



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

**EPİTELİYAL OVER KANSERLİ PLATİN'E SENSİTİF VE
RESİSTAN HASTALARDA TEKRARLAYAN
KEMOTERAPİ REJİMLERİNİN SAĞKALIM SÜRESİNE
ETKİLERİ**

Dr. Ali Berk ÖLKE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet Barış GÜZEL**

ADANA-2017



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

**EPİTELİYAL OVER KANSERLİ PLATİN'E SENSİTİF VE
RESİSTAN HASTALARDA TEKRARLAYAN
KEMOTERAPİ REJİMLERİNİN SAĞKALIM SÜRESİNE
ETKİLERİ**

Dr. Ali Berk ÖLKE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet Barış GÜZEL**

ADANA-2017

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. F. Tuncay ÖZGÜNEN, Prof. Dr. M. Turan ÇETİN, Prof. Dr. M. Ali VARDAR, Prof. Dr. İ. Cüneyt EVRÜKE, Prof. Dr. Yılmaz ATAY, Prof. Dr. S. Cansun DEMİR, Doç. Dr. İ. Ferhat ÜRÜNSAK, Doç. Dr. Selim BÜYÜKKURT, Doç. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e

Bulgularımın istatistiksel değerlendirmesindeki yardımları için Prof. Dr. Refik BURGUT'a,

Eğitim hayatım boyunca her zaman bana destek olan sevgili anneme, babama, teşekkür ederim.

Dr. Ali Berk ÖLKE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	2
2.2. Risk Faktörleri	3
2.3. Meme Over Kanseri Sendromu	3
2.4. Herediter Göğüs Over Kanseri Sendromu	4
2.5. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu (HNPCC).....	4
2.6. Site Spesifik Over Kanseri.....	5
2.7. Over Kanselerinde Patogenez.....	6
2.7.1. Sürekli Ovulasyon Teorisi	7
2.7.2. Pelvik Kontaminasyon Teorisi.....	8
2.7.3. Gonadotropin Teorisi	8
2.8. Histopatolojik Sınıflandırma.....	8
2.8.1. Seröz (Adenokarsinom) Tümörler	9
2.8.2. Müsinöz (Adenokarsinom) Tümörler	9
2.8.3. Endometrioid Tümörler	9
2.8.4. Berrak Hücreli (Clear Cell) Karsinom.....	9
2.8.5. Transizyonel Hücreli (Brenner) Tümörler	9
2.8.6. Andiferansiye Karsinom	10
2.9. Primer Peritoneal Karsinom.....	10
2.10. Metastatik Over Kanseri	10
2.11. Semptom ve Bulgular	11
2.12. Üst Batın Hastalığı.....	12
2.13. Yayılım Şekilleri.....	12
2.14. Tanı ve Tarama	13
2.14.1. Nüks Gelişen Hastalarda Tanı	14

2.14.2. Tarama	15
2.14.3. Cancer Antigen 125	16
2.14.4. Evre 1 Hastalık.....	18
2.16. Tedavi	18
2.16.1. Cerrahi Tedavi	19
2.16.2. Primer Sitoredüktif Cerrahi (Debulking).....	20
2.16.3. İnterval Sitoredüktif Cerrahi	21
2.16.4. Second Look Laparotomi.....	21
2.16.5. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi	22
2.17. İzlem	22
2.18. Evreleme	23
2.19. Kemoterapi.....	27
2.19.1. Kemoterapiye Bakış.....	27
2.19.2. Kemoterapi Kullanım Şekilleri	27
2.19.3. Tedavi	28
2.19.4. Yeni Ajanlar.....	30
2.19.5. PARP İnhibitörleri	31
2.19.6. Nüks Kemoterapisi	31
2.19.7. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC)	32
2.20. Multimodel Yaklaşım	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. İstatistiksel Analiz.....	37
3.2. MultivariantAnaliz.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR	75

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Düşük ve yüksek dereceli tümörlerin biyolojisi, genetik değişkenlik	5
Tablo 2. Site spesifik over kanseri	6
Tablo 3. Epitelyal over kanseri patolojileri	7
Tablo 4. Epitel over kanserde fizyolojik duyarlılıklar üzerine hipotezler	8
Tablo 5. Andiferansiye karsinom	10
Tablo 6. Over kanserli hastalarda başvuru semptomları.....	12
Tablo 7. Epitelyal over kanserlerinde evreye göre lenf nodu metastazları.....	13
Tablo 8. Over dışı Ca125 değerini arttıran durumlar	16
Tablo 9. Test edilen markerlarda sensitivite ve spesifite oranları (best cut off).....	18
Tablo 10. FIGO evrelerine göre 5-yıllık yaşam süreleri	26
Tablo 11. Hastaların özelliklerine göre dağılımları	38
Tablo 12. Hastaların aldıkları kemoterapötik ilaca göre dağılımları	40
Tablo 13. Kemoterapötik ilaçların hastalar üzerinde oluşturduğu lökopeni oranları.....	41
Tablo 14. Kemoterapötik ilaçların hastalar üzerinde oluşturduğu eritropeni oranları	41
Tablo 15. Kemoterapötik ilaçların hastalar üzerinde oluşturduğu trombositopeni oranları	42
Tablo 16. Over kanserli hastalarda yaşa göre sağkalım değerleri.....	42
Tablo 17. Over kanserli hastalarda hastalığın evresine göre sağkalım değerleri.....	44
Tablo 18. Over kanserli hastalarda hücre tipine göre sağkalım değerleri.....	46
Tablo 19. Over kanserli hastalarda vücut kitle indeksine göre sağkalım değerleri	47
Tablo 20. Over kanserli hastalarda menopoza süresine göre sağkalım değerleri	48
Tablo 21. Over kanserli hastalarda doğum sayısına göre sağkalım değerleri.....	49
Tablo 22. Neoadjuvan tedavi alan ve almayan gruplarda yaşam değerleri.....	51
Tablo 23. Over kanserli hastalarda sigara kullanımına göre sağkalım değerleri	52
Tablo 24. Over kanserli hastalarda ailede malignite öyküsüne göre sağkalım değerleri	54
Tablo 25. Over kanserli hastalarda yapılan cerrahi tipine göre sağkalım değerleri	55
Tablo 26. Ek sistemik hastalıklara göre sağkalım süreleri.....	56
Tablo 27. Kemoterapötik rejimlere bağlı ilk nüksten ikinci nükse kadar sağkalım değerleri.....	59
Tablo 28. Kemoterapötik rejimlere bağlı ikinci nüksten üçüncü nükse kadar sağkalım değerleri.....	60
Tablo 29. İlaçların yan etki profillerine göre yaşam süreleri.....	62
Tablo 30. Hastaların geçirdiği nüks sayılarına göre yaşam süreleri	62
Tablo 31. Over kanserli hastalarda çoklu değişkenlerin oluşturduğu risk oranları.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Over Kanseri görüntüleme ve müdahale yolağı.....	15
Şekil 2. Yaşa bağlı hastaların total sağkalım süreleri	43
Şekil 3. Yaşa bağlı hastaların 2. ve 3. nüks arasındaki sağkalım süreleri.....	43
Şekil 4. Evreye bağlı hastaların total sağkalım süreleri	45
Şekil 5. Hücre tipine bağlı hastalarda total sağkalım süreleri	46
Şekil 6. Hücre tipine bağ 2. ve 3. nüks arasındaki sağkalım süreleri	47
Şekil 7. Vücut kitle indeksine bağlı hastalarda total sağkalım süreleri.....	48
Şekil 8. Menopoz süresine bağlı hastalarda total sağkalım süreleri	49
Şekil 9. Doğum sayısına bağlı hastalarda total sağkalım süreleri.....	50
Şekil 10. Neoadjuvan tedavi alan grupların almayanlara göre ilk nükse kadar sağkalım süreleri	51
Şekil 11. Neoadjuvan tedavi alan grupların almayanlara göre total sağkalım süreleri.....	52
Şekil 12. Sigara kullanımına bağlı hastalarda total sağkalım süreleri.....	53
Şekil 13. Ailede malignite öyküsüne bağlı hastalarda total sağkalım süreleri.....	54
Şekil 14. Yapılan cerrahi tipine bağlı hastalarda total sağkalım süreleri.....	55
Şekil 15. Hipertansiyon saptanan over kanserli hastalarda total sağkalım süreleri	57
Şekil 16. Diabetes mellitus saptanan over kanserli hastalarda total sağkalım süreleri	57
Şekil 17. Solunumsal bir hastalık barındıran over kanserli hastalarda total sağkalım süreleri	58
Şekil 18. Kardiyak hastalık bulunduran over kanserli hastalarda total sağkalım süreleri.....	58
Şekil 19. Kemoterapötik rejimlere bağlı ilk nüksten ikinci nükse kadar sağkalım değerleri dağılımı	60
Şekil 20. Kemoterapötik rejimlere bağlı ikinci nüksten üçüncü nükse kadar sağkalım değerleri dağılımı	61
Şekil 21. Hastaların geçirdiği nüks sayısına bağlı sağkalım değerleri dağılımı.....	62

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACT	: Adjuvant Chemotherapy
BPPLND	: Bilateral Pelvic Paraaortic Lymph Node Dissection
BRCA-1	: Breast Cancer 1
BRCA-2	: Breast Cancer 2
BSO	: Bilateral Salpingooferectomy
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 125	: Cancer Antigen 125
CEA	: Carcinoembryonic Antigen
CRS	: Cytoreductive Surgery
DFS	: Disease Free Survival
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	: Food and Drug Administration
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	: Gynecology Oncology Group
GTN	: Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi
HIPEC	: Hypertermic Intraperitoneal Chemotherapy
ICON	: International Collaborative Ovarian Neoplasm
IGCS	: International Gynecologic Cancer Society
IV	: Intravenous
MR	: Manyetik Rezonans
NACT	: Neoadjuvant Chemotherapy
OS	: Overall Survival
P53	: Protein 53
PARP	: Poli ADP Riboz Polimeraz
PCOS	: Polycystic Over Syndrome
PFS	: Progression Free Survival
PID	: Pelvic Inflammatory Disease
PROC	: Platinum Resistant Ovarian Cancer

SCT	: Salvage Chemotherapy
SLL	: Second Look Laparotomy
TAH	: Total Abdominal Histerectomy
TVUSG	: Transvaginal Ultrasonography
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



ÖZET

Epitelyal Over Kanserli Platin'e Sensitif ve Resistan Hastalarda Tekrarlayan Kemoterapi Rejimlerinin Sağkalım Süresine Etkileri

Amaç: Over kanserleri tüm dünyada en sık ölüme neden olan jinekolojik malignitelerden biridir ve over kanserleri içinde en sık görülen epitelyal over kanserleridir. Hastaların büyük kısmı ileri evrelerde tanı almaktadır. Epitelyal over kanserlerinde birincil tedavi yaklaşımı cerrahidir. Ardından adjuvan kemoterapi verilir. Çalışmada platine duyarlı ve dirençli hastalarda paklitaksel ve platin kombinasyonu, doxorubicin, gemsitabin ve topotekan verilerek hangi rejimin sağkalım üzerine daha etkili olduğu ve yan etki profili açıklanmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 05 Ocak 2005 ve 20 Mayıs 2014 tarihleri arasında opere edilmiş ve over kanseri tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Araştırmada Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi arşiv bölümünden 92 hastanın bilgileri elde edilip retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tümüne cerrahi yapıp tanısı kesinleştirilmiştir. Nüks zamanına göre platin sensitif saptanan hastalara tekrar platin ve paklitaksel kombinasyonu, resistan olanlara doxorubicin, gemsitabin ve topotekan üçlüsünden biri tercih edilmiştir. Tekrar nüks izlenen hastalara yine bu üçlünden biri verilerek tekrarlayan rejimlere devam edilmiştir. Çalışmada over kanseri üzerine sosyodemografik özellikler, nüksler arasındaki zaman ve hematolojik yan etki profilleri araştırılmıştır.

Bulgular: Sosyodemografik verilere baktığımızda 45 yaş altında olan hastalar, evre 3b ve altında olanlar, multipar hastalarda sağkalım süreleri daha uzun izlenmiştir. Second line verilen kemoterapi rejimleri içinde platin ve paklitaksel kombinasyonu bir sonraki nüks zamanını 11 ay, gemsitabin 15 ay, doxorubicin 12 ay uzatmıştır. Third line rejimleri içerisinde ise gemsitabin bir sonraki nüks zamanını 17 ay, doxorubicin 21 ay, topotekan 23 ay uzatmıştır. Hastaların totalde % 45'inde lökopeni, % 44'ünde eritropeni, % 42'sinde trombositopeni görülmüştür.

Sonuç: Sonuçlara baktığımızda verilen kemoterapiler arasında sağkalım süresine etkileri açısından birbirlerine oranla anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Ancak doxorubicin alan hastalarda hematolojik yan etki profili daha az görülmüştür. Paklitaksel ve platin kombinasyonu alan hastaların tolerabilitesi diğer rejimlerden daha iyi izlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi verilen hastalarda, hasta seçiminde komorbiditesi artmış ve tümör volümü yüksek olan hastalar tercih edildiği için sağkalım süreleri daha az izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epitelyal over kanseri, doxorubicin, gemsitabin, topotekan, platin sensitif, resistan

ABSTRACT

The Effect of Recurrent Chemotherapy Regimens on Platin Sensitive and Resistant Patients in Epithelial Ovarian Cancer to Survival Time

Objective: Ovarian cancer is one of the most common gynecological malignancies causing death all over the world and most common type of ovarian cancer is epithelial ovarian cancer. Majority of patients are diagnosed in advanced stages. Primary treatment approach is surgery in epithelial ovarian cancer. Then given adjuvant chemotherapy. In the study, paclitaxel and platinum combination, gemcitabine and topotecan given to platin sensitive and resistant patients which regime is more effective on survival time and tried to explain the side effect profile.

Material and Method: In our study, patients has been operated between 05 January 2005 and 20 May 2014 and were included patients with a diagnosis of ovarian cancer in Cukurova University Department of Obstetrics and Gynecology. Research at Cukurova University Hospital Balcalı been obtained information from the archives of 92 patients were analyzed retrospectively. The diagnosis made surgery all patients were confirmed. According to telapsed time, platin sensitive patients received paclitaxel and platinum combination but platin resistant patients received one of the trio doxorubicine, gemsitabine or topotecan. Relapsed again when patients were given one of the trio has continued to repeat this regime. Socio-demographic characteristics, the time between relapses and hematological side effect profile were investigated on the study.

Results: Looking at the socio-demographic data, survival rates were followed longer on patients who are under 45 years of age, the stage 3b and under, and multipar. Platinum and paclitaxel combination extends next recurrence time 11 months, gemcitabine 15 months, doxorubicin 12 months in given second line chemotherapy regimens. In third line regimens gemcitabine extends the next recurrence time 17 months, doxorubicine 21 months, topotecan 23 months. In total, %45 of patients was seen leukopenia, %44 eritropenia and %42 trombocytopenia.

Conclusion: In terms of impact on survival between given the chemotherapy regimens is not considered a significant difference compared to each other when we look at the results. However, in patients receiving doxorubicin hematologic side effect profile it was observed less. The patients who receiving paclitaxel and platinum combination tolerability was better than any other regimens. In patients receiving neoadjuvant chemotherapy were occurred less survival time because of selection increased comorbidity and with high tumor volume patients.

Keywords: Epithelial ovarian cancer, doxorubicin, gemcitabine, topotecan, platinum sensitive, resistant

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Over kanseri jinekolojik maligniteler içinde en çok sayıda ölüme neden olan hastalıklardan biridir. Bugün baktığımızda dünyada her yıl 204000 kadına over kanseri tanısı konulup, bunların 125000'i yaşamını yitirmektedir.

Hastaların mortalitesinin yüksek olmasında ileri evrelerde tanı almasının rolü büyüktür. Hastaların çoğu postmenopozal dönemde tanı almaktadır. Elimizde etkili bir şekilde tarama sağlayacak test bulunmamaktadır. Dolayısıyla hastalar, klinik bulgularla başvurduğunda etkin bir tedavi sağlamak güçleşmektedir.

Over kanseri içinde en sık olarak epitelyal tip gözlenmektedir. Son zamanlarda çevresel değişiklikler, beslenme alışkanlıkları, sosyokültürel düzey gibi faktörlere bağlı olarak bu malignitenin insidansında artış olmuştur. Hastanın evresi prognozu etkileyen en önemli etken olup, bunun yanında yaş, grade, tümör hacmi, asit prognostik faktörlerdir. Ailede kanser öyküsü, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, infertil hastalarda risk daha fazladır. Over kanserinin en önemli fizik muayene belirtisi palpasyonla batında saptanan kitledir.

Hastalığın öncelikli tedavisi cerrahidir. Amaç, var olan bütün tümöral dokuları çıkarmaktır. Ancak belirlenebilen tüm kanserli dokuların temizlenmesi, özellikle de ileri evre hastaları göz önünde bulundurursak çoğu kez mümkün olmamaktadır. Bu tür hastalara adjuvan kemoterapi başlanmaktadır ve hastanın verdiği yanıtı göre farklı bir tedaviye geçilmekte veya ilaç tekrarlayan kürlerde yapılmaktadır.

Suboptimal cerrahi yapılan hastalarda verilen kemoterapi rejimi oldukça önemlidir. Verilen ilaçlar ile ilgili kesinleşmiş bir konsensus yoktur. Tedavinin planlanması klinisyen ile hasta arasında hastalığın seyri, ilaçların toksisitesi ve hastanın durumu gözetilerek yapılır. Gerek tümör tiplerinde gerekse olgularda kemoterapiye verilen cevap farklıdır.

Bizim çalışmamızda paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu cerrahi sonrası temel tedavi olarak baz alınmıştır. Hastalar platin sensitif, platin dirençli, platin yarı dirençli olarak gruplandırılmıştır. Bağımsız etmenlerin sağkalımla ilişkisi incelenmiştir.

Bu üç grupta tedavilere gemsitabin, lipozomal doksorubisin veya topotekan eklenmiş olup hangisinin sağkalımı daha fazla arttırdığı saptanmaya çalışılmış ve sonraki kemoterapi basamaklarında ideal olanı bulmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Over kanseri kadınlar arasında kansere bağlı beşinci en sık ölüm nedenidir.¹ Yaşla birlikte over kanserlerinin sıklığının arttığı görülmektedir. İnfertil veya geç doğum yapan kadınlarda over kanseri olasılığının arttığı izlenmiştir. Over kanseri tüm dünyada en yaygın jinekolojik malignitedir.² Dünya genelinde over kanseri tüm kadın malignitelerinin % 4'ünü oluşturur.³ Over kanseri ile ilgili her yıl yaklaşık 200000 kadın over kanseri tanısı almakta olup, bunların 125000'i ölümle sonuçlanmaktadır.⁴ Standardize edilmiş bir tarama metodu yoktur ve erken tanı koymak zordur.² Sağkalımda en önemli parametre tanı anındaki evredir. Over kanserinden ölüm oranı, tüm kanserler içinde % 5'lik dilimi oluşturmaktadır.⁵

Her kadının yaşamı boyunca over kanseri olma riski % 1,5 olup, bu kanserden ölüm oranı % 1'dir.⁶ İnsidans 40 yaş altında düşük iken menopoz sonrası artış görülür. Bir çalışmada 40'lı yaş ve öncesi kadınlardaki epitelyal over kanseri insidansı % 3 - % 17 arasında değişen oranlarda olarak raporlanmıştır.⁷ Gelişmiş ülkelerde görülme oranları daha yüksektir. Olguların büyük bir kısmı sporadik olmakla birlikte, % 10 gibi küçük bir kısmında aile öyküsü ve spesifik gen mutasyonları (BRCA 1, BRCA2) vardır. BRCA 1 mutasyonlarında over kanseri % 36 - % 46 oranlarında görülürken, BRCA 2'de % 10 - % 27 arasındadır.⁸

Over kanseri tanı yaşı ortalama 60'tır. Ve yaş ilerledikçe insidans artmaktadır. Over kanseri insidansını arttıran en önemli faktörler yaş ve fertilitedir. Avrupa ve Kuzey Amerika ve endüstriyel batılı ülkelerde over kanseri insidansının Asya ve Afrika ülkelerine göre fazla olduğu bildirilmiştir.³ Bunun yanı sıra gelişmekte olan ülkelere daha düşük oranlar göze çarpmaktadır. Bu durumun nedeni gelişmiş ülkelerdeki doğum oranlarının daha az olmasından kaynaklanabilir. Bir çalışmada yapılan her bir doğumun riski % 10 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁹ Türkiye'de İzmir'de 57584 hastayla yapılan bir çalışmada over kanseri insidansı % 0,1 izlenmiştir. Bu hastaların % 58,8'i 45 yaş üstü görülmüştür. Yapılan istatistiklerde en sık histolojik tip olarak epitelyal over kanseri % 77 oranında belirtilmiştir.¹⁰

2.2. Risk Faktörleri

Over kanseri, sık olarak sporadiktir; ancak % 10 kadarının herediter olduğu düşünülmektedir. Kalıtsal faktörler içinde büyük çoğunluğun otozomal dominant genlerde mutasyona bağlı olduğu bildirilmektedir. En sık kanıtlanmış risk faktörü kalıtsal BRCA 1 ve BRCA2 mutasyonu ile ilişkili güçlü aile öyküsüdür.¹¹ Epitelyal over kanseri riski aile öyküsü oluşturmaktadır. Ailesel özellik gösterenlerde tanı yaşı daha küçüktür ve over kanseri riski 3,6 kat artmaktadır.

Over kanserinin bir bölümü over yüzey epiteline repetitif stimülasyonların yarattığı DNA hasarına bağlı sporadik olgulardan oluşur. Bu yüzden hastanın reproduktif yaşı tümörögenizde merkez rol oynamaktadır.^{12,13} Hiç çocuk sahibi olamayan kadınlarda over kanseri gelişimi riski iki kat artmıştır.¹⁴ İnfertilite deneyimi olan nullipar kadınlarda risk artmıştır; ancak buna fertilite ilaçlarının tetikleyici payı olabilir. İnfertilite tedavisiyle canlı doğum yapmayı başaran kadınlarda risk artmamıştır.¹⁵ Kombine oral kontraseptif kullanımının over kanseri riskini azalttığı bilinir. Çalışmalar, kontraseptif hapların on yıl kullanımının epitelyal over kanseri riskini % 40 azalttığını göstermiştir.⁷ Kontraseptif hapların içeriğinde var olan progesteron dozunun belirgin bir fark yaratmadığı belirtilmiştir.⁷ Sağlıklı mutasyon taşıyıcılarında profilaktik bilateral salpingooferektomi yapıldığında over kanseri gelişme riski % 80 azalmıştır.⁸ Yaş, evre, grade, sitoloji, asit yükü, tümör rüptürü, pozitif sitolojik yıkama, histoloji nüks ve ölüm açısından prognostik faktörlerdir. Yüksek derecede genomik instabilite ve heterogenom, tümörün platin direnci kazanmasını kolaylaştırır.¹⁶ Araştırmalar, HOX gen ailesinin ekspresyonunun genital traktın yapısını oluşturan müllerian epitelin diferansiyasyonundan ve bazı over subtiplerinin oluşumundan sorumlu olduğunu göstermiştir.¹⁷ Bu aktarımla ilgili üç kalıtsal sendrom tanımlanmıştır.

2.3. Meme Over Kanseri Sendromu

Meme ve over kanseri, genel popülasyondan çok daha fazla olup; olguların çoğu BRCA 1 gen mutasyonları ile ilişkilidir.¹⁸ En önemli risk faktörü, hastanın ailesinde meme veya over kanseri öyküsü bulunmasıdır. Over kanseri hastalarının % 10'u anne veya babadan kalıtsal aktarılan germ line mutasyonları ile ortaya çıkar.¹⁹ Örnek olarak ashkenazi yahudilerinde over kanseri, diğer toplumlardan daha sık görülmekte olup;

karşılaştırıldığında genel popülasyonda % 10 görülen BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonları, askenazi yahudilerinde % 35-40 izlenmiştir.¹⁹

2.4. Herediter Göğüs Over Kanseri Sendromu

Herediter göğüs over kanseri sendromu tanısı aile öyküsü temeline dayanır. Tüm over kanserlerinin yaklaşık olarak % 10'unda görülür ve high grade seröz kanserlerde % 16-21 oranındadır.²⁰ Vakaların % 90'ında BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonları mevcuttur. BRCA 1 geni 17q21 kromozomu üzerinde yerleşimli olup; mutasyon sırasında over kanseri riski % 40 artar, BRCA 2 ise 13q12 kromozomunda olup mutasyon halinde risk % 20 artar. BRCA 2 mutasyonu riski göreceli olarak daha düşük olup, her iki gen mutasyonu belirgin olarak meme ve over kanserine yatkınlığı artırır.

2.5. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu (HNPCC)

Lynch II sendromu da denir. Daha çok endometrium ve kolorektal kanser ile birliktedir. Genel popülasyona göre risk 3 kat artmıştır.²¹ Over kanseri gelişme riski % 12 civarındadır.²² Hastaların aile öyküsünden yola çıkarak erken tanı konulabilir. Otozomal dominant geçişlidir. Genellikle 50 yaşından önce ortaya çıkar. Bu sendromu taşıyan kadınlarda MLH 1, MSH 2, MSH 6 gibi DNA onarım genlerinde mutasyon vardır. Lynch sendromu, kolon kanser riskini % 30'dan % 54'e, endometrium kanser riskini % 42'den % 60'a ve over kanser riskini % 9'dan % 12'ye arttırır.^{23,24} Taşıyıcılardan bir sonraki nesile aktarım şansı % 50'dir. Mutasyon bir kuşağı atlayıp, bir sonrakinde görülebilir. Genetik riskin tespit edilmesi erken tanı ve tedavi şansını arttırır. Bu tür genetik hastalıklar yönünden ailesel öyküsü olan hastalar, genetik danışmana yönlendirilip, detaylı bilgilendirilmelidir.

BRCA 1 mutasyonlu kadınlarda risk 30 ve 40'lı yaşlarda başlayıp ortalama tanı yaşı 53'tür. Risk azaltıcı amaçlı salpingoooferektomi, BRCA ilişkili ovaryan, tubal, peritoneal kanser riskini % 80 azaltır.^{25,26} Değişik gen karakterlerine sahip mutasyon tipleri ve malignite potansiyeli oluşturma riskleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1. Düşük ve yüksek dereceli tümörlerin biyolojisi, genetik değişkenlik¹⁹

Karakteristik	Low Grade (%)	High Grade (%)
p53 inaktivasyonu	Nadir	50-80
HLA-G aşırı ekspresyonu	Nadir	61
HER2 aşırı ekspresyonu	Nadir	20-66
AKT aşırı ekspresyonu	Nadir	12-30
Apolipoprotein E ekspresyonu	12	66
B-RAF mutasyonu	30-50	Nadir
K-RAS mutasyonu	30-50	Nadir
PTEN mutasyonu	20 ^a	Nadir
Mikrosatellit instabilitesi	50 ^a	8-28

Tablo 1’de de görüldüğü üzere p53 mutasyonu, malignite oluşumunda öncelikli olarak öne çıkmaktadır.

2.6. Site Spesifik Over Kanseri

Tüm over kanseri tipleri içinde % 10-20’lik dilimi oluşturmaktadır. Yaşla birlikte risk oranı artmaktadır. Bu hastalar ortalama 60-70 yaşları arasında tanı alırlar. En önemli risk faktörü yaştır. Önemli diğer bir faktörü de hastanın hiç doğum yapmamış olmasıdır. Sürekli ovulasyon yapan overlerde, yüzey epiteline oluşan travmalar nedeniyle malignite riski artmıştır. Fathalla’nında hipotezinde bahsettiği bu durum nullipar kadınlarda artmış riski açıklar. Her gebelikte risk % 10 azalmaktadır.²⁷ Gebelik, ovaryan siklus sayısını azaltır; böylelikle over kapsülünde oluşan hasar minimuma iner ve yüzey hücrelerinin metaplaziye uğrama riski düşer. Bu teoriden yola çıkarak erken menarş, geç menopoz gibi ovulasyon sayısını arttıran durumlar over kanseri riskini artırır. Amenore ve laktasyon ovulasyon üzerine etki ederek malignensi azaltır. Uzun dönem oral kontraseptif kullanımı over kanser riskini % 40 oranında azaltmıştır.¹⁹ Oral kontraseptifler dünya genelinde ikiyüzbin kişinin bu hastalığa yakalanmasını engellemiş ve yüzbin kişinin bu hastalıktan ölümünü önlemiştir.¹⁹ Oral kontraseptifler son kullanımından sonra koruyuculuğu 30 yıl devam etmektedir ve gelecek yıllarda koruyuculuğunun daha da artması düşünülmektedir.²⁸ İnfertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan ilaçların over kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir; fakat infertil hastaların over kanserine eğilimi artmış olduğundan, bu ilaçların rolü netlik kazanmamıştır.

Kesin olmamakla birlikte asbest ve talk gibi kimyasal maruziyetinin over kanseri riskini artırdığı belirtilmiştir. Aynı zamanda histerektomi, tüp ligasyonu gibi yabancı

maddelerin asendan yayılımını engelleyen tekniklerin kanser riskini azalttığı belirtilip, bu görüşü destekler niteliktedir.²⁹ Kolesterol ve yağ riski orta derecede arttırırken; sebze, lifli gıdalar ve antioksidan (vitA, vitC, vitE, beta karoten) zengin diyetle beslenenlerde riskin azaldığı bildirilmiştir.

Postmenopozal östrojen replasman tedavisi yapılan popülasyonda (10 yıldan fazla) over kanseri riski anlamlı olarak artmıştır.^{30,31} Dünya üzerinde risk açısından ırksal farklılıklar vardır ve beyaz kadınlarda over kanseri insidansı tüm ırklara göre daha fazladır. Siyahi toplumla kıyaslandığında hispanik kadınlarda risk % 30-40 arasında değişen bir şekilde artmıştır. Bu oran farklılığı, jinekolojik cerrahi istatistiklerini de etkiler.

Tablo 2. Site spesifik over kanseri³²

Riski Arttıran Faktörler	Riski Azaltan Faktörler	Kesin Olmayan Faktörler
İleri yaş	Multiparite	İnfertilite
Nulliparite	OKS	Asbest/Talk
Erken Menarş	Laktasyon	Yağlı diyet
Geç Menopoz	Tüp Ligasyonu	
BRCA1, BRCA2 Mutasyonu	Histerektomi	
HNPCC		
Aile Öyküsü		
Sigara		

2.7. Over Kanserlerinde Patogenez

Epitelyal over kanserlerine neden olan çeşitli yollar vardır. Bunlardan birincisi genetik değişimlerin birikmesine bağlı kistlerin malignleşmesidir. K-Ras onkogenleri hücre bölünmesinin kontrolünde etkili olan protein birimleridir. Bu yapılardaki mutasyon hücre içi apoptozise engel olmakta ve karsinom oluşumuna yol açmaktadır. İkincisi, epitelyal over kanserlerinin yaklaşık % 10'u BRCA1, BRCA2 ve P53 tümör supressör genlerindeki bozulmaya bağlıdır. BRCA tümör supressör genlerinin afonksiyonel hale gelmesi için bir aleline tek hasar verici vuruş yeterlidir. Tümör supressör genleri, hücrelerin bölünme evresinin arasına girerek bir sonraki basamağa geçişini engellediğinden, bu mekanizmanın ortadan kalkması karsinom oluşumunu agra ve eder. BRCA mutasyon taşıyıcılarında yapılan çalışmalarda tümörün tubal epitelden kaynaklandığı düşünülmektedir.³³

Over yüzey dokusu, tek hücreli çöломik epitle kaplıdır ve over kanserinde malign transformasyon yönünde farklılaşır.¹⁹ Over kanserleri çoğunlukla fallop tüpü uç

noktası fimbriadan overlere metastazı ile köken alırlar. Diğer bir kısmı ise sekonder mülleryan sistem komponentlerinden orjin alır. Batın içi herhangi bir dokudan derive olabilir. Ovaryan karsinogenezis iki geniş kategoriye ayrılır. Düşük grade tümörler, adım adım mutasyon gösterirler. Daha yavaş gelişirler, kemoterapiye yanıtları düşüktür ve moleküler karekteristikleri düşük malignite potansiyelli neoplazmlardır. Yüksek grade karsinomlarda daha büyük genetik instabilite vardır. Hızlı metastatik seyreder. Berrak hücreli komponentine prekürsör olanlar hariç sıklıkla kemosensitifdir.¹⁹

Epitelyal tip over kanseri, tüm over kanserlerinin % 90'ını oluşturur.⁷ Ovaryan tümörler iki farklı moleküler yoldan gelişerek farklı klinik prezentasyonlarla sonuçlanırlar. Tip 1 tümörler, over epitelinden ve müllerian sistemin germ hücre tabakalarından oluşurlar. Ard arda uyarı onkogeneze teorisinin sonucu olan bu tip daha ağrısızdır ve seröz, müsinöz, endometrioid, clear tiplerine farklılaşır.⁷ Tip 2 tümörler, fallopi tübüler epitelinden orjin alırlar. P53 mutasyonlarına bağlı olduğu düşünülür. Klinik olarak çok daha agresif seyrederken geniş metastazlara yol açarlar.⁷ Over malignitesi tiplerinin deri ve olduğu hücresel yapılar tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Epitelyal over kanseri patolojileri

Histolojik Tip	Hücresel Tip
Seröz	Endosalpingeal
Müsinöz	Endoservikal
Endometrioid	Endometrial
Clear Cell	Müllerian
Brenner	Transizyonal
Squamos hücreli tümör	Squamos
Mixt Epitelyal tümör	Mixt
Andiferansiye	Anaplastik

2.7.1. Sürekli Ovulasyon Teorisi

Fathalla tarafından ovulasyonun, over yüzey epitelinde sürekli travmalara yol açtığı görüşü ortaya atılmıştır. Her ovulasyon sırasında meydana gelen repetitif travma, over kanserine neden olabilecek spontan mutasyonlara yol açabilir.

İnsanlardan farklı olarak sadece döllenme döneminde ovulasyon yapan memelilerde, over kanserinin nadir görülmesi bu teoriyi destekler niteliktedir. Erken menarş, geç menopoz, az sayıda parite gibi ovulasyonu arttıran faktörler, over kanseri riskini artırır. Bu nedenlerle günümüzde en çok desteklenen teoridir.

2.7.2. Pelvik Kontaminasyon Teorisi

Asbestos ve talk gibi dışardan vajene oradan da overe asendan yolla overe ulaşan çevresel faktörler, over yüzey epitelinde ve mezotelde histopatolojik değişimlere neden olabilir. Tüp ligasyonu, salpenjektomi, histerektomi ile riskin azalması bu teoriyi desteklemektedir.

2.7.3. Gonadotropin Teorisi

Gonadotropinler, over yüzey epitelinin duyarlılığını artırır. Artan FSH ve LH düzeyleri over epitelinin proliferasyon ve büyümesini regüle eder. Yapılan bir çalışmada artmış kanser riskini, düşük gonadotropin düzeyleri ve yüksek androjen ile ilişkili bulmuştur. Hipoovulasyon veya anovulasyon görülen infertil hastalarda artmış over kanseri riski bu teori ile açıklanabilir.¹⁹

Tablo 4. Epitel over kanserde fizyolojik duyarlılıklar üzerine hipotezler¹⁹

Hipotez	Önerilen Mekanizma	En iyi Kanıt
Sürekli Ovulasyon	Over yüzey epiteli, ovulasyon sırasında hasar görmüştür ve onarım hücreleri mutasyonlara hale getirir	Döngü sayısının azalmasıyla EOC riski de azalmaktadır (gebelik, laktasyon ve OC kullanımı)
Gonadotropin Stimülasyon	FSH ve LH stimulatif etkileri büyümeye teşvik eder, hücrelerin bölünmesi ve mutasyon artar	İnfertilite ile azalan EOC riski, PCOS; Sadece progesteron içeren OC'ler ile azalan risk; FSH bir çok onkogenleri aktif eder
Hormonal Stimülasyon	Tümör mikroçevresindeki androjenlerin yüksek konsantrasyonları karsinogenezisi teşvik eder. Buna karşılık, progestinler riski azaltır.	Androjenlerin yüksek sirkulasyon koşulları (inklüzyon kistleri içinde, PCOS) riskleri artırır; progestin kullanımı EOC riskini azaltır ve OSE apoptozise sebep olur
İnflamasyon	Hasar görmüş over yüzey epiteli, ovulatuvarinflamasyona neden olur ve bu da mutasyona duyarlılığın artmasına neden olur	NSAII kullanımı ile azalması mümkün risk; talk ve asbest ile artan risk; tümörlerde inflamatuvar uzlaştırıcıların zenginliği

2.8. Histopatolojik Sınıflandırma

Epitelyal over kanserinin farklı davranışlar gösteren farklı histolojik tipleri mevcuttur. Her grup, değişik büyüklüklerde tanı alabilir ve kendine özgü solid kistik alanları vardır.

Epitelyal over tümörleri, over yüzey epitelinin stromal invajinasyonlar yapmasından kaynaklanmaktadır. Çölomik epitelden köken alarak metaplaziye uğrar ve

farklı tiplere dönüşebilir. Yüksek grade seröz over kanserleri, en sık görülen subtipidir.³⁴

2.8.1. Seröz (Adenokarsinom) Tümörler

Epitelyal over kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturur. İyi diferansiye olanlar tuba epitelinin taklit ederken; kötü diferansiye tümörler nükleer atipi içerip, anaplastik özellik gösterirler. Patolojik kesitlerde psammoma cisimcikleri denilen papiller yapılar izlenebilmekte olup, seröz tümörlerin patognomonik bulgusudur. Aynı zamanda iyi diferansiyasyonun bir göstergesidir. Genellikle bilateral ve ileri evrede Ca125 değerleri yüksektir.

2.8.2. Müsinöz (Adenokarsinom) Tümörler

Epitel yapısı, intestinal ve endoservikal tipe benzerdir. Diğer histolojik tiplere göre ortalama 15-20 cm gibi daha büyük boyutlara ulaşabilir. Batın içinde kapsüler yapıda, içinde mukus açısından zengin psödomiksoma peritonei denilen klinik duruma yol açabilir. Aynı tablo primer apendiks tümörlerinde de görülebileceğinden, malignitenin cerrahilerinde apendektomi de eklenir.

2.8.3. Endometrioid Tümörler

Endometrium kanserlerine benzerdir. Endometriozis ile ilişkili olabilir. Genel olarak iyi diferansiye ve daha iyi prognozludur.

2.8.4. Berrak Hücreli (Clear Cell) Karsinom

Renal hücreli karsinoma benzer. Bu yüzden mezonefroid de denir. Endometriozis ile ilişkilidir. Klinik olarak hiperkalsemi ve trombozis görülebilir. Mikroskopisinde kabara çivisi (hobnail) hücreleri karakteristiktir. Platin bazlı kemoterapilere iyi yanıt vermezler. Klinik gidişatı kötü prognozludur, hızlı metastatik seyreder.

2.8.5. Transizyonel Hücreli (Brenner) Tümörler

Brenner tümörler, düşük malignite potansiyelli prolifer olabilen hücrelerden kaynaklanır. Genellikle unilateral, multikistik ve iyi prognoza sahiptir. Hücresel

nükleusları kahve çekirdeği şeklini alır. Malign brenner tümör ise invaziv karakterli ve indifferansiye karsinomdur. Transizyonel komponent, squamoz farklılaşma göstererek üriner karsinomlara benzer. Sıklığı çok nadir oranda görülür.

2.8.6. Andifferansiye Karsinom

Solid gruplar halinde, çok sayıda mitoz içeren atipik sitoloji barındıran andifferansiye çok kötü prognozlu histolojik tiptir.

Tablo 5. Andifferansiye karsinom

Histolojik Tip	Yüzde %
Seröz Karsinom	42%
Müsinöz Karsinom	12%
Endometrioid Karsinom	15%
Berrak Hücreli Karsinom	6%
Mixt Epitelyal Karsinom	3%
Andifferansiye Karsinom	10%
Metastatik	10%
Diğerleri	2%

Sıklıklarına bakacak olursak, seröz, endometrioid ve müsinöz karsinomlar daha ön fazla görülmekle birlikte, berrak hücreli ve mikst tipler daha nadir gözlenmektedir ve daha kötü prognozludur.

2.9. Primer Peritoneal Karsinom

Epitelyal over kanserlerinde ayrımı zordur. Tanı koyabilmek için üç kriter belirtilmiştir.

- Her iki over normal boyutta olmalıdır.
- Overler dışındaki bölgelerde tutulum, over tutulumundan daha fazla olmalıdır.
- Over tutulumu yüzey epiteli ile sınırlı olmalı veya stromal invazyom 5 mm'den küçük olmalıdır.

2.10. Metastatik Over Kanseri

Metastatik over tümörlerinin tanı yaşı daha erkendir. En sık adenokarsinom izlenir. Primer odak, en fazla gastrointestinal sistem kaynaklıdır. Ve sıklıkla kolonda yerleşimlidir. Tek tek organları ele alırsak meme, en sık primer odaktır. Mide

karsinomu metastazları, krukenberg tümör olarak adlandırılır. En kötü prognozludur ve operasyon sırasında tespiti diğerlerine göre daha kolaydır.

2.11. Semptom ve Bulgular

Over kanserleri genellikle erken dönemde belirgin bulgu vermezler. Oluşan semptomlar çoğu zaman spesifik olmayıp, klinisyen tarafından veya hastanın önemsememesi nedeniyle atlanmaktadır.

En sık izlenen semptomlar; abdominal ağrı, bulantı, kusma, dolgunluk hissi, iştahsızlık, konstipasyon, bel ağrısı, idrar yakınmalarıdır. Endometrium tutulumuna bağlı vajinal kanama izlenebilir. Nadir olarak kitlenin torsiyonu veya rüptürüne bağlı olarak akut batın bulguları oluşabilmektedir. Malign kitlesi olan kadınlarda semptomlar ayda 20-30 kez görülebilir.³⁵ Semptomlarla birlikte Ca 125, erken evrelerde % 80'in üzerinde sensitiviteye sahiptir. Bu yaklaşım çok basamaklı tarama programının ilk adımını oluşturabilir. Ancak bu semptomlar hastalıksız olgularda da sıkça olabilmektedir ve menopoz, yaşlılık, depresyon, stres, fonksiyonel barsak problemleri bulgusu olarak karışabilmektedir. Hastanın ilk başvuru sırasında semptomları açısından dikkatli olunmalı, eğitim verilmeli, pelvik muayenesi yapılmalıdır. İleri evre kanserlerde genellikle karında distansiyon, assit birikimi görülür.

Fizik muayenede palpe edilebilen kitle varlığı, yer değiştiren matite, karın içi yaygın asiti göstermekte olup, malignite düşündürür. Pelvik muayenede kitle, solid, nodüler, immobil, fiksedir. Üst batında kitle daha nadirdir. Tomografide omental kek görünebilir. İleri evrelerde artmış karın içi basınç veya assitin plevral boşluğa geçişine sekonder solunumsal bulgular, nefes darlığı gelişebilir. Göğüs oskültasyonunda plevral efüzyon belirlenebilir ve palpasyonla periferik lenf nodları saptanabilir. Epiteyal over kanseri yönetimi multidisipliner bir takım çalışması gerektirir. Cerrahi; kemoterapi, görüntüleme ve histopatoloji başarılı sonuçlar almak için gereklidir. BT tarama, cerrahi planı belirlemede etkilidir. Histopatolojik sınıflama prognoza dair en iyi tedavi stratejisinin planlanmasını sağlar.³⁶ Nüks eden hastalarda yapılan çalışmalarda % 48'inde pelvik kitle, % 45'de peritoneal implant, % 45'de barsak serozasında implantlar ve % 33'te nodal tutulum izlenmiştir.³

Tablo 6. Over kanserli hastalarda başvuru semptomları³⁷

Semptom	Erken Evre (%)	Geç Evre (%)
Karın şişliği	26,8	24,3
Abdominal ağrı	16,9	10,6
GİS şikayetler	14,5	24,2
Vajinal kanama	12,2	11,6
Dizüri	9,9	4,7
Yorgunluk/Ateş	4,1	14,6
Dispne/Bel ağrısı	1,8	7,9
Asemptomatik	10,2	2,1

2.12. Üst Batın Hastalığı

Üst abdomene yönelik yapılan cerrahi prosedürler; diafram peritonektomi, splenektomi, distal pankreatektomi, parsiyel karaciğer rezeksiyonu ve kolesistektomiyi içerir.³⁸ Kolona yönelik cerrahide en çok rezeke edilen kısım rektosigmoid segmenttir.³⁹ Memorial Sloan Kettering kanser merkezinde yapılan bir çalışmada üst batın cerrahi girişiminin optimal sitoredüksiyon yapılabilme oranını % 46'dan % 80'e arttırdığı gösterilmiştir.⁴⁰ Üst batın cerrahisinin dezavantajları operasyon süresinin uzaması, kan kaybı artışı, kan transfüzyon gereksinimi ile ilişkili perioperatif morbiditenin artmasıdır. Ancak progression free survival (hastalık süresince geçen sağkalım süresi, PFS) ve overall survival (toplam sağkalım süresi, OS) değerlerinde belirgin artış sağlamaktadır.⁴¹

2.13. Yayılım Şekilleri

Over kanseri; transperitoneal, lenfatik ve hematojen olmak üzere üç şekilde yayılım yapar. Genelde en sık ve en erken yayılım transperitoneal yol ile olur. Giderek over kapsül yüzeyine yaklaşan malign hücreler, buradan peritoneal boşluğa salınırlar. Hücreler, peritoneal dolaşımı takip ederek genellikle douglas poşu, parakolik alanlar, omentum, karaciğer yüzeyi ve mezenterde implantlar oluştururlar. Over kanseri, yayılımın erken zamanlarında organ parankimlerini tutmazlar, yüzeyde implant alanları şeklinde kalırlar.

Lenfatik yayılım, infundibulopelvik ligamentler boyunca paraaortik lenf düğümlerine ulaşır. Round ligament ve parametrium aracılığıyla eksternal iliak, obturator, internal iliak lenf nodlarına geçebilirler. Diafragmatik lenf nodları ile supraklavikuler bölgeye ulaşabilir ve bu hastalarda plevral efüzyon izlenebilir.

Tablo 7. Epitelyal over kanserlerinde evreye göre lenf nodu metastazları⁴²

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

Malign hücrelerin üretimine bağlı veya lenfatik kanalların obstrüksiyonu nedeniyle batin içinde yaygın assit görülebilir. Hematojen yayılım, nadir ve geç olmakla birlikte karaciğer, akciğer parankimine metastaz bu yolla gerçekleşir.

2.14. Tanı ve Tarama

Over kanserinin erken tespitinde tedavi olasılığı daha fazladır. Erken tanı ve taramaya yönelik evrensel bir protokol yoktur.¹² Yüksek riskli popülasyonda serum markerları, sonogram, pelvik muayene yapılması mortaliteyi azaltır.⁴³ Erken tarama presemptomatik hastalarda semptomlar geliştikten sonraya göre çok daha etkilidir. Çalışmalarda öne çıkan son kanıtlara göre okült primer tümör, 4 yıl boyunca in situ, evre1 veya evre 2 halindedir. Yaklaşık olarak bir yıl sonra, semptomlar göze çarpmadan önce evre 3 ve 4'e ilerler.⁴⁴ Etkili bir tarama ucuz, her daim yapılabilir, literatür tarafından kabul edilmiş olmalıdır. Tarama da en önemli olgu hastalığı yüksek duyarlılıkla saptayabilmesidir. Erken evrelerde tanı koyabilmenin en iyi yolu hastanın semptomlarının detaylı incelenmesi ve ailesel öyküsü olan yüksek riskli popülasyonun bilgilendirilmesidir. En sık izlenen semptomlar abdominal, gastrointestinal kaynaklıdır. Tarama da en sık Ca125 kullanılmakla birlikte ana tarama modalitesi, Ca 125, transvajinal ultrasonografi, semptomların kombinasyonu ile yapılır. Over kanserlerinin çoğu epitelyal orjinli olup, ortalama tanı yaşı 63'tür. Over kanserlerinin tanısında sıklıkla pelvik muayene laboratuvar tahlilleri ve ultrasound kullanılır. Muayenede saptanan pelvik kitle ve assit varlığında tanı, aksi ispat edilene kadar over kanseridir. Palpasyonda kitlenin solid, düzensiz, büyük olması, üst batına doğru uzanması malignite lehine bulgulardır. FIGO evre 1 ve 2a arası beş yıllık sağkalım % 80'den fazla iken; evre 2b ve üstünde beş yıllık sağkalım % 40'dan azdır.⁴⁵ Bu da erken tanının önemini vurgulamaktadır.

Muayenede palpabl kitlesi bulunmayıp asiti olan hastalarda karaciğer, mide, pankreas kaynaklı diğer maligniteler akla gelmelidir. Bu tip hastalara tanısal amaçlı

parasentez yapılabilir. Rektovajinal tuşe ile bu bölgede saptanacak bir tümör varlığı tanısal ve cerrahi yaklaşımı değiştirecektir. Muayenede ek olarak meme ve lenf nodları değerlendirilmelidir. Görüntülemelerde transvajinal ultrasonografinin sensitivitesi % 95'e kadar ulaşmakta olup, abdominal ultrason ile korele edilmelidir. Ultrasonografide kitlerde septasyonlar, papiller formasyon izlenmesi, düzensiz kalınlaşma, vejetasyonlar, kitlenin on cm'den büyük olması, asit varlığı, peritoneal nodüller, solid, heterojen görünümde olması malignite düşündürür.³

Son çalışmalarda postmenopozal 5 cm'den küçük; premenopozal 8 cm'den küçük lezyonlarda malignite oranının düşük olduğu bildirilmiştir.⁴⁶ Ultrasonografinin tanıda yüksek sensitiviteye sahip olmasına karşın spesifitesi düşüktür.³ BT görüntüleme, hastanın yönetiminde sitoredüktif cerrahi mi yoksa neoadjuvan kemoterapi mi yapılacağı konusunda yardımcı olabilir.³ Tanıda pozitron emisyon tomografisi (PET CT) kullanımı, % 58 sensitivite, % 76 spesifiteye sahipken; USG ve MR ile kullanıldığında bir avantaj sağlamamıştır.³

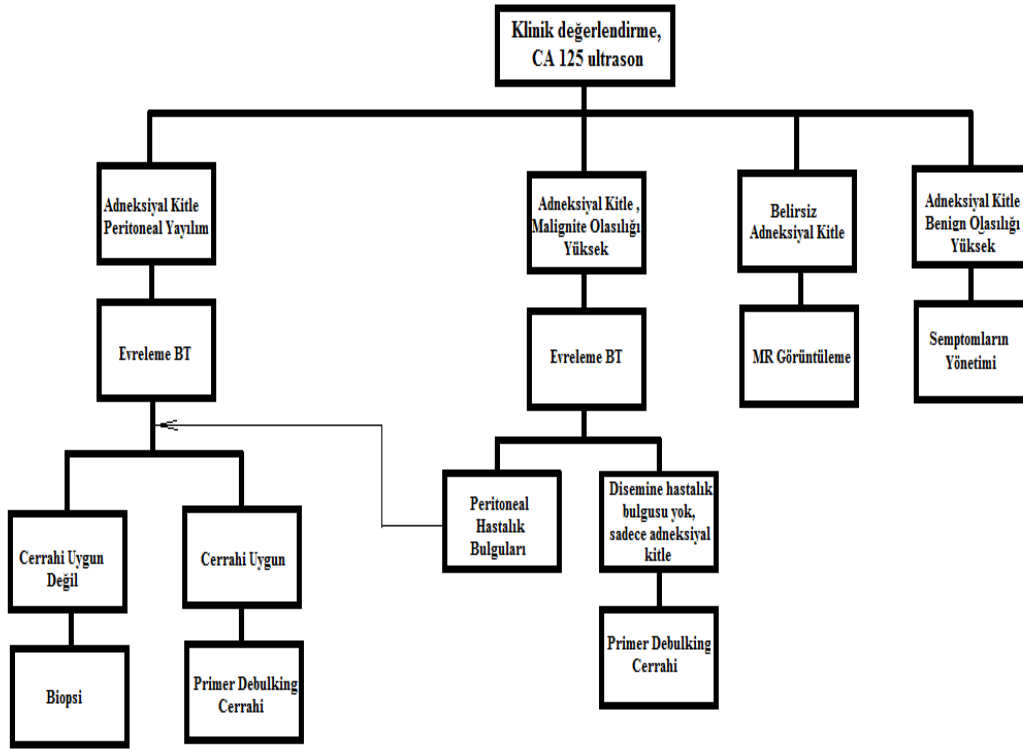
İleri evre hastalıkta, omental kek olarak tanımlanan orta hatta kitle saptanabilir. Germ hücreli ve diğer tümörlerden ayırt etmek için AFP, B HCG, LDH, Ca125, Ca 19-9, humanepididimis 4, kolon embriyonik antijen, Ca 15-3 gibi markerlar bakılmalıdır. Barsaklarla ilgili semptom tespit edilirse, kolon grafisi veya kolonoskopi yapılmalıdır. Akciğer muayenesinde plevral efüzyon saptanan hastaya akciğer grafisi çekilmelidir.

Primer olarak over dışı organlardan kaynaklandığı düşünülen hastalarda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, pozitron emisyon tomografisi gibi ileri görüntüleme yöntemleri ameliyat öncesi değerli bilgiler verir. Overli kanserli kadınların % 70'inden fazlası ileri evrelerde tanı almaktadır.⁴⁷ İleri evre over kanserinin standart tedavisi debulking cerrahi ve kemoterapi kombinasyonudur.⁴⁷

2.14.1. Nüks Gelişen Hastalarda Tanı

First line tedavide verilen platin bazlı kemoterapi tam bir tedavi edici değildir. Hastaların büyük kısmında nüks gelişmekle birlikte önemli olan nüks zamanını tespit etmektir. Hastaların relapsı sıklıkla Ca125 düzeyindeki artışla tespit edilir. Bunun yanı sıra gelişen semptomlar, BT ve herhangi bir görüntüleme yöntemi ile saptanan implant odakları hastalığın nüks ettiğinin göstergesidir. Hastada nüks geliştiği tanısı; ağrı, barsak obstrüksiyonu, Ca125 artışı, pozitif muayene bulguları gibi semptomlarla

belirlenebilir. Nüksün erken tanınmasında, Ca125 kullanımının hayatta kalıma avantaj sağlamadığı gösterilmiştir.⁴⁸ Bilgisayarlı tomografideki değişimler nüks tanısını onaylar. Nüks süresi, platinum tedavisine yanıtı belirler. Tedavi sonrası altı aydan daha kısa bir sürede nüks eden platin dirençli vakalarda, hastaların % 10'dan azı platine cevap verir.⁴⁸ 6 - 12 ay arasında nüks eden platin semi sensitif hastalarda yanıt oranı % 25 - % 30 arasındayken, platin sensitif hastalarda % 60 oranında yanıt vardır.⁴⁸ Nüks geliştiği zaman görüntüleme yapılması sekonder sitoredüktif cerrahiye karar verme açısından faydalı olabilir.³ Adneksiyal kitleleri yaklaşım yolağı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Over Kanseri görüntüleme ve müdahale yolağı³

2.14.2. Tarama

Taramada kullanılan Ca125, yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olup, çölm epiteli ve derivelerinden salgılanır. Erken evrelerde yanlış negatiflik oranı yüksek iken; ileri evrelerde artış izlenir. Ca125 değerini arttıran birçok faktör bulunur. Etkili bir tarama yöntemi olmamasına rağmen tanıya yardımcı olarak ve nüks takibinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar humanepididimis 4 (HE4), solubl

mesothelinrelated protein (SMRP), kallikrein-6, osteopontin, glycodelin, plau-R, matrixmetallopeptidase 7 (MMP-7) gibi markerların over kanseri taramasında kullanılabileceğini göstermiştir. Markerlar arasında yapılan kombinasyonlarda sensitivitenin % 86,2, spesifitenin % 94,4 olduğu; ileri evrelerde ise sensitivitenin % 89,2, spesifitenin % 97,2 olduğu tespit edilmiştir.⁴⁹

Artmış kallikrein 6, osteopontin düzeylerinin ileri FIGO evrelemesi ve yüksek grade tümör ile ilişkili olduğu izlenmiştir.⁵⁰

2.14.3. Cancer Antigen 125

Ca 125 antijeni, over kanseri yönetiminde tedaviye yanıtı belirleyen, tedavi sonrası nüks açısından hasta takibi ve monitörizasyonunu sağlayan primer biomarkerdir. Ancak Ca 125 yanlış negatif ve yanlış pozitiflik oranı yüksektir; bu yüzden tanı amaçlı kullanılmaz. Ca 125, çöломik dokulardan; plevra, perikard, peritonun mezotelyal hücrelerinden, müllerian epitelyum (tubal, endometrial, endoservikal)’den derive olur. Dolayısıyla bu dokuları etkileyen endometriozis, salpingitis, mezotelyoma gibi farklı hastalıklarda da yüksek olabilir. Ca 125, normal over dokularının yüzey epitelinde bulunmaz. Ca 125, A ve B olarak iki majör antijen içerir ve bunlar OC125, M11 adında iki monoklonal antikor ile bağlıdır. Epitelyal over kanserli hastaların yaklaşık % 83’ünde başlangıç olarak Ca 125 değerleri 35’in üstündedir.¹⁹ Yüksek Ca 125 değerleri seröz tümörler ile ilişkilidir. Ca 125 değerlerini over kanseri dışında arttıran patolojiler tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Over dışı Ca125 değerini arttıran durumlar⁵¹

Nonjinekolojik	Jinekolojik
Sistemik Lupus Eritematozus	Endometriozis
Akut Hepatit	Fonksyonel Over Kistleri
Akut Pankreatit	Adenomyozis
Konjestif Kalp hastalığı	Myoma Uteri
Divertikülit	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
Kronik Karaciğer hastalığı	Meigs Sendromu

Çalışmalar ortalama Ca 125 değerleri üzerinde 5 yıl içinde tanı alacak hastaların % 25’inin saptanabilir olduğunu göstermiştir.¹⁹ Buradan Ca 125 değerinin presemptomatik fazda hastalık için prospektif bir marker olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

6682 vaka ile Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada Ca 125 tarama açısından incelenmiş, pozitif prediktif değer % 19, spesifite % 99,8 çıkmıştır. Ca 125 ve transvajinal ultrasonografi birlikte tarama yapıldığında sensitivite % 89,5, spesifite % 99,8, pozitif prediktif değer % 35,1 izlenmiştir.¹⁹ Ca 125 spesifitesi, tek başına TVUSG'ye göre daha yüksektir.⁵² Son zamanlarda tarama amaçlı Ca 125 ile kombine edilen spektrometrik protein profilleri ve diğer yeni teknolojiler tanımlanmıştır. HE4, mezotelin, osteopontin bunlardan birkaçıdır. Son çalışmalar bu yeni markerların over kanseri tanısı almadan 3 yıl önce taramayı desteklediği kanıtını savunmuş olup; belirleyici yükselişlerin 1 yıldan daha kısa bir sürede olduğu izlenmiştir.⁵³

Over kanserlerinin erken evredeki belirlenmesi için proteomik teknoloji yardımı ile değişik biomarkerlar kombine edilmiştir. Buna örnek olarak Yale Üniversitesi tarafından altı etmen (leptin, prolaktin, osteopontin, insülin like growth faktör 2, makrofaj inhibitör faktör, Ca 125) kuantite edilmiş, Ovasure adında kan testi ortaya çıkarılmıştır. Bu proteomik patern, yapılan testlerde % 100 sensitivite, % 95 spesifite, % 94 pozitif prediktif değer göstermiştir.⁵⁴ Tüm bunlara rağmen over kanserinin erken belirlenmesinde doğru biomarker tespit etmek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Nüks hastalıklarda ise artan malignan aktiviteyi gösteren tek marker Ca 125'tir.⁵⁵ Human epydidimis 4, FDA tarafından onaylanmış, nüksü gösteren yeni bir markerdir. Markerlarda yükselme saptandığında ardından görüntüleme yapılmalıdır. BT veya TVUSG nüksü belirlemede seri Ca 125 ölçümlerine göre daha hızlıdır ve zaman kazandırır.⁵⁶ Ca 125 artışları gözlenmesine rağmen görüntüleme ile doğrulanamayan durumlarda PET/CT yararlı olabilir.⁵⁷ PET/CT, bölgesel radyasyon tedavisi planlanani sekonder sitoredüktif cerrahiye gidebileceği düşünülen hastaların seçimine de yardımcı olabilir.^{58,59} Bir klinik çalışmada HE4, glikodelin, MMM 7, Ca 125 ile kıyaslanmış ve % 52 hastada nüks kanıtı olarak 6-7 hafta önce yükselmiştir.¹⁹ Osteopontin ise Ca 125'ten ortalama üç ay önce artmıştır.¹⁹ Tümör markerları ile ilgili sensitivite ve spesifite oranları tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Test edilen markerlarda sensitivite ve spesifite oranları (best cut off)⁵²

Marker	Sensitivite Evre1/2 (%)	Sensitivite Evre 3 (%)	Spesifite (%)
HE4	82.7	92.5	86.3
Glycodelin	63.2	64.2	79
MMP7	45.9	62.7	89.4
Plau-R	69.9	74.6	75.8
İnhibin A	45.1	34.3	70.3
Ca125	45.9	58.5	98.2

2.14.4. Evre 1 Hastalık

Erken evredeki hastaların çoğu sadece cerrahi ile tedavi edilebilir. ICON (International Collaborative Ovarian Neoplasm) tarafından erken evre over kanserli hastalarda yapılan prospektif randomize çalışmada cerrahi sonrası platin bazlı kemoterapi ve cerrahi sonrası sadece gözlem yapılan iki grup karşılaştırılmış ve beş yıllık sağkalım açısından adjuvan kemoterapinin faydalı olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu çalışma evrelemenin kesinliği ve doğruluğu açısından tartışılmıştır. Karşıt görüş tarafından erken evrelerde cerrahi sonrası kemoterapinin hastaların tümü doğru evrelense bile, yararı % 5'in altında izlenmiştir. Bunlara rağmen evre 1c, grade 3, berrak hücreli tip gibi yüksek risk ihtiva eden durumlarda farklılıklar olabilir. Özellikle berrak hücreli evre 1 tümörler, kötü prognoza sahiptir ve kemoterapiye dirençli tümörlerdir. Adjuvan kemoterapi bu tarz durumlarda faydalı olabilir.

Son analizlerde erken evre berrak hücreli tümörlere cerrahi sonrası radyoterapi önerilmiştir.⁵ Evre 2, evre 1c tümörlerde radyasyon tedavisinin disease free survival (hastalıksız sağkalım, DFS) değerini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Erken evre hastalarda kemoterapi rejimine taksan eklenmesi veya tek ajan carboplatin kullanımıyla ilgili test edilmiş randomize çalışma yoktur. Ancak araştırmacılar, carboplatine taksanında eklenmesiyle kombine tedavinin maksimal küratif etki yaratacağı görüşünde birleşmişlerdir.

2.16. Tedavi

Over kanser tedavisinde; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi seçenekleri mevcuttur. Sistematik tedavi, etkili bir over kanser yönetiminin bir parçasıdır. En iyi sonuçlar, cerrahi ve sistematik tedavinin entegrasyonu ile alınmıştır.

2.16.1. Cerrahi Tedavi

Over kanserinde tedaviye cerrahi ile başlanır. Cerrahi, hastalığın evrelemesine, tanının kesinleşmesine ve sonrasında yönetiminin belirlenmesine olanak sağlar. Over kanseri cerrahi yönetimi, yoğun bir çaba ve geniş bir prosedürü uygulamayı gerektirir. Cerrahi, jineko-onkologlar tarafından yapılır. Minimal invaziv teknikler avantaj sağlar. Primer debulking cerrahi, en iyi uzun süre sağkalımı destekler (60). Cerrahi tedavide amaç, tümörü tamamen rezeke etmektir. 2019 hastayla yapılan 40 çalışmadan oluşan bir metaanalizde tamamlanmış sitoredüksiyon bağımsız olarak artmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur.⁶¹ Cerrahi ve kemoterapi ile beş yıllık yaşam şansı artmıştır. FIGO evre 1 hastalarda beş yıllık sağkalım % 70'den fazladır; ancak hastaların sadece % 20'si bu evrede tanı almaktadır. ABD'de % 67 hasta metastatik iken % 31'i beş yıl sağ kalabilmektedir.³ Bu oran İngiltere'de % 40 olup, % 16'sı beş yıl sağkalmaktadır.³ Belirgin semptomları olmadığından erken tanı koymak zordur. Rutin tanıda Ca125 ve transvajinal ultrasonografi (TVUSG) kullanılsa da erken tanıda etkili değildir ve mortaliteyi azaltmaz.¹¹ Erken evrede saptanan over kanserlerine ayrı bir spesifik tedavi yoktur.¹¹ Diğer tüm epitelyal over kanserleri gibi debulking cerrahi yapılır. Evre 1a olan olgularda fertilitate koruyucu cerrahi yapılabilir; ancak uterus ve korunan overden biopsi alınmalıdır.⁶² Fertilitate koruyucu cerrahi, karşı taraf over ve omentum biopsisinde malignite olmadığı kesinleştirilen vakalarda yapılmalıdır.⁶³ Standart tedavi jinekolog onkologlar tarafından yapılan sitoredüktif cerrahi ve kemoterapidir.⁶³ Önerilen kemoterapi 6 kür platin ve taksan içerir.⁶³ Tümör büyüklüğü ve cerrahi performans durumu sağkalımı etkilemektedir. Bir meta analizde platin bazlı kemoterapi kullanımının ve optimal cerrahinin, sağkalıma belirlenebilir bir etkisinin olduğu vurgulanmıştır.⁶⁴ Minimal invaziv cerrahi, ileri evre over kanserlerinde önerilmez.⁶⁵ Radyoterapi, palyatif semptomların tedavisinde kullanılabilir.⁶⁵ 10 cm'den küçük overler, laparoskopik cerrahi ile alınabilir.⁴⁸ İşlem sırasında kist içeriğinin batin boşluğuna yayılmaması için endobag kullanılır.⁴⁸ Overall survival'ı etkileyen en önemli prognostik faktör, debulking cerrahi sonrası rezidüel doku kalmamasıdır.¹¹ Cerrahi sonuçlar ile nüks sonrası sağkalım arasında pozitif bir ilişki söz konusudur. Debulking cerrahiye bağlı postop morbidite insidansı % 19,2, postop mortalite oranları ise % 1,2 gibi kabul edilebilir bir risk içindedir.⁶⁴

2.16.2. Primer Sitoredüktif Cerrahi (Debulking)

Primer debulking cerrahi ilk olarak jinekolojik cerrah doktor Joe V. Meigs tarafından 1934'te tanımlandı.⁴ Cerrahi konsept doktor Thomas Griffiths tarafından 1970'te yayınlandı. Etkinliği kanıtlandıktan sonra yapılan pek çok retrospektif çalışma, sitoredüksiyon ile rezidüel dokunun 2 cm altına düşürülmesinin, sağkalım süresini belirgin derecede uzattığını desteklemiştir. Cerrahi sonrası rezidüel doku miktarı azaldıkça, sağkalım uzar ve nüks oranları azalır.

Batın girişi, tüm batını iyi görmek açısından vertikal insizyonla sağlanır. Cerrahi eksplorasyon, iyi yapılp görünen tüm tümör odakları disseke edilmelidir. İleri evrelerde periton yıkama sıvısından sitoloji çalışmasına gerek yoktur. Optimal sitoredüktif cerrahi için 1 cm'den daha az rezidü doku kalmış olmalıdır. Suboptimal sitoredüksiyonda ise rezidüel hastalık 1 cm'den fazladır. Optimal cerrahinin yapılabilirliğini araştıran bir çalışmada optimal sitoredüktif cerrahi toplam vakaların % 70'inde yapılabilmiştir.⁶⁴ GOG 158 tarafından yapılan bir çalışmada erken evre yüksek riskli hastalarda nüks sonrası ortalama sağkalım, optimal ve suboptimal sitoredüktif cerrahilerde benzerdir.⁶⁶ Bunun yanı sıra Hoskins ve ark. yaptığı çalışmasında 2 cm altı ve 2 cm üstü rezidüel hastalık miktarında hastalarda belirgin sağkalım farkı olduğunu belirtmiştir, 2 cm'den fazla rezidüel doku kaldığında miktarın sağkalımı etkilemediğini vurgulamıştır.⁶⁷ 2002'de yapılan 6995 hastanın alındığı 81 çalışmanın yapıldığı bir meta analizde maksimal cerrahide yapılabilen her % 10'luk artışın, ortalama sağkalımı % 5,5 uzattığı belirtilmiştir.⁴⁰ Sağkalım avantajı, tümör histolojisine bağlı değişkenlik gösterebilir. Kohort çalışmalarda nüks over kanseri için yapılan sitoredüktif cerrahiyi takiben ortalama sağkalım 30.3 aydır.⁶⁴

Debulking cerrahi, hastalığın seyrini durdurur. Nekrotik alanların rezeke edilmesi, kalan dokularda daha iyi bir vaskülarizasyon yatağına zemin hazırlayarak, kemoterapötik ilaçların etkinliğini artırır. İmplant olmuştur kitlelerin çıkarılması, kemoterapiye dirençli hücre odaklarını azaltır. Debulking cerrahi, hastanın assit yükünü azaltır. Evre 3 ve 4 over kanserli hastalarda yapılan iki büyük meta analizde sağkalımı etkileyen en önemli belirleyici optimal cerrahidir.³ Sitoredüktif cerrahi yapılmış hastalarda bakılan analizde ortalama kan kaybı 300-1000 santimetreküp arasında değişen oranlarda görülmüştür.⁶⁴ Ameliyat süresi ortalama 233 dakika izlenmiştir.⁶⁴ Cerrahilerin % 40'ı barsak rezeksiyonuna gitmiştir.⁶⁴

İntestinal metastazların çıkarılması; bulantı, kusma gibi klinik şikayetlerin azalmasını, barsak pasajının devamını ve hastanın nutrisyonel açıdan durumunun düzelmesini sağlar. Operasyon sırasında infrakolik omentektomi yapılabilir ve hastanın durumuna göre suprakolik bölgeye ilerletilebilir. Tümör kitlesi 2 cm'den küçük (evre 3b) hastalarda bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu operasyona eklenir. Lenfadenektomi, jinekolojik cerrahinin bir parçasıdır. Cerrahisi üç şekilde sınıflanır. Klas 1, seçilmiş lenf nodlarının çıkartılmasıdır. Klas 2, retroperitoneal pelvik boşluklarda lenfadenektominin genişletilmesi olarak tanımlanmaktadır. Klas 3 ise iliak ve obturator boşlukları, obturator sinir, aort ve vena cava inferior çevresini içine alacak şekilde yapılır.⁶⁸ Rektosigmoid bölgede tümör tutulumu izlenirse, operasyona düşük anterior rezeksiyon, posterior pelvik ekzanterasyon eklenebilir.

2.16.3. İnterval Sitoredüktif Cerrahi

Kemoterapi verildikten sonra yapılan sitoredüktif cerrahi olarak tanımlanır. Tümör cerrahi olarak çıkarılamayacak düzeyde olan, suboptimal rezidü dokuları oluşmuş veya komorbiditesi yüksek riskli hastalarda uygulanabilen bir seçenektir. EORTC tarafından 704 hasta ile yapılan neoadjuvan kemoterapi ardından interval debulking cerrahi ve primer debulking cerrahi yapılan gruplar karşılaştırılmış, neoadjuvan kemoterapi alan grupta total sağkalım 30 ay izlenmiştir.⁴ Çalışmada en güçlü bağımsız prognostik faktör optimal debulking cerrahi olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda neoadjuvan kemoterapi alıp ardından interval debulking cerrahi grubunda daha düşük morbidite izlenmiştir.⁴ Yapılan iki faz 3 çalışması, başarısız girişimin ardından yapılan ikincil interval debulking cerrahinin değerli olduğunu belirtmiştir.⁴ EORTC denemesinde üç siklus kemoterapi sonrası reeksploratif cerrahi yapılan hastalarda ortalama altı ay sağkalım avantajı sağladığını gösterdi. GOG tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise sağkalıma katkı sağlamadığı yayınlanmıştır.⁴

2.16.4. Second Look Laparotomi

Tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesi, rezidü hastalığın rezeksiyonu amacıyla yapılır. Operasyon sırasında öncelikle periton yıkama sıvısından sitolojik örnek alınmalıdır. Batın içi pubik bölgeden diafragma'ya kadar dikkatle incelenmeli, rezidü kalan alanlar disseke edilmelidir.

Avrupa’da yapılan çok merkezli iki çalışmada second look cerrahinin sağkalıma yararı olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca Greever, second look laparotominin uzamış sağkalımla ilişkili olmadığını belirtmiştir. GOG 158 çalışmasına göre, optimal sitoredüksiyon sonrası second look laparotominin sağkalım artışı ile ilişkisi görülmemiştir.⁶⁶ Yine 393 hasta ile yapılan bir çalışmada second look laparotomi yapılan ve yapılmayan iki grup karşılaştırılmış, sağkalım açısından fark görülmemiştir.⁶⁶ Her ne kadar second look laparotominin sağkalım açısından faydası olmadığı belirtilse de tedavinin etkinliğine ve hastanın yönetim planına katkısı vardır.

2.16.5. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi

Suboptimal sitoredüksiyon yapılmış hastalarda veya nüks eden olgularda tamamlayıcı cerrahi olarak yapılabilir. Bazı hastalarda palyasyon amacıyla uygulanır. Sekonder debulking cerrahi, platin sensitif nüks over kanserlerinde klinik olarak yararlıdır.⁴ Sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Araştırmacılar, maximal primer debulking cerrahi sonrası sekonder sitoredüksiyonun yarar sağlamadığını vurgulamışlardır; ancak yetersiz primer sitoredüktif cerrahilerde sekonder sitoredüksiyon, sağkalımı ortalama altı ay arttırabilir.⁶⁶ Bazı kaynaklarda sekonder sitoredüktif cerrahinin; semptomatik, asit bulunan, altı aydan erken nüks eden vakalarda etkili olacağı söylenmektedir.⁶⁹ Platin sensitif nüks over kanserli sekonder sitoredüktif cerrahi yapılan 40 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama sağkalım 54 ay izlendi. Rezidüel hastalık 5 mm’den az olanlarda ortalama sağkalım 63 ay, 5 mm’den fazla olanlarda 11 ay izlendi.⁶⁹

2.17. İzlem

Over kanserli hastalarda tedavi bitiminden itibaren ilk iki yıl her iki 2-4 ayda bir hasta kontrole çağrılır.⁶⁵ Sonraki üç yıl boyunca her 3-6 ayda bir izlem yapılır.⁶⁵ Beş yılı tamamlayıp hiçbir bulgu izlenmeyen hastalarda kontrole yıllık devam edilir.⁶⁵ Her kontrolde düzenli pelvik muayene, Ca125 takibi ve görüntüleme yapılmalıdır.

2.18. Evreleme

Over kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılır. Sınıflandırma FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) sistemine göre uygulanır. Vakaların çoğunda metastaz mevcuttur. Evreleme, yıkama, omentektomi, ipsilateralpelvikparaaortik lenf nodlarının alınmasını içerir.⁴⁸ Erken evrelerde beş yıllık sağkalım % 90 iken; ileri evrelerde % 5-20 arasındadır.² Hastaların yönetimi ve izlemi açısından yapılan cerrahide batın eksplorasyonu çok önemlidir.

Batın insizyonu, göbek altı ve göbek üstü median kesi şeklinde klinik tanıda atlanmış olan odakları bulma amaçlı, tüm batını değerlendirebilecek yeterlilikte olmalıdır. Operasyon başlangıcında peritoneal yıkama sıvısından sitolojik örnek alınabilir. Temel olarak ekstrasial histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi, bilateral pelvik paraaortik lenfadenektomi ve omentektomi yapılır. Eğer frozen sonucu müsinöz süreçler gelirse, apendektomi de cerrahiye eklenir. Evreleme cerrahisinde operasyona eklenen lenfadenektominin önerilmediği çalışmalar mevcuttur. Örneğin lenfadenektomi ve lenf nodu örneklemesi yapılan iki grubun karşılaştırıldığı randomize klinik bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım farkı izlenmemiştir.⁷⁰ Lenfadenektomi yapılan grupta morbidite daha yüksek bulunmuştur ve operasyon süresi ortalama 90 dakika uzun izlenmiştir. Ancak bu çalışma gruplar arasındaki hasta yüzdelerinin dağılımında dengesizlik olması nedeniyle eleştirilmiştir. Bu çalışmanın yanısıra Scarabelli ve ark tarafından 14000 ileri evre over kanserli hastalarda yaptığı araştırmada sistematik retroperitoneal lenfadenektomi yapılmasının artmış sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür.⁷⁰ Sonuç olarak over kanserlerinde lenfadenektominin evreleme cerrahisinin tamamlanması için zorunlu olduğu söylenebilir. Yeterli bir lenfadenektomi yapmış olmak için farklı alanlardan en az 10 adet lenf nodu çıkarılmalıdır.⁷⁰ İleri evre over kanserlerinde lenfadenektominin yararı olması için tüm lenf nodlarının alınması ve 1 cm'den az intraperitoneal hastalık kalması önemlidir; çünkü lenfadenektomi, intraperitoneal rezidüel doku kalmayan hastalarda daha uzun sağkalım süreleriyle ilişkili bulunmuştur.⁷⁰ Lenfadenektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı % 67 iken; lenfadenektomi yapılmayanlarda % 59 izlenmiştir.⁷⁰

Over kanserinin % 10'u 40 yaşından genç popülasyonda geliştiğinden, bazı hastalar fertilitate yeteneğinin korunmasını istemektedirler. Böyle hastalarda erken evre ve tümörün tek bir overde sınırlı kalması koşulu ile fertilitate koruyucu cerrahi yapılabilir.

Uterus ve tek taraf over korunur; ancak sağlam overden biopsi alınmalıdır. İleri evre over kanserli hastaların % 70'i evre 3 veya evre 4'tür.⁷¹ Çok merkezli retrospektif çalışmalar optimal sitoreduktif cerrahinin prognozu belirlediğini göstermiştir.⁷¹ Operasyon sırasında rezeke edilen dokular patologlar tarafından incelenerek tutulum yerleri, katmanların infiltrasyonu ve grade belirlenir. Hastalığın saptanan evresi hastalığın gidişatını, yönetimini, verilecek tedaviyi, yapılan operasyonu etkiler. Rezidüel hastalık miktarı hayatta kalım ile korelasyon içindedir.⁷¹ Fader ve ark yaptığı analizde grade farkının cerrahi rezeksiyon başarısını etkilemediği açıklanmıştır.⁷² Ancak grade, yapılan cerrahiyi etkilemese bile hastaların yaşam sürelerini değiştirmektedir. Bunu kanıtlayan düşük grade ve yüksek grade over kanserlerini karşılaştıran bir çalışmada total sağkalım düşük grade hastalarda ortalama 126 ay izlenirken, yüksek grade vakalarda 53 ay bulunmuştur.⁷² Erken evre over kanseri için 5 yıllık sağkalım % 80 iken; ileri evre over kanserlerinde 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 30'dur.⁷⁰

Evre I: Tümör overlere ya da tubalara sınırlıdır.

IA: Tümör 1 overe (kapsül sağlam) veya tubaya sınırlıdır; over ya da tuba yüzeyinde tümör yoktur; peritoneal yıkama ya da assit sıvısında malign hücreler bulunmaz.

IB: Tümör her iki overe (kapsüller sağlam) ya da tubalara sınırlıdır; over ya da tuba yüzeyinde tümör yoktur; peritoneal yıkama ya da assit sıvısında malign hücreler bulunmaz.

IC: Aşağıdakilerden herhangi biri ile birlikte tümör bir ya da her iki overe ya da tubaya sınırlıdır:

IC1: Cerrahi dökülme

IC2: Cerrahiden önce kapsülün rüptüre olması ya da over ya da tuba yüzeyinde tümör

IC3: Peritoneal yıkama ya da assit sıvısında malign hücreler

Evre I over kanserinde hastalık overlere ve peritoneal sıvıya sınırlıdır. Tümör rüptürü veya tümör hücreleri tarafından yüzey tutulumu varsa IC olur. Over kapsülünün tutulduğu durumlarda over yüzeyinde ekzofitik papiller görünüm izlenir. Nadir olarak intakt olan over yüzeyinde bir tabakada neoplastik epitelyum olabilir. Görülen adezyonlarda histolojik olarak tümör hücrelerinin varlığı saptanması durumunda vaka Evre II'ye yükseltilir. Evre I tümörlerde histolojik derece prognozu etkiler;

diferansiasyon derecesi hastalıksız sağkalımın en önemli göstergesidir. Cerrahi işlem sonrasındaki over tümörü rüptürünün prognoza etkisi tartışmalıdır. Over kapsülünde sınırlı malign over tümörü primer cerrahisinde rüptürden kaçınılmalıdır. Berrak hücreli over karsinomlarında rüptür riski artmıştır. Dolayısıyla daha çok evre IC ile karşılaşılmaktadır. Kapsül rüptürü ve pozitif sitolojik yıkamalar birbirlerinden bağımsız kötü hastalıksız sağkalım gösteren faktörlerdir.²¹

Evre II: Tümör 1 ya da her iki overi ya da tubaları pelvik yayılım (pelvik kenar altında) tutar ya da primer peritoneal kanserdir.

IIA: Yayılım veya uterus, overler, tubalar üzerinde implantlar

IIB: Diğer pelvis içi intraperitoneal dokulara yayılım

Evre II over kanseri tüm over kanserleri içinde % 10 olan, heterojen ve tanımlanması zor olan bir grubu içerir. Over dışındaki pelvik organlara yayılım, metastaz olarak tanımlanır. Pelvis içi organlara yayılmış ancak metastaz yapmamış tümörleri ve pelvik peritona metastaz yapmış tümörleri içerir. Sigmoid kolon pelviste olduğu için tutulumu evre II kabul edilir. Evre II olgularda adjuvan kemoterapi gerekebilir. Evre II’de direkt yayılım ve metastaz ayrımı yapılmalıdır.

Evre III: Tümör bir veya her iki overi, tubayı tutar ya da primer peritoneal kanserdir. Sitolojik ya da histolojik olarak pelvis dışındaki peritonda tutulum vardır veya retroperitoneal lenf düğümlerine metastaz vardır.

Evre IIIA1: Sadece retroperitoneal lenf düğümlerinde tutulum (sitolojik ya da histolojik olarak kanıtlanmış)

IIIA1(i) En büyük çapı 10 mm’e kadar olan metastaz

IIIA1(ii) En büyük çapı 10 mm’den büyük olan metastaz

IIIA2: Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ile birlikte olan ya da olmayan mikroskopik pelvis dışı (pelvik kenar üzerinde) peritoneal tutulum

IIIB: Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ile birlikte olan ya da olmayan pelvis dışında en geniş çapı 2 cm’e kadar olan makroskopik peritoneal metastaz

IIIC: Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ile birlikte olan ya da olmayan pelvis dışına en geniş çapı 2 cm’den büyük olan peritoneal metastaz (tümörün karaciğer ya da dalak kapsülüne her iki organın parankimal tutulumu olmadan yayılmasını içerir).

Yüksek dereceli seröz over kanserlerinin çoğu (% 84) evre IIIC olarak karşımıza çıkar.

Bu tümörler karakteristik olarak omentum, ince ve kalın bağırsak yüzeyleri, mezenter, parakolik boşluklar, diafragma, karaciğer ve dalak'ın peritoneal yüzeylerini içeren pelvik ve abdominal peritonu tutar. Olguların 2/3'ünde assit eşlik eder. Lenf düğümü örnekleme ya da diseksiyonu yapılan ileri evre olguların çoğunda (% 78) lenf düğümü metastazları bulunur.⁷³ Evre I izlenen olguların % 10'dan azında lenf düğümü metastazı ortaya çıkmaktadır. Over kanserlerinin % 10'undan azı pelvis dışına sadece retroperitoneal lenf düğümü tutulumu ile ilerlerler; bu olgularda karın içi peritoneal tutulumu göre sağkalım daha iyidir.⁷⁴

Evre IV: Peritoneal metastazlar dışındaki uzak metastaz

Evre IVA: Pozitif sitolojisi olan plevral efüzyon

Evre IVB: Parankimal metastazlar ve karın dışı organlara metastazlar (inguinal lenf düğümleri ve karın boşluğu dışındaki lenf düğümleri)

Evre IV karın dışı metastazı olan ve parankimal karaciğer/dalak metastazı olan olguları içerir. Over kanserlerinin %12-%21'i evre IV olarak başvurmaktadır. Transmural bağırsak infiltrasyonu ve umbilikal deposit evre IVB kabul edilir. Renal damarlar üzerindeki makroskopik ve pozitif lenf düğümlerinin evre III ya da evre IV kabul edilmesi konusunda tartışmalar vardır. Tümörün omentumdan dalak ya da karaciğer kapsülüne yayılımı evre III olarak yorumlanmakta olup, izole parankimal karaciğer ve dalak metastazlarından (evre IV) ayrılmalıdır. FIGO evrelerine göre beş yıllık yaşam süreleri tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. FIGO evrelerine göre 5-yıllık yaşam süreleri⁷⁵

Evre	Median Yaşam Süresi (ay)	5 -yıllık sağkalım
1A	96	92.1 ± 0.9
1B	96	84.9 ± 3.4
1C	96	82.4 ± 2.0
2A	85	67.0 ± 4.3
2B	92.3	56.3 ± 3.6
2C	86.1	51.4 ± 4.5
3A	41.4	39.3 ± 2.8
3B	26.4	25.5 ± 2.6
3C	20.7	17.1 ± 1.4
4	14.7	11.6 ± 0.9

2.19. Kemoterapi

2.19.1. Kemoterapiye Bakış

Kemoterapi, kanseri ilaçla tedavi etme basamağını oluşturur. Her tümör tipinin farklı spesifik özellikleri mevcuttur., dolayısıyla kemoterapötik ilaçlara eşit derecede yanıt vermezler. Onkoloji bilimi sürekli ilerleme halindedir ve gelişmeyi sağlamak için en güncel bilgileri takip etmeyi gerektirir.

Tümör kitlesi, mikroskopik iken hızlı büyüme potansiyeline sahiptir ve büyüdükçe ikiye katlanma hızı azalır. Buna gompertzian büyüme şekli denir. Hücre bölünmesinin hızlı olduğu aktif fazda, tümörler kemoterapiye daha fazla duyarlıdır. Gestasyonel trofoblastik neoplazi gibi hızlı büyüme fraksiyonuna sahip hastalıklarda kemoterapi ile kür dahi mümkündür. Tümör hücre sayısı ve kitle büyüklüğü arttıkça, malignitenin ilaca direnci artar ve kemoterapi ile kür olasılığı azalır. Bu nedenden dolayı ileri evre epitelyal over kanserlerinde, öncelikle debulking cerrahi ile tümör volümü azaltılır. Ardından seanslar halinde kemoterapi rejimleri ile daha güçlü farmakolojik etki yaratmaya çalışılır.

Kemoterapötikler, normal hücreleri büyüme tarzındaki farklılığa göre ayırabilirler. Bazı ilaçlar, hücre bölünmesinin G0'dan M fazına kadar tüm basamakları etkileyip, hücre siklusu spesifik olmayan grup olarak ifade edilirken; bazıları belli bir faz üzerine etki ederek hücre siklusu spesifik olarak adlandırılır.

Her kanser tipinin verilecek kemoterapötik ilaca vereceği yanıt farklıdır. Bazı tümörler verilen tedaviye direnç geliştirebilir. Over kanserinde de gözlenebilen platin direnci, first line platin bazlı kemoterapi tamamlanmasından sonra altı ay içinde nüks gelişmesi olarak tanımlanır.⁷⁶ Nüks, tedaviden sonra altı ve oniki ay arasında bir sürede geliştirse; tümör platine semi sensitif, oniki aydan sonraki bir tarihte gelişirse tümör platine sensitif olarak adlandırılır.⁷⁶ Platin dirençli over kanseri gelişen hastalarda hayatta kalım çalışmadan çalışmaya geçmekle birlikte ortalama 12 ay izlenmiştir.⁷⁶

2.19.2. Kemoterapi Kullanım Şekilleri

Kemoterapi, dört farklı formda kullanılır. İndüksiyon kemoterapisi, herhangi farklı bir tedaviden fayda görmeyecek ileri evre hastalarda kullanılan primer tedavidir. Adjuvan kemoterapi, cerrahi ile baskılanmış malignitenin nüks olasılığını azaltmak ve

rezidü dokuları ortadan kaldırmak için kullanılır. Neoadjuvan kemoterapi, cerrahi çıkarımı mümkün olmayan hastalıklarda preoperatif hazırlık amacıyla kullanılır. Kurtarma (salvaj) kemoterapi, nüks etmiş dirençli olgularda kullanılır.

Over kanserleri genellikle ileri evrelerde tespit edilmesine rağmen nadir olarak erken evrelerde yakalanabilir. Erken evrelerde kemoterapi, belirli durumlarda verilebilmektedir. Bunlar grade 3 tümör tipi, berrak hücreli gibi kötü davranış gösteren malignite tipleri ve kesin olmayan evredir.⁴⁸

2.19.3. Tedavi

Epitelyal over kanseri, kemoterapötik ajanlara duyarlı kabul edilir. Tedavide ideal hedef tümörün tamamen elimine edilmesi olsa da hastaların % 20'sinden azında kür mümkündür.

Temel tedavi platin bazlı kemoterapidir.⁷⁷ Kombine tedavinin, yaşam süresinin uzattığına dair çalışmalar vardır. Günümüzde ABD'de en çok kullanılan yöntem, altı kür intravenöz karboplatin ve paklitaksel kombinasyonudur. Değişik görüşler olsa da standart tedavi carboplatin (AUC 5-7) ve paklitaksel (175 mg/m²) üç saat infüzyon şeklinde 3 haftada bir altı siklus verilmesidir.⁵ Tek ajan carboplatin, kombine tedaviyi tolere edemeyen ve ilaç toksisitesine maruz kalan hastalarda uygulanabilir.⁵ Platin, epitelyal over kanserinde en etkili ajandır. Platin ve paklitaksel kombinasyonunun total sağkalım üzerinde yararı iki randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir.^{78,79} Platin içermeyen tedavilere yanıt % 40 iken, platin tabanlı tedavilere % 60-70 oranında yanıt izlenmiştir.⁷⁷ ICON grubu çalışmasında kombinasyon tedavisinin sağkalıma etkisi olmadığını belirterek, karboplatin tek ajan kullanmaktadır. 158 kişi ile yapılan bir çalışmada paklitaksel ve platin kombinasyonu, paklitaksel içermeyen rejimler arasında sağkalım açısından bir fark bulunmadı.⁶³ Tüm evrelerde % 41.7 ile en sık hematolojik toksisite nötropeni izlendi, anemi ise % 29,1 oranında görüldü.

Platin dirençli olgularda gemesitabin, lipozomal doksorubisin, topotekan, siklofosfamid sıklıkla kullanılabilir. İlaçların etki mekanizmaları ve kullanım şekilleri farklılık göstermektedir. Carboplatin, DNA sentezini inhibe eden DNA yapışıklıkları yapar. Adjuvan ve salvaj tedavilerinde kullanılabilir. Kullanımında glomerüler filtrasyon hızı hesaplanarak doz ayarlaması yapılır. Paklitaksel, hücre siklus spesifik en fazla M fazına etkili ajanlardır. Mikrotübüllerin depolimerizasyonunu

önleyerek, mitotik eksenlerin oluşumunu bozarlar ve hücre bölünmesini engellerler. Üç haftada bir 135 ile 175mg/m² dozunda intravenöz olarak kullanılır. Kemik iliği supresyonu, en sık rastlanan doz kısıtlayıcı yan etkisidir. Doxorubicin, antitümör antibiyotikler grubundadır. Etkisini topoizomera 2'yi inhibe ederek DNA sentezini durdurarak gösterir. İlaç, karaciğer ve safra yollarından metabolize edilir. Kullanımı, üç haftada bir 45-60 mg/m² intravenöz şeklindedir. Kardiyotoksisite bilinen komplikasyonlarından olduğundan kalp hastalarında kullanımı kısıtlıdır. Gempitabin, fosforilasyona uğrayan antimetabolit bir nükleozit analogudur. Fosfat bağlayarak DNA'ya sahte baz çifti olarak eklenir ve sentezi engeller. Tipik olarak üç hafta içinde haftada bir kez 600-1000 mg/m² arasında kullanılır. Topotekan, camptotesin alkaloidleri yarı sentetik analogudur. Topoizomera 1'i inhibe ederek çift sarmal kırıklarının onarımını engeller ve DNA hasarına yol açar. Standart dozu, üç haftada bir 1 ile 5. günler arasında 1,5 mg/m²'dir. Kemik iliği supresyonu sıklıkla nötropeni, bulantı, kusma, karın ağrısı, eklem, kas ağrısı gibi yan etkileri vardır. Siklofosfamid, DNA üzerinde çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezini engelleyen nitrojen mustard türevidir. Üç haftada bir 500-750 mg/m² iv 30 dakikada gidecek şekilde kullanılır. Renal yolla metabolize edildiğinden sistite yol açabilir. Bevasizumab, antianjiogenik bir monoklonal antikordur. Genel dozu, üç kaftada bir 15mg/kg iv kullanılır. Toksisitesi minimaldir; ancak nadir olarak gastrointestinal perforasyonlara yol açabilir.

Platin ve siklofosfamid kombine tedavisinde % 48 klinik yanıt alınırken; % 27 hastada tam remisyon sağlanabilmiştir.⁸⁰ Platin ve paklitaksel kombine tedavisinde ise % 59 klinik yanıt alınırken; % 41 tam klinik remisyon görülmüştür.⁸¹ Platin ve taksol birlikte kullanıldığında toksisite oranı diğer tedavi rejimlerine göre daha azdır.⁸² Bu sebeplerden dolayı birinci basamak tedavi platin ve taksan kombinasyonudur.

Carboplatin ve docetaksel kombinasyonu, adjuvan kemoterapi olarak kullanıldığı gibi nüks etmiş platin duyarlı over kanserinde de etkilidir.⁸³ Yan etki profili nörolojik açıdan daha az olmakla birlikte hematolojik olarak daha fazladır.⁸³ Carboplatin ve cisplatinin eşit dozlarda kullanımında etkileri açısından anlamlı bir fark yoktur.⁸⁰ Yine elde edilen ileri deneyimler carboplatin kullanımının en az cisplatin kadar etkili olduğunu ve daha az nörotoksisite yarattığını göstermiştir.⁷ Yapılan çok merkezli çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi verilen hastaların postop rezidüel doku açısından sadece cerrahi yapılan hastalara göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Ancak hayatta

kalım oranını arttırdığı gösterilememiştir.⁴⁷ Seçilmiş 349 hasta ile yapılan bir çalışmada, sisplatin siklofosamid eklenmesinin PFS ve OS açısından anlamlı farklılık yaratmadığı izlenmiştir.⁶⁶ Bu çalışmayı destekler nitelikte GOG 111 tarafından yapılan bir çalışmada sisplatin paklitaksel ve siklofosamid eklenip iki grup karşılaştırılmış ve sisplatin paklitaksel kombinasyonu diğer gruptan daha üstün bulunmuştur.⁶⁶

Neoadjuvan kemoterapi ve primer cerrahiyi karşılaştıran çok merkezli çalışmalarda sağkalım açısından fark görülmemiştir.⁴⁸ ICON 5 ve GOG çalışmalarında standart tedaviye gemsitabin, caelyx, topotekan gibi ajanlar eklenmesinin sağkalım avantajı sağlamadığını belirtmiştir.⁴⁸ Kombine kemoterapi kullanımı, tek ajan carboplatine göre sağkalımı arttırmıştır ve ileri evre over kanser tedavisinde carboplatin ve paklitaksel kombinasyonu altın standarttır.⁴⁸ Ana tedavide bevacizumab kullanımının progresyonsuz sağkalım açısından avantaj sağladığı gösterilmiştir.⁴⁸

Optimal sitoredüksiyon yapılan ve sonrasında rektosigmoid rezeksiyona giden grupların karşılaştırıldığı bir retrospektif çalışmada rektosigmoid cerrahi yapılan grupta total sağkalım 72 ay izlenirken, diğer grupta 42 ay izlenmiştir.¹¹ Tartışmalarda rektosigmoid kolektominin optimal sitoredüksiyonun başarısını belirgin olarak arttırdığı belirtilmiştir.¹¹

Düşük grade over kanserlerinde kemoterapötik rejime bevacizumab gibi antiangiogenik ajan eklenmesi ICON 7 ve GOG 218 çalışmalarında uygun görülmemiştir.⁷² Düşük grade over kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapiye düşük yanıt alınması kullanımını kısıtlamıştır.⁷²

2.19.4. Yeni Ajanlar

Bevacizumab, antivasküler growth etkinliğe sahip monoklonal bir antikordur. Yapılan faz 2 çalışmalarda over kanserinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁵ GOG 218 ve ICON 7 çalışmalarında kombine tedaviye bevacizumab eklendiğinde progresyonsuz sağkalım açısından avantaj sağladığını vurgulamıştır.⁵ Bazı ön klinik araştırmalar VEGF inhibisyonunun, anormal tümör hücrelerinin yeniden gelişmesine yol açacağını savunmuştur. Kliniklerde kullanılabilecek diğer anti-VEGF ajanları; cediranib, sunitinib, sorafenibdir.

2.19.5. PARP İnhibitörleri

BRCA mutasyonlu hastalarda over kanseri gelişme riski % 10-40 arasındadır. PARP, DNA kırıklarının onarımından sorumlu poli ADP riboz polimeraz enzimidir. BRCA mutasyonlarıyla ilişkili over kanserlerinde bu enzim inhibisyonu, tümör hücrelerinin gelişimini engelleyebilir. Yapılan faz 2 çalışmalarda olaparib gibi PARP inhibitör kullanımı halinde % 57,6 oranında radyolojik veya serolojik klinik yanıt izlenmiştir.⁵

2.19.6. Nüks Kemoterapisi

Platin sensitif hastalıklarda kombinasyon kemoterapisi avantaj sağlar. Carboplatin rejimine gemesitabin veya doksorubisin eklendiğinde progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu izlenmiştir.⁴⁸ Nüks hastalarda tedaviye bevacizumab eklenmesi tedavinin etkinliğini artırır.⁷² Platin dirençli olgularda, kemoterapi yanıtı kötüdür ve yönetim açısından konsensus yoktur.⁴⁸ Ajan seçimi toksisite, maddiyat, hastanın tolere edebilmesi gibi durumlara bağlıdır.⁴⁸ Kemoterapinin hormonal tedaviye üstün olduğuna dair yeterli kanıt yoktur.⁷² International gynecologic cancer society (IGCS)'nin primer debulking cerrahiyi takiben platin bazlı kemoterapi alan ve neoadjuvan kemoterapiyi takiben interval debulking cerrahi yapılan grupları karşılaştıran çalışmasında her iki grup için benzer sağkalım değerleri bulunmuştur. Ancak neoadjuvan kemoterapi kolunda daha az postop morbidite izlenmiştir.³ Nüks over kanserlerinde hastalıksız süre ortalama 20 ay izlendi. Kohort çalışmalarda ortalama sağkalım 28 ay olan hastalar için hastalıksız süre 12 aydan daha kısa izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak ortalama kohort sağkalım süresi ve çalışmaların yılları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. Yayın zamanındaki her bir yıllık ilerleme, ortalama sağkalımda 1.1 aylık artışla ilişkili bulunmuştur.⁵⁰ Sağkalımı etkileyen en önemli parametre rezidüel hastalık miktarıdır. Yapılan çalışmalarda da optimal cerrahide rezidüel doku üzerinden toplanabilen her % 10'luk artış, sağkalım süresinde ortalama 2.6 aylık iyileşme ile ilişkili görülmüştür.⁵⁰

2.19.7. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC)

Eski yıllardan beri, özellikle malign mezoteliyoma, kolon kanser nüksleri ve jinekolojik onkolojide pseudomiksoma peritoneide kullanılan hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) over tümörlerinde yeterli sitoredüksiyon yapılmamış, sistemik kemoterapiye kısmi yanıt veren ya da stabil kalan olgularla birlikte nüks over tümörlerinde uygulanmaktadır. Son yıllarda primer ileri evre over tümörlerinde, komplet sitoredüktif cerrahi sonrası HIPEC kullanımı artmış olup gelecekte de yaygın olarak kullanılabileceği öngörülmektedir. Epitelyal over tümörleri biyolojik davranışları ve doğal seyirlerinden dolayı öncelikle peritoneal kavitede yayılır ve burada sınırlı kalırlar. İlacın intraperitoneal olarak uygulanması ile tümör üzerinde direkt olarak yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılır. Yapılan birkaç çalışmada sağkalıma katkı sağladığı belirtilmiştir. İntraperitoneal normotermik kemoterapinin major teorik faydası: tümör üzerinde yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılırken düşük sistemik toksik yan etkilerin sağlanabilmesidir. İkna edici verilerin bulunmasına rağmen, postoperatif intraabdominal adezyonlara yol açması, fertilitenin korunması gereken hastalarda fertilité kaybına yol açabilmesi ve morbiditeyi arttırmasından dolayı hala rutin tedavi yöntemleri arasına girememiştir. Bu yaklaşım sistemik tedavinin daha büyük toksisite potansiyeline karşıt olarak oluşturulmuştur. HIPEC, debulking cerrahiye rağmen kalan mikroskopik rezidüel komponentlerin tedavisinde yararlı bir stratejidir. İntraperitoneal hiperterminin olumlu etkilerini şöyle sıralayabiliriz. Seçilen kemoterapötik ajanın sitotoksitesini arttırır. Dokuya ilaç penetrasyonunu arttırır. Peritoneal yüzeylerdeki ısı artışı, sistemik kemoterapinin küçük tümör nodülleri üzerindeki sitotoksitesini arttırır. Isının antitümör etkisi vardır. İntraoperatif kemoterapi, ısının ve ilacın abdomen - pelvisin tüm yüzeylerine bir arada dağılmasını sağlar. Kemoterapinin renal toksisitesinden, HIPEC esnasında dikkatli idrar çıkışı takibi ile kaçınılabılır. Genel anestezi altında uygulandığı için bulantı ve kusma görülmez. HIPEC esnasında geçen süre bir çok fonksiyonel parametrenin (vücut ısısı, pıhtılaşma, hemodinami) düzeltilmesine olanak sağlar. HIPEC esnasında barsak serozası ve mezenterdeki tümör nodülleri eksize edilebilir. HIPEC’de en sık kullanılan başlıca kemoterapötik ajanlar; sisplatin, doksorubisin, mitomisin C, oxaloplatin ve melfalandır. Bu ajanların moleküler ağırlıkları yüksek olduğu için abdominal kavitede uzun süre sınırlı kalabilirler ve aktif farmakolojik formları ile tümör hücreleri üzerinde sitotoksik

etkilerini intravenöz yola kıyasla daha fazla gösterirler. Epitelyal over kanserlerinde bu yaklaşımla ilgili çalışmaların çoğu retrospektif ve az sayıda hasta grubu ile yapılmış olup daha çok sisplatin ve karboplatin bazlı tedavileri içermektedir. Platin sensitif ve platin resistant grupları içine alan randomize kontrollü çalışmalarda, HIPEC için evre 3 over kanserlerinde ve salvaj sitoredüktif cerrahi yapılan hastalarda başlangıç tedavisinden sonra nüks olasılığını iki kat azalttığı izlenmiştir.⁸⁴ Çalışmalar HIPEC'in potansiyel yararının evre 1, evre 2 gibi düşük evrelerde daha az olduğunu göstermiştir. GOG 172 çalışmasında intraperitoneal ve intravenöz uygulanan paklitaksel ve cisplatin kombinasyonlarında intraperitoneal kolunun total sağkalım değerini 49,7 aydan 65,6 aya çıkardığı, progression free survival değerini 18 aydan 24 aya arttırdığı izlenmiş olup sonuç olarak IP (intraperitoneal) kemoterapinin ölüm oranını % 27 azalttığı, nüksleri ise % 23 azalttığı tespit edilmiştir.⁶⁶ Epitelyal over kanserinde primer sitoredüktif cerrahi sonrası ilk 30 gün içindeki mortalite oranı toplum bazlı çalışmalarda ortalama % 3,7 (% 2,5 - % 4,8) olarak bulunmuştur.⁸⁵ Rekürren epitelyal over kanserinde sitoredüktif cerrahi sonrası mortalite oranı % 1,4 (% 0 - % 3,4).⁸⁶ Chua ve arkadaşları 19 çalışmayı içeren derlemesinde, epitelyal over kanserinde sitoredüktif cerrahi ve HIPEC kombinasyonu sonrası mortalite oranını % 0 ile % 10 arasında bulmuşlardır. 141 hastaya sitoredüktif cerrahi ve HIPEC yapılan Hypero çalışmasında mortalite oranı % 2,1 olarak bulunmuştur.⁸⁷ 13 çalışma ve toplam 256 olguyu içeren meta analize bakıldığında rekürren epitelyal over kanserinde sitoredüktif cerrahi ve HIPEC kombinasyonu sonrası mortalite oranı % 3,9 olarak saptanmıştır.⁸⁸ Tedavi sonrası hastalarda bir yıl içinde IP kolunda daha yüksek toksisite tablosu görülmüş ve hastaların yaşam konforu azalmıştır.⁶⁶ Epitelyal over kanserinde sitoredüktif cerrahi ve HIPEC uygulanan ve 19 çalışmayı kapsayan bir derlemede; grade 1 morbidite % 6-70, grade 2 morbidite % 3-50, grade 3 morbidite % 0-40, grade 4 morbidite % 0-15 oranında saptandı.⁸⁸ En sık görülen postoperatif komplikasyonlar: ileus, plevral efüzyon, enfeksiyon (yara yeri), anastomoz kaçağı idi. Bu bulgular gösteriyor ki sitoredüktif cerrahi ve HIPEC kabul edilebilir toksisite oranları ile uygulanabilir bir tedavi yöntemidir. Morbidite ile ilişkili en önemli faktör, uygulanan barsak rezeksiyonu sayısı ve HIPEC tedavisinin serozal hasarın iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi gibi görülmektedir. Yinede intraperitoneal kemoterapinin hastalarda düzenli olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

2.20. Multimodel Yaklaşım

Daha uzun sağkalım elde etmek için cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombine edilir. Kombinasyon sırası ve tedavi süresinin uzunluğu, hastalığın evresine, hastanın uyumuna, tutulum alanlarına, tümörün direnç durumuna göre şekillenir. Amaç hastalığın direncini kırıp, daha etkin bir tedavi sağlamaktır. Radyoterapi önce kullanıldığında, fibrozis yaratıp vaskülarizasyonu bozarak dokuların kemoterapiye direncini arttırabilir. Kemoterapi, palyatif amaçla da kullanılır. İlaçların doz ayarı; gösterdiği toksisiteye, hastanın tolerabilitesine göre değişkenlik gösterebilir. Klinisyen, hastalığı tedavi etmekle birlikte hastanın yaşam konforunu mümkün olduğunca yüksekte tutmak, tüm bileşenleri dengelemek zorundadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 05 Ocak 2005 ve 20 Mayıs 2014 tarihleri arasında opere edilmiş ve over kanseri tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Araştırmada Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi arşiv bölümünden 92 hastanın bilgileri elde edilip retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların operasyon sırasında alınan materyallerinin patoloji birimine gönderilerek epitelyal over kanseri tanısı kesinleştirilmiştir. Epitelyal tipte olmayan over kanserleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan tüm vakalarda nüks izlenmiştir ve her hasta mutlaka kemoterapi almıştır. Hastalara primer kemoterapi olarak paklitaksel ve karboplatin verilmiştir. Gruplar, karboplatin sensitif, karboplatin semi sensitif ve karboplatin resistant olarak ayrılmıştır. Operasyon ile tanı kesinleştirildikten sonra altı ay içinde nüks gösterilen hastalar platine resistant, altı oniki ay içinde nüks gelişen hastalar platin semisensitif, oniki aydan sonra nüks olan hastalar ise platine duyarlı olarak baz alınmıştır. Nüks tanısı, hastaların Ca 125 değerlerindeki yükselişle veya bilgisayarlı tomografide metastaz ile uyumlu implantların izlenmesi veya PET/CT’de reaksiyone alanların gözlenmesi ile konuldu. Hastaların epitelyal over kanseri açısından yaşları, altta var olabilecek kardiyak, solunumsal, diyabetik bir hastalığın varlığı, kanser açısından aile öyküleri (over kanseri, diğer malignite tipleri olarak iki gruba ayrılarak), vücut kitle indeksleri ve obezite ile ilişkisi, yaşam boyunca doğum sayıları, sigara kullanım öyküsü incelendi.

Verilen tüm ilaçlar öncesi nüks gelişen yerler tespit edildi. Nüks alanları pelvik, abdominal, retroperitoneal, birden fazla bölgede aynı anda oluşmuşsa mikst olarak gruplandı. Tümör markerları yükselerek nüks izlenmiş olan hastalarda, sadece Ca 125 bakılıp kriter olarak belirtildi.

Vakalar, FIGO 2014 güncellenen evreleme sistemine göre evrelendi ve materyalin patolojik taranmasıyla gradeleme yapıldı. Hastaların 34’üne primer cerrahi olarak total abdominal histerektomi ve omentektomi yapıldı. 25 hastaya total abdominal histerektomi, omentektomi ve bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu, 33 hastaya ise ilave olarak üst batin ve retroperitoneal cerrahi eklendi. Hastaların 63 tanesi evre 4, 23’ü evre 3c, 5’i evre 3b ve bir tanesi evre 1b idi. Evre 1b saptanan hasta 2005 yılında tanı almış idi, ilk nüksü 2008 yılında akciğer grafisinde kitle izlenmesi üzerine

kemoterapi planlanmıştı. Tüm hastalara operasyon sonrası paklitaksel ve carboplatin kemoterapisi 21 gün aralıklarla altı kür verildi. Hastaların nüks tarihi, ölüm tarihi, eğer ex olmamışsa son görülme tarihi hesaplandı.

Hastaların toplam sağkalım (overall survival; OS) ve hastalıksız sağkalım süreleri (free disease survival; FDS) hesaplandı. OS, hastanın ilk opere olup tanı aldığı zaman diliminden ölüm veya son görüldüğü tarih olarak belirtildi. FDS ise hastanın ameliyat süresinden nüks hastalığın gösterilmesine kadar geçen süre olarak baz alındı.

Hastaların nüks zamanı hesaplanarak altı aydan daha kısa sürede malignite bulgusu görülen vakalara ikinci siklus kemoterapi rejimi olarak topotekan, lipozomal doksorubisin ve gemsitabin kemoterapi seçeneklerinden birisi üç haftada bir aralıklarla altı kür uygulandı. Ardından hastaların takiplerine göre nüks izlendiği vakit maksimum beşinci kez kemoterapi rejimleri bu üç seçenek arasından değiştirilerek verilerek sağkalım süreleri bakılması planlandı. Nüks zamanı hastanın tanı tarihinden altı aydan daha uzun olan (platin sensitif) hastalarda ise ikinci siklus kemoterapi olarak tekrar paklitaksel ve karboplatin uygulanırken; takip sürecinde tekrar nüks izlenen hastalara topotekan, lipozomal doksorubisin ve gemsitabin üçlüsünden biri tercih edilerek verildi. Bu gruptaki hastalar da maksimum beşinci kez olmak üzere üç haftada bir altı kürlük rejimler halinde kemoterapötik ilaçlarını aldılar. Hastaların izlemleri tanı anından itibaren ilk iki yıl her üç ayda bir kontrole gelecek şekilde çağrıldılar. Her kontrolde düzenli pelvik muayene, fizik muayene ve Ca 125 ve abdominopelvik tomografi ile kontrol edildi. İki yılı takiben hastalık açısından anlamlı bulgu görülmeyen hastalara sonraki üç yıl için altı aylık kontroller uygulandı. Son geçirdiği nüks üzerinden toplam beş yılı dolduran ve nüks görülmeyen hastalara yıllık takip planlandı.

Hastaların yaşam süresini etkileyen birçok çalışmada da sağkalım süresini uzatmada etkili olduğu kanıtlanan neoadjuvan kemoterapi ayrı olarak not edildi. İncelenen 92 hasta içerisinde 27 hasta neoadjuvan kemoterapi almış idi. Neoadjuvan kemoterapi, preop üç hafta aralıklarla toplamda üç kür paklitaksel ve karboplatin rejimleri olarak verildi. Over kanserlerinin hücre tipleri seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli tip, mikst tip olmak üzere patolojik olarak gruplandı ve sağkalıma etkisi ayrı olarak vurgulanması planlandı.

Çalışmada hastalara verilen kemoterapötik rejimlerin hematolojik açıdan yan etki profilleri incelendi. Lökositopeniden bahsedilmesi açısından alt sınır kriter 3 (1000/ul),

eritropeni açısından hastaların hematokrit değerlerine bakılarak kriter 25 g/dl ve trombositopeni için 100000 (1000/ul) birim değer üzerinden bakılmıştır. Bu üç hematolojik parametre hastaların aldığı her kemoretabi rejiminden sonra kandan bakılmıştır. Her bir siklus olarak alınan altı kür kan sayımı parametrelerinin ortalaması alınarak, verilen ilacın yarattığı etki gösterilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Scienses (SPSS) 20.0 programı kullanıldı. Kategorilere ayrılarak alınan ölçümler sayı ve yüzdesel birimler olarak, sürekli olan ölçümler ise ortalamaları ve standart sapma değerleri üzerinden yorumlandı. Gruplar arasında kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi baz alındı. Univariant analizde, yaşam uzunlukları her bir faktör için Kaplan Meier yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Her bir faktörün gruplarında, yaşam olasılıklarındaki farklılıklar logrank testleri (Mantel Cox, Breslow, Tarone- Ware) kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik faktörler arasındaki ilişkilerde Ki kare testleri kullanılmış ve p'nin 0.05'ten küçük değerlerinde ilişki veya farklılık önemli olarak kabul edilmiştir.

3.2. Multivariant Analiz

Faktörlerin aynı anda modele konulmasıyla gerçekleştirilir. Multivariantcox-regresyon modelinde, modele giren her bir faktörün modele alınan diğer faktörlerin ölüm riski üzerindeki etkileri düzeltildikten sonra ölüm riski üzerindeki etkileri gösterilir. Multiplcox regresyon analizi modelinde aynı anda ölüm riskini belirlemede etkili olabilecek tüm risk faktörleri modele alınır. Her birisinin ölüm riski veya yaşam uzunluğu üzerindeki etkileri diğerlerinin etkileri düzeltildikten sonra belirlenir. Risk oranı (hazard ratio) adı verilen ölçütle yaşam uzunluğu üzerindeki etkileri ölçülür. Bu ölçüt birin altında olması durumunda riskin azaldığını, birin üzerinde aldığı değerlerde riskin kaç katı arttığını gösterir. Tüm analizlerde ve yapılan testlerde veriler, standart sapma olarak belirtilirken, $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda epitelyal over kanserli 92 hasta dosyaları taranmıştır. Hastaların sosyo-demografik özellikleri göz önünde bulundurularak aşağıdaki tabloda özetlenmiş şekilde hasta dağılımları gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların özelliklerine göre dağılımları

ÖZELLİKLER		VAR		TOPLAM n
		n	%	
YAŞ	<45	16	% 17	92
	45-60	47	% 51	
	>60	29	% 32	
EVRE	<3b	7	% 8	92
	3c	22	% 24	
	4	63	% 68	
HÜCRE TİPİ	Seröz	70	% 78	89
	Müsinöz	3	% 4	
	Clear	8	% 9	
	Mikst	8	% 9	
VKİ	<29	34	% 38	89
	30-35	32	% 36	
	>36	23	% 26	
MENOPOZ SÜRESİ	Yok	24	% 26	92
	1- 10 Yıl	38	% 41	
	>10 Yıl	30	% 33	
DOĞUM	0-1	10	% 11	90
	2-5	55	% 61	
	6+	25	% 28	
NEOADJUVAN KT		27	% 29	92
SİGARA		14	% 15	92
AİLE ÖYKÜ	Yok	56	% 63	89
	Over	9	% 10	
	Diğer	24	% 27	
CERRAHİ	TAH+BSO+OMENT.	34	% 37	92
	+LND	25	% 27	
	+ÜST BATIN CER.	33	% 36	
HİPERTANSİYON		36	% 68	89
DM		18	% 20	89
SOLUNUM HAST.		7	% 8	89

Hastaların özellikleri incelenirken prognoza etki edeceği düşünülen risk faktörleri ve komorbidite yaratan durumları ele alınmıştır. Yaş ise bunları etkileyen faktörlerin başında gelir. Dağılım 45 yaş altı genç grup, 45-60 yaş arası ortanca ve 60 yaş üstü ileri yaş olarak üç gruba ayrılmıştır. En yaygın hasta popülasyonu % 51 ile ortanca grupta yer alınmıştır. Evrelerine göre değerlendirecek olursak % 68 gibi büyük bir kısmı evre 4

olarak izlenmiştir. Over kanserleri geç bulgu verdiğiinden, semptomların birçok farklı hastalıklarda da ortak olduğundan, spesifik bir bulgu vermediğinden ve erken tanı koymada tarama yöntemlerinin yetersiz kalmasından ötürü hasta dağılımımızda büyük çoğunluk ileri evrelerde saptanmıştır. Hücre tiplerini göz önünde bulundurduğumuzda; seröz epitelyal tip, % 70 oranında diğerlerine göre baskın görünmektedir. Müsinöz tipler, daha nadir olarak göze çarpmıştır. Hastaların kilo durumu, vücut kitle indeksi cerrahi komplikasyon durumunu, cerrahi süresini ve operasyon komorbiditesini etkilediğinden değerlendirmeye alınmıştır. Gruplar arasında eşit bir dağılım izlenip, % 62 gibi büyük bir kısmın vücut kitle indeksi 30'un üzerinde obezite olarak nitelendirilmektedir.

Hastaların menopoza durumuna bakıldığında, tanı konulduğu zamanda menopoza girmemiş kadınlar % 26 oranında, on yıldan uzun süredir menopoza süreci içinde olanlar % 33 oranında izlenmiştir. Nullipar hastalar, over kanseri açısından risk faktörü olarak belirtilse de hasta dağılımları içerisinde hiç doğum yapmamış veya sadece bir doğum yapmış kadınlar % 11 oranında izlenmiştir. Bu durum hasta dağılımındaki popülasyonun doğum oranlarının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Kliniğimizde neoadjuvan kemoterapi, hastaların % 29'una verilmiştir. Bu hastaların seçiminde tümör kitlesinin büyüklüğü, yayılımı, operasyon ve hastanın durumu göz önünde bulundurulmuştur. Sigara kullanımı, tüm hastalıklarda olduğu gibi epitelyal over kanserinde de rolü mevcuttur. Hasta popülasyonumuzda bu oran % 15 olarak izlenmiştir. Yapılan cerrahinin, operasyon sonrası dönemde sağkalım süresini etkileyebileceği düşünüldüğünden hastalar üç gruba ayrılmıştır. Temel olarak % 37 oranında hastaya TAH+BSO+Omentektomi yapılmıştır. % 27 hastaya ek olarak bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu eklenmiştir. % 36 oranında hastaya ise, apendektomi, kolektomi, peritonektomi gibi üst batında veya retroperitonda tümör temizleyici cerrahiye gereksinim duyulmuştur. Hastaların over kanseri yanısıra bulundurduğu ek sistemik hastalıkları sorgulanmıştır. Ve % 68 hastada hipertansiyon problemi, % 20 hastada tip 2 diabetes mellitus, % 8 hastada astım, bronşit gibi solunumsal bir hastalık izlenmiştir.

Hastalara cerrahi sonrası tanı konulduğu zaman, postop dönemde hepsine altı kür paklitaksel ve carboplatin 21 gün arayla verilmiştir. Takipleri süresince kontrolleri sırasında tümör markerları değerlendirilmiş ve torakoabdomino-pelvik tomografi

çekilmiştir. Nüks ile uyumlu izlenen vakalara ikinci siklus (tedavi 2) kemoterapi verilmiştir. Bizim hasta grubumuzda ikinci siklus kemoterapi seçiminde nüks zamanı göz önünde bulundurularak, tanı sonrası altı ay içinde nüks eden vakalar platine resistant, on iki aydan uzun bir sürede nüks eden vakalar platin sensitif kabul edilip bu vakalara tekrar paklitaksel, carboplatin kombinasyonu verilmiştir. Nüks süresi altı ay ve oniki ay içinde olanlar platine semisensitif kabul edilip, kemoterapi seçiminde hücre tipi hastanın klinik durumuna da bakılarak karar verilmiştir. Platin resistant gruplara veya tekrar nüks etmiş üçüncü siklus, dördüncü siklus kemoterapi gerektiren gruplara gemsitabin, doxorubisin, topotekan seçeneklerinden biri tercih edilip karşılaştırılmıştır. Tedavi 2’de % 68 oranında paklitaksel ve carboplatin kombinasyonu çoğunlukta verilmiştir. Tedavi 3’te ise, % 26 hastaya doxorubicin ve % 6’sına gemsitabin kullanılmıştır. Tedavi 3’ü incelediğimizde % 42 hastaya gemsitabin, % 40’ına doxorubicin ve % 18’e topotekan tercih edildi. Tedavi 4 alan hastalar nitekim az olmakla birlikte topotekan diğer ilaçlara göre % 38 oranında dirençli, daha fazla nüks eden olgularda daha sıklıkla kullanılmıştır. Hastaların ilaç kullanımına göre dağılımları aşağıdaki tabloda detaylı bir şekilde özetlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların aldıkları kemoterapötik ilaca göre dağılımları

KÜR	İLAÇ	HASTA SAYISI		TOPLAM
		n	%	
TEDAVİ 2	Paklitaksel+ Platin	62	% 68	91
	Gemsitabin	6	% 6	
	Doxorubicin	23	% 26	
TEDAVİ 3	Gemsitabin	29	% 42	69
	Doxorubicin	28	% 40	
	Topotekan	12	% 18	
TEDAVİ 4	Gemsitabin	8	% 33	24
	Doxorubicin	5	% 29	
	Topotekan	11	% 38	

Kullanılan kemoterapinin hastalar üzerinde gösterdiği yan etki profilleri farklıdır. Bazen bu durum ilaç tedavinin kesilmesine bile yol açabilir. Bizde çalışmamızda kullandığımız kemoterapötik ilaçların oluşturduğu hematolojik etkilerini inceledik.

Tablo 13. Kemoterapötik ilaçların hastalar üzerinde oluşturduğu lökopeni oranları

KEMOTERAPÖTİK AJAN	LÖKOPENİ		TOPLAM HASTA
	n	%	
Paklitaksel+ Platin (tedavi 2)	14	% 29	47
Doxorubicin (tedavi 2)	5	% 35	14
Doxorubicin (tedavi 3)	8	% 33	24
Gemsitabin (tedavi 2)	4	% 80	5
Gemsitabin (tedavi 3)	20	% 76	26
Topotekan (tedavi 3)	4	% 66	6
TOTAL	55	% 45	122

Yukardaki tabloda gördüğümüz üzere lökopeni açısından % 29 ile en az toksisite paklitaksel ve carboplatin kombinasyonunda izlenmiştir (Tablo 13). Doxorubicin kullanımında bu oran % 33 - 35 arasında kalıp, sikluslar arasında değişmemektedir. En yüksek lökopeni, % 80 ile gemsitabin kullanımında görülmüştür. Topotekan ise % 66 oranında lökopeniye neden olmuştur. Çalışmamızda lökopeni diyebilmek için sınır değer 3000/mikrolitre olarak kabul edilmiştir.

Tablo 14. Kemoterapötik ilaçların hastalar üzerinde oluşturduğu eritropeni oranları

KEMOTERAPÖTİK AJAN	ERİTROPENİ		TOPLAM HASTA
	n	%	
Paklitaksel+ Platin (tedavi 2)	22	% 46	47
Doxorubicin (tedavi 2)	3	% 21	14
Doxorubicin (tedavi 3)	8	% 33	24
Gemsitabin (tedavi 2)	2	% 40	5
Gemsitabin (tedavi 3)	15	% 57	26
Topotekan (tedavi 3)	4	% 66	6
TOTAL	54	% 44	122

Yukarıdaki tabloda ilaçların hastalar üzerinde eritropeni tablosu incelenmiştir. En az yan etki profili tüm sikluslarda doxorubicinde görülmüştür (Tablo 14). Paklitaksel ve carboplatin kombinasyonunda bu oran % 46 izlenip, gemsitabin kullanımında % 40 ile % 57 arasında değişen oranlardadır. Topotekan kullanımında bu oran % 66'dır. Ancak hasta sayısının az olması ve topotekanın genellikle birçok kez nüks etmiş tedaviye cevapsız hasta gruplarında kullanılması da bu rakamların yüksek oranlarda çıkmasını sağlayabilir.

Tablo 15. Kemoterapötik ilaçların hastalar üzerinde oluşturduğu trombositopeni oranları

KEMOTERAPÖTİK AJAN	TROMBOSİTOPENİ		TOPLAM HASTA
	n	%	
Paklitaksel+ Platin (tedavi 2)	18	% 38	47
Doxorubicin (tedavi 2)	4	% 28	14
Doxorubicin (tedavi 3)	9	% 37	24
Gemsitabin (tedavi 2)	2	% 40	5
Gemsitabin (tedavi 3)	15	% 57	26
Topotekan (tedavi 3)	4	% 66	6
TOTAL	52	% 42	122

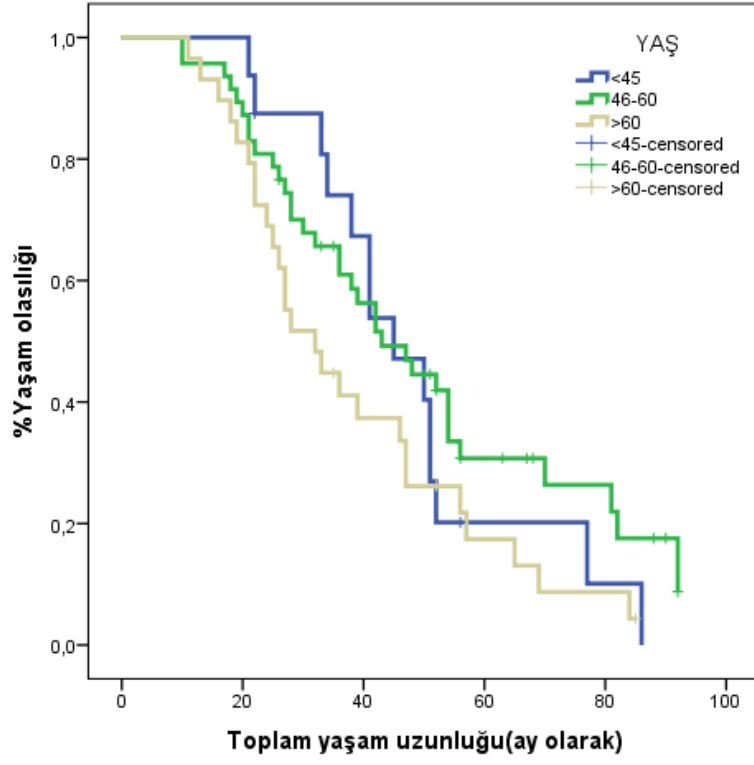
Yukarıdaki tabloda ilaçların trombositopenik etkileri incelenmiştir. En az yan etki doxorubicin tedavisinde göze çarpmaktadır (Tablo 15). Paklitaksel ve carboplatin kombinasyonunda % 38 izlenirken, gemsitabin tedavisinde bu oran % 40- 57 arasındadır. En toksik topotekan olarak bulunmuştur.

Hastaların yaş grubuna göre ilk nükse kadar geçen süreleri ve toplam sağkalım süreleri aşağıda tablo 16 ve şekil 2’de gösterilmiştir.

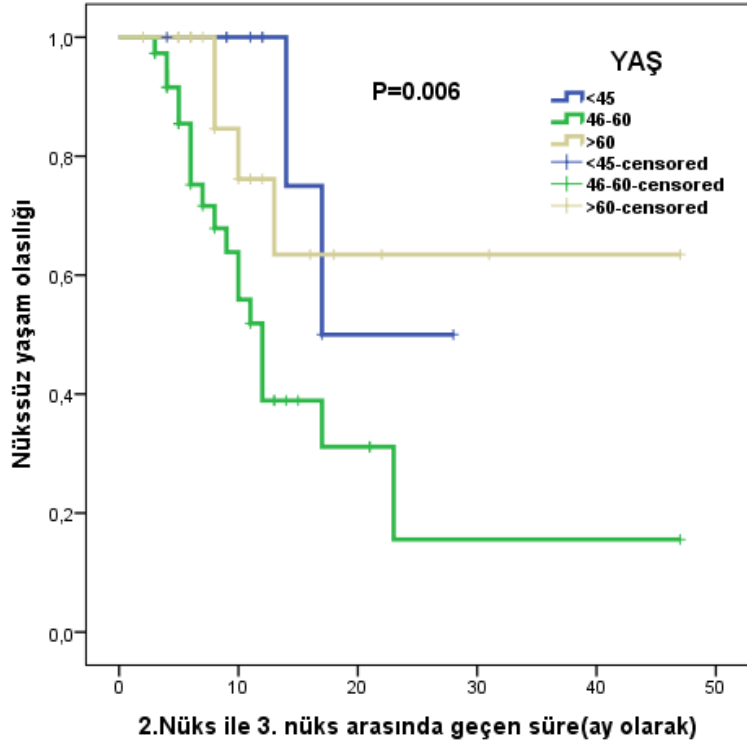
Tablo 16. Over kanserli hastalarda yaşa göre sağkalım değerleri

Yaş	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
45 Yaş Altı	16±3 (13-26)	45±5,7 (38-58)
46-60 Yaş Arası	13±1,2 (13-20)	43±5,7 (42-58)
60 Yaş Üstü	14±0,52 (11-17)	32±5,3 (30-46)

Gruplar arasında ilk nükse kadar geçen medyan değerleri incelediğimizde 45 yaş altında hastalar 16 ay, 46-60 yaş arasında 13 ay ve 60 yaş üstünde 14 ay izlenmiştir. Toplam sağkalım, 45 yaş ve altında olan hastalar için ortalama 45 ay, 46-60 yaş arasındaki hastalar için 43 ay ve 60 yaş ve üstü olan hastalar için 32 ay izlenmiştir. Sonuçlarda genç hasta popülasyonunun hem ilk nükse kadar geçen süre içerisinde hemde toplam sağkalım süresinde daha uzun olması dikkati çekmiş olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,128). Yaş değerleri arasında farklılık 2. nüks ile 3. nüks arasındaki sürede görülmüştür (p=0,006). 45 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalarda bu değer 17 ay iken, 45-60 yaş arasında olanlarda bu değer 12 ay izlenmiştir.



Şekil 2. Yaşa bağılı hastaların total sağkalım süreleri

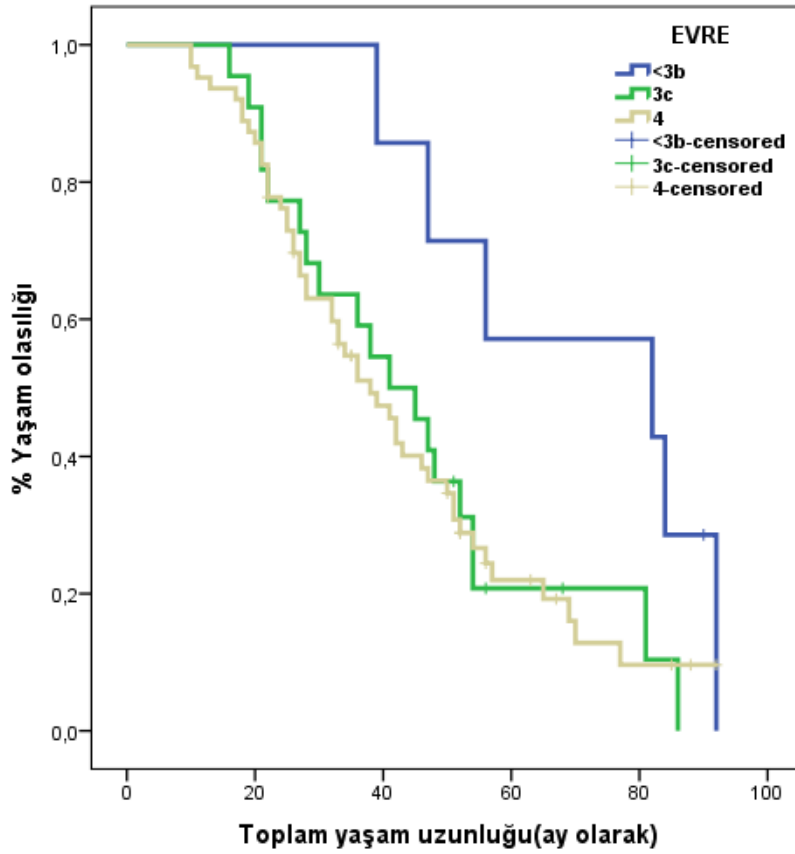


Şekil 3. Yaşa bağılı hastaların 2. ve 3. nüks arasındaki sağkalım süreleri

Hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde dağılımlarına göre evre 3b ve altı, evre 3c ve evre 4 olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Evre 3b ve altı hasta grubunda medyan total sağkalım süresi 82 ay, evre 3c hasta grubunda 41 ay, evre 4 olanlarda ise 38 ay izlenmiştir. İlk nükse kadar olan süreleri incelendiğinde 3b ve altında olan hastalarda medyan değer 38 ay, 3c’de 15 ay, evre 4’te 12 ay görülmüştür. Evre 3b ve altında diğerlerinden istatistiksel olarak sağkalım fazla görülmüştür ($p=0,04$). Evre 3c ve 4 arasında belirgin bir fark izlenmemiştir. Çalışmanın sonuçlarında evre 3c ve 4 arasında klinik olarak ve hastalığın seyri açısından belirgin bir fark beklemedik. Ancak 3b ve altı olan hastalarda hastalığın seyrine yapılan cerrahi, hücre tipi, tümör yayılımı gibi multipl variantlar etkilemiş olsa da prognoz ve yaşam süresi açısından öngörümüze uygun olarak daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Evrelerine göre hasta dağılımları ve yaşam süresi istatistiksel seyri aşağıda tablo 17 ve şekil 4’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Over kanserli hastalarda hastalığın evresine göre sağkalım değerleri

Evre	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
3b ve Altı	38±19 (22-46)	82±34 (53-87)
3c	15±0,9 (12-21)	41±6,4 (35-55)
4	12±0,9 (12-17)	38±4 (37-49)

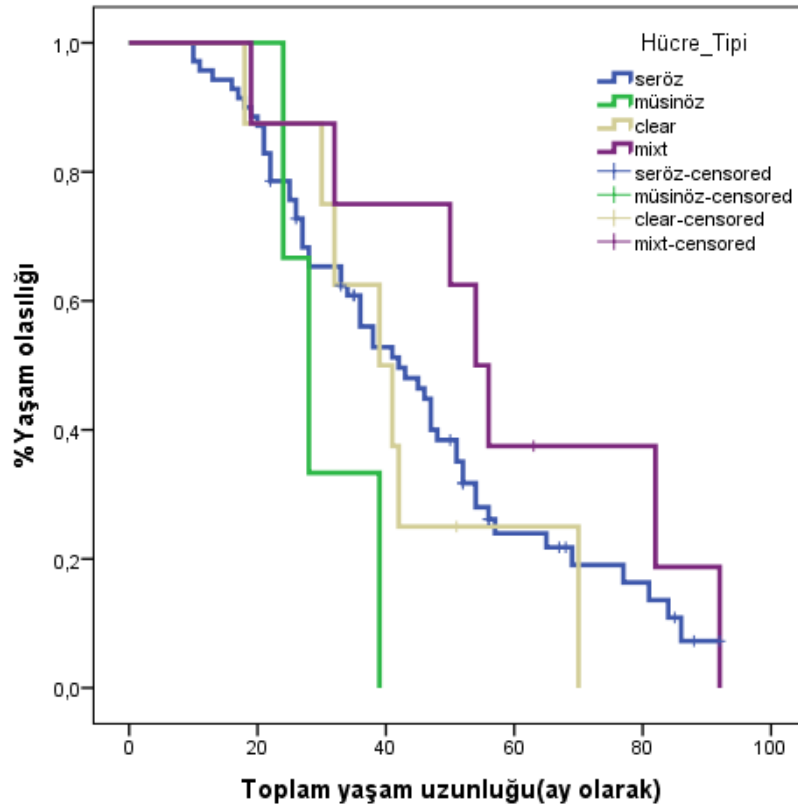


Şekil 4. Evreye bağlı hastaların total sağkalım süreleri

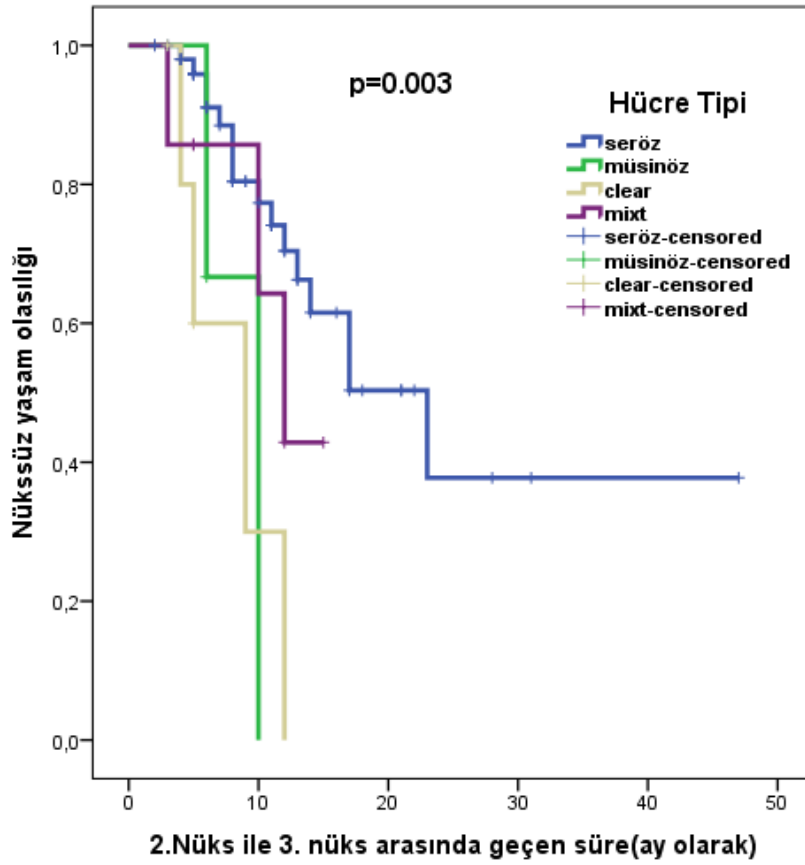
Hastalar histopatolojik olarak tiplerine göre ayrılmıştır ve sağkalıma etkisi aşağıdaki tablo 14 ve şekil 3’de gösterilmiştir. Sonuçlara göre seröz olanlarda toplam sağkalım süresi 42 ay, müsinözlerde 28 ay, berrak hücreli patoloji gelenlerde 39 ay ve mikst tiplerde 54 ay izlenmiştir. İlk nükse kadar geçen sürelerimize baktığımızda en az sağkalım berrak hücreli olanlarda 9 ay olarak, ardından müsinöz tipte 14 ay, serözlerde 14 ay, mikst tipte 17 ay görülmüştür. En kötü prognozlu ve klinik gidişatı daha kötü olan berrak hücreli ve müsinöz karsinomların sağkalımı diğerlerinden daha az olmakla birlikte hasta dağılımında seröz karsinom çoğunlukta olduğundan patolojik tipler arasında toplam yaşam süresini etkileyen anlamlı bir istatistiksel veri bulunmamıştır ($p=0,23$). Ancak hücre tipleri arasında 2. nüks ve 3. nüks arasında geçen süre berrak hücreli ve müsinöz tiplerde belirgin bir süre kısalması izlenmektedir ($p=0,003$).

Tablo 18. Over kanserli hastalarda hücre tipine göre sağkalım değerleri

Hücre Tipi	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
Seröz	14±0,8 (13-18)	42±5,4 (39-51)
Müsinöz	14±8,1 (3-20)	28±3,2 (21-39)
Berrak Hücreli	9±4,9 (7-21)	39±6,3 (29-55)
Mikst	17±8,4 (14-19)	54±4,2 (40-77)



Şekil 5. Hücre tipine bağlı hastalarda total sağkalım süreleri

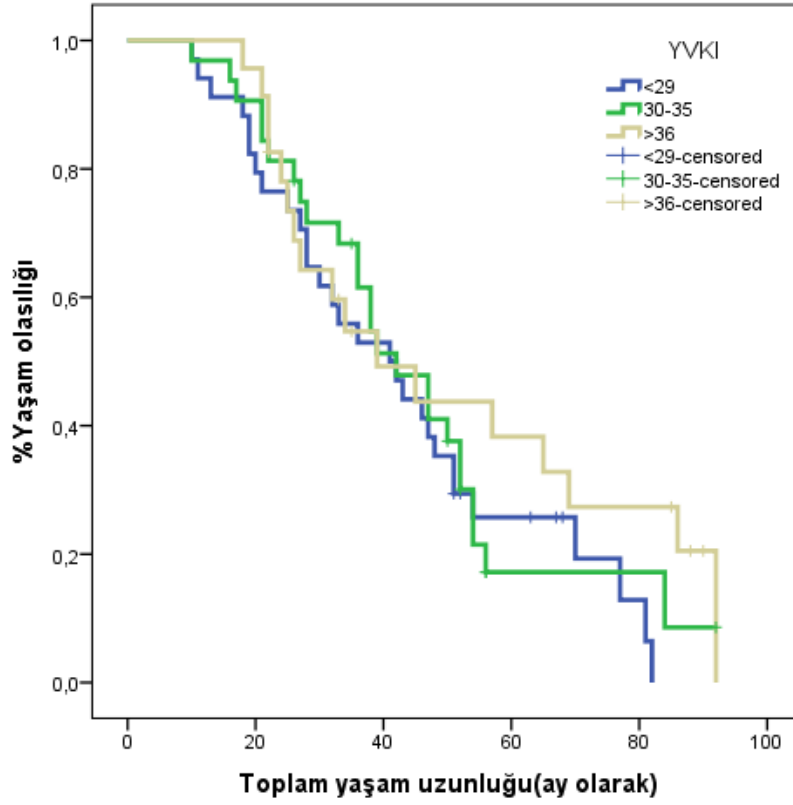


Şekil 6. Hücre tipine bağ 2. ve 3. nüks arasındaki sağkalım süreleri

Hastalar vücut kitle indekslerine göre dağılımı yapılmış ve yaşam süresine etkileri aşağıda tablo 19 ve şekil 7’de gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi 30’un altında olan obezite açısından risksiz grupta median değer ilk nükse kadar geçen süre içerisinde 12 ay bulunurken, toplam sağkalım 41 aydır. VKİ, 30-36 arasında olanlarda 14/42 ay ve 36 üstü grupta 14/39 ay izlenmiştir. Gruplar arasında ortalama benzer süreler elde edilmiş olup, istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 19. Over kanserli hastalarda vücut kitle indeksine göre sağkalım değerleri

VKİ	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
<30	12±1,4 (11-19)	41±7,2 (35-51)
30-36	14±0,9 (13-21)	42±4,8 (37-54)
>36	14±1,4 (13-23)	39±8,9 (38-63)

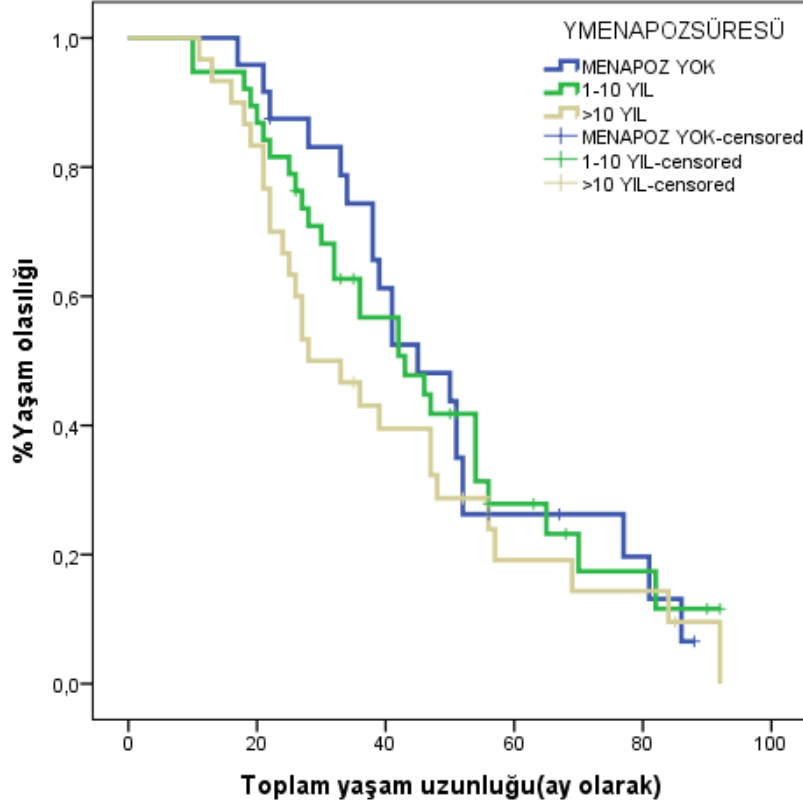


Şekil 7. Vücut kitle indeksine bağlı hastalarda total sağkalım süreleri

Hastalar menopoz durumu ve menopoza girme süresine göre tablo 20 ve şekil 8’de değerlendirilmiştir. Toplam yaşam süresi uzunluğu 10 yıldan uzun bir süredir menopozda olanlarda medyan değeri 28 ay izlenmiş, bu oran hiç menopoza girmemiş olanlarda 45 ay iken 1-10 yıl arasında menopozda olanlarda 43 ay izlenmiştir. Menopoz süresine bağlı ilk nükse kadar geçen sürelerde birbirine daha yakın değerler görülmüştür. Menopoz süresi uzun olanlarda medyan sağkalım süresi kısalmasıyla birlikte istatistiksel bir farklılık görülmemiştir ($p=0,19$).

Tablo 20. Over kanserli hastalarda menopoz süresine göre sağkalım değerleri

Menopoz Süresi	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
Menopoz Yok	11±2,3 (10-20)	45±6,5 (41-59)
1-10 Yıl	14±1,6 (11-23)	43±7 (39-55)
10 Yılden Fazla	11±1,9 (9-18)	28±5,3 (31-50)



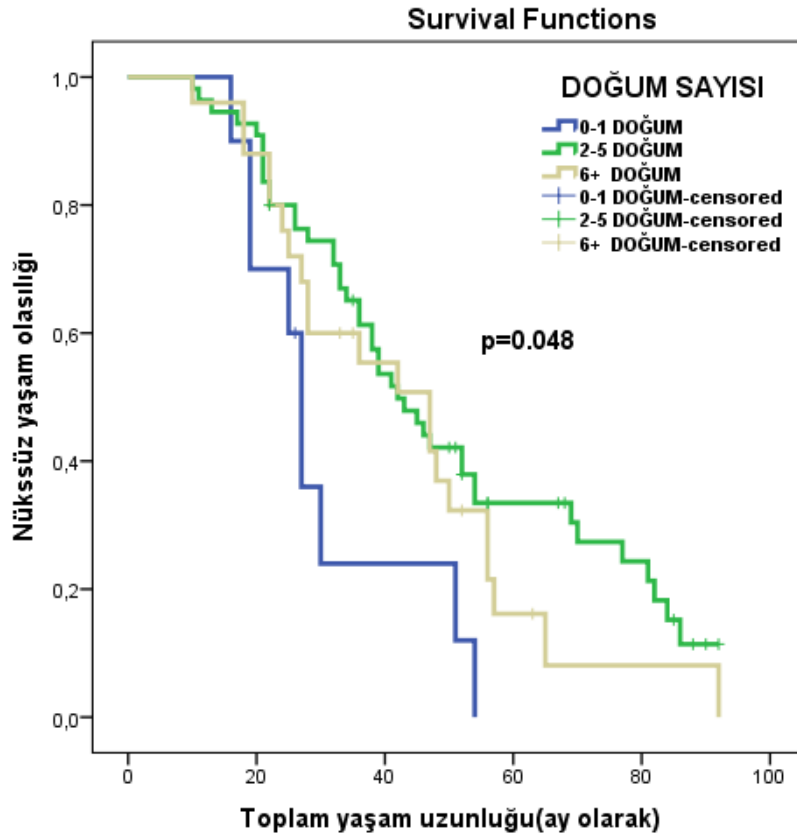
Şekil 8. Menopoz süresine bağlı hastalarda total sağkalım süreleri

Hastalar, doğum sayılarına göre aşağıda tablo 21 ve şekil 9’da değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre hayatında hiç doğum yapmamış veya sadece bir kez doğum yapmış kadınlarda medyan total yaşam süresi 27 ay iken, 2 ve 5 arası doğum yapanlarda bu oran 42 ay, altı ve daha fazla doğum yapanlarda 47 ay izlenmiştir.

Doğum sayısı birden fazla olan hasta gruplarında hem birinci nükse kadar geçen süre içerisinde hemde total sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım süresi artışı izlenmiştir ($p = 0,048$). Hastaların doğum şekli açısından ayırım gözetilmemiştir.

Tablo 21. Over kanserli hastalarda doğum sayısına göre sağkalım değerleri

Doğum Sayısı	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
0-1	11±1,5 (8-17)	27±1,3 (21-39)
2-5	15±0,9 (15-21)	42±4 (40-51)
6+	12±3,1 (9-19)	47±8 (32-55)

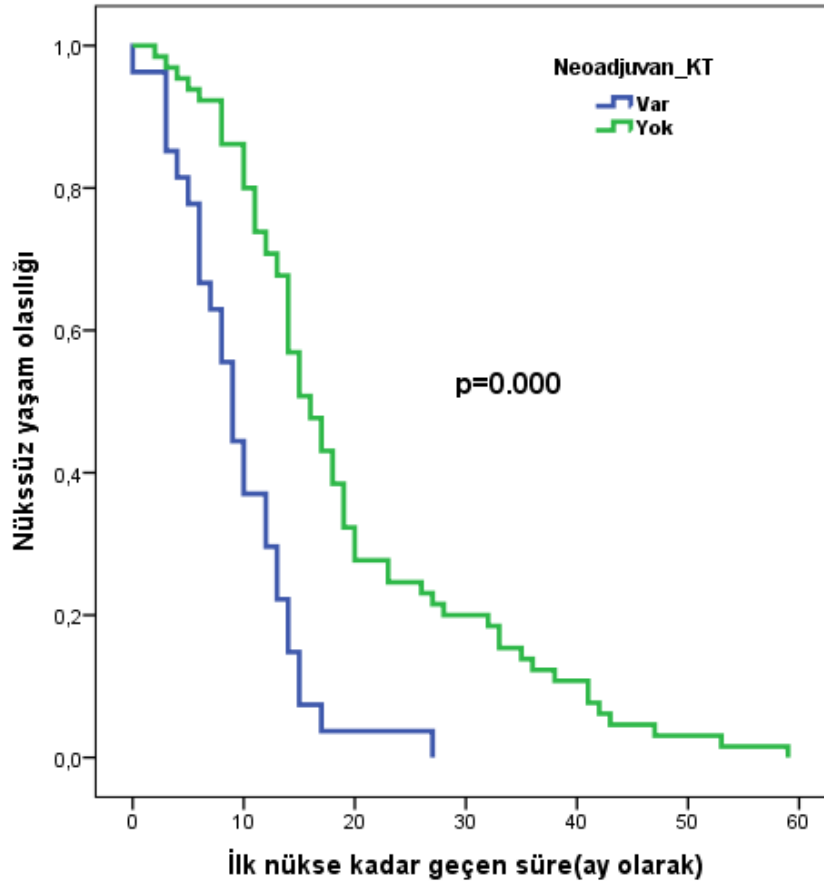


Şekil 9. Doğum sayısına bağlı hastalarda total sağkalım süreleri

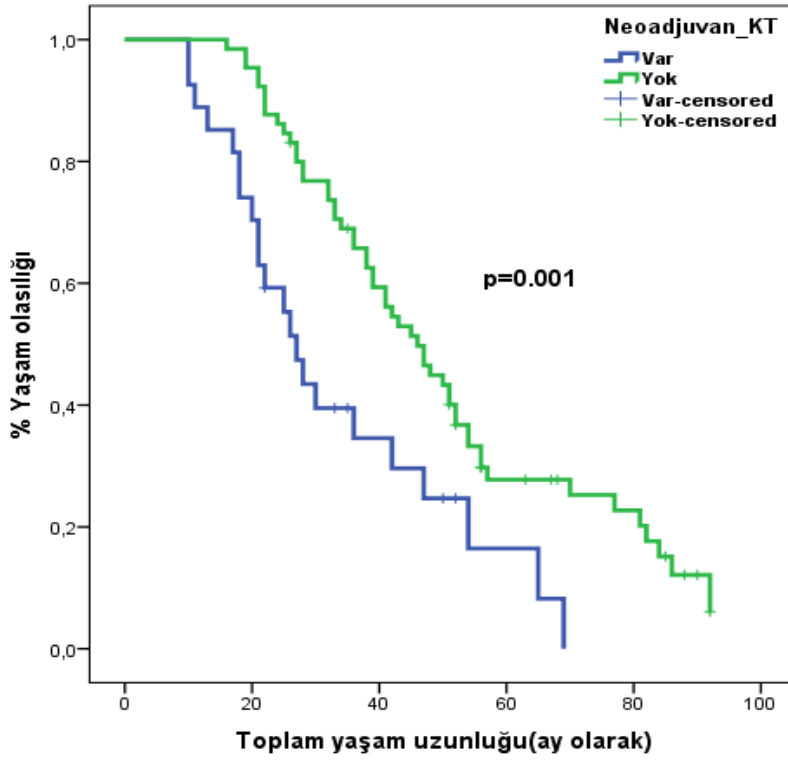
Takip edilen epitelyal over kanserli hastaların bir kısmına neoadjuvan 3 kür paklitaksel ve carboplatin kemoterapisi verilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alanların almayanlarla karşılaştırılması aşağıdaki tablo 22 ve şekil 10’da gösterilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alanlarda ilk nükse kadar geçen süre 9 ay iken, almayanlarda 16 aydır. Medyan total sağkalım ise neoadjuvan kemoterapi alanlarda 27 ay, almayanlarda 46 ay izlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi grubunda istatistiksel olarak sağkalım prognozu daha kötüdür ($p=0,001$). Kliniğimizde neoadjuvan kemoterapi seçiminde genel durumu kötü, geniş cerrahiyi tolere edemeyecek, komorbiditesi yüksek ve tümör yayılımı çok geniş invaze olan hastalar seçilmiştir. Çıkan sonuçlarda da neoadjuvan kemoterapi alan grupta daha kısa bir nüks zamanı ve yaşam süresi bulunması bu sebeptendir.

Tablo 22. Neoadjuvan tedavi alan ve almayan gruplarda yaşam değerleri

Neoadjuvan Kemoterapi	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
VAR	9±0,8 (7-11)	27±2,4 (22-35)
YOK	16±1,3 (14-22)	46±3,9 (39-51)



Şekil 10. Neoadjuvan tedavi alan grupların almayanlara göre ilk nükse kadar sağkalım süreleri

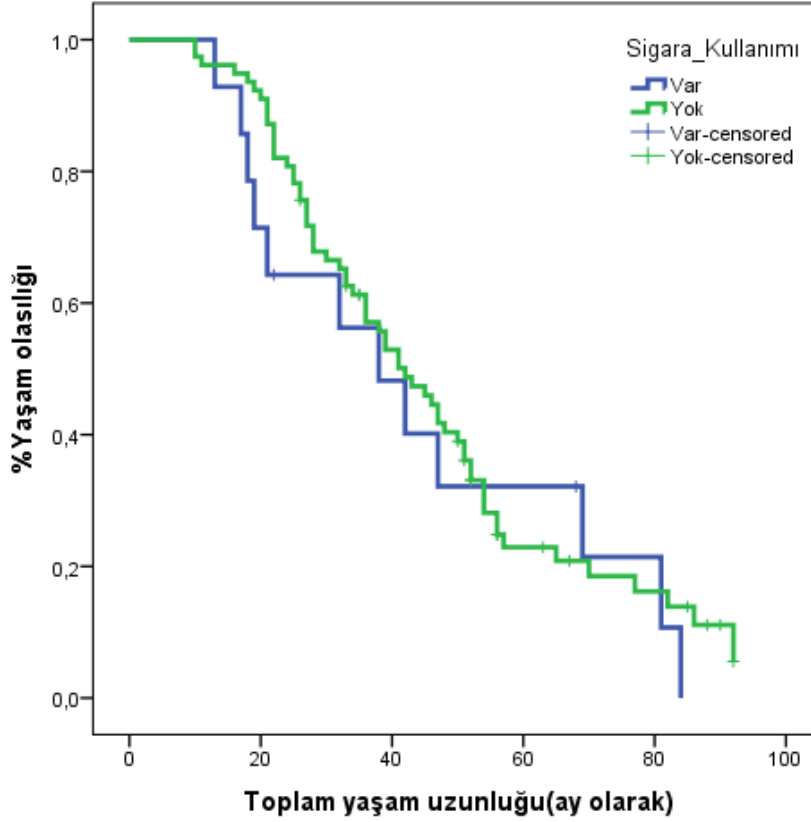


Şekil 11. Neoadjuvan tedavi alan grupların almayanlara göre total sağkalım süreleri

Bilindiği üzere sigara kullanımı günümüzde birçok hastalığın etyolojisinde rol oynadığı belirtilmektedir. Bizde çalışmamızda popülasyonun tolerabilitesini düşürdüğünden, morbiditesini arttırdığından çalışmamıza dahil etme ihtiyacı duyduk. Takip edilen 92 hasta sigara kullanma durumuna göre karşılaştırılmış ve sonuçları aşağıda tablo 23 ve şekil 12’de gösterilmiştir. Sigara kullananlarda ortalama total sağkalım 38 ay iken, kullanmayan grupta 42 ay izlenmiştir. İlk nükse kadar geçen süre sigara kullanan grupta medyan 12 ay/14ay izlenmiştir. Sigara kullanımı açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 23. Over kanserli hastalarda sigara kullanımına göre sağkalım değerleri

Sigara Kullanımı	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
VAR	12±2,8 (6,5-17,5)	38±8,5 (21-54)
YOK	14±0,5 (12-15)	42±4,1 (33-50)

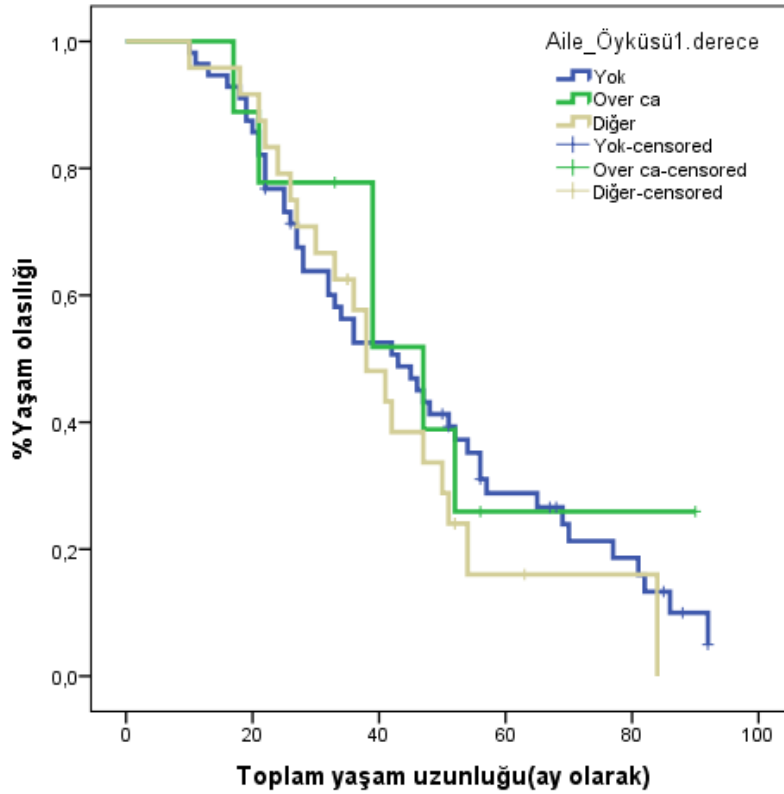


Şekil 12. Sigara kullanımına bağlı hastalarda total sağkalım süreleri

Over malignitelerinin % 10'u ailesel BRCA mutasyonları ile geçmektedir. Konjenital mutasyonlar, daha erken yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte daha invaziv seyrederler. Bizde çalışmamızda ailesinde 1. dereceden yakınında over kanseri veya farklı türden malign bir hastalık bulunduranları gruplandırarak nüks sürelerini ve toplam yaşam sürelerini inceledik. Ailesinde hiç malignite olmayanlarda mediannüks zamanı 14 ay, toplam yaşam süresi 43 ay bulunmuştur. Over kanseri bulunduranlarda bu süreler 19 ay/47ay, over dışı bir onkolojik hastalık olanlarda ilk nükse kadar 11 ay, toplam yaşam süresi 38 ay bulunmuştur. İstatiksel sonuçlara baktığımızda gruplar arasında yaşam süresi ve nüks zamanı açısından farklılık izlenmemiştir. Yakınında onkolojik bir hadisenin varlığı, hasta için uyarıcı bir nitelikte olduğundan taramaya yönelmesi ve erken tanı açısından avantaj sağladığı gerçeği unutulmamalıdır (Tablo 24, Şekil 13).

Tablo 24. Over kanserli hastalarda ailede malignite öyküsüne göre sağkalım değerleri

Aile Öyküsü	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
YOK	14±0,4 (3-15)	43±6,7 (29-56)
OVER CA	19±5,9 (7-30)	47±11 (24-69)
DİĞER	11±2,4 (6-15")	38±3,6 (30-45)



Şekil 13. Ailede malignite öyküsüne bağlı hastalarda total sağkalım süreleri

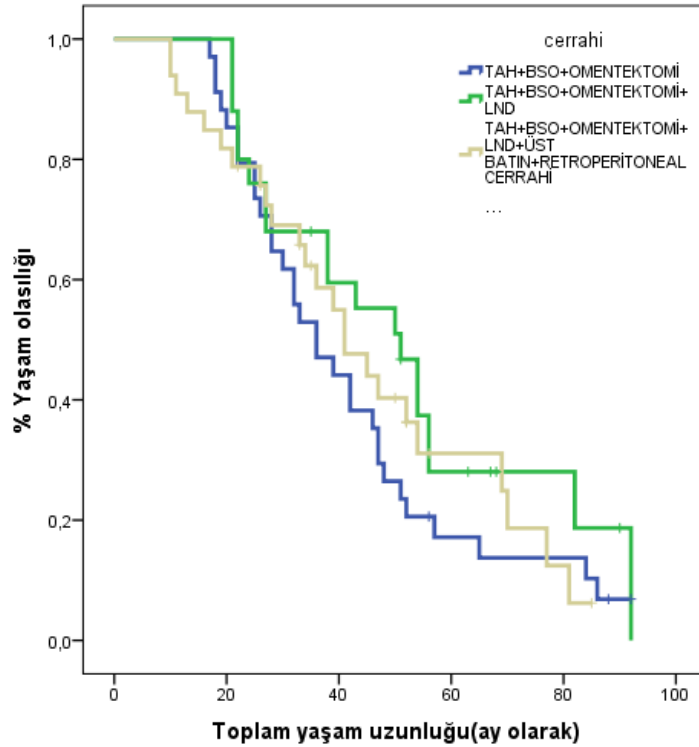
Hastalar klinik olarak belirlendikten sonra kesin tanısı ve evrelemesi cerrahi olarak yapılmıştır. Over kanserli hastalara kliniğimizde üç tip cerrahi yapılmıştır. Temel tedavi TAH+BSO'ya omentektomi ve lenf nodu diseksiyonları eklenmiştir. Bazı hastalarda ise batın içi yaygın implant alanları, apendiks ve periton, barsak, karaciğer tutulumu gibi üst batın cerrahinin de işin içine katıldığı durumlarda ayrı olarak rezeksiyon genişletilmiştir. Optimal sitoredüksiyon sağlanmaya çalışılmıştır. Rezidüel doku miktarıyla yaşam sürelerinin ters orantılı olduğu yapılan çalışmalarla

gösterilmiştir. Bizde bundan yola çıkarak yapılan cerrahi işlemleri üç kategoride gruplandırarak nüks zamanını ve sağkalım sürelerini gözden geçirdik.

Tablo 25. Over kanserli hastalarda yapılan cerrahi tipine göre sağkalım değerleri

Cerrahi	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
TAH+BSO+OMENTEKTOMİ	14±1,8 (12-15)	36±3,8 (26-45)
TAH+BSO+OMENTEKTOMİ+LND	14±2,8 (11-16)	51±5,4 (38-63)
TAH + BSO + OMENTEKTOMİ + LND + ÜST BATIN CERRAHİ	13±1,9 (10-15)	41±4,4 (29-52)

Çalışmada ilk nükse kadar geçen süre ilk grupta 14 ay, temel cerrahiye lenf nodu diseksiyonu eklenenlerde 14 ay, üst batın cerrahisi gereken hastalarda 13 ay izlenmiştir. Toplam sağkalım süreleri ise ilk grupta 36 ay iken, ortanca grupta 51 ay ve daha geniş cerrahi yapılan üçüncü grupta 41 ay izlenmiştir. Gruplar arasında nüks süresi ve yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak cerrahinin dışında sağkalımı etkileyecek çok fazla faktör olduğundan çalışmamızda böyle bir sonuç çıktığı akılda tutulmalıdır.



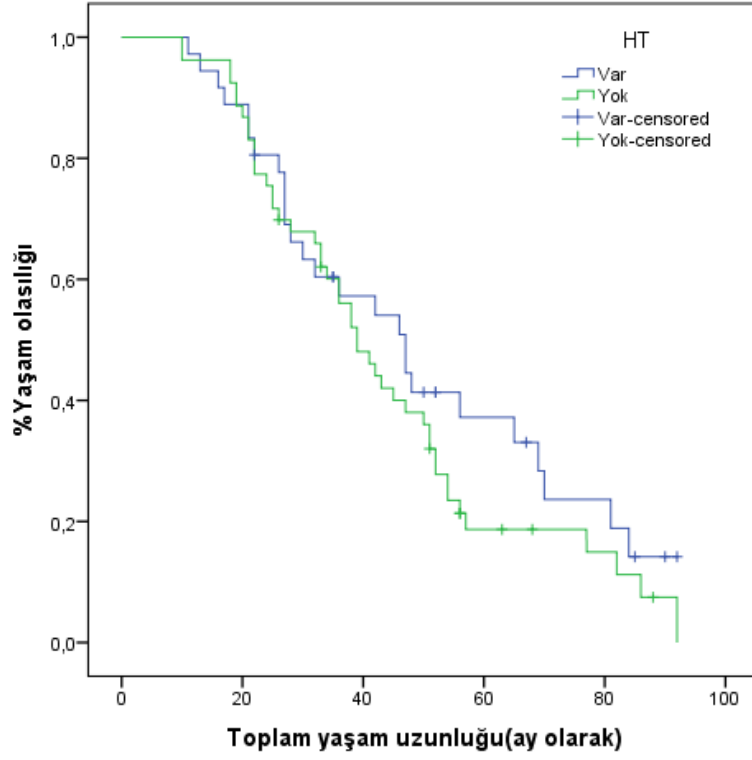
Şekil 14. Yapılan cerrahi tipine bağlı hastalarda total sağkalım süreleri

Çalışmamızda vakaların bir kısmında var olan sistemik hastalıklardan hipertansiyon, diabetes mellitus ve solunumsal hastalıkların dağılımını aşağıdaki tabloda inceledik. Hasta dağılımına komorbidite yaratan bu durumların sağkalım üzerinde nasıl bir etki yarattığı tablo 26'daki gibidir.

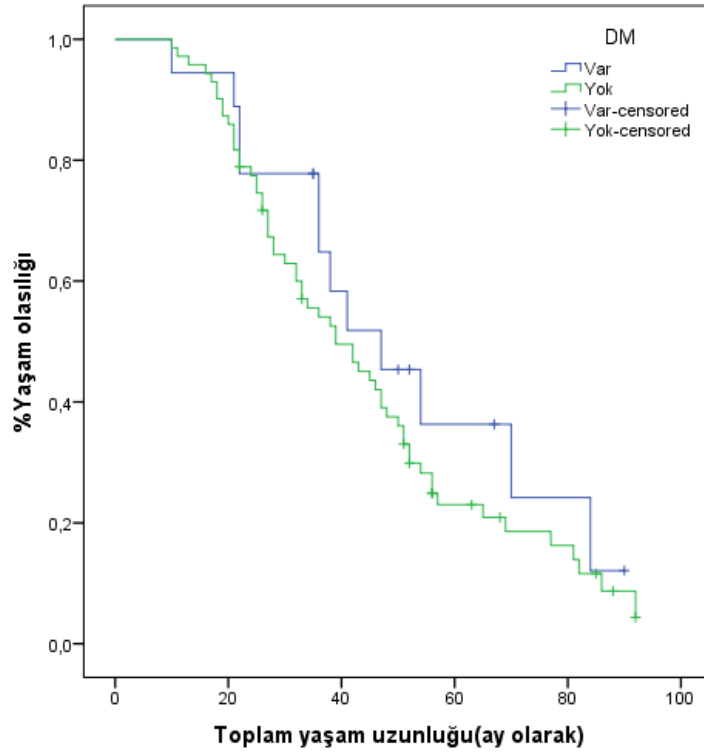
Tablo 26. Ek sistemik hastalıklara göre sağkalım süreleri

Sistemik Hastalık	İlk Nükse Kadar Geçen Süre Medyan Değer (ay) (min.-max.)	Toplam Sağkalım Süresi Medyan Değeri (ay) (min.-max.)
Hipertansiyon	14±1,7 (10-17)	47±7,4 (32-61)
Tip 2 DM	15±1 (12-17)	47±9 (29-64)
Solunumsal Hastalıklar	15±2,6 (9-20)	86±27 (32-139)
Kalp Hastalığı	15±0,9 (13-16)	42±5,5 (31-52)

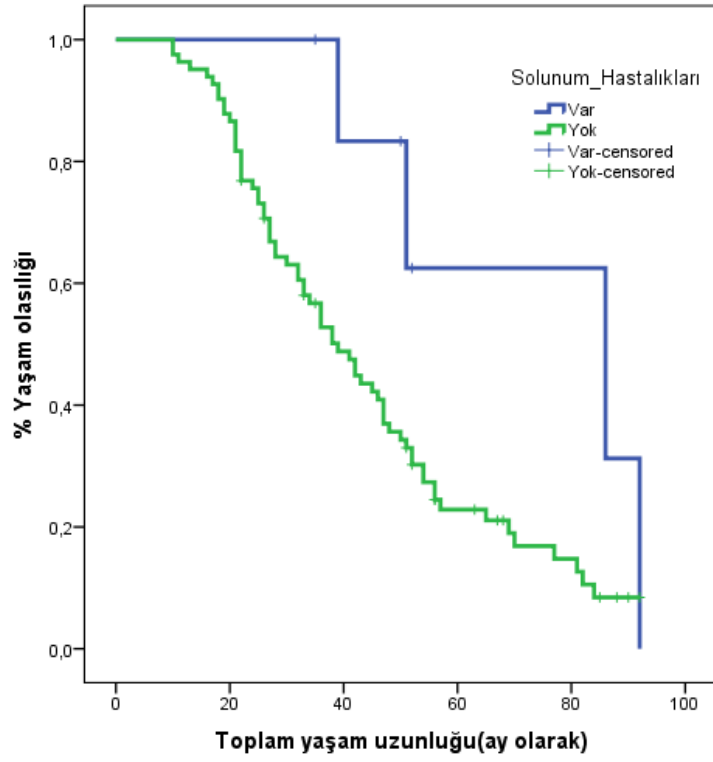
Hipertansif hasta popülasyonunda ilk nükse kadar geçen süre 14 ay, total sağkalım 47 ay izlenmiştir. Tip 2 diabetes mellitus barındıranlarda 15 ay/ 47aydır. Çalışmamızda solunumsal hastalıklar başlığı altında sıklıkla astım olmak üzere bronşit hastalarının öyküsünde yer almaktadır. Solunumsal problemleri olanlarda ilk nükse kadar geçen süre 15 ay iken, total süre 86 ay görülmüştür, ancak hata payı 27 ay gibi yüksek bir oran çıkmıştır ve maksimum değeri 139 ay izlendiğinden yanıltıcı olabilir. Kardiyak bir hastalığı olanlarda ise bu değerler 15/42 aydır. Dört gruba ayrılan vakaların ortalama sağkalım süreleri birbirine benzerdir. Vakaların barındırdığı hastalık yönünden birbirlerine göre yaşam süresi farklılığına neden olacak bir etken izlenmemektedir. Ancak tabloda solunumsal hastalıklara sahip olan popülasyonun, hipertansiyon, diyabet ve kardiyak hastalığı olanlara göre yaşam süreleri kısmen daha yüksek görülmüştür. Yaşam süreleri ile ilgili grafikler hastalıklar için ayrı ayrı aşağıdaki şekillerde belirtilmiştir (Şekil 15, Şekil 16, Şekil 17, Şekil 18).



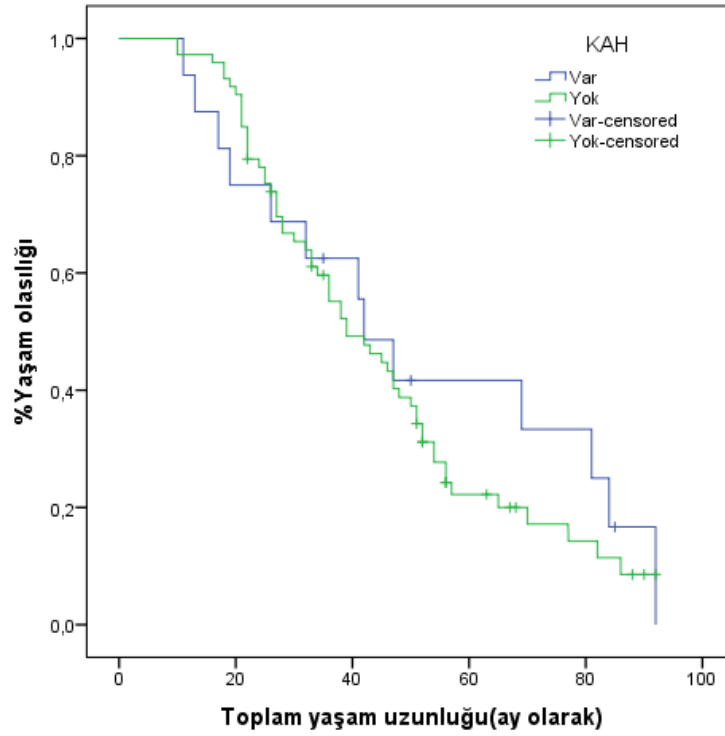
Şekil 15. Hipertansiyon saptanan over kanserli hastalarda total sağkalım süreleri



Şekil 16. Diabetes mellitus saptanan over kanserli hastalarda total sağkalım süreleri



Şekil 17. Solunumsal bir hastalık barındıran over kanserli hastalarda total sağkalım süreleri



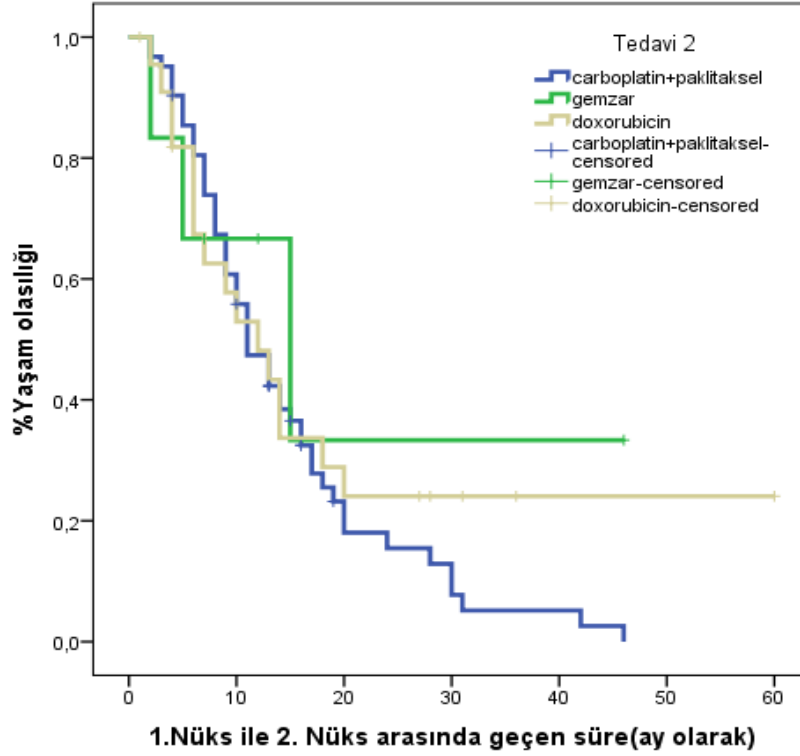
Şekil 18. Kardiyak hastalık bulunduran over kanserli hastalarda total sağkalım süreleri

Çalışmamızda cerrahi sonrası tanı konulduktan sonra tüm hastalara altı kür üç hafta arayla carboplatin ve paklitaksel kombinasyonu verilmiştir. Ardından üç ayda bir klinik muayene, tümör markerları ve torako abdominopelvik BT ile kontrolleri yapılan hastalar içinde nüks izlenen vakalara nüks izlenme zamanına göre verilen kemoterapi çeşitleri sınıflandırılmış ve karşılaştırılmıştır. Kemoterapiler arasında medyan değer yaşam süreleri aşağıdaki tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Kemoterapötik rejimlere bağlı ilk nüksten ikinci nükse kadar sağkalım değerleri

TEDAVİ 2	1. Nüks - 2. Nüks Arasındaki Süre (ay) (min.-max.)
Carboplatin+Paklitaksel	11±1,4 (8-13)
Gemsitabin	15±7,6 (0,03-29)
Doxorubicin	12±3 (6-17)

İlk nüksü takiben verilen kemoterapi çeşidi sıklıkla carboplatin paklitaksel kombinasyonu olmuştur. Bu kombinasyon, ilk nüksü altı aydan sonra olan hasta grubunda kullanılmıştır. Sonuçlara baktığımızda carboplatin ve paklitaksel kullananlarda ilk nüksü takiben bir sonraki nüks gözlenene kadar geçen süre 11 ay iken, gemsitabin alanlarda 15 ay ve doxorubicin alan grupta bu süre 12 ay izlenmiştir. Gemsitabin kullanan hastalarda kısmen süre daha uzun görünmesine rağmen istatistiksel olarak farklılık izlenmemiştir.



Şekil 19. Kemoterapötik rejimlere bağlı ilk nüksten ikinci nükse kadar sağkalım değerleri dağılımı

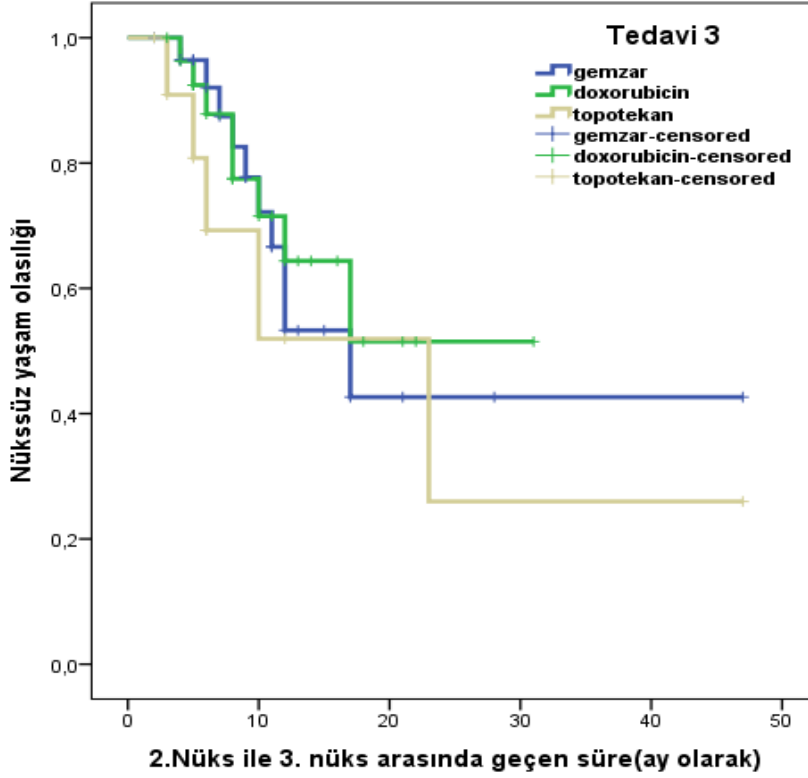
Tedavi 2 (secondline) kemoterapi alan hastalar takiplerinde tekrar nüks izlenmesi üzerine tedavi 3 (thirdline) verilmiştir. Tedavi 3'te carboplatin paklitaksel kombinasyonu kullanılmamıştır. Kurtarma (salvage) kemoterapi olarak gemsitabin, doxorubicin ve topotekan üçlüsünden biri gerek hastanın tolerabilitesine gerek klinik durumuna göre karar verilmiştir. Tedaviler arasındaki farklılıklar aşağıdaki tablo 28 ve şekil 19'da belirtilmiştir.

Tablo 28. Kemoterapötik rejimlere bağlı ikinci nüksten üçüncü nükse kadar sağkalım değerleri

TEDAVİ 3	2. Nüks-3. Nüks Arasındaki Süre (ay) (min.-max.)
Gemsitabin	17±3,3 (10-23)
Doxorubicin	21±2,7 (15-26)
Topotekan	23±8 (7-38)

Sonuçlara baktığımızda ikinci nüksten sonra gemsitabin alanlarda bir sonraki nükse kadar medyan süre 17 ay izlenmiştir. Doxorubicin kemoterapi alanlarda 21 ay ve topotekan verilen popülasyonlarda 23 ay görülmüştür. Topotekan alan hasta grubunda

maksimum 38 aya kadar bu süreyi uzatan hasta olması dikkat çekmektedir. İstatistiksel analizlerde verilen kemoterapi çeşidine bağlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak doxorubicin ve topotekan verilen hastalarda bir sonraki nükse kadar geçen süre kısmen daha uzundur.



Şekil 20. Kemoterapötik rejimlere bağlı ikinci nüksten üçüncü nükse kadar sağkalm değerleri dağılımı

Bazı çalışmalarda hastaların aldığı kemoterapiye gösterdiği yan etkilerin, hastanın bünyesinin o ilaca daha duyarlılığının bir belirtisi olarak yorumlanıp bu hastalara kemoterapötik ilacın nüks zamanlarını erteleyeceği fikri öne sürülmüştür. Bizde çalışmamızda kullandığımız tedavi kürlerinden sonra hastaları lökopeni, eritropeni, trombositopeni olarak gruplandırdık ve her grubu kendiiçinde normal olanlarla karşılaştırdık. Sonuçları değerlendirdiğimizde nüksler arasında gruplar içinde benzer süreler göze çarpmakla birlikte bir kriter hariç istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Eritropenik hastalarda birinci nüksten ikinciye kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0,04$). Hastalarda görülen yan etki profiline bağlı nüks zamanları aşağıdaki tablo 29’da gösterilmiştir.

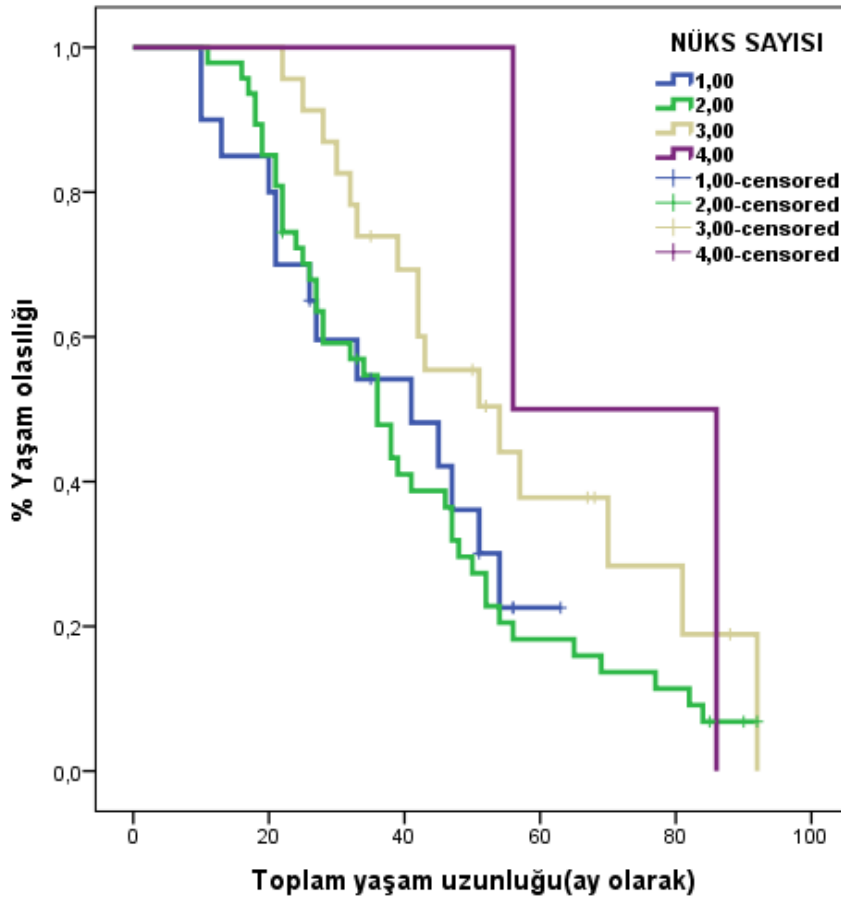
Tablo 29. İlaçların yan etki profillerine göre yaşam süreleri

Yan Etki	1.-2.Nüks Arasındaki Süre (min. max)	2.3. Nüks Arasındaki Süre (min. max.)
LÖKOPENİ	13±3,2 (6-19)	17±3,6 (13-25)
ERİTROPENİ	16±2,6 (10-21)	17±3,1 (14-24)
TROMBOSİTOPENİ	13±2,9 (7-18)	17±3,6 (9-24)

Çalışmada hastaların geçirmiş olduğu nüks sayılarına göre ortalama yaşam sürelerini inceledik. Sonuçlara baktığımızda nüks sayısı arttıkça yaşam sürelerinin arttığı izlenmektedir. Sağkalım süreleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,04). Konu ile ilgili tablo 30 ve şekil 21’de aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 30. Hastaların geçirdiği nüks sayılarına göre yaşam süreleri

Nüks Sayısı	Toplam Sağkalım Süresi Ortalama Değer (ay) (min.-max.)
1	38±4,2 (30-46)
2	41±3,3 (34-48)
3	56±5,4 (45-67)
4	71±15 (41-100)



Şekil 21. Hastaların geçirdiği nüks sayısına bağlı sağkalım değerleri dağılımı

Çalışmamızda multifaktöryel demografik faktörlerin risklerini ve etkilerini incelemek için multivariant analiz ve sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Çalışmada berrak hücreli tip, diğer epitelyal over kanseri türlerine oranla daha riskli olduğu gözlenmektedir. Seröz malignite ile kıyaslandığında 3 kat daha fazla risk artışı görülmektedir. Vücut kitle indeksinde obez ve morbid obez değerlerinde minimal risk artışı olmasına rağmen anlamlı bir farklılık yoktur. Evre 3c olan hastalarda nüks hastalık riski referans gruba (<3b) göre 2,8 kat, evre 4 olanlarda ise 5,3 kat daha fazladır. Sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. Doğum sayısı, cerrahi ve menopoz süresi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yaş açısından baktığımızda referans 45 yaş altı olan grup alınarak karşılaştırılmıştır. 45-60 yaş arası ve 60 yaş üstü hasta grubunda risk 2,5/2,7 kat artmakta olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. Ailesinde birinci dereceden over kanseri izlenen hastalarda, hiç malignite olmayan gruba göre risk azalmıştır. Bu sonuç ailesel özellik bulunduran hastaların erken tanı ve tarama açısından daha sık kontrol olmalarından ve bilinçlendirilmelerinden kaynaklanabilir. Neoadjuvan kemoterapi alanlarda, almayanlara göre risk 3,5 kat fazla izlenmiştir ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi 2’de carboplatin ve paklitaksel kombine tedavi alan grup referans olarak alınmış, gemsitabin alanlarda nüks riski referans gruba göre 2 kat fazla, doxorubicin alanlarda ise 0,5 kat azalma eğiliminde görülmüştür. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 31. Over kanserli hastalarda çoklu değişkenlerin oluşturduğu risk oranları

Değişken Değerler		P değeri	Risk oranı	Güven Aralığı
Hücre Tipi	Seröz	0,35	1	referans
	Müsinöz	0,95	0,9	0,3-2,8
	Berrak hücreli	0,15	3,1	0,6-15
	Mikst	0,75	1,2	0,3-4
Evre	<3b	0,006	1	referans
	3c	0,06	2,8	1-8
	4	0,03	5,3	1,7-16
VKİ	<30	0,47	1	referans
	30-36	0,25	1,5	0,7-3,3
	>36	0,66	1,1	0,5-2,3
Doğum Sayısı	0-1	0,08	1	referans
	2-5	0,05	2,3	0,9-5,7
	6+	0,87	0,94	0,4-1,8
Yaş	<45	0,04	1	referans
	45-60	0,01	2,5	1,2-5,5
	>60	0,03	2,7	1-6,1
Menopoz Süresi	Yok	0,56	1	referans
	1-10yıl	0,40	0,40	0,1-2,2
	>10yıl	0,29	0,29	0,2-1,6

Tablo 31'in devamı

Cerrahi	TAH+BSO+Omentek.	0,18	1	referans
	+LND	0,08	0,76	0,4-1,7
	+Üst batin cerrahi	0,03	0,84	0,5-1,9
Aile Öyküsü	Yok	0,02	1	referans
	Over CA	0,006	0,37	0,1-0,7
	Diğer	0,38	0,66	0,2-1,6
Neoadjuvan KT	Yok	0,00	1	referans
	Var	0,00	3,5	1,9-6,7
Tedavi 2	Carboplatin+Paklitaksel	0,10	1	referans
	Gemsitabin	0,09	2	0,8-4,7
	Doxorubicin	0,54	0,5	0,08-3,5

5. TARTIŞMA

Epitelyal over kanseri, diğer over kanseri tiplerine göre daha fazla görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Hastalığa özgün semptomların olmaması nedeniyle vakaların çoğu tanı aldığı anda ileri evrelerde görülmektedir. Hastaların başvuru sırasında sosyodemografik özellikleri, aile öyküleri, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleriyle saptanan herhangi bir kitle varlığının benign, malign ayrımı yapılarak tüm parçaların birleştirilmesiyle ortak bir tanıya gidilmektedir. Tüm bunlara rağmen epitelyal over kanserlerinin kesin tanısı, cerrahide alınan dokuların patolojik incelemesiyle konur. Epitelyal over kanserlerinin tedavisi cerrahi ve adjuvan kemoterapi verilmesiyle sağlanır. Cerrahi tedavi sonunda rezidüel doku kalmaması, hastanın sağkalımıyla direkt ilişkilidir. Cerrahi de amaç olabildiğince, tümöral doku bırakmamayı sağlamaktır. Kalan doku mitarı 1 cm'den az olduğu zaman optimal sitoreduksiyon sağlanmış olur. Cerrahi sonrası verilecek kemoterapötik ilaç konusunda paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu, sağkalım üzerine etkisi ve toksisite açısından ön planda önerilmektedir. Nüks over kanserlerinde tedavinin devamında verilecek kemoterapi ve dozları açısından kesin bir açıklanmış konsensus yoktur. Verilecek kemoterapötik ilaçlar ve dozları; ilaçların gösterdiği yan etki profillerine, hastanın tolerabilitesine, klinik duruma bakılarak karar verilir.

Theresa ve arkadaşlarının 2013 yılında epitelyal over kanseri üzerine lipozomal doxorubisin ile ilgili yaptığı bir çalışmada, standart tedavi (paklitaksel, carboplatin) ve lipozomal doxorubisin ve carboplatin kombinasyonu alan gruplar karşılaştırılmıştır. Lipozomal doxorubisin/carboplatin alan hasta grubunda anemi, trombositopeni daha yüksek oranlarda izlenmiş, standart tedavi grubunda ise saç kaybı, nöropati, alerjik reaksiyonlar, eklem ve kas ağrıları daha fazla oranda görülmüştür. Standart tedavi alan gruptaki kadınların daha yüksek bir yüzdesi tedaviyi erken noktalama isteğinde bulunmuştur ve lipozomal doxorubisinin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada lipozomal doxorubisin ve carboplatin kombinasyonu, standart paklitaksel ve carboplatin tedavisine göre progresyonsuz sağkalım, daha uzun izlenmiştir, ancak total sağkalım tedaviler arasında benzer sürelerde bulunmuştur. Bununla birlikte çalışmada platin sensitif nüks epitelyal over kanserli hastalarda

carboplatin ve lipozomal doxorubisin kombinasyonunun daha iyi bir seçenek olduğu vurgulanmıştır.⁸⁹

Theresa ve arkadaşlarının derlediği meta analizde, beş çalışmada lipozomal doxorubisin diğer ajanlarla kıyaslanmıştır. Hiçbir ajanın sağkalım açısından lipozomal doxorubisine üstünlüğü gösterilememiştir. Topotekan ve gemesitabin kullanımında, lipozomal doxorubisine göre daha fazla hemotolojik yan etki görüldüğü, daha yüksek oranda diare ve nöropati ile ilişkili olduğu görülmüştür. Lipozomal doxorubisinde kullanımında ise el-ayak sendromu daha fazla izlenmiştir.

Üç çalışmada lipozomal doxorubisin ve trabectedin kombinasyonu, sadece lipozomal doxorubisin alan grupla karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisi alan grupta progresyonsuz sağkalım daha yüksek oranda izlenmiştir. Bununla birlikte gastrointestinal, hemotolojik yan etkiler daha fazla görülmüştür. Lipozomal doxorubisin tek ajan olarak platine dirençli nüks epitelyal over kanserli hastalarda yedi çalışmada araştırıldığında, progresyonsuz sağkalım değeri 15 hafta, total sağkalım değeri 54 hafta izlenmiştir. Hastalarda 50 mg/m² üstünde doz verilenlerde yan etki profilinde belirgin artış görülmüştür.⁸⁹ Bizim çalışmamızda da lipozomal doxorubisin kullanımı paklitaksel ve carboplatin kombinasyonu ile kıyaslandığında belirgin bir sağkalım farkı göze çarpmamıştır. Doxorubisin kullanımında hematolojik yan etkiler diğer kemoterapötik rejimlere göre daha az oranda görülmüştür.

Mayer ve ark. tarafından 2016 yılında palyatif lipozomal doxorubisin verilen epitelyal over kanserli hastalarda efikasite ve toksisitesi açısından 34 hasta ile Berlin’de bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada ortalama yaş 59, ortalama vücut kitle indeksi 25,6 izlenmiştir. Hastaların % 89’u postmenopozal idi. % 50 hasta orta, kalan % 50’si ise kötü diferansiye idi. Seröz adenokarsinom % 45 en sık olarak görülürken, papiller adenokarsinom % 13, endometrioid adenokarsinom % 6 izlendi. Hastaların çoğu ileri evrelerde tanı aldı (% 65 FIGO 3, % 22 FIGO 4). İlacın dozu 40 mg/m² her dört haftada bir, 3-9 siklus arasında değişen oranlarda verildi. Gözlenen en sık toksisite % 35 ile gastrointestinal, % 16 pelvik ağrı, % 12 konstitüsyonel semptomlar, % 12 dermatolojik lezyonlar idi. Hastaların ortalama progresif sağkalımı 8,7 ay, ortalama tüm sağkalımı 14,2 ay izlendi. Bu sağkalım değerleri diğerleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.⁹⁰ Örnek olarak Muggie ve ark. bir çalışmada PFS’i 5.7 ay, OS’i 11 ay olarak belirtmiştir.⁹¹ Gordon ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada PFS değeri

16 hafta, OS, 63 hafta olarak vurgulanmıştır.⁹² Ve bu çalışmalarda da doz 40 mg/m² kullanılmıştır. Hastaların % 40-50'sinde dermatolojik yan etkiler (palmar plantar eritem) görülmüştür. Doz 20 mg/m²'ye düşürülüp ilaç sıklığı iki haftada bir verilmeye başlandığında yan etki potansiyelinde azalma izlenmiştir. Bizim çalışmamızda doxorubicin kullanımında her basamak tedavide lökopeni izlenme oranları % 33-35 arasında görülmüştür. Eritropeni, hastaların % 21 ile % 33 arasında değişen oranlarda, trombositopeni % 28 ile % 37 oranları arasında izlenmiştir. Doxorubicin kullanan hastaların birinci nüks ile ikinci nüks arasında 11 ay, ikinci nüks ile üçüncü nüks arasında 21 ay süre izlenmiştir.

Ichikawa ve ark. tarafından platin sensitif ve platin resistant epitelyal over kanseri üzerine 2014 yılında topotekan ve lipozomal doxorubisini karşılaştıran bir çalışma yapıldı. Çalışmaya topotekan grubunda 19 hasta (platin sensitif 2, platin resistant 17 vaka olmak üzere), lipozomal doxorubisin grubunda 11 hasta (4 platin refraktör, 7 platin resistant) alındı. Tüm hastalar first line platin ve taksan kemoterapisi aldı. Ortalama yaş topotekan alanlarda 61, diğer grupta 68 idi. Her iki grupta evre ve temel Ca125 değerleri açısından fark yoktu ve her iki gruba ortalama altı siklus kemoterapi verildi. Hastalık kontrol oranları topotekan grubunda % 73,7 iken, lipozomal doxorubisin grubunda % 45,5 izlendi. Toplam yanıt oranları ve hastalık kontrol oranları, topotekan grubunda daha olumlu olmasına rağmen farklılıklar anlamlı ölçüde değildi. Ortalama progresyonsuz sağkalım, topotekan grubunda 25,3 hafta, lipozomal doxorubisin grubunda ise 12,7 idi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,064). Topotekan grubunda major yan etkiler; lökopeni, bulantı, diare olup, lipozomal doxorubisin grubunda trombositopeni, lökopeni, el-ayak sendromu, stomatit izlendi. Hiçbir hastada kardiotoksisite görülmedi. Bu iki kemoterapiyi karşılaştıran benzer çalışmalarda da toplam yanıt oranı ve PFS değerleri özdeş olarak raporlandı. Gordon ve ark. yaptığı faz 3 çalışmasında, platin resistant veya refraktör hastalarda topotekan, lipozomal doxorubisin ve gemitabinin aralarında karşılaştırılabilir olduğunu ancak; platin sensitif hastalıkta, lipozomal doxorubisinin sağkalım üzerine yararının bir adım daha önde olduğunu belirtmiştir. Diğer çalışmalarda çıkan sonuçlar üzerine yapılan tartışmalarda PFS, toplam yanıt oranı, hastalık kontrol oranı topotekan alanlarda daha olumlu izlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bir değişkenlik göstermemiştir. Yan etki profilleri farklı olmasına rağmen kabul edilebilirdir. Platin resistant ve

refraktor nüks epitelyal over kanserli hastalarda, first line taksan ve platin verilmeksizin tedavi protokolü başlanması sınırlı durumlarda mümkün olmakla birlikte önerilmemektedir. Birkaç ajanın farklı mekanizmalarla aktivasyonunun gerekliliği vurgulanmıştır.⁹³ Bizim çalışmamızda ise üçüncü kez verilen tekrarlayan kemoterapi rejimleri sonrası topotekan için PFS değeri 23 ay, doxorubicin için ise 21 ay izlenmiştir. Topotekan alan hasta grubunda lökopeni, eritropeni ve trombositopeni % 66 oranında izlenmekle birlikte tüm oranlar doxorubicin alanlardan daha fazladır.

Stein ve arkadaşlarının platine topotekan eklendiği zaman tedaviye etkisini değerlendiren bir araştırmada, toplamda 19 platin sensitif ve 19 platin resistant olmak üzere 38 hasta baz alınmıştır. Hastalara ortalama 4 kür (1-6 siklus) kemoterapi verilmiştir. Ortalama progresyon zamanı platin sensitif hastalarda 12,6 ay, platin resistant grupta 6,3 ay izlendi. Toplam sağkalım ise sırasıyla 22,7 ay ve 15,9 ay izlendi. En sık görülen yan etki hemotolojik toksisite idi. Yaptığımız çalışmada da hastalara topotekan verildiği zaman hematolojik toksisite oranlarında belirgin bir artış olduğu göze çarpmaktadır. Ancak topotekan kullanımının diğer ajanlardan sağkalım üzerine belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir.⁹⁴

2012 yılında Zhang ve ekibi tarafından 3632 hasta ile yapılan bir çalışmada, birinci siklus tedavide paklitaksel ve carboplatin kombinasyonu ile bu kombinasyona topotekan eklenmiş iki grup kıyaslanmıştır. Çalışmada her iki grup açısından serbest progresyon sağkalım süresi ($p=0,400$), toplam sağkalım süresi ($p=0,502$) ve toplam yanıt oranı ($p=0,953$) açısından anlamlı farklılıklar izlenmemiştir. Bununla birlikte topotekan alan grupta lökopeni ($p=0,024$), nötropeni ($p<0,001$), anemi ($p<0,001$) ve trombositopeni ($p<0,001$) daha yüksek oranlarda izlenmiştir. Gözlemlerde bulantı ve kusma açısından iki grup arasında fark yoktu. Topotekan, yarı sentetik bir camptothecin analogudur. Etkisini topoizomeraaz 1 enzimini inhibe ederek DNA üzerindeki çift zincir kırıklarını indükler. Topotekanın second line tedavide yeri olduğunu bildiren çalışmalar olmasının yanında birinci basamak tedavide kullanımının sağkalıma yararı gösterilememiştir. Bunun yanı sıra kullanımı dahilinde hastalarda hematolojik toksisiteyi arttırdığı saptanmıştır. Tek ajan olarak kullanımı dahilinde 169 hasta içinden 15'inde etkisi gösterilmiş olup (% 9), efikasitenin ufak derecede olduğunu belirten yayınlar mevcuttur.⁹⁵

Kang ve ark. nüks epitelyal over kanserli 59 hastada yaptığı bir çalışmada platine topotekan kombine etmiş ve ilacın etkisini, yan etki profilini incelemiştir. Tüm hastalara ortalama 1,49 mg/m² haftalık, ortalama 4 kür topotekan verilmiştir. Verilen ilaca 53 hastada yeterli yanıt gözlenmiştir. Hastaların % 49'u platin sensitif olup, bu hastalarda yanıt oranı daha fazla görülmüştür. Platin sensitif hastalarda ortalama sağkalım 25 ay iken, platin resistant hastalarda bu oran 11 aydır. Progresyon zamanı ise 9 aya karşılık, 3 ay olarak izlenmiştir. Yaş ve kemoterapi rejimi sayısı, tedaviye verilen yanıt oranlarını değiştirmemiştir. Toksisite profilini incelediğimizde % 40,7 oranında grade 4 nötropeni gözlenmiştir ve % 30 hastanın tedavisi G-CSF ile sağlanabilmiştir. % 32,2 hastada grade 4 trombositopeni, % 44 oranında en sık olarak grade 3-4 anemi izlenmiş olup, bu hastaların % 56'sına eritrosit transfüzyonu yapılmak zorunda kalınmıştır. 5 hastada febril nötropeni izlenmiş ve destekleyici tedavi başarıyla yapılmıştır. Non hematolojik toksisite, hafif ölçülerde görülmüştür.⁹⁶

Elshebeiny ve ekibi tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada, platin resistant epitelyal over kanserli hastalara gemitabin ve oxaliplatin tedavisi verilmiştir. Çalışmada ortalama yaş 52'dir. En sık histoloji % 68 ile seröz karsinomdur. Çalışmada toplam tümör yanıt oranı % 21,9 izlenmiştir. Ortalama total sağkalım değeri 10,5 ay, PFS 6,3 ay görülmüştür. Hastanın bir yıl içindeki prognozuna göre OS oranı % 34,4, PFS ise % 12,5 gözlenmiştir. Hastaların ilaca verdiği yan etki profiline baktığımızda en sık % 65 oranında nöropati ve diare ile birlikte seyreden nonhematolojik toksisite dikkati çekmektedir. Hematolojik olarak, çalışmada grade 1-2 lökopeni % 53,1, grade 1-2 anemi % 46,9, grade 3 nötropeni % 12,5 ve grade 4 febril nötropeni % 6,2 izlendi. Yapılan denemelerde hastanın tolere edebildiği sürece paklitaksele gemitabin kombine edilmesinin ilaca verilen yanıt oranını % 40'lara kadar arttırdığı rapor edilmiştir. Bir çalışmada platin resistant over kanserli hastalarda, gemitabin ve lipozomal doxorubisin birlikte kullanılmış, ilaca verilen yanıt oranını % 22'den % 42,8'e, progresyon zamanını 2,7 aydan 7,7'ye, total sağkalım süresini 8,4'den 17 aya çıkardığı belirtilmiştir.⁹⁷ Yapılan benzer çalışmalarda da Ray-Coguard ve ark. tarafından platin resistant/refraktor hastalara gemitabin ile tedavi yapılmış ve sonuç olarak PFS 4,6 ay, OS 11.4 ay rapor edilmiştir.⁹⁸ Kalykaki ve ekibinin yaptığı benzer çalışmada ise platin resistant ve refraktor hastalarda gemitabin tedavisi için PFS 5.9, OS 11 ay olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda da non hematolojik toksisite genel olarak bulantı, kusma, diare

şikayetleri izlendi. Hematolojik problemler ise tolere edilebilir ve geri dönüşümlü olarak gözlendi.⁹⁹

Bizim çalışmamızda ise gemsitabin verilen hastalarda birinci nüksten sonra PFS değeri 15 ay, ikinci nüksten sonraki PFS değeri ise 17 ay izlenmiştir. Hastalarda % 76- % 80 oranlarında lökopeni, % 40 - % 57 oranında eritropeni, yine % 40 ve % 57 oranlarında ise trombositopeni izlenmiştir. Çalışmamızda gemsitabin kullanımının diğer kemoterapi rejimlerine nüksler arasında sağkalım açısından avantajı izlenmemiştir.

Chanpanitkitchot ve arkadaşları, platin refraktör ve resistant epitelyal over kanserli 43 hastaya ortalama 4 kür gemsitabin tedavisi vermiş. Platin ve gemsitabin kombine ettiği hastalarda PFS'ı 8,1 ay izlerken, tek ajan gemsitabin alan hastalarda PFS'ı 3,2 ay izlemiştir. Platin sensitif hastalarda ise kombine tedavi ve tek ajan gemsitabin PFS değerlerini 8,1/2,7 ay olarak belirtmiştir ve gemsitabinin, epitelyal over kanserinin ön tedavisinde orta derecede etkili olduğu ancak; platin sensitif hastalarda kombine tedavinin daha yüksek aktivite gösteren bir yaklaşım olacağını vurgulamıştır.¹⁰⁰

Wang ve ark. Figo evre 3c epitelyal over kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada paklitaksel ve platin kombinasyonu alan iki gruptan birine 2-4 kür arasında ilave gemsitabin vererek etkilerini gözlemlemiştir. Gemsitabin verilen hasta grubunda medyan PFS değeri 28 aya karşılık diğer hasta grubunda 19 ay izlenip, total sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamıştır (p=0,021). Yan etki profilleri incelendiğinde her iki hasta grubunda hematolojik toksisite açısından fark görülmemekle birlikte nörotoksisite, gemsitabin alan grupta daha fazla izlenmiştir (% 45 / % 27, p=0,026).¹⁰¹

Du bois ve ark. birinci siklus tedavide paklitaksel ve platin kombinasyonuna gemsitabin eklediği çalışmada gemsitabin verilen kolda ilaca verilen objektif yanıt kısmen daha iyi gözlenmesine karşın; PFS değeri kombinasyon verilen kolda 19 ay, gemsitabin ilave verilen kolda 17 ay, OS ise 49/51 ay izlenmiştir. Bununla birlikte gemsitabin verilen hasta grubunda yaşam kalitesinin azalmasına neden olduğu ve dezavantaj yarattığı vurgulanmıştır.¹⁰² Buna benzer Kodaz ve ark. platin dirençli over kanserli hastalarda ikinci siklus ve ek doz üçüncü siklus gemsitabin alan grupları karşılaştırmış ve sağkalım değerleri açısından benzer bulgular gözlemiştir.¹⁰³

Neoadjuvan kemoterapi kullanımı ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda sağkalımı arttırdığına veya sağkalım üzerine belirgin bir etkisi olmadığına dair sonuçlar ortaya atılsa da; ortak olarak neoadjuvan kemoterapi verilen hastaların operasyon sürelerinin kısalması, kan transfüzyonu gereksiniminin azalması, sitoredüktif cerrahinin yapılabilirliğini kolaylaştırması gibi yararları olduğu kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, neoadjuvan kemoterapi alan grupta sağkalım prognozu daha kötü izlenmiştir. Bu sonuç; kliniğimizde neoadjuvan kemoterapi verilecek hastaların seçiminde genel durumu kötü, geniş cerrahiyi tolere edemeyecek, komorbiditesi yüksek ve tümör yayılımı geniş olan hastaların seçilmesine bağlanmıştır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda cerrahi sonucu epitelyal over kanseri tanısı alan hastalara ardından tekrarlayan kemoterapi rejimleri verilmiştir. Verilen ilaçların bir sonraki nüks süresini etkileme derecesi, hastalar üzerinde ne kadar oranda hematolojik yan etki oluşturduğu, sosyodemografik faktörlerin sağkalım süreleri ile ilişkisi belirlenip sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

1. Hastaların % 51 ile çoğunluğu 45-60 yaş arasında görülmüştür, 45 yaş altı hasta popülasyonunda ilk nükse kadar geçen süre ve toplam sağkalım daha uzun izlenmiştir.
2. Araştırma, ileri evre ve kemoterapi alanlar üzerine yapıldığı için %92 olgu evre 3c ve 4'tür. Evre 3b ve altı olanlar ile karşılaştırıldığında ilk nükse kadar geçen süre ve toplam sağkalım süresi 12/38 ay, erken evrelerde 38/82 ay izlenmiştir ve anlamlı olarak erken evrelerde nüks ve yaşam süresi daha uzun bulunmuştur (p=0,04)
3. Histopatolojik tiplerine göre seröz karsinom % 78 ile en sık olarak görülmüştür. Tipler arasında berrak hücreli karsinomda yaşam süreleri daha kısa izlenmekle birlikte anlamlı farklılıklar görülmemiştir.
4. Hastalar, vücut kitle indekslerine ve menopozda kalma sürelerine göre karşılaştırıldığında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.
5. Doğum sayısına göre kıyaslandığında en az iki veya daha fazla doğum yapan hastalar, hiç doğum yapmamış veya bir doğum yapmış hastalara göre yaşam süreleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p=0,04).
6. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda ilk nükse kadar geçen süre ve toplam sağkalım süresi 9/27 ay, neoadjuvan kemoterapi almayanlarda ise 16/46 aydır. Neoadjuvan tedavi alan grupta sürelerin belirgin olarak daha kısa olması; bu tedavinin komorbiditesi daha yüksek, performans durumu daha kötü ve tümör yayılımının daha invaziv olduğu hastalarda kullanımına bağlanmıştır.
7. Hastaların birinci derece akrabaları sorgulandığında % 10'unda over kanseri, % 27'sinde farklı tipte bir malignensi izlenmiştir.

8. Vakaların % 37'sine temel tedavi olarak total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve omentektomi yapılmıştır. % 27 hastada temel tedaviye ek olarak pelvik/paraaortik lenf nodu disseksiyonu, % 36 hastaya ise üst batına yönelik herhangi bir cerrahi girişim daha uygulanmıştır. Yapılan geniş cerrahiye göre sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.
9. İlk nüks sonrası verilen kemoterapötik ajanları incelediğimizde hastaların % 68'i paklitaksel ve carboplatin kombinasyonu, % 26'sı doxorubicin, % 6'sı gemitabin almıştır. İkinci nükse kadar geçen süre carboplatin ve paklitaksel kombinasyonu alanlarda medyan olarak 11 ay, doxorubicin alanlarda 12 ay, gemitabin alanlarda 15 ay izlenmiştir ve süreler açısından aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.
10. İlk nüks sonrası verilen kemoterapi rejimleri içerisinde gemitabin %80 ile en fazla oranda lökopeni yaratmıştır. Eritropeni, %46 oranında en fazla platin ve paklitaksel kombinasyonu alanlarda, trombositopeni ise %40 oranında en fazla gemitabin alanlarda görülmüştür. Hematolojik yan etki açısından en olumlu ilaç doxorubicin olarak yorumlanmıştır.
11. İkinci nüksten sonra hastaların % 42'sine gemitabin, % 40'ına doxorubicin, % 18'ine topotekan verilmiştir. Gemitabin alan grupta bir sonraki nükse kadar geçen süre medyan değer olarak 17 ay, doxorubicin alanlarda 21 ay, topotekan alanlarda 23 ay izlenmiştir. Sonuçlar arasında istatistiksel bir farklılık izlenmemiştir.
12. İkinci nüks sonrası verilen kemoterapi rejimlerinin yan etki profillerini incelediğimizde, gemitabinin % 76 oran ile en fazla miktarda lökopeni, eritropeni ve trombositopeni % 66 ile en fazla topotekan alan grupta görülmüştür. Yan etki profili en az doxorubicin alanlarda göze çarpmaktadır.
13. Bazı araştırmalarda ilaca bağlı lökopenik olan hastaların ilaca sensitif olduğu ve bu da ilacın etkinliğini arttırdığından sağkalım sürelerini uzattığı belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda lökopenik, eritropenik ve trombositopenik hastalar bu değerleri kendi içlerinde normal olanlarla kıyaslandığında yaşam süresi açısından anlamlı bir uzama izlenmemiştir.

Epitelyal over kanserlerinde primer tedavi sitoredüktif cerrahi ve ardından adjuvan kemoterapi verilmesidir. Seçilecek kemoterapi hususunda altın standart tercih

paklitaksel ve platin kombinasyonudur. Devam eden nüks hastalık olan hastalarda tercih edilecek kemoterapi konusunda belirlenmiş bir konsensus yoktur. Bizim çalışmamızda çıkan neticelere göre verilecek kemoterapi rejimleri açısından belirgin bir farklılık görülmemektedir; ancak doxorubicinin diğerlerine göre yan etkileri daha azdır.



7. KAYNAKLAR

1. **Luvero P, Milanj A, Lederman J.** Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential, *Ther Med Oncol*, **2014**; 6:229-39.
2. **Gallardo D, De Leon D, Lopez P.** Third National Ovarian Consensus 2011, Grupo de investigation en cancer de ovario y tumores ginecologicos de Mexico, *Clin*, **2011**; 63:665-702.
3. **Bhorwani N, Reznik R, Rockall A.** Ovarian cancer management: The role of imaging and diagnostic challenges, *European Journal of Radiology*, **2011**; 41-51.
4. **Schorge J, Christopher M, Marcela G.** Surgical debulking of ovarian cancer: what difference does it make? *Rev Obstet Gynecol* **2010**; 3:111-117.
5. **Banerje S, Gore M.** Recent advances in systematic treatments for ovarian cancer, *Cancer Imaging* **2012**; 12:305-309.
6. **Scully RE, Young RH, Clement PB.** Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: Atlas of tumor pathology. Washington: Armed Forces Institute of Pathology **1998**; 23.
7. **Joseph S, Facog M.** Epithelial ovarian cancer best practice and research clinical obstetrics and gynecology **2012**; 26:337-345.
8. **Mauri M.** Current standards of cure for chemotherapy of optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer, *Gynecol-Oncol*, **2013**; 131.
9. **Young RC, Perez CA, Hoskins WJ.** Cancer of the ovary, in Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles St Practice of Oncology, ed 4. Philadelphia, JP Lippincott Co, **1993**; 1226-1263.
10. **Tamaer E, Ferit S.** Over tümörleri epidemiyolojik özellikleri, Türk Aile Hekimleri Derneği, **2002**; İzmir.
11. **Salvatore G, Mrilli İ, Lodato M.** The role of cytoreductive surgery in advanced stage ovarian cancer: a systematic review, *Updates surgery*, **2013**; 65:265-270.
12. **Purdie D, Bain C, Siskind V.** Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer, *Int J. Cancer* **2003**; 104:228-32.
13. **Schilkraut J, Bastos E.** Relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 in epithelial ovarian cancer, *J Natl Cancer Inst.* **1997**; 89:932-8.

14. **Titus L, Perez K, Cramer D.** Menstual and reproductive factorsin relation to ovarian cancer risk, *Br J. Cancer*, **2001**; 84:714-21.
15. **Tworoger S, Fairfield K, Colditz G.** Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods and infertility with ovarian cancer risk, *Am J. Epidemiol*, **2007**; 168:894-901.
16. **Cunnea P, Stronach E.** Modeling platinum sensitive and resistant high grade serous ovarian cancer: development and applications of experimental systems, *Front Oncol*, **2014**; 17;84:81.
17. **Novak E, Spaczynski M.** Ovarian cancer-modern approach to its origin and histogenesis, *Ginekol Pol*, **2012**; 83:454-7.
18. **Struewing JP, Hartge P, Wacholder S.** The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* **1997**; 336:1401-1408.
19. **Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM.** Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* **1993**; 306:1025-9.
20. **Daily M, Axilbund J.** High risk assesment: breast and ovarian, *J Natl Compr Cancer* **2006**;4:156-76.
21. **Lynch HT, Cavalieri RJ, Lynch JF.** Gynecologic cancer clues to Lynch Syndrome II diagnosis: a family report. *Gynecol Oncol* **1992**; 44:198-203.
22. **Paroah PD, Ponder BA.** The geneticss of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2002**; 16:449-68.
23. **Aarnio M, Snakila R.** Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch repair genes, *Int J. Cancer* **1999**; 81214-8.
24. **Dunlop M, Farrington S.** Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations, *Hum Mol Genet* **1997**; 6:105-10.
25. **Satagopan J, Boyd J.** Ovarian cancer risk in askhenazi jewish carriers of BRCA 1 and BRCA 2 mutations. *Clin Cancer Res.* 2002; 8:3776-81.
26. **King M, Marks J.** Group NewYork breast cancer study, breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA 1 and BRCA 2 **2003**; 302:643-6.
27. **Ayhan A, Dursun P.** Epitelial over kanserleri In: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A eds, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. İstanbul: Güneş kitabevi Lmd. Şti. **2004**:930-944.
28. **Yen M, Bai C.** Risk factors for ovarian cancer in taiwan: a case- control study in a low incidence population, *Gynecol Oncol* **2003**; 89:318-24.

29. **Hankinson S, Hunter D.** Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer, A prospective study, *JAMA* **1993**; 270:2813-8.
30. **Lacey J, Brinton L, Leitzman M.** Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the national institutes of health-AARP diet and health study cohort, *J Natl Cancer Inst.* **2006**; 98:1397-405.
31. **Wernly K, Newcomb P.** Hormone therapy and ovarian cancer; incidence and survival, *Cancer Causes Control* **2008**; 19:605-13.
32. **Berkman S.** Over kanserleri In: Çiçek NM, Mungan MT eds, Klinikte obstetrik ve jinekoloji. Güneş tıp kitapçevleri **2007**:765-96.
33. **Shivani R, Kandakuri J.** FIGO 2013 staging system for ovarian cancer: what is new in comparison to the 1988 staging system? Review. **2013**.
34. **Cunnea P, Stronach E.** Modeling platinum sensitive and resistant high grade serous ovarian cancer: development and applications of experimental systems, *Front Oncol*, **2014**; 84:81.
35. **Goff B, Mandel L, Melancon C.** Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics, *JAMA* **2004**; 291:2705-12.
36. **Heudel PE, Selle F, Marice P.** Initial management of advanced ovarian cancer; what radiological, pathological and surgical information are important for optimal therapeutic strategy?, *Bulletin du cancer*, September, **2015**; 772-779.
37. **Flam F, Einhorn N, Sjøvall .** Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **1988**; 27:53-57.
38. **Eisenhauer E.** The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stage 3c-4 epithelial ovarian cancer, *Gynecol Oncol* **2006**; 103:1083-90.
39. **Hoffman M, Zervose E.** Colon resection for ovarian cancer: Intraoperative decision, *Gynecol Oncol* **2008**; 111:56-65.
40. **Collado F, Chi D.** Recent surgical management of ovarian cancer, *Obstet Gynecol Res Vol.* **2011**; 37:379-382.
41. **Eisenhauer E, Zivanovic O.** Improved progression free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm, *Gynecol Oncol* **2009**; 114:26-31.
42. **Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H.** Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* **1986**; 155:315-9.

43. **Hog R, Riedlander M.** Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk, *J Clin Oncol* **2004**; 22:1315-27.
44. **Brown P, Palmer C.** The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection, *Plos Med* **2009**;6.
45. **Burges A, Schmalfeldt B.** Ovarian cancer, diagnosis and treatment, **2011**; 108:635-41.
46. **Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM.** Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* **1993**; 306:1025-9.
47. **Segev Y, Gemer O, Auslander R.** Advanced ovarian cancer: primary debulking (PDS) or neoadjuvant chemotherapy (NACT) - stil a debate, *Harefuah*, **2014**; 153:527-31.
48. **Mould T.** An overview of current diagnosis and treatment in ovarian cancer, **2012**; 22:2-4.
49. **Havrilesky L, Whitehead C, Rubatt J, Cheek R.** Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence, *Gynecologic Oncology*, **2008**; 374-382.
50. Review, Cancer antigen 125, Human epididymis 4, Kallikrein 6, Osteopontin and solubl mesothelin related peptide immunocomplexed.
51. **Copeland JL.** Epithelial ovarian cancer In: Clinical gynecologic oncology ed by Di Saia PJ, Creasman WT 7 th ed **2007**; 11:313-67.
52. **Menon U, Gentry A, Hallett R.** 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 screening, *Lancet Oncol*, **2009**; 10:327-40.
53. **Anderson G, McIntosh M, Wu L.** Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers; a nested case- control study, *J Natl Cancer Inst.* **2010**; 102:26-38.
54. **Petricoin E, Ardekani A, Hitt B.** Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer, *Lancet* **2002**; 379:572-7.
55. **Sturgeon C, Duffy M, Stenman U.** National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancer, *Clin Chem* **2008**; 54:11-79.
56. **Sugiyama T, Nishida T, Komai K.** Comparison of Ca 125 assays with abdominopelvik computed tomography and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarian cancer, *Int gynaecol Obst.* **1996**; 54:251-6.

57. **Gu P, Pan L, Wu S, Sun L.** Ca 125, PET alone PET-CT and MR in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta analysis, *Eur Radiol* **2008**.
58. **Simcock B, Neesham D, Quinn M.** The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer, *Gyneol Oncol*, **2006**; 103:271-6.
59. **Thrall M, Deloia J, Gallion H.** Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography in recurreny ovarian carcinoma, *Gynecol Oncol* **2007**; 105: 17-22.
60. **Schorge J, Eisenhauer E, Chi D.** Current surgical management of ovarian cancer, *Hematol Oncol Clin North Am*, **2012**; 26:93-109.
61. **Bristow R, Puri I, Chi D.** Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A metaanalysis, *Gynecol Oncol* **2009**; 114:427-430.
62. **Benjamin I, Ruhin S.** Management of early- stage epithelial ovarian cancer, *Obstet Gynecol Clin North Am*, **1994**; 21:107-119.
63. **Garcia J, Custodio A, Casado A.** Platinum- based adjuvant chemotherapy on moderate and high risk stage 1 and 2 epithelial ovarian cancer patients long term single institution experince and literature review, *Clin Transl Oncol*, **2011**; 13:121-32.
64. **Bristow R, Puri I.** Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis, *Gynecologic Oncology*, **2009**; 265-274.
65. **Schorge J, Bradford L, Del Carmen M.** Primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. Is it the past, presen tor future? *Clin Adu Hematol Oncol* **2011**; 9:912-8.
66. **Seaman L, Richardson L, Copeland L.** Evolution of the gynecologic oncology group protocols in the treatment of epithelial ovarian cancer, *Clinical obstetrics and gynecology* volume S5 number **2012**; 131-155.
67. **Hoskins W, McGuire W.** The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am Obstet Oncol*, **1994**; 170:974-980.
68. **Perzylo K, Miotla P, Lis E.** Therapeutic and prognostic value of lymphadenectomy in gynecological oncology, *Ginekol Pol* **2013**; 84:630-6.
69. **Schorge J, Shana N, Bhore R.** Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum- sensitive ovarian cancer, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* **2010**; 123-127.
70. **Trimbos J.** Lymphadenectomy in ovarian cancer: Standard of care or unnecessary risk, *Current Opinion in Oncology*, **2011**; 23:507-511.

71. **Summer B, Rimel B, Andrew R.** The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: Survey results from members of the society of gynecologic oncologist, *Gynecol Oncol*, **2010**; 18-21.
72. **Della Pepa G, Tonini G, Santini D.** Low grade serous ovarian carcinoma: From the molecular characterization to the best therapeutic strategy, *Cancer Treatment Reviews*, **2015**; 136-143.
73. **Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT.** Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* **1995**; 13:2752-6.
74. **Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ.** Long term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* **1991**; 9:1138-50.
75. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer, Volume 25, International Federation of Gynecology and Obstetrics, **2003**.
76. **Davis A, Tinker A, Friedlander M.** Platinum resistant ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol* **2014**; 133:624-31.
77. **Barakat R.** Borderline tumors of the ovary, *Obstet Gynecol Clin North Am*, **1994**; 21.
78. **Mc Guire W, Hoskins W, Brady M.** Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage 3 and stage 4 ovarian cancer, *N Engl J Med* **1996**; 334:1-6.
79. **Piccart M, Bertelsen K, James K.** Randomized intergroup trial of cisplatin- paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three year results, *J Natl Cancer Inst.* **2000**; 92:699-708.
80. **Eisenhauer EA, Wanders J, Natl J.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors, *Cancer Inst.* **2000**; 92.
81. **Luck HJ, Meier W, Möbus V, Costa S.** Carboplatin plus paclitaxel as first line chemotherapy in previously untreated advanced ovarian cancer, German AGO, *Semin Oncol* **1997**; 23.
82. **Ozols RF, Bundy BN, Greer BE.** Trial 3 of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimal resected stage 3 ovarian cancer, *Semin Oncol*, **2000**.
83. **Blagden SP, Kaye SB.** Docetaxel in the management of ovarian cancer, *Expert Rev Anticancer*, **2005**; 203-14.
84. **Halkia E, Spiliotis J, Buon J.** The role of cytoreductive surgery and HIPEC in epithelial ovarian cancer, **2015**; 20:12-28.

85. Gerestein CG, Damhuis RA, Burger CW. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review [review]. *Gynecol Oncol* **2009**; 114:523-527.
86. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* **2004**; 95:273-280.
87. Helm CW, Richard SD, Pan J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* **2010**; 20:61-69.
88. Chua TC, Robertson G, Liauw W. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* **2009**; 135:1637-1645.
89. Theresa L, Bryant A, Cameron A. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. Cochrane database syst. Review **2013**; 9:7.
90. Mayer C, Brucker J, Schuetz F. Efficacy and toxicity profile of pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* **2016**; 294:123-9.
91. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M, Roman L, Uziely B, Muderspach L, Garcia A, Burnett A, Greco FA, Morrow CP, Paradiso LJ, Liang LJ. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* **1997**; 15:987-993.
92. Gordon AN, Granai CO, Rose PG, Hainsworth J, Lopez A, Weissman C, Rosales R, Sharpington T. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* **2000**; 18:3093-3100.
93. Ichikawa R, Torii Y. Retrospective comparative study of irinotecan and pegylated liposomal doxorubicin for platinum-resistant or refractory epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* **2014**; 290:979-84.
94. Stein S, Tiersten A. A Phase 2 study of oxaliplatin combined with continuous infusion topotecan for patients with previously treated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* **2013**; 23:1577-82.
95. Zhang H, Jia L. Topotecan plus carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Chemother* **2012**; 24:67-73.
96. Kang H, Kim T. Topotecan combined with carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer: results of a single-institutional phase 2 study. *Gynecol Oncol* **2009**; 114:210-4.
97. Elshebeiny M, Almorsy W. Gemcitabine-oxaliplatin for epithelial ovarian cancer patients resistant to platinum-based chemotherapy. *Natl Cancer Inst.* **2016**; 28:183-9.

98. **Ray-Coquard I, Weber B.** Gemcitabine–oxaliplatin combination for ovarian cancer resistant to taxane platinum treatment: a phase II study from the GINECO group. *Br J Cancer*, **2009**; 601-607.
99. **Kalykaki A.** Gemcitabine plus Oxaliplatin (GEMOX) in Pretreated Patients with Advanced Ovarian Cancer: A Multicenter Phase II Study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG) *Anticancer Res*, **2008**; 495-500
100. **Chanpanitkitchot S, Tangitgamol S.** Treatment outcomes of gemcitabine in refractory or recurrent epithelial ovarian cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. **2014**; 15:5215-21.
101. **Wang F, Du X.** Effects of sequential paclitaxel-carboplatin followed by gemcitabine-based chemotherapy compared with paclitaxel-carboplatin therapy administered to patients with advanced epithelial ovarian cancer: A retrospective, STROBE-compliant study **2016**; 95:51.
102. **Du Bois A, Herstedt J.** Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* **2010**; 28:4162-9.
103. **Kodaz H, Hacibekiroğlu I.** Increased dose single-agent gemcitabine in platinum-taxane resistant metastatic ovarian cancer. *Tumori* **2015**; 101:36-40.
104. **Murat D.** Turkey Clinicals Medical Science **2007**; 3:10-6.
105. **Haruta S, Furukawa N, Yoshizawa Y, Tsunemi T.** Molecular genetics and epidemiology of epithelial ovarian cancer (review), *Oncol Rep*. **2011**; 26:1347-56.
106. **Tortolero L, Mitchell MF.** The epidemiology of ovarian cancer **1995**; 23:200-7.
107. **Fu S, Kawanagh J, Hu W.** Clinical application of oxaliplatin in epithelial ovarian cancer, *Gynecol Cancer* **2006**; 16:1717-1732.
108. **Panici PB, Marchetti C, Salerno L.** Dualistic classification of epithelial ovarian cancer: surgical and survival outcomes in a large retrospective series, *Ann Surg Oncol*, **2014**; 21:3036-41.
109. **Xavier M, Ben D.** Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma, 10.1007/S004,28-013-1509-y.
110. **Moore R, Brown A, Miller MC, Skates S.** The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass, *Gynecologic Oncology*, **2008**; 402-408.
111. **Rdzanek AF, Gryzbowski W, Beta J.** HE4 Protein and SMRP: Potential novel biomarkers in ovarian cancer detection, **2012**:757.
112. **Moore RG, McMeekin D, Brown AK.** A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass, **2009**; 112:40-46.

113. **Moore RG, McMekin D, Brown AK.** A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass, **2009**; 112:40-46.
114. **Moore R, Brown AK, Miller MC.** Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus, *Gynecologic Oncology*, **2008**; 196-201.
115. **Huhtinen K, Suvitie P, Hissa J, Huvila J.** Serum HE4 concentration diferantiates malignant ovarian tomors from ovarian endometriotic cysts, *British Journal of Cancer* **2009**; 100:1315-1319.
116. **Grabowski JP, Sehouli J.** Curreny mangement of ovarian cancer, *Minerva Med.* **2015**; 106:151:6.
117. **Rooth C.** Ovarian cancer: risk factors, treatment and management, *Brj Nurs*, **2013**; 12-25.
118. **Bogani G, Cromi A, Serati M.** Laparoscopic and open abdominal staging for early stage ovarian cancer, *Gynecol Cancer* **2014**; 24:1241-1249.
119. **Struewing JP, Hartge P, Wacholder S.** The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* **1997**; 336:1401-140.
120. **Murakami R, Matsumura N, Wang Z.** Prediction of taxane and platinum sensitivity in ovarian cancer based on gene expression profiles, *Gynecologic Oncology*, **2016**; 49-56.
121. **Bookman M, Blake C, Elise C.** Better therapeutic trials in ovarian cancer, *Natl Cancer Inst*, **2014**; 106.
122. **Aletti G.** Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer, *Gynecol Oncol* **2006**; 100:283-7.
123. **Bristow RE.** Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era; a metaanalysis, *Clin Oncol* **2002**; 20:1248-59.
124. **Trimbos J.** Impact of adjuvan chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: European organisation for research and treatment of cancer- adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm, *J Natl Cancer Inst.* **2003**; 95:113-25.
125. **Du B.** Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials, *Cancer* **2009**; 115:1234-44.
126. **Kink E.** Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characy-terization – meta analysis and Bayesian analysis, *Radiology* **2005**; 236:85-94.
127. **Dowdy S.** Assesment of outcomes and morbidity following diaphragmatic peritonectomy for women with ovarian carcinoma, *Gynecol Oncol* **2008**; 109:303-7.

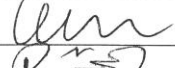
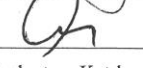
- 128. Panici P.** Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial, *J Natl Cancer Inst.* **2005**; 97:560-6.
- 129. Covens A.** Systematic review of first line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage 2,3 or 4 epithelial ovarian cancer, *Gynecol Oncol* **2002**; 85:71-80.
- 130. Robinson W.** Clinical trial participation is associated with improved outcome in women with ovarian cancer, *Int Gynecol Cancer* **2009**; 19:124-8.
- 131. Piso P, Ghali N, Dahlke M.** Die intraoperative hypertherme intraoperative chemotherapie als therapieoption beim ovarialkarzinom, **2007**; 6:1317-23.
- 132. Rossing M, Tang M, Flag E.** A case- control study of ovarian cancer to relation to infertility and use of ovulation inducing drugs, *Am J Epidemiol*, **2004**; 160:1070-8.
- 133. Helm CW.** The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist* **2009**; 14:683-694.

Etik Kurulu Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
58		4 Kasım 2016

KARAR NO 4- Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Ahmet Barış Güzel yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Ali Berk Ölke tarafından yürütülmesi öngörülen, "Epitelyal Over Kanseri Platin'e Sensitif ve Resistan Hastalarda Tekrarlayan Kemoterapi Rejimlerinin Sağkalım Süresine Etkileri" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22