



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

**MÜKERRER EPİTELİYAL OVER KANSERİ
TEDAVİSİNDE TERSİYER VE KUARTERNER
SİTOREDÜKSİYONUN SAĞKALIMA
ETKİSİ VE MORBİDİTESİ**

**DR. SEDA YÜKSEL ŞİMŞEK
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA 2012



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

**MÜKERRER EPİTELİYAL OVER KANSERİ
TEDAVİSİNDE TERSİYER VE KUARTERNER
SİTOREDÜKSİYONUN SAĞKALIMA
ETKİSİ VE MORBİDİTESİ**

**DR. SEDA YÜKSEL ŞİMŞEK
UZMANLIK TEZİ**

Danışman : PROF. DR. ALİ AYHAN

ANKARA 2012

TEŞEKKÜR

Emeğin, bilimselliğin ve insan sevgisinin mesleğimizin temelini oluşturduğunu bana ve bir çok meslektaşına öğreten, mesleki hayatımdaki gelişimimde büyük emeği olan, uzmanlık tezimin hazırlanması ve yazımında bana yol gösteren Prof Dr. Ali Ayhan' a; asistanlık dönemim boyunca eğitimimde emeği geçen Prof. Dr. Esra Kuşçu; Prof. Dr.Hulusi Bülent Zeyneloğlu, Prof. Dr. Filiz Yanık, Doç. Dr. Göğşen Önalın ve Doç. Dr. Polat Dursun'a; tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Elif Durukan'a; değerli asistan arkadaşlarıma ve meslek hayatım boyunca bana her zaman sonsuz destek olan çok değerli aileme ve eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Seda Yüksel Şimşek

Over kanseri kadın kanserlerinin %3 ünü oluşturmaktadır , 2. en sık ve en ölümcül jinekolojik malignitedir. Primer sitoredüksiyon ve sonrasında verilen platin bazlı kemoterapiler , tüm dünyada kabul edilmiş standart tedavidir. Hastaların %80 ininde bu tedavi ile tam remisyon sağlanabilse de %70-90 hastada hastalığın tekrarlaması beklenmektedir. Rekürren hastalığın tedavisinde kabul edilmiş standart protokol mevcut değildir. Bu çalışma rekürren epitelyal over kanseri tedavisinde ikinci, üçüncü ve dördüncü sitoredüksiyon operasyonlarının sağkalıma etkisini ve bu ve bu cerrahilerin morbiditesini aydınlatmak amacıyla yapılmıştır. Beş yıllık zaman diliminde merkezimizde rekürren epitelyal over kanseri nedeniyle ikinci sitoredüksiyon yapılan 106 hastanın verileri ve tüm tıbbi raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Sağkalım süreleri hesaplanırken Kaplan- Meier metodu ve istatistiksel karşılaştırmalarda log-rank analizi kullanılmıştır. Çalışmanın ortanca takip süresi 40 aydır . Yüz altı hastanın 47'sine 2. rekürrens nedeniyle , 15 'ine 3. rekürrens nedeniyle tekrar sitoredüksiyon cerrahisi yapılmıştır. Primer tedavi sonrasında hastalıksız sağkalımı 6 aydan az olan platin dirençli hastalarda ortalama sağkalım $34,9 \pm 4,3$ ay , platin duyarlı hastalarda $73,5 \pm 5,6$ ay bulunmuştur.(p:0,000). Tersiyer sitoredüksiyon yapılan hasta grubunda platin dirençli vakaların ortalama sağkalımı $44,4 \pm 6,4$ ay , platin duyarlı hastaların ise $78,8 \pm 8,2$ ay bulunmuştur (p:0,121). Üçüncü kez rekürrensi olan ve dördüncü sitoredüksiyon yapılan hasta grubunda platin dirençli hastaların ortalama sağkalımı $50,5 \pm 10,2$ ay , platin duyarlıların ise $63,2 \pm 8,0$ ay bulunmuştur (p:0,987). Sekonder sitoredüksiyon sonrasında ikinci rekürrensi olan ve opere edilen hastalarla , tedaviye çeşitli kemoterapi rejimleri ile devam edilen hastaların ortalama sağkalımları karşılatılmış ve sırasıyla $73,8 \pm 7,3$ ay ve $52,0 \pm 5,6$ ay bulunmuştur (p:0,039). Üçüncü rekürrensi olup bu nedenle dördüncü sitoredüksiyon yapılan hasta grubunun ortalama sağkalımı $63,7 \pm 7,5$ ay iken opere edilmeyen hastaların $62,7 \pm 8,3$ ay olarak hesaplanmıştır .(p:0,616). Yapılan cerrahilerin intraoperatif komplikasyonları sırası ile %8,4, %18,8, %14,8 ve %13,3 dür.(p:0,184). Postoperatif komplikasyonlar ise sırası ile %14,1, %16,9, %25,5, %20 olarak bulunmuştur. Postoperatif dönemde yoğun bakım ihtiyacının ise her cerrahide arttığı ve bu artışın istatistiki anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak sekonder sitoredüksiyon yapılan hasta grubunda platin duyarlılığının sağkalımı etkileyen anlamlı prognostik faktör olduğu görülürken , tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyonda aynı etki izlenememiştir. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranı artan cerrahi sayısı ile artarken bu artış istatistiki anlamlı bulunamamıştır. Postoperatif yoğun bakım ihtiyacının ise artan cerrahş sayısı ile orantılı olarak istatistiki anlamlı biçimde artmaktadır.

Ovarian cancer accounts for %3 of all women malignancies. It is second - leading malignancy of genital tract . But it's mortality rate is higher than other gynecologic malignancies , because to date there is not accepted screening method to detect the cancer at an earlier stage.

Complete remission can be achieved an %80 of patients with the combination of optimal primary cytoreduction and platin based chemotherapies. But despite this initial remission period , %70-90 of patients will develop recurrences. Primary cytoreduction and following platinum based chemotherapies are now accepted standard therapy for epithelial ovarian cancer. But still there is no consensus about whether secondary , tertiary and beyond surgeries for recurrent disease have benefits on survival and which group of patients can have these benefits This study was performed to adress survival benefits of secondary and beyond surgeries for recurrent epithelial ovarian carcinoma and to assess the morbidities associated with these surgical procedures .

One hundred six patients with recurrent epithelial ovarian cancer who had undergone secondary cytoreductive surgery were identified. Fourty seven of 106 patients also undergone tertiary cytoreduction for 2nd relapse and 15 of 47 also undergone quarternary cytoreductive surgery for third relapse of epithelial ovarian cancer. Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method and statistical comparisons were performed using log-rank tests. Median follow up time was 40 months. Five year survival of cohort was %43,4. Platinum resistant patients' mean survival was $34,9 \pm 4,3$ months compared to $73,5 \pm 5,6$ months for platinum sensitive patients at secondary setting ($p:0,000$). For tertiary cytoreduction group platinum resistant patients' mean survival was $44,4 \pm 6,4$ months compared to $78,8 \pm 8,2$ months of platinum sensitive patients ($p:0,121$). For quarternary setting mean survival of platinum resistant patients was $50,5 \pm 10,2$ months compared to $63,2 \pm 8,0$ months of platinum sensitive patients ($p:0,987$) . Patients mean survival who experienced 2nd relaps and operated for third time with the aim of cytoreduction was $73,8 \pm 7,3$ months compared to $52,0 \pm 5,6$ months of second relapse positive but not operated group ($p:0,039$). For third relapse mean survival of operated group was $63,7 \pm 7,5$ months , and $62,7 \pm 8,3$ months for not operated group ($p:0,616$) . Intraoperative complication rates were %8,4, %18,8, %14,8 and %13,3 respectively for primary , secondary , tertiary and quarternary cytoreductions ($p:0,184$) . Postoperative complication rates were %14,1, %16,9, %25,5, %20 respectively for primary, secondary , tertiary and quarternary cytoreductions ($p:0,390$) . ICU need was significantly increasing w,th subsequent surgeries ; %5,7, %5,7 ,% 23,4 and %33,3 respectively ($p:<0,0001$).

As a conclusion platinum sensitivity is a significant prognostic factor on survival of patients who had undergone secondary cytoreduction. Tertiary cytoreduction is a reasonable option for patients who experienced 2nd relapse and positive survival benefit is shown in this cohort. Quarternary cytoreduction has little effect on survival of patients who had third relapse. Platinum sensitive patients had higher survival rates in tertiary and quarternary group but this effect was statistically insignificant for this cohort. Intraoperative and postoperative complication rates seem to be increasing with subsequent surgeries but again this difference was not important statistically for this cohort. ICU need is significantly higher for subsequent surgeries.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
GRAFİKLER DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Over Kanseri Epidemiyoloji.....	2
2.2. Over Kanseri Risk Faktörleri.....	2
2.3. Over Kanseri Patogenezi	4
2.4. Over Kanseri Tarama Yöntemleri ve Klinik.....	6
2.5. Primer Over Kanseri Tedavisi	8
2.6. Rekürren Over Kanseri Cerrahinin Yeri.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. İstatiksel Analiz	16
4. BULGULAR VE SONUÇLAR	17
4.1. Genel Özellikler.....	17
5. TARTIŞMA	36
KAYNAKLAR	47

TABLÖLAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Tümör Histolojik Tip.....	17
Tablo 2. Hastalığın Evresi	18
Tablo 3. Primer Cerrahide Yapılan Operasyonlar	19
Tablo 4. Primer Cerrahide İntraoperatif Komplikasyonlar.....	19
Tablo 5. Primer Cerrahi Postoperatif Komplikasyonlar	20
Tablo 6. Hastaliksız Dönem (DFI)	21
Tablo 7. Sekonder Cerrahide Rekürren Kitle Alanları	22
Tablo 8. Sekonder Sitoredüksiyona Eklenen Operasyonlar	23
Tablo 9. Sekonder Sitoredüksiyon İntraoperatif Komplikasyonlar	23
Tablo 10. Sekonder Sitoredüksiyon Postoperatif Komplikasyonlar.....	24
Tablo 11. Tersiyer Sitoredüksiyona Eklenen Operasyonlar	25
Tablo 12. Tersiyer Sitoredüksiyon İntraoperatif Komplikasyonlar	25
Tablo 13. Tersiyer Sitoredüksiyon Postoperatif Komplikasyonlar.....	26
Tablo 14. Kuartern Operasyonlar	26
Tablo 15. Kuartern Sitoredüksiyon İntraoperatif Komplikasyonlar.....	27
Tablo 16. Kuartern Sitoredüksiyon Postoperatif Komplikasyonlar.....	27
Tablo 17. Yıllara Göre Sağkalım.....	27
Tablo 18. Hastaliksız Döneme Göre Sağkalım.....	28
Tablo 19. Hastaliksız Döneme Göre Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılma Yüzdeleri	28
Tablo 20. Hastaliksız Döneme Göre Kuartern Sitoredüksiyon Yapılma Yüzdeleri	29
Tablo 21. Operasyonlara Göre İntraoperatif Komplikasyonlar	34
Tablo 22. Operasyonlara Göre Postoperatif Komplikasyonlar.....	34
Tablo 23. Operasyonlara Göre Postoperatif Yoğun Bakım İhtiyacı.....	35
Tablo 24. Evrelerine Göre Komplikasyonlar.....	45

GRAFİKLER

Sayfa No

Grafik 1. İkinci Rekürrensi Olan Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Sağkalım Süreleri	30
Grafik 2. Tersiyer Sitoredüksiyon Grubun Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri	31
Grafik 3. Üçüncü Rekürrensi Olan, Kuarterner Sitoredüksiyon Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Sağkalım Süresi	32
Grafik 4. Kuarterner Sitoredüksiyon Grubunun Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri	33
Grafik 5. İkinci Rekürrensi Olan Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Sağkalım Süreleri	40
Grafik 6. Üçüncü Rekürrensi Olan, Kuarterner Sitoredüksiyon Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Sağkalım Süresi	41
Grafik 7. Tersiyer Sitoredüksiyon Grubun Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri	42
Grafik 8. Kuarterner Sitoredüksiyon Grubunun Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında 2. sıklıkta izlenen ancak ileri evrede tanı alabilen ve jinekoloji kanserler arasında mortalitesi en yüksek olan kanser tipidir. Hastaların %60-70 i ileri evrede tanı alabilmektedir. Over kanserinin kendine özgü semptomları olmaması, henüz kabul edilmiş standart bir tarama yönteminin olmaması nedeniyle ileri evrede tanı aldığı düşünülebilir. Uzun süredir uygulanmakta ve kabul görmekte olan primer sitoredüksiyon ve adjuvan platin bazlı kemoterapi rejimlerinin verilmesi primer over kanseri tedavisindeki konvansiyonel yaklaşımdır. Sözü edilen cerrahi ve kemoterapi protokolleri ile %80-90 hastada remisyon dönemi elde edilebilse de %70-90 civarında hastanın rekürrens ile tekrar karşılaşacağı tahmin edilmektedir. Hastalığın mevcut tekrarlama eğilimi; bu durumlarda uygulanması en yararlı olabilecek tedavi modalitelerinin ve bu tedavi modalitelerinin morbidite ve mortalite etkilerinin değerlendirileceği çalışmaları gerekli kılmaktadır.

Teorik olarak primer over kanseri tedavisinde uygulanan ve geride tümöral doku bırakılmamasının hedeflendiği optimal primer sitoredüksiyonun sağkalıma ve hastanın mevcut durumuna katkısı düşünüldüğünde; rekürren hastalık durumunda da cerrahinin faydalı olabileceği kabul edilebilir. Literatürde bir çok otör tarafından rekürren over kanserinde uygulanan sekonder tersiyer hatta kuarterner cerrahilerin sağkalıma etkisi; bu prosedürlerin hangi hasta gruplarında en yüksek faydayı sağlayacağı ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur. Yapılan bu çalışmalarda cerrahinin seçilmiş hasta gruplarında sağkalıma pozitif etki sağlayacağı yönünde görüşler bildirilmiştir. Ancak rekürren over kanseri vakalarında yapılan sekonder tersiyer ve kuarterner sitoredüktif cerrahilerin morbiditesi, mortalitesi detaylı olarak incelenememiştir.

Over kanserinin tekrarlama eğilimi oldukça yüksek bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, rekürrens durumunda tercih edilmesi gereken tedavilerin ve bu tedavilerin hastanın sağkalımına etkisinin, hastaya getireceği morbidite ve mortalitenin bilinmesinin önemi anlaşılmaktadır. Mevcut çalışma da rekürren over kanseri tanısı almış olan hastaların sekonder tersiyer, kuarterner sitoredüktif cerrahilerden sağkalım açısından fayda görüp görmeyeceği ve yapılan bu cerrahilerin hastaya getireceği morbiditenin neler olabileceğine ışık tutması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Kanseri Epidemiyoloji

Amerika Kanseri Topluluğu (ACS) nin 2011 yılı için açıkladığı verilere göre her iki cinsiyet için kansere bağlı ölümler, kardiovasküler hastalıklar-myokardial enfarktten sonra 2. sırada yer almaktadır. İkibinonbir yılında 774,370 yeni kadın kanser vakası beklenmekte ve bu vakaların tahminen 21,990 ının (%3) over kanseri olacağı tahmin edilmektedir. Kadınlarda yaşam boyu over kanserine yakalanma riskinin 1/72 olduğu belirtilmektedir. Kadın genital organ maligniteleri arasında 46,470 vaka ile uterin korpus malign neoplazmı birinci sırada ; over karsinomu 21,990 yeni vaka ile ikinci sırada yer almaktadır; serviks kanseri ise 12,710 yeni vaka ile 3. sıradadır.Kansere bağlı kadın ölümleri açısından bakıldığında over kanseri nedeniyle 15,460 ölüm (%6), uterin korpus malignitelerine bağlı 8120 ölüm (%3), invaziv serviks kanserine bağlı 4290 ölüm beklenmektedir. Görüldüğü üzere epitelyal over kanseri kadın genital trakt maligniteleri arasında sıklık açısından ikinci sırada, mortalite açısından ise birinci sırada yer almaktadır. Over kanserinin 5 yıllık sağkalımı 1975-1977 arasında %37 iken; 1984-1986 arasında %40 a; a1999-2006 arasında %45 e yükselmiştir (1).

İnvaziv epitelyal over kanserinin zirve yaşı 56-60 yaş arasındır (2). Postmenapozal dönemde görülen over neoplazmların yaklaşık %30-60 ı malign karakterde iken, premenapozal dönemde görülen over neoplazmların %5-18 i malign karakterde izlenmektedir. Yirmi yaş öncesinde görülen over tümörlerinin 2/3 ünü germ hücreli tümörler oluşturmakta iken epitelyal over karsinomlarının yalnızca %1 i 20 yaş öncesi dönemde görülmektedir (3). Over kanserinde 20 yaştan 80 yaşa kadar, yaşa özel insidans, artma; 80 yaş sonrasında ise azalma eğilimdedir (4).

2.2. Over Kanseri Risk Faktörleri

Teorik olarak her ovulasyonda over yüzey epitelinin bütünlüğünün bozulacağı ve tekrar yapılanacağı varsayılabilir. Her ovülatuar siklusta oluşan bu inflamasyon ve tamir süreci oksidatif strese ve serbest oksijen radikali oluşumuna yol açmakta ve DNA hasarına neden olmaktadır , sonuç olarak spontan genetik mutasyon oluşma riskini arttırmaktadır. Bu nedenle mekanizması nasıl olursa olsun (gebelik ya da orak

kontraseptif kullanımı) ovülatuar siklusları kesintiye uğratan durumlar over kanseri gelişim riskini azaltmaktadır (5). 5 yıl ve üzerinde kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı over kanseri relatif riskini 0.5 e düşürmektedir ve over kanseri riskini azaltmada yeri kanıtlanmış tek kemopreventif yöntemdir ve bu nedenle önerilmelidir (6).

İnfertilite ve düşük-paritenin over kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir (pooled analysis of three european case control studies of ovarian cancer Negri 1991)(7): Yüksek parite ve en az bir çocuk sahibi olmak over kanseri açısından koruyucu bir faktördür, ve bir çocuk doğurmanın risk düşürme oranı 0.3-0.4 tür. Erken menarş ve geç menapozun ise over kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir (8). Ovülasyon indüksiyonu amacı ile yardımcı üreme tedavileri sırasında kullanılan ilaçların over kanseri riski üzerine etkisini net olarak ortaya koyabilmiş veri henüz yoktur(5).

Artmış vücut kitle endeksi ve obezitenin over kanseri riskini; özellikle 60 yaş öncesinde gelişen endometrioid tip over kanseri riskini arttırdığını destekleyen veriler mevcuttur. Vücut kitle endeksi yüksek olan ve çocukluk, adolesan dönemde obezitesi olan kadınların, olmayanlara göre over kanserine yakalanma relatif riski 1.56 civarındadır.(height bodymass index ovarian cancer Engeland 2003)(9). Epitelyal over kanserinin coğrafik dağılımı da farklılıklar göstermektedir. Batı ülkelerinde (USA, UK) epitelyal over kanseri görülme sıklığı Japonyaya göre 3-7 kat fazladır. Asyada ise batı ülkelerine göre germ hücreli tümörlerin görülme sıklığında fazlalık söz konusudur. Epitelyal over kanserleri beyaz ırkta siyahi ırka göre 1.5 kat fazla izlenmektedir (5).

Çoğu epitelyal over kanseri vakası sporadik iken % 10-14 civarında hastada kalıtsal over kanseri izlenmektedir. Kalıtsal over kanserlerinin büyük bir bölümünden 17. kromozomda yer alan BRCA1 ve 13. kromozomda yer alan BRCA2 genlerindeki mutasyon sorumlu tutulmaktadır. Kalıtsal over kanserlerinin görülme yaşı sporadik kanserlere göre 10 yıl daha erkendir. (Prevalance and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer Whittemore Berek 67)(10). BRCA 1 gen mutasyonu olan ve aile hikayesi yüksek riskli olan hastalarda yaşam boyu over kanseri riski % 28 ile % 44 arasında bildirilmiştir. BRCA 2 gen mutasyonu olanlarda ise bu riskin % 27 civarında olduğu belirtilmiştir (10-11).

2.3. Over Kanseri Patogenezi

Uzun süre epitelyal over kanserinin daha az diferansiye olabilmış over yüzey epiteliinden köken aldığı ve daha sonra bu hücrelerin malign transformasyona uğrayarak, histolojik alt tiplere (sahip oldukları moleküler mutasyonlara bağlı olarak) farklılaştığı düşünülmüştür. Bu hipotezi destekleyen bulgunun ise rat over yüzey epitellerinin kültür ortamında büyüüp, spontan malign transformasyon ile tümöral hücrelere dönüşebilmesi olarak gösterilmiştir. HOXA9, HOXA10,HOXA11 gen ekspresyonuna göre bu tümöral hücrelerin sırası ile seröz; endometrioid; müsinöz alt histolojik tiplere köken oluşturduğu gösterilmiştir(12). Bu veriden yola çıkarak epitelyal over kanserinin, over inklüzyon kistlerini çevreleyen over epiteliinden köken aldığı düşünülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise bu hipotezin karşısı bir görüş öne sürülmüştür. Ailesinde over kanseri hikayesi bulunmayan, postmenapozal dönemde 48.230 kadın incelenmiş ve çalışmanın ilk yılında yapılan pelvik USG de 1234 (%2.6) kadında over inklüzyon kisti olduğu gösterilmiş . İlk yılda pelvik usg si normal olan 22.914 kadında takip eden yıllarda yapılan pelvik usg da inklüzyon kisti geliştiği görülmüş (2-3%/yıl). Toplam 6 yıllık takip süreci sonrasında inklüzyon kisti olan kadınlarda, olmayanlara göre artmış over kanser gelişim riski saptanmamış (13). İkibinonbir yılında Piek ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada ise epitelyal over kanserinin tubal epitelyumdan orijin aldığı öne sürülmüştür (14). Yüksek dereceli seröz over karsinomlarının çoğunun distal fallop tüpünde izlenen seröz tubal intraepitelyal karsinomdan (STIC) kaynaklandığı hipotezi, BRCA gen mutasyonu olan ve bu nedenle profilaktik salpingooferektomi yapılan hastaların fallop tüplerinin patolojik incelenmesi sonucu büyük oranda hastada fallop tüpünün invaziv ya da intraepitelyal karsinomuna rastlanmış olması ile desteklenmiştir. Lezyonların %57 si ila %100 ünün fimbriyal uçta yer aldığı bildirilmiştir (15). Sporadik yüksek dereceli seröz over karsinomu, fallop tüpü karsinomu ve peritoneal karsinomu olan hastaların tubalarında SEE-FIM (Sectioning and extensively examining the fimbriated end) tekniği kullanılarak yapılan incelemeler sonucunda %45-60 oranında STIC izlenmiştir (16-17).

Yakın zamana kadar seröz over karsinomları; iyi, orta ve az diferansiye olarak ayrılmakta, iyi diferansiye formdan, az diferansiye forma ilerlediği düşünülmekte ve tek bir hastalık spektrumunda değerlendirilmekteydi. İkibindörtte Shih ve Kurman tarafından seröz borderline over tümörleri 2 alt grupta sınıflandırıldı birincisi; daha benign davranan atipik proliferatif seröz tümörler (APST), ikicisi ise düşük gradeli tümörler gibi davranan mikropapiller seröz karsinom (MPSC) ya da non invaziv seröz karsinom. MPSC nin yani non invaziv seröz karsinomun ise düşük dereceli invaziv seröz karsinom ile ilgili olabileceği hatta MPSC nin düşük gradeli seröz karsinomun prekürsörü olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Noninvaziv mikropapiller seröz tümörlerin düşük dereceli seröz karsinomların prekürsörü olduğunu düşündüren neden ise bu lezyonların aynı genetik mutasyonlara sahip olmaları olarak belirtilmiştir. KRAS, BRAF, ERBB2, PIK3CA mutasyonlarının düşük dereceli seröz over karsinomlar, atipik proliferatif seröz tümörler, noninvaziv mikropapiller seröz tümörlerin yaklaşık 2/3 ünde mevcut olduğu ortaya konmuştur (18). Bu gelişmeleri takiben yapılan moleküler ve genetik çalışmalar sonucunda, epitelyal over karsinomlarının patolojik sınıflamasında dualistik model öne sürülmüştür (19).

Shih ve Kurman tarafından over yüzey epitel tümörleri için ortaya konulan dualistik modele göre, epitelyal over tümörleri tip 1 ve 2 olarak ayrılmaktadır. Dualistik modele göre tip 1 tümörler prekürsör lezyonları daha net tanımlanmış; progresyon ve invazyonu basamak basamak gelişen tümörlerdir. Tipik olarak benign kistik formdan intermediate, borderline ve invaziv karsinoma sırasıyla geçiş söz konusudur. Tip 1 tümörler başlangıçta overe sınırlı, daha yavaş ilerleme eğiliminde olan ve tip 2 tümörlerde rastlanmayan bir takım ortak genetik mutasyonlara sahip ve genetik olarak stabil tümörlerdir. Tip 1 tümörler düşük dereceli seröz karsinom; düşük dereceli endometrioid karsinom; düşük dereceli berrak hücreli karsinom; düşük dereceli müsinöz karsinom; düşük dereceli brenner tümörlerinden oluşmaktadır. Bunların arasında en çok çalışılan ve hakkında en çok bilgi birikimine sahip olunan tümör düşük dereceli seröz karsinomdur. Düşük dereceli seröz karsinomlar (seröz kistadenom, atipik proliferatif (borderline) seröz tümör) morfolojik ve immünohistokimyasal açıdan tuba epitelyumuna yakın benzerlik göstermektedir. Dualistik modele göre papiller tubal hiperplazinin , atipik proliferatif

seröz tümörlerin, noninvaziv implantların ve endosalpingosisin prekürsörü olduğuna inanılmaktadır. Papiller tubal hiperplazi multiple küçük papiller yapılardan ve psammom cisimciklerinden oluşmakta; tubal mukozadan orijin almakta ve tuba lümenine düşmektedir. Over üzerindeki ve peritoneal yüzeylerdeki küçük papiller implantları oluşturmaktadır. Normal tubal epitelin aynı şekilde tubal lümene dökülerek ve over yüzeyine ulaşarak kortikal kistleri oluşturması da bu çerçevede değerlendirilmektedir .

Over kanseri patogenezinde öne sürülen dualistik model çerçevesinde tip 2 tümörlere bakıldığında, tip 1 tümörlere göre daha agresif seyreden, yüksek dereceli ve TP53 mutasyonu ile karakterize bir grup tümörden oluşmaktadır. Tip 2 tümör grubu yüksek dereceli seröz karsinom, karsinosarkom ve andiferansiye sarkomdan oluşmaktadır. Epitelyal over tümörlerin çoğunluğunu yüksek dereceli seröz karsinomlar oluşturmaktadır. Tüm epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %75 inden ve over tümörüne bağlı ölümlerin %90 ından sorumludur. Klinik olarak ani başlangıçlı hızlı seyirli ve agresif cerrahi ve kemoterapiye rağmen kısa sağkalıma sahiptir. Tip 1 tümörlerin aksine tip 2 tümör grubunda yapılan çalışmalara rağmen net olarak prekürsör bir lezyon tanımlanamamıştır.

2.4. Over Kanserinde Tarama Yöntemleri ve Klinik

Epitelyal over karsinomlarının çoğunu yüksek dereceli seröz karsinomlar oluşturmaktadır ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de epitelyal over karsinomlarına %60-70 oranında ileri evrede tanı konulabilmektedir. Klinik olarak spesifik bir semptomu yoktur; ancak hastalığın pelvis ve üst abdomene yayılımı sonucu pelvik ağrı, şişkinlik hissi, erken doyma, distansiyon, abdominal çevrede artış, plevral efüzyon mevcut ise solunum güçlüğü, tümörün torsiyon ya da rüptüre bağlı akut gelişen pelvik ağrı gibi non spesifik semptomlar izlenebilmektedir.

Erken teşhis ve tedavi için genel popülasyon üzerinde uygulanabilecek herhangi bir tarama programı bugüne kadar oluşmamıştır. Bununla beraber genetik predispozisyonun olduğu bilinen alt gruba over kanseri için tarama yapılabilmektedir. Günümüzde over karsinomu için uygulanmakta olan tarama testleri; bimanuel pelvik muayene, CA 125 bakılması ve transvajinal ultrason (TVUSG) yapılmasıdır. Ancak bu yöntemlerin hiçbirisi tarama testi olarak

kullanılabilecek yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Epitelyal over kanserlerinin %80 inde CA 125 yüksek bulunmakla beraber, overe sınırlı tümörü olan hastaların yalnızca %50 sinde yüksek bulunmaktadır. Aynı zamanda CA 125 seviyesi overin benign patolojilerinde, hatta tamamen sağlıklı kadınlarda da yüksek bulunabilmektedir, bu da testin spesifitesini sınırlamaktadır (20). TV-USG nin ise pahalı olmasının yanı sıra sensitivite ve spesifitesi düşük olması dezavantajlarıdır. Over kanseri açısından yüksek riskli 4526 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 6 aylık aralıklarla yapılan TV USG sonucunda 49 cerrahi prosedür gerçekleştirilmiş. Kırkdokuz cerrahi operasyonun sonucunda 37 si benign tümör olarak sonuçlanırken 12 hastada jinekolojik malignite saptanmış. Saptanan malignitelerin over, tuba ve peritoneal karsinom olduğu belirtilirken bu hastaların hepsinin evre 3 te teşhis edildiği bildirilmiş. Sonuç olarak yüksek riskli hastalarda erken evre over karsinomunun teşhisinde TVUSG nin sınırlı yeri olduğu belirtilmiş (21).

Yakın zamanda İngiltere'de over kanseri tarama programı üzerine yapılan bir çalışmada (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) 200.000 postmenapozal kadın kontrol, CA125 ve TVUSG (multimodel tarama), yalnızca TVUSG gruplarına randomize edilmiş. Kontroller yıllık olarak gerçekleştirilmiş. Multimodel tarama programında yer alan 50.078 kadından 97 (%2) si , TVUSG grubundaki 48.230 kadından 845 (%1.8) i tarama sonucunda cerrahiye yönlendirilmiş. Multimodel tarama grubundaki kadınların 42 sinde over veya tuba karsinomu teşhis edilirken, TVUSG grubundaki kadınların 45 inde kanser teşhisi konulmuş. Teşhis edilen 58 invaziv over karsinom hastasının 28 i erken evrede iken bunların 16 sinin multimodel tarama grubunda, 12 sinin ise TVUSG grubunda yer almakta olduğu belirtilmiş. Evre dağılımı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiş. Multimodel tarama yönteminin sensitivitesi %89.4 spesifitesi %99.8 olarak bildirilirken aynı değerler TVUSG için sırasıyla %84.9 ve %98.2 olarak bildirilmiş (22).

Bugüne kadar tarama programlarının over kanserinde mortaliteyi azalttığı yönünde yeterli veri bulunmamasına rağmen yüksek riskli hasta grubuna yıllık pelvik muayene, CA125 ve TVUSG önerilmektedir (20).

2.5. Primer Over Kanseri Tedavisi

Epitelyal over kanseri tedavisinde primer sitoredüksiyon ve ardından platin bazlı kemoterapi verilmesi standart tedavinin temelini oluşturmaktadır. Optimal primer sitoredüksiyonun epitelyal over karsinomu tedavisindeki yeri ilk olarak 1934 te Meighs tarafından ortaya konulmuştur. 1975 te Griffiths sitoredüksiyon sonrası rezidüel tümör boyutu ve sağkalım arasında ters orantı olduğunu ortaya koymuştur ve sonrasında da yapılan bir çok çalışmada aynı sonuç elde edilmiştir (Hacker ve ark.,1983; Vogl ve ark., 1983; Delgado ve ark. 1984; Conte ve ark. 1985; Louie ve ark. 1986; Neijt ve ark. 1987; Hainsworth ve ark. 1988; Sutton ve ark. 1989).

Optimal sitoredüksiyon ile amaçlanan; toplam tümör yükünü azaltmak, tümörün ve asitin yol açtığı rahatsızlığı gidermek; tümör yükünün azalmasıyla kalan tümöral dokularda büyüme fraksiyonunun azalması, zayıf perfüze olan dolayısıyla kemoterapinin etki edemeyeceği anoksik hücrelerde azalma böylece verilecek kemoterapiye duyarlılığın artırılması; sitoredüksiyon sonrası kalan daha az tümöral hücrede daha az genetik mutasyon riski olması ve böylece kemoterapiye direnç gelişme riskinin azalması; rezidüel tümörün azalması ile daha az siklus kemoterapiye ihtiyaç duyulacak olması; immunkompetansın artışı olarak sıralanabilir (23) .

Optimal sitoredüksiyonda görülebilen tüm tümör odakların çıkarılması, eğer mümkünse tüm metastatik odakların çıkarılması ve rezidü tümör bırakılmaması esastır. Bunun yanında üst abdominal cerrahi ve VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery) da optimal primer sitoredüksiyon kapsamına girmektedir. Optimal sitoredüksiyonun yapılabilirliği büyük oranda cerrahın ve operasyonun yapıldığı merkezin bu konudaki tecrübesine de bağlıdır. Aynı merkez içerisinde zamana ve tecrübeye bağlı olarak da optimal sitoredüksiyon başarı oranı değişkenlik gösterebilmektedir. Ülkemizde ileri evre over kanserlerinde optimal sitoredüksiyon yapılma oranının %65 civarında olduğu tahmin edilmektedir (6)

Primer over kanserinde sitoredüksiyonda ileri evre olduğu tespit edilen ve cerrahi sonrası geniş rezidü tümörü kalan (2 cm.den büyük bir veya üzerinde) hastalarda 10 yıl içerisinde rekürrens geliştirme riski %80 civarında iken, tanı anında ileri evre (evre 3-4) olan ve sitoredüksiyon sonrası 2 cm. üzerinde rezidüel tümörü kalmayan hastalarda bu oranın %60 olacağı belirtilmiştir. Tanı anında sınırlı hastalığı olan (evre 1-2) hastalarda ise yüksek riskli grupta rekürrens riskinin 10 yılda %20-

25, düşük riskli grupta ise %10 olacağı belirtilmiştir. Bu dört grubun hepsine genel bakıldığında ise rekürrensin %60 - 65 olduğu ve bu oranda hastanın tekrar tedaviye ihtiyacı olacağı belirtilmiştir (24).

Sonuç olarak optimal sitoredüksiyon ve sonrasında verilen platin bazlı kemoterapi ile %80-90 oranında remisyon elde edilebilmesine rağmen bu hastaların %70-90 ında rekürrens izlenmektedir (25). Rekürren vakalarda cerrahi ya da kemoterapi ile hastalıksız dönemler elde edilmesine rağmen birden fazla rekürrensler yine karşımıza çıkmaktadır. Özetle over kanseri rekürrens ve remisyon periyodlarının birbirini takip ettiği kronik bir hastalık olarak düşünülmelidir.

Over kanseri tanısını yeni almış olan hastalarda hastalığın evre ve yaygınlığına bakılmaksızın esas amaç; tedavi ile sağkalımı uzatmak hatta çok küçük bir hasta grubunda başarılabile de kür sağlanmasıdır. Rekürren over kanseri vakalarında ise kür şansı çok daha azdır. Bu noktada hasta ve klinisyen de tedavinin amacının primer tedaviden farklı olduğunu ve hastalığın kronik olduğunu bilmelidir. Bununla beraber rekürren vakalarda uygulanacak tedavi de bir çok önemli amaca hizmet etmektedir bunların başında primer sitoredüksiyonda olduğu gibi sağkalımı uzatmak, hastalıksız dönemi uzatma ve yaşam kalitesinin artırılması gelmektedir (24).

2.6. Rekürren Over Kanserinde Cerrahinin Yeri

Rekürren epitelyal over kanseri hastalarında tedavi seçenekleri; kemoterapi, rekürren kitleleri çıkarmaya yönelik sitoredüktif cerahi, mevcut barsak obstrüksiyonları için yapılan cerrahiler ve izole lezyonların tedavisinde verilen radyoterapi olarak sıralanabilir. Rekürren over kanseri tedavisinde cerrahinin yeri halen tartışmalı bir konudur ve hasta seçimi, tedavi modalitesi seçiminde henüz bir konsensus oluşamamıştır. Optimal primer sitoredüksiyonun sağkalıma pozitif etkisi düşünüldüğünde rekürren vakalarda da cerrahi tedaviye yer verilmesi teorik olarak uygun görülebilir. Rekürren vakalarda yapılan sekonder ve tersiyer sitoredüksiyonda amaçlanan primer sitoredüksiyonda olduğu gibi tümöral dokunun tamamının çıkarılması ve rezidü tümör boyutunun 1 cm. den daha az olmasıdır. Son 20 yıl içerisinde yapılan bazı çalışmalarda rekürren vakaların bir kısmında yapılan sekonder sitoredüksiyonun sağkalıma pozitif katkı sağlayacağı sonucuna ulaşılmıştır (Ja"nicke

ve ark, 1992; Eisenkop ve ark, 1995,2000; Vaccarello ve ark, 1995; Cormio ve ark, 1999; Zang ve ark, 2000,2004; Munkarah ve ark, 2001; Scarabelli ve ark, 2001; Tay ve ark., 2002). Yine bir çok çalışmada sekonder sitoredüksiyondan en çok fayda görecektir hasta grubunu belirlemek amacıyla; hastalıksız sağkalım, hastanın performans durumu, rekürren kitlelerin sayısı ve yerleşimi, asit varlığı, cerrahi ekibin tecrübesi gibi faktörler incelenmiştir.

Zang ve ark.'ın ileri evre over kanseri hastalarında sekonder sitoredüksiyonun sağkalıma etkisini incelediği çalışmada, optimal sekonder sitoredüksiyon yapılabilen ve yapılamayan hastalar arasında survival açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuş ($p:0.0000$) ve optimal sitoredüksiyon yapılabilen hastalarda ortalama sağkalım 20 ay iken; yapılamayan hastalarda 8 ay olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra 12 aydan kısa hastalıksız dönem olmasının ($p:0,0078$) sekonder sitoredüksiyon sonrası 1 cm üzerinde rezidüel tümör kalmasının ($p:0.0023$), refraktör asit bulunmasının ($p : 0.0001$) sağkalım ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (26).

Onda ve ark. ın hangi hasta grubunda sekonder sitoredüksiyonun en fazla katkı sağlayacağını aydınlatmak amacıyla yaptığı bir çalışmada 44 rekürren vaka çalışmaya dahil edilmiş, bu hastaların %59 unda sekonder sitoredüksiyonda görülebilen tüm tümörler eksize edilebilmiş. Sekonder sitoredüksiyon ile komplet ve inkomplet rezeksiyon yapılabilen iki grup arasında sağkalım açısından istatistiki anlamlı fark bulunmuş ($p : 0.0019$). Sekonder sitoredüksiyon öncesi bakılan değişkenlerden ise hastalıksız dönemin 12 aydan uzun olması , karaciğer metastazının olmaması, tek alanda rekürren tümör varlığı ve tümör boyutunun 6 cm den küçük olmasının daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiş ($p: <0.0001$). Bu 4 kriteri karşılayan rekürren vakalarda inkomplet sitoredüksiyon yapılmış dahi olsa, sağkalımın daha uzun olduğu sonucuna ulaşılmış (23).

Chi ve ark. ın platin duyarlı rekürren over kanseri vakaları üzerinde yaptığı çalışmada ise bu hasta grubunda sağkalım açısından prognostik faktörlerin belirlenmesi ve sekonder sitoredüksiyondan hangi hasta grubunun en çok fayda sağlayabileceği ortaya konulmaya çalışılmış. Sekonder sitoredüksiyon öncesi 6-12 ay arası hastalıksız dönemi olan grupta ortalama sağkalım 30 ay; 13-30 ay arasında hastalıksız dönemi olan hastalarda 39 ay; ve 30 ay üzerinde hastalıksız dönemi olan

grupta ise ortalama sağkalım 51 ay olarak bulunmuş ($p:0.005$). Tek alanda rekürren tümörü olan ve sekonder sitoredüksiyon yapılanlarda ortalama sağkalım 60 ay iken; birden çok alanda rekürren kitlesi olanlarda 42 ay; karsinomatozisi olanlarda 28 ay olarak bulunmuş ($p: <0.001$). Sekonder sitoredüksiyon sonrası 0.5 cm den küçük tümörü kalanlarda ortalama sağkalım 56 ay; 0.5 cm üzerinde rezidüel tümörü olanlarda ise ortalama sağkalım 27 ay olarak bulunmuş ($p:0.001$).Sonuç olarak sekonder sitoredüksiyon sonrası 0.5 cm den az tümör kalmış olmasının sağkalıma belirgin katkı sağlayacağı sonucu çıkarılmış. Hastalısız dönem ve rekürren kitlenin bir ya da birden fazla alanda olmasının hasta seçimi açısından prognostik faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.(27)

Ayhan ve ark.ın sekonder sitoredüksiyonun rekürren over kanserindeki rolü adlı çalışmada, sekonder sitoredüksiyon sonrası rezidüel tümör varlığının sağkalım açısından önemli olduğu sonucuna ulaşmış. Optimal sekonder sitoredüksiyon yapılabilenlerde ortalama sağkalım 28 ay iken suboptimal cerrahi yapılan hastalarda 18 ay bulunmuş ($p:0.004$). Primer sitoredüksiyon sonucunun da sekonder sitoredüksiyon sonrası sağkalıma etkisi olduğu belirtilmiş, optimal primer sitoredüksiyon yapılanlarda sekonder sitoredüksiyon sonrası survival 30 ay iken suboptimal primer cerrahi sonrası 18 ay olarak belirtilmiş ($p:0.01$). Hastalısız dönemi 12 aydan kısa olan hastalarda sağkalım 18 ay; 12 aydan uzun hastalısız dönemi olanlarda ise sağkalım 39 ay olarak bulunmuş ($p:0.01$). Sekonder sitoredüksiyon öncesi kemoterapi verilen ve verilmeyen hastalar arasında ise survival açısından anlamlı fark bulunamamış (kemoterapi alanlarda : 26 ay, almayanlarda ise 25 ay). Rekürrens yerleri açısından bakıldığında ise tek yada 2,3,4 anatomik alanda rekürrensi olan hastalarda sekonder sitoredüksiyon sonrası survival açısından istatistiki anlamlı fark bulunmamış (sırasıyla 58;28;28;18 ay $p:0.54$). Rekürrensin tespitinden cerrahiye kadar olan zaman dilimine bakıldığında 180 günden uzun ve 180 günden kısa olmasının arasında anlamlı fark tespit edilmemiş ($p:0.19$). Aynı şekilde rekürren kitlenin boyutunun da 10 cm den küçük ya da 10 cm den büyük olmasının sağkalım açısından istatistiki anlamlı fark yaratmadığı belirtilmiş ($P:0.89$) (28).

Bristow ve ark. ın rekürren over kanseri hastalarında sitoredüktif cerrahinin yeri ile ilgili metanalizinde, rekürrens nedeni ile cerrahi yapılan hastalarda sağkalıma pozitif katkı sağlayan istatistiki olarak anlamlı tek değişkenin komplet sitoredüksiyon yapılıp yapılamaması olduğu sonucuna ulaşılmış (p:0.019) (29).

Jeong-Yeol ve ark. ın platin duyarlı rekürren over kanseri tedavisinde sitoredüksiyonun yeri üzerine yaptığı çalışmasında; primer tedavi sonrası hastalıksız dönemi 24 aydan fazla olan ve sekonder sitoredüksiyon sonrası 1 cm den küçük rezidüel tümörü kalan hastalarda sağkalıma katkının en yüksek olacağı sonucu çıkarılmış. Aynı çalışmada platin duyarlı rekürren hastalarda yapılan sekonder sitoredüksiyon ve primer sitoredüksiyon arasında morbidite ve mortalite açısından önemli bir fark bulunamadığı belirtilmiş (30).

Leitao ve ark.'ın rekürren over kanseri hastalarında tersiyer sitoredüksiyonun yerini incelediği ve toplam 26 hasta üzerinde yaptığı çalışmasında; tersiyer sitoredüksiyon öncesi tedavisiz dönemi (treatment free interval) 12 aydan kısa olan hastalarda hastalığa özel sağkalımın (disease spesific survival) 15 ay; tedavisiz dönemi (TFI) 12 ay üzerinde olduğu hastalarda hastalığa özel sağkalımın (DSS) 60.4 ay olarak bulunduğu belirtilmiş (p: 0.002). Tersiyer sitoredüksiyon sonrası 0.5 cm den küçük rezidüel tümörü olanlarda hastalığa özel sağkalım 36.3 ay iken; 0.5 cm üzerinde rezidüel tümörü olanlarda 10.6 ay olarak tespit edilmiş (p:0.0001). Çokdeğişkenli analizde de tedavisiz dönem ve tersiyer sitoredüksiyon sonrası rezidüel tümör boyutunun prognostik faktör olarak istatistiksel anlamlı olduğu belirtilmiş (p: 0.05). Aynı çalışmada sonuç olarak rekürren vakaların tersiyer sitoredüksiyondan fayda göreceği ancak tedavisiz dönemi uzun olan ve optimal cerrahi yapılabilen hastalarda bu yararın en fazla olacağı belirtilmiş (31).

Karam ve ark.'ın 2007 yılında yayımladığı çalışmasında rekürren over kanseri nedeniyle tersiyer sitoredüksiyon yapılan ve 47 hastayı kapsayan çalışmasında; tersiyer sitoredüksiyon sonrası mikroskopik rezidü ile makroskopik rezidü tümörü kalan hastalarda sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuş; mikroskopik rezidü olanlarda 24 ay, makroskopik olanlarda ise 16 ay (p:0.03). Bunun yanı sıra cerrahi sırasında gözlenen yaygın hastalığın kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiş. Çalışmaya dahil edilen 47 hastadan 12 sinde (%26) postoperatif dönemde ciddi komplikasyonlar görüldüğü belirtilmiş (32).

Shih ve ark. in rekürren over, tuba ve peritoneal karsinomu olan hastalarda kuarterner sitoredüksiyonu incelediği çalışmasında; toplam 15 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. Tek değişken analizde kuarterner sitoredüksiyon sonrası rezidü tümörü 1cm altında olanlarla, 1 cm üzerinde olanlar arasında hastalığa özel sağkalım (DSS) açısından anlamlı fark bulunmuş. Bir cm. altında rezidü tümörü olanlarda hastalığa özel sağkalım 34.8 ay iken 1 cm. üzerinde olanlarda ise 10.1 ay ($p:0.001$) olduğu belirtilmiş. Rekürren tümörü tek alanda olanlarda hastalığa özel sağkalım (DSS) 49.9 ay iken birden fazla alanda tümörü olanlarda 19.5 ay olduğu belirtilmiş ($p:0.008$). 15 hastanın 7 sinde postoperatif komplikasyon izlenmiş, bunlardan birinin kolovezikal fistül oluşumu olduğu belirtilmiş. Sonuç olarak özellikle tek bir yerde rekürrensi olan hastaların kuarterner sitoredüksiyondan fayda göreceği belirtilmiş (33).

Fotopoulou ve ark.'ın tersiyer sitoredüksiyonun klinik sonuçlarını araştırdığı çalışmasında toplam 135 rekürren over kanseri vakası değerlendirilmiş. Bu hastaların %39 unda tersiyer sitoredüksiyonda komplet tümör rezeksiyonu yapılabilmiş. Postoperatif mortalite % 6 olarak bulunmuş. Yaklaşık on aylık takip periodunda 78 hasta over kanserine bağlı olarak ölürken, 52 hastada tekrar rekürrens gelişmiş. Ortanca sağkalım, tersiyer sitoredüksiyonda görülebilir tümörü kalmayan hastalarda 37.8 ay; 1cm den küçük rezidü tümörü kalanlarda 19 ay; 1 cm üzerinde tümörü kalan hastalarda ise 6.9 ay olarak bulunmuş. Peritoneal karsinomatosis varlığının sağkalımı etkilemediği sonucuna varılırken, komplet tümör rezeksiyonunun sağkalımı açısından en güçlü prognostik faktör olduğu belirtilmiş. Toplam 42 hastanın ise postoperatif dönemde en az 1 ciddi komplikasyon geliştirdiği görülmüş (34).

Shih ve ark.'ın rekürren over, tuba ve peritoneal karsinom hastalarında tersiyer sitoredüksiyonu incelediği çalışmasında toplam 77 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. Tek değişkenli analizde tedavisiz dönem ve tersiyer cerrahi sonrası rezidü tümör kalmasının sağkalım açısından anlamlı prognostik faktör olduğu bulunurken; çokdeğişkenli analizde yalnızca tersiyer sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör varlığının sağkalım açısından anlamlı prognostik faktör olduğu belirtilmiş ($p:0.001$) (35).

2011 de Jinekolojik Kanser Grubu tarafından yayınlanan makalede/review da rekürren over kanseri olan hastaların seçilmiş bir bölümünde cerrahinin faydalı

olabileceği ancak bununla ilgili seviye 1 kanıtın olmadığı belirtilmiştir. Rekürren over kanseri hastalarında cerrahinin yeri ile ilgili olarak, iki tane randomize faz 3 çalışmasının devam ettiği (GOG213-AGO OVAR DESK TOP 3) ve bu çalışmalarının sonuçları açıklanana kadar, elimizde yalnızca retrospektif kohort çalışma sonuçlarının bulunduğu belirtilmiştir (36).

Bahsedilen çalışmalarda rekürren over karsinomunda sekonder ve tersiyer cerrahinin yeri araştırılmış. Ancak tüm bu çalışmalar, çoğu küçük hasta grupları üzerinde yapılan ve retrospektif çalışmalardır. Daha önce de bahsedildiği gibi primer sitoredüksiyon ve sonrasında verilen platin bazlı kemoterapilerin over kanseri tedavisindeki yeri standart iken, rekürren vakalarda cerrahinin yeri ve hangi hasta grubunun cerrahiden fayda göreceği ile ilgili henüz net bir konsensus oluşmamıştır. Bununla beraber genel eğilim olarak rekürren vakaların da cerrahiden, özellikle optimal cerrahiden fayda göreceği yönündedir. Bahsedilen çalışmaların sonuçları da bu görüşü desteklemektedir. Ancak hasta seçimi, sağkalım açısından en yüksek yararın nasıl sağlanabileceği yönünde daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine yapılacak olan sekonder, tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyonların yol açabileceği mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesi gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1/2/2007 ve 1/2/2012 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesinde rekürren epitelyal over kanseri nedeni ile opere edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya primer tanısı epitelyal over kanseri olan ve rekürrens nedeniyle ikinci üçüncü ve dördüncü operasyonları yapılan hastalar dahil edilmiştir, intestinal obstrüksiyon nedeniyle opere edilen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Sözü edilen kriterleri karşılayan toplam 106 hastanın tıbbi kayıtları operasyon, patoloji, laboratuvar ve radyoloji raporları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yüzaltı hastanın tümüne sekonder sitoredüktif cerrahi, 47 sine 2. Rekürrens nedeniyle tersiyer sitoredüktif cerrahi ve 15 ine 3. Rekürrens nedeniyle kuarterner sitoredüktif cerrahi prosedürleri uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 106 hastadan primer cerrahisi dışmerkezde yapılmış olanların ameliyat raporları ve patoloji raporları, gerekli tıbbi bilgileri hasta dosyaları incelenerek elde edilmiştir. Sağkalım süreleri ile ilgili veriler hasta dosya ve kayıtlarından, ve gerekli hallerde telefonla hasta ve yakınlarına ulaşılarak elde edilmiştir. Hastalığın evrelemesinde Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Evrelendirme (FIGO) sistemi kullanılmıştır. Tümörün derecesine ve histolojik alt tiplerine patoloji raporları incelenerek ulaşılmıştır. Merkezimizde primer ve rekürren over kanseri tanısı ile cerrahi yapılan tüm hastalarda optimal sitoredüksiyon, geride gözle görülebilen tümöral doku bırakılmaması hedeflenmiştir. Her operasyon öncesinde hastalar Anesteziyoloji ve Reanimasyon bölümüne değerlendirilip onayları alınmıştır. Yine her hastaya ve yakınlarına operasyon öncesinde cerrahinin riskleri anlatılıp aydınlatılmış onamları alınmıştır. Primer cerrahisi merkezimizde gerçekleştirilen her hastaya, ve sekonder, tersiyer kuarterner sitoredüksiyon yapılan her hastaya cerrahi sonrasında çeşitli kemoterapi rejimleri verilmiştir. Hastalıksız dönem olarak ilk cerrahi ve sonrasında verilen kemoterapi rejiminin bitiş tarihinden; klinik, laboratuvar ya da radyolojik olarak tespit edilen rekürren hastalığın tespitine kadar geçen süre alınmıştır. Hastalık rekürrensini tespiti rutin jinekoloji kontrollerinde klinik değerlendirmeler, görüntüleme yöntemleri (pozitron-emisyon tomografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi (PET BT, BT,MR,USG),karsinojenik antijen 125 (CA 125) değerleri takip edilerek yapılmıştır. İntraoperatif komplikasyonlar operasyon sırasında cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilen organ

yaralanma ve perforasyonları ve hematoma oluşumu olarak tanımlanmıştır. Cerrahi sonrası komplikasyonlar ise, hastanın hastanede yatışı süresince ve cerrahi sonrasındaki ilk bir aylık dönemde operasyona bağlı gelişen komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır. Postoperatif komplikasyonlar ; sadece oral medikasyonlarla tedavi edilebilen ya da yatak başı girişimlerle tedavi edilebilen evre 1; intravenöz medikasyonlarla tedavi edilebilen, total parenteral beslenme gereksinimine yol açan ya da kan ve ürünlerinin transfüzyonunu gerektiren evre 2; tedavisinde girişimsel radyoloji, terapötik endoskopik girişimler, entübasyon, anjiyografik girişimler ve cerrahi gerektiren evre 3; majör rehabilitasyon gerektiren ve organ rezeksiyonuna yol açan evre 4; ve hastanın ölümü ile sonuçlanan evre 5 komplikasyonlar olarak sınıflandırılmıştır.

3.1. İstatiksel Analiz

Çalışma kohortundan elde edilen veriler SPSS 17.0 istatistik programına (SPSS 17.0 versiyon, Chicago, IL, USA) aktarılarak analiz edildi. Sabit değişkenlerin değerlendirilmesinde ortalama değerler ve $\pm$ standart deviasyon değerleri kullanıldı. Kategoriksel değişkenlerin değerlendirilmesinde rakamsal değerler ve yüzde değerler kullanıldı. Kategoriksel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi yöntemi kullanıldı. Sağkalım oranlarının tespitinde Kaplan Meier sağkalım analizinden yararlanıldı ve karşılaştırmalar için log-rank testleri kullanıldı. Tüm analizlerde anlamlı istatistiki değer ' $p < 0,05$ ' olarak kabul edildi.

4. SONUÇ VE BULGULAR

4.1 Genel Özellikler

Çalışmaya Şubat 2007 ve Şubat 2012 tarihleri arasında merkezimizde rekürren over kanseri nedeniyle opere edilen 106 hasta dahil edilmiştir .Ortanca takip süresi 40 ay olarak tespit edilmiştir (4-130 ay). Hastaların ortalama tanı yaşı 54.1 ± 11.2 ; ortanca tanı yaşının ise 52,5 yaş olduğu tespit edilmiştir (min.:24-max.:75 yaş). Hastaların over kanseri nedeniyle yapılan primer cerrahi sonrası patoloji raporları incelendiğinde 88 (%83) hastanın seröz papiller tip,6 (%5.7) hastanın endometrioid tip, 3 (%2,8) hastanın müsinöz tip, 3 (%2,8) hastanın şeffaf hücreli tip, 3 (%2,8) hastanın mikst tip ve 2(%1,9) hastanın andiferansiye tip over kanseri olduğu görülmüştür, 1 hastanın histolojik alt tipi bilgisine ulaşamamıştır (tablo 1).

Tablo 1. Tümör Histolojik Tip

TÜMÖR HİSTOLOJİK TİP	HASTA SAYISI	%
Seröz Papiller Tip	88	83
Endometrioid Tip	6	5,7
Müsinöz Tip	3	2,8
Şeffaf Hücreli Tip	3	2,8
Mikst Tip	3	2,8
Andiferansiye Tip	2	1,9
N/A	1	0,9
TOPLAM	106	100

FIGO evrelemesine göre 10 (%9,4) hastanın primer cerrahide evre 1-2 hastalığının ; 95 (%89,6) hastanın evre 3-4 hastalığının olduğu tespit edilmiştir.(tablo 2). Tümör gradeleri ise 3 (%2,8) hastada grade 1, 7(%6,6) hastada grade 2, 77(%72,6) hastada grade 3, 16(%15) hastada grade 4 olarak bulunmuştur.Üç hastanın (%2,8) tümör grade bilgisine ulaşamamıştır.

Tablo 2. Hastalığın Evresi

FIGO EVRE	HASTA SAYISI	%
Evre 1-2	10	9,4
Evre 3-4	95	89,6
N/A	1	0,9
TOPLAM	106	100

Çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmının primer cerrahisi dış merkezlerde yapılmıştır. Yüzaltı hastanın 86'sına primer operasyonda total abdominal histerektomi (TAH)+ bilateral salpingooferektomi (BSO) + bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu (BPPLND) + omentektomi yapılmıştır. Bunlardan 52 hastanın primer operasyonuna apendektomi ; 6'sına kolesistektomi ; 5'ine splenektomi ; 3'üne kolon rezeksiyonu + kolostomi açılması ; 2'sine kolon rezeksiyonu + ucuca anastomoz ; 3'üne diyafragma stripping ; 1'ine karaciğerden kitle eksizyonu ; 1'ine mide üzerinden ve pankreastan kitle eksizyonu ; 1'ine de pelvik peritonektomi prosedürleri eklenmiştir . Kalan 20 hastanın 7'sinin primer cerrahisinde BSO + BPPLND + omentektomi yapılmış ve bunlardan 1'ine splenektomi ; 2'sine apendektomi ; 1'ine ileum rezeksiyonu ve ileostomi açılması prosedürleri eklenmiştir. Primer cerrahisinde TAH + BSO yapılan 6 hastanın 2'sine yalnızca omentektomi ; 2'sine ise yalnızca BPPLND prosedürleri eklenmiştir. İki hastaya vajen kuff eksizyonu + BSO + omentektomi + BPPLND ; 2 hastaya USO + omentektomi + BPPLND + apendektomi ; 2 hastaya TAH + USO + omentektomi + BPPLND yapılmıştır . Primer cerrahisinde yalnızca BSO yapılan 1 hasta olduğu tespit edilmiştir.(tablo 3). Bütün çalışma grubuna bakıldığında primer cerrahi sırasında toplam 5 hastaya kolon rezeksiyonu yapıldığı, bu hastalardan 3 tanesine kolostomi açılırken 2 tanesine ucuca anastomoz uygulandığı ; ileum rezeksiyonunun ise 1 hastaya uygulandığı ve bu hastaya ileostomi açıldığı görülmüştür. Primer cerrahisi merkezimizde gerçekleştirilen hastalarda geride gözle görülebilir tümör bırakılmamıştır.

Tablo 3. Primer Cerrahide Yapılan Operasyonlar

PRİMER CERRAHİDE YAPILANLAR	HASTA SAYISI
*TAH + BSO + Omentektomi + BPPLND	86
+APENDEKTOMİ	52
+SPLENEKTOMİ	5
+KOLESİSTEKTOMİ	6
+DİYA FRAM STRİPPİNG	3
+PELVİK PERİTONEKTOMİ	1
+SİGMOİD KOLON REZEKSİYONU VE KOLOSTOMİ AÇILMASI	3
+SİGMOİD KOLON REZEKSİYONU VE UCUCA ANASTAMOZ	2
+KARACİĞERDEN KİTLE EKŞİZYONU	1
+MİDE VE PANKREASTAN KİTLE EKŞİZYONU	1
*BSO+Omentektomi+BPPLND	7
+SPLENEKTOMİ	1
+İLEUM REZEKSİYONU VE İLEOSTOMİ AÇILMASI	1
+APENDEKTOMİ	2
*VAJEN KUFFTAN KİTLE EKŞİZYONU + BSO+Omentektomi + BPPLND	2
*TAH + USO + Omentektomi + BPPLND	2
*USO + BPPLND + Omentektomi APENDEKTOMİ	2
*TAH + BSO	6
+BPPLND	2
+Omentektomi	2
BSO	1
TOPLAM	106

Primer sitoredüksiyon sırasında 3 hastada mesane duvarında tam kat defekt, 1 hastada barsak duvarında tam kat defekt, 4 hastada barsak seroza defekti oluşumu ve 1 hastada büyük damar yaralanması intraoperatif cerrahi komplikasyon olarak kaydedilmiştir (tablo 4).

Tablo 4. Primer Cerrahide İnraoperatif Komplikasyonlar

	HASTA SAYISI	%
Barsak Seroza Defekt	4	3,7
Barsak Duvarı Tam Kat Defekt	1	0,9
Mesane Duvarı Tam Kat Defekt	3	2,8
Büyük Damar Yaralanması	1	0,9
TOPLAM	9	8,4

Primer sitoredüksiyon sonrası postoperatif dönemde 91 hastada herhangi bir komplikasyon gelişmezken ; 1 hastada postoperatif ateş (grade 1), 1 hastada idrar yolu enfeksiyonu (grade 1), 2 hastada yara yeri açılması (grade2), 2 hastada postoperatif ileus (grade2), 2 hastada derin ven trombozu (grade 2), 2 hastada lenfosel (grade 3), 1 hastada akut böbrek yetmezliği ve DİC (grade 3), 1 hastada yara yeri enfeksiyonu ve vezikovajinal fistül oluşumu (grade 3), 1 hastada yara yeri açılması ve derin van trombozu (grade 3), 1 hastada yara yeri açılması ve rektovajinal fistül oluşumu (grade 3), 1 hastada ise ileus ve GİS kanaması (grade 3) izlenmiştir .Primer sitoredüksiyon sonrası toplamda 2 hastada grade 1, 7 hastada grade 2, 6 hastada grade 3 komplikasyon gelişmiştir. Postoperatif hastanede yatış süresince ve cerrahi sonrası ilk bir ay içerisinde ölen hasta olmamıştır (tablo 5) . Primer cerrahi sonrasında 6 (%5,7) hastanın yoğun bakım ihtiyacı olurken 100 (%94,3) hastanın ihtiyacı olmamıştır .

Tablo 5. Primer Cerrahi Postoperatif Komplikasyonlar

POSTOPERATİF KOMPLİKASYON	HASTA SAYISI	%
Postoperatif Ateş (Grade 1)	1	
İdrar Yolu Enfeksiyonu (Grade 1)	1	
Yara Yeri Açılması (Grade 2)	2	
Postoperatif İleus (Grade 2)	2	
Derin Ven Trombozu (Grade 2)	2	
Lenfosel Oluşumu (Grade 3)	2	
Akut Böbrek Yetmezliği + DİC (Grade 3)	1	
Yara Yeri Enfeksiyonu + Vezikovajinal Fistül Oluşumu (Grade 3)	1	
Yara Yeri Açılması + Derin Ven Trombozu (Grade 3)	1	
Yara Yeri Açılması + Rektovajinal Fistül Oluşumu (Grade 3)	1	
İleus + GİS kanaması (Grade 3)	1	
TOPLAM	15	14,1

Primer cerrahi sonrasında 106 hastanın 99(%93,3) una paklitaksel + karboplatin ; 5(%4,7) ine paklitaksel + sisplatin, 1(%0,9) ine ise doksorubisin+ karboplatin kemoterapi rejimleri verilmiştir . Bir hasta ise primer cerrahi sonrasında herhangi bir kemoterapi almamıştır.Hastalıksız dönem olarak primer cerrahi sonrasında verilen kemoterapinin bitiş tarihinden, klinik, radyolojik ya da labaratuvar olarak rekürren hastalığın ilk tespit edildiği tarihe kadar geçen süre alınmıştır. Dört

hasta için hastalıksız dönem kesin olarak belirlenemezken kalan 102 hastadan 27 (%25,4) sinin hastalıksız dönemi 6 aydan kısa, 32 (%30,2) hastanın hastalıksız dönemi 6- 12 ay arası ve 43 (%40,6) hastanın hastalıksız dönemi 12 aydan uzun olarak tespit edilmiştir (tablo 6).

Tablo 6. Hastalıksız Dönem (DFI)

<i>HASTALIKSIZ DÖNEM</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>%</i>
< 6 AY	27	25,4
6-12 AY	32	30,2
12< AY	43	40,6
N/A	4	3,8
TOPLAM	106	100

İlk rekürrensi gelişen hastalardan 63 ü (%58,5) sekonder sitoredüksiyon amacıyla opere edilirken, 43 (%41,5) hastaya sekonder sitoredüksiyon öncesi tek ya da birden fazla ajan kemoterapi verilmiştir. Sekonder sitoredüksiyon yapılan hastaların intraoperatif olarak kaydedilen rekürrens alanlarına bakıldığında ; 43 (%40,5) hastada tek alanda rekürren kitle izlenirken, 57 (%53,8) hastada birden fazla sayıda rekürren kitle tespit edilmiştir. Altı (%5,7) hastanın ise sekonder sitoredüksiyonda rekürren kitlesinin tek ya da birden fazla olduğuna dair kayıta ulaşamamıştır . Rekürren kitleler en sık ince barsak ve rektosigmoid kolonda izlenmiştir . Vajen kuff ve dalak da rekürren kitlenin sık izlendiği anatomik alanlar olarak tespit edilmiştir. (tablo7).

Tablo 7. Sekonder Cerrahide Rekürren Kitle Alanları

<i>REKÜRREN KİTLE ALANLARI</i>	<i>HASTA SAYISI</i>
İnce Barsaklar	47
Rektosigmoid Kolon	36
Vajen Kuff	27
Dalak	18
Karaciğer	11
Mesane	10
Douglas	9
Diyafram	9
Lenf Nodu	8
Batın Ön Duvar	6
Mide	4
Safra Kesesi	2
Pankreas	2
Herni Kesesi	1

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümüne sekonder sitoredüksiyon merkezimizde yapılmıştır. Sekonder sitoredüksiyonda geride rezidü tümör bırakılmaması ve görülebilen tüm tümöral odakların eksize edilmesi amaçlanmıştır. Tümöral kitlelerin eksizyonuna ek olarak 15 hastaya splenektomi, 11 hastaya omentektomi, 10 hastaya BPPLND, 10 hastaya ince barsak rezeksiyonu ve ucuca anastamoz, 9 hastaya ince barsak rezeksiyonu ve ileostomi/jejunostomi açılması, 6 hastaya rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve kolostomi açılması, 5 hastaya rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve ucuca anastamoz, 2 hastaya sağ hemikolektomi ve kolostomi açılması, 1 hastaya sağ hemikolektomi ve ucuca anastamoz, 4 hastaya apendektomi, 4 hastaya herni onarımı, 3 hastaya kolesistektomi, 2 hastaya diyafragma stripping, 1 hastaya karaciğerden kitle eksizyonu, 1 hastaya pankreastan kitle eksizyonu, 1 hastaya karaciğer argon koterizasyonu, 1 hastaya pelvik peritonektomi, 1 hastaya sol USO, 1 hastaya rektovajinal fistü onarımı prosedürleri eklenmiştir (tablo 8).

Tablo 8. Sekonder Sitoredüksiyona Eklenen Operasyonlar

OPERASYONLAR	HASTA SAYISI
+Splenektomi	15
+Omentektomi	11
+BPPLND	10
+İleum Rezeksiyonu ve Ucuca Anastamoz	10
+İleum Rezeksiyonu ve İleostomi Açılması	9
+Rektosigmoid rezeksiyonu ve Kolostomi Açılması	6
+Rektosigmoid rezeksiyonu ve ucuca anastamoz	5
+Sağ Hemikolektomi ve Kolostomi Açılması	2
+Sağ Hemikolektomi ve Ucuca Anastamoz	1
+Apendektomi	4
+Herni Onarımı	4
+Kolesistektomi	3
+Diyafram Stripping	2
+Karaciğerden Kitle Eksizyonu	1
+Karaciğer Argon Koterizasyonu	1
+Pankreastan Kitle Eksizyonu	1
+Pelvik Peritonektomi	1
+sol USO	1
+Rektovajinal Fistül Onarımı	1

Sekonder sitoredüksiyon sırasında 9 (%8) hastada barsak seroza defekti oluşumu, 5 (%4,7) hastada barsak duvarı tam kat defekt oluşumu, 3(%2,8) hastada üreter duvarı tam kat kesisi, 2 (%1,8) hastada büyük damar yaralanması, 1 (%0,9) hastada mesane duvarında tam kat defekt oluşumu, 1(%0,9) hastada diyafram perforasyonu intraoperatif komplikasyon olarak kaydedilmiştir. Bir hastada ise sekonder sitoredüksiyon sırasında intraoperatif arrest izlenmiştir. (tablo 9).

Tablo 9. Sekonder Sitoredüksiyon Intraoperatif Komplikasyonlar

İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYONLAR	HASTA SAYISI	%
Barsak Seroza Defekt	9	8
Barsak Duvarı Tam Kat Defekt	5	4,7
Üreter Tam Kat Kesi	3	2,8
Büyük Damar Yaralanması	2	1,8
Mesane Duvarı Tam Kat Defekt	1	0,9
Diyafram Perforasyonu	1	0,9
TOPLAM	20	18,8

İkinci operasyon sonrası hastanede yatış dönemi ve postoperatif ilk bir aylık dönem değerlendirildiğinde 88 hastada herhangi bir komplikasyon gelişmediği

görülmüştür. Altı hastada postoperatif ateş (grade 1), 2 hastada idrar yolu enfeksiyonu (grade1), 1 hastada yara yeri enfeksiyonu (grade 2), 2 hastada postoperatif ileus (grade2), 1 hastada postoperatif ateş ve idrar yolu enfeksiyonu (grade2), 1 hastada postoperatif ateş ve yara yeri açılması (grade 2), 2 hastada akut böbrek yetmezliği (grade3), 1 hastada lenfösel (grade 3), 1 hastada akut böbrek yetmezliği ve ileus (grade 3), 1 hastada ise ileus ve intra abdominal abse gelişimi (grade 3) komplikasyon olarak kaydedilmiştir (tablo 10). Sekonder sitoredüksiyon sonrasında ilk bir aylık süreçte ölen hasta olmamıştır. Sekonder sitoredüksiyon sonrasında toplam 6 (%5,7) hastanın yoğun bakım ihtiyacı olurken 100 (%94,3) hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır.

Tablo 10. Sekonder Sitoredüksiyon Postoperatif Komplikasyonlar

<i>KOMPLİKASYONLAR</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>%</i>
Postoperatif Ateş (Grade 1)	6	
İdrar Yolu Enfeksiyonu (Grade 1)	2	
Yara Yeri Enfeksiyonu (Grade 2)	1	
Postoperatif İleus (Grade 2)	2	
Postoperatif Ateş + İdrar Yolu Enfeksiyonu (Grade 2)	1	
Postoperatif Ateş + Yara Yeri Açılması (Grade 2)	1	
Akut Böbrek Yetmezliği (Grade 3)	2	
Lenfösel (Grade 3)	1	
Akut Böbrek Yetmezliği + İleus (Grade 3)	1	
İleus + İntraabdominal abse (Grade 3)	1	
TOPLAM	18	16,9

Çalışmaya dahil edilen 106 hastadan 47 sine, ikinci rekürrens nedeniyle tersiyer sitoredüksiyon operasyonu yapılmıştır. Tersiyer cerrahide de primer ve sekonder cerrahide olduğu gibi geride rezidü tümör bırakılmaması amaçlanmıştır. Tersiyer sitoredüksiyonda rekürren kitlelerin eksizyonuna ek olarak 9 hastanın operasyonuna rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve kolostomi açılması, 1 hastaya rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve ucuca anastamoz, 6 hastaya splenektomi, 4 hastaya ileum rezeksiyonu ve ileostomi açılması, 3 hastaya ileum rezeksiyonu ve ucuca anastamoz, 2 hastaya ince barsak perforasyonu onarımı ve bogatobag uygulaması, 2 hastaya inguinal lenf nodu diseksiyonu, 1 hastaya diyaframdan kitle eksizyonu prosedürleri eklenmiştir (tablo 11).

Tablo 11. Tersiyer Sitoredüksiyona Eklenen Operasyonlar

EKLENEN OPERASYONLAR	HASTA SAYISI
Rektosigmoid Kolon Rezeksiyonu ve Kolostomi Açılması	9
Rektosigmoid Kolon Rezeksiyonu ve ucuca Anastamoz	1
Splenektomi	6
İleum Rezeksiyonu ve İleostomi Açılması	4
İleum Rezeksiyonu ve Ucuca Anastamoz	3
İnce Barsak Perforasyon Onarımı ve Bogatobag Uygulaması	2
İnguinal Lenf Nodu Diseksiyonu	2
Diyaframdan Kitle Eksizyonu	1

Kırkyedi hastanın 36 sında tek alanda rekürren kitle izlenirken, 11 hastada birden fazla rekürren kitle tespit edilmiştir. İkinci rekürrenste kitlelerin en sık izlendiği alanların ileum, jejunum, rektosigmoid kolon ve vajen kuff olduğu görülmüştür. Tersiyer sitoredüksiyon sırasında 4(%8,5) hastada barsak duvarı tam kat defekti, 2 (%4,3) hastada barsak seroza defekti oluşumu, 1(%2,1) hastada mesane ve barsak duvarında tam kat defekt oluşumu intraoperatif cerrahi komplikasyon olarak kaydedilmiştir. (tablo 12).

Tablo 12. Tersiyer Sitoredüksiyon İntaoperatif Komplikasyonlar

İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYON	HASTA SAYISI	%
Barsak Duvarı Tam Kat Defekt	4	8,5
Barsak Seroza Defekt	2	4,3
Mesane ve Barsak Duvarı Tam Kat Defekt	1	2,1
TOPLAM	7	14,8

Postoperatif dönemde 35 hastada herhangi bir komplikasyon izlenmezken, 2 hastada postoperatif ateş (grade 1), 1 hastada idrar yolu enfeksiyonu (grade 1), 2 hastada akut böbrek yetmezliği (grade 3), 1 hastada intraabdominal abse (grade 3), 1 hastada hidroüreteronefroz gelişimi (grade 3), 4 hastada intestinal perforasyon (grade 4), 1 hastada ise postoperatif ilk 24 saat içinde ölüm (grade 5) komplikasyon izlenmiştir. (tablo 13). Tersiyer sitoredüksiyon sonrası 11(%23,4) hastanın yoğun bakım ihtiyacı olurken 36(%76,4) hastanın ihtiyacı olmamıştır.

Tablo 13. Tersiyer Sitoredüksiyon Postoperatif Komplikasyonlar

<i>KOMPLİKASYONLAR</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>%</i>
Postoperatif Ateş (Grade 1)	2	4,2
İdrar Yolu Enfeksiyonu (Grade 1)	1	2,1
Akut Böbrek Yetmezliği (Grade 3)	2	4,2
İntraadominal Abse (Grade 3)	1	2,1
Hidroüreteronefroz (Grade 3)	1	2,1
İntestinal Perforasyon (Grade 4)	4	8,5
Ölüm (ilk 24 saat içerisinde)(Grade 5)	1	2,1
TOPLAM	12	25,5

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan 47 hastadan 15 i 3. rekürrens nedeniyle dördüncü kez opere edilmiştir. Bu 15 hastadan 5 ine laparotomi ile kitle eksizyonu, 3 üne vajen kufftan kitle eksizyonu, 3 üne rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve kolostomi açılması, 1 ine splenektomi, sigmoid kolon rezeksiyonu ve kolostomi açılması, 1 ine ileum rezeksiyonu ve ileostomi açılması, 1 ine intestinal perforasyon nedeniyle bogatobag uygulaması, 1 ine vezikovajinal fistül onarımı operasyonları uygulanmıştır. (tablo 14).

Tablo 14. Kuarterner Operasyonlar

<i>OPERASYON ADI</i>	<i>HASTA SAYISI</i>
Laparotomi ile Kitle Eksizyonu	5
Vajen kufftan Kitle Eksizyonu	3
Rektosigmoid kolon Rezeksiyonu ve Kolostomi Açılması	3
Splenektomi + Rektosigmoid kolon Rezeksiyonu ve Kolostomi Açılması	1
İleum Rezeksiyonu ve İleostomi Açılması	1
İntestinal Perforasyon Onarımı ve Bogatogab Uygulaması	1
Vezikovajinal Fistül Onarımı	1

Dördüncü operasyon sırasında 9 (%60) hastada tek alanda rekürren kitle saptanırken, 6 (%40) hastada birden fazla alanda rekürren kitle saptanmıştır. İntraoperatif komplikasyonlar açısından bakıldığında 1 (%6,7) hastada mesane tam kat defekt oluşumu, 1 (%6,7) hastada üreter tam kat kesisi ve büyük damar yaralanması izlenmiştir (tablo 15).

Tablo 15. Kvarterner Sitoredüksiyon İntraoperatif Komplikasyonlar

<i>İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYON</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>%</i>
Mesane Duvarı Tam Kat Defekt	1	6,6
Üreter Tam Kat Kesisi ve Büyük Damar Yaralanması	1	6,6
TOPLAM	2	13,3

Kvarterner cerrahi sonrası ve ilk bir aylık dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar ise 2 hastada vezikovajinal fistül oluşumu (grade 3), 1 hastada rektovajinal fistül oluşumu (grade 3) olarak kaydedilmiştir.(tablo 16). Dördüncü cerrahi sonrasında ilk bir ay içinde ölen hasta olmamıştır. Postoperatif dönemde 5 hastanın yoğun bakım ihtiyacı olurken 10 hastanın olmamıştır.

Tablo 16. Kvarterner Sitoredüksiyon Postoperatif Komplikasyonlar

<i>POSTOPERATİF KOMPLİKASYON</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>%</i>
Vezikofistül Oluşumu (Grade 3)	2	13,3
Rektovajinal Fistül Oluşumu (Grade 3)	1	6,7
TOPLAM	3	20

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın ortalama sağkalım süresi $66,5 \pm 5,1$ ay olarak tespit edilmiştir. Ortanca sağkalım süresi ise 56 ay olarak hesaplanmıştır. Bir yıllık sağ kalım %95,8 ; 24 aylık sağkalım %84,0 ; 36 aylık sağkalım %68,8 ; 48 aylık sağkalım %55,3 ve 60 aylık sağkalım %43,4 olduğu görülmüştür.(tablo 17).

Tablo 17. Yıllara Göre Sağkalım

	%
1 YILLIK SAĞKALIM	95,8
2 YILLIK SAĞKALIM	84,0
3 YILLIK SAĞKALIM	68,8
4 YILLIK SAĞKALIM	55,3
5 YILLIK SAĞKALIM	43,4

Primer cerrahi ve sonrasında verilen kemoterapi rejiminin bitiminden ilk rekürrense kadar geçen hastalıksız dönemi 6 aydan kısa olan hastalar için ortalama

sağkalım $34,9 \pm 4,3$ ay ; hastalıksız dönemi 6-12 ay arası olan hastalar için ortalama sağkalım $55,9 \pm 6,3$ ay; 12 ay üzerinde olan hastalar için ise $65,9 \pm 5,1$ ay olarak hesaplanmıştır ve fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p: < 0,0001$) (tablo 18). Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın 99 (%93,3) una primer cerrahi sonrasında paklitaksel+karboplatin ; 5 (%4,7) ine paklitaksel+sisplatin ; 1 (%0,9) ine doksorubisin+karboplatin kemoterapi rejimleri verilmiştir . Verilen platin bazlı kemoterapi rejimlerinin bitiminden ilk rekürrense kadar geçen süresi 6 aydan kısa olan hastalar platin dirençli ve 6 aydan uzun olan hastalar platin duyarlı hastalara olarak tanımlanmıştır.

Tablo 18. Hastalıksız Döneme Göre Sağkalım

<i>HASTALIKSIZ DÖNEM</i>	<i>ORTALAMA SAĞKALIM</i>
< 6 AY	34,9 AY
6-12 AY	55,9 AY
12< AY	65,9 AY

Hastalıksız döneme göre üçüncü ve dördüncü cerrahi yapılması çapraz tablo yapılarak karşılaştırılmıştır. Tersiyer sitoredüksiyon 6 aydan kısa hastalıksız dönemi olan hastaların %44,4 üne ; 6-12 ay arası hastalıksız dönemi olanların %46,9 una ve 12 aydan uzun hastalıksız dönemi olan hastaların %44,2 sine uygulanmıştır. Bu üç grup arasında tersiyer sitoredüksiyon yapılma yüzdesi açısından istatistiki anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür ($p: < 0,05$) (tablo 19).

Tablo 19. Hastalıksız Döneme Göre Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılma Yüzdeleri

<i>HASTALIKSIZ DÖNEM</i>	<i>TERSİYER SİTOREDÜKSİYON YAPILMA YÜZDESİ</i>
< 6 AY	% 44,4
6-12 AY	% 46,9
12< AY	% 44,2

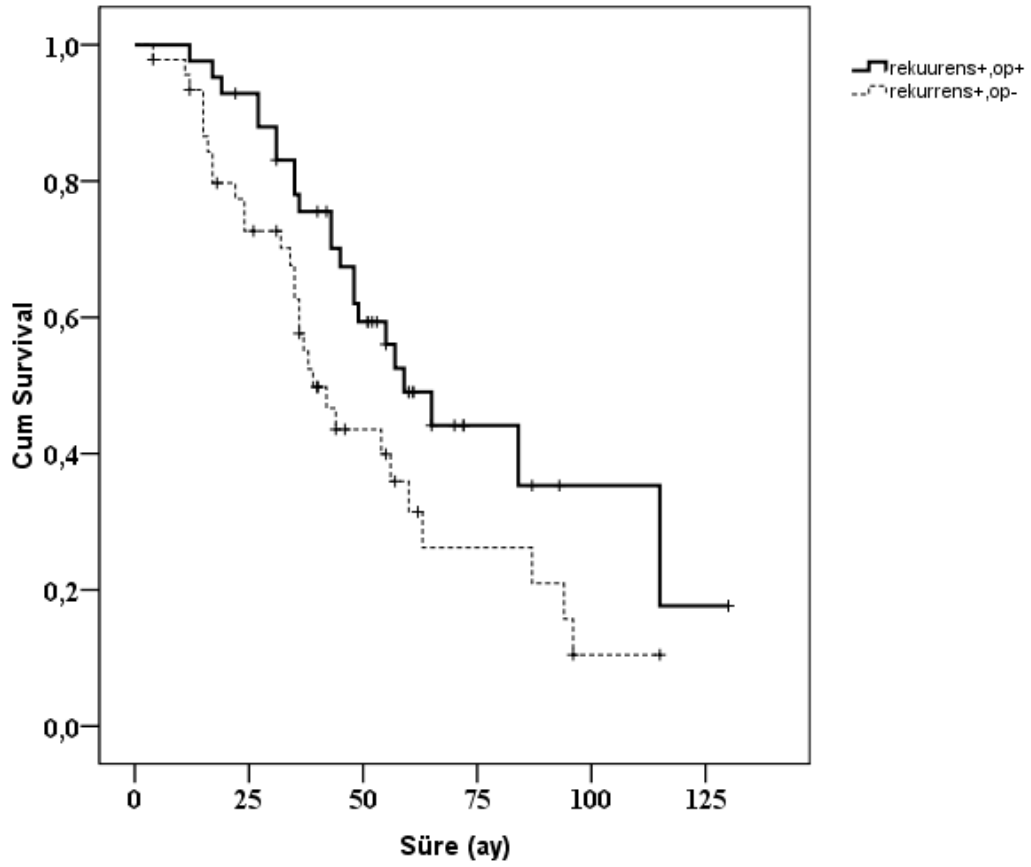
Kuarterner sitoredüksiyon ise 6 aydan kısa hastalıksız dönemi olan hastaların %7,4 üne ; 6-12 ay arası olanların %18,8 ine ; 12 aydan uzun olanların %16,3 üne uygulanmıştır (tablo 20). Hastalıksız döneme göre dördüncü

sitoredüksiyon yapılma yüzdeleri arasındaki fark istatistiki anlamlı bulunmamıştır (p:<0,05).

Tablo 20. Hastalıksız Döneme Göre Kvarterner Sitoredüksiyon Yapılma Yüzdeleri

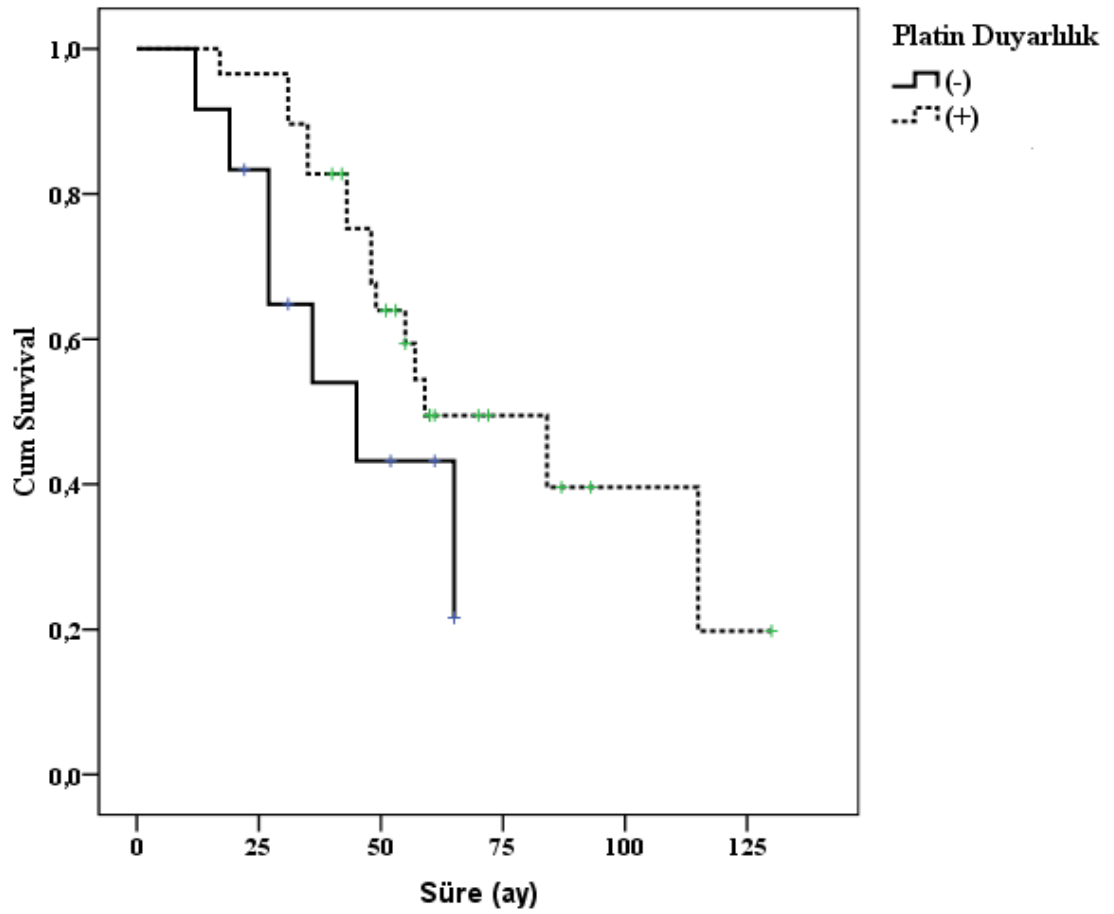
<i>HASTALIKSIZ DÖNEM</i>	KUARTERNER SİTOREDÜKSİYON YAPILMA YÜZDESİ
< 6 AY	% 7,4
6-12 AY	% 18,8
12< AY	% 16,3

Sekonder sitoredüksiyon sonrasında 2. kez rekürrensi olan toplam 47 hasta tersiyer sitoredüksiyon amaçlı opere edildi, kalan 59 hastadan ise 10 unda takip süresi boyunca 2. rekürrens gelişmezken 49 unda ikinci kez rekürrens gelişti ancak opere edilmedi. Opere edilmeyen hastalarda çeşitli kemoterapi rejimleri ile tedaviye devam edildi. İkinci kez rekürrensi olup opere edilen 47 hasta ile 2. kez rekürrensi olup opere edilmeyen 49 hastanın sağkalımları karşılaştırıldı. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastalarda ortalama sağkalım $73,8 \pm 7,3$ ay (ortanca $59,0 \pm 7,1$ ay) iken, tersiyer sitoredüksiyon yapılmayan hasta grubunda ortalama sağkalım $52,0 \pm 5,6$ ay (ortanca $39,0 \pm 4,7$ ay) olarak tespit edildi ve fark istatistiksel anlamlı bulundu (p:0,039) (Grafik 1.)



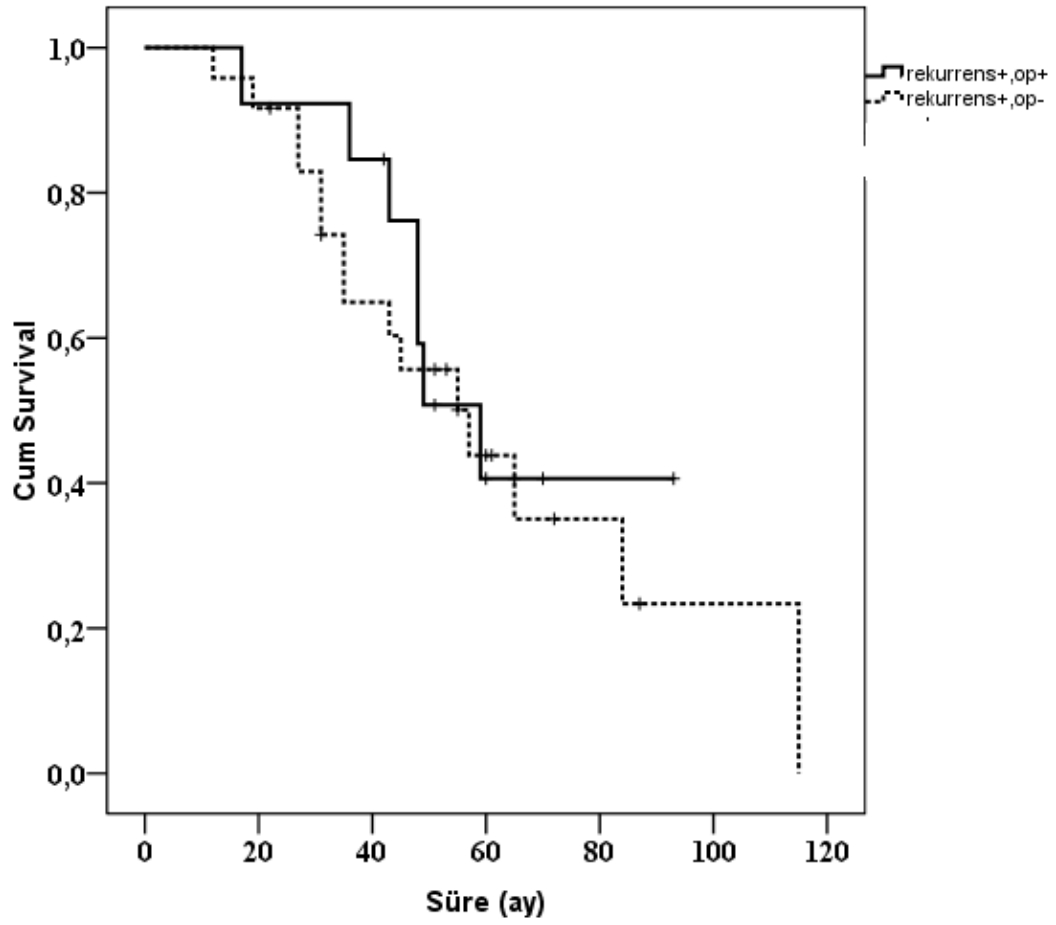
Grafik 1. İkinci Rekürrensi Olan Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Sağkalım Süreleri

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan 47 hastadan 35 (%74,4) i platin duyarlı yani hastalıksız dönemi 6 aydan uzun olan hasta grubundan ; 12 (% 25,6) si platin dirençli hastalıksız dönemi 6 aydan kısa olan hasta grubundandı . Tersiyer sitoredüksiyon yapılan grupta platin dirençli olan hastaların ortalama sağkalımı $44,4 \pm 6,4$ ay (ortanca 45,0 ay min :19,3 max: 70,6 ay), platin duyarlı hastaların ortalama sağkalımı $78,8 \pm 8,2$ ay (ortanca 59,0 min :42,1 max:75,8 ay) olarak bulundu (p:0,121) (Grafik 2).



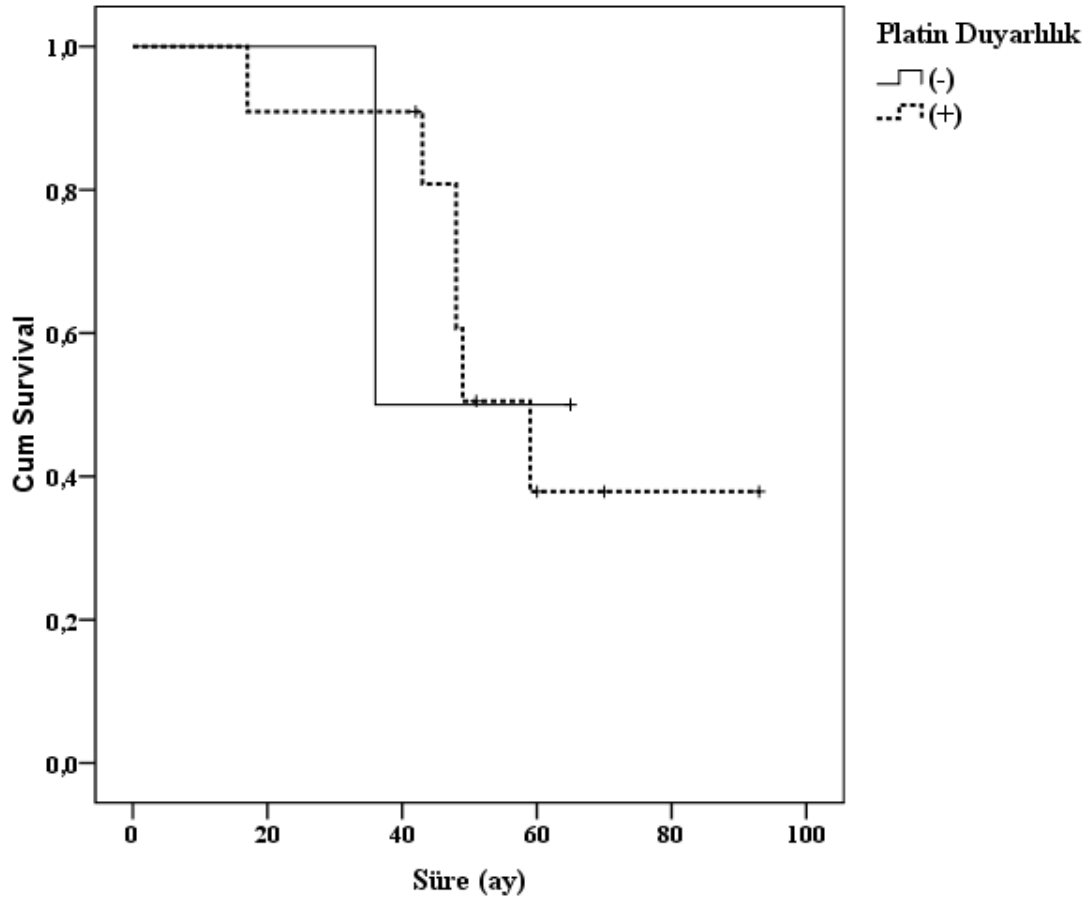
Grafik 2. Tersiyer Sitoredüksiyon Grubun Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan 47 hastadan 42 sinde 3. kez rekürrens saptandı. Üçüncü rekürresnsi olan 42 hastadan 15'ine dördüncü kez sitoredüktif cerrahi uygulanırken kalan 27 sinin tedavisine kemoterapi ile devam edildi . Dördüncü operasyonu olan 15 hasta ile olmayan 27 hastanın sağkalımları karşılaştırıldı . Kuarterner sitoredüksiyon yapılan hasta grubunda ortalama sağkalım $63,7 \pm 7,5$ ay (ortanca $59,0 \pm 8,6$ ay) iken ; yapılmayan hasta grubunda ortalama sağkalım $62,7 \pm 8,3$ ay (ortanca $57,0 \pm 11,3$ ay) olarak tespit edildi fark anlamlı bulunmadı ($p:0,616$) (Grafik 3).



Grafik 3. Üçüncü Rekürrensi Olan, Kuarterner Sitoredüksiyon Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Sağkalım Süresi

Kuarterner sitoredüksiyon yapılan 15 hastanın 2(%13,3) si platin dirençli iken ; 13 (%86,7) ü platin duyarlı hasta grubundandı . Platin dirençli grubun ortalama sağkalımı $50,5 \pm 10,2$ ay (ortanca 36 ay) ; platin duyarlı grubun ortalama sağkalımı $63,2 \pm 8,0$ ay (ortanca 59,0 min :43,6 max :74,3 ay) olarak bulundu.(p:0,987) (Grafik 4).



Grafik 4. Kuarterner Sitoredüksiyon Grubunun Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri

İlk rekürrenste sekonder cerrahi sırasında tespit edilen kitlelerin tek ya da birden fazla olmamasının sağkalım ile ilişkisine bakıldığında ; tek rekürrensi olan hastaların ortalanca yaşam süresi $56,0 \pm 9,2$ ay olduğu, birden fazla alanda rekürren kitlesi olanların ortalanca sağkalımının ise $54,0 \pm 7,0$ ay olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tersiyer sitoredüksiyon yapılanlar ve tek yerde rekürrensi olanlar için ortalanca sağkalım $59,0 \pm 6,4$ ay ; birden fazla rekürren kitlesi olanlar için $48,0 \pm 9,1$ ay olarak hesaplanmıştır ve yine anlamlı fark tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

Over kanseri ve rekürrensi nedeniyle yapılan birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü operasyonların intraoperatif komplikasyonları açısından incelendiğinde primer sitoredüksiyonda 106 hastanın 9 (%8,4) ünde ; sekonder sitoredüksiyonda 106 hastanın 20 (%18,8) inde ; tersiyer sitoredüksiyonda 47 hastanın 7 (%14,8) inde ; kuarterner sitoredüksiyonda 15 hastanın 2 (%13,3) sinde intaoperatif cerrahi

komplikasyon geliştiği görülmüştür .İkinci, üçüncü ve dördüncü cerrahide komplikasyon gelişme yüzdesi artıyor olsada aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,184).(tablo 21).

Tablo 21. Operasyonlara Göre İntraoperatif Komplikasyonlar

OPERASYON ADI	İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYON (-)	İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYON (+)
PRİMER SİTOREDÜKSİYON	97 HASTA	9 HASTA %8,4
SEKONDER SİTOREDÜKSİYON	86 HASTA	20 HASTA %18,8
TERSİYER SİTOREDÜKSİYON	40 HASTA	7 HASTA %14,8
KUARTERNER SİTOREDÜKSİYON	13 HASTA	2 HASTA 13,3

Postoperatif hastanede kalış süresi ve ilk bir ay içinde gelişen komplikasyonlara bakıldığında primer sitoredüksiyon yapılan 106 hastanın 15 (%14,1) inde ; sekonder sitoredüksiyon yapılan 106 hastanın 18 (%16,9) inde ; tersiyer sitoredüksiyon yapılan 47 hastanın 12(%25,5) inde ; kuarternier sitoredüksiyon yapılan 15 hastanın 3(%20) ünde çeşitli gradelerde komplikasyon gözlemlendiği kaydedilmiştir. Primer sitoredüksiyon sonrasına göre sekonder, tersiyer ve kuarternier cerrahi sonrası komplikasyonlar artıyor olmasına rağmen fark anlamlı bulunmamıştır .(p:0,390) (tablo 22).

Tablo 22. Operasyonlara Göre Postoperatif Komplikasyonlar

OPERASYON ADI	POSTOPERATİF KOMPLİKASYON(-)	POSTOPERATİF KOMPLİKASYON (+)
PRİMER SİTOREDÜKSİYON	91 HASTA	15 HASTA %14,1
SEKONDER SİTOREDÜKSİYON	88 HASTA	18 HASTA %16,9
TERSİYER SİTOREDÜKSİYON	35 HASTA	12 HASTA %25,5
KUARTERNER SİTOREDÜKSİYON	12 HASTA	3 HASTA %20

Postoperatif yoğun bakım ihtiyaçları açısından karşılaştırıldığında primer cerrahi yapılan 106 hastadan 6 (%5,7) sının ; sekonder sitoredüksiyon yapılan 106 hastanın 6(%5,7) sının ; tersiyer sitoredüksiyon yapılan 47 hastanın 11 (%23,4) inin ; kuarterner sitoredüksiyon yapılan 15 hastanın 5(%33,3) inin yoğun bakım ihtiyacı olduğu görülmüştür . Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta oranının tekrarlayan operasyonlarda arttığı ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p:<0,0001).(Tablo 23)

Tablo 23. Operasyonlara Göre Postoperatif Yoğun Bakım İhtiyacı

OPERASYON ADI	YOğUN BAKIM (+)
PRİMER SİTOREDÜKSİYON	%5,7 (6 hasta)
SEKONDER SİTOREDÜKSİYON	%5,7 (6 hasta)
TERSİYER SİTOREDÜKSİYON	%23,4 (11 hasta)
KUARTERNER SİTOREDÜKSİYON	%33,3 (5 hasta)

5. TARTIŞMA

Cerrahi sitoredüksiyonun primer over kanseri tedavisinin ayrılmaz bir parçası olduğu kabul edilmektedir, ancak bu konudaki veriler retrospektif yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada ise rekürren over kanserinde de sekonder sitoredüksiyonun sağkalımı uzatacağını dair veriler elde edilmiştir cancer (Jaˆnicke et al, 1992; Eisenkop et al, 1995,2000; Vaccarello et al, 1995; Cormio et al, 1999; Zang et al, 2000,2004; Munkarah et al, 2001; Scarabelli et al, 2001; Tay et al, 2002) . İlk olarak 1983 te Berek ve ark ın yaptığı çalışmada rekürren over kanseri tanısı alan ve sekonder sitoredüksiyon yapılan toplam 32 hasta dahil edilmiş, 1,5 cm. altında rezidü tümörü kalan hastaların ortanca sağkalımının 20 ay olduğu; 1,5 cm. üzerinde rezidü tümörü kalan hastaların ortanca sağkalımı 5 ay bulunmuş; suboptimal ve optimal sekonder sitoredüksiyon yapılan hastaların ortanca sağkalımının farklı olacağı ve optimal cerrahinin sağkalıma olumlu etki yaratacağı sonucu çıkarılmış.(Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer, obstet Gynecol 1983 Berek)(37). Chi ve ark ın 157 rekürren over kanseri vakası üzerinde yaptığı çalışmada da; optimal sekonder sitoredüksiyon yapılan ve 0,5 cm altında rezidü tümörü kalan ve suboptimal cerrahi yapılan yani 0,5 cm üzerinde rezidü tümörü kalan hastaların ortanca sağkalım süresi sırasıyla, 56 ve 27 ay bulunmuş. Rekürren over kanseri vakalarında optimal sitoredüksiyonun sağkalımı arttıracığı sonucu çıkarılmış. Chi ve ark ın yaptığı bu çalışmada hastalıksız dönem süresinin ve rekürren kitle miktarının da sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiş. (Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma Chi)(27).

Zang ve ark ın yaptığı bir çalışmada yapılan sitoredüksiyon sonrası geride rezidü tümörün kalıp kalmamasının sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktör olduğu belirtilmiş (makale 6 2000 EJGO)(26). Onda ve ark ın yaptığı çalışmada yine rekürren over kanseri tedavisi amacıyla komplet ve inkomplet sitoredüksiyon yapılabilen hastaların sağkalımı anlamlı farklı bulunmuştur. Aynı çalışmada sitoredüksiyon öncesi bakılan değişkenlerden hastalıksız dönemin, sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuş. Oniki aydan uzun hastalıksız dönemi olan hastaların sağkalımının daha uzun olduğu sonucuna varılmış. (onda et al makale 4)(23).Jeong - Yeol ve ark ın rekürren over kanseri hastaları üzerinde yaptığı çalışmada da yine

hastaliksız dönemi 24 aydan uzun olan ve sekonder sitoredüksiyon sonrası 1 cm altında tümörü kalan hastalarda sağkalımın uzun olacağı sonucu çıkarılmış. Rong-Yu Zang ve ark. ın sekonder sitoredüksiyondan en çok fayda görecektir hasta grubunu araştırmak için yaptıkları çalışmada en az 3 aylık remisyon periodu olan hastaların ve rekürren tümörü çıkarılabilir durumda olan hastaların sekonder sitoredüksiyondan sağkalım açısından en fazla yararı sağlayacağı sonucu çıkarılmış.(38). Oksejell ve ark. yaptığı çalışmada ek olarak hastanın 39 yaşından genç olmasının sekonder sitoredüksiyon ile sağkalıma pozitif etkisi olduğu sonucu çıkarılmış.(39)Bizim çalışmamıza dahil edilen 106 rekürren over kanseri hastalarının tümüne sekonder sitoredüksiyon yapılmıştır ve geride rezidü tümör bırakılmaması amaçlanmıştır. Hastaliksız döneme göre sağkalım bakıldığında 6 aydan kısa hastaliksız dönemi olan hastalarda ortalama sağkalımın 34,9 ay; 6-12 ay arası hastaliksız dönemi olanlarda 55,9 ay ve 12 ay üzeri hastaliksız dönemi olanlarda ortalama sağkalımın 65,9 ay olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,0001$). Hastaliksız dönemin uzun olmasının sağkalımı pozitif etkileyeceği sonucu çıkarılmıştır ve bu sonuç literatürdeki bahsedilen çalışmalarla uyumludur.

Rekürren epitelyal over kanseri tedavisinde üçüncü ve dördüncü sitoredüktif operasyonların yeri ve bu cerrahilerin mortalite, morbiditesi ile ilgili olarak da sınırlı çalışma mevcuttur. Konu ile ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında 2004 yılında Chi ve ark ın rekürren over kanseri olan 26 hasta üzerinde yapılan çalışmasında; sağkalımı etkileyen prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Tersiyer sitoredüksiyon öncesi tedavisiz dönemin, hastaliksız dönemin ve terisyer sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör boyutunun sağkalım için anlamlı prognostik faktörler olduğu sonucu çıkarılmıştır. Tedavisiz dönemi 12 aydan kısa olan hastalarda, hastalığa özel sağkalımın 15 ay; 12 aydan uzun tedavisiz dönemi olanlarda ise hastalığa özel sağkalımın 60,4 ay olduğu bulunmuş ($p:0.002$). Tersiyer sitoredüksiyon sonrası rezidü tümörü 0.5 cm altında olanlarda hastalığa özel sağkalım 36,3 ay iken; rezidü tümörü 0,5 cm üzerinde olanlarda 10,6 ay bulunmuş ve istatistiki olarak fark anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,0001$). Bahsedilen çalışma grubundaki 26 hastadan 6 (%23) tanesinde postoperatif komplikasyon geliştiği, grade 4 - 5 komplikasyon izlenmediği de belirtilmiştir. Karam ve ark tarafından tersiyer sitoredüksiyon yapılan 47 rekürren

over kanserini değerlendiren çalışmasında, optimal sitoredüksiyon mikroskopik rezidü tümör bırakılması olarak tanımlanmış. Optimal sitoredüksiyon yapılabilen ve 10 dan daha az alanda rekürren kitlesi olan hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu sonucu çıkarılmıştır.(Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer selection criteria and survival outcome Karam Bristow)(32). Chi ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada rekürren over, fallop tüpü kanseri ve primer peritoneal karsinom tanısı olan ve tersiyer sitoredüksiyon yapılan 77 hasta değerlendirilmiştir.Bu hastaların sağkalımı ile ilgili, tersiyer sitoredüksiyonda geride rezidü tümörün bırakılmamasının tek başına en önemli bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada da postoperatif komplikasyon oranının %26 olduğu , grade 5 komplikasyon izlenmezken; 3(%13,1) hastada grade 1; 10 hastada (%43,5) grade 2; 9 (%39,1) hastada grade 3 ve 1 (%4,3) hastada grade 4 komplikasyon geliştiği görölmüş. Sonuç olarak tersiyer sitoredüksiyon kararının her hasta için kişiselleştirilmesi gerektiği ve yapılan operasyonlarda geride rezidü tümör bırakılmamasının hedeflenmesi gerektiği belirtilmiştir(35). Shih ve ark tarafından yapılan bir diğer çalışmada da tersiyer cerrahi ötesindeki cerrahilerin rekürren over kanserinde sağkalıma etkisi değerlendirilmiştir.Rekürren over, fallop tüpü kanseri ve primer peritoneal karsinomu olan ve kuarterner sitoredüksiyon yapılan toplam 15 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmada da rezidü tümör boyutunun ve rekürren kitle miktarının sağkalımı etkileyen faktörler olduğu sonucu çıkarılmış. Kuarterner cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar ile ilgili bilgi verilmemiştir.(33)

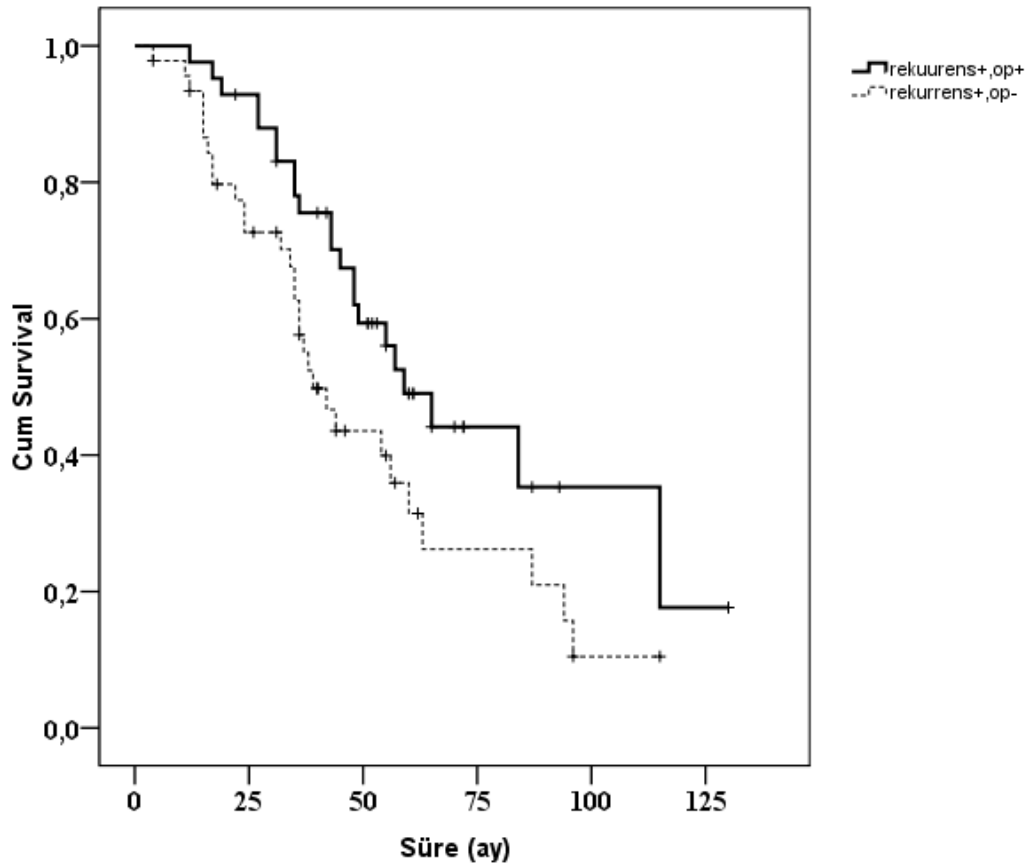
Literatüre bakıldığında özellikle tersiyer ve kuarterner cerrahi, yapılan bu cerrahilerin sağkalıma etkisi ve bu cerrahilerin mortalite morbiditesi ile ilgili sınırlı veri olduğu görölmektedir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada özellikle tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyonun sağkalıma etkisinin ne olacağı ve bu operasyonların getireceği mortalite ve morbidetinin ne olacağı hakkında veri elde edilmesi amaçlanmıştır

Çalışmaya yalnızca rekürren epitelyal over kanseri vakaları dahil edilmiştir. Primer ve sekonder sitoredüksiyon 106 hastanın tümüne uygulanırken; aynı grup içerisinden 47 hastaya tersiyer sitoredüksiyon ve 15 hastaya kuarterner sitoredüksiyon operasyonları yapılmıştır. Tüm hasta grubunun sağkalımına bakıldığında 5 yıllık sağkalımın % 43,4 olduğu bulunmuştur. ACS de over kanserinin

5 yıllık sağkalımının % 45 olduğunu belirtmektedir. Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın 105 ine primer sitoredüksiyon sonrasında platin-bazlı kemoterapi rejimleri verilmiştir. Primer sitoredüksiyon ve sonrasında verilen platin bazlı kemoterapi rejiminin bitim tarihinden ilk rekürrensin saptanmasına kadar geçen süre 6 aydan kısa olan platin dirençli hastalarda ortalama sağkalımın $34,9 \pm 4,3$ ay; 6-12 ay arası hastalıksız dönemi olanlarda $55,9 \pm 6,3$ ay ve 12 aydan uzun hastalıksız dönemi olan platin duyarlı hastalarda ortalama sağkalımın $82,9 \pm 6,8$ ay olduğu bulunmuştur. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($P: < 0,0001$). Varılan bu sonucun bahsedilen literatür bilgisi ile uyumlu olduğu görülmüştür. Platin-duyarlılığının sağkalımı etkileyen prognostik faktör olduğu kabul edilmiştir.

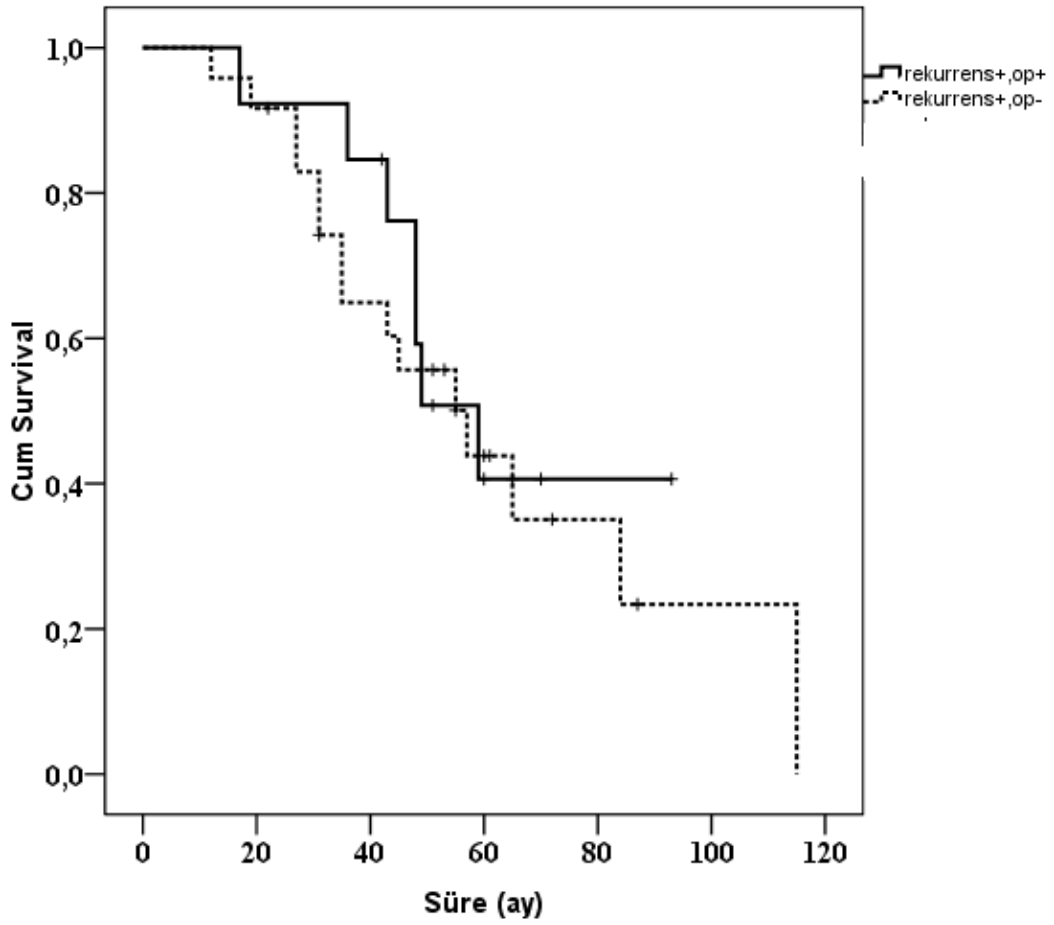
Hastalıksız döneme göre tersiyer sitoredüksiyon yapılma oranına bakıldığında 6 aydan kısa hastalıksız dönemi olan platin dirençli hastaların %44,4 üne; 6-12 ay arası hastalıksız dönemi olan platin yarı duyarlı hastaların %46,9 una ve 12 aydan uzun hastalıksız dönemi olan platin duyarlı hastaların %44,2 sine tersiyer sitoredüksiyon yapıldığı görülmüştür. Her üç grup arasında tersiyer sitoredüksiyon yapılması arasında fark bulunmamıştır ($p: < 0,05$). Kuarterner sitoredüksiyonda platin dirençli hastaların %7,4 üne; platin yarı duyarlı hastaların %18,8 ine ve platin duyarlı olanların %16,3 üne yapılmıştır ve tersiyer sitoredüksiyonda olduğu gibi anlamlı fark bulunmamıştır ($p: < 0,05$).

İkinci rekürrensi olup tersiyer sitoredüksiyon yapılan ve ikinci rekürrensi olup tersiyer sitoredüksiyon yapılmayıp kemoterapi verilen hastaların ortalama sağkalımına bakıldığında sırası ile $73,8 \pm 7,3$ ay (ortanca $59,0 \pm 7,1$ ay) ve $52,0 \pm 5,6$ ay (ortanca : $39,0 \pm 4,7$ ay) olduğu ve bu iki grup arasındaki ortalama sağkalım süresinin istatistiki olarak anlamlı farklı olduğu tespit edildi. ($p: 0,039$) (Grafik 1).



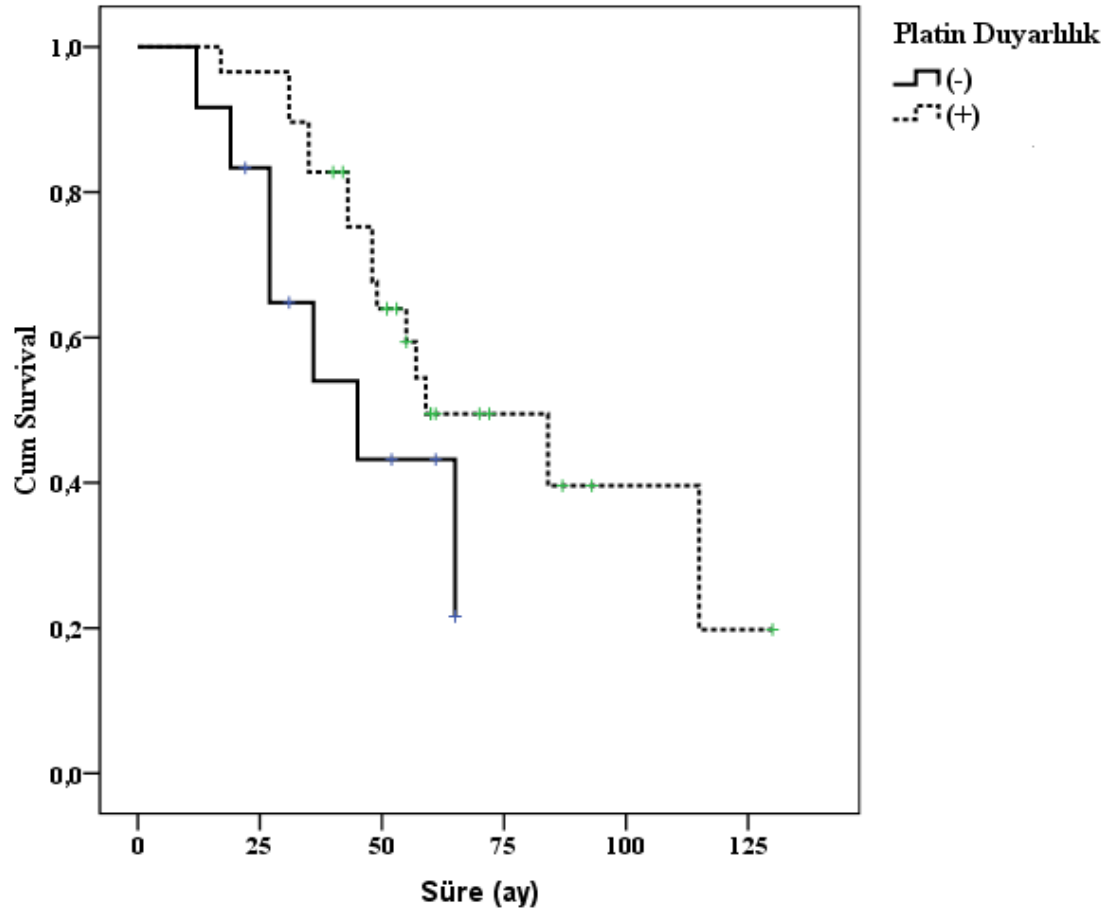
Grafik 5. İkinci Rekürrensi Olan Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Sağkalım Süreleri

Üçüncü rekürrensi olup kuarterner sitoredüksiyon yapılan ve yapılmayan hastaların sağkalım sürelerine bakıldığında sırası ile $63,7 \pm 7,5$ ay (ortanca $59,0 \pm 8,6$ ay) ve $62,7 \pm 8,3$ ay (ortanca $57,0 \pm 11,3$ ay) olduğu, bu iki altgrup arasında sağkalım açısından istatistiki anlamlı fark olmadığı görüldü. ($p:0,616$). (Grafik 3) Tersiyer sitoredüksiyonun 2. rekürrensi olan hastalarda sağkalıma olumlu etkisi izlenirken kuarterner sitoredüksiyonda aynı etki izlenmemiştir. Ancak bu kuarterner sitoredüksiyon yapılan hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

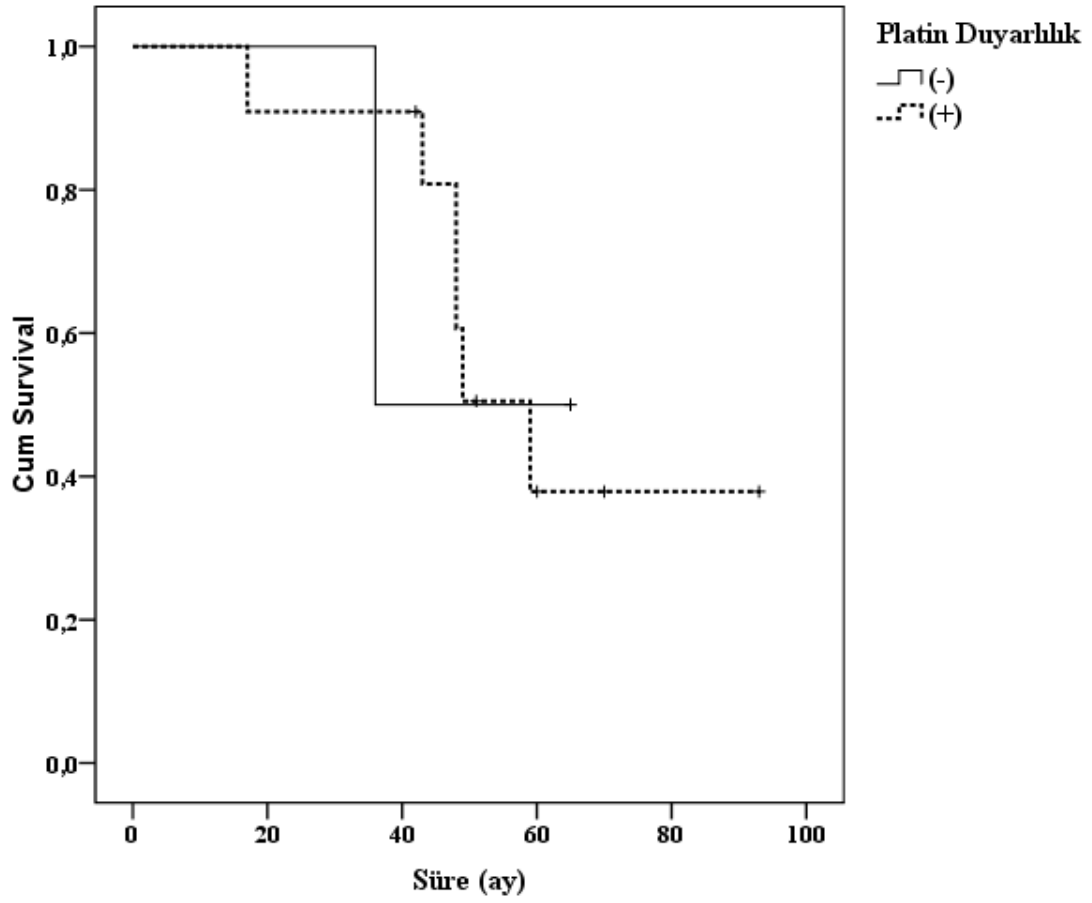


Grafik 6. Üçüncü Rekürrensi Olan, Kuarterner Sitoredüksiyon Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Sağkalım Süresi

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan grup içerisinde platin dirençli hastaların ortalama sağkalım hızı $44,4 \pm 6,4$ ay (ortanca 45,0 ay min :19,3 max: 70,6 ay), platin duyarlı hastaların ortalama sağkalım hızı $78,8 \pm 8,2$ ay (ortanca 59,0 min :42,1 max:75,8 ay) bulundu.(p:0,121). Kuarterner sitoredüksiyon yapılan grupta platin dirençli hastaların ortalama sağkalım hızı $50,5 \pm 10,2$ ay (ortanca 36 ay), platin duyarlı grubun ise $63,2 \pm 8,0$ ay (ortanca 59,0 min :43,6 max :74,3 ay) bulundu.(p:0,987). Her iki cerrahide de platin duyarlı grubun ortalama ve ortanca sağkalım süreleri platin dirençli gruba göre daha uzun saptandı ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Bu durumun nedeni her iki grupta da sınırlı sayıda hasta bulunması ve özellikle platin dirençli hasta sayısının duyarlı gruba göre oldukça sınırlı olması olabilir (Grafik 2).



Grafik 7. Tersiyer Sitoredüksiyon Grubunun Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri



Grafik 8. Kuarterner Sitoredüksiyon Grubunun Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri

Onda ve ark.'ın sekonder sitoredüksiyon yapılan rekürren over kanseri vakaları üzerindeki çalışmasında rekürren kitlenin tek yada birden fazla olmasının sağkalımı etkileyen anlamlı prognostik faktörlerden biri olduğu sonucu çıkarılmıştır (23). Shih ve ark. in kuarterner sitoredüksiyon yapılan rekürren over kanseri, fallop tüpü kanseri ve peritoneal karsinom hastaları üzerinde yaptığı çalışmada da rekürren kitlenin tek alanda olmasının sağkalımı olumlu etkileyen prognostik faktör olduğu sonucu çıkarılmış (35). Karam ve ark in tersiyer sitoredüksiyon yapılan 47 rekürren over kanseri vakasını değerlendiren çalışmasın da da, rekürren kitle sayısının 10 dan az oluşunun sağkalımı pozitif etkileyen prognostik faktörlerden biri olduğu sonucu çıkarılmış (32) Shih ve ark. in kuarterner sitoredüksiyon yapılan 15 rekürren over kanseri üzerindeki çalışmasında da rekürren kitlesi yalnızca bir anatomik alanda olan hastaların sağkalımının daha uzun olacağı sonucuna varılmış (33). Bu çalışmada ise sekonder sitoredüksiyon sırasında tek rekürren kitlesi olan hastalarla birden fazla

rekürren kitlesi olan hastaların sağkalımlarına bakıldığında; tek alanda rekürren kitlesi olanlarda ortalama sağkalım $56,0 \pm 9,2$ ay; birden fazla rekürren kitlesi olanlarda ise $54,0 \pm 7,0$ ay bulunmuştur. ($p > 0,05$). Tersiyer sitoreduksiyonda ise tek rekürren kitlesi olanlarda ortalama sağkalım $59,0 \pm 6,4$ ay; birden fazla rekürren kitlesi olanlarda $48,0 \pm 9,1$ ay bulunmuştur ($p > 0,05$). Bu çalışmada Her iki sekonder ve tersiyer sitoreduksiyonda tek ya da birden fazla alanda rekürren kitlenin olmasının sağkalım açısından önemli prognostik faktör olduğu gösterilememiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar ile farklı sonuca ulaşılmasının nedeni; hasta sayısının yetersiz olmasına ya da merkezimizde yapılan sitoreduktif cerrahilerde tek ya da birden çok rekürren kitlelerin tümünün çıkarılmaya çalışılmasına ve geride rezidü tümör bırakılmamasına bağlanabilir.

Over kanseri nedeniyle yapılan primer sekonder tersiyer ve kuarterner operasyonların intraoperatif komplikasyonları karşılaştırıldığında; primer sitoreduksiyonda 9 (%8,4) hastada, sekonder sitoreduksiyonda 20 (%18,8) hastada, tersiyer sitoreduksiyonda 7(%14,8) hastada, kuarterner sitoreduksiyonda ise 2(%13,3) hastada intraoperatif komplikasyon geliştiği görülmüştür. Bu dört grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0,184$). Literatürde Chi ve ark ın over kanseri, fallop tüpü kanseri ve primer peritoneal kanseri olan 77 rekürren vaka üzerindeki yaptığı çalışmasında tersiyer sitoreduksiyon sırasında gelişen intraoperatif komplikasyonlarının minör olduğu belirtilmektedir ancak detaylı veri bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda primer sitoreduksiyon ve takip eden cerrahiler karşılaştırıldığında intraoperatif komplikasyon oranının arttığı ancak farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. Yapılan operasyonların kapsamı göz önüne alındığında bu sonuç yine cerrahin ve merkezin tecrübesine bağlanabilir.

Postoperatif komplikasyonlara bakıldığında primer sitoreduksiyon sonrası 15 (%14,1) hastada; sekonder sitoreduksiyon sonrası 18 (%16,9) hastada; tersiyer sitoreduksiyon sonrası 12 (%25,5) hastada; kuarterner sitoreduksiyon sonrası 3(%20) hastada çeşitli gradelerde komplikasyon geliştiği görülmüştür. Primer sitoreduksiyon ötesinde yapılan cerrahilerin sonrasında komplikasyon gelişme oranının artacağı öngörülebilir ancak bu fark çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0,390$). Literatürde rekürren over kanseri nedeniyle yapılan ardışık cerrahilerin komplikasyonlarını karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Chi ve ark ın tersiyer

sitoredüksiyon yapılan 77 hasta üzerinde yapılan çalışmada tersiyer sitoredüksiyon sonrası komplikasyon oranının %26 olduğu açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda da tersiyer sitoredüksiyon sonrası komplikasyon oranı %25,5 bulunmuştur.Çalışmaya dahil edilen hastalardan yalnızca birinde tersiyer sitoredüksiyon sonrası postoperatif ilk 24 saat içinde ölüm kaydedilmiştir (Tablo 24).

Tablo 24. Evrelerine Göre Komplikasyonlar

	1.OPERASYON	2.OPERASYON	3.OPERASYON	4.OPERASYON
GRADE 1	2	8	3	0
GRADE 2	6	5	0	0
GRADE 3	6	5	4	3
GRADE 4	0	0	4	0
GRADE 5	0	0	1	0

Postoperatif yoğun bakım ihtiyaçları karşılaştırıldığında primer sitoredüksiyon sonrası 6 (%5,7); sekonder sitoredüksiyon sonrası 6(%5,7) hastada; tersiyer sitoredüksiyon sonrası 11(%23,4) hastada ve kuarterner sitoredüksiyon sonrası 5 (%33,3) hastada yoğun bakım ihtiyacı olduğu görülmüştür. Yoğun bakım ihtiyacının yapılan cerrahinin artması ile arttığı ve aradaki farkın anlamlı olduğu sonucu çıkarılmıştır (p:<0,0001). Bu konu ile literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak hastalıksız dönemi 6 aydan kısa olan hastaların ortalama sağkalımı 34,9 ay; 6-12 ay arası hastalıksız dönemi olan hastaların sağkalımı 55,9 ay ve 12 aydan uzun hastalıksız dönemi olanların ortalama sağkalımı 65,9 ay bulunmuştur. İkinci kez rekürrensi olan epitelyal over kanseri hastalarında yapılan tersiyer sitoredüksiyonun ortalama sağkalım süresini uzatacağı gösterilirken, kuarterner sitoredüksiyon için anlamlı olumlu etki izlenememiştir. Kuarterner sitoredüksiyon yapılan hasta sayısının sınırlı olması bu sonuca yol açmış olabilir. Tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon grubunda platin duyarlı hastaların ortalama ve ortanca sağkalımı dirençli olanlara göre daha uzun iken 'p' değerleri anlamlı bulunmamıştır. Platin duyarlı hastaların hem 3. hem de 4. cerrahiden daha fazla yarar sağlayacağı düşünülmüştür ancak bu çalışmada istatistiki farklılık belirgin

değildir. Bu durumu hasta sayısının özellikle 3. ve 4. sitoredüksiyon grubundaki platin dirençli hasta sayılarının sınırlı olmasına (sırası ile 12 ve 2) bağlanabilir. Anlamlı sonuçlar elde edebilmek için çok merkezli ve daha fazla hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Rekürren over kanseri vakalarında, primer ve sekonder sitoredüksiyonda olduğu gibi tersiyer sitoredüksiyonun da sağkalıma olumlu etki sağlayacağı ve bu hastaların tedavi yönetiminde cerrahi seçeneğinin düşünülmesi gerektiği söylenenebilir.

Primer ve rekürren over kanseri vakalarında yapılan cerrahilerin genişliği düşünüldüğünde intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar kabul edilebilir düzeydedir ancak kabul edilebilir komplikasyon oranları konuda tecrübeli cerrahi ekibin ve postoperatif bakım imkanlarının varlığına bağlı olabilir, bu konuda da daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Rekürren over kanseri hastalarının postoperatif yoğun bakım ihtiyacı tekrarlayan cerrahilerde anlamlı olarak artmaktadır, dolayısıyla bu hastaların yönetiminde postoperatif dönemde doğabilecek ihtiyaçlar da değerlendirilmeli ve operasyonun gerçekleştirileceği merkezin imkanları da göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society 2011
2. Heintz APM , Odicino F, Malsoneuve P,Quina MA,Benedet JI,Creasman WT,et al,carcinoma of the ovary 26th annual report of the results of gynecological cancers, Int. J Gynecol Oncol 2006;95 S;145 S;160
3. Scully RE, Young RH,Clement PB,Tumors of the ovary, maldeveloped gonads ,fallopian tube and broad ligament In;Atlas of tumor pathology 3rd series fascicle 23 Washington,DC;Armed forces Institute of Pathology 1998:1-168
4. Koonings PP,Campell K,Mishell DR Jr,Grimes DA.Relative Frequency of primary ovarian neoplasms :a 10 year .Obstet Gynecol 1989;74:921-926
5. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology fifth edition.
6. Textbook of Gynaecological Oncology Ayhan A, Dursun P., Gültekin M.
7. Negri E, Franceschi S,Tzonou A,Booth M,La Vecchia C,Parazzini F,et al,Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: I.Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer Int J Cancer 1991;49;50-56
8. Franceschi S, La vecchia C, Booth M,Tzonou A,Negri E, Parazzini F, et al. Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: II Age at menarche and menopause.Int J Cancer 1991 ;49:57-60
9. Engeland A,Tretli S, Bjorge T.Height, body massindex and ovarian :a follow up of 11. Million norwegian women.J Natl Cancer Inst 2003;95:1244-1248
10. Whittemore AS,Gong G,Itynyre J,Prevelance and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer ;results from three U.S. population based case control studies of ovarian .Am J Hum Genet 1997;60:496-504
11. Frank TS,Manley SA,Olopade OI,Cummings S,Garber JE,Bernhardt B,et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2 ;correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk.J Clin Oncol 1998;16:2417-2425.
12. Cheng W,Liu J,Yoshida H,Rosen D,Naora H: Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers iscontrolled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. Nat Med 2005 May11(5):531-7 Epub 2005 Apr 10
13. AA Ahmed, CM Becker, RC Bast Jr;The origin of ovarian cancer BJOG 2012;119:134-136

14. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Kenemans P, Verheijen RH, Tubal ligation and risk of ovarian cancer *Lancet* 2001 Sept 8;358(9284):844.
15. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, Komaromy M, Beattie M, Ziegler J. Risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy *J Clin Oncol* 2005 Jan 1;23(1):127-32
16. Sehdev AS, Kurman RJ, Kuhn E, Shih IeM. Serous tubal intraepithelial carcinoma upregulates markers associated with high grade serous carcinomas including Rsf-1, cyclin E, and fatty acid synthesis *Mod Pathol* 2010;23,844-855
17. Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih IeM. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma ;an early event in ovarian high grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010 ;34,829-836
18. May T, Virtanen C, Sharma M, Milea A, Begley H, Rosen B, Murphy KJ, Brown TJ, Shaw P Low malignant potential tumors with micropapillary features are molecularly similar to low-grade serous carcinoma of the ovary *Gynecol Oncol* 2010 Apr;117(1):9-17 Epub 2010 Feb 1
19. Shih IeM, Kurman RJ Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004 May;164(5):1511-8
20. Daniela Jelovac, MD; Deborah K. Armstrong, Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of ovarian cancer *CA CANCER J CLIN* 2011;61:183-203
21. David A. Fishman, Leiber Cohen, Stephanie V. Blank, Lee Shulman, Diljeet Singh, Kenny Bozorgi, Ralph Tamura, Ilan Timor-Tritsch, Peter E. Schwartz The role of USG evaluation in the detection of early stage epithelial ovarian cancer *Am. J Obst. Gynecology* Volume 192, Issue 4 1214-1221
22. Dr Usha Menon MD a , Aleksandra Gentry-Maharaj PhD a, Rachel Hallett PhD a, Andy Ryan PhD a, Matthew Burnell PhD a, Aarti Sharma MRCOG a, Sara Lewis MSc a, Susan Davies RGN a, Susan Philpott MSc a, Alberto Lopes FRCOG b, Keith Godfrey FRCOG b, David Oram FRCOG c, Jonathan Herod MRCOG d, Karin Williamson FRCOG e, Mourad W Seif FRCOG f, Ian Scott FRCOG g, Tim Mould FRCOG h, Robert Woolas MD i, John Murdoch FRCOG j, Stephen Dobbs MRCOG k, Nazar N Amso PhD l, Simon Leeson FRCOG m,

Derek Cruickshank FRCOG n, Prof Alistair McGuire PhD o, Prof Stuart Campbell DSc Lond p, Prof Lesley Fallowfield DPhil q, Naveena Singh FRCPATH r, Anne Dawney PhD s, Steven J Skates PhD t, Prof Mahesh Parmar PhD u, Prof Ian Jacobs FRCOG (Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer , and stage distribution of detected cancers: Results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screenings . Lancet Oncol Vol.10 Issue 4 327-340

23. T Onda*,1, H Yoshikawa2, T Yasugi1, M Yamada1, K Matsumoto1 and Y Taketani Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: a proposal for patient selection British J of Cancer (2005) 92,1026-1032
24. Tate Thigpen,MD A Rational approach to the management of recurrent or Persistent Ovarian carcinoma Clin Obst and Gynecology Volume 55 no:1 ,114-130
25. Muggia FM,Braly PS,Brady MF Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer:a Gynecologic Oncology Group Study.J Clin Oncol 2000;18:106-15
26. R.-Y Zang,Z.-Y Zhang,Z.-T Li,S.-M.Cai,M.-Q.Tang,J.Chen and Q.Liu Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer Eur J Surg Oncol 2000;26:798-804
27. Chi D.,McCaughy K,Diaz J,Schwabenbauer S,Hummer A...Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent Platinum-Sensitive Epithelial Ovarian Carcinoma Cancer 2006 May 1;106(9):1933-9
28. Ayhan A.,Gultekin M,Taskiran C.,Aksan G.,Çelik N.,Dursun P.,Salman C.,Yuce K.,Kucukali T. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer:Hacettepe University experience Am.J.Obst Gynecol (2006)194,49-56
29. Bristow R.E.,Puri I.,Chi D. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer : A meta-analysis Gynecol Oncol 112(2009) 265-274
30. Park J.,Eom J.,Kim D.,Kim J.,Kim Y.,Kim Y.,Nam J. Secondary cytoreductive surgery in the management of platinum-sensistive recurrent epithelial ovarian cancer J.Surg Oncol 2010;101:418-424

31. Leitao M.,Kardos S.,Barakat R.,Chi D.S. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma Gynecol Oncol 95 (2004) 181-188
32. Karam A.K.,Santilan A.,Bristow R.,Giuntoli R.,Gardner G.,Cass I.,Karlan B.,Li A. Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer selection criteria and survival outcome Gynecol Oncol 104 (2007) 377-380
33. Shih KK.,Chi DS.,Barakat RR.,Leitao MM Jr. Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian , fallopian tube or primary peritoneal cancer Gynecol Oncol 2010 Mar;116(3):364-9 Epub 2009 Nov 7.
34. Fotopoulou C.,Richter R.,Braicu IE.,Schmidt SC.,Neuhaus P.,Lichteneger W.,Sehouli J. Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer Ann Surg Oncol (2011) 18:49-57
35. Shih KK.,Chi DS.,Barakt RR.,Leitao Jr. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian , fallopian tube,or primary peritoneal cancer:An updated series Gynecol Oncol 117 (2010) 330-335
36. Clinical trials in recurrent ovarian cancer Int. J Gynecol Cancer 2011 May;21(4):771-5
37. Survival of Patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer Obstet. Gynecol 1983 Berek
38. Secondary Cytoreductive Surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma Who Benefits? Rong-Yu Zang 2004 American Cancer Society
39. The Role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer H. Oksefjell Annals of Oncology 2009