



T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**REKÜRREN OVER KANSERİ TEDAVİSİNDE
SEKONDER, TERSİYER VE KUARTERNER
SİTOREDÜKSİYONUN SAĞKALIMA
ETKİSİ VE MORBİDİTESİ**

**DR. GÜNEL NECEFOVA
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA 2016



T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**REKÜRREN OVER KANSERİ TEDAVİSİNDE
SEKONDER, TERSİYER VE KUARTERNER
SİTOREDÜKSİYONUN SAĞKALIMA
ETKİSİ VE MORBİDİTESİ**

DR. GÜNEL NECEFOVA UZMANLIK TEZİ

Danışman : PROF. DR. ALİ AYHAN

ANKARA 2016

TEŞEKKÜR

İhtisasımın ilk gününden itibaren, mesleğine ve hastalarına duyduğu derin sevgi ve saygısı, prensipleri ve hepsinden önemlisi sahip olduğu deneyimlerin tamamını biz asistanları ile hiç esirgmeden paylaşan sağlam karakteri ile bizlere yol gösteren, asistanı olmaktan büyük gurur duyduğum, çok değerli büyüğüm ve kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ali Ayhan'a, eğitimim boyunca bize her zaman destek olan ve ihtisasımda emeği geçen hocalarım, Sayın Prof.Dr. Ali Haberal'a, Sayın Prof. Dr. Esra Kuşçu'ya, Sayın Prof. Dr.Hülusi Bülent Zeyneloğlu'na, Sayın Doç. Dr. Göğşen Önalın'a, Sayın Doç. Dr. Polat Dursun'a teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım. Tez konumun ortaya çıkışında ve gerçekleştirilmesinde büyük katkısı olan, tüm aşamalarında yoğun temposuna rağmen yanımda olan ve yardımını benden hiç esirgemeyen çok değerli abilerim Op. Dr. Hanifi Şahin'e ve Op. Dr. Alper Karalök'e ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim. Beni büyütüp yetiştiren, her zaman destek olan çok değerli annem Naile Necefova ve sevgili kardeşim Tural Necefov'a her zaman destek oldukları için sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Günel Necefova

Amaç:

Bu çalışmanın amacı rekküren epitelyal over kanserlerinde sekonder, tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon cerrahilerinin morbidite ve genel sağkalım üzerindeki etkisini incelemek.

Materyal-Metod:

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp fakültesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 01/02/2007-01/05/2016 yılları arasında sekonder sitoredüksiyon uygulanan 349 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışma için gerekli etik kurul onayı alınan invazif epitelyal over kanserli olgular dahil edilmiştir. Hastaların sekonder sitoredüksiyon öncesi primer cerrahisi gerek merkezimizde veya başka merkezlerde suboptimal yapılan cerrahileri tamamlanmış, tamamına optimal sitoredüksiyon uygulanmıştır. Daha sonra bu hastaların 155'ine tersiyer, 55'ine kuarterner sitoredüksiyon cerrahisi uygulanmıştır. Optimal sitoredüksiyon, hastalısız sağkalım, platin duyarlılığı, tutulumu yeri(izole,multipl,karsinomatöz), evre, grade, Ca-125 düzeyi, histolojik tip ve nüks tümör çapının prognostik önemi değerlendirilmiştir. Tüm hastaların bilgileri öncelikle hastane bilgi sistemi, hasta dosyaları ve telefonla doğrudan hastalara ulaşılarak elde edildi. Elde edilen istatistiksel veriler SPSS 22 sisteminden sağkalım süreleri Kaplan-Meier ve logistik regresyon analizleri kullanılarak elde edilmiştir.

Bulgular:

Bu çalışmaya dahil edilen 349 olgunun ortalama yaşı $52 \pm 11,6$ median takip süresi $111 \pm 10,3$ aydır. Optimal sekonder sitoredüksiyon 342 hastaya yapılmış, 7 hastaya ise suboptimal (>1 cm rezidü tümör)sitoredüksiyon yapılmıştır. Sağkalım oranları $36,6/15,3$ ay($P<0,001$) olarak hesaplanmıştır. Hastalısız sağkalım, platin duyarlılığı, nüks tümör çapı ve tutulum yeri anlamlı prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir.

Tersiyer sitoredüksiyon uygulanan 139 hastaya optimal, 16'na suboptimal (>1 cm rezidü tümör) uygulanmış olup sağkalım süreleri sırası ile $22,2/6,4$ ay olarak hesaplandı. Sekonder sitoredüksiyonda anlamlı bulunan prognostik kriterler burda

da sağkalıma olumlu yansıdı. Ek olarak histolojik tip sekonder cerrahide prognostik önemi yokken tersiyer cerrahide anlamlılık göstermiştir. Kuarterner sitoredüksiyon uygulanan hastanın 45'ine komplet, 10 olguya ise suboptimal (> 1 cm rezidü tümör) cerrahi uygulandı. Sağkalım oranları sırası ile 29,1/10,5 ay olarak hesaplandı. Hastalısız sağkalım, platin duyarlılığı, tutulum yeri ve histolojik tip anlamlı prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Diğer iki cerrahiden farklı olarak kuarterner sitoredüksiyonda nüks tümör çapı prognostik önemini kaybetmiştir. Yaş (>65,<65), evre, grade, Ca-125 düzeyi, uygulanan kemoterapi basamak sayısı sağkalım üzerinde tüm cerrahi aşamalarında prognostik faktör olarak anlamlı bulunmamışlardır. Morbidite açısından primer/skonder/tersiyer/kuarterner intraoperatif komplikasyon oranları sırayla 4,8/9,1/15,3/9 olarak bulunmuştur.

Sonuç:

Bizim çalışmamız sekonder, tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon cerrahilerinin rezidü tümör dokusu bırakılmayacak şekilde etkin bir cerrahi yapılması durumunda belirgin sağkalım avantajı sağladığını ortaya koymuştur. Hastalısız sağkalım, tümör yaygınlığı, platin duyarlılığı, histolojik tip sağkalımda anlamlı prognostik kriterler olup hasta seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Morbidite oranları literatürle uyumlu olup kabul edilebilir düzeydedir. Uygun hastalarda bu cerrahiler önerilmelidir. Özellikle tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon cerrahisi ile ilgili iyi dizayn edilmiş prospektif ve retrospektif çalışma sayıları artırılmalıdır.

The Survival Impact and Morbidity of Tertiary and Quaternary Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma

Objective:

The aim of this study is to evaluate the survival impact and morbidity of secondary, tertiary and quaternary cytoreduction for epithelial ovarian carcinoma.

Materials and Methods:

Total of 349 invasive epithelial ovarian carcinoma patients who underwent secondary cytoreduction at Baskent University Hospital between 1/2/2007 and 1/5/2016 included in this study and the data of these patients' evaluated retrospectively after obtaining Research Ethics Committees' permission. The primary surgery of these patients was performed in our institute or at another hospital whereas patients who were suboptimally debulked at another hospital underwent complete debulking surgery. Afterwards 155 of the patients underwent tertiary cytoreduction while 55 of them underwent quaternary cytoreduction. The role of optimal cytoreduction, progression free survival, platinum sensitivity, the site and type of recurrence (isolated, multiple, carcinomatous), grade, stage and the level of serum cancer antigen (CA 125) was evaluated. Clinical and pathological data of the patients' were obtained from medical records or via phone calls. All the data analyzed by SPSS version 22 and survival times was obtained by using Kaplan-Meier and logistic regression model.

Findings:

The mean age of the patients was $52 \pm 11,6$ years and the median follow up time was $111 \pm 10,3$ months. Total of 342 patients underwent optimal secondary cytoreduction whereas the other 7 patients underwent suboptimal (>1 cm residual tumor) cytoreduction. The overall survival times were 36.6 vs. 15.3 months, respectively ($p < 0.001$). Progression free survival, platinum sensitivity, the size of the recurrent tumor and the site of metastasis was found to be significant prognostic factors.

In tertiary cytoreduction group, 139 of the patients were optimally debulked whereas 16 of the patients underwent suboptimal debulking (> 1cm residual tumor) and overall survival times were 22.2 vs. 6.4 months, respectively. The factors that had a significant prognostic role for secondary cytoreduction were also found significant for survival in tertiary cytoreduction group. Additionally, histologic type had a role in this group while it did not have a significant role in secondary cytoreduction group.

In quaternary cytoreduction group, 45 of the patients were optimally debulked whereas 10 of the patients underwent suboptimal debulking (> 1cm residual tumor) and overall survival times were 29.1 vs. 10.5 months, respectively. Progression free survival, platinum sensitivity, the site of metastasis and the histologic type was found to be significant prognostic factors. When compared to secondary and tertiary cytoreduction groups, the size of the recurrent tumor had lost its importance. Age (<65 vs >65), stage, grade, the level of CA 125, and the number of chemotherapy cycles had not have a role on prognosis.

The morbidity rates of primary, secondary, tertiary and quaternary surgery was 4.8%, 9.1%, 15.3% and 9%, respectively.

Results:

This study showed that secondary, tertiary and quaternary surgery have a survival advantage when performed effectively and there is no residual tumor left. Progression free survival, the extent of the tumor, platinum sensitivity and the histologic type are important prognostic factors and they should be considered for the patient selection. The rates of morbidity is the same as the literature, in an acceptable range. Well designed retrospective and prospective studies must be conducted to improve the results of this study.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
GRAFİKLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.2. Over Kanseri Risk Faktörleri.....	4
2.3. Over Kanseri Patogenezi	6
2.4. Over Kanserde Tarama Yöntemleri ve Klinik.....	8
2.5. Primer Over Kanseri Tedavisi	10
2.6. Rekürren Over Kanserde Cerrahinin Yeri	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. İstatiksel Analiz	19
4. SONUÇ VE BULGULAR	20
4.1. Genel Özellikler	20
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR.....	54

TABLULAR

Tablo 1. Tümör Histolojik Tip	20
Tablo 2. Hastalığın Evresi	21
Tablo 3. Over kanserinin histo Tümör Histolojik Tip	21
Tablo 4. Hastalığın Evresi	21
Tablo 5. Tümör Grade'leri	22
Tablo 6. Hastalısız Dönem (HS)	22
Tablo 7. Primer Cerrahide İnaoperatif Komplikasyonlar	23
Tablo 8. Primer Cerrahi Postoperatif Komplikasyonlar	23
Tablo 9. Hastalısız Dönem (DFS)	25
Tablo 10. Sekonder Cerrahide tek veya multipl organ tutulumu	26
Tablo 11. Sekonder Sitoreduksiyonun yapılma durumu	27
Tablo 12. Sekonder Sitoreduksiyon İnaoperatif Komplikasyonlar	29
Tablo 13. Sekonder Sitoreduksiyon sonrası hastaların analizi.....	30
Tablo 14. Tersiyel sitoreduksiyonun yapılma durumu	30
Tablo 15. Tersiyer Sitoreduksiyona Eklenen Operasyonlar	31
Tablo 16. Tersiyel sitoreduksiyonda tek veya multipl organ tutulumu.....	33
Tablo 17. Tersiyer Sitoreduksiyon İnaoperatif Komplikasyonlar	33
Tablo 18. Tersiyer Sitoreduksiyon sonrası hastaların analizi.....	33
Tablo 19. Kuarterner Operasyonlar	34
Tablo 20. Kuarterner sitoreduksiyonda tek veya multipl organ tutulumu	36
Tablo 21. Kuarterner Sitoreduksiyon İnaoperatif Komplikasyonlar	36
Tablo 22. Kuarterner sitoreduksiyonda hastaların analizi	36

GRAFİKLER

Grafik 1. Optimal ve suboptimal sekonder sitoreduksiyon yapılan hastaların durumu	24
Grafik 2. Optimal ve suboptimal tersiyer sitoreduksiyon yapılan hastaların durumu.....	27
Grafik 3. Optimal ve suboptimal kuarterner sitoreduksiyon yapılan hastaların durumu	32
Grafik 4. İlk Rekürrensi Olan Optimal Sekonder Sitoredüksiyon Yapılan ve Suboptimal Sitoredüksiyon Yapılan Hastaların Sağkalım Süreleri	37
Grafik 5. İkinci Rekürrensi Olan Optimal Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan ve Suboptimal Sitoredüksiyon Yapılan Hastaların Sağkalım Süreleri	38
Grafik6. Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan Hastaların Nüks Yerine Göre Sağkalım Süreleri	39
Grafik 7. Tersiyer Sitoredüksiyon Grubunda Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri	40
Grafik 8. Üçüncü Rekürrensi Olan, Optimal Kuarterner Sitoredüksiyon Yapılan ve Suboptimal Sitoredüksiyon Yapılan Hastaların Sağkalım Süreleri	41
Grafik 9. Kuarterner Sitoredüksiyon Yapılan Hastaların Nüks Yerine Göre Sağkalım Süreleri	42
Grafik 10. Kuarterner Sitoredüksiyon Grubunda Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri kadın kanserlerinin %4'ünü oluşturmaktadır ve jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta izlenmektedir. Hastalık geç belirti verdiği için genellikle tanı konulduğu anda ileri evrededir ve hastaların %60-70'i ileri evrede tanı alabilmektedir. Prognozu oldukça kötü olan bu kanserde genel sağkalım yaklaşık %41 oranındadır. En sık izlenen alt tipi epitelyal over kanseridir ve sıklığı dünyada %90 oranında iken ülkemizde epitelyal over kanseri sıklığı %69'dur. Epitelyal over kanserlerine bakıldığında ise en sık izlenen alt tipi seröz over kanseridir. Over kanserinin kendine özgü semptomları olmaması ve henüz kabul edilmiş standart bir tarama yönteminin olmaması nedeniyle, ileri evrede tanı aldığı düşünülebilir. Uzun süredir uygulanmakta ve kabul görmekte olan primer sitoredüksiyon ve adjuvan platin bazlı kemoterapi rejimlerinin verilmesi primer over kanseri tedavisindeki konvansiyonel yaklaşımdır. Over kanserinde tedavi hastalığın evresine, hastanın performansına ve tümörün özelliklerine göre değişmektedir. Tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım uygulanmalıdır. Cerrahi ile birlikte adjuvan tedavinin ve destekleyici tedavinin iyi planlanması gerekmektedir. Sözü edilen cerrahi ve kemoterapi protokolleri ile %80-85 hastada remisyon dönemi elde edilebilse de %80 civarında hastanın rekürrens ile tekrar karşılaşacağı tahmin edilmektedir. Hastalığın mevcut tekrarlama eğilimi; bu durumlarda uygulanması en yararlı olabilecek tedavi modalitelerinin ve bu tedavi modalitelerinin morbidite ve mortalite etkilerinin değerlendirileceği çalışmaları gerekli kılmaktadır.

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

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

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi

Over kanseri Birleşik Devletlerde, diğer tüm malignitelerin toplamından daha çok sayıda ölüme neden olmaktadır. Globacan 2012 verilerine göre dünyada her yıl 238.719 kadın over kanserine yakalanırken, 151.917 kadın aynı yıl içerisinde bu hastalıktan yaşamını kaybetmektedir. (Jemal, 2011)(1) Amerika Kanseri Topluluğu (ACS) nin 2011 yılı için açıkladığı verilere göre her iki cinsiyet için kansere bağlı ölümler, kardiovasküler hastalıklar-myokardial enfarktten sonra 2. sırada yer almaktadır. Kadınlarda yaşam boyu over kanserine yakalanma riskinin 1/54-1/72 olduğu belirtilmektedir. Kadın genital organ maligniteleri arasında 46,470 vaka ile uterin korpus malign neoplazmı birinci sırada ; over karsinomu 21,990 yeni vaka ile ikinci sırada yer almaktadır; serviks kanseri ise 12,710 yeni vaka ile 3. sıradadır.Kansere bağlı kadın ölümleri açısından bakıldığında over kanseri nedeniyle 15,460 ölüm (%6), uterin korpus malignitelerine bağlı 8120 ölüm (%3), invaziv serviks kanserine bağlı 4290 ölüm beklenmektedir. Görüldüğü üzere epitelyal over kanseri kadın genital trakt maligniteleri arasında sıklık açısından ikinci sırada, mortalite açısından ise birinci sırada yer almaktadır. Over kanserinin 5 yıllık sağkalımı 1975-1977 arasında %37 iken; 1984-1986 arasında %40'a; 1999-2006 arasında %45'e yükselmiştir (2).

İnvaziv epitelyal over kanseri özellikle 50 yaş üzerinde görülmektedir. (3). Ortalama görülme yaşı 63'tür. Postmenopozal dönemde görülen over neoplazmalarının yaklaşık %30-60'ı malign karakterde iken, premenopozal dönemde görülen over neoplazmaların %5-18'i malign karakterde izlenmektedir. 20 yaş altındaki kadınlarda görülen over malign tümörlerinin %59'unu germ hücreli tümörler oluştururken, 50 yaş üzerinde görülen over malign tümörlerinin %81'ini epitelyal over kanseri oluşturmaktadır. Dolayısıyla overin malign tümörleri her yaşta görülebilmesine rağmen epitelyal over tümörleri daha çok ileri yaşlarda görülmektedir. Borderline over tümörlerinin, invaziv epitelyal over tümörlerinden en az 10 yaş daha erken izlendiği dikkati çekmektedir (4). Over kanserinde 20 - 80

yaşları arasında özel insidansta artış görülürken, 80 yaş sonrasında ise azalma izlenmektedir (5).

2.2. Over Kanseri Risk Faktörleri

Over kanseri gelişimi çok sayıda üreme organı, çevresel ve genetik risk faktörleriyle ilişkilidir. Nulliparite, uzun süreli tekrarlayan ovulasyon ile ilişkilidir ve çocuğu olmayan kadınlarda over kanseri gelişme riski iki kat daha fazladır (Purdie, 2003)(1) Teorik olarak her ovulasyonda over yüzey epitelinin bütünlüğünün bozulacağı ve tekrar yapılanacağı varsayılabilir. Her ovülatuar siklusta oluşan bu inflamasyon ve tamir süreci oksidatif strese ve serbest oksijen radikali oluşumuna yol açmakta ve DNA hasarına neden olmaktadır, sonuç olarak, bu durum, spontan genetik mutasyon oluşma riskini arttırmaktadır.

İnfertilite öyküsü olan kadınlar, daha fazla risk altındadır. (pooled analysis of three european case control studies of ovarian cancer Negri 1991) (8): Nedenleri belirgin olmasa da, ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçların iyatrojenik etkisinden çok, kalıtsal over yatkınlığına bağlı olması daha olasıdır.

Erken menarş ve geç menopoz da over kanserini arttıran riskler olarak kabul edilmiştir (9). Henüz ovüstasyon indüksiyonu amacı ile yardımcı üreme tedavileri sırasında kullanılan ilaçların over kanseri riski üzerine etkisini net olarak ortaya koyabilmiş bir çalışma yoktur(6). Bu nedenle mekanizması nasıl olursa olsun (gebelik ya da oral kontraseptif kullanımı) ovülatuar siklusları kesintiye uğratan durumlar over kanseri gelişim riskini azaltmaktadır (6). Olasılıkla, 5 yıl ve üzerinde kullanılan oral kontraseptifler de ovulasyonu önleyerek over kanseri riskini %50 düşürmektedir ve over kanseri riskini azaltmada yeri kanıtlanmış tek kemopreventif yöntemdir ve bu nedenle önerilmelidir (7). Koruma, son kullanımdan itibaren 25 yıla kadar sürer (Riman, 2002). Buna karşılık, menopoz sonrası östrojen replasman tedavisi, artmış bir riske sahiptir (Lacey, 2006) (1).

Artmış vücut kitle indeksi ve obezitenin over kanseri riskini; özellikle de 60 yaş öncesinde gelişen endometrioid tip over kanseri riskini arttırdığını destekleyen veriler mevcuttur. Vücut kitle indeksi yüksek olan ve çocukluk ile adolesan dönemde obezitesi olan kadınların, olmayanlara göre over kanserine yakalanma relatif riski 1.56 civarındadır.(height bodymass index ovarian cancer Engeland 2003)(10). Epitelyal over kanserinin coğrafik dağılımı da farklılıklar göstermektedir. Batı ülkelerinde (USA, UK) epitelyal over kanseri görülme sıklığı Japonyaya göre 3-7 kat fazladır. Asyada ise batı ülkelerine göre germ hücreli tümörlerin görülme sıklığında artış söz konusudur. Epitelyal over kanserleri beyaz ırkta siyahi ırka göre 1.5 kat fazla izlenmektedir (6).

Çoğu epitelyal over kanseri vakası sporadik iken % 10-14 civarında hastada kalıtsal over kanseri izlenmektedir. Kalıtsal over kanserlerinin %90'dan fazlası BRCA1 veya BRCA2 genlerindeki germline mutasyon nedeni ile meydana gelir. Bunlar, protein ürünleri BRCA1 ve BRCA2 olan, iki adet tümör baskılayıcı genlerdir ve bozulmamış kromozom yapısını korumak için rekombinasyon/DNA onarım proteinleri ile etkileşimde bulunmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, hücreleri daha yüksek malign potansiyelli değişim riskine maruz bırakarak, genetik instabiliteye yol açar (Deng,2006; Scully, 2207). BRCA1 geni 17q21 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Kanıtlanmış mutasyonu olan hastalarda over kanseri (%29-46) gelişme riski dramatik olarak artmıştır. BRCA2 geni 13q12 kromozomu üzerinde bulunmakta olup, over kanserine yol açma olasılığı %12-20 daha azdır (9-10). Bu nedenle, kişisel riskleri %20-25'den fazla olan hastalarda genetik risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ayrıca, genetik yatkınlık nedeniyle %5-10'dan fazla risk taşıyan herhangi bir kişiye de genetik risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği, 2009). Kalıtsal over kanserlerinin görülme yaşı sporadik kanserlere göre 10 yıl daha erkendir. (Prevalance and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer Whittemore Berek 67)(11). BRCA 1 gen mutasyonu olan ve aile hikayesi yüksek riskli olan hastalarda yaşam boyu over kanseri riski % 28 ila % 44 arasında bildirilmiştir. BRCA 2 gen mutasyonu olanlarda ise bu riskin yaklaşık % 27 civarında olduğu belirtilmiştir (11-12).

2.3. Over Kanseri Patogenezi

Uzun süre epitelyal over kanserinin daha az diferansiye olabilmış over yüzey epiteliinden köken aldığı ve daha sonra bu hücrelerin malign transformasyona uğrayarak, histolojik alt tiplere (sahip oldukları moleküler mutasyonlara bağlı olarak) farklılaştığı düşünülmüştür. Bu hipotezi destekleyen bulgu olarak ise rat over yüzey epitellerinin kültür ortamında büyüüp, spontan malign transformasyon ile tümöral hücrelere dönüşebilmesi gösterilmiştir. HOXA9, HOXA10,HOXA11 gen ekspresyonuna göre bu tümöral hücrelerin sırası ile seröz, endometrioid ve müsinöz alt histolojik tiplere köken oluşturduğu gösterilmiştir(13). Bu veriden yola çıkarak epitelyal over kanserinin, over inklüzyon kistlerini çevreleyen over epiteliinden köken aldığı düşünülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise bu hipotezin karşıtı bir görüş öne sürülmüştür. Ailesinde over kanseri hikayesi bulunmayan, postmenopozal dönemde 48.230 kadın incelenmiş ve çalışmanın ilk yılında yapılan pelvik ultrasonografide (USG) 1234 (%2,6) kadında over inklüzyon kisti olduğu gösterilmiştir . İlk yılda pelvik USG'si normal olan 22.914 kadında takip eden yıllarda yapılan pelvik USG'de inklüzyon kisti geliştiği görülmüştür (2-3%/yıl). Toplam 6 yıllık takip süreci sonrasında inklüzyon kisti olan kadınlarda, olmayanlara göre artmış over kanser gelişim riski saptanmamıştır(14). 2011 yılında Piek ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada ise epitelyal over kanserinin tubal epitelyumdan orijin aldığı öne sürülmüştür (15). Yüksek dereceli seröz over karsinomlarının çoğunun distal fallop tüpünde izlenen seröz tubal intraepitelyal karsinomdan (STIC) kaynaklandığı hipotezi, BRCA gen mutasyonu olan ve bu nedenle profilaktik salpingoofektomi yapılan hastaların fallop tüplerinin patolojik incelenmesi sonucu büyük oranda hastada fallop tüpünün invaziv ya da intraepitelyal karsinom rastlanmış olması ile desteklenmiştir. Lezyonların %57'si ila %100' ünün fimbriyal uçta yer aldığı bildirilmiştir (16). Sporadik yüksek dereceli seröz over karsinomu, fallop tüpü karsinomu ve peritoneal karsinomu olan hastaların tubalarında SEE-FIM (Sectioning and extensively examining the fimbriated end) tekniği kullanılarak yapılan incelemeler sonucunda %45-60 oranında STIC izlenmiştir (17-18).

Yakın zamana kadar seröz over karsinomları; iyi, orta ve az diferansiye olarak ayrılmakta; iyi diferansiye formdan, az diferansiye forma ilerlediği düşünülmekte ve tek bir hastalık spektrumunda değerlendirilmekteydi. 2004 yılında Shih ve Kurman tarafından seröz borderline over tümörleri iki alt grupta sınıflandırılmıştır. Bunlardan birincisi; daha benign davranan atipik proliferatif seröz tümörler (APST), ikicisi ise düşük gradeli tümörler gibi davranan mikropapiller seröz karsinom (MPSC) ya da non invaziv seröz karsinomudur. MPSC'nin yani non invaziv seröz karsinomun ise düşük dereceli invaziv seröz karsinom ile ilgili olabileceği hatta MPSC'nin düşük gradeli seröz karsinomun prekürsörü olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Noninvaziv mikropapiller seröz tümörlerin düşük dereceli seröz karsinomların prekürsörü olduğunu düşündüren neden ise bu lezyonların aynı genetik mutasyonlara sahip olmaları olarak belirtilmiştir. KRAS, BRAF, ERBB2, PIK3CA mutasyonlarının düşük dereceli seröz over karsinomları, atipik proliferatif seröz tümörler ve noninvaziv mikropapiller seröz tümörlerin yaklaşık 2/3'ünde mevcut olduğu ortaya konulmuştur (19). Bu gelişmeleri takiben yapılan moleküler ve genetik çalışmalar sonucunda, epitelyal over karsinomlarının patolojik sınıflamasında dualistik model öne sürülmüştür (20).

Shih ve Kurman tarafından öne sürülmüş olan yeni over kanseri patogenezinde; over kanseri de endometrium kanserinde olduğu gibi tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki genel kategoriye ayrılmıştır. Tip 1 tümörler; genellikle düşük grade'li, yavaş seyirli, erken evrede tespit edilen ve daha çok lokal yayımlı, nispeten iyi davranan tümör grubunu oluşturmaktadır. Tipik olarak benign kistik formdan intermediate, borderline ve invaziv karsinoma sırayla geçiş söz konusudur. Tip 1 tümörler başlangıçta overe sınırlı, daha yavaş ilerleme eğiliminde olan ve tip 2 tümörlerde rastlanmayan bir takım ortak genetik mutasyonlara sahip ve genetik olarak stabil tümörlerdir. Seröz ve müsinöz tümörler KRAS/BRAF mutasyonlarını; endometrioid tümörler ise beta-katenin/P13/PTEN/ARIDI gen değişikliklerini içermektedir. p53 mutasyonları gözlenmemektedir. Tip 1 tümörler düşük dereceli seröz karsinom; düşük dereceli endometrioid karsinom; düşük dereceli berrak hücreli karsinom; düşük dereceli müsinöz karsinom; düşük dereceli brenner tümörlerinden oluşmaktadır. Bunların arasında en çok çalışılan ve hakkında en çok

bilgi birikimine sahip olunan tümör düşük dereceli seröz karsinomdur.

Düşük dereceli seröz karsinomlar (seröz kistadenom, atipik proliferatif (borderline) seröz tümör) morfolojik ve immünohistokimyasal açıdan tuba epitelyumuna yakın benzerlik göstermektedir. Dualistik modele göre papiller tubal hiperplazinin; atipik proliferatif seröz tümörlerin, noninvaziv implantların ve endosalpingozisin prekürsörü olduğuna inanılmaktadır. Papiller tubal hiperplazi multiple küçük papiller yapılardan ve psammom cisimciklerinden oluşmakta; tubal mukozadan orijin almakta ve tuba lümenine düşmektedir. Over üzerindeki ve peritoneal yüzeylerdeki küçük papiller implantları oluşturmaktadır. Normal tubal epitelin aynı şekilde tubal lümenine dökülerek ve over yüzeyine ulaşarak kortikal kistleri oluşturması da bu çerçevede değerlendirilmektedir .

Over kanseri patogenezinde öne sürülen dualistik model çerçevesinde tip 2 tümörlere bakıldığında ise %90'ı ileri evre invaziv tümörler olarak görülen, tip 1 tümörlere göre daha agresif seyreden, yüksek dereceli ve TP53 mutasyonu, BRCA1/2 kaybı ile karakterize bir grup tümörden oluşmaktadır. En sık görülen over tümörlerini, bu grup oluşturmaktadır. Tip 2 tümör grubu yüksek dereceli seröz karsinom, karsinosarkom ve andiferansiye sarkomdan oluşmaktadır. Epitelyal over tümörlerin çoğunluğunu yüksek dereceli seröz karsinomlar oluşturmaktadır. Klinik olarak ani başlangıçlı, hızlı seyirli ve agresif cerrahi ile kemoterapiye rağmen kısa sağkalıma sahiptir. Tip 1 tümörlerin aksine tip 2 tümör grubunda yapılan çalışmalara rağmen net olarak prekürsör bir lezyon tanımlanamamıştır.

2.4. Over Kanserinde Tarama Yöntemleri ve Klinik

Epitelyal over karsinomlarının çoğunu yüksek dereceli seröz karsinomlar oluşturmaktadır ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de epitelyal over karsinomlarına %60-70 oranında ileri evrede tanı konulabilmektedir. Over kanseri, ileri evre hastalık klinik olarak kesinleşene kadar kayda değer semptom ve bulgu vermediği için genellikle 'sessiz katil' olarak tanımlanır. Klinik olarak spesifik bir

semptomu yoktur; ancak hastalığın pelvis ve üst abdomene yayılımı sonucu pelvik ağrı, şişkinlik hissi, erken doyma, distansiyon, idrara sıkışma, abdominal çevrede artış; karsinomatoz özellik yaygınsa, hastada bazen bulantı, kusma; plevral efüzyon mevcut ise solunum güçlüğü, tümörün torsiyon ya da rüptürüne bağlı akut gelişen pelvik ağrı gibi non spesifik semptomlar izlenebilmektedir.

Erken teşhis ve tedavi için genel popülasyon üzerinde uygulanabilecek herhangi bir tarama programı bugüne kadar oluşturulmamıştır. Bununla beraber genetik predispozisyonun olduğu bilinen alt gruba over kanseri için tarama yapılabilmektedir. Günümüzde over karsinomu için uygulanmakta olan tarama testleri; bimanuel pelvik muayene, CA 125 bakılması ve transvajinal ultrason (TVUSG) yapılmasıdır. Ancak bu yöntemlerin hiçbiri tarama testi olarak kullanılabilir yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Epitelyal over kanserlerinin %80'inde CA 125 yüksek bulunmakla beraber, overe sınırlı tümörü olan hastaların yalnızca %50'sinde yüksek bulunmaktadır. Aynı zamanda CA 125 seviyesi overin benign patolojilerinde, hatta tamamen sağlıklı kadınlarda da yüksek bulunabilmektedir, bu da testin spesifitesini sınırlamaktadır (21). TVUSG'nin dezavantajları ise pahalı olmasının yanı sıra sensitivite ve spesifitesinin düşük olmasıdır. Over kanseri açısından yüksek riskli 4526 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 6 aylık aralıklarla yapılan TVUSG sonucunda 49 cerrahi prosedür gerçekleştirilmiş. 49 cerrahi operasyonun sonucunda 37'si benign tümör olarak sonuçlanırken 12 hastada jinekolojik malignite saptanmıştır. Saptanan malignitelerin over, tuba veya peritoneal karsinom olduğu belirtilirken bu hastaların hepsinin evre 3' te teşhis edildiği bildirilmiştir. Sonuç olarak yüksek riskli hastalarda erken evre over karsinomunun teşhisinde TVUSG'nin yerinin sınırlı olduğu belirtilmiştir (22).

Yakın zamanda İngiltere'de over kanseri tarama programı üzerine yapılan bir çalışmada (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) 200.000 postmenopozal kadın kontrol, CA125 ve TVUSG (multimodel tarama), veya yalnızca TVUSG gruplarına randomize edilmiştir. Kontroller yıllık olarak gerçekleştirilmiştir. Multimodel tarama programında yer alan 50.078 kadından 97(%2)'si , TVUSG grubundaki 48.230 kadından ise 845 (%1.8)'i tarama sonucunda

cerrahiye yönlendirilmiştir. Multimodel tarama grubundaki kadınların 42'sinde over veya tuba karsinomu teşhis edilirken, TVUSG grubundaki kadınların 45'inde kanser teşhisi konulmuştur. Teşhis edilen 58 invaziv over karsinomu hastasının 28'i erken evrede iken bunların 16'sının multimodel tarama grubunda; 12'sinin ise TVUSG grubunda yer almakta olduğu belirtilmiştir. Evre dağılımı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Multimodel tarama yönteminin sensitivitesi %89,4, spesifitesi %99,8 olarak bildirilirken aynı değerler TVUSG için sırasıyla %84.9 ve %98.2 olarak bildirilmiştir (23).

Bugüne kadar tarama programlarının over kanserinde mortaliteyi azalttığı yönünde yeterli veri bulunmamasına rağmen yüksek riskli hasta grubuna yıllık pelvik muayene, CA125 ve TVUSG önerilmektedir (21).

2002'de yayınlanan öncü bir çalışmaya dayanan önemli bir örnek, proteomik alanındaki gelişmelerin erken evre over kanserinin saptanmasında umut verici yeni bir teknoloji olduğunu ileri sürmüştür (Petricoin, 2002). Yüksek derecede duyarlılığı ve özgüllüğü olan binlerce protein paterninin profili aracılığıyla, erken evre over kanseri olan olguları etkilenmeyen kadınlardan güveni bir şekilde ayıran OvaCheck gibi duyarlı bir test ümit edilmiştir. Ayrıca, heyecan oluşturan bir başka yeni test ise, OvaSure kan testidir. Aynı anda bakılan altı analite (leptin, osteopontin, insulin benzeri büyüme faktörü II, makrofaj inhibitör faktör ve CA 125) dayanır. Bu testin over kanseri taramasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (Mor, 2005, Visintin, 2008)

2.5. Primer Over Kanseri Tedavisi

Epitelyal over kanseri tedavisinde primer sitoredüksiyon ve ardından platin bazlı kemoterapi verilmesi standart tedavinin temelini oluşturmaktadır. Optimal primer sitoredüksiyonun epitelyal over karsinomu tedavisindeki yeri ilk olarak 1934'te Meigys tarafından ortaya konulmuştur. 1975'te Griffiths sitoredüksiyon sonrası rezidüel tümör boyutu ve sağkalım arasında ters orantı olduğunu ortaya

koymuştur ve sonrasında da yapılan birçok çalışmada aynı sonuç elde edilmiştir (Hacker ve ark.,1983; Vogl ve ark., 1983; Delgado ve ark. 1984; Conte ve ark. 1985; Louie ve ark. 1986; Neijt ve ark. 1987; Hainsworth ve ark. 1988; Sutton ve ark. 1989).

Optimal sitoredüksiyon ile amaçlanan; toplam tümör yükünü azaltmak, tümörün ve asitin yol açtığı rahatsızlığı gidermek; tümör yükünün azalmasıyla kalan tümöral dokularda büyüme fraksiyonunun azalması, zayıf perfüze olan dolayısıyla kemoterapinin etki edemeyeceği anoksik hücrelerde azalma böylece verilecek kemoterapiye duyarlılığın arttırılması; sitoredüksiyon sonrası kalan daha az tümöral hücrede daha az genetik mutasyon riski olması ve böylece kemoterapiye direnç gelişme riskinin azalması; rezidüel tümörün azalması ile daha az siklus kemoterapiye ihtiyaç duyulacak olması; immunkompetansın artışı olarak sıralanabilir (24).

Optimal sitoredüksiyonda görülebilen tüm tümör odaklarının çıkarılması, eğer mümkünse tüm metastatik odakların çıkarılması ve rezidü tümör bırakılmaması esastır. Bunun yanında st abdominal cerrahi ve VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery) da optimal primer sitoredüksiyon kapsamına girmektedir. Optimal sitoredüksiyonun yapılabilirliği büyük oranda cerrahın ve operasyonun yapıldığı merkezin bu konudaki tecrübesine de bağlıdır. Aynı merkez içerisinde zamana ve tecrübeye bağlı olarak da optimal sitoredüksiyon başarı oranı değişkenlik gösterebilmektedir. Ülkemizde ileri evre over kanserlerinde optimal sitoredüksiyon yapılma oranının %65 civarında olduğu tahmin edilmektedir (7).

Primer over kanserinde sitoredüksiyonda ileri evre olduğu tespit edilen ve cerrahi sonrası geniş rezidü tümörü kalan (2 cm'den büyük bir veya üzerinde) hastalarda 10 yıl içerisinde rekürens gelişme riski %80 civarında iken, tanı anında ileri evre (evre 3-4) olan ve sitoredüksiyon sonrası 2 cm üzerinde rezidüel tümörü kalmayan hastalarda bu oranın %60 olacağı belirtilmiştir. Tanı anında sınırlı hastalığı olan (evre 1-2) hastalarda ise yüksek riskli grupta rekürens riskinin 10 yılda %20-25; düşük riskli grupta ise %10 olacağı belirtilmiştir. Bu dört grubun hepsine genel olarak bakıldığında ise rekürens %60 - 65 olduğu ve bu oranda hastanın tekrar

tedaviye ihtiyacı olacağı belirtilmiştir (25).

Sonuç olarak optimal sitoredüksiyon ve sonrasında verilen platin bazlı kemoterapi ile %80-90 oranında remisyon elde edilebilmesine rağmen bu hastaların %70-90'ında rekürrens izlenmektedir (26). Rekürren vakalarda cerrahi ya da kemoterapi ile hastaliksız dönemler elde edilmesine rağmen birden fazla rekürrensler yine karşımıza çıkmaktadır. Özetle over kanseri rekürrens ve remisyon periyodlarının birbirini takip ettiği kronik bir hastalık olarak düşünülmelidir.

Over kanseri tanısını yeni almış olan hastalarda hastalığın evre ve yaygınlığına bakılmaksızın esas amaç; tedavi ile sağkalımı uzatmak, hatta çok küçük bir hasta grubunda başarılabilse de kür sağlanmasıdır. Rekürren over kanseri vakalarında ise kür şansı çok daha azdır. Bu noktada hasta ve klinisyen de tedavinin amacının primer tedaviden farklı olduğunu ve hastalığın kronik olduğunu bilmelidir. Bununla beraber rekürren vakalarda uygulanacak tedavi de birçok önemli amaca hizmet etmektedir. Bunların başında primer sitoredüksiyonda olduğu gibi sağkalımı ve hastaliksız dönemi uzatmak ve yaşam kalitesinin artırılması gelmektedir (25).

2.6. Rekürren Over Kanserinde Cerrahinin Yeri

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

sitoredüksiyonun sağkalıma pozitif katkı sağlayacağı sonucuna ulaşılmıştır (Jaˆnickeve ark, 1992; Eisenkop ve ark, 1995,2000; Vaccarello ve ark, 1995; Cormio ve ark, 1999; Zang ve ark, 2000,2004; Munkarah ve ark, 2001; Scarabelli ve ark, 2001; Tay ve ark., 2002). Yine birçok çalışmada sekonder sitoredüksiyondan en çok fayda görecek hasta grubunu belirlemek amacıyla; hastalıksız sağkalım, hastanın performans durumu, rekürren kitlelerin sayı ve yerleşimi, asit varlığı, cerrahi ekibin tecrübesi gibi faktörler incelenmiştir.

Zang ve ark.'ın ileri evre over kanseri hastalarında sekonder sitoredüksiyonun sağkalıma etkisini incelediği çalışmasında, optimal sekonder sitoredüksiyon yapılabilen ve yapılamayan hastalar arasında survival açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuş (p:0.0000) ve optimal sitoredüksiyon yapılabilen hastalarda ortanca sağkalım 20 ay iken; yapılamayan hastalarda 8 ay olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra 12 aydan kısa hastalıksız dönem olmasının (p=0,0078) sekonder sitoredüksiyon sonrası 1 cm üzerinde rezidüel tümör kalmasının (p=0.0023), refraktr asit bulunmasının (p : 0.0001) sağkalım ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (27).

Onda ve ark. ın hangi hasta grubunda sekonder sitoredüksiyonun en fazla katkı sağlayacağını aydınlatmak amacıyla yaptığı bir çalışmada 44 rekürren vaka çalışmaya dahil edilmiş, bu hastaların %59'unda sekonder sitoredüksiyonda görülebilen tüm tümörler eksize edilebilmiştir. Sekonder sitoredüksiyon ile komplet ve inkomplet rezeksiyon yapılabilen iki grup arasında sağkalım açısından istatistiki anlamlı fark bulunmuştur (p=0.0019). Sekonder sitoredüksiyon öncesi bakılan değişkenlerden ise hastalıksız dönemin 12 aydan uzun olması, karaciğer metastazının olmaması, tek alanda rekürren tümör varlığı ve tümör boyutunun 6 cm'den küçük olmasının daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (p<0.0001). Bu dört kriteri karşılayan rekürren vakalarda inkomplet sitoredüksiyon yapılmış dahi olsa, sağkalımın daha uzun olduğu sonucuna ulaşılmıştır (24).

Chi ve ark.'ın platin duyarlı rekürren over kanseri vakaları üzerinde yaptığı çalışmada ise bu hasta grubunda sağkalım açısından prognostik faktörlerin

belirlenmesi ve sekonder sitoredüksiyondan hangi hasta grubunun en çok fayda görebileceği ortaya konulmaya çalışılmıştır. Sekonder sitoredüksiyon öncesi 6-12 ay arası hastaliksız dönemi olan grupta ortalama sağkalım 30 ay; 13-30 ay arasında hastaliksız dönemi olan hastalarda 39 ay; ve 30 ay üzerinde hastaliksız dönemi olan grupta ise ortalama sağkalım 51 ay olarak bulunmuştur ($p=0.005$). Tek alanda rekürren tümörü olan ve sekonder sitoredüksiyon yapılanlarda ortalama sağkalım 60 ay iken; birden çok alanda rekürren kitlesi olanlarda 42 ay; karsinomatosisi olanlarda ise 28 ay olarak bulunmuş ($p<0.001$). Sekonder sitoredüksiyon sonrası 0,5 cm'den küçük tümörü kalanlarda ortalama sağkalım 56 ay; 0,5 cm üzerinde rezidüel tümörü olanlarda ise ortalama sağkalım 27 ay olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Sonuç olarak sekonder sitoredüksiyon sonrası 0,5 cm den az tümör kalmış olmasının sağkalıma belirgin katkı sağlayacağı sonucu çıkarılmıştır. Hastaliksız dönem ve rekürren kitlenin bir ya da birden fazla alanda olmasının hasta seçimi açısından prognostik faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.(28)

Ayhan ve ark.'ın sekonder sitoredüksiyonun rekürren over kanserindeki rolünü araştıran çalışmasında, sekonder sitoredüksiyon sonrası rezidüel tümör varlığının sağkalım açısından önemli olduğu sonucuna ulaşmıştır. Optimal sekonder sitoredüksiyon yapılabilenlerde ortalama sağkalım 28 ay iken suboptimal cerrahi yapılan hastalarda bu süre 18 ay olarak bulunmuştur ($p:0.004$). Primer sitoredüksiyon sonucunun da sekonder sitoredüksiyon sonrası sağkalıma etkisi olduğu belirtilmiş, optimal primer sitoredüksiyon yapılanlarda sekonder sitoredüksiyon sonrası sağkalım 30 ay iken suboptimal primer cerrahi sonrası 18 ay olarak belirtilmiştir ($p:0.01$). Hastaliksız dönemi 12 aydan kısa olan hastalarda sağkalım 18 ay; 12 aydan uzun hastaliksız dönemi olanlarda ise sağkalım 39 ay olarak bulunmuştur ($p=0.01$). Sekonder sitoredüksiyon öncesi kemoterapi verilen ve verilmeyen hastalar arasında ise sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır (kemoterapi alanlarda : 26 ay, almayanlarda ise 25 ay). Rekürrens yerleri açısından bakıldığında ise tek yada 2, 3, 4 anatomik alanda rekürrensi olan hastalarda sekonder sitoredüksiyon sonrası sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla 58; 28; 28; 18 ay $p:0.54$). Rekürrensin tespitinden cerrahiye kadar olan zaman dilimine bakıldığında 180 günden uzun ve 180 günden kısa

olmasının arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0.19). Aynı şekilde rekürren kitlenin boyutunun da 10 cm'den küçük ya da 10 cm'den büyük olmasının sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirtilmiştir (P:0.89) (29). Bristow ve ark.'ın rekürren over kanseri hastalarında sitoredüktif cerrahinin yeri ile ilgili metanalizinde, rekürrens nedeni ile cerrahi yapılan hastalarda sağkalıma pozitif katkı sağlayan istatistiki olarak anlamlı tek değişkenin komplet sitoredüksiyon yapılıp yapılamaması olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p:0.019) (30).

Jeong-Yeol ve ark.'ın platin duyarlı rekürren over kanseri tedavisinde sitoredüksiyonun yeri üzerine yaptığı çalışmada; primer tedavi sonrası hastaliksız dönemi 24 aydan fazla olan ve sekonder sitoredüksiyon sonrası 1 cm'den küçük rezidüel tümörü kalan hastalarda sağkalıma katkının en yüksek olacağı sonucu çıkarılmıştır. Aynı çalışmada platin duyarlı rekürren hastalarda yapılan sekonder sitoredüksiyon ve primer sitoredüksiyon arasında morbidite ve mortalite açısından önemli bir fark bulunamadığı belirtilmiştir (31).

Leitao ve ark.'ın rekürren over kanseri hastalarında tersiyer sitoredüksiyonun yerini incelediği ve toplam 26 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; tersiyer sitoredüksiyon öncesi tedavisiz dönemi (treatment free interval) 12 aydan kısa olan hastalarda, hastalığa özel sağkalımın (disease specific survival) 15 ay; tedavisiz dönemi (TFI) 12 ay üzerinde olduğu hastalarda ise hastalığa özel sağkalımın (DSS) 60,4 ay olarak bulunduğu belirtilmiştir (p: 0.002). Tersiyer sitoredüksiyon sonrası 0,5 cm' den küçük rezidüel tümörü olanlarda hastalığa özel sağkalım 36,3 ay iken; 0,5 cm üzerinde rezidüel tümörü olanlarda 10,6 ay olarak tespit edilmiştir (p:0.0001). Çokdeğişkenli analizde de tedavisiz dönem ve tersiyer sitoredüksiyon sonrası rezidüel tümör boyutunun prognostik faktör olarak istatistiksel anlamlı olduğu belirtilmiştir (p=0.05). Aynı çalışmada sonuç olarak rekürren vakaların tersiyer sitoredüksiyondan fayda göreceği ancak tedavisiz dönemi uzun olan ve optimal cerrahi yapılabilen hastalarda bu yararın en fazla olacağı belirtilmiştir (32).

Karam ve ark.'ın 2007 yılında yayımladığı çalışmada rekürren over kanseri nedeniyle tersiyer sitoredüksiyon yapılan ve 47 hastayı kapsayan

çalışmasında; tersiyer sitoredüksiyon sonrası mikroskopik rezidü ile makroskopik rezidü tümörü kalan hastalarda sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuş ve bu da mikroskopik rezidü olanlarda 24 ay, makroskopik olanlarda ise 16 ay olarak saptanmıştır (p=0.03). Bunun yanı sıra cerrahi sırasında gözlenen yaygın hastalığın kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 47 hastadan 12'sinde (%26) postoperatif dönemde ciddi komplikasyonlar görüldüğü belirtilmiştir (33).

Shih ve ark.'ın rekürren over, tuba ve peritoneal karsinomu olan hastalarda kuarterner sitoredüksiyonu incelediği çalışmasında; toplam 15 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tek değişken analizinde kuarterner sitoredüksiyon sonrası rezidü tümörü 1 cm altında olanlarla, 1 cm üzerinde olanlar arasında hastalığa özel sağkalım (HSS) açısından anlamlı fark bulunmuştur. 1 cm altında rezidü tümörü olanlarda hastalığa özel sağkalım 34,8 ay iken 1 cm üzerinde olanlarda ise 10,1 ay (p=0.001) olduğu belirtilmiştir. Rekürren tümörü tek alanda olanlarda hastalığa özel sağkalım (HSS) 49,9 ay iken birden fazla alanda tümörü olanlarda 19,5 ay olduğu belirtilmiştir (p=0.008). 15 hastanın 7'sinde postoperatif komplikasyon izlenmiş, bunlardan birinin kolovezikal fistül oluşumu olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak özellikle tek bir yerde rekürrensi olan hastaların kuarterner sitoredüksiyondan fayda göreceği belirtilmiştir (34).

Fotopoulou ve ark.'ın tersiyer sitoredüksiyonun klinik sonuçlarını araştırdığı çalışmasında toplam 135 rekürren over kanseri vakası değerlendirilmiştir. Bu hastaların %39'unda tersiyer sitoredüksiyonda komplet tümör rezeksiyonu yapılabilmıştır. Postoperatif mortalite % 6 olarak bulunmuştur. Yaklaşık on aylık takip periyodunda 78 hasta over kanserine bağlı olarak ölürlen, 52 hastada tekrar rekürrens gelişmiştir. Ortanca sağkalım, tersiyer sitoredüksiyonda görülebilir tümörü kalmayan hastalarda 37.8 ay; 1cm'den küçük rezidü tümörü kalanlarda 19 ay; 1 cm üzerinde tümörü kalan hastalarda ise 6,9 ay olarak bulunmuştur. Peritoneal karsinomatozis varlığının sağkalımı etkilemediği sonucuna varılırken, komplet tümör rezeksiyonunun sağkalım açısından en güçlü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Toplam 42 hastanın ise postoperatif dönemde en az 1 ciddi komplikasyon geliştirdiği

görülmüştür (35).

Shih ve ark.'ın rekürren over, tuba ve peritoneal karsinom hastalarında tersiyer sitoredüksiyonu incelediği çalışmasında toplam 77 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde tedavisiz dönem ve tersiyer cerrahi sonrası rezidü tümör kalmasının sağkalım açısından anlamlı prognostik faktör olduğu bulunurken; çokdeğişkenli analizde yalnızca tersiyer sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör varlığının sağkalım açısından anlamlı prognostik faktör olduğu belirtilmiş ($p=0.001$) (36).

2011'de Jinekolojik Kanser Grubu tarafından yayınlanan derlemede rekürren over kanseri olan hastalarının seçilmiş bir bölümünde cerrahinin faydalı olabileceği ancak bununla ilgili seviye 1 kanıtın olmadığı belirtilmiştir. Rekürren over kanseri hastalarında cerrahinin yeri ile ilgili olarak, iki tane randomize faz 3 çalışmasının devam ettiği (GOG213-AGO OVAR DESK TOP 3) ve bu çalışmaların sonuçları açıklanana kadar, elimizde yalnızca retrospektif kohort çalışma sonuçlarının bulunduğu belirtilmiştir (37).

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1/2/2007 ve 1/5/2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde rekürren epitelyal over kanseri nedeni ile opere edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya primer tanısı epitelyal over kanseri olan, maksimum primer sitoredüksiyon yapılan ve takiben rekürrens nedeniyle ikinci, üçüncü ve dördüncü operasyonları yapılan hastalar dahil edilmiştir. Primer tanısı non-epitelyal over kanseri olan ve inkomplet primer sitoredüksiyon yapılan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Sözü edilen kriterleri karşılayan toplam 349 hastanın tıbbi kayıtları operasyon, patoloji, laboratuvar ve radyoloji raporları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 349 hastanın tümüne sekonder sitoredüktif cerrahi, 155'ine ikinci rekürrens nedeniyle tersiyer sitoredüktif cerrahi ve 55'ine 3. Rekürrens nedeniyle kuarterner sitoredüktif cerrahi prosedürleri uygulanmıştır. Hastalığın evrelemesinde Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Evrelendirme (FIGO) sistemi kullanılmıştır. Tümörün derecesine ve histolojik alt tiplerine patoloji raporları incelenerek ulaşılmıştır. Merkezimizde primer ve rekürren over kanseri tanısı ile cerrahi yapılan tüm hastalarda optimal sitoredüksiyon ile geride gözle görülebilen tümöral doku bırakılmaması hedeflenmiştir. Her operasyon öncesinde hastalar Anesteziyoloji ve Reanimasyon bölümünce değerlendirilip onayları alınmıştır. Yine her hastaya ve yakınlarına operasyon öncesinde cerrahinin riskleri anlatılıp aydınlatılmış onamları alınmıştır. Primer cerrahisi yapılan her hastaya ve sekonder, tersiyer kuarterner sitoredüksiyon yapılan her hastaya cerrahi sonrasında çeşitli kemoterapi rejimleri verilmiştir. Hastalısız dönem olarak ilk cerrahi ve sonrasında verilen kemoterapi rejiminin bitiş tarihinden; klinik, laboratuvar ya da radyolojik olarak tespit edilen rekürren hastalığın tespitine kadar geçen süre alınmıştır. Hastalık rekürrensini tespiti rutin jinekoloji kontrollerinde klinik değerlendirmeler, görüntüleme yöntemleri (pozitron-emisyon tomografi (PET BT), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi (PET BT, BT,MR,USG),karsinojenik antijen 125 (CA 125) değerleri takip edilerek yapılmıştır. İntraoperatif komplikasyonlar; operasyon sırasında cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilen organ yaralanma ve perforasyonları ve hematoma oluşumu olarak tanımlanmıştır. İntraoperatif komplikasyonlar cerrahi müdahale sırasında,

postoperatif komplikasyonlar ise hastanın hastanede yatışı süresince operasyona bağlı gelişen komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır.

3.1. İstatiksel Analiz

Çalışma kohortundan elde edilen veriler SPSS 22.0 istatistik programına (SPSS 22.0 versiyon, Chicago, IL, USA) aktarılarak analiz edilmiştir. Sabit değişkenlerin değerlendirilmesinde ortalama değerler ve \pm standart deviasyon değerleri kullanılmıştır. Kategoriksel değerşkenlerin değerlendirilmesinde rakamsal değerler ve yüzde değerler kullanılmıştır. Kategoriksel değerşkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi yöntemi kullanılmıştır. Sağkalım oranlarının tespitinde Kaplan Meier sağkalım analizinden yararlanılmış ve karşılaştırmalar için log-rank testleri kullanılmıştır. Tüm analizlerde anlamlı istatistiki değer ' $p<0,05$ ' olarak kabul edilmiştir.

4. SONUÇ VE BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya Şubat 2007 ve Mayıs 2016 tarihleri arasında merkezimizde rekürren over kanseri nedeniyle opere edilen 349 hasta dahil edilmiştir .Hastaların takip süresi 111 ay olarak tespit edilmiştir. Hastaların ortalama tanı yaşı $52,4 \pm 11,6$; ortanca tanı yaşının ise 52,4 yaş olduğu tespit edilmiştir (min.:22-max.:82 yaş). Hastaların over kanseri nedeniyle yapılan primer cerrahi sonrası patoloji raporları incelendiğinde 283 (%81,1) hastanın seröz papiller tip, 27 (%7,7) hastanın endometrioid tip, 10 (%2,9) hastanın müsinöz tip, 16 (%4,6) hastanın şeffaf hücreli tip, 9 (%2,6) hastanın mikst tip ve 4 (%1,1) hastanın andiferansiye tip over kanseri olduğu görülmüştür (tablo 1).

Tablo 1. Tümör Histolojik Tip

TÜMÖR HİSTOLOJİK TİP	HASTA SAYISI	%
Seröz Papiller Tip	283	81,1
Endometrioid Tip	27	7,7
Müsinöz Tip	10	2,9
Şeffaf Hücreli Tip	16	4,6
Mikst Tip	9	2,6
Andiferansiye Tip	4	1,1
TOPLAM	349	100

FIGO evrelemesine göre 77 (%22,1) hastanın primer cerrahide evre 1-2 hastalığının ; 257 (%73,6) hastanın evre 3-4 hastalığının olduğu tespit edilirken, 15 (%4,3) hastanın ise primer cerrahide olan evresine ulaşamamıştır(Tablo 2). Tümör gradeleri ise 16 (%4,6) hastada grade 1, 65 (%18,6) hastada grade 2, 210 (%60,2) hastada grade 3 olarak bulunmuştur. Elli sekiz hastanın (%16,6) tümör grade bilgisine ulaşamamıştır (Tablo3).

Tablo 2. Hastalığın Evresi

FIGO EVRE	HASTA SAYISI	%
Evre 1-2	77	22,1
Evre 3-4	257	73,6
N/A	15	4,3
TOPLAM	349	100

Tablo 3. Tümör Grade'leri

TÜMÖR GRADE'LERİ	HASTA SAYISI	%
Grade 1	16	4,6
Grade 2	65	18,6
Grade 3	210	60,2
N/A	58	16,6
TOPLAM	349	100

Primer sitoredüksiyon sırasında 3 hastada mesane duvarında tam kat defekt, 4 hastada barsak duvarında tam kat defekt, 8 hastada barsak seroza defekti oluşumu ve 2 hastada büyük damar yaralanması intraoperatif cerrahi komplikasyon olarak kaydedilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Primer Cerrahide İntraoperatif Komplikasyonlar

Intraoperatif komplikasyonlar	HASTA	%
Barsak Seroza Defekti	8	2,4
Barsak Duvarı Tam Kat Defekti	4	1,1
Mesane Duvarı Tam Kat Defekti	3	0,8
Büyük Damar Yaralanması	2	0,5
TOPLAM	17	4,8

Primer sitoredüksiyon sonrası postoperatif dönemde 332 hastada herhangi bir komplikasyon gelişmezken ; 4 hastada postoperatif ileus, 4 hastada derin ven trombozu, 2 hastada lenfösel, 2 hastada akut böbrek yetmezliği, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada rektovajinal fistül oluşumu, 1 hastada ileovajinal fistül oluşumu, 1 hastada pnömoni, 1 hastada ise ileus ve GİS kanaması izlenmiştir .(tablo5).

Tablo 5. Primer Cerrahi Postoperatif Komplikasyonlar

POSTOPERATİF KOMPLİKASYON	HASTA SAYISI	%
Postoperatif İleus	4	1,1
Derin Ven Trombozu	4	1,1
Lenfösel Oluşumu	2	0,6
Akut Böbrek Yetmezliği	2	0,6
Yara yeri enfeksiyonu	1	0,3
Rektovajinal Fistül Oluşumu	1	0,3
İleovajinal fistül oluşumu	1	0,3
Pnömoni	1	0,3
İleus + GİS kanaması	1	0,3
TOPLAM	17	4,9

Primer cerrahi sonrasında 349 hastanın tamamı platin bazlı kemoterapi almıştır. Hastaliksız dönem olarak primer cerrahi sonrasında verilen kemoterapinin bitiş tarihinden; klinik, radyolojik ya da laboratuvar olarak rekürren hastalığın ilk tespit edildiği tarihe kadar geçen süre alınmıştır. 349 hastadan 93 (% 26,6)' ünün hastaliksız dönemi 6 aydan kısa, 44 (% 12,6) hastanın hastaliksız dönemi 6- 12 ay arası ve 212 (% 60,7) hastanın hastaliksız dönemi 12 aydan uzun olarak tespit edilmiştir (tablo 6).

Tablo 6. Hastaliksız Dönem (HS)

HASTALIKSIZ DÖNEM	HASTA SAYISI	%
< 6 AY	93	26,6
6-12 AY	44	12,6
12< AY	212	60,7
TOPLAM	349	100

İlk rekürrensi gelişen hastalardan 349 (%77,1)'u sekonder sitoredüksiyon amacıyla opere edilirken, 80 (%22,9) hastaya sekonder sitoredüksiyon öncesi tek ya da birden fazla ajan kemoterapi verilmiştir. Sekonder sitoredüksiyon yapılan hastaların intraoperatif olarak kaydedilen rekürrens alanlarına bakıldığında; 76 (%21,8) hastada tek alanda rekürren kitle izlenirken, 164 (%47) hastada birden fazla sayıda ve 64 (%18,3) hastada karsinomatozis şeklinde rekürren kitle tespit edilmiştir. 45 (%12,8) hastanın sekonder sitoredüksiyonda rekürren kitlesinin tek ya da birden

fazla olduğuna dair kayda ulaşılamamıştır(Tablo 7).

Tablo 7. Sekonder Ditoreduksiyonda Tek veya Çoklu Organ Tutulumu

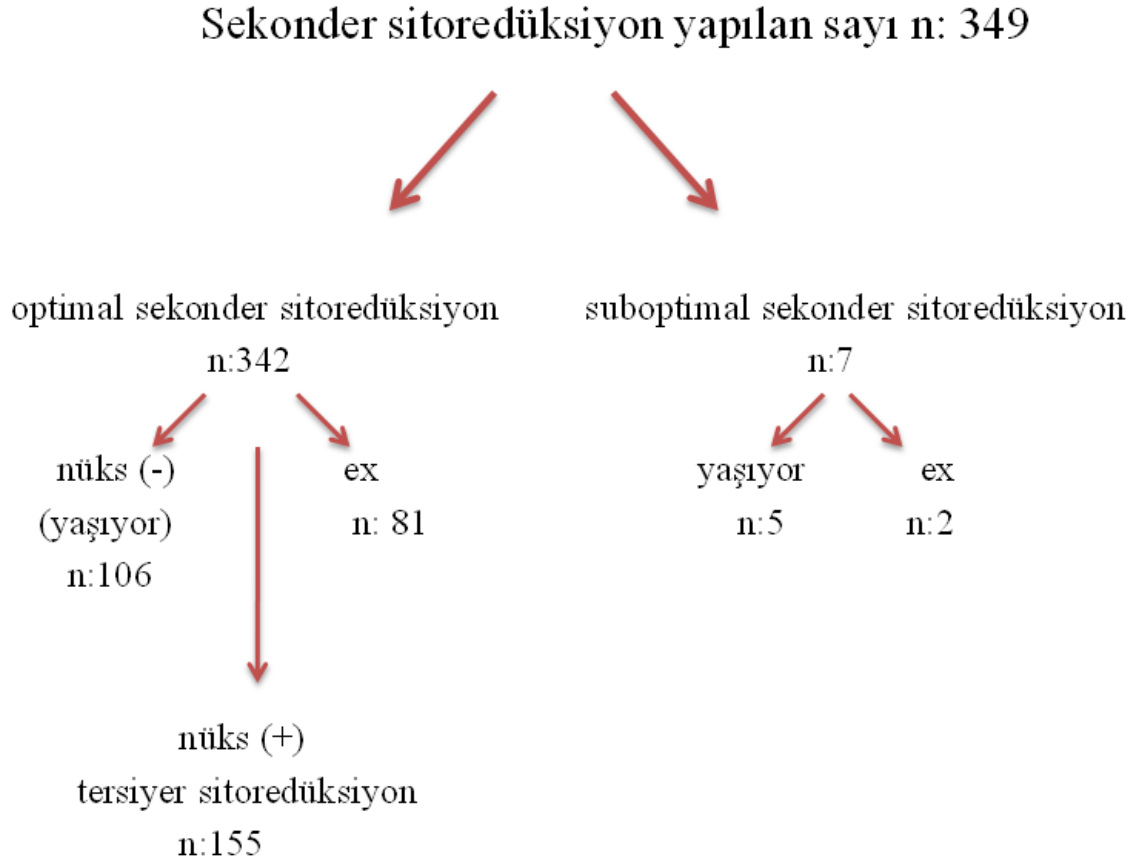
TEK VEYA ÇOKLU ORGAN TUTULUMU	HASTA SAYISI	%
TEK ORGAN	76	21,8
ÇOKLU ORGAN	164	47,1
KARSİNOMATOZİS	64	18,3
BİLİNMIYOR	45	12,8
TOPLAM	349	100

Sekonder sitoreduksiyonda geride rezidü tümör bırakılmaması ve görülebilen tüm tümöral odakların eksize edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 349 hastanın 342 (%98)'ine optimal (<1 cm) sekonder sitoreduksiyon operasyonu yapılmış, 7 (%2) hastaya suboptimal (>1 cm rezidü tümör)sekonder sitoreduksiyon operasyonu yapılmıştır (Tablo8).(Grafik 1)

Tablo 8. Sekonder Sitoreduksiyonun Yapılma Durumu

OPERASYON	HASTA SAYISI	%
Optimal sekonder sitoreduksiyon (<1 cm)	342	98
Suboptimal sekonder sitoreduksiyon (>1 cm)	7	2
TOPLAM	349	100

Grafik 1. Optimal ve Suboptimal Sekonder Sitoreduksiyon Yapılan Hastaların Durumu



Sekonder sitoredüksiyon sırasında 13 (%3,7) hastada barsak seroza defekti oluşumu, 8 (%2,2) hastada barsak duvarı tam kat defekti oluşumu, 3(%0,8) hastada üreter duvarı tam kat kesisi, 3 (%0,8) hastada büyük damar yaralanması, 4 (%1,1) hastada mesane duvarında tam kat defekt oluşumu, 1(%0,2) hastada diyafram perforasyonu, intraoperatif komplikasyon olarak kaydedilmiştir. (tablo 12).

Tablo 9. Sekonder Sitoredüksiyon Intraoperatif Komplikasyonlar

<i>İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYONLAR</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>%</i>
Barsak Seroza Defekti	13	3,7
Barsak Duvarı Tam Kat Defekti	8	2,2
Üreter Tam Kat Kesisi	3	0,8
Büyük Damar Yaralanması	3	0,8
Mesane Duvarı Tam Kat Defekti	4	1,1
Diyafraam Perforasyonu	1	0,2
TOPLAM	32	9,1

Sekonder sitoredüksiyon sonrası hastaların analizi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 10).

Tablo 10. Sekonder Sitoreduksiyon Yapılan Hastaların Analizi

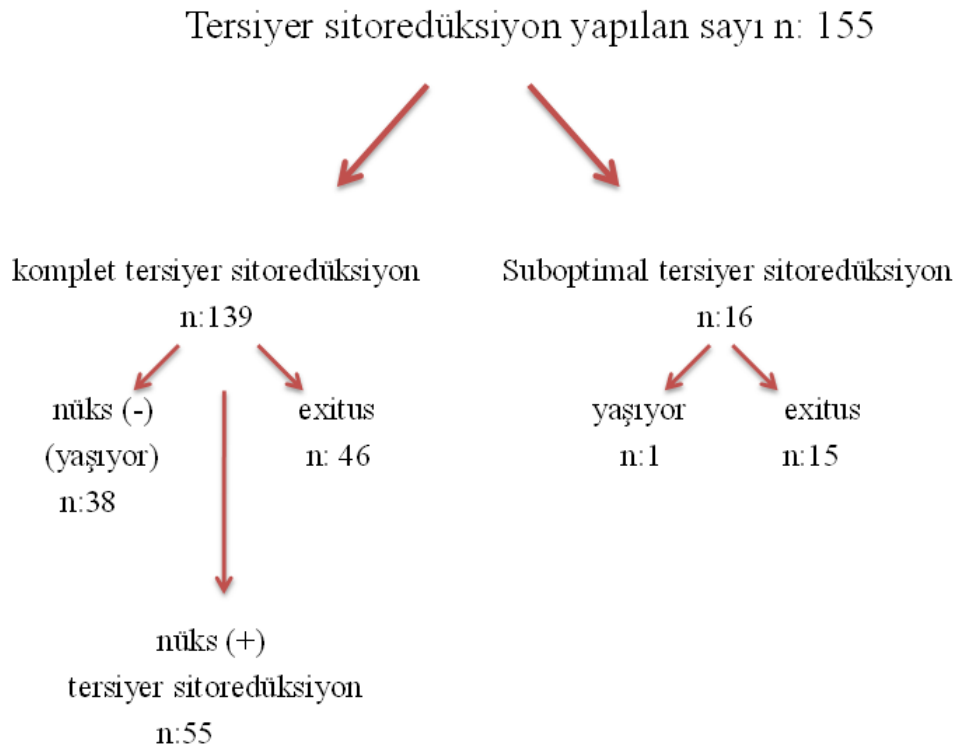
Değişkenler	Sayı(N)	Median OS (ay)	P univariant
Yaş			
✓ >65	292	26,7	0,386
✓ <65	57	31,4	
DFS2			
✓ <6	93	15,5	<0,001
✓ 6-12	44	34,9	
✓ >12	212	50,2	
Tutulmuş yeri			
✓ Tek	90	39,6	<0,001
✓ Çoklu	182	25,9	
✓ Karsinomatozis	77	22,5	
Sekonder sitoreduksiyon			
✓ Yapılan	342	36,6	<0,001
✓ Yapılmayan	7	15,3	
Kemoterapi sayısı			
✓ 1 basamak	246	30,7	0,321
✓ >2 basamak	103	35,7	
Nüks Çapı			
✓ <5cm	183	27,8	<0,001
✓ 5-10cm	69	29,1	
✓ >10	25	31,5	
✓ çoklu	72	25,2	
Tm grade'i			
✓ Grade 1	36	29,8	0,682
✓ Grade 2	82	29,8	
✓ Grade 3	231	31,7	
Tm histoloji tipi			
✓ Seröz	277	31,5	0,907
✓ Müsinöz	10	22,9	
✓ Clear cell	16	25,0	
✓ Mikst	9	25,0	
✓ Endometrioid	26	16,3	
✓ Andiferansiyel	4	17,9	
Asit Düzeyi			
✓ >2500cc	163	28,0	0,573
✓ <2500cc	130	28,6	
✓ bilinmiyor	56	26,7	
CA-125 Düzeyi			
✓ >200	123	27,9	0,177
✓ <200	192	28,4	
✓ bilinmiyor	34	26,3	
Evre			
✓ I-II	87	31,9	0,040
✓ III-IV	262	30,8	
Platin Duyarlılığı			
✓ Duyarlı	213	31,0	<0,001
✓ Dirençli	136	20,4	
TOPLAM	349		

Çalışmaya dahil edilen 349 hastadan 155'ine, ikinci rekürrens nedeniyle tersiyer sitoredüksiyon operasyonu yapılmıştır. Tersiyer cerrahide de primer ve sekonder cerrahide olduğu gibi geride rezidü tümör bırakılmaması amaçlanmıştır. 155 hasta tersiyer sitoredüksiyon amaçlı opere edilirken, 35 hastaya tersiyer sitoredüksiyon öncesi tek ya da birden fazla ajan kemoterapi verilmiştir. Tersiyer sitoredüksiyon amaçlı opere edilen 155 hastanın 139(%89,7)'una optimal (< 1 cm) tersiyer sitoredüksiyon operasyonu yapılmış ve 16(%10,3)'sına suboptimal (>1 cm) tersiyer sitoredüksiyon operasyonu yapılmıştır. (Tablo 11)(Grafik 2).

Tablo 11. Tersiyer Sitoredüksiyonun Yapılma Durumu

<i>OPERASYON</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>%</i>
Optimal Tersiyer Sitoreduksiyon (<1 cm)	139	89,7
Suboptimal Tersiyer Sitoreduksiyon (>1 cm)	16	10,3
TOPLAM	155	100

Grafik 2. Optimal ve Suboptimal Tersiyer Sitoreduksiyon Yapılan Hastaların Durumu



Tersiyer sitoredüksiyonda rekürren kitlelerin eksizyonuna ek olarak 6 hastanın operasyonuna bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, 13 hastaya splenektomi, 5 hastaya karaciğerden kitle eksizyonu, 2 hastaya üreter ve mesane üzerinden kitle eksizyonu, 5 hastaya segmenter ileum rezeksiyonu ile ileostomi açılması, 5 hastaya segmenter ileum rezeksiyonu ile uc-uca anastomoz, 10 hastaya segmenter ince barsak ve kolon rezeksiyonu ile ileokolostomi açılması, 14 hastaya rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve kolostomi açılması, 3 hastaya rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve uç-uça anastomoz, 3 hastaya splenektomi ile segmenter kolon rezeksiyonu + kolostomi açılması, 1 hastaya parsiyel gastrektomi + distal pankreatektomi + splenektomi, 3 hastaya parsiyel gastrektomi + jejunostomi + splenektomi, 2 hastaya ince barsak perforasyonu onarımı ve bogota bag uygulaması, 10 hastaya vajen kaftan kitle eksizyonu, 1 hastaya vezikovajinal fistül onarımı, 2 hastaya beyinden tümör eksizyonu, 4 hastaya inguinal lenf nodu diseksiyonu, 1 hastaya VATS prosedürleri uygulanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Tersiyer Sitoredüksiyon Operasyonları

OPERASYONLAR	HASTA SAYISI
Tersiyel Sitoredüksiyon Yapılan Operasyonlar	139
*Tümöral debulking	49
+BPPLND+Omentektomi	6
+Splenektomi	13
+Karaciğerden kitle eksizyonu	5
+Üreter ve mesane üzerinden kitle eksizyonu	2
+Segmenter ileum rezeksiyonu+İleostomi açılması	5
+Segmenter ileum rezeksiyonu+Uc-uca anastomoz	5
+Segmenter ince barsak ve kolon rezeksiyonu + ileokolostomi	10
+Rektosigmoid Kolon Rezeksiyonu ve Kolostomi Açılması	14
+Segmenter kolon rezeksiyonu+Uc-uca anastomoz	3
+Splenektomi+Segmenter kolon rezeksiyonu + Kolostomi açılması	3
+Parsiyel gastrektomi+Distal Pankreatektomi + Splenektomi	1
+Parsiyel gastrektomi+Jejunostomi+Splenektomi	3
+İnce Barsak Perforasyon Onarımı ve Bogota bag Uygulaması	2
+Vajen kaftan kitle eksizyonu	10
+Vezikovajinal fistül onarımı	1
*Beyinden tümör eksizyonu	2
*İnguinal Lenf Nodu Diseksiyonu	4
*VATS	1
Tersiyel Sitoredüksiyon Yapılmayan Operasyonlar	16

Yüz elli beş hastanın 50 (%32,2)' sinde tek alanda rekürren kitle izlenirken, 68 (%43,8) hastada birden fazla alanda rekürren kitle, 30 (%19,3) hastada ise karsinomatozis şeklinde nüks tespit edilmiştir. 7 (%4,5) hastanın sitoredüksiyon sonrası patoloji sonucu malignite negatif şeklinde raporlanmıştır (Tablo 13). Tersiyer sitoredüksiyon sırasında 10 (%6,4) hastada barsak duvarı tam kat defekti, 10 (%6,4) hastada barsak seroza defekti oluşumu, 1(%0,6) hastada üreter yaralanması, 3 (%1,9) hastada mesanede tam kat defekt oluşumu; intraoperatif cerrahi komplikasyon olarak kaydedilmiştir. (tablo 14).

Tablo 13. Tersiyer Sitoreduksiyonda Tek veya Çoklu Organ Tutulumu

<i>TEK VEYA ÇOKLU ORGAN TUTULUMU</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>%</i>
TEK ORGAN	50	32,2
ÇOKLU ORGAN	68	43,8
KARSİNOMATOZİS	30	19,3
BİLİNMIYOR	7	4,7
TOPLAM	155	100

Tablo 14. Tersiyer Sitoreduksiyon İntaoperatif Komplikasyonlar

<i>İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYON</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>%</i>
Barsak Duvarı Tam Kat Defekti	10	6,4
Barsak Seroza Defekti	10	6,4
Üreter yaralanması	1	0,6
Mesane Tam Kat Defekti	3	1,9
TOPLAM	24	15,3

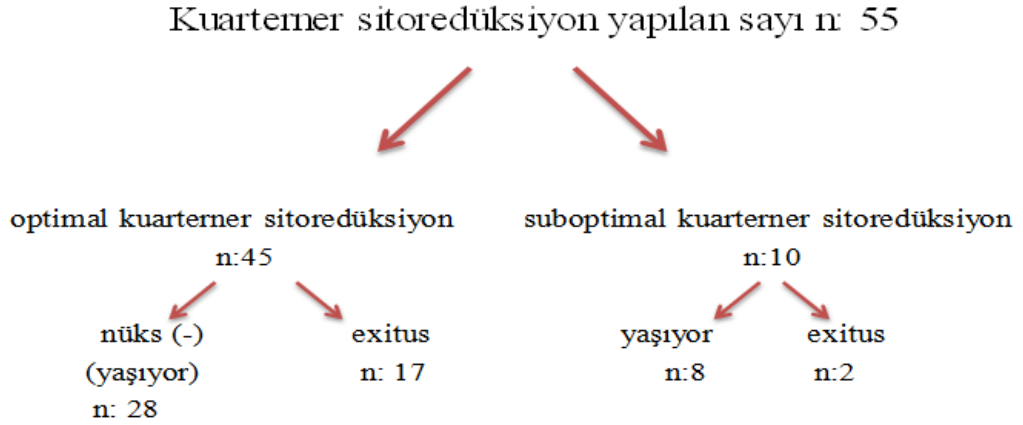
Tersiyer sitoreduksiyon sonrası hastaların analizi Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan Hastaların Analizi

Değişken	Sayı(N)	Median OS(ay)	P univariant
Yaş			
✓ >65	21	24,0	
✓ <65	134	20,6	0,924
HS3			
✓ <6	84	8,5	
✓ 6-12	42	30,3	<0,001
✓ >12	39	47,1	
Tutulmuş yeri			
✓ Tek	52	23,3	
✓ Çoklu	70	20,0	0,004
✓ Karsinomatozis	33	12,7	
Tersiyer Sitoredüksiyon			
✓ Yapılan	139	22,2	
✓ Yapılmayan	16	6,4	<0,001
Kemoterapi sayısı			
✓ 1 basamak	97	20,7	
✓ >2 basamak	57	18,4	0,521
Nüks Çapı			
✓ <5cm	47	20,7	
✓ 5-10cm	51	16,9	0,400
✓ >10	39	17,3	
✓ çoklu	18	23,0	
Tm grade”i			
✓ Grade 1	9	18,0	
✓ Grade 2	43	23,7	0,322
✓ Grade 3	103	20,6	
Tm histoloji tipi			
✓ Seröz	129	21,1	
✓ Müsinoz	4	17,6	
✓ Clear cell	7	24,6	0,009
✓ Mikst	2	1,0	
✓ Endometrioid	10	10,0	
✓ Andiferansiye	3	34,0	
Evre			
✓ I-II	35	16,8	0,447
✓ III-IV	120	21,5	
Asit			
✓ <2500	88	17,8	
✓ >2500	67	19,8	0,521
CA 125			
✓ <200	108	18,9	
✓ >200	47	16,5	0,471
Platin duyarlılığı			
✓ Platin duyarlı	59	27,2	
✓ Platin duyarlısız	96	17,5	0,009
TOPLAM	155		

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan 155 hastadan 55'i üçüncü rekürrens nedeniyle dördüncü kez opere edilmiştir. üçüncü nüks nedeniyle dördüncü sitoredüksiyon yapılan hastaların 45(%81,8)'ine optimal (< 1 cm) dördüncü sitoredüksiyon operasyonu yapılmış, 10(%18,1)'una suboptimal (>1 cm) dördüncü sitoredüksiyon operasyonu yapılmıştır. (Grafik 3).

Bu 21 hastadan 5'ine laparotomi ile kitle eksizyonu, 7'sine vajen kaftan kitle eksizyonu, 8'ine rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve kolostomi açılması, 2'sine splenektomi, sigmoid kolon rezeksiyonu ve kolostomi açılması, 4'üne ileum rezeksiyonu ve ileostomi açılması, 2'sine intestinal perforasyon nedeniyle bogota bag uygulaması, 1'ine vezikovajinal fistül onarımı operasyonları uygulanmıştır(Tablo 16).



Grafik 3. Optimal ve Suboptimal Kurterner Sitoredüksiyon Yapılan Hastaların Durumu

Tablo 16. Kvarterner Operasyonlar

OPERASYON ADI	HASTA SAYISI
Laparotomi ile Kitle Eksizyonu	21
Vajen kaftan Kitle Eksizyonu	7
Rektosigmoid kolon Rezeksiyonu ve Kolostomi Açılması	8
Splenektomi + Rektosigmoid kolon Rezeksiyonu ve Kolostomi Açılması	2
İleum Rezeksiyonu ve İleostomi Açılması	4
İntestinal Perforasyon Onarımı ve Bogota gab Uygulaması	2
Kitle eksizyonu + Vezikovajinal Fistül Onarımı	1
TOPLAM	55

Dördüncü operasyon sırasında 24 (%43,6) hastada tek alanda rekürren kitle saptanırken, 19 (%34,6) hastada birden fazla alanda rekürren kitle; 12 (%21,8) hastada ise karsinomatozis şeklinde nüks saptanmıştır. (Tablo 17.) İntraoperatif komplikasyonlar açısından bakıldığında 1 (%6,7) hastada mesane tam kat defekt oluşumu, 1 (%6,7) hastada üreter tam kat kesisi ve büyük damar yaralanması izlenmiştir (tablo 18).

Tablo 17. Kvarterner Sitoreduksiyonda Tek veya Çoklu Organ Tutulumu

TEK VEYA MULTİPL ORGAN TUTULUMU	HASTA SAYISI	%
TEK ORGAN	24	43,6
ÇOKLU	19	34,6
KARSİNOMATOZİS	12	21,8
TOPLAM	55	100

Tablo 18. Kvarterner Sitoreduksiyon İntraoperatif Komplikasyonlar

İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYON	HASTA SAYISI	%
Barsak Tam Kat Defekti	2	3,6
Barsak Seroza Defekti	2	3,6
Mesane Tam Kat Defekti	1	1,8
TOPLAM	5	9

Kvarterner sitoreduksiyon yapılan hastaların analizi Tablo 19'te verilmiştir.

Tablo 19.Kvarterner sitoredüksiyon yapılan hastaların analizi

Değişkenler	Sayı(N)	Median OS(ay)	P univariant
Yaş			
✓ >65	10	10,8	
✓ <65	45	25,9	0,581
HS4			
✓ <6	35	9,2	
✓ 6-12	10	30,2	<0,001
✓ >12	10	50,6	
Tutulum yeri			
✓ Tek	21	33,3	
✓ Multipl	25	28,0	<0,001
✓ Karsinomatozis	9	6,7	
Kvarterner sitoredüksiyon			
✓ Yapılan	45	29,1	
✓ Yapılmayan	10	10,5	<0,001
Nüks Çapı			
✓ >5cm	13	32,3	
✓ 5-10cm	16	14,8	0,878
✓ >10	5	18,0	
✓ çoklu	34	22,0	
Tm grade”i			
✓ Grade 1	2	4,5	0,032
✓ Grade 2	22	19,8	
✓ Grade 3	31	29,8	
Tm histoloji tipi			
✓ Seröz	24	29,5	
✓ Müsinoz	1	1,0	
✓ Clear cell	2	16,0	<0,001
✓ Mikst	0	0	
✓ Endometrioid	1	5,0	
✓ Andiferansiye	2	16,0	
Evre			
✓ I-II	6	12,5	
✓ III-IV	24	28,6	0,114
Asit			
✓ <2500	39	28,8	
✓ >2500	26	11,2	0,163
CA 125			
✓ <200	13	25,3	
✓ >200	32	27,7	0,674
✓ bilinmiyor	10		
Platin duyarlılığı			
✓ Platin duyarlı	26	40,4	<0,001
✓ Platin duyarsız	29	9,2	
TOPLAM	55		

Çalışmaya dahil edilen 349 hastanın ortalama sağkalım süresi $66,5 \pm 5,1$ ay olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 349 hastanın tamamı primer cerrahi sonrasında platin bazlı kemoterapi almıştır. Verilen platin bazlı kemoterapi rejimlerinin bitiminden ilk rekürrense kadar geçen süresi 6 aydan kısa olan hastalar platin dirençli; 6 aydan uzun olan hastalar ise platin duyarlı hastalara olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 349 hastanın sekonder, tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon sonrasında birçok değişkene göre ortalama sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır. Primer nüks nedeniyle sekonder sitoredüksiyon yapılan 349 hastadan 181 (%51,9)'i 65 yaş üstü hasta grubuna dahil olup ortalama sağkalım süresi 26,7 ay; 168(%48,1)'i 65 yaş altı gruba dahil olup ortalama sağkalım süresi 31,4 ay olarak tespit edilmiştir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0,386$). İkinci nüks nedeniyle tersiyel sitoredüksiyon yapılan 155 hastadan 21(%13,5)'i ise 65 yaş üstü gruba dahil olup sağkalım süresi 24,0 ay; 134(%86,5)'i ise 65 yaş altı gruba dahil olup ortalama sağkalım süresi 20,6 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0,924$). Tersiyer nüks nedeniyle kuarterner sitoredüksiyon yapılan 55 hastadan ise 10 (%18,2) hasta 65 yaş üstü gruba dahil olup ortalama sağkalım süresi 10,8 ay; kalan 45 (%81,8) hasta ise 65 yaş altı gruba dahil olup ortalama sağkalım süresi 25,9 ay olarak hesaplanmıştır ($p<0,581$). Bu değer sekonder, tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon operasyonlarının yapılması açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Hastalısız döneme göre ikinci, üçüncü ve dördüncü cerrahi yapılan hastaların ortalama sağkalım süreleri tablo yapılarak karşılaştırılmıştır. Sekonder sitoredüksiyon yapılan ve 6 aydan kısa hastalısız dönemi olan hastaların ortalama sağkalım süresi 15,5 ay, 6-12 ay arası hastalısız dönemi olanların 34,9 ay ve 12 aydan uzun hastalısız dönemi olan hastaların ise 50,2 ay olarak tespit edilmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 20).

Tablo 20. Sekonder Sitoredüksiyon Yapılan Hastalarda Hastaliksız Döneme Göre Sağkalım

HASTALIKSIZ DÖNEM	ORTALAMA SAĞKALIM
< 6 AY	15,5 AY
6-12 AY	34,9 AY
12< AY	50,2 AY

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan ve 6 aydan kısa hastaliksız dönemi olan hastaların ortalama sağkalım süresi 8,5 ay, 6-12 ay arası hastaliksız dönemi olanların 30,3 ay ve 12 aydan uzun hastaliksız dönemi olan hastaların ise 47,1 ay olarak tespit edilmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,001$)(Tablo 21).

Tablo 21. Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan Hastalarda Hastaliksız Döneme Göre Sağkalım

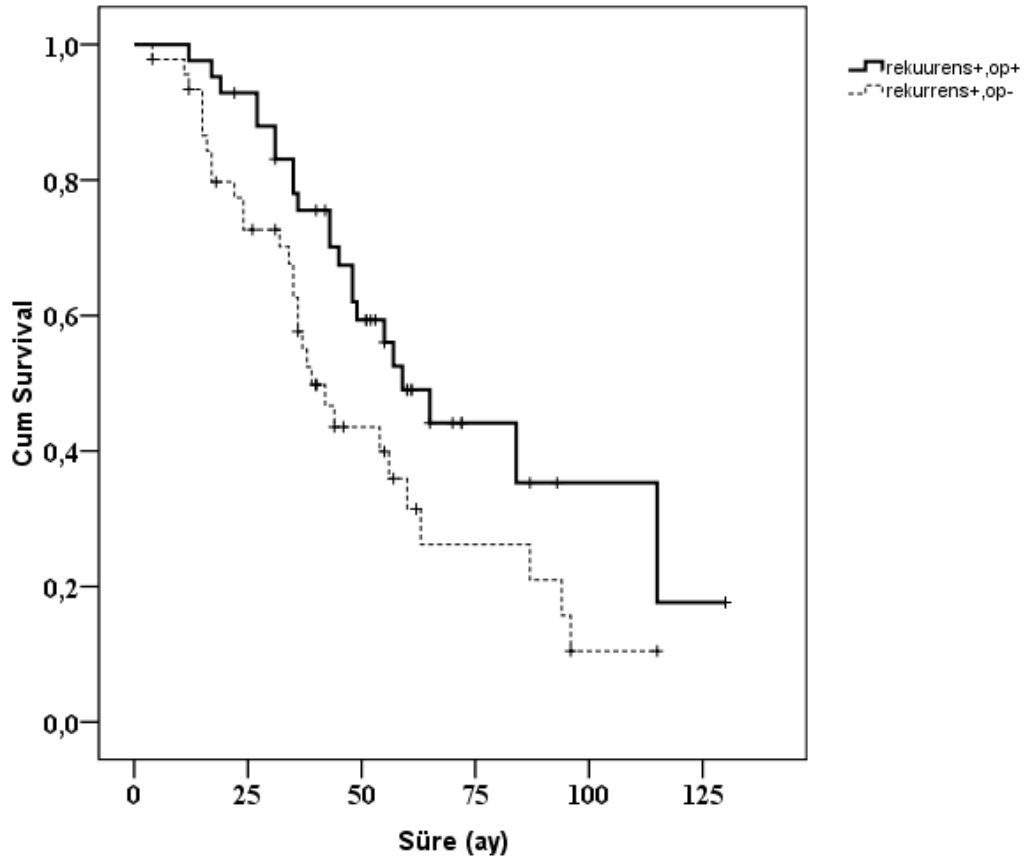
HASTALIKSIZ DÖNEM	ORTALAMA SAĞKALIM
< 6 AY	8,5 AY
6-12 AY	30,3 AY
12< AY	47,1 AY

Kuarterner sitoredüksiyon yapılan ve 6 aydan kısa hastaliksız dönemi olan hastaların ortalama sağkalım süresi 9,2 ay; 6-12 ay arası hastaliksız dönemi olanların 30,2 ay ve 12 aydan uzun hastaliksız dönemi olan hastaların ise 50,6 ay olarak tespit edilmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$)(Tablo 22)

Tablo 22. Kuarterner Sitoredüksiyon Yapılan Hastalarda Hastaliksız Döneme Göre Sağkalım

HASTALIKSIZ DÖNEM	ORTALAMA SAĞKALIM
< 6 AY	9,2 AY
6-12 AY	30,2 AY
12< AY	50,6 AY

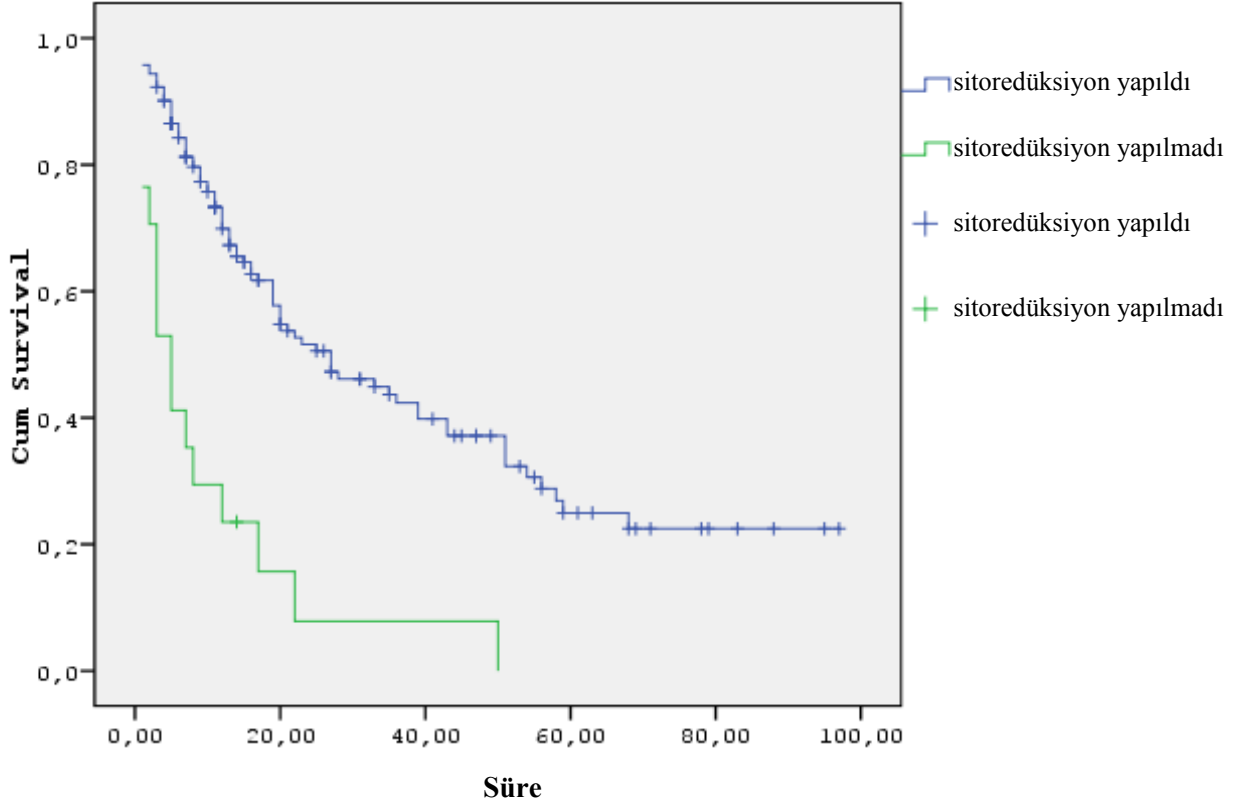
Primer cerrahi sonrasında 2. nüksü gelişen 349 hastadan 342 (%98) hastaya sekonder sitoredüksiyon uygulanmıştır, 7 (%2) hastaya ise sekonder sitoredüksiyon uygulanamamış ve bu hastalarda tedaviye çeşitli kemoterapi rejimleri ile devam edilmiştir. Sekonder sitoredüksiyon yapılan ve yapılamayan hastaların sağkalımları karşılaştırılmıştır. Sekonder sitoredüksiyon yapılan hastalarda ortalama sağkalım $36,6 \pm 7,3$ ay iken, sekonder sitoredüksiyon yapılmayan hasta grubunda ise ortalama sağkalım $15,3 \pm 5,6$ ay olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p:0,001$) (Grafik4).



Grafik 4. İlk Rekürrensi Olan Optimal Sekonder Sitoredüksiyon Yapılan ve Suboptimal Cerrahi Yapılan Hastaların Sağkalım Süreleri

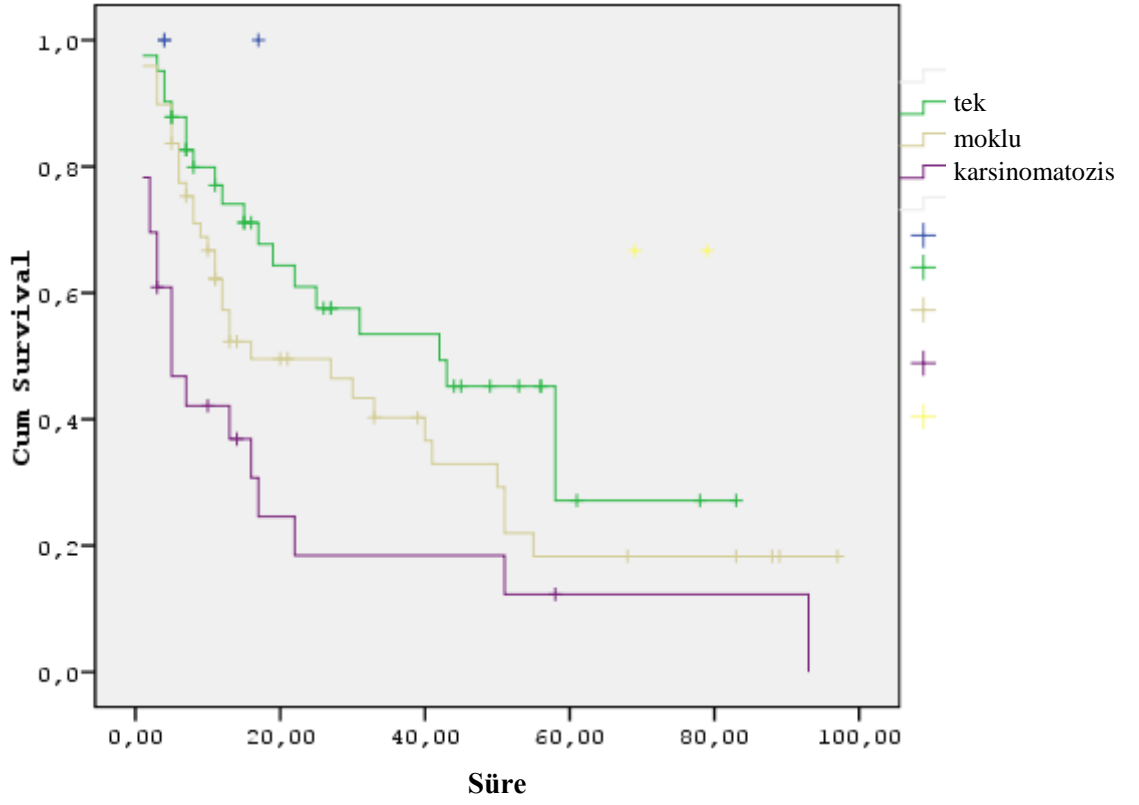
İkinci cerrahi sonrasında 3. nüksü gelişen 155 hastadan 139 (%89,7) hastaya sekonder sitoredüksiyon uygulanmış, 16 (%10,3) hastaya sekonder sitoredüksiyon uygulanamamıştır ve hastalarda tedaviye çeşitli kemoterapi rejimleri ile devam edilmiştir. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan ve yapılamayan hastaların sağkalımları

karşılaştırılmıştır. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastalarda ortalama sağkalım $22,2 \pm 7,3$ ay iken, tersiyer sitoredüksiyon yapılmayan hasta grubunda ortalama sağkalım $6,4 \pm 5,6$ ay olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p:0,001$) (Grafik5).



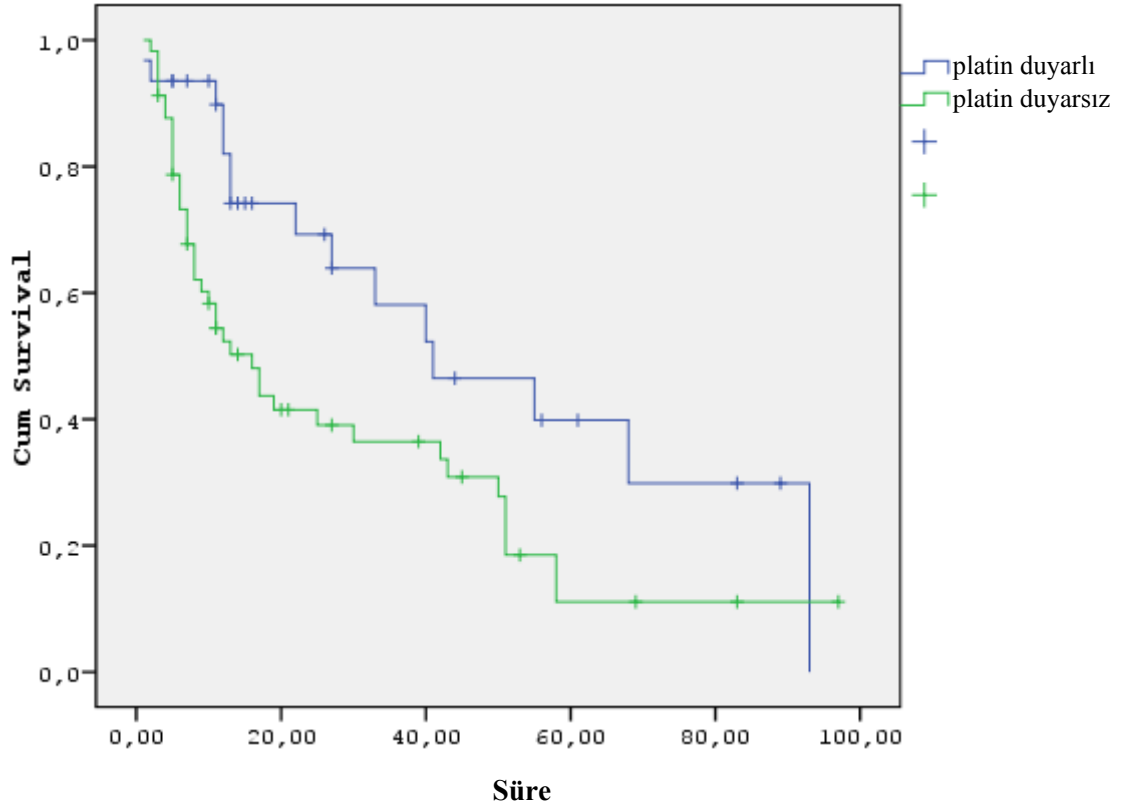
Grafik 5. İkinci Rekürrensi Olan Optimal Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan ve Suboptimal Cerrahi Yapılan Hastaların Sağkalım Süreleri

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastaların nüks yerine göre de sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastalardan tek yerde nüks gelişenlerin ortalama sağkalımı 23,3 ay; çoklu şekilde nüks gelişenlerde 20,0 ay, karsinomatozis şeklinde nüks gelişenlerde ise 12,7 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0,004$) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grafik6).



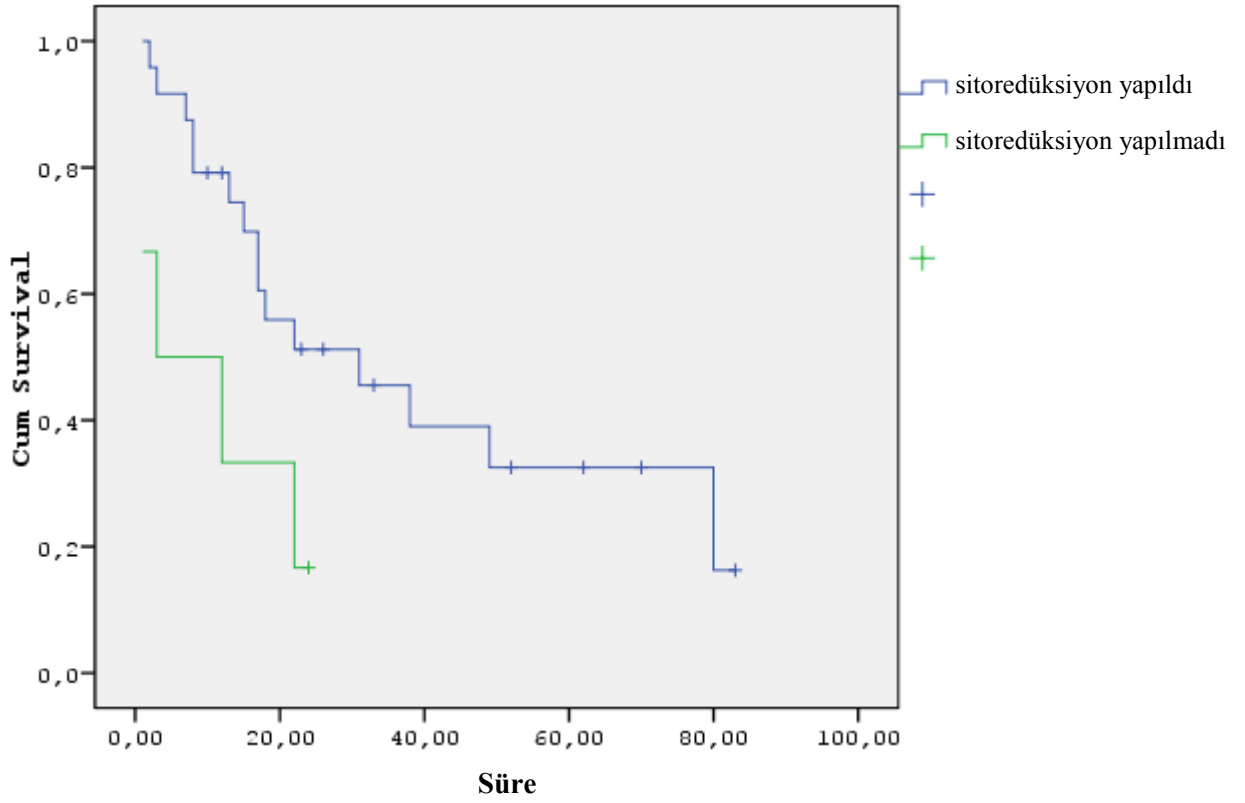
Grafik6. Tersiyer Sitoredüksiyon Yapılan Hastaların Nüks Yerine Göre Sağkalım Süreleri

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan grupta platin dirençli olan hastaların ortalama sağkalımı $17,5 \pm 6,4$ ay, platin duyarlı hastaların ise ortalama sağkalımı $27,2 \pm 8,2$ ay olarak bulunmuştur ($p:0,009$)(Grafik 7).



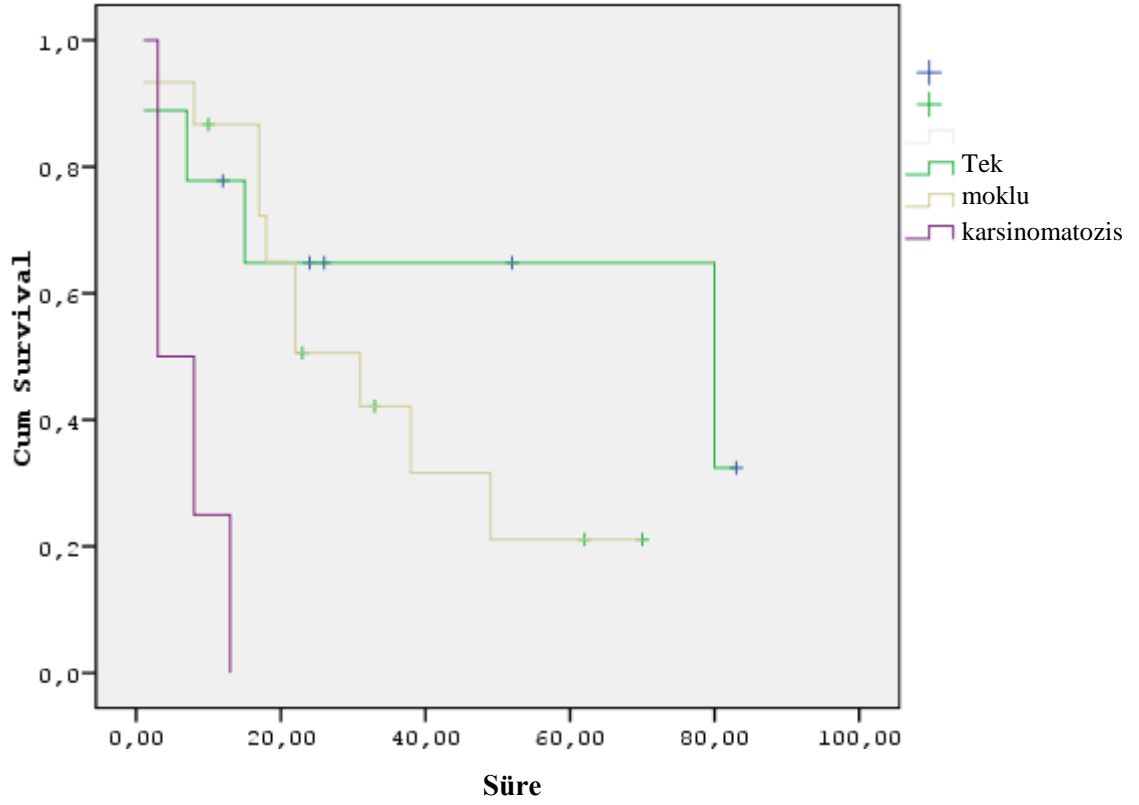
Grafik 7. Tersiyer Sitoredüksiyon Grubunda Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan 155 hastadan 55'inde üçüncü kez rekürrens saptanmıştır. Üçüncü rekürrensi olan 45 (%81,8) hastaya dördüncü kez sitoredüksiyon uygulanmış, 10(%18,2)' una dördüncü kez sitoredüktif cerrahi uygulanamamış ve bu hastaların tedavisine kemoterapi ile devam edilmiştir. Dördüncü operasyonu olan 45 hasta ile olmayan 10 hastanın sağkalımları karşılaştırılmıştır. Kuarterner sitoredüksiyon yapılan hasta grubunda ortalama sağkalım $29,1 \pm 7,5$ ay iken suboptimal cerrahi yapılan hasta grubunda ortalama sağkalım $10,5 \pm 8,3$ ay olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Grafik 8).



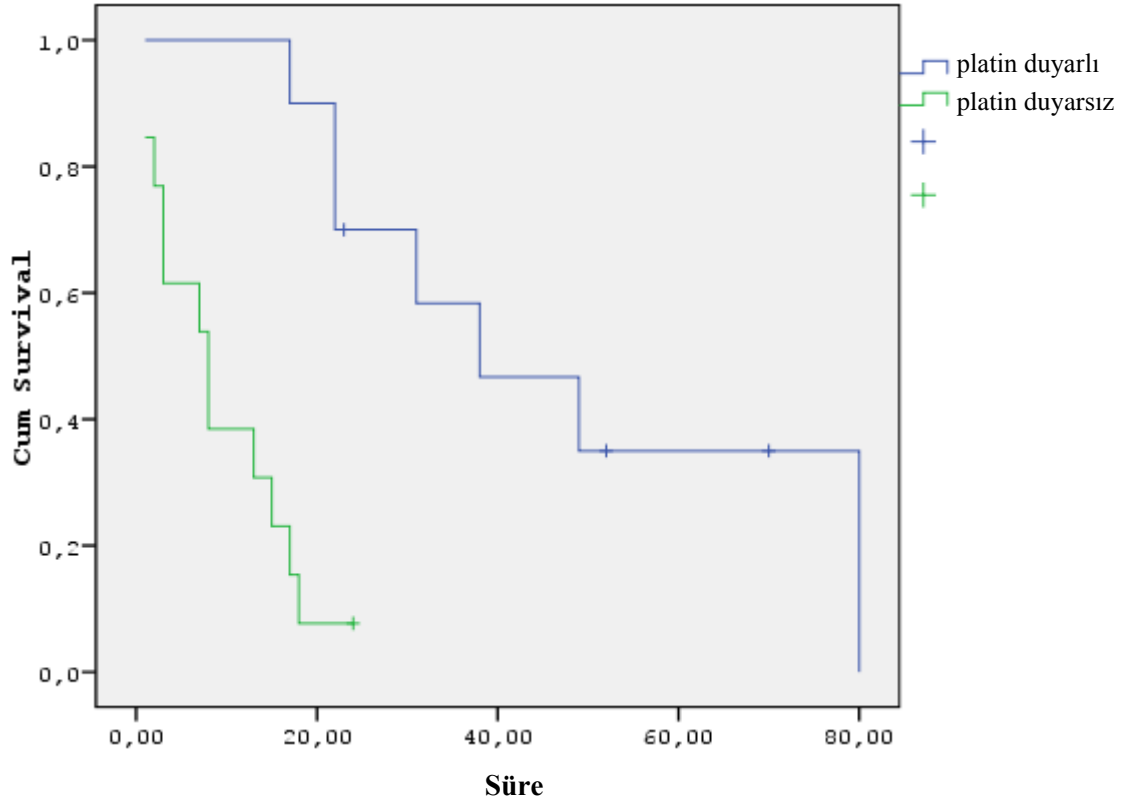
Grafik 8. Üçüncü Rekürrensi Olan Optimal Kuarterner Sitoredüksiyon Yapılan ve Suboptimal Cerrahi Yapılan Hastaların Sağkalım Süresi

Kuarterner sitoredüksiyon yapılan hastaların nüks yerine göre de sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır. Kuarterner sitoredüksiyon yapılan hastalarda tek yerde nüks gelişenlerin ortalama sağkalımı 33,3 ay, çoklu şekilde nüks gelişenlerde 28,0 ay, karsinomatozis şeklinde nüks gelişenlerde ise 6,7 ay bulunmuştur ($p < 0,001$) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grafik9).



Grafik 9. Kuarternen sitoredüksiyon Yapılan Hastaların Nüks Yerine Göre Sağkalım Süreleri

Üçüncü kez rekürrensi olan ve dördüncü sitoredüksiyon yapılan hasta grubunda platin dirençli hastaların ortalama sağkalımı $9,2 \pm 10,2$ ay; platin duyarlıların ise $40,4 \pm 8,0$ ay olarak bulunmuştur ($<p:0,001$). (Grafik 10).



Grafik 10. Kuarterner Sitoredüksiyon Grubunda Platin Duyarlılığına Göre Sağkalım Süreleri

5. TARTIŞMA

Epitelyal over kanserleri jinekolojik maligniteler içinde en çok ölümcül olanıdır. Geç bulgu vermesi ve erken evrede tanı konulmasını sağlayacak bir tarama yöntemi olmaması nedeniyle çoğunlukla %75'i geç evrede (Evre 3-4) tanı alır. Bugün için over kanserinin primer tedavisi makroskopik tümör kalmayacak şekilde agresif sitoredüksiyon ve platin bazlı kemoterapidir. Primer tedavide %70-80 oranında tam yanıt alınmaktadır (38). Over kanseri kliniğinde rekürrens oranı takip edilen olgularda yaklaşık %80 oranındadır. Rekürrens gelişen bu malignitelerin %85'i hayatını kaybetmektedir (39). Bu yönü ile over kanserinin nüks ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Bugün nüks over kanserlerinde optimal tedavi modalitesi tartışmalıdır. Cerrahi mi, yoksa kemoterapi mi sorusuna net bir şekilde yanıt verecek randomize kontrollü prospektif bir çalışma yoktur. Literatür sekonder, tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon cerrahileri için çelişkili sonuçlar içermektedir. İlk defa Berek ve arkadaşları sekonder sitoredüksiyonun sağkalım üzerinde olumlu etkisinin olduğunu ve bunun da geride bırakılan rezidü tümör dokusu ile ilişkili olduğunu; ayrıca hastaliksız sağkalımın da (HS) prognozda önemli olduğunu bildirmişlerdir(40). Chi ve arkadaşlarının 157 rekürren over kanseri olgusu üzerinde yaptığı çalışmada da; optimal sekonder sitoredüksiyon yapılan ve 0,5 cm altında rezidü tümörü kalan ve suboptimal cerrahi yapılan, yani 0,5 cm üzerinde rezidü tümörü kalan hastaların ortanca sağkalım süreleri sırasıyla, 56'ya karşın 27 ay bulunmuştur. Rekürren over kanseri vakalarında optimal sitoredüksiyonun sağkalımı arttıracığı sonucu çıkarılmış ve bu çalışmada hastaliksız sağkalımın (HS) ve rekürren lokalizasyon sayısının sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (41). 267 olguyu içeren ve literatürde en geniş vaka sayısı olan Harter ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli (AGO DESKTOP OVAR TRIAL) sekonder sitoredüksiyon çalışmasında; vakaların %50'sinde gross rezidüel tümör kalmazken, %26 olguda <1cm altında tümör, %24'ünde >1cm üzerinde rezidü tümör mevcuttur. Median sağkalım rezidü tümör olmayanlarda 45,3 ay; gross rezidü olanlarda ise 19 aydır. Median sağkalım rezidüel tümörün 0-1cm arasında olduğu grupta 19,6 ay, >1cm tümör bırakılan olgularda 19,7 aydır. Böylece araştırmacılar sekonder sitoredüksiyonun sadece tüm gross tümörün temizlendiği grupta faydalı

olabileceğini ve 0,1-1cm veya >1cm gross hastalığın geride kalması durumunda anlamlı bir sağkalım farkının olmayacağını vurgulamışlardır(42). Tian ve arkadaşlarının yaptığı 123 vakalı çokmerkezli bir MD Anderson çalışmasında 0,1-1cm arasında rezidüel hastalığı olan olguların dahi sekonder sitoredüksiyondan fayda gördüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada 5 yıllık sağkalım tüm gross hastalığın eksize edildiği olgularda 63,2 ay, 0,1-1cm rezidü kalanlarda 31,1 ay ve >1cm üzerinde rezidüel hastalığı kalanlarda 15,6 ay olarak saptanmıştır(43). Sekonder sitoredüksiyon ve salvaj kemoterapisi alan hasta grubunu karşılaştıran bir çalışmada 217 olguya sekonder sitoredüksiyon cerrahisi uygulanmış; 572 hastaya ise salvaj kemoterapi verilmiştir. Cerrahi yapılan grupta net bir şekilde artmış sağkalım elde edilmiştir. Burada sekonder cerrahi için yaş, hastaliksız sağkalım ve rezidü tümör çapı prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Bu kapsamda yazarlar sekonder sitoredüksiyon için hasta seçim kriterleri tanımlamışlardır. Lokalize hastalıkta hastaliksız sağkalım (HS) ne olursa olsun sekonder sitoredüksiyonun düşünülmesini; diffüz hastalıkta ise sadece PFS>24 ay olan olgularda sitoredüksiyon düşünülebileceğini belirtmişlerdir (44). Tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon çalışmaları primer ve sekonder sitoredüksiyona göre daha zordur. Çünkü burada pek çok faktör analizler içerisine dahil olmaktadır. Bu faktörler; primer ve sekonder debulking sonucu, primer ve sekonder hastaliksız sağkalım süreleri, kullanılan kemoterapi rejimleri ve basamak sayıları, platin duyarlılığı, nüks kitlenin özellikleri (tek, çoklu veya karsinomatöz olması, nüks kitlenin çapı) CA-125 düzeyi, asit miktarı vb durumları içermektedir. Tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon (TS,KS) literatürde 2000 yılından sonra gündeme gelen cerrahi yaklaşımlardır. Literatüre baktığımızda tersiyer sitoredüksiyonla ilgili 11 retroprospektif çalışma ve 1 tane derleme, kuarterner sitoredüksiyonla ilgili 3 çalışma vardır(45-57). Gültekin ve arkadaşları 20 olguyu inceledikleri bir çalışmada optimal sitoredüksiyonu <2cm rezidü tümör kabul etmişlerdir. Maksimum sitoredüksiyon (gözle görünür makroskopik tümörün kalmadığı) olgularda median sağkalım 26 ay, optimal sitoredüksiyon(<2cm) yapılanlarda 15 ay, suboptimal(>2cm tümör) 6 ay olarak saptamışlardır. Hasta sayısının azlığından dolayı çokdeğişkenli analizlerde bu değerlerin ve prognostik diğer faktörlerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinden 2004 yılında 26 ve

takiben 2010 yılında 77 (2004 yılındaki 26 hastayı da içeren) over, tuba ve primer peritoneal kanser olgusunu incelemişlerdir. Bu çalışmada %73 oranında rezidü hastalık bırakmayan cerrahi girişim söz konusudur. Median takip süresi 29 ay olup morbidite oranı %26; mortalite oranı %0 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 56 hastada komplet rezeksiyon, 12 hastada rezidü tümör <0,5cm ve 9 hastada ise rezidü tümör >0,5cm olacak şekilde cerrahi yapılmıştır. Optimal sitoredüksiyon yapılanlarda median sağkalım 60,4 ay, <0,5cm rezidü tümör kalanlarda 27,9 ay ve >0,5cm rezidü tümör kalanlarda ise 13,6 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada sekonder sitoredüksiyonda olduğu gibi hastaliksız sağkalım (HS) tekdeğişkenli analizde prognostik faktör iken(HS>12 ay ise 59,6 ay; HS<12 ise 30.3 ay sağkalım bildirilmiştir) çokdeğişkenli analizde tek başına rezidü tümör çapı anlamlı bulunmuştur. Bu iki çalışmada komplet tersiyer sitoredüksiyonun veya en azından rezidü tümör çapını 0,5 cm altına düşürmenin anlamlı bir sağkalım avantajına yol açacağı vurgulanmıştır(46,57). Bizim çalışmamızda da maksimum tersiyer sitoredüksiyon yapılan 139 olguda ortalama sağkalım 22,6 ay iken, >0,5cm rezidü kalan 16 olguda ortalama sağ kalım sadece 6,4 aydır. Bizim çalışmamızda yine benzer şekilde hastaliksız sağkalım süresi yüksek olanlarda TSS cerrahisi sonrası sağkalım süresi daha fazladır. Karam ve arkadaşları 47 olguyu içeren çalışmalarında %64 oranında komplet tersiyer sitoredüksiyon (TS) sağlamışlardır. Çalışmada morbidite oranı Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinin çalışmasına benzer bir şekilde morbidite %26, mortalite %0 olarak bulunmuştur. Makroskopik rezidü tümör bırakılmayanlarda sağkalım 24 ay, rezidü tümör kalanlarda ise sağkalım 16 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada rekürren tümör çapı (<5cm) tersiyer sitoredüksiyon kararı için bir belirteç olarak aktarılmıştır. Aynı zamanda TS cerrahisi için kötü prognostik kriter olarak diffüz peritoneal hastalığın varlığını ortaya koymuşlardır(53). Tang ve arkadaşlarının yaptığı 159 hastayı içeren bir çalışmada 83 hastaya tersiyer sitoredüksiyon, 73 hastaya ise sadece kemoterapi verilmiştir. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan grupta median sağkalım 26,9 ay, yalnız kemoterapi alan grupta ise 15,1 ay olarak bulunmuştur. Rezidü tümör kalmayan olgularda median sağkalım 32,9 ay, makroskopik rezidü tümör kalan olgularda median sağkalım 14,6 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sekonder sitoredüksiyon sonrası hastaliksız sağkalım (HS), mezenterik lenf nodu ve rezidüel hastalık bağımsız

prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada orta ve üst abdominal hastalık ile sadece pelvik bölgede hastalık olmasının sağkalımı etkilediğini bildirmişlerdir (pelvik tutulumda median sağkalım 34,6 ay ; orta-üst abdominal tutulumda ise 14,6 ay olarak bulunmuştur). Çokdeğişkenli analizde optimal tersiyer sitoredüksiyon yapılması durumunda abdominal tutulum bölgelerinin sağkalımda önemli olmadığı bildirilmiştir(50). Literatürde tersiyer sitoredüksiyonla ilgili en büyük tek merkezli çalışma 135 olguyu içermektedir ve 2011 yılında Fotopoulou ve arkadaşları tarafından Charite Üniversitesinde yapılmıştır. Burada araştırmacılar postoperatif rezidü tümör miktarının bu konjonktürde TSS cerrahisinin başarısını belirleyen en önemli etken olduğunu vurgulamışlardır. Komplet rezeksiyon dışında seröz papiller histoloji ve hastalısız sağkalımda (HS) 3 veya daha fazla yıl intervali olan hastalar sağkalım açısından pozitif prognoza sahip bulunmuştur. TSS yapılan hastalar ortalama 9,6 ay takip edilmiş ve median genel sağkalım (OS) 19,1 ay bulunmuş, 78 hasta takip süresi içinde ex olmuş, 52 hastada ise tekrar nüks gelişmiştir. Komplet TS yapılan 53 hastanın median sağkalımı 37,8 ay , <1cm rezidü tümör kalanlarda ise median sağkalım 19 ay, >1cm rezidü tümör kalanlarda 6,9 ay olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada tümörün orta-üst abdomende yerleşmesi ve peritoneal karsinomatozis olması tümör rezeksiyonunu etkileyen parametreler olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda TSS uygulanan 155 hasta sayısı ile literatürde tek merkezli en büyük çalışma adaydır. Bizde Fotopoulou'nun çalışmasına benzer gözle görülür tümör kalmadığı durumlarda, hastalısız sağkalımın yüksek olduğu, platin duyarlı ve izole tek bölgede görülen nükslerde sağkalımın daha fazla olduğu gözlenmiştir.

TS ile ilgili en geniş çalışma yine Fotopoulou ve arkadaşları tarafından 14 merkezli ve 406 olguyu içeren bir çokmerkezli çalışmadır. Burada verilen temel mesaj komplet tümör rezeksiyonun sağlanmış olmasının ortalama sağkalımı artıran temel etken olduğudur ve diğer çalışmaların aksine TS yararını açıkça göstermişlerdir. Burada TS sonrası median takip 14 ay ve total ortalama sağ kalım TS sonrası 26 aydır. Optimal TS 224 olguya yapılmış ve bu olgularda median sağkalım 49 ay, suboptimal TS yapılanlarda sağkalım 12 ay olarak saptanmıştır. Çokdeğişkenli analizde platine dirençli hastalık, sekonder sitoredüksiyon (SS)

sonrası rezidü tümör ve peritoneal karsinomatozis komplet tümör rezeksiyonunda önemli etkenlerdir. Ayrıca SS ve TS sonrası rezidü tümör, asit, üst abdominal tutulum ve SSR sonra hastalıksız sağkalım ve platin içermeyen 3 basamak kemoterapi sağkalım üzerinde etkili olan prognostik faktörlerdir. Bu çalışmada peritoneal karsinomatozis sağkalım üzerinde prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Ek olarak postoperatif kemoterapinin sağkalım üzerinde olumlu etkisi ilk kez gösterilmiştir. Bu durumla ilgili olarak genel durumu iyi ve kemoterapiyi tolere edebilen hastaların, genel durumu iyi olmayan ve kemoterapiyi tolere edemeyen hastalara göre prognozlarının daha iyi olduğu ve kemoterapiyi olumlu kılan etkenin bu olabileceğini belirtmişlerdir. Bu geniş serili çalışmada 1 ay içindeki morbidite ve mortalite oranı %25,9 ve %3,2 olarak bulunmuştur(56). Bu geniş serili çok merkezli çalışma ile kendi çalışmamızı karşılaştırınca maksimum tümör rezeksiyonu ve hastalıksız sağkalımın prognostik faktör olarak tanımlanması çalışmamızla örtüşmektedir. Bu çalışmanın prognostik kriter olarak tanımladığı asit, kemoterapi basamak sayısının bizim çalışmamızda prognozda herhangi bir önemi gösterilememiştir. Bu çalışmada tümör rezektabilitesi için kriter olarak gösterilen peritoneal karsinomatöz kavramının sağkalımda bir öneminin olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda karsinomatöz tutulum belirgin bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Kusumato ve arkadaşları sekonder sitoredüksiyon sonrası 8 olguyu incelemişlerdir. 4 hastaya komplet tersiyer sitoredüksiyon yapılmış , diğer 4 hastaya ise cerrahi yapılmamıştır. Cerrahi yapılan olgularda rekürrens sonrası sağkalım 53 ay, yapılmayan olgularda ise 12 ay olarak bildirilmiştir. Ayrıca yazarlar hasta performansının iyi olması halinde tek veya çoklu tutulumların önemi olmaksızın tersiyer sitoredüksiyonun genel ve hastalıksız sağkalımı artırabileceğini, fakat bunun net olmadığını bildirmişlerdir(55). Bu çalışmada hasta sayısı son derece az olup, bu çalışmanın gücü zayıftır. Hızlı ve arkadaşları 23 olguyu içeren bir çalışmada optimal (<1cm) TS cerrahi yapılan hastalarda hastalıksız sağkalım süresini yapılamayanlara göre tekdeğişkenli analizde daha anlamlı bulmuşlardır. TS etki eden klinopatolojik bir faktör tanımlayamamışlardır(49). Arvas ve arkadaşları 53 olguyu içeren çokmerkezli çalışmalarında primer, sekonder ve tersiyer sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör çapının sağkalım üzerinde etkili olduğunu vurgulamışlardır. TS sonrası <0,5cm altında rezidü tümör olanlarda ortalama

sağkalım 40 ay , >0,5cm üzerinde olanlarda 18 ay olarak tespit edilmiştir. Optimal TSS (< 1 cm) belirleyen faktörler ikinci nükse kadar olan hastaliksız sağkalım, SSR sonraki hastaliksız sağkalım, rekküren tümör çapı takip sırasında hastalığın son durumudur. Ayrıca optimal primer sitoredüksiyon, TS ve önceki CA-125 düzeyleri tekdeğerli analizde bağımsız prognostik faktörler olarak bildirilmiştir.

Kuarterner sitoredüksiyon 2010 yılında bir çalışmada belirtilmiş olup, jinekolojik onkoloji için oldukça yeni bir terminolojidir. Bu çalışmada tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastaların devamı şeklinde Memorail Sloan-Kettering Kanser Merkezinde'ki 15 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastaların daha önceki sekonder ve tersiyer cerrahileri optimaldir. 15 hastanın 10 tanesinde maksimum kuarterner sitoredüksiyon sağlanmıştır. Takipte 7 hasta kansere bağlı hayatını kaybetmiştir. Tekdeğişkenli analizde rezidü tümör dokusu(<1cm ve>1cm) ve rekürrens sayısı (tek rekürrens, çok rekürrens) prognostik olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim kuarterner sitoredüksiyon yaptığımız olgu sayısı 55'tir. Halihazırda bu konuda yapılan en geniş seridir. Biz de komplet rezeksiyonu, nüks sonrası hastaliksız sağkalımı açısından prognostik kriter olarak saptadık. Bu yönü ile bu çalışma ile büyük oranda örtüşmektedir. Fakat bu çalışmanın hasta sayısı oldukça azdır.

Fanfani ve arkadaşları 53 hastalık bir çalışmayı sunmuşlardır. Cerrahi sırasında diffüz ve izole hastalık oranını %90,6 (48 olgu) ve 5 (%9,4) olarak bulmuşlardır. 41 olguya komplet TSS rezeksiyon, 1 olguya da optimal rezeksiyon uygulamışlardır. Tümör rezidüsüne göre aralarında total sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hastaliksız sağkalım 2. ve 3. nüks arasında >12 ay ise TS sonrası hastaliksız sağkalım 38 ay, <12 ayın altındaki hastaliksız sağkalım ise 7 ay olarak bulunmuştur. Devamında üçüncü kez nüks eden 18 hastanın 12'sine komplet kuarterner cerrahi uygulanmış, 6'sına kemoterapi verilmiştir. KS uygulan hastalarda sırası ile genel sağkalım 152 ay, kemoterapi verilenlerde ise 116 ay; hastaliksız sağkalım KS cerrahi yapılanlarda 21 ay ,kemoterapi alanlarda ise 16 ay olarak bulunmuştur. Yazarlar hastaliksız sağkalımın >12ay olması ve tek bir yerde metastaz olmasının optimal sitoredüksiyon yapılmasında etkili olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da hem tersiyer,

hem de sekonder sitoredüksiyon cerrahisinde optimal sitoredüksiyon yanında nüksün tek olması ve hastaliksız sağkalımın (HS)> 12 ay olmasının sağkalım üzerinde iyi prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir(52).

Bizim çalışmamıza maksimum sitoredüksiyon yapılan ve ikinci kez nüks eden toplam 349 hasta dahil edilmiştir. Ortalama tanı yaşı 52,4±11,6(min-max:22-82) olarak bulunmuştur. Tüm olguların ortalama takip süresi 111 ay olarak hesaplanmıştır. Primer cerrahide intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranı %4,8 oranında bulunmuştur. Olguların 342'sine optimal sekonder sitoredüksiyon (<1 cm rezidü tümör) yapılmış, 7'sine suboptimal sekonder sitoredüksiyon (>1 cm rezidü tümör) cerrahisi yapılmıştır. Optimal sitoredüksiyon yapılanlarda ortalama sağkalım 36,6 ay, suboptimal sitoredüksiyon yapılanlarda 15,3 ay olarak bulunmuştur. Sekonder sitoredüksiyon cerrahisinde prognostik faktörler, optimal sitoredüksiyonun yanında hastaliksız sağkalım (HS1), platine duyarlılığı, nüks çapı ve izole tek nüks olması olarak belirlenmiştir. Yaş (>65yaş,<65 yaş), histolojik tip, grade, evre, Ca-125 düzeyinin sekonder sitoredüksiyon cerrahisi üzerinde herhangi bir prognostik önemi saptanmamıştır. Ayrıca SS sonrası intraoperatif komplikasyon oranı %9,1 olarak tespit edilmiştir.

SS sonrası nüks eden 155 hastaya tersiyer sitoredüksiyon (TS) cerrahisi uygulandı. Hastaların 139'una optimal TS, 16 ise suboptimal (> 1 cm) TS uygulandı. Optimal TS yapılan olgularda ortalama sağkalım 22,2 ay iken suboptimal TS yapılan olgularda 6,4 ay olarak bulundu. Optimal sitoredüksiyonun yanında ikinci nüks sonrası sağkalım (HS2), tutulum şeklinin (tek, çoklu, karsinomatöz), platin duyarlılığının ve histolojik tipin(özellikle endometroid tipte sağkalımın bariz azaldığı görülmektedir) prognostik faktör olduğu görülmektedir. Yaş, nüks tümör çapı, Ca-125 düzeyi, kemoterapi basamak sayısı, grade, asit varlığı ve evrenin sağkalım üzerinde bir prognostik öneminin olmadığı bulunmuştur.

Literatürdeki tüm yayınları göz önünde bulundurduğumuzda bizim çalışmamızın literatür ile uyumlu en önemli ortak yönü geride tümör bırakmayacak şekilde cerrahi yapmanın önemidir. Bunun yanında hastaliksız sağkalım, platin

duyarlılığı, izole tek nüksler ve histolojik tipi TS cerrahisi yapılan hastalarda önemli prognostik kriterler olarak tespit ettik. Bunun yanında yaş, rezidü tümör çapı, CA-125 düzeyi, asit, kemoterapi basamak sayısı, grade ve evre'nin sağkalımda önemli prognostik faktör olmadığını bulduk. Tersiyer sitoredüksiyon uygulanan 55 hastaya üçüncü kez nüks ortaya çıkmasından dolayı kuarterner sitoredüksiyon uygulandı. Optimal KS (kuarterner sitoredüksiyon) 45 hastada ortalama sağkalım 29,1 ay iken, suboptimal (>0,5cm) KS uygulanan 10 hastada ortalama sağkalım 10,5 ay olarak bulunmuştur. Optimal sitoredüksiyonun yanında 3.nüks sonrası hastalısız sağkalım(PFS3), tutulum şekli (izole nükste sağkalım 25 ay iken, karsinomatöz tutulumda 9 ay olarak bulunmuştur), platin duyarlılığı ve histolojik tipin sağkalım için prognostik faktörler olduğu gözükmemektedir. Yaş, nüks çapı, grade, asit, CA-125 düzeyi ve evre'nin sağkalım için prognostik önemi gösterilemedi. Fotopoulou ve arkadaşları kuarterner sitoredüksiyon uyguladıkları 49 hastayı incelemiştirler. Bu hastalardan 8'ine (%16.3) dördüncü relapsta, 4'üne (%8.2) ise beşinci relapsta kuarterner sitoredüksiyon uygulanmıştır. Toplamda, hastaların %70'ine over kanseri tanısı aldıktan sonraki 3. ile 10. yıllar arasında kuarterner cerrahi uygulanmıştır ve cerrahi öncesindeki kemoterapiden itibaren geçen median süre 16 aydır. Hastaları 44'ü (%89.9) birinci basamak platin bazlı kemoterapi almıştır. Hastaların 31'i(%63.3) platin sensitiftir. Sadece 13 hasta (%26.5) platin bazlı kemoterapiyi, kuarterner cerrahi öncesinde 3. veya 4. basamak kemoterapi almıştır. Hastaların büyük çoğunluğu (%67.3) FIGO evre 3'tür. Hastaların %90'ından fazlasında asit hiç yokken veya 500 cc altında mevcutken, 38 hastada (%77.6) kuarterner cerrahi sırasında peritoneal karsinomatosis saptanmıştır. Sadece 4 hasta (%8) barsak obstrüksiyonu veya perforasyonu nedeniyle acil ameliyata alınmışken; geriye kalan 45 hasta (%92) elektif koşullarda ameliyat edilmiştir. Hastaların %32.6'sında total makroskopik tümör rezeksiyonu uygulanabilmiştir. Hastaların %80'inden çoğunda orta veya alt batında tümör mevcuttur. Tüm hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım 22,5 aydır. Total makroskopik rezeksiyonun başarılı olduğu %32.6 oranındaki hasta popülasyonundaki ortalama genel sağkalım 23.05 ay; median genel sağkalım ise 10 aydır. Hastalar postoperatif rezidü tümör yüküne göre ayrıldığında; total makroskopik rezeksiyon yapılan grupta ortalama genel sağkalım 43 ay; rezidü tümörü olan hastalarda ise 13.4 ay olup, makroskopik rezeksiyon grubunda belirgin

sağkalım avantajı saptanmıştır. Postoperatif adjuvan tedavi alan hastalarda ortalama genel sağkalım; kemoterapi almayanlara göre önemli derecede artmıştır (40.5 aya karşın 12.03 ay). Araştırmacılar kuarterner cerrahide makroskopik tümör rezeksiyonunun sistemik kemoterapi ile kombinasyonunun 3. veya daha fazla sayıda relaps görülen EOK hastalarında sağkalımı önemli ölçüde arttırdığını saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada, hastaların neredeyse yarısında üst abdominal tutulum, üçte ikisinden çoğunda ise peritoneal karsinomatozis bulunmasına rağmen; %60 'ından çoğunda optimal sitoredüksiyon başarılmıştır. Bu durum, bu cerrahinin, cerrahi açıdan deneyimli ve altyapısı yeterli olan merkezlerde yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Bu çalışmada peritoneal karsinomatozis, ekstrapelvik tümör yayılımı ve platin direnci gibi iyi bilinen prognostik faktörler, kuarterner cerrahide önemini kaybetmiştir. Ek olarak, bu çalışmada, üçüncü relapsta veya üçüncüden daha fazla sayıdaki relapsta cerrahi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında sağkalım farkı bulunmamıştır. Günümüzde sekonder sitoredüksiyon için neredeyse kontrendikasyon olarak kabul edilen "platin direnci"nin, kuarterner cerrahide herhangi bir rolü olmadığı belirlenmiştir ve bunun da cerrahi adaylarının özenle seçilmesi ile ilişkili olduğu yorumu yapılmıştır(58). Yaş, yüksek grade evre gibi faktörler sağkalımda anlamlı prognostik kriter olarak bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda bu kriterlerin anlamı ortaya konamamıştır. Fakat platin duyarlılığı, peritoneal karsinomatozis ve histolojik tip komplet rezeksiyonun yanında anlamlı prognostik faktörler olarak ortaya konmuştur.

6. SONUÇ

Günümüzde rekkürren over kanseri hastalarında sekonder ve tersiyer maksimal sitoredüksiyon başarılması durumunda ciddi yaşam avantaj sağlar. Burada en önemli nokta hastaların doğru seçimidir. Yapılan çalışmalarda bu seçimde hastaliksız sağkalım süreleri, tümör lokalizasyonları ve platine duyarlılığı olan cevap ön plana çıkmaktadır. Sekonder sitoredüksiyonla ilgili çalışmalar önemli bir düzeye ulaşmıştır. Artık bu hastalarda rezidü hastalık bırakmayacak şekilde etkin bir cerrahi uygulanması gerektiği ortaya konulmuştur. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan 10-15 arasındaki çalışmalarda da komplet cerrahiye vurgu yapılmaktadır. Kuarterner sitoredüksiyonla ilgili çalışmalar sınırlıdır. Mevcut çalışmalarda da yine rezidü tümör bırakmayacak bir cerrahi planı önemli görünmektedir. Tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyonla ilgili gerek prospektif, gerekse retrospektif çalışma sayısının artırılarak bu konudaki bilgi düzeyi kabul edilebilir bir seviyeye getirilmelidir. Bizim çalışmamız literatüre olumlu bir katkı sağlayacak özellikler içermektedir. Gerek hasta sayısı ve gerekse tersiyer bir kanser merkezi olması bunda önemli bir paya sahiptir. Bu cerrahinin, cerrahi açıdan deneyimli ve altyapısı yeterli olan merkezlerde yapılmasının önemi görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki en önemli mesaj rekküren epitelyal over kanserinde tekrarlayan sekonder, tersiyer ve kuarterner cerrahilerdeki en önemli kriter olarak, tümör bırakmayacak şekilde maksimum sitoredüksiyonun kabul edilmesidir. Hasta seçiminde ise cerrahi sonrası hastaliksız sağkalım süreleri, tümör yaygınlığı ve platine olan duyarlılık sağkalım üzerinde anlamlı prognostik kriterler olarak ortaya konulmuştur. Bu konuda iyi dizayn edilmiş çalışmalar artarak devam etmelidir

7. KAYNAKLAR

1. Williams GYNECOLOGY Second Edition
2. American Cancer Society 2011
3. Heintz APM , Odicino F, Malsoneuve P,Quina MA,Benedet JI,Creasman WT,et al,carcinoma of the ovary 26th annual report of the results of gynecological cancers, Int. J Gynecol Oncol 2006;95 S;145 S;160
4. Scully RE, Young RH,Clement PB,Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament In;Atlas of tumor pathology 3rd series fascicle 23 Washington,DC;Armed forces Institute of Pathology 1998:1-168
5. Koonings PP,Campell K,Mishell DR Jr,Grimes DA.Relative Frequency of primary ovarian neoplasms :a 10 year .Obstet Gynecol 1989;74:921-926
6. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology fifth edition.
7. Textbook of Gynaecological Oncology Ayhan A, Dursun P., Gültekin M.
8. Negri E, Franceschi S,Tzonou A,Booth M,La Vecchia C,Parazzini F,et al,Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: I.Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer Int J Cancer 1991;49;50-56
9. Franceschi S, La vecchia C, Booth M,Tzonou A,Negri E, Parazzini F, et al. Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: II Age at menarche and menopause.Int J Cancer 1991; 49:57-60
10. Engeland A,Tretli S, Bjorge T.Height, body massindex and ovarian :a follow up of 11. Million norwegian women.J Natl Cancer Inst 2003;95:1244-1248
11. Whittemore AS,Gong G,Itynyre J,Prevalance and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer ;results from three U.S. population based case control studies of ovarian .Am J Hum Genet 1997:60:496-504

12. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2 ;correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16:2417-2425.
13. Cheng W, Liu J, Yoshida H, Rosen D, Naora H: Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nat Med* 2005 May 11(5):531-7 Epub 2005 Apr 10
14. AA Ahmed, CM Becker, RC Bast Jr; The origin of ovarian cancer *BJOG* 2012;119:134-136
15. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Kenemans P, Verheijen RH, Tubal ligation and risk of ovarian cancer *Lancet* 2001 Sept 8;358(9284):844.
16. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, Komaromy M, Beattie M, Ziegler J. Risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy *J Clin Oncol* 2005 Jan 1;23(1):127-32
17. Sehdev AS, Kurman RJ, Kuhn E, Shih IeM. Serous tubal intraepithelial carcinoma upregulates markers associated with high grade serous carcinomas including Rsf-1, cyclin E, and fatty acid synthesis *Mod Pathol* 2010;23,844-855
18. Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih IeM. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma ;an early event in ovarian high grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34,829-836
19. May T, Virtanen C, Sharma M, Milea A, Begley H, Rosen B, Murphy KJ, Brown TJ, Shaw P Low malignant potential tumors with micropapillary features are molecularly similar to low-grade serous carcinoma of the ovary *Gynecol Oncol* 2010 Apr;117(1):9-17 Epub 2010 Feb 1
20. 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

21. Daniela Jelovac,MD;Deborah K. Armstrong, Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of ovarian cancer CA CANCER J CLIN 2011;61:183-203
22. David A.Fishman,Leeber Cohen,Stephanie V.Blank,Lee Shulman,Diljeet Singh,Kenny Bozorgi,Ralph Tamura,Ilan Timor-Tritsch,Peter E. Schwartz The role of USG evaluation in the detection of early stage epithelial ovarian cancer Am. J Obst. Gynecology Volume 192,Issue4 1214-1221
23. Dr Usha Menon MD, Aleksandra Gentry-Maharaj PhD a, Rachel Hallett PhD a, Andy Ryan PhD a, Matthew Burnell PhD a, Aarti Sharma MRCOG a, Sara Lewis MSc a, Susan Davies RGN a, Susan Philpott MSc a, Alberto Lopes FRCOG b, Keith Godfrey FRCOG b, David Oram FRCOG c, Jonathan Herod MRCOG d, Karin Williamson FRCOG e, Mourad W Seif FRCOG f, Ian Scott FRCOG g, Tim Mould FRCOG h, Robert Woolas MD i, John Murdoch FRCOG j, Stephen Dobbs MRCOG k, Nazar N Amso PhD l, Simon Leeson FRCOG m, Derek Cruickshank FRCOG n, Prof Alistair Mcguire PhD o, Prof Stuart Campbell DSc Lond p, Prof Lesley Fallowfield DPhil q, Naveena Singh FRCPath r, Anne Dawney PhD s, Steven J Skates PhD t, Prof Mahesh Parmar PhD u, Prof Ian Jacobs FRCOG (Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer , and stage distribution of detected cancers: Results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screenings . Lancet Oncol Vol.10 Issue 4 327-340
24. T Onda*,1, H Yoshikawa2, T Yasugi1, M Yamada1, K Matsumoto1 and Y Taketani Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: a proposal for patient selection British J of Cancer (2005) 92,1026- 1032
25. Tate Thigpen,MD A Rational approach to the management of recurrent or Persistent Ovarian carcinoma Clin Obst and Gynecology Volume 55 no:1,114- 130
26. Muggia FM,Braly PS,Brady MF Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer:a Gynecologic Oncology Group Study.J Clin Oncol 2000;18:106-15

27. R.-Y Zang,Z.-Y Zhang,Z.-T Li,S.-M.Cai,M.-Q.Tang,J.Chen and Q.Liu
Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer Eur J Surg Oncol 2000;26:798-804
28. Chi D.,Mccaughty K,Diaz J,Schwabenbauer S,Hummer A...Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent Platinum-Sensitive Epithelial Ovarian Carcinoma Cancer 2006 May 1;106(9):1933-9
29. Ayhan A.,Gultekin M,Taskiran C.,Aksan G.,Çelik N.,Dursun P.,Salman C.,Yuce K.,Kucukali T. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer:Hacettepe University experience Am.J.Obst Gynecol (2006)194,49-56
30. Bristow R.E.,Puri I,Chi D. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer : A meta-analysis Gynecol Oncol 112(2009) 265-274
31. Park J.,Eom J.,Kim D.,Kim J.,Kim Y.,Kim Y.,Nam J. Secondary cytoreductive surgery in the management of platinum-sensistive recurrent epithelial ovarian cancer J.Surg Oncol 2010;101:418-424
32. Leitao M.,Kardos S.,Barakat R.,Chi D.S. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma Gynecol Oncol 95 (2004) 181-188
33. Karam A.K.,Santilan A.,Bristow R.,Giuntoli R.,Gardner G.,Cass I.,Karlani B.,Li A.
Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer selection criteria and survival outcome Gynecol Oncol 104 (2007) 377-380
34. Shih KK.,Chi DS.,Barakat RR.,Leitao MM Jr. Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian , fallopian tube or primary peritoneal cancer Gynecol Oncol 2010 Mar;116(3):364-9 Epub 2009 Nov 7.
35. Fotopoulou C.,Richter R.,Braicu IE.,Schmidt SC.,Neuhaus P.,Lichtenegger W.,Sehouli J. Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer Ann Surg Oncol (2011) 18:49-57

36. Shih KK.,Chi DS.,Barakt RR.,Leitao Jr. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian , fallopian tube,or primary peritoneal cancer:An updated series *Gynecol Oncol* 117 (2010) 330-335
37. Clinical trials in recurrent ovarian cancer *Int. J Gynecol Cancer* 2011 May;21(4):771-5
38. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecologic oncology* 1998;69:103-8.
39. Ozols RF. Recurrent ovarian cancer: evidence-based treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20:1161-3.
40. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology* 1983;61:189-93.
41. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933-9.
42. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Annals of surgical oncology* 2006;13:1702-10.
43. Tian WJ, Jiang R, Cheng X, Tang J, Xing Y, Zang RY. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *Journal of surgical oncology* 2010;101:244-50.
44. Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2009;20:286-93.
45. Gultekin M, Velipasaoglu M, Aksan G, et al. A third evaluation of tertiary cytoreduction. *Journal of surgical oncology* 2008;98:530-4.

46. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM, Jr. Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecologic oncology* 2010;116:364-9.
47. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM, Jr. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: an updated series. *Gynecologic oncology* 2010;117:330-5.
48. Fotopoulou C, Richter R, Braicu IE, et al. Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Annals of surgical oncology* 2011;18:49-57.
49. Hizli D, Boran N, Yilmaz S, et al. Best predictors of survival outcome after tertiary cytoreduction in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012;163:71-5.
50. Tang J, Liu DL, Shu S, Tian WJ, Liu Y, Zang RY. Outcomes and patterns of secondary relapse in platinum-sensitive ovarian cancer: implications for tertiary cytoreductive surgery. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2013;39:786-91.
51. Dogan NU, Schneider A, Chiantera V, Dogan S, Dursun P. Tertiary cytoreduction in the setting of recurrent ovarian cancer (Review). *Oncology letters* 2013;6:642-47.
52. Fanfani F, Fagotti A, Ercoli A, et al. Is There a Role for Tertiary (TCR) and Quaternary (QCR) Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer? *Anticancer research* 2015;35:6951-5.
53. Karam AK, Santillan A, Bristow RE, et al. Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: selection criteria and survival outcome. *Gynecologic oncology* 2007;104:377-80.
54. Arvas M, Salihoglu Y, Sal V, et al. Tertiary Cytoreduction for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: a Multicenter Study in Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2016;17:1909-15.

55. Kusumoto S, Konishi H, Okame S, et al. [Outcomes of Tertiary Debulking Surgery(TDS)for Re-Recurrent Ovarian Cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* 2016;43:357-60.
56. FOTOPOULOU C, ZANG R, GULTEKIN M, et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Annals of surgical oncology* 2013;20:1348-54.
57. LEITAO MM, JR., KARDOS S, BARAKAT RR, CHI DS. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology* 2004;95:181-8.
58. FOTOPOULOU C, SAVVATIS K, KOSIAN P, et al. Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter? *British journal of cancer* 2013;108:32-8.