

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN E.A.H
KADIN DOĞUM KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Operatör *Dr. Ali İsmet TEKİRDAĞ*

EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE LENF NODU TUTULUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Hediye DAĞDEVİREN

2012

İSTANBUL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli şefim sayın Dr. Ali İsmet Tekirdağ'a, değerli hocalarım Dr. H.Cemal Ark, Dr. Yavuz Ceylan, Doç Dr. Ahmet Gülkılık'a, çok teşekkür ediyorum.

Tez danışmanım Jineko-onkolog op. Dr. Özgür Akbayır'a, asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm klinik şef yardımcılara, baş asistanlara, kadın doğum uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma en iyi dileklerle teşekkür ediyorum.

Hastanemizde birlikte görev yaptığım hemşire arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline, ayrıca teşekkür ediyorum.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan *canım anneme*, hayatıma girdiği günden beri daima yanımda olup, sevgi ve desteğini her an hissettiğim sevgili eşim'e en içten saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Hediye DAĞDEVİREN

İstanbul - 2012

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	2
Kısaltmalar ve simgeler	4
Giriş	5
Genel bilgiler	5
Yöntem-gereç	22
Bulgular	23
Tartışma	37
Sonuç	41
Özet	42
Kaynaklar	45

KISALTMALAR

FSH: Follikül stimüle edici hormon
LH: Luteinize edici hormon
BRCA: *Breast Cancer geni*
USG: Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı tomografi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
FIGO: International federation of gynecology and obstetrics
CUSA: cavitorn ultrasonographic aspirator
ACOG *American College of Obstetricians and Gynecologists*
AFP: Alfa fetoprotein
β hCG: Beta humankoryonik gonadotropin
SLL: Second look laparotomi
CA125: *Cancer Antigen 125*
HNPCC: Herediter non-poliposis kolorektal kanser
FIGO: *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*
LDH: Laktat dehidrogenaz
MNA: Mean nuclear area
MNV: Mean nuclear volume
OS: Overall survival
EOK: Epitelyal ovaryan kanser
GOG: Gynecologic oncology group
“cm”: Santimetre
“g” : Gram
SEER: Surveillance, epidemiology and end results program
İ.P: İntraperitoneal
LVSI: Lenfovasküler stromal invazyon
dl: Desilitre
l: Litre
ml: Mililitre
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
“u”: Ünite
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
DFS: Disease free survival
HR: Hazards ratio
ABC: Argon beam coagulator

GİRİŞ

Over kanserleri en sık görülen jinekolojik kanser değildir ancak tanı konulduğunda genellikle ileri evrede olmasından dolayı en sık ölüm oranına sahip genital kanserlerdir(1). Over kanserleri kaynaklandıkları hücreye göre epitelyal, germ hücreli, seks-kord stromal tümörler ve metastatik tümörler olarak gruplandırılabilirler(2). Bunlardan epitelyal over tümörleri genital kanserler arasında en sık ölüme neden olanıdır (3). Epitelyal over tümörlerinde lenfatik yayılımın önemli yeri vardır(4). Bu nedenle lenfadenektomi hem evrelemede hem de tedavide önemlidir(4). Over kanserinde retroperitoneal metastaz saptanması kötü prognoz işaretidir (5). Over kanserinde lenf nodu metastazı açısından evre önemli rol oynar. Evre I'de %4,2-14 olan lenf nodu metastazı, evre III'te %41,3-68 seviyelerine çıkmaktadır(6,7). Biz çalışmamızda, son 10 yıl içerisinde hastanemizde opere edilmiş over kanseri olgularını değerlendirdik. Çalışmamızda tek merkezli ve homojen bir hasta grubunda klinik ve patolojik faktörler olası lenf nodu tutulumu açısından araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen jinekolojik kanserler içinde epitelyal over kanserleri en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Amerikan Kanser Derneği 2003 yılında 25.400 yeni over kanseri vakası tespit edildiğini ve bunların 14.300'ünün bu hastalıkları nedeniyle öldüğünü bildirmektedir. Son zamanlarda, yeni tanı konan over kanseri vakaları %30, over kanserine bağlı ölümler ise %18 oranında artmıştır(14-21). Over kanserinde, kliniğin sinsi seyretmesi nedeniyle vakaların erken tanı alması nadiren mümkündür. Hastaların büyük bir kısmı ileri evrelerde tanı almaktadır. Hastalık tespit edildiğinde tedavi yaklaşımı tüm hastaların cerrahi olarak evrelendirilmesi ve gerekiyorsa sitoreduktif cerrahi girişimlerin aynı sırada yapılmasıdır. İleri evre olan hastalarda cerrahi ardından kombine Kemoterapi uygulanması bugün için standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir.

İNSİDANS ve EPİDEMİYOLOJİ

Over kanseri jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebi olması nedeni ile jinekolojik onkolojide çok önemli bir yer tutmaktadır. Kadınlarda görülen kanserlerde en sık 5'inci kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerinde ise 4'üncü sırada yer alır. En sık kadın genital sistem kanserlerinde ikinci sıradadır. Over kanserleri kadınlarda görülen kanserlerin % 4'ünü kadın

genital kanserlerinin ise %25'ini oluşturur. Epitelyal over kanserleri aynı zamanda en sık görülen over malignitesidir(22-23). Hayat boyunca bir kadının over kanseri geliştirme riski 1/70'dir (%1,5). Ölen her 100 kadından 1'inde sebep over kanseridir. Epitelyal over kanserlerinin %1'i 20 yaş altında %85'i 50 yaş üzerinde görülmektedir. Over kanseri median görülme yaşı 63'dür. Yaşla birlikte epitelyal over kanserlerinin görülme sıklığı artar. En yüksek görülme sıklığına 75-79 yaş grubunda **54/100.000** ulaşır. 30 yaş altında *epitelyal* over kanseri riski çok azdır(22-24).

PATOGENEZ

Over kanserinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak bugüne kadar üç hipotez geliştirilmiştir.

a) Devamlı (Incessant) ovulasyon: *Fatalla ve arkadaşları* tarafından öne sürüldü(26). Bugünkü teoriler arasında akla en yakın olanıdır. Bu teoriye göre devamlı ovulasyon over epiteline ovulasyon olan noktalarda rejenerasyon sırasında inklüzyon cisimlerine ve proliferasyona yol açar ve mitotik aktivitede artış görülür. Bu değişiklikler değişik faktörlerin etkisiyle over malignansı gelişmesine yol açabilir. Bu varsayımı destekleyen gözlemler, Kombine tip oral kontraseptif kullanımı, gebelik sayısında artış ve meme emzirme süresi ile over kanserinin azalmasıdır(27-29).

b) Gonadotropin yüksekliği hipotezi: Olguların %81'i 50 yaş üzerinde postmenopozal olması ve bu dönemde gonadotropinlerin çok yüksek seviyede olması ovarian karsinogenezde FSHve LH yüksekliğinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yine ovulasyon indüksiyonu için verilen ekzojen gonadotropin tedavisi ile over kanseri arasında bir ilişkinin son yıllarda ortaya çıkması bu hipotezi desteklemektedir (30-31).

c) Pelvik kontaminasyon: Özellikle bazı kanserojenlerin asendan yolla overe ulaştığı ve kansere yol açtığı öne sürülmektedir. Talk ile uğraşanlarda bu kanserin sıklığı, buna karşın tüp ligasyonu ve histerektomi grubunda riskin azalışı bunu desteklemektedir(32-34).

MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Over kanserlerinde kromozom bozuklukları ilk kez 6 no'lu kromozom uzun kolunda delesyonla ortaya konmuştur. Sonra kromozom 14'de delesyon ve kromozom 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 15,

19'da yapısal anomaliler saptanmıştır(35). Epitelyal over kanserinde karyotip ve sitogenetik anormalliklere ek olarak spesifik genetik değişikliklerde tanımlanmıştır. Moleküler biyolojik çalışmalar daha ziyade protoonkogenler ve tümör süpresör genler üzerine yoğunlaşmıştır.

Protoonkogenler transdüksiyon, translokasyon, nokta mutasyonu ve gen amplifikasyonu gibi/hüresel mekanizmalarla onkogenlere dönüşebilen genlerdir. Over kanserinde tespit edilen protoonkogenler C-mos, c-fms, c-erbB-1, her-2/neu ve ras genleridir(36-37). Onkogen ürünleri başlıca peptid büyüme faktörler ve reseptörler, protein kinazlar, guanozine trifosfat bağlayan proteinler ve nükleer ve sitoplazmik regülatuar proteinlerdir. Yine tümör süpresör bir gen olan p53'ün baskılanması over hücrelerinde neoplastik değişikliklere yol açabilmektedir (Tablo1).

Tablo 1: Over Kanserlerindeki Moleküler Değişiklikler

MOLEKÜL	SINIF	AKTİVASYON	%
	HEREDİTER		
BRCA 1	Tümör süpresör gen	Mutasyon/delesyon	5
BRCA 2	Tümör süpresör gen	Mutasyon/delesyon	1
MSH2/MLH1	DNA Tamir	Mutasyon	1
	SPORADİK		
Her-2/neu	Tirozin Kinaz	Amplifikasyon /Overekspresyon	20
K-ras	G-protein	Mutasyon	5
AKT2	Kinaz	Amplifikasyon	10
PIK3CA	Kinaz	Amplifikasyon	10-20
c-myc	Transkripsiyon Faktörü	Overekspresyon	20-30
P 53	Tümör Süpresör Gen TranskripsiyonFaktörü	Mutasyon/Delesyon Overekspresyon	60
P 16	Tümör Süpresör Gen	Homozigot Delesyon	15

Günümüzde over kanserlerindeki moleküler değişikliklerin detaylı incelendiği çalışmalarda, kanserogenezisin iki farklı yoldan gelişebileceği düşünülmektedir.(Tablo 2).

Tip 1 Yolağı: Bunlar düşük grade'li seröz, musinöz tümörler, endometrioid karsinomlar, şeffaf hücreli ve malign brenner hücreli tümörlerdir. Bu kanserlerde sıklıkla BRAF(K-ras geni mediyatörü) ya da K-ras mutasyonu izlenmektedir. Proliferatif indeksleri daha düşük olup, prognozları nisbeten daha iyidir (38-39).

Tip 2 Yolağı: Yüksek grade'li seröz kanserler, malign miks mezodermal tümörler ve undiferansiye karsinomlar bu gruptadır. Bunlarda sıklıkla p53 mutasyonları görölmektedir. Proliferatif indeksleri daha yüksek olup, prognozları nisbeten daha kötüdür.

Tablo 2: Tip 1 ve Tip 2 Epitelyal Over Kanserleri

	K-ras	BRAF	K-ras /BRAF	P53	HLA-G Eksp.	Prolif indeks
Düşük grade	% 35	% 30	% 65	0	0	% 10-15
Yüksek grade	0	0	0	% 50-80	% 61	% 50

RİSK FAKTÖRLERİ

Over kanserinin gerçek nedeni belli değildir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar sonucunda risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler başlıca çevresel, endokrin, genetik ve diğer faktörler olarak sınıflanabilir (Tablo 3).

Tablo 3: Over Kanserleri İçin Relatif Riskler

	Relatif risk (RR)
Over kanseri riski artışı ile seyreden durumlar	
Aile hikâyesi	5-7
BRCA1 mutasyonu	18-29
BRCA2 mutasyonu	16-29
Lynch II/HNPCC	6-7
İnfertilite	2-5
Nulliparite	2-3
Geç menopoz	1.5-2
Erken menarş	1- 1,5
Artmış CA-125 seviyesi	1.5
Sigara kullanımı	1.5
Over kanseri riski azalması ile seyreden durumlar	
Multiparite	0.4- 0,6
Oral kontraseptif kullanımı	
4 yıllık kullanım	0.6
8 yıllık kullanım	0.5
12 yıllık kullanım	0.4
Histerktomi ve tüp ligasyonu	0.4- 0,6
Normal popülasyonda bazal risk	1.4- 1,8

Tüm over kanserlerinin %10'u herediterdir (105-106). Over kanseri ile ilgili sendromların çoğu otozomal dominant kalıtıma sahip ancak penetransı değişken heterojen bir gruptur. Jinekolojik onkoloji pratiğinde üç kalıtsal sendrom olarak karşımıza çıkar.

a) Meme – Over Kanseri Sendromu

Vakaların büyük kısmı *breast cancer* BRCA-1 geni, daha küçük bir kısmı ise BRCA-2 geni ile ilişkilidir. BRCA 1 ve BRCA 2 genleri sırasıyla 17q ve 13q kromozomlarında yerleşmiş olup, bu gen ürünlerinin DNA tamiri bozulmuştur.

BRCA 1 mutasyonu bulunan kadınlarda yaşam boyu over kanseri riski % 16-44 ve meme kanseri riski % 56-87 arasında değişir(107-108). BRCA 2 gen mutasyonu bulunan kadınlarda meme kanseri riski, BRCA 1 mutasyonu olanlar kadar, over kanseri riski yaklaşık % 10'dur(107-108).

b) Herediter nonpolipozis kolorektal kanser Sendromu

Lynch II Sendromu olarak da bilinen bu sendromda, etkilenmiş ailelerde sıklıkla çıkan kolonda görülen kansere endometrium, over veya genitouriner kanserleri eşlik eder.

c) “Site spesifik over kanseri”

Önceleri genetik riski olan iki Sendrom “site spesifik” over kanseri ve kalıtsal meme-over kanseri şeklinde sınıflandırılırken, şu anda bilinen mutasyonların değişik derecedeki penetransları şeklinde açıklanmaktadır(107-109-110). Birinci ve ikinci derecedeki akrabalarında over kanseri hikâyesi olanlar, popülasyona göre daha fazla risk altındadır.

PATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Overi oluşturan farklı dokulardan köken alabilen over tümörleri, patolojik açıdan geniş bir spektrum içinde değerlendirilirler.

a. Çölomik Epitelden Kaynaklananlar

Seröz karsinom
Musinöz karsinom
Endometrioid karsinom
Berrak hücreli karsinom
Transisyonel karsinom
İndifferansiye karsinom
Karsinosarkom ve mikst mezodermal tümör

b. Germ Hücrelerinden Kaynaklananlar

Teratom
Matür kistik teratomdan köken alan malign neoplaziler
İmmatür teratom
Disgerminom
Embriyonel karsinom
Endodermal sinüs tümörü
Koryokarsinom

c. Özelleşmiş Gonadal Stromadan Kaynaklananlar

Granüloza hücreli karsinom
Sertoli-Leydig hücreli karsinom
Gynandrablastom
Lipid hücreli tümörler

d. Non Spesifik Mezenkimden Kaynaklanan Tümörler

Sarkomlar
Lenfomalar

e. Metastatik Tümörler

Malign over tümörlerinin % 80-90'ını epitelial over tümörleri oluşturur. Bunların yaklaşık yarısı da seröz tümörlerdir. Diğer epitelial over tümörleri de azalan sıklık sırasına göre endometrioid karsinom(%10-20), müsinöz karsinom(%7-15), indiferansiye karsinom(%5-15) ve berrak hücreli karsinomdur (%5-10). (Tablo 4).

Tablo 4. Epitelial over tümörlerinde histopatolojik dağılım.

Seröz Karsinom	%40-50
Musinöz Karsinom	% 7-15
Endometrioid Karsinom	% 10-20
İndiferansiye Karsinom	% 5-15
Berrak Hücreli Karsinom	% 5-10

YAYILIM YOLLARI

Over kanserleri transçöломik, lenfatik ve hematojen yolla yayılırlar. En sık görülen yayılım yolu, kapsül invazyonu sonrası kopan tümör hücrelerinin peritoneal yüzeylerde implantasyonu şeklindedir. Tümöral hücreler peritoneal sıvının dolaşımıyla beraber yayılırlar. İmplantasyon metastazları en sık cul-de-sac ve infundibulopelvik ligament peritonlarına, parakolik mesafelere, diafragma alt yüzeyleri, karaciğer üzeri ve omentuma olur. Sıklıkla bu metastazlara muhtemelen artmış sıvı ekstrevasyonu ve belki de lenfatiklerde tıkanmaya sekonder azalmış rezorpsiyona bağlı asit de eşlik eder(112). Lenfatik yayılım sıklıkla ileri evrelerde görülür. Lenfatik invazyon yoluyla tüpler, uterus, ligamentum latum ve retroperitoneal pelvik ve paraaortik lenf nodları tutulabilir. Diafragmatik lenfatikler yoluyla da supraklavikular, aksiller lenf nodlarına metastazlar izlenebilir(112,113). Hematojen yolla metastaz, daha nadir olarak özellikle akciğer ve karaciğere izlenir(112). Tanı konduğunda diafragma üstünde hastalığı bulunanların büyük bir çoğunluğunda sağ plevral effüzyon mevcuttur (114,115).

TANI, SEMPTOM ve BULGULAR

Over kanserli kadınların büyük çoğunluğunda uzunca bir süre semptom görülmemeyebilir. Gelişen semptomlar da çoğu zaman spesifik değildir. Bu nedenle de yakalandıklarında sıklıkla ileri evrelerdedirler(100). (Tablo 5)

Tablo 5. Malign epitelial over tümörlerinde tanı evre.

Evre I	% 25-27
Evre II	% 17-29
Evre III	% 27-40
Evre IV	% 17-19

Hastalığın ileri evrelerinde, hastalarda çoğu kez asit, omentum ve barsak metastazlarına bağlı abdominal distansiyon, karında şişme, konstipasyon, bulantı, kusma, anoreksi veya erken tokluk hissedebilirler. Ayrıca premenopozal dönemde düzensiz vaginal kanama, pelvisteki kitlenin mesaneye ve rektuma basısı sonucu sık idrara çıkma ve konstipasyon şikâyetleri görülebilir. Tanı anındaki başlıca Semptomlar Tablo 6'da özetlenmiştir. Tümörün torsiyon, enfeksiyon ve rüptürüne bağlı akut karın semptomları da gelişebilir(100).

Tablo 6. Malign over tümörlerinde tanı sırasında Semptomlar.

Karında Gerginlik-Ağrı	% 50
Karında şişme	% 50
Gastrointestinal Semptomlar	% 20
Üriner Semptomlar	% 15
Anormal Vaginal Kanama	% 15
Kilo Kaybı	% 15

En önemli fizik muayene bulgusu pelvik kitlenin saptanmasıdır. Solid, düzensiz sınırlı, fikse kitle ve sıklıkla buna eşlik eden asit over kanserini akla getirmelidir. Ayrıca diğer organ muayeneleri özellikle de karın muayenesi, lenf nodlarının değerlendirilmesi ile meme muayenesi önem taşır. Pelvik muayene ile az sayıdaki asemptomatik olguda, over kanserinden şüphelenilse de, tanı için önemli bir yoldur. Bulgular, kitlenin varlığı, *cul-de-sac*'da nodularite ve rektovaginal septumun tutulumudur. Pelvik muayenede solid, bilateral, fikse, düzensiz sınırlı ve büyük kitleler maligniteyi düşündürür. Ultrasonografi pelvik muayeneye ilave olarak tanıyı desteklemeye fayda sağlar. Benign ve malign kitlelerin ayırımında; kitlenin büyüklüğü, kıvamı, yüzey yapısı, septa papiller yapıların değerlendirilmesinde yararlıdır. Ultrasonografi ile kombine edilen renkli doppler, tespit edilen kitlelerdeki akım değişikliklerine bakarak malignite potansiyelini tahmin etmekte faydalıdır. Komputorize Tomografi, ultrasonografinin belirteçlerine ek olarak,

retroperitonun değerlendirilmesinde, patolojik lenf nodu varlığı ve solid organ metastazları hakkında bilgi verir. Akciğer grafileri preoperatif değerlendirmenin yanısıra, plevral effüzyon ve sessiz metastazların gösterilmesinde faydalı olabilir. Alfa fetoprotein (AFP), beta humankoryonik gonadotropin (β hCG), laktat dehidrogenaz (LDH) germ hücreli over tümörlerinin teşhis ve takibinde kullanılan tümör belirteçleri iken, *cancer antigen 125* (CA125) epitelial over kanserlerinin tümör belirteçidir. Glikoprotein yapısında olan bu molekül, epitelial kanserlerin yanısıra birçok benign olayda da yükselebilir(116). CA125, efektif bir tarama metodu olmamasına rağmen tanı ve tedavinin monitorizasyonunda önemlidir. CA125 ve transvaginal ultrasonografi ile tarama yapmanın, over kanserinde mortalite ve morbiditeyi düşürmediği bildirilmiştir(117). Yüksek riskli kadınlarda ise, fertilitate tamamlanana kadar yıllık pelvik muayene, transvaginal ultrasonografi ve CA125 taraması önerilmektedir(117).

OVER KANSERLERİNİN PRİMER TEDAVİSİ

Epitelyal over kanserlerinde esas tedavi yöntemi cerrahi(Tablo 7) ve Kemoterapidir. Cerrahinin amacı, tanıyı doğrulamak, erken dönemde doğru bir cerrahi evreleme yapmak (Tablo 7), ileri evrelerde ise maksimum düzeyde tümör çıkartmaktır (*sitoredüktif cerrahi, debulking*). Kemoterapötik ilaçlar kullanım sırasına göre “sekond line” ve “third line” olarak ikiye ayrılırlar (Tablo 8). Radyoterapi ile ilgili küçük çaplı bazı çalışmalar olsa da günümüzde rutin değildir. Ayrıca son yıllarda gündeme gelen “intra-peritoneal Kemoterapi”, “neo-adjuvan Kemoterapi”, biyolojik ve targeted tedaviler olsa da günümüzde rutin değildir.

Tablo 7: Over Kanserlerinde Cerrahi Tedaviler

- 1- Cerrahi Evreleme-Restaging
- 2- Cerrahi Evreleme ve Sitoredüktif Cerrahi (Debulking)
- 3- Konservatif Cerrahi (Fertilite Koruyucu)
- 4- Sekond Look Laparatomisi (SLL)
- 5- Sekonder Sitoredüksiyon
- 6- Tersiyer Sitoredüksiyon
- 7- İnterval Debulking
- 8- Paliatif Cerrahiler

Tablo 8: Over Kanserlerinde Kemoterapötik İlaçlar

<p>1. Line Paclitaksel ya da Docetaksel + Sisplatin ya da Karboplatin</p> <p>2. Line Iproplatin Etoposide Topotecan Doksorubisin Vinorelbine Ifosfamide Vepeside Tamoksifen</p>

a) Erken Evre Hastalıkta Tedavi

Erken evre olarak düşünülen over kanserlerinde cerrahi evreleme ile hastalığın overlere veya pelvise sınırlı olup olmadığı belirlenmektedir. Prognoz ve daha sonraki tedavi yaklaşımları primer cerrahi evrelemeden elde edilecek olan bilgilere bağlıdır. Cerrahi evreleme midline insizyon ile yapılmalı ve üst abdomen mutlaka tümörün yayılımı açısından inspeksiyon ve palpasyon ile değerlendirilmelidir. over kanserlerinde evreleme işleminde yapılması gerekenler Tablo 9’da özetlenmiştir. Erken evre over kanserlerinde belirgin oranda mikroskopik okült metastazlar vardır. Bu nedenle tümör tek overe sınırlı bile olsa mutlaka cerrahi evreleme yapılmalı ve olası okült metastazlar saptanmalıdır.

Erken evrelerde saptanan okült metastazlar hem hastaların prognostik değerlendirmesinde hem de adjuvant tedavi gerekliliğine karar vermede önemlidir(41-47). Eğer cerrahi evreleme sonrası hastadaki residü tümör durumu hakkında operatif ve patoloji raporlarından yeterli bilgi edinilemiyorsa hastanın evresi ve nihayi tedavisi hakkında karar verilmeden önce hastada reeksplorasyon yapılmalıdır (restaging). Evre Ia-Ib, Grade I-II hariç tüm hastalara standard adjuvan tedavi olarak 3-6 siklus taksol ve karboplatin Kemoterapisi verilir. Erken evre over kanserlerinde cerrahi evreleme ve adjuvan tedavinin değerlendirildiği iki önemli çalışma vardır: ICON ve ACTION. Her iki çalışmanın beraber değerlendirilmesinde özellikle evre Ia Grade I-II hastalıkta tam anlamıyla yapılmış cerrahi evreleme ile adjuvan tedavinin ek bir faydası görülememiştir(48-50).

Tablo 9: Erken Evre Over Kanserlerinde Cerrahi Evreleme

A-Primer tümör intakt olarak çıkartılır ve gerekliyse frozen'a yollanır. Eğer tümör sadece overe sınırlı görünüyorsa;

1. Pelvis ve abdomen dikkatlice araştırılır.
2. Tüm serbest sıvılar örneklenir.
3. Eğer serbest sıvı yoksa peritoneal yıkama ile örnekleme sitolojik yapılır.
4. Tüm yapışıklıklar, şüpheli alanlar biopsi ile örneklenir. Multiple peritoneal biopsi alınır.
5. Sağ diafram biopsi ve sitolojik açıdan örneklenir.
6. İnfrakolik omentektomi uygulanır.
7. Pelvik ve paraaortik lenfadenektomi uygulanır.

b) İleri Evre Hastalıkta Tedavi

İleri evre over kanserlerinde amaç mümkün olduğunca fazla tümör dokusunu çıkartmaktır (**Sitoredüksiyon, Debulking**). Debulking primer tümör ve metastatik tümöral kitleyi tamamen çıkarma veya mümkün olan en küçük hacime indirmedir. Optimal sitoredüksiyon tanımlaması için 5 mm ile 3 cm arasında değişik ölçüler önerilmiştir. GOG over kanserlerinde yaşam süresinin rezidü kitlenin çapı 0,5 cm'den 2 cm'e yaklaştıkça belirgin olarak düştüğünü ve üst limit olarak 2 cm üzerinde rezidüsü olan hastaların yaşam sürelerinin diğerlerine üstünlüğü olmadığını göstermiştir. Bu nedenle sitoredüksiyonda amaç rezidü kitleleri 2 cm altına indirmek olarak belirlenmiştir. GOG'nin son çalışmalarını takiben uluslararası seviyede Optimal sitoredüksiyon tanımı 1 cm ve altındaki rezidüel hastalık olarak kabul edilmiştir(51-55). Cerrahi sonrası kalan residüel tümör hacmi 1-2 cm'den küçük olan hastaların yaşam süreleri daha büyük rezidü kalan hastalara göre çok daha iyidir (Tablo 10).

Optimal olarak sitoredüksiyon yapılmış olan hastalarda median survival 36.7 ay iken, Optimal sitoredüksiyon yapılamayanlarda, median survival 16.6 ay olarak bulunmuştur. Sitoredüktif cerrahinin hastaların yaşam sürelerine olan olumlu etkisi birçok geriye dönük çalışmada gösterilmiş olsada bu konuda yapılmış randomize prospektif klinik bir çalışma henüz yoktur(56-60).

Tablo 10: Rezidüel Tümör Hacmi ve Sağkalım

	Tanımlama	Optimal	Suboptimal
Hacker64	1.5 cm	18 ay	6 ay
Vogl65	2 cm	40 ay	16 ay
Delgado66	2 cm	45 ay	16 ay
Conte67	2 cm	40 ay	16 ay
Nejit68	1 cm	40 ay	21 ay
Piver69	1 cm	48 ay	21 ay

İleri evre over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenf nodlarının çıkartılmasının önemi net değildir. Fakat en az iki çalışmada ileri evre olan over kanserlerinde lenfadenektomi yapıldığında yaşam süresinin daha iyi olduğu gösterilmiştir(45-46). Başka bir çalışmada ise evre 3 ve 4 over kanserlerinde lenfadenektominin yaşam süresine bir katkısı olmadığı ileri sürülmüştür(47). *Beneditti Panicci ve ark.* yaptığı prospektif randomize çalışmada Optimal debulking yapılan ileri evre over kanserli hastalarda sistematik lenfadenektomi ile overall survival de kazanç sağlamazken, hastalısız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır(48). Biz hastanemizde pelvik ve paraaortik lenfadenektominin hastalığın gerçek yaygınlığının belirlenmesine katkısı olacağından ve bulky lenfnodlarının çıkartılması ile adjuvant Kemoterapinin etkinliğini arttıracığından yapılması gerektiğine inanmaktayız. Teknik nedenlerle sitoredüksiyon yapılamayan karaciğer ve diafram, renal damarların üstündeki lenfnodları muhtemelen hastalığın rekürrenslerinden sorumludur. Bu konunun aydınlatılması için randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sitoredüksiyonun Amaçları:

1. Tümöral kitlenin çıkarılması ile fizyolojik faydalar elde edilir. Böylece gastorintestinal sistem üzerindeki baskı ve obstrüksiyon kalkar ve daha iyi bir beslenme sağlanabilir.
2. Tümör perfüzyonu ve büyüme fraksiyonu artar ve böylece adjuvan. Tedavilere yanıt artar.
3. Hastanın immünolojik yanıtı artar.

“Sekond-Look Cerrahisi”(SLL, İkinci-Bakış Cerrahisi)

“Sekond-look cerrahisi”, primer cerrahi tedavisi yapılmış ve adjuvan Kemoterapisini almış bir over kanseri hastasında klinik (fizik muayene), radyolojik (USG, BT/MRG) ve laboratuvar (CA125) olarak hastalığın olmadığı düşünülen hastalarda hastalığın persiste edip etmediğini anlamak için uygulanan sistematik bir cerrahi eksplorasyon işlemidir. Bu işlemi uygulamanın amacı hastanın primer tedavilere verdiği yanıtın değerlendirilmesi ve hastalığı persiste eden kişilerde birinci basamak Kemoterapileri sonlandırıp, alternatif kemoterötik ilaçlara geçilmesini sağlamaktır.

SLL, major bir cerrahi işlemdir, küratif bir etkisi yoktur ve bazı vakalarda çok sayıda rastgele biopsiler alınmasına rağmen yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Major bir cerrahi olması nedeniyle de ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca ekonomik açıdan bakıldığında “cost-efektif” bir yöntem değildir. Diğer açıdan bakıldığında ise, SLL ile hastalık varlığı veya yokluğu yüksek oranda belirlenebilmekte ve buna bağlı olarak hastaya uygulanacak ek tedaviler ve survival tahminleri daha doğru olarak yapılabilmektedir. Erken evre over kanserlerinde cerrahi ve Kemoterapiden sonra SLL uygulamak düşük persistan hastalık riski nedeniyle önerilmemektedir. Erken evre over kanserlerinde SLL pozitif olma ihtimali iki ayrı çalışmada %5 ve %12 olarak bildirilmiştir. İleri evre over kanserlerinde ise %50 üzerinde hastada SLL pozitif olarak gelmektedir.

Diğer taraftan SLL negatif olan hastaların %50’den fazlasında rekürrens gelişmektedir (49-57). Sekond-look cerrahisinin terapötik olduğunu gösteren güçlü deliller yoktur. Günümüzde ikinci-bakış cerrahisinin uygulanması konusunda bir fikirbirliği yoktur. Fakat ağırlıklı eğilim uygulanmaması yönündedir. Uygulanacaksa da belirli bir protokol dâhilinde hasta ile tartışılıp karar verilmelidir ve operasyon sırasında reküren kitle saptanırsa en yüksek sitoredüktif cerrahi uygulanmalıdır. SLL’de saptanan reküren kitleler için de sitoredüktif cerrahinin prognostik değeri gösterilmiştir(58-59).

PROGNOZ

Epitelyal over kanserlerinde yukarıda bahsedilen tüm gelişmelere rağmen yaşam oranları istenilen düzeylere ulaşamamıştır. FIGO’nun istatistiklerine göre evrelere göre 5 yıllık sağkalm

aşğıdaki Tablo 12’de verilmiştir. Over kanserlerinin kötü prognozu kısmen hastaların çoğı geç dönemde ve ileri evrelerde başvurması olsa da, kötü yaşam oranları kısmen de over kanserlerinin prognostik faktörlerinin hekimlerce halen net olarak anlaşılıp gerekli önemin verilmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Tablo 11: Over Kanserlerinde FIGO Cerrahi Evrelemesi

FIGO Evreleri
<p>EVRE I -Tümör overlere sınırlı</p> <p>IA-Tümör tek overe sınırlı; kapsül intakt; over yüzeyinde tümör yok; asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yok</p> <p>IB-Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yok</p> <p>IC-Tümör tek veya her iki overi tutmuş ve aşağıdakilerden en az biri var;</p> <ul style="list-style-type: none">- Kapsül ruptüre- Over yüzeyinde tümör var- Asit sıvısı veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre var
<p>EVRE II-Tümör tek veya her iki overi tutmuş ve pelvis içine uzanım var</p> <p>IIA-Uterus ve/veya tüpler üzerinde implantlar veya tümör uzanımı mevcut, asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücreler <i>yok</i></p> <p>IIB-Uterus ve tüpler dışındaki pelvik dokulara uzanım var, asit sıvısı veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre <i>yok</i></p> <p>IIC-IIA veya IIB’ye ek olarak asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre var</p>
<p>EVRE III-Tümör tek veya her iki overi tutmuş ek olarak pelvis dışındaki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanmış tümör mevcut veya lenf nodu metastazı var</p> <p>IIIA-Pelvis dışında peritonda <i>mikroskopik</i> peritoneal metastazlar var</p> <p>IIIB-Pelvis dışında peritonda en büyük çapı <i>2cm ve altında</i> makroskopik metastazlar var</p> <p>IIIC-Pelvis dışında peritonda en büyük çapı <i>2cm’den büyük</i> makroskopik metastazlar var</p>
<p>EVRE IV-Uzak metastaz var (Peritoneal metastazlar dışında)</p>

Tablo 12: Over Kanserlerinde FIGO Evrelerine Göre 5 yıllık Yaşam Süreleri

Evre Yaşam	Median Yaşam Süresi(ay)	5-yıllık
IA	96	92.1±0,9
IB	96	84.9±3,4
IC	96	82.4±2,0
2A	85	67.0±4,3
2B	92.3	56.4±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

Epitelyal over kanserlerinde prognostik faktörlerin değerlendirildiği pek çok çalışma yapılmıştır. Mevcut çalışmaların da eleştirilen pek çok yönü mevcuttur. Örneğin pek çok seri; geriye dönük tarzda yapılmış, vaka sayıları kısıtlı ve çok merkezli özelliktedir. Ayrıca her seride farklı parametreler değerlendirilmiştir. Genetik mutasyonların ve moleküler belirteçlerin değerlendirildiği çalışmalarda ise multivaryan değerlendirmeler yapılmamış, ayrıca anlamlı bulunan belirteçler de hep beraber değerlendirilememiştir. Over kanserlerinde sıklıkla anlamlı olarak saptanan faktörler aşağıda özetlenmiştir.

Erken Evre Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler

1. Evre / alt evre grupları
2. Kapsül ruptürü
3. Çevre dokulara dens yapışıklık
4. Asit
5. Malign periton sitolojisi
6. Histolojik tip
7. Histolojik grade
8. Biyolojik markerlar
 - a) Aneuploidi
 - b) S fazı Fraksiyonu
 - c) Anormal onkogen ekspresyonu

İleri Evre Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler

1. Rezidüel tümör hacmi
2. Evre / alt evre
3. Histolojik tip
4. Grade
5. Yaş
6. Performans durumu(hastada mevcut hastalığa eşlik eden diğer tıbbi nedenler)
7. Ploidi, DNA indeksi, S-fazı Fraksiyonu
8. Pre-operatif ve post-operatif Ca-125
9. Hormon reseptörleri
10. Onkogen aktivasyonları (her-2/neu)

Over kanserlerinde prognostik faktörlerin bilinmesi oldukça önemlidir. Bu şekilde hastalarımıza daha kesin yargılarla prognostik bilgiler sunabileceğimiz gibi klinik çalışmalarımızda da hastaların risk gruplarına göre katmanlamasını yapabileceğiz. Prognostik faktörlerin saptanması ayrıca değişik çalışmaların sonuçlarını kıyaslama sırasında da önemli olacaktır. Ancak belki de en önemlisi prognostik faktörlerin bilinmesinin hastalığın doğasını daha iyi anlamamıza yardımcı olacak olmasıdır. Over kanserlerinde prognoz araştıran ilk çalışmalar 1980 ve 1990'lı yıllara dayanmaktadır. GOG ve SEER verilerinin değerlendirildiği geriye dönük geniş hasta serileri ile beraber daha küçük hasta sayıları olan kurumsal raporlar yayınlanmıştır(62-64). İlk yapılan çalışmalarda hasta yaşı, performans durumu, tümör evre ve grade'i ve rezidüel hastalık gibi klinik ve patolojik parametreler üzerinde durulmuştur. 1990'lı yılları takip eden dönemlerde ise bu faktörlerin prognostik değerleri tekrar gösterilmekle beraber yeni prognostik faktörlerin arayışları da başlamıştır (örneğin gravida, LDH, serum albumin gibi) (65-66). Bunların dışında erken evrelerde, prognozu daha objektif zeminde değerlendirmeye yönelik çalışmalar başlamıştır (DNA ploidi ve indeksi, MNA ve MNV gibi) (45, 46, 93-94). Takip eden yıllar içerisinde prognozun erken ve geç evrelere ayrılarak değerlendirilmesi daha popüler hale gelmiştir. İstatistiksel yöntemlerin gelişmesine paralel olarak da over kanserlerinde prognozu daha net ortaya koyabilecek "**Cox regresyon**" modelleri geliştirilmiştir.

HİPOTEZ

Over kanserlerinde homojen bir hasta popülasyonunda çalışılan faktörler arasında lenf nodu tutulumuna neden olan klinik ve patolojik bulgular arasında tümör yayılımı (evre) , tümör histolojisi, grade'i en önemli parametrelerdendir.

BİREYLER

Çalışma grubu içerisinde Ocak 2002-Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemizde opere edilmiş 284 hasta araştırıldı. Bunlardan, 171 primer epitelyal over kanserli vaka, çalışmada değerlendirildi. Metastatik tümörü olan 5 hasta, borderline tümörleri olan 80 hasta, peritoneal yüzeylerin seröz kanseri olan 6 hasta, beraberinde endometriyum ve tuba kanseri olan 10 hasta analiz dışında bırakıldı. Bize başvurmadan önce dış merkezlerde yetersiz cerrahi yapılmış olan ya da Kemoterapi verilmiş olan hastalarda araştırmanın dışında bırakıldı (20 hasta). Primer over kanseri dışındaki sebeplere bağlı olarak veya erken post-operatif dönemde ölen hastalarda (2 hasta) araştırma grubundan çıkarıldı. Geriye Dönük Araştırma Çalışmasına, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Etik kurulundan alınan 10.08.2011 tarih ?? sayılı etik kurul onayı ile başlanmıştır.

HASTALARIN TEDAVİSİ

Tüm hastalar primer over kanseri nedeniyle FIGO önerilerine uygun olarak evreleme cerrahisi ve uygun vakalarda da sitoredüktif cerrahiye tabii tutuldu. Midline insizyonu takiben asit mayinden sitolojik örnekler alındı. Asiti olmayan hastalarda tüm batın yıkama sıvısı sitolojik değerlendirme için örneklendi. Tüm peritoneal yüzeyler inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirilerek şüpheli noktalardan biopsiler alındı. Müteakiben tüm hastalara infra-gastik (total) omentektomi yapıldı. Antegrad ya da operatif bulgulara göre retrograde vasıfta total abdominal histerektomi ve bilateral salphingoopherektomi uygulandı. Her iki pelvik (iliak ve obturator) ve paraaortik bölgelere transperitoneal yolla ulaşılarak aortik lojda renal arter düzeylerine kadar büyük damarlar etrafındaki lenf dokuları eksize edildi (sistemik lenfadenektomi). Daha önce appendektomi yapılmamış tüm olgulara ayrıca rutin appendektomi yapıldı. Optimal sitoredüksiyon \leq 1cm kabul edildi. Post-operatif evreleme, patoloji sonuçlarına ve FIGO önerilerine uygun olarak yapıldı.

VERİ TOPLANMASI

Araştırmaya dâhil edilen tüm hasta verileri geriye dönük olarak aşağıdaki kaynaklar kullanılarak toparlanmıştır.

- Hastane dosyaları
- Özel jinekolojik onkoloji takip formları
- Jinekolojik onkoloji konsey formları
- Hastanemiz laboratuvarları otomasyon sistemi
- Hastanemiz patoloji anabilim dalındaki post-operatif raporlar

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatiksel yöntem olarak verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımına **kolmogorov simirnov** testi ile bakıldı. Parametrik verilerin analizinde **t test** kullanıldı. Parametrik olmayan verilerin analizinde **mann-whitney u test** kullanıldı. Oransal verilerin analizinde **ki-kare test** kullanıldı. Ki- kare test koşulları sağlanamadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Lenf nodu negatif olan hastaların **yaş** ($51,2 \pm 12,1$) ortalaması, lenf nodu pozitif olan ($44,7 \pm 8,3$) hastalardan anlamlı olarak ($p = 0,000 < 0,001$) daha yüksekti. Lenfnodu negatif olan hastaların günlük sigara sayısı ($19,4 \pm 11,7$) ortalaması lenf nodu pozitif olan ($11,3 \pm 3,5$) hastalardan anlamlı olarak ($p = 0,000 < 0,001$) daha yüksekti. Lenf nodu pozitif olan hastalarda belirgin yakınma (%100) oranı lenf nodu negatif olan hastalardan (%88,4) anlamlı ($p = 0,043 < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 13). Soygeçmişte özellik, öz geçmişte özellik varlığı, sigara kullanımı, ve sigara tüketim süreleri lenf nodu pozitif ve negatif olan hastalarda anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir (Tablo 13).

Tablo13:Lenf nodu pozitifliği ile yaş,aile öyküsü.özgeçmiş,yakınma,sigara arasındaki ilişki

		Lenfnodu					
		Negatif		Pozitif			
Yaş	(Ort.±s.s.)	51,2 ± 12,1	44,7 ± 8,3			0,000	
Aile Öyküsü	Yok	(n / %)	126 91,3%	28 87,5%			0,507
	Var	(n / %)	12 8,7%	4 12,5%			
Öz Geçmiş	Yok	(n / %)	109 79,0%	26 81,3%			0,775
	Var	(n / %)	29 21,0%	6 18,8%			
Yakınma	Yok	(n / %)	16 11,6%	0 0,0%			0,043
	Var	(n / %)	122 88,4%	32 100,0%			
Sigara Kullanımı	Yok	(n / %)	107 77,5%	24 75,0%			0,759
	Var	(n / %)	31 22,5%	8 25,0%			
Günlük Sigara Sayı	(Ort.±s.s.)	19,4 ± 11,7	11,3 ± 3,5			0,037	
Sigara Tükerim (yıl)	(Ort.±s.s.)	18,0 ± 8,4	18,1 ± 7,5			0,962	

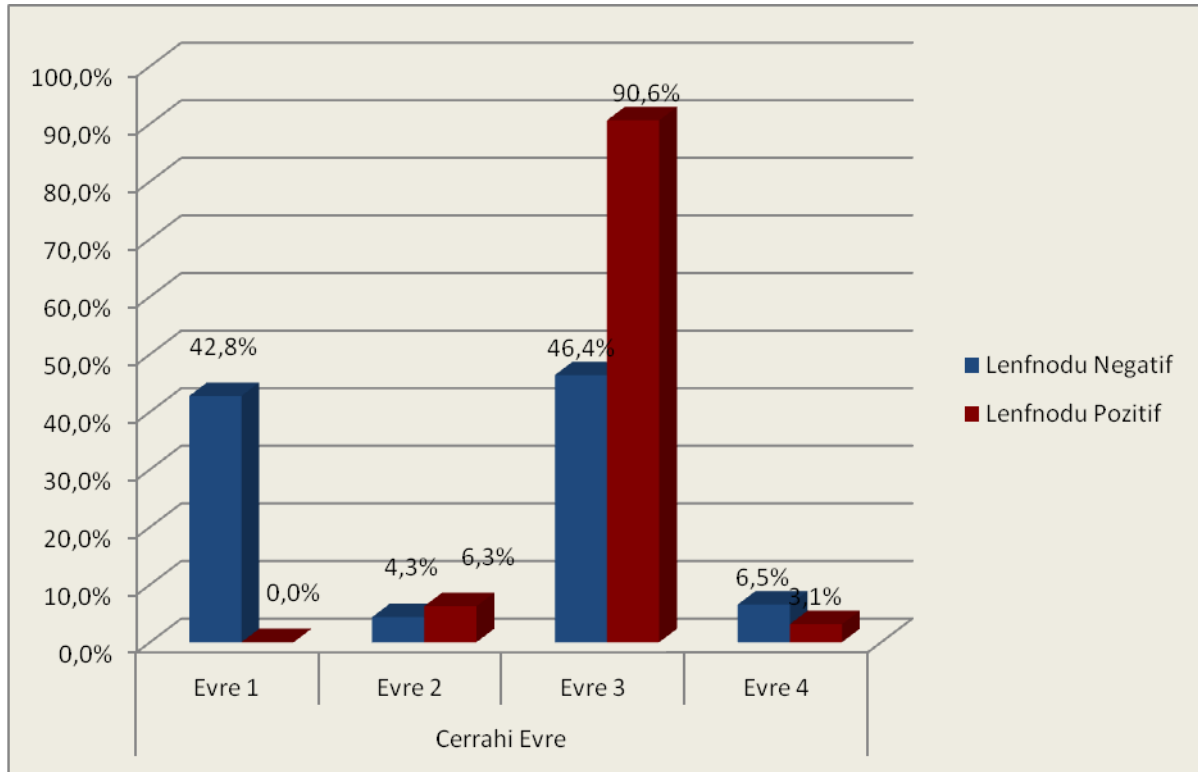
Ki-kare test (Fischer) / Mann-Whitney u / t test % 95 güven aralığı

Lenf nodu negatif ve pozitif olan hastaların gradeleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Lenf nodu pozitif olan hastalarda evreler lenf nodu negatif olan hastalardan ($p=0,000 < 0,001$) anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo 14)

Tablo14: Lenf nodu pozitifliği ile grade ve cerrahi evre arasındaki ilişki

		Lenfnodu					
		Negatif		Pozitif			
Grade	İyi	(n / %)	38 27,5%	3 9,4%			0,057
	Orta	(n / %)	55 39,9%	13 40,6%			
	Kötü	(n / %)	45 32,6%	16 50,0%			
Cerrahi Evre	Evre 1	(n / %)	59 42,8%	0 0,0%			0,000
	Evre 2	(n / %)	6 4,3%	2 6,3%			
	Evre 3	(n / %)	64 46,4%	29 90,6%			
	Evre 4	(n / %)	9 6,5%	1 3,1%			

Ki-kare test % 95 güven aralığı



Şekil 1: Lenf nodu pozitifliği ile grade ve cerrahi evre arasındaki ilişki

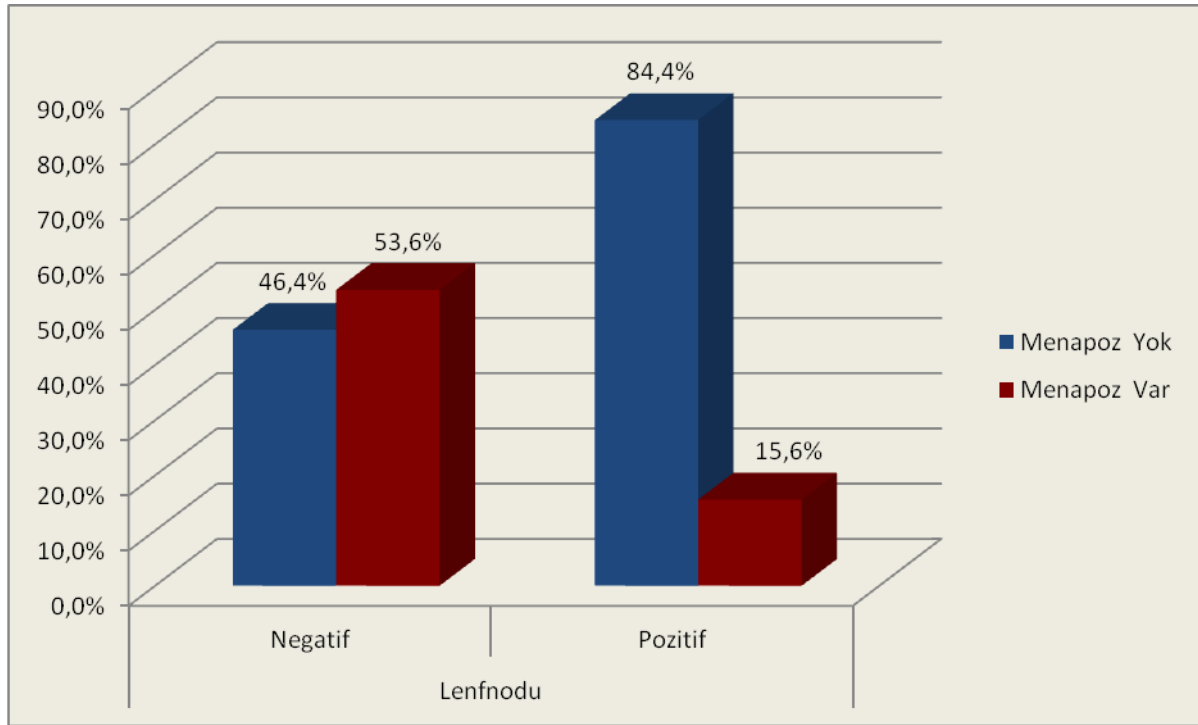
Gravide varlığı, gravide sayısı, parite varlığı, parite sayısı, menapoz süresi, infertilite tedavisi alıp almadığı lenf nodu pozitif ve negatif olan hastalarda anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Lenf nodu pozitif olan hastalarda menapoz girme (%15,6) oranı lenf nodu negatif olan hastalardan (%53,6) anlamlı ($p=0,000 < 0,001$) olarak daha düşüktü (Tablo 15).

Tablo15: Lenf nodu pozitifliği ile gravide, parite, menapoz varlığı ve süresi ve infertilite tedavisi

		(n / %)	Lenfnodu				
			Negatif	Pozitif			
Gravide	Yok	(n / %)	18	13,0%	4	12,5%	0,934
	Var	(n / %)	120	87,0%	28	87,5%	
Gravide Sayısı		(Ort.±s.s.)	3,7 ± 2,9		3,4 ± 2,2		0,894
Parite	Yok	(n / %)	4	3,3%	0	0,0%	1
	Var	(n / %)	116	96,7%	28	100,0%	
Parite Sayısı		(Ort.±s.s.)	2,9 ± 2,5		2,6 ± 1,7		0,710
Menapoz	Yok	(n / %)	64	46,4%	27	84,4%	0,000
	Var	(n / %)	74	53,6%	5	15,6%	
Menapoz Süresi		(Ort.±s.s.)	47,3 ± 4,5		50,6 ± 4,7		0,121
İnfertilite Tedavisi	Almadı	(n / %)	134	97,1%	31	96,9%	1
	Aldı	(n / %)	4	2,9%	1	3,1%	

Ki-kare test (Fischer) / Mann-Whitney u / t test % 95 güven aralığı



Şekil 2:Menopoz ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki

CA19.9, CEA düzeyi, kist çapı, asit varlığı, kapsül inv, batın sıvısı, omentum, residüel tm, İntaop ve post-op komplikasyon oranları pelvik lenf nodu pozitif ve negatif olan hastalarda anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 16).

Lenf nodu negatif (469 ± 954) olan hastaların CA125 değeri, lenf nodu pozitif (1307 ± 2937) olan hastalardan anlamlı ($p=0,004 < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 17). Lenf nodu pozitif olan hastalarda bilateral olma (%71,9) oranı, lenf nodu negatif olan hastalardan (%42,3) anlamlı ($p=0,003 < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 16).

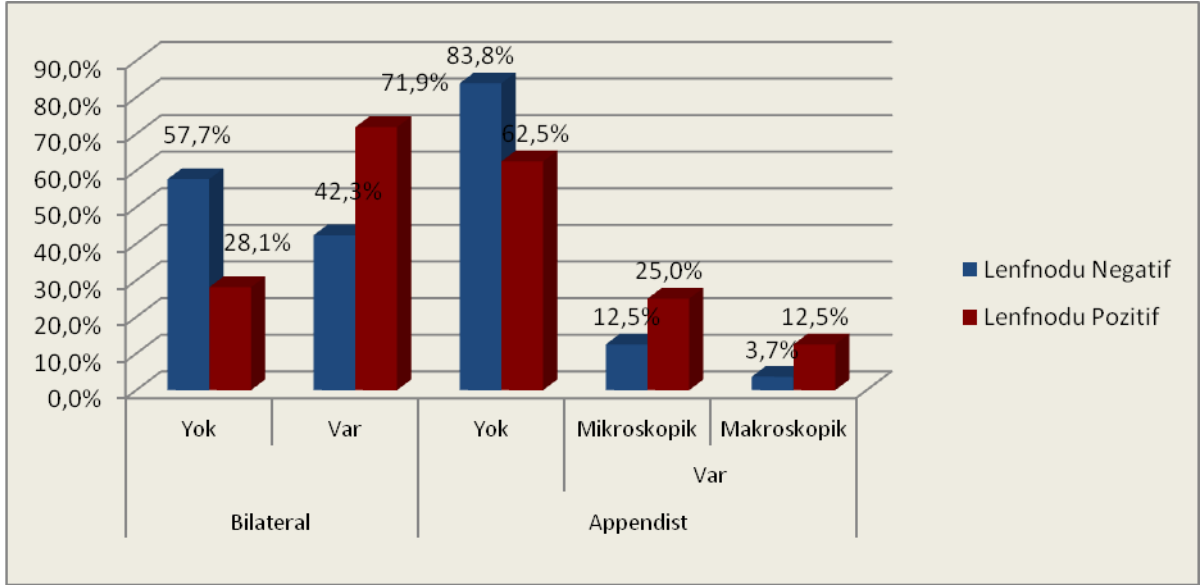
Lenf nodu pozitif olan hastalarda omentum tutulumu (%67,7) oranı lenfnodu negatif olan hastalardan (%45,6) anlamlı ($p=0,026 < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 16).

Lenfnodu pozitif olan hastalarda apendiks tutulumu (%62,5) oranı, lenf nodu negatif olan hastalardan (%83,3) anlamlı ($p=0,007 < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 16).

Tablo16:Lenf nodu pozitifliği tümör marker,asit,apendiks tutulumu,omentum tutulumu intaroperatif komplikasyon varlığı ve residüel tümör arasındaki ilişki

				Lenfnodu				
				Negatif		Pozitif		
CA125		(Ort.±s.s.)	469,2 ± 954,2	1307,7 ± 2937,8			0,004	
CA19.9		(Ort.±s.s.)	102,4 ± 327,5	205,8 ± 362,6			0,758	
CEA		(Ort.±s.s.)	13,3 ± 45,7	36,4 ± 111,6			0,661	
Kist Çapı		(Ort.±s.s.)	117,2 ± 60,1	97,4 ± 40,8			0,115	
Asit	Yok	(n / %)	58 55,8%	12 50,0%			0,609	
	Var	(n / %)	46 44,2%	12 50,0%				
Bilateral	Yok	(n / %)	79 57,7%	9 28,1%			0,003	
	Var	(n / %)	58 42,3%	23 71,9%				
Kapsül İnv.	Yok	(n / %)	54 40,3%	9 28,1%			0,202	
	Var	(n / %)	80 59,7%	23 71,9%				
Batın Sıvısı	Yok	(n / %)	50 37,0%	7 21,9%			0,104	
	Var	(n / %)	85 63,0%	25 78,1%				
Omentum	Yok	(n / %)	74 54,4%	10 32,3%			0,026	
	Var	(n / %)	62 45,6%	21 67,7%				
Appendist	Yok	(n / %)	114 83,8%	20 62,5%			0,007	
	Var							
Residüel TM	Mikroskopik	(n / %)	17 12,5%	8 25,0%			0,063	
	Makroskopik	(n / %)	5 3,7%	4 12,5%				
	Komplet	(n / %)	69 50,0%	9 28,1%				
İntaop Komplikasyon	Optimal	(n / %)	19 13,8%	8 25,0%			0,096	
	Suboptimal	(n / %)	50 36,2%	15 46,9%				
Postop Komplikasyon	Yok	(n / %)	126 91,3%	26 81,3%			0,128	
	Var	(n / %)	12 8,7%	6 18,8%				
	Yok	(n / %)	121 87,7%	31 96,9%				
	Var	(n / %)	17 12,3%	1 3,1%				

Ki-kare test (Fischer) / Mann-Whitney u / t test % 95 güven aralığı



Şekil 3: Lenf nodu tutulumu ile apendiks tutulumu ve bilateralite arasındaki ilişki

Tablo17: Tümör histolojileri ile lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişki

		Pelvik			
		Negatif		Pozitif	
Histoloji	Seröz (n / %)	64	44,1%	14	56,0%
	Müsinöz (n / %)	47	32,4%	7	28,0%
	Clear (n / %)	8	5,5%	1	4,0%
	Endometroid (n / %)	18	12,4%	2	8,0%
	Diğer (n / %)	8	5,5%	1	4,0%
		Paraaortik			
		Negatif		Pozitif	
Histoloji	Seröz (n / %)	70	44,0%	8	72,7%
	Müsinöz (n / %)	52	32,7%	2	18,2%
	Clear (n / %)	9	5,7%	0	0,0%
	Endometroid (n / %)	19	11,9%	1	9,1%
	Diğer (n / %)	9	5,7%	0	0,0%
		Lenfnodu			
		Negatif		Pozitif	
Histoloji	Seröz (n / %)	59	42,8%	19	59,4%
	Müsinöz (n / %)	46	33,3%	8	25,0%
	Clear (n / %)	8	5,8%	1	3,1%
	Endometroid (n / %)	17	12,3%	3	9,4%
	Diğer (n / %)	8	5,8%	1	3,1%

Pelvik lenf nodu negatif olan hastaların yaş ($50,6 \pm 12,2$) ortalaması pelvik lenf nodu pozitif olan ($46,3 \pm 7,0$) hastalardan anlamlı olarak ($p = 0,016 < 0,05$) daha yüksekti. Aile öyküsü, öz geçmişi,

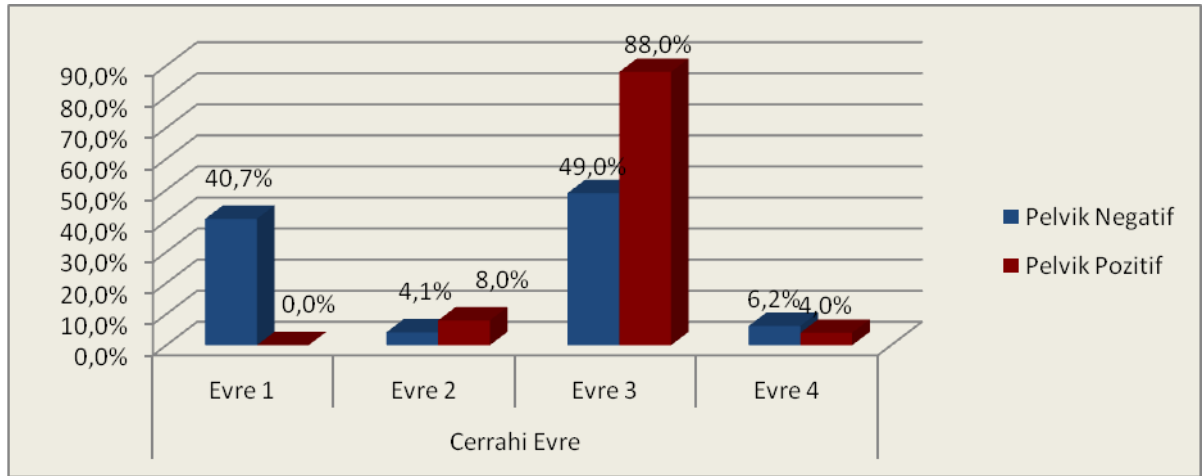
yakınma, sigara kullanımı, günlük sigara sayısı ve sigara tüketim süreleri pelvik lenf nodu pozitif ve negatif olan hastalarda anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. (Tablo 18)

Pelvik lenf nodu negatif ve pozitif olan hastaların gradeleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemektedir. Pelvik lenf nodu pozitif olan hastalarda evreler pelvik lenf nodu negatif olan hastalardan ($p=0,000 < 0,001$) anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo 19)

Tablo19: Pelvik lenf nodu pozitifliği grade ve evre arasındaki ilişki

		(n / %)	Pelvik		p
			Negatif	Pozitif	
Grade	İyi	(n / %)	39	26,9%	0,107
	Orta	(n / %)	57	39,3%	
	Kötü	(n / %)	49	33,8%	
Cerrahi Evre	Evre 1	(n / %)	59	40,7%	0,000
	Evre 2	(n / %)	6	4,1%	
	Evre 3	(n / %)	71	49,0%	
	Evre 4	(n / %)	9	6,2%	

Ki-kare test % 95 güven aralığı



Şekil 3: Pelvik lenf nodu pozitifliği ile evre arasındaki ilişki

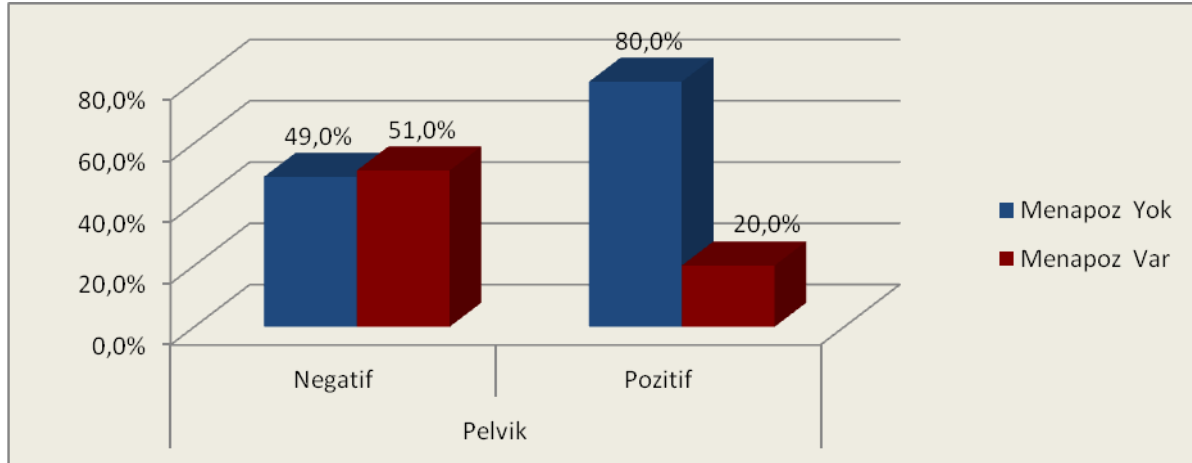
Gravide varlığı, gravide sayısı, parite varlığı, parite sayısı, menapoz süresi, infertilite tedavisi alıp almadığı pelvik lenf nodu pozitif ve negatif olan hastalarda anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

Pelvik lenf nodu pozitif olan hastalarda menapoza girme (%20) oranı pelvik negatif olan hastalardan (%51) anlamlı ($p=0,004 < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 20)

Tablo20: Pelvik lenf nodu pozitifliği ile gravide,parite,menopoz varlığı ve süresi ve infertilite tedavisi arasındaki ilişki

		(n / %)	Pelvik		p
			Negatif	Pozitif	
Gravide	Yok	(n / %)	19	13,1%	0,879
	Var	(n / %)	126	86,9%	
Gravide Sayısı		(Ort.±s.s.)	3,6 ± 2,8	3,6 ± 2,4	0,833
Parite	Yok	(n / %)	4	3,2%	1
	Var	(n / %)	122	96,8%	
Parite Sayısı		(Ort.±s.s.)	2,9 ± 2,4	2,8 ± 1,8	0,652
Menopoz	Yok	(n / %)	71	49,0%	0,004
	Var	(n / %)	74	51,0%	
Menopoz Süresi		(Ort.±s.s.)	47,3 ± 4,5	50,6 ± 4,7	0,121
İnfertilite Tedavisi	Almadı	(n / %)	141	97,2%	0,553
	Aldı	(n / %)	4	2,8%	

Ki-kare test (Fischer) / Mann-Whitney u / t test % 95 güven aralığı



Şekil 4: Pelvik lenf nodu tutulumu ile menopoz durumu arasındaki ilişki

CA19.9, CEA düzeyi, kist çapı, asit varlığı, kapsül invazyon varlığı, batın sıvısı, omentum, residüel tm, İntraop ve post-op komplikasyon oranları pelvik lenf nodu pozitif ve negatif olan hastalarda anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 21) Pelvik lenf nodu negatif (485 ± 947) olan hastaların CA125 değeri pelvik lenf nodu pozitif (1399 ± 3231) olan hastalardan anlamlı ($p=0,028 < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 21)

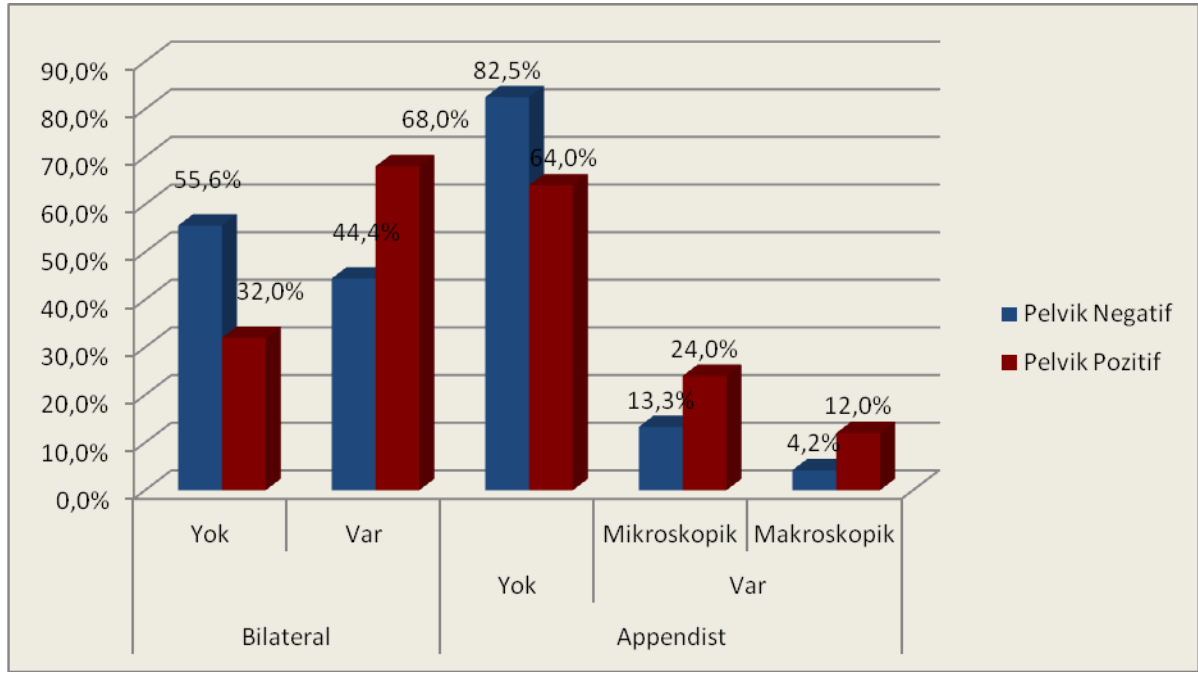
Pelvik lenf nodu pozitif olan hastalarda bilateral olma (%68) oranı pelvik lenf nodu negatif olan hastalardan (%44,4) anlamlı ($p=0,030 < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 21) Pelvik lenf nodu

pozitif olan hastalarda apendiks tutulumu (%64,0) oranı pelvik lenf nodu negatif olan hastalardan (%82,5) anlamlı ($p=0,030 < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 21)

Tablo21: Pelvik lenf nodu pozitifliği tümör marker,asit,apendiks tutulumu,omentum tutulumu intaroperatif komplikasyon varlığı ve residüel tümör arasındaki ilişki

			Pelvik		p	
			Negatif	Pozitif		
CA125		(Ort.±s.s.)	485,5 ± 947,8	1399,4 ± 3231,9	0,028	
CA19.9		(Ort.±s.s.)	108,5 ± 333,5	193,2 ± 341,3	0,576	
CEA		(Ort.±s.s.)	12,9 ± 44,6	44,0 ± 124,4	0,590	
Kist Çapı		(Ort.±s.s.)	116,9 ± 58,7	93,2 ± 45,1	0,088	
Asit	Yok	(n / %)	59 54,1%	11 57,9%	0,761	
	Var	(n / %)	50 45,9%	8 42,1%		
Bilateral	Yok	(n / %)	80 55,6%	8 32,0%	0,030	
	Var	(n / %)	64 44,4%	17 68,0%		
Kapsül İnv.	Yok	(n / %)	55 39,0%	8 32,0%	0,506	
	Var	(n / %)	86 61,0%	17 68,0%		
Batin Sıvısı	Yok	(n / %)	51 35,9%	6 24,0%	0,247	
	Var	(n / %)	91 64,1%	19 76,0%		
Omentum	Yok	(n / %)	75 52,4%	9 37,5%	0,175	
	Var	(n / %)	68 47,6%	15 62,5%		
Appendist	Yok	(n / %)	118 82,5%	16 64,0%	0,033	
	Var	Mikroskopik	(n / %)	19 13,3%		6 24,0%
		Makroskopik	(n / %)	6 4,2%		3 12,0%
Residüel TM	Komplet	(n / %)	71 49,0%	7 28,0%	0,082	
	Optimal	(n / %)	20 13,8%	7 28,0%		
	Suboptimal	(n / %)	54 37,2%	11 44,0%		
İntaop Komplikasyon	Yok	(n / %)	130 89,7%	22 88,0%	0,804	
	Var	(n / %)	15 10,3%	3 12,0%		
Postop Komplikasyon	Yok	(n / %)	128 88,3%	24 96,0%	0,246	
	Var	(n / %)	17 11,7%	1 4,0%		

Ki-kare test (Fischer) / Mann-Whitney u / t test % 95 güven aralığı



Şekil 5: Pelvik lenf nodu pozitifliği ile apendiks tutulumu ve bilateralite arasındaki ilişki

Paraaortik lenf nodu negatif olan hastaların yaş ($50,7 \pm 11,6$) ortalaması paraaortik lenf nodu pozitif olan ($40,5 \pm 8,4$) hastalardan anlamlı olarak ($p = 0,005 < 0,05$) daha yüksekti. Aile öyküsü, öz geçmiş, yakınma, sigara kullanımı, günlük sigara sayısı ve sigara tüketim süreleri paraaortik lenf nodu pozitif ve negatif olan hastalarda anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. (Tablo 22)

Tablo22: Paraaortik lenf nodu pozitifliği arasındaki yaş, aile öyküsü, öz geçmiş, yakınma, sigara arasındaki ilişki

			Paraaortik		
			Negatif	Pozitif	
Yaş		(Ort.±s.s.)	50,7 ± 11,6	40,5 ± 8,4	0,005
Aile Öyküsü	Yok	(n / %)	143 89,9%	11 100,0%	0,602
	Var	(n / %)	16 10,1%	0 0,0%	
Öz Geçmiş	Yok	(n / %)	126 79,2%	9 81,8%	0,838
	Var	(n / %)	33 20,8%	2 18,2%	
Yakınma	Yok	(n / %)	16 10,1%	0 0,0%	0,602
	Var	(n / %)	143 89,9%	11 100,0%	
Sigara Kullanımı	Yok	(n / %)	124 78,0%	7 63,6%	0,274
	Var	(n / %)	35 22,0%	4 36,4%	
Günlük Sigara Sayı		(Ort.±s.s.)	18,3 ± 11,4	12,5 ± 5,0	0,333
Sigara Tüketim (yıl)		(Ort.±s.s.)	18,2 ± 7,9	16,3 ± 11,1	0,655

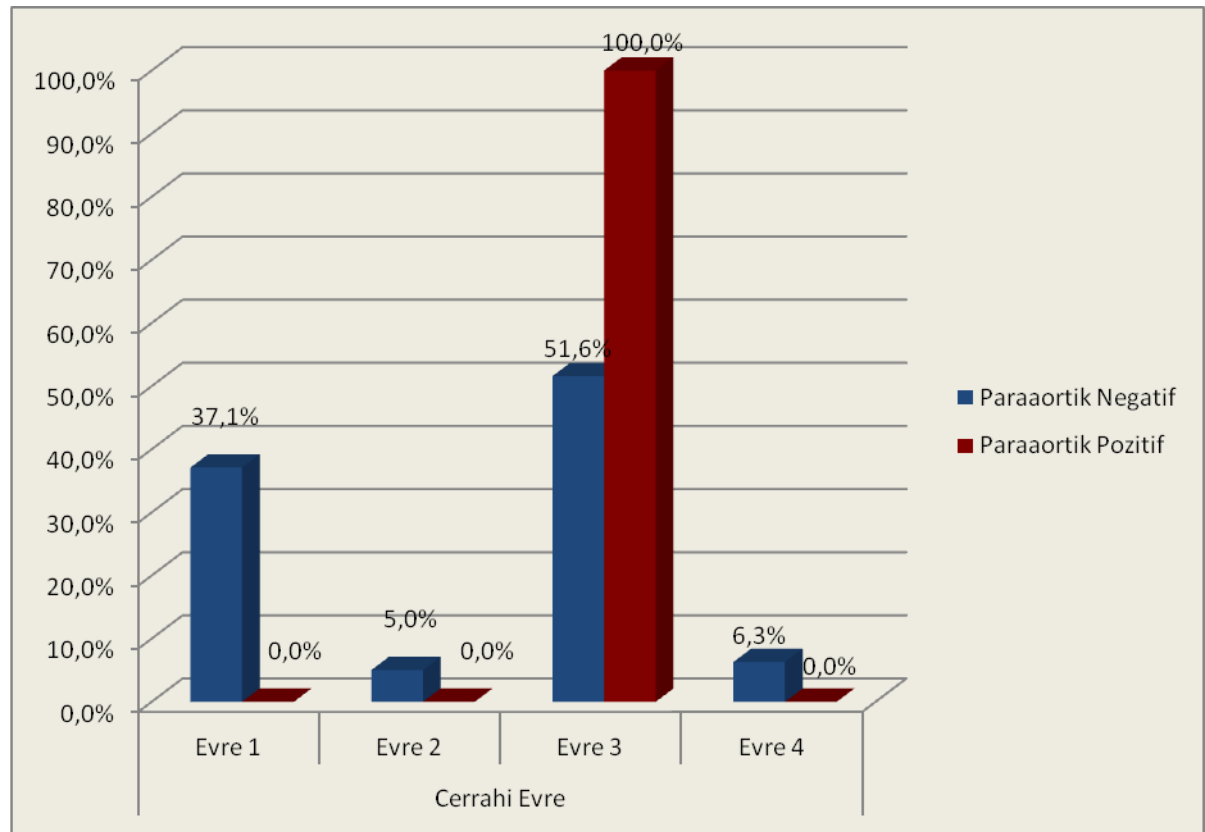
Ki-kare test (Fischer) / Mann-Whitney u / t test % 95 güven aralığı

Paraaortik lenf nodu negatif ve pozitif olan hastaların gradeleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemektedir. Paraaortik lenf nodu pozitif olan hastalarda evreler paraaortik lenf nodu negatif olan hastalardan ($p=0,000 < 0,001$) anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo 23)

Tablo23: Paraaortik lenf nodu tutulumu ile grade ve evre arası ilişki

		(n / %)	Paraaortik					
			Negatif	Pozitif				
Grade	İyi	(n / %)	39	24,5%	2	18,2%	0,775	
	Orta	(n / %)	64	40,3%	4	36,4%		
	Kötü	(n / %)	56	35,2%	5	45,5%		
Cerrahi Evre	Evre 1	(n / %)	59	37,1%	0	0,0%	0,012	
	Evre 2	(n / %)	8	5,0%	0	0,0%		
	Evre 2-3-4	Evre 3	(n / %)	82	51,6%	11		100,0%
	Evre 4	(n / %)	10	6,3%	0	0,0%		

Ki-kare test % 95 güven aralığı



Şekil 6: Paraortik lenf nodu tutulumu ile evre arasındaki ilişki

Gravide varlığı, gravide sayısı, parite varlığı, parite sayısı, menapoz süresi, infertilite tedavisi alıp almadığı paraaortik lenf nodu pozitif ve negatif olan hastalarda anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 24).

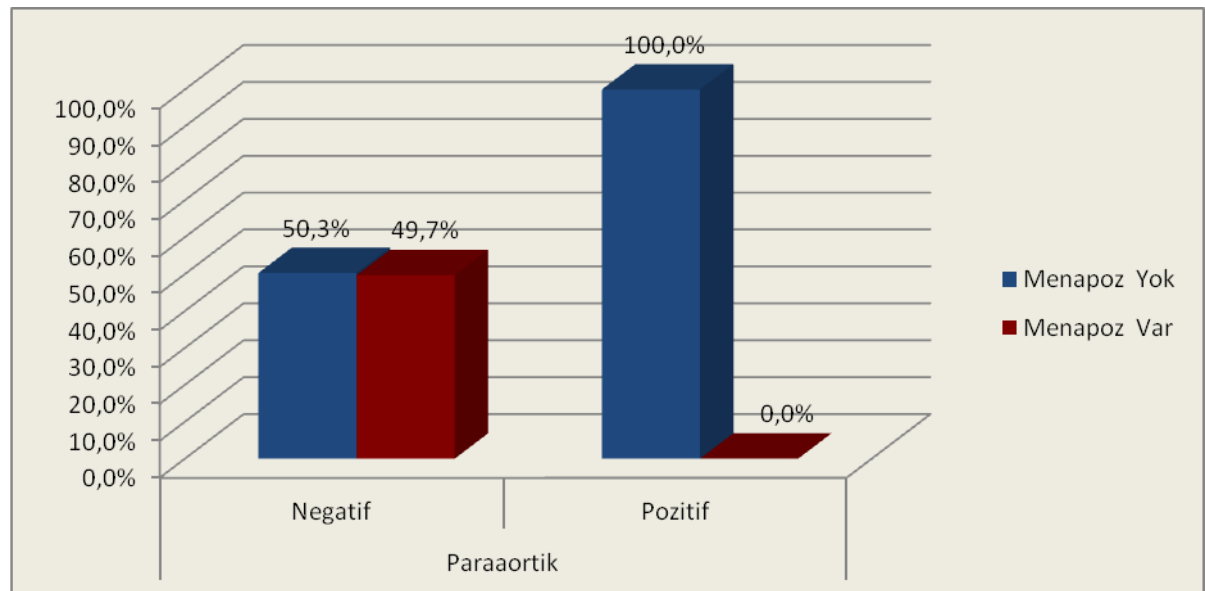
Paraaortik lenf nodu pozitif olan hastalarda menapoza girme (% 0) oranı paraaortik lenf nodu negatif olan hastalardan (%49,7) anlamlı ($p=0,001 < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 24).

Paraaortik lenf nodu negatif olan hastaların parite sayısı ($2,9 \pm 2,4$) ortalaması paraaortik lenf nodu pozitif olan ($1,6 \pm 0,8$) hastalardan anlamlı olarak ($p= 0,036 < 0,05$) daha düşüktü (Tablo 24).

Tablo24: Paraaortik lenf nodu pozitifliği ile gravide, parite,menopoz varlığı ve süresi ve infertilite tedavisi arasındaki ilişki

		(n / %)	Paraaortik				
			Negatif	Pozitif			
Gravide	Yok	(n / %)	20	12,6%	2	18,2%	0,697
	Var	(n / %)	139	87,4%	9	81,8%	
Gravide Sayısı		(Ort.±s.s.)	3,7 ± 2,8		2,4 ± 1,4		0,136
Parite	Yok	(n / %)	4	2,9%	0	0,0%	1
	Var	(n / %)	135	97,1%	9	100,0%	
Parite Sayısı		(Ort.±s.s.)	2,9 ± 2,4		1,6 ± ,8		0,036
Menopoz	Yok	(n / %)	80	50,3%	11	100,0%	0,001
	Var	(n / %)	79	49,7%	0	0,0%	
Menopoz Süresi		(Ort.±s.s.)	47,5 ± 4,5		±		-
İnfertilite Tedavisi	Almadı	(n / %)	154	96,9%	11	100,0%	1
	Aldı	(n / %)	5	3,1%	0	0,0%	

Ki-kare test (Fischer) / Mann-Whitney u / t test % 95 güven aralığı



Şekil 7:Paraaortik lenf nodu tutulumu ile menopoz varlığı arasındaki ilişki

CA125, CA19.9, CEA düzeyleri, kist çapı, asit varlığı, kapsül inv, batın sıvısı pozitifliği, omentum tutulumu, residüel tm, post-op komplikasyon oranları paraaortik lenf nodu pozitif ve negatif olan hastalarda anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 25).

Paraaortik lenf nodu pozitif olan hastalarda bilateral olma (%81,8) oranı paraaortik lenf nodu negatif olan hastalardan (%45,6) anlamlı ($p=0,020 < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 25).

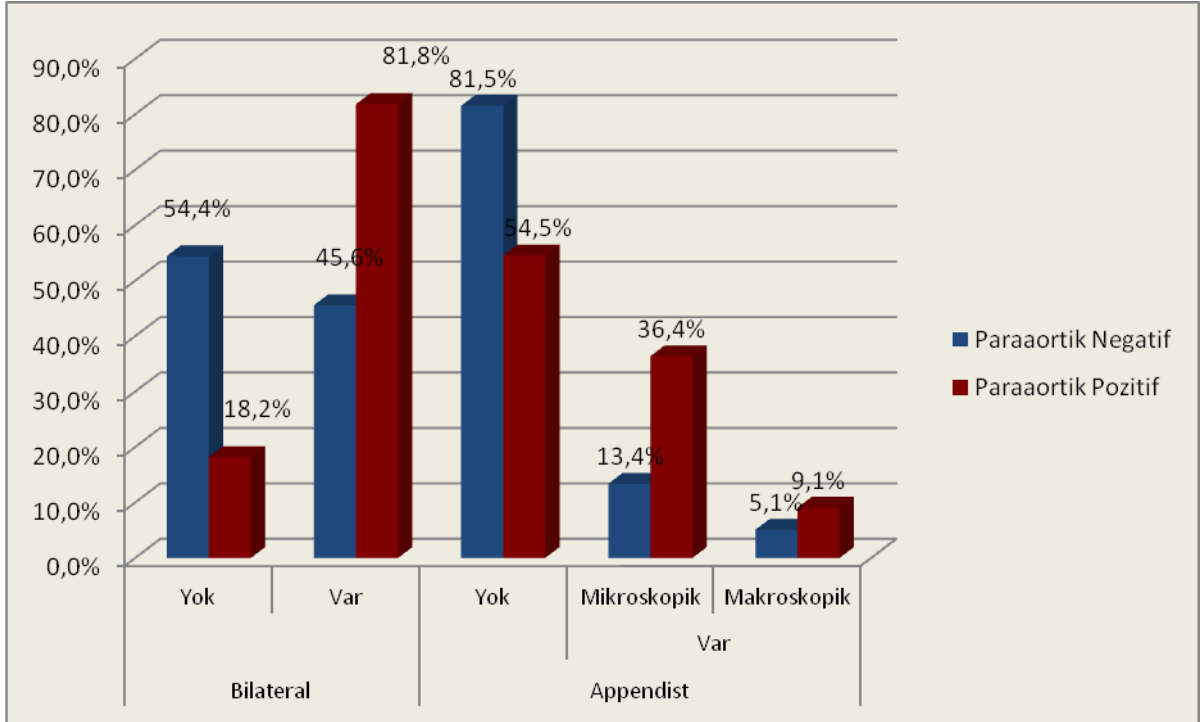
Paraaortik lenf nodu pozitif olan hastalarda apendiks tutulumu (%54,5) oranı paraaortik lenf nodu negatif olan hastalardan (%81,5) anlamlı ($p=0,031 < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 25).

Paraaortik lenf nodu pozitif olan hastalarda intraop komplikasyon (%36,4) oranı paraaortik lenf nodu negatif olan hastalardan (%8,8) anlamlı ($p=0,018 < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 25).

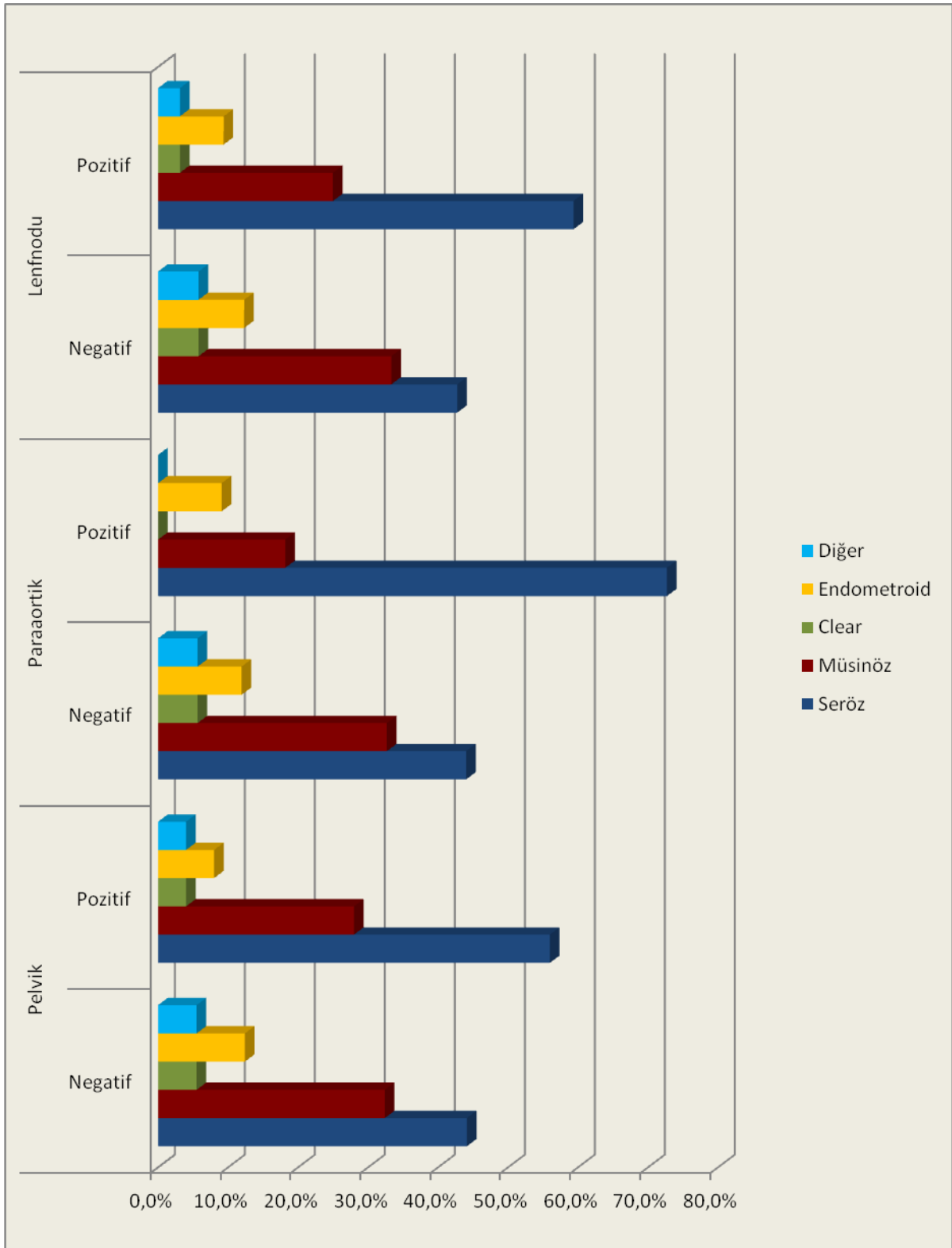
Tablo25: : Pelvik lenf nodu pozitifliği tümör marker,asit,apendiks tutulumu,omentum tutulumu intaroperatif komplikasyon varlığı ve residüel tümör arasındaki ilişki

		Paraaortik					
		Negatif		Pozitif			
CA125		(Ort.±s.s.)	626,9 ± 1585,1	584,9 ± 693,5		0,425	
CA19.9		(Ort.±s.s.)	116,1 ± 330,8	207,9 ± 442,8		0,656	
CEA		(Ort.±s.s.)	19,1 ± 67,5	5,1 ± 6,1		0,865	
Kist Çapı		(Ort.±s.s.)	114,1 ± 58,8	102,8 ± 22,1		0,59	
Asit	Yok	(n / %)	68	56,2%	2	28,6%	0,153
	Var	(n / %)	53	43,8%	5	71,4%	
Bilateral	Yok	(n / %)	86	54,4%	2	18,2%	0,020
	Var	(n / %)	72	45,6%	9	81,8%	
Kapsül İnv.	Yok	(n / %)	61	39,4%	2	18,2%	0,162
	Var	(n / %)	94	60,6%	9	81,8%	
Batın Sıvısı	Yok	(n / %)	56	35,9%	1	9,1%	0,07
	Var	(n / %)	100	64,1%	10	90,9%	
Omentum	Yok	(n / %)	81	51,9%	3	27,3%	0,114
	Var	(n / %)	75	48,1%	8	72,7%	
Appendist	Yok	(n / %)	128	81,5%	6	54,5%	0,031
	Var	Mikroskopik (n / %)	21	13,4%	4	36,4%	
		Makroskopik (n / %)	8	5,1%	1	9,1%	
Residüel TM	Komplet (n / %)	76	47,8%	2	18,2%	0,154	
	Optimal (n / %)	24	15,1%	3	27,3%		
	Suboptimal (n / %)	59	37,1%	6	54,5%		
İntaop Komplikasyon	Yok	(n / %)	145	91,2%	7	63,6%	0,018
	Var	(n / %)	14	8,8%	4	36,4%	
Postop Komplikasyon	Yok	(n / %)	141	88,7%	11	100,0%	0,609
	Var	(n / %)	18	11,3%	0	0,0%	

Ki-kare test (Fischer) / Mann-Whitney u / t test % 95 güven aralığı



Şekil 8:Paraotik lenf nodu tutulumu ile appendiks tutulumu ve bilateralite arasındaki ilişki



Şekil 9: Tumor histolojileri ile lenf nodu, pelvik, paraaortik lenf nodu arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Over kanserleri jinekolojik kanserler içinde en yüksek mortaliteye sahip olmaları ve başlangıç Semptomları sıklıkla nonspesifik olması nedeniyle hastaların yaklaşık %60'ında pelvik ve abdominal kaviteye yayılım gözlenip ileri evrede yakalanması nedeniyle ayrı bir önem taşırlar (142). Over kanserleri daha çok perimenopozal ve postmenopozal dönemde görülmekte olup insidansının pik yaptığı dönemin 60'lı yaşlar olduğu vurgulanmıştır(104). Kliniğimizde opere edilen vakalarda ortalama yaş lenf nodu negatif grupta 51,2 yıl, lenf nodu pozitif grupta ise 44,7 yıl idi.

Merino MJ ve ark yaptığı bir çalışmada ise over kanserli olguların yaklaşık %85'inin 50 yaş ve üzerinde olduğu vurgulanmıştır(141).

Scholz HS ve ark yaptıkları Evre IV over kanserlerinin geriye dönük değerlendirildiği bir çalışmada ise ortalama yaş 59,9 (37-76) yıl olarak bulunmuştur(143).

Panici PB ve ark çalışmada hastaların sistemik lenfadenektomisini tartışan yaş ortalamaları bizim çalışmamıza yakın olarak 53 ve 56 olarak bulunmuştur(74).

Sonuç olarak kliniğimizde opere edilen hastaların yaş bakımından demografik özellikleri diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur ancak lenf nodu tutulumu pozitif olan vakaların en sık raslandığı yaş grubunun, Literatürde bildirilen altıncı dekattaki yaş grubundan daha düşük olması gelişmiş batı ülkeleri ile gelişmekte olan ilgili yaş grubunun nüfus içindeki oransal farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Over kanserinin etiyolojisi net olmamakla birlikte hormonal ve reproduktif faktörlerin de önemli olduğu vurgulanmıştır(144). Çalışmamızda hastalar doğum sayılarına göre gruplandığında hiç doğum yapmamış olgulara lenf nodu negatif grupta %13, pozitif grupta ise %12,5 oranında rastlanmıştır. Bir ve daha fazla gravide varlığı her iki grupta da %87,5 idi. Ortalama gravide sayısı lenf nodu negatif ve pozitif grup arasında anlamlı bir fark göstermedi ve 3,7 ve 3,2 olarak bulundu. Literatürde Parite ile over kanserleri arasındaki ilişki incelendiğinde artan Parite ile azalan over kanseri riski dikkati çekmektedir(145).

Gebelik, laktasyon ve oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi *Fathalla'nın*(26) kesintisiz ovulasyonun over yüzeyindeki hasar ve tamir mekanizmasının fizyolojik süreç içinde meydana gelebilecek mutasyonların daha yüksek oranda over kanserine zemin hazırlayabileceği teorisi ile açıklanabilir. Ayrıca gebelik sırasında artan progesteron seviyelerinin, apoptozisin, indüksiyon ve over epitelindeki değişici epitelin klirensini artırdığı hipotezi de savunulmuştur(146,147). Bizim çalışmamızda artan Parite ile over kanseri yaş dağılımında azalma gözlenmemiştir, ancak bu verilerin her ülkenin kendi nüfus verileri, doğurganlık özellikleri ve yeni over kanserli vaka

sayıları karşılaştırılarak değerlendirilme zorunluluğu vardır. Zira gelişmekte olan ülkelerdeki sahip olunan daha fazla çocuk sayısı nedeniyle tespit edilen vakaların da fazla sayıda doğum yapmış olmaları şaşırtıcı değildir.

Semptomlar değerlendirildiğinde, hastaların lenf nodu pozitif grupta %100'ünün bir şikâyet üzerine doktora başvurduğu, lenf nodu negatif grupta ise bu oranın %88 olduğu izlendi. Hastalardan sadece lenf nodu negatif grupta rutin kontrollerinde over kanseri saptandığı görülmüştür.

Vine ve ark.(148) çalışmalarında %12 hastada rutin kontrollerinde over kanseri saptadıklarını vurgulamış, kalan vakaların ise bir şikâyet üzerine doktora başvurduklarını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların şikâyetleri arasında karın şişliği %59,1 ile birinci sırayı almış, bunu %20,8 ile karın ağrısı izlemiştir. Vaginal kanama %8,7 kasık ağrısı ise %8,7 oranında saptanmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde **Olson SH ve ark**(149) karında dolgunluk, şişlik ve basınç hissini birinci şikâyet olarak(%71) vurgulamış, ikinci sık şikâyetin ise karın ağrısı olarak gözlemlendiğini(%52) belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki hasta sayısı sınırlı olup benzer yaş grubundaki sağlıklı bireylerle karşılaştırması bulunmamasına rağmen en sık rastlanan karın şişliği ve karın ağrısı şikâyetleri %79,9 oranında gözlenmiş olup, bunlar sıklıkla nonspesifik olarak değerlendirilmiştir. Öte yandan şikâyeti olmadan, rutin kontrollerinde saptanan vakaların azlığı, toplum genelinde şikâyeti olmadan doktora başvurmama alışkanlığı ile açıklanabilir.

Hastaların histopatolojilerine göre dağılımı incelendiğinde çalışmamızda epitelial tümörler içinde en sık seröz over kanserine rastlanırken bu kanserlerin oranı lenf nodu negatif grupta %44, pozitif grupta ise %56 idi. İkinci sırayı endometriod tip %18,2, üçüncü sırayı ise müsinöz tip over kanserleri %11,6 almıştır.

Levi F ve ark yaptığı çalışmada seröz epitelial tip over kanserine %41 oranında rastlanırken, endometrioid tip %13, müsinöz tip ise %12 oranında gözlenmiştir(150). Benzer şekilde **Katsube Y ve ark** yaptığı çalışmada da en sık seröz kansere rastlanırken(%40-50), çalışmamızdan farklı olarak müsinöz tip over kanserleri(%7-15) ikinci sırada, endometrioid tip over kanserleri ise (%10-20) ise üçüncü sırada bildirilmiştir(151). Çalışmamızdaki hasta sayısı ve vaka dağılımı göz önüne alındığında sonuçlar Literatür ile uyumludur şeklinde yorumlanabilir.

Hastalar cerrahi evrelerine göre değerlendirildiğinde olgularımızın lenf nodu negatif grupta hastaların %42'si evre I de bulunmaktaydı. Evre II, evre III ve evre IV tespit edilen lenf nodu pozitif olguların oranı %4,4, %46,4 ve %6,5'tur.

Brun JL ve ark. İle Board RE ve ark. Yaptıkları çalışmalarda evre I, II III ve IV hastaları sırasıyla %17-21, %7-10, %49-52 ve %20-24 oranında saptanmışlardır(152,153). Genel olarak olgular değerlendirildiğinde vakalarımız literatürle uyumludur. Literatürde de (%76,5) benzer şekilde

ileri evrelerin(evre 3,49) olguların çoğunluğunu oluşturduğu gözlenmektedir. Bu durum özellikle yukarıda bahsedilen hasta şikâyetlerinin nonspesifik olması ve bu sebeple hastalığın belirti verdiği dönemde, yaygın hale geldiği görüşü ile desteklenmektedir.

Operasyon sonrası geriye kalan maksimum rezidü tümör çapına göre olgular değerlendirildiğinde kliniğimizde opere edilen vakalarda lenf nodu negatif grupta, 1 cm.'nin altında tümör kalan %50 olgu ve lenf nodu pozitif grupta %28 olgu bulundu.1 cm.'nin üzerinde tümörü kalan olgu oranı ise lenf nodu negatif grupta %36, lenf nodu pozitif grupta ise %46 olgu olduğu gözlenmiştir. Literatürde rezidüel tümör çapının önemi vurgulanırken, yapılan operasyonlar değerlendirildiğinde 1 cm'in altında tümörü olan vakalar %67 ile %33 arasında değişmektedir (154,155). Kliniğimizin vakaları da Literatürle uyum göstermektedir. Ayrıca en uygun sitoreduksiyon için bu konuda deneyimli cerrahların gereksinimi de vurgulanmakta olup Literatürdeki hasta dağılım farkları bu şekilde açıklanabilmektedir(156).

Bast ve ark.(157) over kanserli hastalarda ilk defa CA-125'i tanımlamışlar ve o zamandan sonra CA-125'in prognostik değerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın preoperatif CA-125 değerleri değerlendirildiğinde; lenf nodu negatif olan hastaların CA-125 değeri (469±954), lenf nodu pozitif olan hastaların CA-125 değerinden(1307±2937) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,004 < 0,05$). CA-125 değeri ile hastalığın cerrahi evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış ve CA-125 düzeyi artışı ile lenf nodu tutulumunun arttığı tespit edilmiştir ($p<0.04$).

Literatürde de **Saygılı U ve ark** çalışmamızla benzer şekilde hastaların evrelerine göre preoperatif CA-125'leri değerlendirildiğinde CA-125'i yüksek grupta daha yüksek evrelere rastladıklarını vurgulamışlardır(158).

Chi DS ve ark. En uygun cerrahi ile preoperatif CA-125 düzeyleri arasındaki ilişki olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada suboptimal cerrahisi olan 55 vakadan 43'ünde (%78) CA-125 düzeylerinin 500U/ml ve üzerine olduğu tespit edilmiş, spesifitesi %73 olarak bulunmuştur (159). Epitelyal over kanserleri lenfatik yolla pelvik veya para-aortik lenf nodlarına, bazen her ikisine birden yayılabilir(4). Lenf nodu yayılımının artışı ile tümörün evresi yakın ilişkilidir(4). Özellikle evre arttıkça para-aortik lenf nodu tutulumu riski artmaktadır. Ama lenf nodu tutulumu varlığının over kanseri prognozundaki yeri tartışmalıdır(8). Literatürdeki çalışmalarda lenf nodu tutulum riskindeki artışın, sadece tümör evresiyle değil, histolojik tip, grade, batın içi organ metastazlarının varlığı ve tümör belirteçlerinin yüksekliği ile de bağlı olduğu belirtilmektedir. **Bizim çalışmamızda**, evre ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki olması yanında, preoperatif CA-125 yüksekliği ve omentum tutulumu ile lenf nodu tutulumu arasında pozitif ilişki tespit edilmiş,

ancak tümör histolojisi ve grade ile lenf nodu tutulumu arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Kamura T ve ark. Yaptığı çalışmada undiferansiye ve grade 3 tümörlerde para-aortik lenf nodu tutulumundaki artışın diğer histolojik tiplere ve grade 1, 2 tümörlere göre daha yüksek olduğu ifade edilmektedir. Aynı çalışmada, grade 3 tümör, tuba, uterus ve omentuma yayılmışsa, bu özellikleri olmayan tümörlere göre para-aortik lenf nodu tutulumunu **18.48** kat daha fazla yaptığı saptanmıştır(8). **Bizim çalışmamızda**, benzer şekilde omentum tutulumu olan hastaların %67 sinde lenf nodu tutulumu mevcut idi. Biz çalışmamızda evre artışıyla pelvik, paraaortik lenf nodu tutulumunun arttığını, ancak tümör grade'i ve histolojik tipi arasında böyle bir ilişki olmadığını gözlemledik.

Ayhan A. ve ark. 420 epitelyal over kanserini inceledikleri geriye dönük çalışmalarında hastaların %48.3ünde lenfatik yayılım saptamışlardır. Bu oran **bizim çalışmamızda %44,7** dir. **Ayhan A. ve ark çalışmasında** lenfatik yayılım ile evre, histolojik tip (seröz, brenner ve mikst hücreli tümörlerde daha yüksek) ve CA-125'in 500 U/ml'den fazla olması arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada yaş ve grade ile para-aortik lenf nodu tutulumu arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. (sırasıyla; P=0.003 ve P=0.02). Çalışmada evre artışıyla lenf nodu tutulumu riskinde artma olduğu, ama evre IA, grade 1, 2 tümörlerde hiç lenfatik metastaz olmadığı belirtilmiştir(9).

Biz çalışmamızda, Ayhan ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, yaş artışı, histolojik grade ile pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu açısından anlamlı ilişki saptayamadık.

Morice P ve ark. Yaptığı çalışmada, sistematik pelvik ve para-aortik lenfadenektomi yapılan 276 hasta araştırılmış, hastaların evrelere göre lenfatik tutulum oranını Evre I'de %20, evre II'de %40, evre III+IV'te ise %55 lenfatik tutulum olduğu bulunmuştur. **Bizim çalışmamızda** bu oranlar evre 1 de % 0 evre 2 de % 6,3 evre 3 te %90,6'dır. Evre IA grade 1 olan 15 hastada ise lenfatik yayılım olmadığı saptanmıştır. **Bizim çalışmamızda** da Evre IA grade 1 olan 37 hastada hiç lenfatik metastaz saptanmamıştır. **Morice P ve ark.** Yaptıkları çalışmada evre ve grade artışı ile lenfatik yayılım riskinde artma olduğunu vurgulamıştır. Over kanseri evre IA bile olsa lenfadenektominin yapılması gerektiği, eğer tümör evre IA grade 1 veya evre I müsinöz tümör ise lenfadenektominin yapılmayabileceği belirtilmiştir(4).

Literatürde çalışmalarda lenfatik tutulum ile en sık ilişkili histolojik tip, berrak hücreli tümör saptanırken, en az lenfatik tutulum ise müsinöz tümörlerde görülmüştür(4, 10, 11).

Bidzinski M. ve ark. Evre I ve IV arasında 112 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, yaş, tümör grade ve histolojik tipin lenf nodu tutulumu açısından ilişkili olduğu, histolojik tip olarak berrak hücreli ve mikst kanserlerde daha fazla lenf nodu tutulumu olduğu bulunmuştur. Aynı

çalışmada erken evrelerde bile lenf nodu tutulumu olabileceğinden dolayı, hastalarda lenf adenektomi yapılmasının gerekli olduğu belirtilmiştir(12). **Biz de** hastanemizde bütün hastalara evre Ia bile olsa, lenfadenektomi yapıyoruz.

Chen SS ve ark yaptığı çalışmada 61 hastada, lenf nodu tutulumuna evre, tümör grade ve histolojik tipinin etkisi araştırılmıştır. Evre I'de paraaortik lenf nodu tutulumu %18,2, evre II'de %20, evre III'te %41,9 ve evre IV'te %66,7 olarak bulunmuştur. En fazla nodal tutulum Grade 3 tümörlerde saptanmış, bu olgularda para-aortik lenf nodu tutulumu %52,5 olarak bulunmuştur. Histolojik tipte ise en fazla nodal tutulum seröz, undiferansiye ve berrak hücreli tipte gözlenmiştir(5). Literatürdeki çalışmalarda çoğunlukla lenf nodu tutulumu ile evre, grade, yaş ve histolojik tip arasındaki ilişki incelenmiştir(5,12). Histolojik tip olarak en sık berrak hücreli, mikst tip ve undiferansiye tümörlerde lenfatik metastaz saptanmıştır. Biz çalışmamızda histolojik tipler arasında lenf nodu tutulumu açısından anlamlı bir fark saptayamadık.

Tsuruchi N ve ark yaptığı bir başka çalışmada para-aortik lenf nodu tutulumunun 5 yıllık sağkalıma etkisi ile para-aortik lenfatik yayılım için risk faktörleri araştırılmıştır. Toplam olarak 125 hastanın değerlendirildiği çalışmada, %26 paraaortik lenf nodu metastaz saptanmıştır. Para-aortik lenf nodu metastazı olmayanlarda 5 yıllık sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur (%71'e karşılık %17). Lojistik regresyonda para-aortik lenf nodu tutulumu ile tümörün omentum, uterus ve tubaya yayılmış olması ve tümörün histolojik tipinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu risk faktörleri olan vakalarda para-aortik lenfadenektominin mutlaka yapılması gerektiği vurgulanmıştır(13). Literatür tarandığında lenfatik tutulum varlığına etki eden faktörler olarak sıklıkla evre, grade, histolojik tip, yaş, tümörün çevre dokulara yayılmış olması gibi durumlar incelenmiştir. **Bizim çalışmamızda** ise ek olarak Parite, asit varlığı, tümör büyüklüğü ve tümör belirteçlerinin etkileri de değerlendirilmiştir. Bunlardan sadece evre artışı ve preoperatif CA-125 ile pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Epitelyal over kanserinde lenfatik tutulum varlığı 5 yıllık sağkalım açısından önem taşımaktadır

SONUÇ ve ÖNERİLER

Literatürde de belirtildiği gibi erken evre epitelyal over kanserlerinde bile lenfadenektomi önem taşımaktadır. Tümörün lenfatik yayılım riskindeki artışta birçok faktör etkili olabilmektedir. Bu faktörlerin belirlenebilmesi için, tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği geniş serili çalışmaların yapılarak, lenf nodu tutulumuna etki eden faktörlerin belirlenmesinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

ÖZET

Amaç: Epitelyal over kanserli hastalarda lenf nodu tutulumu ile ilişkili faktörleri araştırmak.

Materyal ve Metot: Çalışma grubu içerisine Ocak 2002-Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemizde ameliyat edilmiş 171 primer epitelyal over kanserli vaka dâhil edildi. Tüm hastalar FIGO önerilerine uygun olarak evreleme cerrahisi ve uygun vakalarda da sitoredüktif cerrahiye tabii tutuldu.

Cerrahi sonrasında elde edilen pelvik ve para-aortik lenf nodlarının histopatolojik olarak pozitifliği ile yaş, parite, asit varlığı, nükleer grade, histolojik grade, tümör belirteçlerinin seviyeleri ve tümör büyüklüğü arasındaki ilişki tespit edildi. İstatiksel yöntem olarak verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımına ‘kolmogorov simirnov’ testi ile bakıldı. Parametrik verilerin analizinde ‘t test’ kullanıldı. Parametrik olmayan verilerin analizinde ‘mann-whitney u test’ kullanıldı. Oransal verilerin analizinde ‘ki-kare test’ kullanıldı. ‘Ki- kare test’ koşulları sağlanamadığında ‘fischer test’ kullanıldı. Analizlerde SPSS 20,0 programı kullanılmıştır.

Sonuç:

- 1-) Kliniğimizde ameliyat edilen vakalarda ortalama yaş; lenf nodu negatif grupta 51,2 yıl, lenf nodu pozitif grupta ise 44,7 yıl idi.
- 2-) Çalışmamızda hastalar doğum sayılarına göre gruplandığında hiç doğum yapmamış olgulara lenf nodu negatif grupta % 13, pozitif grupta ise % 12,5 oranında rastlanmıştır. Bir ve daha fazla parite varlığı her iki grupta da % 87.5 idi. Ortalama parite sayısı lenf nodu negatif ve pozitif grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ve 3.7 ve 3.2 olarak bulundu.
- 3-) Semptomlar değerlendirildiğinde hastaların lenf nodu pozitif grupta % 100’ünün bir şikâyet üzerine doktora başvurduğu, lenf nodu negatif grupta ise bu oranın % 88 olduğu izlendi. Hastalardan sadece lenf nodu negatif grupta rutin kontrollerinde over kanseri saptandığı görülmüştür.
- 4-) Hastaların histo-patolojilerine göre dağılımı incelendiğinde çalışmamızda epitelyal tümörler içinde en sık seröz over kanserine rastlanırken bu kanserlerin oranı lenf nodu negatif grupta % (44), pozitif grupta ise % (56) idi. İkinci sırayı endometriod tip (%18,2), üçüncü sırayı ise müsinöz tip over kanserleri (%11,6) almıştır.

5-) Hastalar cerrahi evrelerine göre değerlendirildiğinde olgularımızın lenf nodu negatif grupta hastaların % 42'si bulunmaktaydı, Evre II, evre III ve evre IV tespit edilen lenf nodu pozitif olguların oranı %4,4, %46,4 ve %6,5'tur.

6-) Çalışmamızda hastalarımızın preoperatif CA-125 değerleri değerlendirildiğinde; Lenf nodu negatif olan hastaların CA-125 değeri (469±954), lenf nodu pozitif olan hastaların CA-125 değerinden(1307±2937) anlamlı olarak daha düşüktü($p=0,004 < 0,05$). CA-125 değeri ile hastalığın cerrahi evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış ve CA-125 düzeyi artışı ile lenf nodu tutulumunun arttığı tespit edilmiştir ($p<0.04$).

7-) Evre ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki olması yanında, preoperatif CA-125 yüksekliği ve omentum tutulumu ile lenf nodu tutulumu arasında pozitif ilişki tespit edilmiş, ancak tümör histolojisi ve grade ile lenf nodu tutulumu arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

8-) Yaş artışı, histolojik grade ile pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

9-) Literatürde de belirtildiği gibi erken evre epitelyal over kanserlerinde bile lenfadenektomi önem taşımaktadır. Tümörün lenfatik yayılım riskindeki artışta birçok faktör etkili olabilmektedir. Bu faktörlerin belirlenebilmesi için, tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği geniş serili çalışmaların yapılarak, lenf nodu tutulumuna etki eden faktörlerin belirlenmesinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

özetle: Epitelyal over kanserinde lenfatik tutulum varlığı 5 yıllık sağ kalım açısından önemlidir ve evre artışı ile lenfatik tutulum artmaktadır.

Anahtar sözcükler: over kanseri, lenf nodu, evre, metastaz

SUMMARY

Objective: To investigate risk factors associated with lymph node involvement in patients with epithelial ovarian cancer.

Materials and Methods: The working group cases included 171 patients with primary epithelial ovarian cancer who were operated at our clinic between January 2002-December 2011. All of the patients staged according to recommendations of FIGO surgical staging and suitable cases operated by cytoreductive surgery. Forward conditional logistic regression was used to examine the relationship between histological involvement of pelvic or para-aortic lymph nodes during surgery, and age, parity, presence of ascites, nuclear grade, histological grade, tumor size, and various tumor markers.

Statistical methods for descriptive statistics of the data as mean, standard deviation, rate, frequency values were used. Distribution of the data were compared with kolmogorov simirnov test. T test was used for parametric analysis of the data. For non-parametric analysis of the data Mann-Whitney U test was used. Proportional analysis of the data ki-kare test was used. When ki-kare test was not enable to analyse datas Fischer test was used to for this conditions. SPSS 20,0 program was used in the analyzes.

Conclusion:

1 -) Mean age of cases were operated in our clinic in lymph node-negative group was 51,2 years, and in lymph node-positive group 44,7 years

2 -) In our study, patients were grouped according to the number of births. The cases have never given birth was 13% of the cases of lymph node-negative group, 12,5% of lymph node-positive group. The presence of one or more gravida both groups was 87,5%. The average number of gravida showed no significant difference between groups and it was 3,7 and 3,2.

3 -) Symptoms of patients were also evaluated. 100% of, lymph node-positive group had complaint, lymph node negative group, this ratio was found 88%. Only in lymph node-negative group ovarian cancer were detected at routine kontrol.

4 -) Patients eveluated according to histopathologycial groups and serous epithelial ovarian cancer is the most common tumors encountered. The rate of these cancers were 44% in lymph

node-negative group and positive group was 56%. Second type was endometrioid type (18,2%), mucinous type was the third type (11,6%) .

5 -) Patients were evaluated according to the stages of surgical. 42% of cases lymph node-negative group was stage 1 and in lymph node positivity groupe 0% cases were in stage 1, Respectively, rate of cases in stage II, stage III and stage IV were detected, %4,4, %46,4 ve %6,5

6 -) Also preoperative CA-125 levels in patients were evaluated. In patients with lymph node-negative CA-125 value (469 ± 954) was significantly lower than lymph node-positive patients (1307 ± 2937) ($p = 0.004 < 0.05$). CA-125 value and a statistically significant relationship between surgical stage of disease and CA-125 levels were increased with the increase of lymph node involvement ($p < 0.04$).

7 -) In addition we found positive correlation between stage, high preoperative CA -125 values, the involvement of the omentum with lymph node involvement but no relationship was found between tumor histology and grade with with lymph node involvement.

8-) We found there was no significant relationship between age growth, histological grade and pelvic, paraaortic lymph node involvement

9 -) As described in the literature, even lymphadenectomy in early-stage epithelial ovarian cancer is important. Many factors may also influence the risk of lymphatic spread of tumor. In order to identify these factors, large series of studies necessary to evaluate a combination of all risk factors.

Conclusions: In epithelial ovarian cancer stage and presence of lymphatic involvement, important for 5-year survival.

Key words: ovarian cancer, lymph node, stage, metastasis

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society (1998) Cancer facts and figures: 1998. American Cancer Society, p 13.
2. Koonings PP, Campbell K, Mishell Dr, Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol* 1989;74:921-6.
3. Harlan LC, Clegg LX, Trimble EL. Trends in surgery and chemotherapy for women diagnosed with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 2003;21:3488-94.
4. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003;197:198-205.
5. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983;16:95-100.
6. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997;65:467-72.
7. Benedetti-Panici P, Greggi S, Maneschi F, Scambia G, Amoroso M, Rabitti C, Mancuso S. Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:150-4.
8. Kamura T, Jeon JD. Lymph node metastasis in a gynecologic malignancy. *Yonsei Med J* 2002;43:783-91.
9. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Celik NY, Usubutun A, Kucukali T, Yuce K. Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol Oncol* 2005;97:400-4
10. Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, Fujimoto S. Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol* 2000;79:251-5.
11. Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. Lymphnode metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:305-8.
12. Bidzinski M, Radziszewski J, Panek G, Danska-Bidzinska A. Risk of lymph node metastases in patients with ovarian cancer. *Ginekol Pol* 2003;74:671-6.
13. Tsuruchi N, Kamura T, Tsukamoto N, Akazawa K, Saito T, Kaku T, To N, Nakano H. Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer—a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1993;49:51-5.
14. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2006 Jun;107(6):1399-410.
15. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Semin Oncol*. 2006 Apr;33(2 Suppl 6):S3-11.
16. Poveda A. Ovarian cancer: is the news good enough? *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Nov-Dec;15 Suppl 3:298-306.

17. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49: 8-31.
18. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics,1995. *CA Cancer J Clin* 1995;45,8-30.
19. Vaidya AP, Curtin JP. The follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol.* 2003 Jun;30(3):401-12.
20. Harlan LC, Clegg LX, Trimble EL. Trends in surgery and chemotherapy for women diagnosed with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 15;21(18):3488-94.
21. Randall TC, Rubin SC. Surgical management of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999 Oct-Nov;17(3):173-80.
22. Houlston RS, Collins A, Slack J, et al: Genetic epidemiology of ovarian cancer: Segregation analysis. *Ann Hum Genet* 1991;55:291-299.
23. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki A: Epidemiology and etiology of Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1991;18: 177.
24. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127,73-9.
25. Ayhan A, Başaran M. Bölüm 14: Epitelyal over kanserleri. *Jinekolojik Onkoloji*; s 199-233, Çağdaş Yayıncılık, Ankara, 2002.
26. Fathala MR: Incessant Ovulation. a Pactör in Ovarian Neoplasia. *Lancet* 1971; 2.163.
27. Cramer DW, Welch WR, Casseis S, et al: Mumps, Menopause and Ovarian Cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 1:147.
28. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989;18:538-545.
29. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speixer FE. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76:284-90.
30. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding patogenesis. *J Nat Cancer Institute* 1983;71:717-21.
31. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC, Comstock GW. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA* 1995;274:1926-30.
32. Irwin K, Weiss N, Lee N, Peterson H: Tubal sterilization, hysterectomy, and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1991: 134:362-369.
33. Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS, et al: Personal and Environmental Characteristics Related to Epithelial Ovarian Cancer II. Exposure to Talcum Powder, Tobacco, Alcohol and Coffee. *Am J Epidemiol* 1988; 128:1228.
34. Cramer DW, Welch WR, Sculiy RE, et al: Ovarian Cancer and Talc. A Case-Control Study. *Cancer*1982;50:372.
35. Lee J, Kavanaugh J, Wildrick D, et al: Frequent Loss of heterozygosity on Chromosomes 6q, 11 and 17 in Human Ovarian Carcinomas. *Cancer Res* 1990; 5: 2724.

36. Wenham RM, Lancaster JM, Berchuck A. Molecular Aspects of Ovarian Cancer. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol* 2002;16(4):483-97
37. Canevari S, Gariboldi M, Reid JF, Bongarzone I, Pierotti MA. Molecular predictors of response and outcome in ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*.2006 Jul 6.
38. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004 May;164(5):1511-8.
39. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol*. 2005 Feb;18 Suppl 2:S19-32.
40. Berek JS. Chapter 32:Ovarian Cancer. *Novac's Gynecology*, JS Berek, 13. Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p 1245-1321.
41. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, Mangioni C. The accuracy of staging: an important prognostic determinator in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol*. 1998 Oct;9(10):1097-101.
42. Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2002 May;85(2):351-5.
43. Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, Trimbos JB, van der Burg ME, Fleuren GJ. Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3):787-95.
44. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Clinically apparent early stage invasive epithelial ovarian carcinoma: should all be treated similarly? *Gynecol Oncol*. 1999 Aug;74(2):252-4.
45. Brugghe J, Baak JP, Wiltshaw E, Brinkhuis M, Meijer GA, Fisher C. Quantitative prognostic features in FIGO I ovarian cancer patients without postoperative treatment. *Gynecol Oncol*. 1998 Jan;68(1):47-53.
46. Trope C, Kaern J, Hogberg T, Abeler V, Hagen B, Kristensen G, Onsrud M, Pettersen E, Rosenberg P, Sandvei R, Sundfor K, Vergote I. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol*. 2000 Mar;11(3):281-8.
47. Schildkraut JM, Halabi S, Bastos E, Marchbanks PA, McDonald JA, Berchuck A. Prognostic factors in early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000 Jan;95(1):119-27.
48. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S; EORTC-ACTION collaborators. European Organisation for research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jan 15;95(2):113-25.
49. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, Torri V, Williams C, Lissoni A, Bonazzi C; International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jan 15;95(2):125-32.

50. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, Vermorken JB, Torri V, Mangioni C, Pecorelli S, Lissoni A, Swart AM; International Collaborative Ovarian Neoplasm 1; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy un Ovarian Neoplasm. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):105-12.
51. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Apr;170(4):974-9
52. Hoskins WJ: Epithelial ovarian carcinoma: Principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994;55:S91-S96.
53. Hoskins W, Rubin S. Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991: 18.213-221.
54. Hoskins WJ. Primary cytoreduction. in: *Cancer of the ovary.* Markman M, Hoskins WJ, eda. Raven Press, New York, 1993, p.163-174.
55. Hoskins WJ: The influence of Cytoreductive Surgery on Progression-Free interval and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1989; 3: 59.
56. Munkarah AR, Hallum AV 3rd, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN, Wharton JT, Gershenson DM. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1997 Jan;64(1):13-7.
57. Bristow RE, Montz FJ. Complete surgical cytoreduction of advanced ovarian carcinoma using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol.* 2001 Oct;83(1):39-48.
58. Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P, Jarnagin WR, DeMatteo R, Poynor EA, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol.* 2004 Sep;94(3):650-4.
59. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragmdisease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Feb;100(2):283-7.
60. Stoeckle E, Paravis P, Floquet A, Thomas L, Tunon de Lara C, Bussieres E, Macgrogan G, Picot V, Avril A. Number of residual nodules, better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2004 Sep-Oct;14(5):779-87.
61. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Perticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2003 Aug;90(2):390-6.
62. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Sep;78(3 Pt 1):269-74.
63. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1248-59.

64. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al: Primary Cytoreductive Surgery for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61:413.
65. Vogl SE, Pasano M, Kaplan BH. Cisplatin Based combination chemotherapy for advanced ovarian cancer: High overall response rate with curative potential only in small tumor burdens. *Cancer* 1983;51,2024-30.
66. Delgado G, Oram DH, Petrilli ES: Stage III Epithelial Ovarian Cancer. The Rôle maximal Surgical Reduction. *Gynecol oncol* 1984; 187:293.
67. Conte PF, Bruzzone M, Chiara S. A randomized trial comaring cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicine and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*1986;4:965-71.
68. Nejit JP, ten Bokkel Huinink, van der Burg ME. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5,1157-68.
69. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin based chemotherapy on progression free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:983-89.
70. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol.* 1998 Jun;25(3):326-34.
71. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, et al: Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Gynecol* 1986;155:315-319.
72. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, et al: Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:273-278.
73. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, et al: Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: The impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;56:345-352.
74. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. 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 Apr 20;97(8):560-6.
75. Sonnendecker EWW: Is Routine Second-Look Laparotomy for Ovarian Cancer Justified? *Gynecol Oncol* 1988;31: 249.
76. Smira LR, Stehman FB, Uibright TM et al: Second-look laparotomy after chemotherapy in the management of ovarian malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985: 152:661-665,69
77. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, et al: Recurrence Following Second-Look Laparotomy for Ovarian Cancer: Anlysis of Risk Factors. *am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 667.
78. Podratz K, Sechory M, Weiland H, et al: Evaluation of Treatment and Survival After Positive Second-Look Laparotomy. *Gynecol Oncol* 1988;31,9.
79. Podczaski E, Manetta A, Kaminski P, et al: survival of Patients With Ovarian Epithelial Carcinomas After Second-Look Laparotomy. *Gynecol* 1990; 36: 43.

80. Luesley DM, Chan KK, Jordan JA, et al: A Prospective Randomized Study to Assess the Survival Benefit of Second-Look laparotomy and Subsequent Management in Epithelial Ovarian Cancer. *Arch Gynecol* 1985;237:181.
81. Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol*. 1997 Oct;67(1):88-94.
82. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol*. 1999 Jan;93(1):21-4.
83. Rubin SC, Jones WB, Curtin JP, Barakat RR, Hakes TB, Hoskins WJ. Secondlook laparotomy in stage I ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol*. 1993 Jul;82(1):139-42.
84. Williams L, Brunetto VL, Yordan E, DiSaia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1997 Aug;66(2):171-8.
85. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, Markman M, Hakes T, Reichman B, Jones WB. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1989 Sep;34(3):365-71.
86. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer, Volume 25, International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2003.
87. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol*. 1994 Jan-Feb;10(1):31-46.
88. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991 Jul;9(7):1138-50.
89. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, LeRiche JC, Yang N, Boyes DA. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol*. 1985 Feb;65(2):264-70.
90. Einhorn N, Nilsson B, Sjovall K. Factors influencing survival in carcinoma of the ovary. Study from a well-defined Swedish population. *Cancer*. 1985 May 1;55(9):2019-25.
91. Boran N, Kayikcioglu F, Yalvac S, Tulunay G, Ekinci U, Kose MF. Significance of serum and peritoneal fluid lactate dehydrogenase levels in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;49(4):272-4.
92. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001 Sep;82(3):532-7.
93. Valverde JJ, Martin M, Garcia-Asenjo JA, Casado A, Vidart JA, Diaz-Rubio E. Prognostic value of DNA quantification in early epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2001 Mar;97(3):409-16.
94. Pettersen E, Rosenberg P, Sandvei R, Sundfor K, Vergote I. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol*. 2000 Mar;11(3):281-8.
95. Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2001 Sep 28;85(7):944-52.

96. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33
97. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:73-79
98. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993;71:517-523
99. 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
100. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:232-239
101. Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:788-793
102. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413-420
103. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:S33-39
104. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639-647
105. Gregg S, Genuardi M, Benedetti-Panici P, Cento R, Scambia G, Neri G, Mancuso S. Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: incidence and characteristics of familial cases. *Gynecol Oncol* 1990;39:300-304
106. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 1993;71:582-588
107. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-1408
108. Tonin P, Weber B, Offit K, Couch F, Rebbeck TR, Neuhausen S, Godwin AK, Daly M, Wagner Costalos J, Berman D, Grana G, Fox E, Kane MF, Kolodner RD, Krainer M, Haber DA, Struewing JP, Warner E, Rosen B, Lerman C, Peshkin B, Norton L, Serova O, Foulkes WD, Garber JE, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996;2:1179-1183
109. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama* 1997;277:997-1003
110. Ponder B. Genetic testing for cancer risk. *Science* 1997;278:1050-1054
111. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989;18:538-545

112. Morrow C, Townsend D. Tumors of the ovary: Neoplasm Derived from Coeleomic Epithelium. In: Morrow C, Townsend D eds, *Synopsis of Gynecologic Oncology*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1987:257
113. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983;16:95-100
114. Genadry R, Poliakoff S, Rotmensch J, Rosenshein NB, Parmley TH, Woodruff JD. Primary, papillary peritoneal neoplasia. *Obstet Gynecol* 1981;58:730-734
115. Julian CG, Goss J, Blanchard K, Woodruff JD. Biologic behavior of primary ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1974;44:873-884
116. Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol* 2005;58:308-312
117. Fields MM, Chevlen E. Ovarian cancer screening: a look at the evidence. *Clin J Oncol Nurs* 2006;10:77-81
118. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996;62:360-365
119. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259
120. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Baker TR, Tsukada Y, Emrich LJ. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:983-989
121. Michel G, De Iaco P, Castaigne D, el-Hassan MJ, Lobreglio R, Lhomme C, Rey A, Duvillard P. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:9-15
122. Colombo N, Pecorelli S. What have we learned from ICON1 and ACTION? *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 Suppl 2:140-143
123. Lambert HE, Gregory WM, Nelstrop AE, Rustin GJ. Long-term survival in 463 women treated with platinum analogs for advanced epithelial carcinoma of the ovary: life expectancy compared to women of an age-matched normal population. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:772-778
124. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989;7:457-465
125. Cruickshank DJ. Chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Bmj* 1991;303:1269
126. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Bmj* 1991;303:884-893
127. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6
128. Ozols RF. Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000;27:3-7

129. du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1.35-41
130. Hamid D, Duclos B, Barats JC, Prevot G, Hummel M, Baldauf JJ, Brettes P, Giron C, Maloisel F, Lioure B, Herbrecht R, Audhuy B, Bergerat JP, Oberling F, Dufour P. Prognostic factors in ovarian carcinoma in complete histologic remission at second-look surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9.231-237
131. Berek JS, Knapp RC, Malkasian GD, Lavin PT, Whitney C, Niloff JM, Bast RC, Jr. CA 125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 1986;67.685-689
132. Hoskins WJ, Rubin SC. Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991;18.213-221
133. Rubin SC, Lewis JL, Jr. Tumor antigens in ovarian malignancy. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29.693-704
134. McCreath WA, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Venkatraman ES, Caceres A, Bier R, Huh J, Cho J, Barakat RR, Chi DS. Identification of prognostic factors after positive second-look surgery in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102:8-14
135. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61.189-193
136. Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, Bodurka-Bevers D, Tortolero-Luna G, Morris RT, Gershenson DM. Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81.237-241
137. Carmichael JA, Shelley WE, Brown LB, Fraser RC, Kirk ME, Krepart GV, Levitt M, Roy M, Willan AR, Wilson KS. A predictive index of cure versus no cure in advanced ovarian carcinoma patients--replacement of secondlook laparotomy as a diagnostic test. *Gynecol Oncol* 1987;27.269-281
138. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Poth T, Resnick B, Nieberg RK. Second-look laparotomy in stage III epithelial ovarian cancer: clinical variables associated with disease status. *Obstet Gynecol* 1984;64.207-212
139. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Cain JM, Lewis JL, Jr. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1094-1098
140. Sato N, Akahira J, Kitamura T, Aoki M, Yoshinaga K, Okamura C, Utsunomiya H, Shimizu T, Niikura H, Ito K, Okamura K, Yaegashi N. Prognostic significance of second-look laparotomy for surgically confirmed early-stage epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2003;8.40-44
141. Merino MJ, Jaffe G. Age contrast in ovarian pathology. *Cancer* 1993;71.537-544
142. Smith EM, Anderson B. The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary. *Cancer* 1985;56.2727-2732
- 143.. Scholz HS, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Petru E. Stage IV ovarian cancer: prognostic factors and survival beyond 5 years. *Anticancer Res* 2001;21.3729-3732

144. Zhang M, Lee AH, Binns CW. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2004;92:320-326
145. Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:783-795
146. Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, Bentley RC, Walmer DK, Cline M, Whitaker RS, Isner P, Berchuck A, Dodge RK, Hughes CL. Progesterin-induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:50-60
147. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, Dodge R, Hughes CL. Effect of progesterin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Investig* 1998;5:271-276
148. Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol* 2003;90:75-8258. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212-217
149. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212-217
150. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Ruzicka J, Gloor E, Randimbison L. Epidemiologic pathology of ovarian cancer from the Vaud Cancer Registry, Switzerland. *Ann On*
151. Katsube Y, Berg JW, Silverberg SG. Epidemiologic pathology of ovarian tumors: a histopathologic review of primary ovarian neoplasms diagnosed in the Denver Standard Metropolitan Statistical Area, 1 July-31 December 1969 and 1 July-31 December 1979. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:3-16 col 1993;4:289-294
152. Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:21-27
153. Board RE, Bruijns CT, Pronk AE, Ryder WD, Wilkinson PM, Welch R, Shanks JH, Connolly G, Slade RJ, Reynolds K, Kitchener HC, Jayson GC. Stage- and CA125-related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:18-24
154. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:77-85
155. Bailey J, Murdoch J, Anderson R, Weeks J, Foy C. Stage III and IV ovarian cancer in the South West of England: five-year outcome analysis for cases treated in 1998. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:25-29
156. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006;100:33-37
157. Bast RC, Jr. Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR, Jr. Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887

158. Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Demir N, Onvural A. Can serum CA- 125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2002;86:57-61

159. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227-231