zordur. Kolon, appendiks, pankreas, safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarının karsinomları overin primer müsinöz karsinomlarını taklit edebilir<sup>29</sup>.

Endometrioid karsinom, saf veya diğer tiplerle mikst olabilir. Saf endometrioid karsinomların % 84'ü evre I ve II'dir. Mikst karsinomlar ise genellikle ileri evredir (% 91). Endometrioid tip over karsinomlarının % 20'sinde asosiye endometrium karsinomu da bulunur. Bu vakaların birçoğu birbirinden bağımsız primer tümörlerden meydana gelir. Nadir olarak endometrium adenokarsinomu derin invazyon ve lenfovasküler boşluk tutulumu gösterir, bu durumda over lezyonları metastaz olarak kabul edilmelidir.

Over karsinomları genellikle endometriuma metastaz yapmazlar<sup>29</sup>.

Şeffaf hücreli karsinom, mezonefroid karsinom olarak adlandırılır. Endometrium, serviks, ve vajendeki şeffaf hücreli karsinoma benzerler. Görülen vakalar en sık olarak endometriosis odaklarından köken alırlar. Küçük hücreli karsinom dışında hiperkalsemiyle en sık beraber olan over tümörüdür. Tipik şeffaf hücreli karsinomun çeşitli histolojik tipleri vardır, bunlar arasında solid, tubuloalveolar, papiller ve mikrokistik pattern yer alır. Ayrıca “hobnail”, şeffaf, oksifilik, ve “flat” hücreler gibi çeşitli hücreleri de içerirler. Eğer tümör belirgin olarak papiller ise seröz karsinomlardan ayırmak güçtür. Şeffaf hücreli karsinomların % 75’i evre birdedir, bu yüzden prognozu seröz ve diferansiye olmayan karsinomlardan iyidir<sup>29</sup>.

Benign ya da düşük malign potansiyelli brenner tümör, invaziv komponent ile birlikte ise malign brenner tümör denir. İnvaziv komponent sıklıkla transizyonel hücreli karsinom, skuamöz karsinom ya da indiferansiye karsinomdur. Malign brenner tümörü seyrekdir. Overin transizyonel hücreli karsinomları nadir olarak görülür. % 1’i saf, geri kalan % 99’u mikst tiptedir. Vakaların % 82’si evre III veya IV iken yakalanır. 5 yıllık sağ kalım aynı evredeki seröz ve diferansiye olmayan karsinomlardan daha iyidir. Tanı anında metastazların belirgin olarak transizyonel hücreli ise 5 yıllık sağ kalım daha iyidir. Hücre nükleusları “coffee bean” şeklinde görülebilir ve reinke kristalleri bu tümörde görülebilir<sup>29</sup>.

Primer peritoneal tümörler histolojik olarak primer seröz over tümörlerinden ayırt edilemez. Borderline seröz peritoneal tümörlerde ve seröz peritoneal karsinomlarda esas olarak uterosakral ligaman, pelvik periton veya omentum etkilenmiş olup overler ya hiç tutulmamıştır ya da minimal tutulmuştur. Peritoneal seröz karsinom orta ile iyi diferansiye seröz karsinom görünümüne sahiptir. Primer peritoneal endometrioid karsinom daha nadirdir.

### **2.5.3. Metastatik Over Kanseri**

Primer over tümörünü taklit edebilecek birçok metastatik tümör vardır. Krukenberger ilk defa 1896 yılında olağan dışı bilateral olan 6 over tümörünü bildirmiştir, bunların sonradan mide karsinomu oldukları anlaşılmıştır. Metastatik over tümörleri daha erken yaşta görülür. Operasyon sırasında primerin yakalanamama olasılığının en yüksek olduğu durum mide karsinomlarıdır. En sık olarak okült

adenokarsinomlar görülür, primer odak daha ortaya çıkmamıştır . Primer tümör en sık olarak gastrointestinal sistem kaynaklıdır, ve genellikle kolonda yerleşir. Tek başına organlar göz önüne alındığında en sık olarak meme primer tümörün kaynağıdır. Primer tümör göz önüne alındığında mide karsinomu en kötü prognozla beraberdir. Meme karsinomları nadir olarak papiller konfigürasyon oluşturarak seröz karsinomları taklit edebilir. Özellikle kolon, appendiks, pankreas, ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesi karsinomları gibi gastrointestinal adenokarsinomlar müsinöz over karsinomlarını taklit edebilir. Kolon, ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesi karsinomu metastazları endometrioid karsinomları taklit edebilir<sup>29</sup>. Hastada karsinom hikayesi mevcut ise yeni tümörle eski tümörün patolojisi mutlaka karşılaştırılmalıdır.

## **2.6. Semptom ve Bulgular**

Hastalarda en sık görülen semptomlar dolgunluk hissi, karında basınç hissi (genellikle sürekli, aralıklarla gelmez) ve gaz gerginliği hissidir ve vakaların % 71’inde bildirilmiştir. Hastalarda görülen diğer semptomlar ise abdominal ağrı, bel ağrısı, bulantı, olağan dışı kabızlık ve diare, olağan dışı iştahsızlık, sık idrara çıkma, idrarda yanma hissi ve olağan dışı halsizliktir<sup>30</sup>. Hastalığın evresi ilerledikçe asit, abdominal distansiyon ve rahatsızlık hissi artar. İntraabdominal basınç artışından veya abdominal sıvının plevral kaviteye transüde olmasından dolayı respiratuar semptomlar ve nefes darlığı artar. Anormal uterin veya vajinal kanama nadir bir semptom veya bulgu olmasına rağmen uterusun metastatik tutulumu olan hastalarda izlenebilir. Abdominal muayenede palpe edilebilen irregüler kontürleri olan kitle, yer değiştiren matite (asit varlığını göstermesi açısından önemli) bulunur ve çok yüksek ihtimalle malignite varlığını gösterir.

## **2.7. Tanı**

Epitelyal Over kanserlerinin jinekolojik tümörler içerisinde en sık ölüm sebebi olmasının nedeni, hastalığın daha çok ileri evrelerde tanı alması ve erken semptom vermemesi sayılabilir. Tanıda en çok kullanılan metod pelvik muayene, transvaginal USG ve serum CA-125 değerleridir. Malignite tanısı koymada pelvik muayene ve USG’nin değeri benzerdir. Transvaginal USG en yüksek sensitiviteye sahiptir<sup>31</sup>.

USG’de dikkat edilen karakteristik özellikler arasında over hacmi (premenopozal kadınlarda  $>20 \text{ cm}^3$ , postmenopozal kadınlarda  $>10 \text{ cm}^3$ ) yüzey özellikleri, septa varlığı ve kalınlığı, papiller projeksiyonlar, solid nodül varlığı, multiokülerite, asit varlığı yer alır<sup>32,33,34</sup>.

CA-125 glikoproteini çöломik epitel ve derivelerinden salınır<sup>35</sup>. Postoperatif hasta takibinde kullanılan CA-125 aynı zamanda tarama amaçlı olarak da kullanılabilir. Hastalarda serum CA-125 değerleri benign ve malign olayları ayırmada kullanılabilir. Malignite olmayan hastalarda CA-125 düzeyleri genellikle stabil seyrederken veya azalırken, malignite olanlarda yükselme olduğu görülür<sup>36</sup>. Daha iyi değerler postmenopozal hastalar için geçerlidir (premenopozal hastalarda yalancı pozitiflik oranı yüksektir ve pozitif prediktif değeri düşüktür). Premenopozal hastalarda CA-125 düzeyleri endometriosis, myoma uteri gibi benign durumlarda da yükselebildiği için taramanın değeri kısıtlıdır. Bunun sebebi genç hastalarda benign patolojilerin daha sık görülmesidir<sup>37</sup>. Sınır değeri olarak genellikle 30 veya 35 U/ml alınır. CA-125 epitelyal over kanserlerinin birçoğunda artmasına rağmen, preklinik hastalığı yakalamada yetersizdir. İnvaziv evre 1 epitelyal over kanseri olan hastaların % 23- 40’ında CA-125 artar, fakat sonraki evrelerde % 88 oranında pozitiflik vardır<sup>38,39</sup>. 40 yaşın altındaki hastalarda germ hücreli over tümörlerini ekarte etmek için AFP, beta-HCG, LDH gibi tümör belirleyicileri istenmelidir. Hastalarda barsak ile ilgili semptomlar varsa baryumlu kolon grafisi yapılmalı, şüphe varsa kolonoskopi yapılmalıdır. Ayrıca epigastrik ağrı gibi üst gastrointestinal sistem ile ilgili semptom varlığında endoskopi yapılmalıdır. Ovaryen tümörün yokluğunda ancak asit varlığında karaciğer veya pankreas malignensileri ve primer peritoneal kanserle beraber olan omental hastalık ve peritoneal nodüleritenin saptanması amacıyla bilgisayarlı tomografi ya da magnetik rezonans ile değerlendirilmelidir. Asit sıvısı içinde malign hücrelerin varlığı intraabdominal malignitenin tespitinde faydalı olur.

## **2.8. Yayılım Yolları**

### **2.8.1. Transperitoneal Yayılım**

Peritoneal kaviteye dökülen hücrelerle yayılır. En erken ve sık görülen yayılım şeklidir. Hücreler peritoneal sıvıların dolaşım yolunu izlemeye eğilimlidirler<sup>40</sup>. Sıvı

solunum güçleriyle pelvisten özellikle sağdan parakolik kanallar boyunca yukarı incebarsak mezenterine oradan da sağ hemidiafragmaya gider. Bu yüzden metastazlar sıklıkla parakolik alanlarda, sağ hemidiafragmada, karaciğer kapsülünde, barsak ve mezenterinin peritoneal yüzeyinde ve omentumda görülür.

### **2.8.2. Lenfatik Yayılım**

Overlerin major lenfatik drenajı sefalik yönde aortik nodlara infundulopelvik ligamentler aracılığıyla olur. Retroperitoneal lenf nodu tutulumu aşikar peritoneal tutulum olmadan gerçekleşebilir. Özellikle ileri evre hastalıkta pelvik ve paraaortik nodlara yayılım olur. Diafragma ve retroperitoneal lenf nodlarına yayılım, diafragma üstü özellikle de supraklavikular lenf nodlarına yayılıma öncülük eder<sup>40,41</sup>.

### **2.8.3. Hematojen Yayılım**

Tanı esnasında akciğer, karaciğer gibi vital organ parankimlerine hematojen yayılım hastaların yalnızca % 2-3'ünde görülür. Hematojen yolla, akciğer ve karaciğere metastaz olur.

## **2.9. Evreleme**

Hastalığın evresi herhangi bir tedavi öncesi ilk tanı esnasındaki tümör yayılımı ile belirlenir. Over kanseri International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından geliştirilen evreleme sistemi ile cerrahi olarak evrelendirilir (Tablo 3).

**Tablo 3. Epitelyal Over Kanserlerinin Cerrahi Evrelemesi**

|                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evre 1:</b> Overlerde sınırlı tümör                                                                                                                                                         |
| <b>1a)</b> Tek overde sınırlı tümör; dış yüzeyde tümör veya malign hücre içeren asit veya yıkama sıvısı yok, kapsül intakt.                                                                    |
| <b>1b)</b> Her iki overle sınırlı tümör; dış yüzeyde tümör veya malign hücre içeren asit veya yıkama sıvısı yok, kapsül intakt.                                                                |
| <b>1c)</b> Tek veya her iki overle sınırlı tümör; ancak malign hücre içeren asit veya yıkama sıvısı veya dış yüzeyde tümör mevcut veya kapsül yırtılmış.                                       |
| <b>Evre 2:</b> Pelvik yayılım gösteren tek veya her iki overle sınırlı tümör.                                                                                                                  |
| <b>2a)</b> Uterus ve/veya tüplere yayılım gösteren tümör                                                                                                                                       |
| <b>2b)</b> Diğer pelvik dokularda yayılım gösteren tümör                                                                                                                                       |
| <b>2c)</b> Tümör <b>2a</b> veya <b>2b</b> ; ancak malign hücre içeren asit veya yıkama sıvısı veya dış yüzeyde tümör mevcut; veya kapsül yırtılmış.                                            |
| <b>Evre 3:</b> Pelvis dışında peritoneal implantlar ve/veya retroperitoneal ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu mevcut (karaciğer yüzeyinde metastatik implantlar evre 3 olarak kabul edilir). |
| <b>3a)</b> Abdominal peritoneal yüzeylerde histolojik olarak kanıtlanmış mikroskobik yayılım, lenf nodu tutulumu yok.                                                                          |
| <b>3b)</b> Abdominal peritoneal yüzeylerde 2 cm'yi aşmayan makroskobik implantlar mevcut, lenf nodu tutulumu yok.                                                                              |
| <b>3c)</b> Abdominal peritoneal yüzeylerde 2 cm'nin üzerinde implantlar mevcut ve /veya retroperitoneal veya inguinal lenf nodları tutulmuş.                                                   |
| <b>Evre 4:</b> Uzak metastaz (malign hücre içeren plevral effüzyon veya parankimal k.c. metastazı) Evre 4 olarak kabul edilir.                                                                 |

## **2.10. Epitelyal Over Kanserlerinde Tedavi**

Epitelyal over kanserlerinde asıl olarak cerrahi tedavi, adjuvan tedavi (kemoterapi ve radyoterapi) terminal dönem ve performans durumu iyi olmayan hastalarda destekleyici tedavi de uygulanır. Cerrahi tedavinin amacı tanıyı doğrulamak, erken evrelerde doğru bir cerrahi evreleme yapmak, ileri evrelerde ise maksimum düzeyde tümör çıkarmaktır (sitoreduktif cerrahi, debulking).

### **2.10.1. Erken Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi**

Erken evre hastalığın cerrahisinde ilk basamak genel anestezi sonrası yapılacak bimanuel muayenedir, adneksial kitlenin varlığını konfirme etmek için kullanılır. Vertikal orta hat kesiden sonra evreleme cerrahisi yapılır. Pelvis dışında hastalık saptandığı takdirde batın yıkaması ve peritoneal biyopsiler gereksizdir, çünkü hastalık ileri evredir. Erken evre hastalık mevcut ise peritoneal yıkama yapılmalıdır. Evre 1 hastaların % 10-36 kadarında pozitif sitoloji saptanır (tüm hastaların % 64'ünde pozitif sitoloji bulunur). Bilateral tümör olasılığından dolayı bilateral ooforektomi yapılmalıdır. Küçük metastazların kaçırılmaması için dikkatli inspeksiyon ve palpasyon yapılmalıdır.

(küçük metastazların sık olduğu yerler: kül-dö-sak, parakolik boşluklar, sağ üst kadran). Evre 1 sanılan hastalarda % 5 oranında omentum metastazı olabildiği için tüm hastalara infrakolik omentektomi yapılmalıdır. Erken evre hastalıkta appendektomiyle vakaların % 4'ünde gizli metastaz saptanabilir. Erken evre hastalıkta yapılan evreleme cerrahisidir. Evre la hastalarda fertilite koruyucu cerrahi yapılabilir. Bu durumda uterus ve kontralateral over korunur<sup>42</sup>.

## **2.10.2. İleri Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi**

### **2.10.2.1. Sitoredüktif Cerrahi**

İleri evre over kanserlerinde amaç mümkün olduğunca fazla tümör dokusunu çıkartmaktır (Sitoredüksiyon, Debulking). Genel olarak over kanserinin yayılımı peritoneal kavite ile sınırlıdır ve yayıldığı organlarda derinlere invaze olmaz ve cerrahi olarak rezeksiyona imkan tanır. Yayılımın genelde yüzeysel olması birçok vakada major rezeksiyon gerektirmeden sitoredüksiyona imkan tanımaktadır. Cerrahi sonrası kalan rezidüel tümör hacmi 1-2 cm'den küçük olan hastaların yaşam süreleri daha büyük rezidü kalan hastalara göre çok daha iyidir. Optimal olarak sitoredüksiyon yapılmış olan hastalarda median survival 36.7 ay iken, optimal sitoredüksiyon yapılamayanlarda median survival 16.6 ay olarak bulunmuştur<sup>43</sup>. Optimal sitoredüksiyon durumunda hastalığın boyutu 1 cm'nin altındadır. Suboptimal sitoredüksiyonda ise rezidüel hastalık 1 cm'nin üzerindedir<sup>44</sup>.

İleri evre over kanserlerinde cerrahin amacı tümörün tamamını çıkartmaktır, eğer bu mümkün değilse kalan rezidü tümör çapını 1 cm altına indirmektir. Eğer rezidü tümör çapı 1 cm altına indirilemiyorsa barsak rezeksiyonu, splenektomi, karaciğer rezeksiyonu vb. agresif cerrahi işlemler yapılmamalıdır. Sitoredüktif cerrahinin incelendiği 925 hasta içeren 7 çalışmanın derlemesinde bu hastaların % 42'sinde optimal sitoredüksiyonun yapılabildiği gösterilmiştir<sup>43</sup>, yeni çalışmalarda ise bu oran % 87 olarak rapor edilmektedir<sup>45</sup>. Hastalık pelvise sınırlı ise genellikle optimal olarak rezeke edilebilmektedir. Optimal rezeksiyon için hastaların hemen tamamı total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + omentektomi+peritoneal yüzeylerden veya barsaktan metastatik lezyonların rezeksiyonunu gerektirmektedir. Over kanserinin pelvise sınırlı olduğu fakat çevre organları dens bir şekilde invaze ettiği

bazı olgularda radikal pelvik cerrahi gerekebilmektedir. Bu durumda retroperitoneal yaklaşım ve pelvik peritonun rezeksiyonu, kardinal ve uterosakral ligamentlerin, sigmoid kolon ve rektum ile alt üriner traktın bir kısmının rezeksiyonu gerekebilmektedir.

İleri evre over kanserlerinde sitoredüksiyon amacıyla histerektomi ve ooferektomiye ilaveten en çok uygulanan ek cerrahi girişim sigmoid kolon ve/veya rektumun bir kısmının rezeksiyonudur. İleri evre over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenf nodlarının çıkartılmasının önemi net değildir. Fakat en az iki çalışmada ileri evre olan over kanserlerinde lenfadenektomi yapıldığında yaşam süresinin daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>46,47</sup> Başka bir çalışmada ise evre 3 ve 4 over kanserlerinde lenfadenektominin yaşam süresine bir katkısı olmadığı ileri sürülmüştür.<sup>48</sup>

Tümör kitlesinin alınması asit volümünü azaltabilir. Sıklıkla primer tümörün ve geniş omental kekin çıkarılmasıyla asit tamamen kaybolur. Omental kekin alınması bulantıyı ve dolgunluğu ortadan kaldırır. İntestinal metastazların alınması, yeterli intestinal fonksiyonun sağlanmasını ve hastanın nutrisyonel durumunun düzelmesini sağlar. Böylece hastanın sonraki kemoterapiyi tolere etmesi kolaylaşır.

#### **2.10.2.2. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi**

Sekonder sitoredüksiyon, primer cerrahisi (optimal veya suboptimal) yapılmış ve kemoterapisini almış hastalarda, uygulanacak olan ek tedavinin başarı şansını arttırmak ve/veya hastanın semptomlarını gidermek için uygulanan cerrahi girişime verilen genel bir isimdir. Primer olarak suboptimal sitoredüksiyon yapılmış hastalarda 2-3 kür kemoterapi sonrası yapılan sitoredüktif cerrahi, 6 kür kemoterapisini tamamlamış hastada sekond look laparotomi sırasında gross hastalığın rezeksiyonu, kemoterapi uygulandıktan belli bir süre sonra oluşan metastazların rezeksiyonu örneğin; splenektomi, kolon rezeksiyonu, karaciğer rezeksiyonu vb. Bazı çalışmalarda sekond-look laparotomi esnasında gross hastalık bulunması durumunda bunların optimal debulk edilmesi halinde median yaşam süresinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir<sup>49-52</sup>. Bununla birlikte randomize prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle yaşam süresi uzamasının hastalığın biyolojik özelliklerinden mi yoksa sitoredüksiyondan mı kaynaklandığı henüz net olarak bilinmemektedir. Kemoterapi uygulandıktan kısa bir süre sonra rekürrens gösteren hastaların genel olarak sekonder sitoredüksiyondan fayda görmeyeceği



düşünülmektedir. Sekond-look laparotomi esnasında optimal sitoredüksiyon yapılan ve yapılmayan hastalar arasında yaşam sürelerinin farklı olmadığını rapor eden yazarlar da vardır<sup>53</sup>. Sekonder sitoredüksiyon, başlıca primer kemoterapi uygulandıktan sonra uzun bir süre hastalıksız yaşadıktan sonra izole rekürrens gösteren hastalarda faydalı olabilir. Bu tanıma uyan hastalarda uygulanan agresif sitoredüktif cerrahi girişimlerin bugünkü bilimsel veriler ışığında median yaşam süresini uzatabileceği düşünülebilir. Sekonder sitoredüktif cerrahinin başarısı hastalıksız dönemin 12 aydan uzun olması ve sitoredüksiyondan sonra kalan rezidüel hastalığın miktarı ile yakından ilişkilidir<sup>54</sup>.

### **2.10.2.3. İnterval Sitoredüktif Cerrahi**

Birkaç siklus kemoterapi sonrası uygulanan primer sitoredüktif cerrahi tanımlar. Beraberinde morbiditeyi artıran hastalığı olanlar, masif effüzyona bağlı genel durumu iyi olmayan ve cerrahi için kötü hastalar, ileri evre epitelyal over kanserlerinde suboptimal rezeksizyon yapılabileceği düşünülen hastalar için alternatif tedavi seçeneğidir<sup>55</sup>.

### **2.11. Epitelyal Over Kanserlerinde Kemoterapi**

Kemoterapi, kanserin ilaçlarla tedavisi demektir. İlk kemoterapi uygulamaları 1940'lı yıllarda başlamıştır. Kemoterapi ilk zamanlar yalnızca yaygın veya metastatik hastalıkta kullanılırken, bugün erken evre kanserlerde de çok disiplinli tedavi yaklaşımının önemli bir parçası haline gelmiştir. Kemoterapötik ajanların jinekolojide kullanımı 1970'li yıllarda başlamıştır. Kemoterapi ile kür temin edebilmek en mükemmel sonuç olmakla birlikte, tek başına kemoterapi ile kür temini yeni tanı almış tüm kanserlerin % 20'sinde sağlanabilmektedir. Kemoterapi over kanserlerinde küratif ve palyatif amaçlı olarak kullanılmaktadır<sup>56-59</sup>.

Epitelyal over kanserleri kemosensitif tümörlerdir. Birçok sitotoksik ajanın etkinliği vardır. Bunlar arasında platin bileşikleri (sisplatin, karboplatin), klasik alkileyici ajanlar (ifosfomad, siklofosamid, melfelan, tiotepa, klorambusil), taksanlar (dosetaksel, paklitaksel) antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin, mitoksantron), hekzametilmelamin, 5-fluorourasil, etoposid, metotraksat, mitomisin-C yer alır<sup>60</sup>.

Standart tedavi platin tabanlıdır. Platin içermeyen tedavilere yanıt % 40 iken, platin içeren tedavilere yanıt % 60-80 civarındadır. Kombine kemoterapi rejimlerinde platin eklenmesi cevap oranlarını, hastalıksız yaşam sürelerini arttırmaktadır<sup>61</sup>. Taksol-platin ile siklofosfamid-platin karşılaştırıldığında taksol grubunda klinik yanıt % 59 iken, siklofosfamid grubunda % 48, tam remisyon taksol grubunda % 41, siklofosfamid grubunda % 27 olarak görülmüştür. Kombine kemoterapide platin ile birlikte taksanların (paklitaksel, dosetaksel) kullanımı hastalarda sağ kalımı belirgin olarak uzattığından ilk basamak tedavi olarak taksan+platin kullanılmaktadır<sup>62,63</sup>. Paklitaksel ile dosetaksel arasında yanıt oranları arasında fark bulunamamıştır<sup>64</sup>.

### **2.11.1. Adjuvan Kemoterapi**

Lokal hastalığın klinik olarak saptanabilir rezidüel tümör bırakılmayacak şekilde cerrahi veya radyoterapi ile tedavisinden hemen sonra uygulanan sistemik kemoterapidir. Tedavinin amacı lokal kontrolü artırmak, subklinik rezidüel hastalığı ve olası uzak metastazları kontrol etmek, palyatif tedaviyi küratif hale getirmektir<sup>56,57,59</sup>. Jinekolojik tümörlerden over kanserinde 1970’li yıllardan itibaren adjuvan KT uygulanmaktadır. Erken evre epitelyal over kanseri olup yüksek risk grubunda yer alan hastalara ve ileri evre epitelyal over kanserlerinde debulking cerrahiyi takiben adjuvan kemoterapi önerilmektedir<sup>65</sup>.

### **2.11.2. Neoadjuvan Kemoterapi**

Lokal tedavi öncesi uygulanan sistemik tedavi anlamına gelmektedir. İndüksiyon tedavisi olarak ta adlandırılmaktadır. İlk uygulamalar 1980’li yıllarda başlamıştır. Avantajları, primer lokalizasyondaki tümör yükünü azaltmak, lokal kontrol şansını artırmaktır. Hastalığın tedaviye yanıtını izleme imkanı vardır. Bu, lokal tedavi sonrası adjuvan tedavi seçiminde yardımcı olacaktır. Mikrometastazlar elimine edilebilir. Dezavantajları, maliyet ve tedavinin akut toksisitesidir. Etkisiz kalırsa lokal tedavinin gecikmesine ve metastazlara neden olabilir. Postoperatif yara iyileşmesini geciktirebilir<sup>56,57,66</sup>. Neoadjuvan kemoterapi öncesinde görüntüleme yöntemleriyle ileri evre hastalık belirlenmeli, sitolojik veya histolojik tanı konmalıdır. Neoadjuvan

kemoterapi amaçlı olarak platin tabanlı kombine tedavi önerilmektedir, fakat tolere edemeyecek hastalarda tek ajan platin tedavisi de uygulanabilir<sup>67</sup>.

## 2.12. Prognoz

**1) Evre:** FİGO evre-5 yıllık sağkalımla ters orantılıdır. Tüm evreler göz önüne alındığında 5 yıllık sağ kalım % 37 civarındadır<sup>68</sup>. Evrelere göre 5 yıllık sağ kalım oranları Tablo 4'te gösterilmiştir<sup>25,69</sup>.

**Tablo 4. Evrelere göre sağ kalım**

| Evre | 5 yıllık sağ kalım |
|------|--------------------|
| 1    | % 72-93            |
| 1I   | % 42-70            |
| 1II  | % 17-37            |
| IV   | % 6-25             |

**2) Yaş:** 45 yaş altındaki hastalarda 5 yıllık sağ kalım daha uzundur<sup>25</sup>. Hastaların performans statusları daha iyidir ve de 45 yaş altında hastalarda iyi diferansiye tümörler görülür. 45 yaş altında evre I % 54 oranında görülürken, 55 yaş üzerinde % 24 oranında görülür<sup>70</sup>.

**3) Grade:** Özellikle Evre 1 hastalarda tümörün grade'i önemlidir. Grade'e göre 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 5'te gösterilmiştir<sup>70</sup>.

**Tablo 5. Grade'e göre sağkalım**

| Evre   | Grade I | Grade II | Grade III |
|--------|---------|----------|-----------|
| I-II   | % 87    | % 70     | % 64      |
| III-IV | % 38    | % 25     | % 19      |

**4) Rezidüel Tümör:** Sitoredüksiyon sonrası rezidüel hastalığın hacmi ileri evre over kanserlerinde önemli bir prognostik faktördür. Rezidü tümör 1cm'nin altında ise ortalama sağ kalım 37 ay, 1-2 cm arasında ise 31 ay ve eğer rezidü tümör 2 cm üzerinde ise ortalama sağ kalımın 21 aya düştüğü görülmüştür<sup>70</sup>.

**5) Histolojik Tip:** Histolojik tip genellikle prognostik faktör değildir. Fakat histoloji şeffaf hücreli veya küçük hücreli tümör ise prognoz kötüdür. Ayrıca seröz tümör histolojisi bulunanlarda mortalite 1,7 kat daha fazladır<sup>25,71</sup>.

**6) Aneuploidi:** Freidlander ve arkadaşları over kanserlerinin aneuploid olduğunu göstermişlerdir. Düşük evreli over kanserlerinin diploid, yüksek evreli hastaların aneuploid olduğu saptanmıştır. Diploid tümörlü hastalarda ortalama yaşam süresi 5 yıl, aneuploid tümörlülerde ise 1 yıl olduğu saptanmıştır<sup>72</sup>.

**7) Prognoz,** pelvik peritona olan yoğun yapışıklık ve preoperatif olarak rüptüre olan tümörlerde daha kötüdür. Dembo, evre I hastalardaki prognostik faktörleri araştırdığı çalışmasında tümörün grade'inin ve pelvik peritona olan yoğun yapışıklıklarının prognozu kötü etkilediğini, bunun yanı sıra operasyon anında tümörün rüptürü veya tümör hücrelerinin dökülmesinin prognozu etkilemediğini bildirmektedir<sup>73</sup>.

Sjovall ve arkadaşlarıda preoperatif olarak rüptüre olduğu saptanan tümörlerin prognozunun, intraoperatif rüptür ve yayılımı olan tümörlere oranla daha kötü olduğunu bildirmektedir<sup>74</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 01 Ocak 2006 ve 30 Kasım 2009 tarihleri arasında, Jinekolojik-Onkoloji Ünitesinde ileri evre (3C ve 4) epitelyal over kanseri tanısı almış primer sitoredüktif cerrahi ve neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastalar incelenerek iki gruba ayrıldı. Her iki grup hastanın da dosyaları tarandı. Primer sitoredüktif cerrahi yapılan hasta grubunun, operasyon öncesi yapılan fizik muayene, bimanuel muayene, transvaginal USG, abdominopelvik BT, PA akciğer grafisi, baryumlu kolon grafisi, kolonoskopi, endoskopi, tümör markırları (Ca-125, CEA, Ca 19.9, AFP) değerleri incelendi. Operasyon sırasında hastalığın yaygınlığı ve operasyon sonrasında sitopatolojik verileri değerlendirilerek ileri evre (3C ve 4) epitelyal over kanseri tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunun, kemoterapi öncesi yapılan fizik muayene, bimanuel muayene, transvaginal USG, abdominopelvik BT, PA akciğer grafisi, baryumlu kolon grafisi, kolonoskopi, endoskopi, tümör markırları (Ca-125, CEA, Ca19.9, AFP), abdominal ya da plevral sıvıdan alınan sitolojik örnekleri, periton biyopsi sonuçları değerlendirildi. Yapılan tetkiklerinde; 1) batın içerisinde masif asit saptanan, 2) plevral efüzyon saptanan, 3) dalak ve karaciğer parankim metastazı saptanan, 4) ileri derecede tümör yaygınlığı nedeniyle optimal sitoredüksiyon yapılamayacağı düşünülen, 5) radikal bir cerrahi girişimi kaldıramayacak kadar kaşektik, genel durumu bozuk olan ve de sitolojileri malignite olarak veya periton biyopsi sonuçları adenokanser olarak rapor edilen 30 hastaya 2-6 kür neoadjuvan paklitaksel, dosetaksel-carboplatin kemoterapisi verildi. Kemoterapi sonrası operasyonda hastalığın yaygınlığı ve operasyon sonrasında sitopatolojik verileri değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 22'sine Paklitaksel(175 mg/m<sup>2</sup>)+ Carboplatin (AUC 5-6) 21 günde bir, 7'sine Dosetaksel (75 mg/m<sup>2</sup>) + Carboplatin (AUC 5-6) 21 günde bir ve bir hastaya sadece Carboplatin (AUC 6) 21 günde bir verildiği görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların yirmibiri 3 kür, dördü 4 kür, üçü 6 kür, ikisi 2 kür kemoterapi almıştır. Operasyon sonrasında 2-4 kür kemoterapi alan hastaların kemoterapileri 6 küre tamamlanmıştır.

Primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda, operasyon sonrasında 28 hastanın 22'sine 6 kür Paklitaksel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) + Carboplatin (AUC 5-6) 21 günde bir, 3'üne Dosetaksel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) + Carboplatin (AUC 5-6) 21 günde bir, 3'üne Carboplatin (AUC 5-6) 21 günde bir verilmiştir.

Hastaların peroperatif ve postoperatif dönemdeki bulguları karşılaştırıldı. Her iki gruptaki hastaların operasyonları incelendi. Operasyonun ne kadar sürdüğü, kan transfüzyon gereksinimleri, operasyon sırasında gelişen komplikasyonlar, yapılan sitoredüktif cerrahinin optimal gerçekleşip, gerçekleşmediği değerlendirildi. 1 cm altında rezidü tümörü kalanlar optimal, 1 cm üzerinde rezidü tümörü olanlar suboptimal olarak kayıt edildi. Operasyon sonrasında yoğun bakım ihtiyacı, gelişen komplikasyonlar ve hastaların hastanede kalış süreleri değerlendirildi. Hastaların ilk tanı anından itibaren takipleri değerlendirildi. Operasyon sonrasında hastaların ortalama sağkalımlarını belirlemek için hastaların takip sürelerine bakıldı. Ortalama takip süresinin 19 ay (6-50) olduğu görüldü. Takibe gelmeyen hastalara ya da yakınlarına ulaşıldı. Tedavisi devam eden hastalar ve eksitus olan hastalar her iki grupta ayrı ayrı not edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Ca125 değeri için kemoterapi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Her iki grubun ortalama sağ kalımlarının belirlenmesinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Her iki grubun ortalama sağ kalımlarının karşılaştırılmasında log-rank testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan (Grup 1) 30 hasta, primer cerrahi uygulanan (Grup 2) 28 hasta incelenmiştir. Hastaların yaş dağılımı değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p=0,961$ ). Yaş gruplarının dağılımı Tablo 6, Tablo 7 ve Şekil 1’de gösterilmiştir

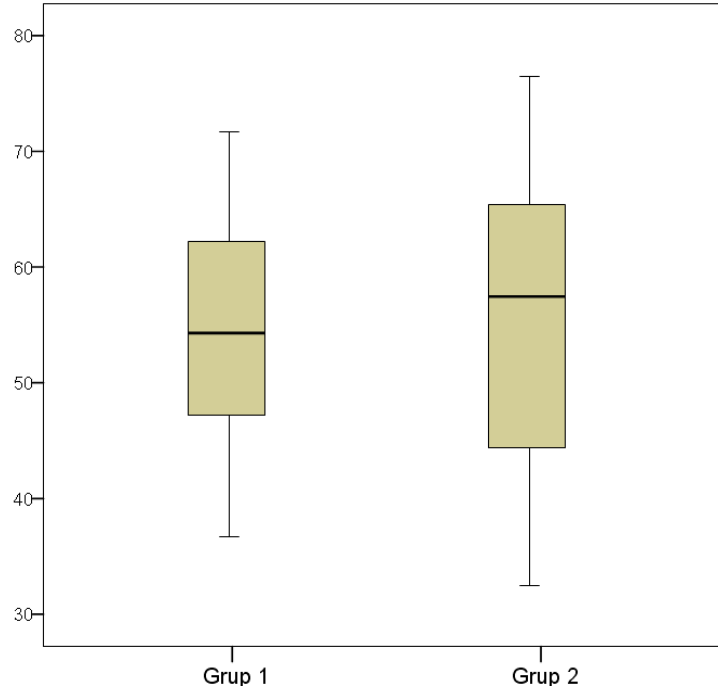
**Tablo 6. Her iki gruptaki hastaların yaş ortalamaları**

|     | <b>Grup 1<br/>(n:30)<br/>X±SS<br/>Ortanca (min-maks)</b> | <b>Grup 2<br/>(n:28)<br/>X±SS<br/>Ortanca (min-maks)</b> | <b>Toplam<br/>(n:58)<br/>X ± SS<br/>Ortanca (min-maks)</b> | <b>p</b> |
|-----|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------|
| Yaş | 55,5±9<br>55 (39-74)                                     | 55,6±12,7<br>57 (34-78)                                  | 55,6±10,8<br>55 (34-78)                                    | p=0,961  |

**Tablo 7. Her iki gruptaki hastaların yaş dağılımları**

| <b>Yaş Grubu</b> | <b>Hasta Sayısı<br/>(Grup 1)</b> | <b>Yüzde(% )<br/>(Grup 1)</b> | <b>Hasta Sayısı<br/>(Grup 2)</b> | <b>Yüzde(% )<br/>(Grup 2)</b> |
|------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 25-35            | 0                                | 0                             | 2                                | 7,1                           |
| 35-45            | 4                                | 13,3                          | 5                                | 17,8                          |
| 45-55            | 7                                | 23,3                          | 5                                | 17,8                          |
| 55-65            | 16                               | 53,3                          | 7                                | 25                            |
| 65 ve üzeri      | 3                                | 10                            | 9                                | 32,1                          |
| Toplam           | 30                               | 100                           | 28                               | 100                           |

### Yaş



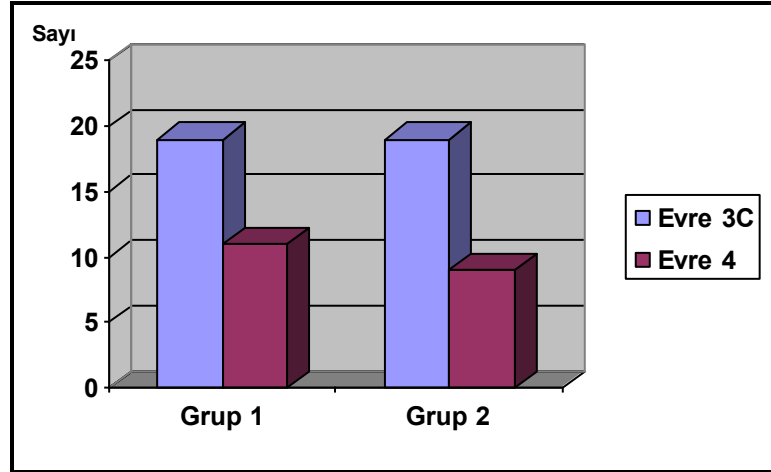
Şekil 1. Her iki gruptaki hastaların yaş dağılımları

Hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde birinci gruptaki neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastaların 19 tanesinin (% 63) Evre 3C, 11 tanesinin (% 37) Evre 4 olduğu görüldü. İkinci gruptaki primer cerrahi uygulanan hastaların; 19 tanesinin (% 68) Evre 3C, 9 tanesinin (% 32) Evre 4 olduğu görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ( $p=0,787$ ). Hastaların evrelere göre dağılımı Tablo 8 ve Şekil 2’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların evrelere göre dağılımı

| Evre   | Grup 1<br>(Hasta Sayısı) | Yüzde (%) | Grup 2<br>(Hasta Sayısı) | Yüzde (%) | P       |
|--------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|---------|
| 3C     | 19                       | 63        | 19                       | 68        | p=0,787 |
| 4      | 11                       | 37        | 9                        | 32        |         |
| Toplam | 30                       | 100       | 28                       | 100       |         |



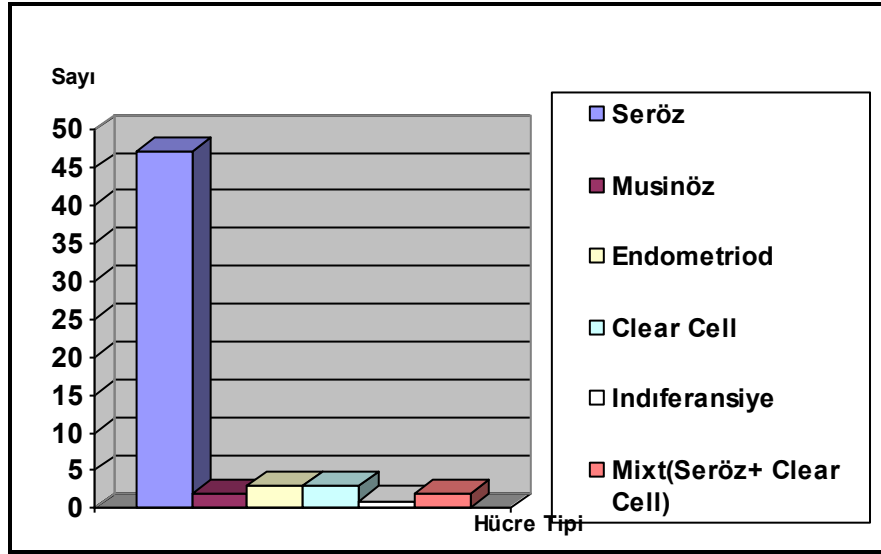


Şekil 2. Hastaların evrelere göre dağılımı

Hastalar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, birinci gruptaki neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastalardan 28 tanesinin primer over kanseri, 2 hastanın primer peritoneal kanser, ikinci gruptaki primer cerrahi uygulanan 27 hastanın primer over kanseri, 1 tanesinin primer peritoneal kanser olduğu görülmüştür. Birinci gruptaki neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hasta grubunda hastaların 25 tanesinin (% 83,3) Seröz, 1 tanesinin (% 3,3) Musinöz, 1 tanesinin (% 3,3) Indiferansiye, 2 tanesinin (% 6,7) Clear Cell, 1 tanesinin Mixt tip (Seröz + Clear Cell) olduğu görülmüştür. İkinci gruptaki primer cerrahi uygulanan hasta grubunda hastaların, 22 tanesinin (% 78,6) Seröz, 1 tanesinin (% 3,6) Musinöz, 3 tanesinin (% 10,7) Endometrioid, 1 tanesinin (% 3,6) Clear Cell, 1 tanesinin Mixt (Seröz + Clear Cell) olduğu görülmüştür. Hastaların histopatolojik sınıflaması ve dağılımı Tablo 9 ve Şekil 3’de görülmektedir.

Tablo 9. Hastaların hücre tiplerine göre dağılımı

| Hücre Tipi               | Grup 1<br>(Hasta Sayısı) | Yüzde<br>(%) | Grup 2<br>(Hasta Sayısı) | Yüzde<br>(%) | Toplam<br>(Hasta Sayısı) | Yüzde<br>(%) |
|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------|
| Seröz                    | 25                       | 83,3         | 22                       | 78,6         | 47                       | 81           |
| Musinöz                  | 1                        | 3,3          | 1                        | 3,6          | 2                        | 3,4          |
| Endometrioid             | 0                        | 0            | 3                        | 10,7         | 3                        | 5,2          |
| Clear Cell               | 2                        | 6,7          | 1                        | 3,6          | 3                        | 5,2          |
| Indiferansiye            | 1                        | 3,3          | 0                        | 0            | 1                        | 1,7          |
| Mixt (Seröz+ Clear Cell) | 1                        | 3,3          | 1                        | 3,6          | 2                        | 3,4          |
| Toplam                   | 30                       | 100          | 28                       | 100          | 58                       | 100          |



Şekil 3. Her iki gruptaki hastaların hücre tiplerine göre dağılımı

Hastaların operasyondan önce Ca 125 değerleri incelendiğinde, birinci gruptaki neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastaların kemoterapi öncesi Ca 125 değerleri ortalama 4322, primer cerrahi uygulanan ikinci gruptaki hastaların Ca 125 değerleri operasyon öncesi ortalama 704 saptanmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p=0,001$ ). Birinci gruptaki hastaların kemoterapi sonrası ise Ca 125 değeri ortalama 565 olarak saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların Ca125 değerindeki düşüş istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Hastaların Ca125 değerleri tablo 10’da görülmektedir.

Tablo 10. Hastaların ortalama Ca-125 değerleri

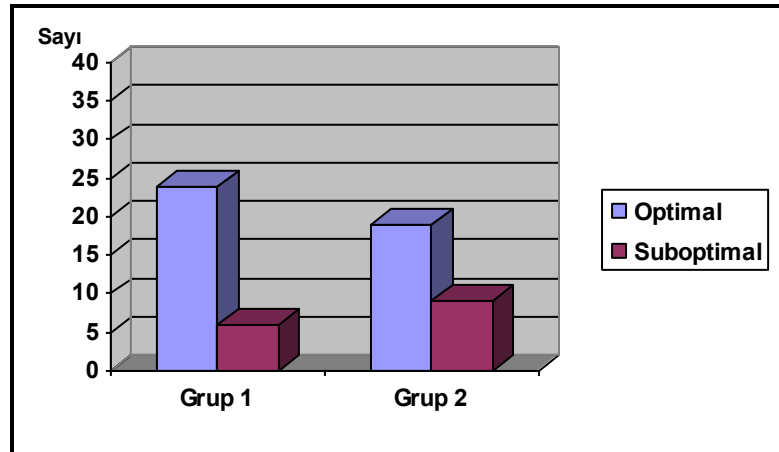
|        | Grup I<br>Ortalama<br>(min-maks)<br>Kemoterapi<br>Öncesi | Grup 1<br>Ortalama<br>(min-maks)<br>Kemoterapi<br>Sonrası | Grup 2<br>Ortalama<br>(min-maks) |
|--------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Ca 125 | 4322,43<br>(112-66750)                                   | 565,43<br>(15-7398)                                       | 704,79<br>(21-3638)              |

Hastalara yapılan sitoredüktif cerrahi incelendiğinde birinci gruptaki neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hasta grubunda 24 hastaya (% 80) optimal

cerrahi, 6 hastaya (% 20) ise suboptimal cerrahi uygulanmıştır. İkinci gruptaki primer cerrahi uygulanan hasta grubunda 19 hastaya (% 67,9) optimal cerrahi, 9 hastaya (% 32,1) suboptimal cerrahi uygulanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır( $p=0,373$ ). Hastaların dağılımı Tablo 11 ve Şekil 4'te görülmektedir.

**Tablo 11. Her iki gruptaki sitoredüktif cerrahinin karşılaştırılması**

| Operasyon Yeterliliği | Grup 1<br>(hasta sayısı ) | Yüzde (%) | Grup 2<br>(hasta sayısı) | Yüzde (%) | p       |
|-----------------------|---------------------------|-----------|--------------------------|-----------|---------|
| Optimal               | 24                        | 80        | 19                       | 67.9      | P=0.373 |
| Suboptimal            | 6                         | 20        | 9                        | 31.1      |         |
| Toplam                | 30                        | 100       | 28                       | 100       |         |



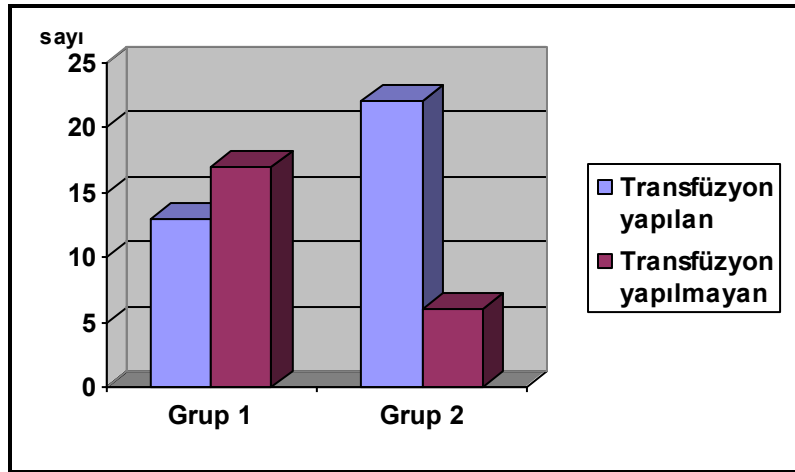
**Şekil 4. Her iki gruptaki sitoredüktif cerrahinin karşılaştırılması**

Hastalar operasyon sırasında aldıkları kan transfüzyonu açısından değerlendirildiğinde, birinci gruptaki neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hasta grubunda hastaların 13 tanesine (% 39,7) transfüzyon yapılmış olup, 17 tanesine (% 60,3) ise transfüzyon yapılmamıştır. İkinci gruptaki primer cerrahi uygulanan hasta grubunda hastaların 22 tanesine (% 78,6) transfüzyon yapılmış olup, 6 tanesine (% 21,4) transfüzyon yapılmamıştır. Her iki grup değerlendirildiğinde, her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur( $p=0,008$ ). Birinci gruptaki transfüzyon yapılan 13 hastaya ortalama 1,45 ünite transfüzyon yapılmıştır. İkinci

gruptaki transfüzyon yapılan 22 hastaya ortalama 2,1 ünite transfüzyon yapılmıştır. Transfüzyon yapılan hastaların dağılımı Tablo 12 ve Şekil 5’te görülmektedir.

**Tablo 12. Operasyon sırasında hastalara yapılan transfüzyonun karşılaştırılması**

|                        | Grup 1<br>(Hasta Sayısı) | Yüzde (%) | Grup 2<br>(Hasta Sayısı) | Yüzde (%) | P       |
|------------------------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|---------|
| Transfüzyon yapılan    | 13                       | 39,7      | 22                       | 78,6      | p=0,008 |
| Transfüzyon yapılmayan | 17                       | 60,3      | 6                        | 21,4      |         |
| Toplam                 | 30                       | 100       | 28                       | 100       |         |



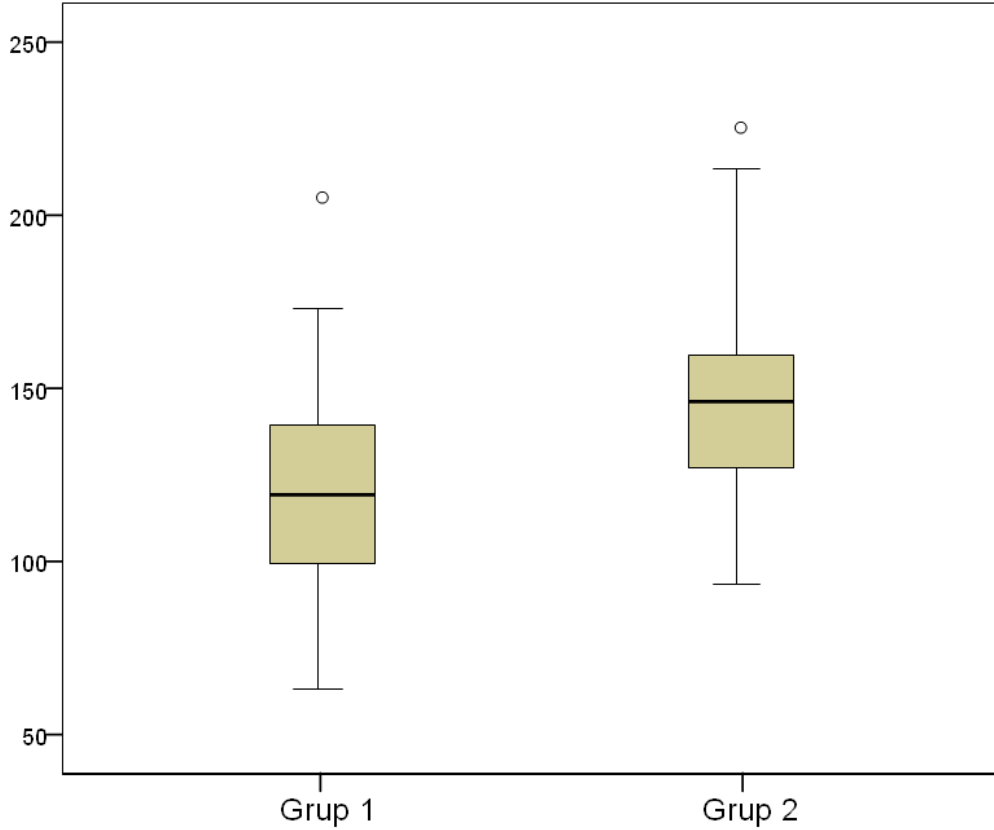
**Şekil 5. Operasyon sırasında hastalara yapılan transfüzyonun karşılaştırılması**

Hastaların operasyon süreleri karşılaştırıldığında birinci gruptaki neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastaların operasyon sürelerinin ortalama 122,3 dakika, primer cerrahi uygulanan hastaların operasyon sürelerinin ise ortalama 151,3 dakika olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Hastaların operasyon sürelerinin dağılımı Tablo 13’te ve Şekil 6’da görülmektedir.

**Tablo 13. Hastaların operasyon sürelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması**

|                              | <b>Grup 1<br/>(n:30)<br/>X±SS<br/>Ortanca (min-maks)</b> | <b>Grup 2<br/>(n:28)<br/>X±SS<br/>Ortanca (min-maks)</b> | <b>Toplam<br/>(n:58)<br/>X ± SS<br/>Ortanca (min-maks)</b> | <b>P</b> |
|------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------|
| Operasyon<br>Süresi (dakika) | 122,33±32,92<br>120 (70-210)                             | 151,39±31,05<br>150 (90-225)                             | 136,36±34,97<br>135 (70-225)                               | P=0,001  |

**OperasyonSüresi**



**Şekil 6. Hastaların operasyon sürelerinin karşılaştırılması**

o: Genel dağılımın üstüne çıkan her bir hastayı ifade etmektedir

Her iki gruptaki hastaların operasyonları incelendiğinde, her iki grupta da operasyon sırasında komplikasyon gelişmemiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan birinci gruptaki 30 hastanın 1'ine splenektomi (% 3,3) yapıldığı, kolon rezeksiyonunun ise yapılmadığı saptanmıştır. Primer cerrahi uygulanan ikinci gruptaki 28 hastanın 3'üne (% 10,7) splenektomi, 2'sine (% 7) kolon rezeksiyonu yapıldığı saptanmıştır (Tablo 14).

**Tablo 14. Her iki gruptaki hastalara yapılan cerrahi girişimde komplikasyon, splenektomi ve kolon rezeksiyonu oranları**

|                          | Grup 1<br>(N:30) | Yüzde<br>(% ) | Grup 2<br>(N:28) | Yüzde<br>(% ) |
|--------------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| Peroperatif Komplikasyon | 0                | 0             | 0                | 0             |
| Splenektomi              | 1                | 3,3           | 3                | 10,7          |
| Kolon Rezeksiyonu        | 0                | 0             | 2                | 7             |

Neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi uygulanan birinci gruptaki hastalarda yoğun bakım ihtiyacı gelişmemiştir. Primer cerrahi uygulanan ikinci gruptaki hastaların 4'ünde (% 14,3) operasyon sonrasında yoğun bakım ihtiyacı geliştiği görülmüştür. Operasyon sonrasında, primer cerrahi uygulanan ikinci gruptaki hastaların ikisinde yara yeri enfeksiyonu gelişmiş, birinde eviserasyon nedeniyle reoperasyon yapılmış, bir hastada hematokrit düşüşü nedeniyle transfüzyon yapıldığı saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi uygulanan hastalarda ise operasyon sonrasında komplikasyon gelişmemiştir (Tablo 15).

**Tablo 15. Her iki gruptaki hastaların operasyon sonrası yoğun bakım ihtiyaçları ve operasyon sonrası komplikasyonlarının oranları**

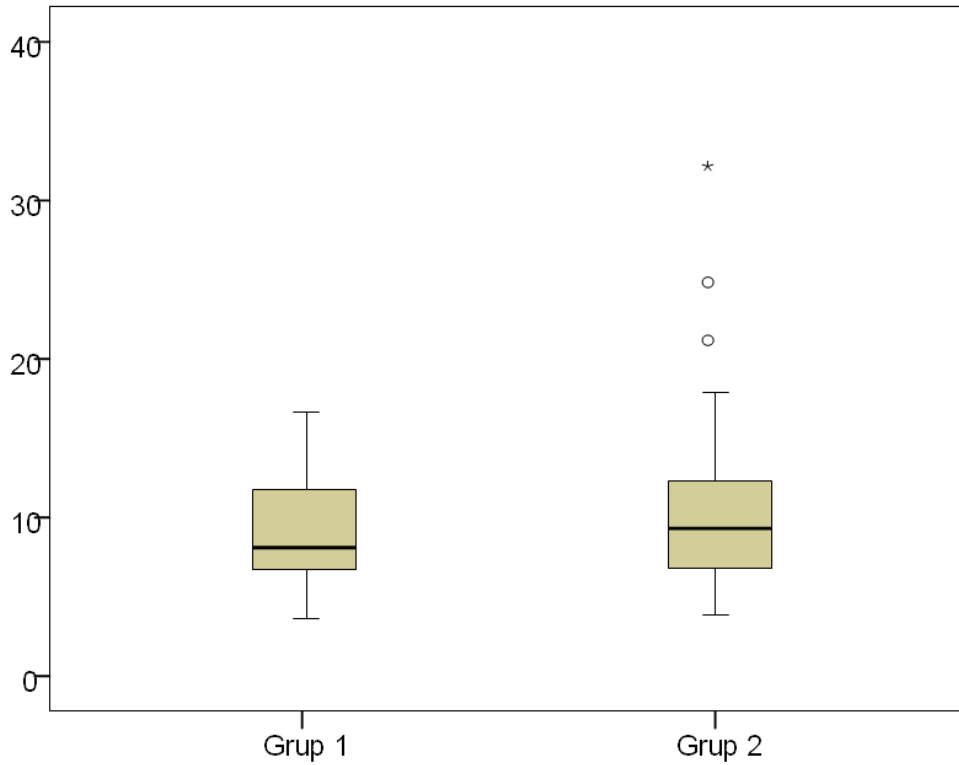
|                                      | Grup 1<br>(N:30) | Yüzde<br>(% ) | Grup 2<br>(N:28) | Yüzde<br>(% ) |
|--------------------------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| Postoperatif Yoğun Bakım Gereksinimi | 0                | 0             | 4                | 14,3          |
| Postoperatif Komplikasyon            | 0                | 0             | 4                | 14,3          |

Hastaların operasyondan sonra hastanede kalış süreleri incelendiğinde, birinci gruptaki hastaların hastanede kaldıkları sürenin ortalama 8,6 gün, primer cerrahi uygulanan ikinci gruptaki hastaların hastanede kaldıkları sürenin ortalama 11,3 gün olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak sınırda anlamlı olduğu görülmüştür ( $p=0,080$ ). Hastaların hastanede yatış süreleri ile ilgili dağılım Tablo 16'da verilmiştir.

**Tablo 16. Her iki gruptaki hastaların hastanede ortalama kalış süreleri**

|                    | <b>Grup 1<br/>(n:30)<br/>X±SS<br/>Ortanca<br/>(min-maks)</b> | <b>Grup 2<br/>(n:28)<br/>X±SS<br/>Ortanca<br/>(min-maks)</b> | <b>Toplam<br/>(n:58)<br/>X ± SS<br/>Ortanca<br/>(min-maks)</b> | <b>p</b> |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------|
| Yatış Süresi (gün) | 8,60±3,23<br>7,5 (4-17)                                      | 11,36±6,43<br>9,5 (4-33)                                     | 9,93±5,18<br>8 (4-33)                                          | p=0,080  |

### Yatış Süresi



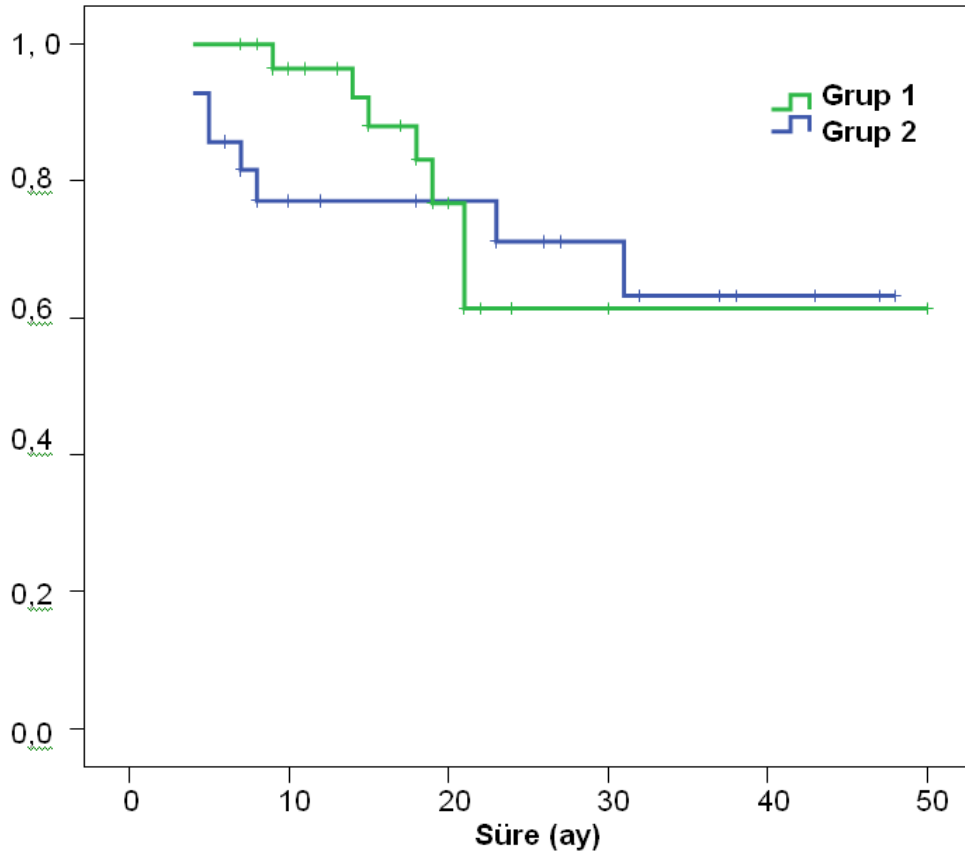
**Şekil 7. Her iki gruptaki hastaların hastanede kalış süreleri**

o ,\*: genel dağılımın üstüne çıkan her bir hastayı ifade etmektedir

Her iki grup hasta incelendiğinde birinci gruptaki neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan 30 hastadan 22'sinin yaşadığı 8'nin eksitus olduğu görülmüştür. İkinci gruptaki primer cerrahi uygulanan 28 hastadan 20'sinin yaşadığı, 8'inin eksitus olduğu görülmüştür. Hastaların 6-50 aylık izlem aralığında ortalama sağ kalımlarına bakıldığında neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan grupta ortalama sağ kalım süresinin 37,559 ay (3,870 standart hata, % 95 güven aralığı) olduğu saptanmıştır.

Primer cerrahi uygulanan ikinci gruptaki hastaların ortalama sağ kalım süresinin 35,471 ay (3,687 ay standart hata, % 95 güven aralığı) olduğu saptanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında, her iki grup arasında ortalama sağ kalım sürelerinde istatistiksel olarak bir fark olmadığı görülmüştür ( $p=0,791$ ).

**Kümülatif Yaşam Olasılığı**



**Şekil 8. Her iki gruptaki hastaların ortalama yaşam olasılıkları**



## 5. TARTIŞMA

Epitelyal over kanserleri jinekolojik kanserler içinde en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Kliniğin sinsi seyretmesi nedeniyle ve metastaz yapana kadar asemptomatik kaldıkları için hastalar ileri evrelerde tanı almaktadır. Epitelyal over kanserlerinde primer tedavisi cerrahidir. Cerrahide temel prensip sitoredüksiyondur. Amaç cerrahi işlem sırasında mümkün olduğunca çok tümör dokusunu çıkartmaktır. Hastalara sitoredüktif cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulanarak, cerrahi sırasındaki tümör rezeksiyonunu artırmak, yapılacak invaziv cerrahi oranını azaltmak, organ rezeksiyon oranlarını azaltmak, hastanın işlem sırasında kan kaybını azaltmak, hastanede kalış süresini azaltmak, operasyon sırasında ve operasyon sonrasında gelişebilecek komplikasyonları azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır.

Sitoredüktif cerrahi mümkün olduğunca çok tümör dokusunu çıkarmaya yönelik bir cerrahi girişim olup amaç gözle görünür tümör kalmamasıdır. Optimal sitoredüksiyon tanımı son yıllarda değişerek önceleri 2cm'den küçük tümör kalmaması olarak değerlendirilirken, günümüzde 1 cm hatta bazı otörlere göre 0,5 cm'den daha büyük tümör kalmaması olarak değerlendirilmektedir<sup>67</sup>. Literatürde kimi araştırmalarda optimal sitoredüksiyon sınırı olarak 2 cm alınmış, kimi araştırmalarda ise optimal sitoredüksiyon 1 cm olarak alınmıştır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilimdalı Jinekolojik-Onkoloji Ünitesinde opere olan hastalarda optimal sitoredüksiyon sınırı 1 cm olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalara bakılacak olursa, Kuhn ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada<sup>75</sup> Evre 3C olan epitelyal over kanserli 31 hastaya neoadjuvan kemoterapi verilmiş olup kemoterapi sonrası sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır, Evre 3C olan epitelyal over kanserli 32 hastaya primer sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Optimal sitoredüksiyon olarak 2 cm'nin altı rezidüel tümör olarak değerlendirilmiştir. Primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda optimal sitoredüksiyon oranı % 63 olarak saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hasta grubunda optimal sitoredüksiyon oranı % 84 olarak saptanmıştır (p=0,04).

Hegazy ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada<sup>76</sup> Evre 3C ve 4 olan epitelyal over kanserli 27 hastaya neoadjuvan kemoterapi verilmiş olup, kemoterapi

sonrası sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Evre 3C ve 4 olan 32 hastaya ise kemoterapi verilmeden sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Optimal sitoredüksiyon olarak 1 cm'nin altı rezidüel tümör olarak değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hasta grubunda optimal sitoredüksiyon % 72,2 olarak saptanmıştır. Primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda ise % 62,4 olarak saptanmıştır (p=0,5).

Hou ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada<sup>77</sup> ise evre 3C ve 4 olan epitelyal over kanserli 63 hastaya neoadjuvan kemoterapi verilmiş olup sonrasında sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Evre 3C ve 4 olan 109 hastaya ise kemoterapi verilmeden primer sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Optimal sitoredüksiyon olarak 1 cm'nin altı rezidüel tümör olarak değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hasta grubunda optimal sitoredüksiyon % 95 olarak saptanmıştır. Primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda ise % 71 olarak saptanmıştır (p<0,001).

Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada<sup>78</sup> ise evre 3C ve 4 olan epitelyal over kanserli 45 hastaya neoadjuvan kemoterapi verilmiş olup sonrasında sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Evre 3C ve 4 olan 158 hastaya ise kemoterapi verilmeden primer sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Optimal sitoredüksiyon olarak 2 cm'nin altı rezidüel tümör olarak değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hasta grubunda optimal sitoredüksiyon % 76 saptanmıştır. Primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda ise % 64 olarak saptanmıştır (p<0,001).

Bizim yaptığımız çalışmada ise evre 3C ve 4 olan epitelyal over kanserli 30 hastaya neoadjuvan kemoterapi verilmiş olup sonrasında sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. 28 hastaya ise kemoterapi verilmeden primer sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Optimal sitoredüksiyon olarak 1 cm'nin altı rezidüel tümör olarak değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hasta grubunda optimal sitoredüksiyonun % 80 olduğu saptanmıştır. Primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda ise optimal sitoredüksiyonun % 67,9 olduğu saptanmıştır (p=0,373).

Çalışmalar değerlendirildiğinde bazı çalışmalar arasında istatistiksel olarak fark saptansa da ileri evre epitelyal over kanserlerinde neoadjuvan kemoterapi uygulamasının optimal sitoredüksiyonu artırdığı görülmektedir.

Kuhn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, neoadjuvan kemoterapi alan gruptaki hastalara operasyon sırasında ortalama 2 ünite kan transfüzyonu yapıldığı, primer

sitoredüktif cerrahi uygulanan gruptaki hastalara ise operasyon sırasında ortalama 2 ünite kan transfüzyonu yapıldığı görülmüştür.

Hou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise neoadjuvan kemoterapi alan gruptaki hastalara operasyon sırasında ortalama 1,21 ünite kan transfüzyonu yapıldığı, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan gruptaki hastalara operasyon sırasında ortalama 2,43 ünite transfüzyon yapıldığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise neoadjuvan kemoterapi alan gruptaki hastalara operasyon sırasında ortalama 1,45 ünite kan transfüzyonu, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan gruptaki hastalara ise ortalama 2,1 ünite kan transfüzyonu yapılmıştır.

Hou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada operasyon sürelerine bakıldığında, neoadjuvan kemoterapi alan grupta operasyon süresi ortalama 210,8 dakika, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta ise ortalama 275,9 dakika olarak saptanmış olup her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,0001$ ).

Kuhn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, neoadjuvan kemoterapi alan grupta operasyon süresi ortalama 260 dakika, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta ise ortalama 270 dakika olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda ise, neoadjuvan kemoterapi alan grupta operasyon süresi ortalama 122,3 dakika, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta ise ortalama 151,39 dakika olarak saptanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Primer sitoredüksiyonda amaç mümkün olduğunca çok tümöral dokuyu çıkarmaktır. Hastalara neoadjuvan kemoterapi verilerek, organ rezeksiyonlarının azaltılması amaçlanmaktadır. Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan grupta kolon rezeksiyonu oranı % 2,2 olarak saptanmışken, hiçbir hastaya splenektomi yapılmamıştır. Primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta ise kolon rezeksiyonu oranı % 15,6, splenektomi oranı ise % 11 olarak saptanmıştır. Güngör ve arkadaşlarının<sup>79</sup> 2005 yılında yaptığı çalışmada ise neoadjuvan kemoterapi alan grupta kolon rezeksiyonu oranı % 1,7, splenektomi oranı % 1,7 olarak saptanmıştır. Primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta kolon rezeksiyonu oranı % 4,2 olarak saptanmış olup splenektomi ise % 8,4 hastaya yapılmıştır. Kliniğimizde gerçekleştirilen operasyonlarda ise neoadjuvan kemoterapi alan grupta kolon rezeksiyonunun

yapılmadığı görülmüştür, Splenektomi ise % 3,3 oranında hastaya yapılmıştır. Primer sitoredüktif cerrahi uygulana grupta ise kolon rezeksiyonu % 7 oranında hastaya yapılmıştır. Splenektomi ise % 10,7 oranında hastaya yapılmıştır.

Hastaların operasyon sonrasında hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında; Hou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan grupta hastaların hastanede kalış süreleri ortalama 5,69 gün saptanmış, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta ise 8,47 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Bizim çalışmamızda ise neoadjuvan kemoterapi alan grupta hastanede kalış süresi ortalama 8,6 gün, primer cerrahi uygulanan grupta ise hastanede kalış süresi ortalama 11,3 gün olarak saptanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur ( $p=0,08$ ).

Hastalara neoadjuvan kemoterapi vererek mümkün olduğunca çok tümör dokusunun çıkartılması amaçlanmakta, optimal cerrahi artırılarak hastaların sağkalım sürelerini artırmak amaçlanmaktadır. Hou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan grupta ortalama sağkalım 46 ay olarak saptanmış olup, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta ise ortalama sağkalım 47 olarak saptanmıştır.

Hegazy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan grupta ortalama sağkalım 25 ay olarak saptanmış olup, primer cerrahi uygulanan grupta ise ortalama sağkalım 28 ay olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,5$ ).

Kuhn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise neoadjuvan kemoterapi alan grupta ortalama sağkalım 42 ay olarak saptanmıştır. Primer cerrahi uygulanan grupta ise ortalama sağkalım 23 ay olarak saptanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,007$ ).

Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise neoadjuvan kemoterapi alan grupta ortalama sağkalım 27 ay olarak saptanmıştır. Primer cerrahi uygulanan grupta ise ortalama sağkalım 28 ay olarak saptanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,1$ ).

Kliniğimizde opere olan hastalara baktığımızda neoadjuvan kemoterapi alan grupta ortalama sağkalım 37.5 ay olarak saptanmış olup, primer cerrahi uygulanan

grupta ise ortalama sağkalım 35,4 ay olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ( $p=0,791$ ).

Yapılan çalışmalardan görülmektedir ki hastalara neoadjuvan kemoterapi vermek ortalama sağkalımları ktleştirmemekte, hatta bazı çalışmalarda ortalama sağ kalımı arttırdığı görülmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında ileri evre epitelyal over kanseri nedeniyle opere olan hastalar değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alıp, sonrasında sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalar ile primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hastaların operasyon süreleri, gerçekleştirilen operasyonun optimal olup olmadığı, operasyon sırasında gelişen komplikasyonlar, kan transfüzyonu yapılıp yapılmadığı, operasyon sonrasında hastaların hastanede kalış süreleri, gelişen komplikasyonlar, yoğun bakım ihtiyacı gerekip gerekmediği ve her iki gruptaki hastaların ortalama sağkalım süreleri karşılaştırılmış olup aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Optimal sitoredüksiyon sınırı olarak 1cm alınmış olup, istatistiksel olarak her iki grup arasında fark saptanmasa da optimal sitoredüksiyonun neoadjuvan kemoterapi sonrası arttığı görülmektedir ( $p=0,373$ ).

2. Hastaların operasyon süreleri neoadjuvan kemoterapi sonrası azalmış olup, istatistiksel olarak her iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

3. Neoadjuvan kemoterapi sonrası sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta ve primer cerrahi uygulanan hasta grubunda operasyon sırasında komplikasyon gelişmemiştir.

4. Operasyon sırasında hastaların kan transfüzyonu ihtiyacı neoadjuvan kemoterapi sonrası azalmış olup, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarakta anlamlı bulunmuştur ( $p=0,008$ ).

5. Operasyon sonrasında neoadjuvan kemoterapi alan gruptaki hastalarda yoğun bakım ihtiyacı gelişmemişken, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda ise hastaların % 14,3'ünde yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir.

6. Operasyon sonrasında neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda komplikasyon gelişmemişken, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda hastaların % 14,3'ünde komplikasyon gelişmiştir.

7. Hastaların hastanede kalış süreleri neoadjuvan kemoterapi sonrası sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubuna göre azalmış olup aradaki fark istatistiksel olarakta anlamlı bulunmuştur ( $p=0,08$ ).

8. Her iki gruptaki hastalar değerlendirildiğinde, neoadjuvan kemoterapi alan ve sonrasında sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda ortalama sağkalım süresinin 37,5 ay olduğu, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubunda ise ortalama sağkalım süresinin 35,4 ay olduğu görölmüştür. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p=0,791$ ).

Epitelyal over kanserlerinde, primer tedavi sitoredüktif cerrahidir. Mümkün olduğunca çok tümör dokusunu çıkarmak, hastaların yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır. Primer sitoredüktif cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulaması ile hastaların sağkalım süreleri kötüleşmemiştir. Neoadjuvan kemoterapi uygulaması ile hastaların operasyon süreleri, operasyon sırasında kan kayıpları, hastanede kalış süreleri, operasyon sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonları azaltılabilir. Primer sitoredüktif cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulaması, ileri evre epitelyal over kanserlerinde önerilebilecek bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. **Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA.** Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* **1999**; 49: 8-31.
2. **Wingo PA, Tong T, Bolden S.** Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* **1995**; 45:8-30.
3. **Fiorca JV, Roberts WS.** Screening for ovarian cancer. *Cancer Control* **1996**; 3:120-129.
4. **Herbst AL.** The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. *Am J Obstet Gynecol* **1994**; 170:1099-105; discussion 1105-1107.
5. **Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR, Futreal PA.** Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer*, **1999**; 86:2517-2524.
6. **Greggi S, Genuardi M, Benedetti-Panici F, Scambia G, Neri G, Mancuso S.** Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: Incidence and characteristics of familial cases. *Cynecol Oncol* **1990**; 39:300-304.
7. **Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA.** Familiovarian cancer: A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* **1993**;71 (Suppl 2): 582-588
8. **Lynch HT, Watson P, Bewtra C, Conway TA, Hippee CR, Kaur P, Lynch JF, Ponder BA.** Hereditary ovarian cancer: Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer* **1991**;67:1460-1466.
9. **Young RC, Perez CA, Hoskins WJ.** Cancer of the ovary, in Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles St Practice of Oncology*, ed 4. Philadelphia, JP Lippincott Co, **1993**, 1226-1263.
10. **Ozols RF.** Ovariancancer, part I: Treatment. *Curr Probl Cancer* **1992**;16:61-126.
11. **The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives:** Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* **1989**;18:538-545.
12. **Lauchlan SC.** Metaplasias and neoplasias of Mullerian epithelium. *Histopathology* **1984**; 8:543-557.
13. **Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR, Anderson KE, Zheng W, Lazovich D, Sellers TA.** Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* **1999**; 149:21-31.
14. **La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Parazzini F, Gentile A, Cecchetti G, Fasoli M, Franceschi S.** Dietary factors and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* **1987**; 79:663-669.
15. **Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, Conti E, La Vecchia C.** Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer* **2001**; 93:911-915.
16. **Fathalla MF.** Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* **1971**; 2:163
17. **Cramer DW, Welch WR.** Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* **1983**; 71:717-721.
18. **Maines-Bandiera SL, Auersperg N.** Increased Ecadherin expression in ovarian surface epithelium: an early step in metaplasia and dysplasia? *Int J Gynecol Pathol* **1997**; 16:250-255.
19. **Doss Bi, Wanek SM, Jacques SM, Qureshi F, Ramirez NC, Lawrence WD.** Ovarian leiomyomas: clinicopathologic features in fifteen cases. *Int J Gynecol Pathol* **1999**; 18:63-68.
20. **Lauchlan SC.** Metaplasias and neoplasias of Mullerian epithelium. *Histopathology* **1984**; 8:543-557.
21. **Sinkre P, Hoang MP, Albores-Saavedra J.** Mullerianosis of inguinal lymph nodes: report of a case. *Int J Gynecol Pathol* **2002**; 21:60-64.
22. **Young RH, Clement PB.** Endocervicosis involving the uterine cervix: a report of four cases of a benign process that may be confused with deeply invasive endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* **2000**; 19:322-328.



23. **Batt RE, Smith RA, Buck GM, Severino MF, Naples JD.** Mullerianosis. *Prog Clin Biol Res* 1990; 323:4 13-26.
24. **Heller DS, Gordon RE, WesthoffC, Gerber S.** Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am .1 Ind Med* 1996; 29:435-439.
25. **Holschneider CH,Berek JS.** Ovarian cancer: epidemiology,biology,and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10
26. **Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC, Comstock GW.** Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA* 1995; 274:1926-1930.
27. **Parrott JA, Doraiswamy V, Kim 0, Mosher R, Skinner MK.** Expression and actions of both the follicle stimulating hormone receptor and the luteinizing hormone receptor in normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer. *Mol Celi Endocrinol* 2001; 172(2): 13-22.
28. **Gershenson DM.** Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obslet Gynaecol* 2002; 16:513-527.
29. **Tornos C, Silva EG.** Pathology of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 2 1:63-77.
30. **Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S.** Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001; 98:212-217.
31. **Buckshee K, Temsu 1, Bhatla N, Deka D.** Pelvic examination, transvaginal ultrasound and transvaginal color Doppler sonography as predictors of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61:51-57.
32. **DePriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nageil JR. Jr.** Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. *Gynecol Oricol* 1997; 65:408-414.
33. **Achiron R. Schejter E, Malinger G, Zakut H.** Observations on the ultrasound diagnosis of ovarian neoplasms. *Arch Gynecol Obstet* 1987; 24 (1):183-190.
34. **Granberg S, Wikland M, Jansson 1.** Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol* 1989; 35:139-144.
35. **O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi L, Gee M.** More than 15 years of CA 125: what is known about the antigen, its structure and its function. *Int j Biol Markers* 1998; 13:188-195
36. **Menon U, Jacobs L.** Screening for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16:469-482.
37. **Hempling RE.** Tumor markers in epithelial ovarian cancer. Clinical applications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:41-46
38. **Patsner B.** Preoperative serum CA-125 levels in early stage ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; 11:319-321.
39. **Zurawski VR Jr, Knapp RC, Einhorn N,Kenemans P,Mortel R, Ohmi K, Bast RC Jr, Rtts RE Jr, Malkasian G.** An initial analysis of preoperative serum CA 125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 30:7-14.
40. **Ayhan A.** Epitelyal över kanserleri. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1.baskı, Ankara: Güneş Kitapevi Tic.Ltd.Şti., 1996;14:981.
41. **Berek JS.** Epitelyal Over Kanseri. *Pratik Jinekolojik Onkoloji.* 2.baskı, İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., 1997; 327-375.
42. **Benjamin 1, Ruhin SC.** Management of early-stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:107-119.
43. **Hoskins WJ.** Epithelial ovarian carcinoma: Principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 55:91-96.

44. **Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM.** Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* **1983**; 6 1:413- 420.
45. **Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Baker TR, Tsukada Y, Emrich LJ.** The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* **1988**;6:983-989.
46. **Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H.** Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Gynecol* **1986**;155:315-319.
47. **Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, Kanamori Y, Itamochi H, Terakawa N.** Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* **1993**;19:273-278.
48. **Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, Balon SC.** Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: The impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* **1995**;56:345-352.
49. **Lippman SM, Alberts DS, Slymen DJ, Weiner S, Aristizabal SA, Luditch A, Davis JR, Surwit EA.** Second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma: Prognostic factors associated with survival duration. *Cancer* **1988**; 61 :2571 -2577.
50. **Luesley D, Lawton F, Blackledge G, Hilton C, Kelly K, Rollason T, Wade-Evans T, Jordan J, Fielding J, Latief T.** Failure of second-look laparotomy to influence survival in epithelial ovarian cancer. *Lancet* **1988**; 2:599-603.
51. **Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, Markman M, Hakes T, Reichman B, Jones WB.** Influence of secondary cytoreduction at the time of second- look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* **1989**; 34:365-371.
52. **Podratz KC, Schray MF, Wieand HS, Edmonson JH, Jefferies JA, Long HJ, Malkasian GD, Stanhope CR, Wilson TO.** Evaluation of treatment and survival after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* **1988**; 31:9-24.
53. **Michel G, Zarca D, Castaigne D, Prade M.** Secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* **1989**; 15:201-204.
54. **Janicke F, Holscher M, Kuhn W, Von Hugo R, Pache L, Siewert JR, Graeff H.** Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* **1992**;70:2129-2136.
55. **Vergote L, de Wever L, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt L, Van Dam P.** Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol* **2000**; 19:49-53.
56. **Chu E, Devita, Jr. VT.** Principles of Cancer Management: Chemotherapy. In: De Vita VT, Samuel H, Rosenberg SA(eds). *Cancer Principle, Practice of Oncology*. 6th ed. *Lippincott Williams, Wilkins*, Philadelphia **2001**; 289-306.
57. **Cooper MR, Cooper MR.** Systemic Therapy. In: Lenhard Jr. RE, Osteen RT, Gansler T(eds). *The American Cancer Society's Clinical Oncology*. *The American Cancer Society*, Atlanta, **2001**; 175-214.
58. **Page R.** Principles of Chemotherapy. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD(eds). *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach* 5<sup>th</sup> Ed. **2001**
59. **Bertino JR, Salmon SE.** Principles of Cancer Therapy. In: Goldman L, Bennett JC(eds). *Cecil Textbook of Medicine*, W. B. Saunders Company, *Philadelphia* **2000**; 1060-1073.
60. **Hurwitz HI, McGuire WP** 3rd. Primary chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* **1994**;21:141-154.
61. **Thigpen T, Vance R, Punekey L, Khansur T.** Chemotherapy in advance ovarian carcinoma: Current standards of care based on randomized trials. *Gynecol Oncol* **1994**; 55: 97-107.

62. **Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S.** Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. 1 *Natl Cancer Inst* **2000**; 92:699-708.
63. **McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M.** Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin Oncol* **1996**; 23:40-47.
64. **Harries M, Gore M. Part 11: Chemotherapy For Epithelial Ovarian Cancer-Treatment Of Recurrent Disease.** *Lancet Oncol* **2002**; 3:537-545.
65. **Fields AL, Runowicz CD.** Current therapies in ovarian cancer. *Cancer Invest* **2003**; 21:148-156.
66. **Trimble EL, Ungerleider RS, Abrams JA, Kaplan RS, Feigal EG, Smith MA, Carter CL, Friedman MA.** Neoadjuvant therapy in cancer treatment. *Cancer* **1993**; 72:3515-3524.
67. **Schwartz PE.** Neoadjuvant chemotherapy for the management of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2002**; 16:585-596
68. **Bjorge T, Engeland A, Sundfor K, Trope CG.** Prognosis of 2,800 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed during 1975-94 and treated at the Norwegian Radium Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* **1998**; 77:777-781.
69. **Balli S, Fey MF, Hanggi W, Zwahlen D, Berclaz D, Dreher E, Aebi S.** Ovarian cancer an institutional review of patterns of care, health insurance and prognosis. *Eur J Cancer* **2000**; 36:2061-2068.
70. **Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S Cr.** Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* **1993**; 71:606-614.
71. **Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel I, Brun G, Hocke C.** Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* **2000**; 78:21-27.
72. **Friedlander ML, Heldey DW, Swanson C, Russel P.** Prediction of long survivals by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* **1988**; 6:282-290.
73. **Dembo AJ, Davy M, Stenvig A, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K.** Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, **1990**; 75:263.
74. **Sjövall K, Nilsson B, Einhorn N.** Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, **1994**; 4:333.
75. **Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, Pachyn D, Ulm K, Graeff H.** Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients survival for patients with poor prognosis in international federation of gynecology and obstetrics stage IIIc ovarian carcinoma. *Cancer* **2001**; Nov 15;92(10):2585-2591.
76. **Hegazy MA, Hegazy RA, Elshafei MA, Setit MA, Elshamy MR, Eltatoongy M, Halim AA.** Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* **2005**; 10.1186/1477-7819-3-57.
77. **June Y. Hou, Michael G. Kelly, Herbert Yu, Jessica N. McAlpine, Masoud Azodi, Thomas J. Rutherford, Peter E. Schwartz.** Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecologic Oncology* **2007**; 105 211-217.
78. **Kayikcioglu F, Köse MF, Boran N, Caliskan E, Tulunay G.** Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* **2001**; 11:466-470.

79. **Güngör M, Ortaç F, Arvas M, Kösebay D, Sönmezer M, Köse.** The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* **2005**; 97:74-79.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Mustafa KATAR  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 10.12.1977 / Adana  
**Medeni Durumu** : Bekar  
**Adres** : Mahfesiğmaz Mh. Barış Manço Bul Fatih Şen Apt. B  
Blok 7/12 Çukurova / ADANA  
**Telefon** : 0 (505) 929 34 85  
**E. mail** : katarmustafa@gmail.com  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**Varsa Mezuniyet Derecesi** :  
**Görev Yeri** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum  
**Yabancı Dil(ler)** : İngilizce