

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**REKÜRREN EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE SEKONDER  
SİTOREDÜKTİF CERRAHİNİN  
SAĞ KALIMA ETKİSİ**

**Dr. Göksu GÖÇ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: Doç. Dr. Batuhan ÖZMEN**

**ANKARA - 2012**

**KABUL ve ONAY**

## ÖNSÖZ

Tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar bütün aşamalarda büyük katkı ve desteğini esirgemeyen ve cerrahi hayatımda önemli yerleri olan tez danışmanım Prof. Dr. Fırat Ortaç'a, Uz. Dr. Salih Taşkın'a, uzmanlık eğitimim süresince engin mesleki bilgi ve tecrübeleri ile sürekli yanımda bulunan ve yol gösteren, mesleki sorunlarımız ile yakından ilgilenen hocalarımız Prof. Dr. Feride Söylemez, Prof. Dr. Ruşen Aytaç'a, eğitim sürem boyunca heyecanından hiç bir şey kaybetmeyerek bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan mutluluk duyan değerli ve saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Lügen Cengiz, Prof. Dr. Fulya Dökmeci, Prof. Dr. Acar Koç, Prof. Dr. Cem Atabekoğlu, Prof. Dr. Bülent Berker, Prof. Dr. Murat Sönmezer, Doç. Dr. Batuhan Özmen'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve cerrahi hayatıma büyük katkıları olan; Uz. Dr. Esra Çetinkaya, Uz. Dr. Korhan Kahraman'a ,

Her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olan ve beni bugünlere getiren annem ve babam başta olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Dr. Göksu Göç

# İÇİNDEKİLER

No	Sayfa
ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	vi
FİGÜRLER DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2. İNSİDANS ve EPİDEMİYOLOJİ.....	2
3. PATOGENEZ .....	2
4. HİSTOPATOLOJİ .....	3
4.1.Epıtealyal karsinomlar .....	3
5. YAYILIM PATERNİ .....	6
6. RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
6.1.Genetik faktörler.....	8
6.2.Çevresel faktörler .....	9
6.3.Koruyucu faktörler .....	9
7. KLİNİK BULGULAR.....	10
7.1.Fiziksel inceleme .....	10
8. TANI .....	11
8.1.Görüntüleme.....	11
8.2.Laboratuvar .....	11
8.3.Ayırıcı Tanı.....	12
8.3.1. Primer Non-epıtealyal ovaryen karsinom .....	12
8.3.2. Metastatik ovaryen kanser .....	12
9. PREOPERATİF DEĞERLENDİRME.....	12
9.1.Görüntüleme.....	13
9.2.Ekstraovaryen Hastalığın Ayırıcı Tanısı .....	13
10. CERRAHİ TEDAVİ.....	14
10.1.Evreleme Cerrahisi .....	14
10.2.Sitoredüktif Cerrahi .....	15
10.3.Suboptimal Sitoredüksiyon.....	17

10.4.Optimal Sitoredüksiyonu Sınırlayan Faktörler .....	18
10.5.Optimal Sitoredüksiyon Prediksiyonu.....	19
10.6.Laparoskopi Kullanımı .....	20
11. REKÜRREN EPİTELYAL OVER KANSERİ.....	20
11.1.Rekürrens Paterni ve Klasifikasyonu .....	20
11.2.Rekürrens Tedavi Seçenekleri.....	20
11.2.1.Kemoterapi .....	20
11.2.2.Cerrahi tedavi .....	21
12. GEREÇ ve YÖNTEM .....	24
13. BULGULAR.....	25
13.1.Primer Evreleme Cerrahisi Sonuçları .....	25
13.2.Sekonder Sitoredüktif Cerrahi Sonuçları.....	27
13.3.Rekürrens Cerrahisinde Prognostik Değişkenler .....	30
13.4.Sağ kalıma Etki Eden Değişkenler .....	34
14. TARTIŞMA.....	41
15. SONUÇLAR.....	48
16. KAYNAKLAR .....	50
17. ÖZET .....	59
18. SUMMARY .....	60

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACOG</b>	: American College Of Obstetricians and Gynecologists
<b>BSO</b>	: Bilateral salpingooforektomi
<b>BPLND</b>	: Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu
<b>BPPLND</b>	: Bilateral pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu
<b>DFI</b>	: Disease Free Survival (Hastaliksız sağkalım)
<b>HNKKS</b>	: Herediter nonpolipozis kolon kanseri sendromu
<b>EOK</b>	: Epitelyal Over Kanseri
<b>EORTC</b>	: European Organization for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu)
<b>FIGO</b>	: Federation of Gynecologists and Obstetricians (Jinekolog ve Obstetrisyenler Federasyonu)
<b>GOG</b>	: Gynecologic Oncology Group (Jinekolojik Onkoloji Grubu)
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LND</b>	: Lenf nodu diseksiyonu
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptif
<b>OS</b>	: Overall Survival
<b>P</b>	: Platin
<b>PD</b>	: Platin dışı
<b>T</b>	: Taksan
<b>TD</b>	: Taksan Dışı
<b>PFS</b>	: Progression free survival
<b>PSC</b>	: Primer Sitoredüktif Cerrahi
<b>SSC</b>	: Sekonder Sitoredüktif Cerrahi
<b>SD</b>	: Standart derivasyon

**TAH** : Total abdominal histerektomi

**USO** : Unilateral salpingooforektomi

## TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

<b>Tablo 1. Epitelyal over kanseri patolojileri .....</b>	<b>3</b>
<b>Tablo 2. Over kanseri için risk faktörleri.....</b>	<b>8</b>
<b>Tablo 3. Over kanseri evrelemesi .....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 4. Over kanseri ilk rekürrensinde tutulum bölgeleri.....</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 5. İntraoperatif tümör disseminasyon paterni ve sağkalım .....</b>	<b>22</b>
<b>Tablo 6. Hastalısız dönem ve rekürrens bölgelerine göre sekonder sitoredüksiyon .....</b>	<b>22</b>
<b>Tablo 7. Hastaların histolojik tipe göre dağılımı .....</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 8. Primer evrelemede cerrahi uygulamalar .....</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 9. Primer sitoredüktif cerrahi sonrası rezidüel hastalık oranları .....</b>	<b>27</b>
<b>Tablo 10. Evrelere göre hasta dağılımı .....</b>	<b>27</b>
<b>Tablo 11. Kemoterapi protokollerine göre hasta dağılımı .....</b>	<b>27</b>
<b>Tablo 12. Sekonder sitoredüksiyon öncesi rekürrens bölgeleri.....</b>	<b>28</b>
<b>Tablo 13. Sekonder sitoredüksiyonda yapılan cerrahi uygulamalar .....</b>	<b>29</b>
<b>Tablo 14. Sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası rezidü ve ölüm oranları .....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 15. Pre/intraoperatif değişkenlerin, sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası rezidüel tümör dağılımına etkisi .....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 16. Sekonder sitoredüksiyonda komplet rezeksiyon için prognostik faktörler .....</b>	<b>32</b>
<b>Tablo 17. Sekonder sitoredüktif cerrahide intraoperatif komplikasyon oranları.....</b>	<b>38</b>
<b>Tablo 18. Sekonder sitoredüktif cerrahide postoperatif komplikasyon oranları .....</b>	<b>39</b>



## FIGÜRLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Figür 1. Hastaların histolojik tipe göre dağılımı.....</b>	<b>25</b>
<b>Figür 2. Hastalısız sağ kalım süreleri ile rekürrens cerrahisi sonrası rezidüel tümör boyutu arasındaki ilişki.....</b>	<b>33</b>
<b>Figür 3. Ortalama rekürrens süresi .....</b>	<b>34</b>
<b>Figür 4. Sekonder sitoredüksiyon sonrası rezidüel hastalığın sağ kalımla ilişkisi.....</b>	<b>35</b>
<b>Figür 5. Evrelere göre sağ kalım oranları .....</b>	<b>36</b>
<b>Figür 6. SSC sonrası kemoterapi rejimlerine göre sağ kalım oranları.....</b>	<b>37</b>
<b>Figür 7. Rekürrenste assit varlığına göre sağ kalım oranları.....</b>	<b>38</b>
<b>Figür 8. Disease free interval (DFI) süresinin ortalama sağ kalım ile ilişkisi .....</b>	<b>43</b>
<b>Figür 9. Rekürren over kanseri yönetim algoritması .....</b>	<b>47</b>

## 1. GİRİŞ

Over kanseri, jinekolojik malignansiler içerisinde en yüksek mortaliteye sahip kanser türüdür (1,2). Over kanserindeki en önemli prognostik faktör, tanı anındaki hastalığın evresidir (3). Son 20–30 yılda tıp alanında yaşanan birçok önemli gelişme ve iyileşmeye karşın, over kanserine bağlı mortalitede önemli bir azalma olmamış ve beş yıllık yaşam süresi %47 düzeylerinde kalmıştır.

Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %93, uzak metastazların varlığında ise %28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişmektedir. Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için bu hastaların 2/3'ünden fazlası ancak Evre III-IV'te tanı almaktadır (4). Erken dönemde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresi artmaktadır.

İleri evre epitelyal over kanseri hastalarında genel sağkalım cerrahi ve kemoterapideki modern gelişmelere rağmen hala yeterince artmış değildir. Maksimal sitoredüktif cerrahi (5) ve primer platin-bazlı kemoterapi sağkalımda en önemli prognostik belirteçlerdir. Primer sitoredüktif cerrahide mümkün olduğunca çok tümörün çıkarılması ile postoperatif rezidüel tümör boyutunun minimalizasyonu, ileri evre over kanserinin tedavisinde en önemli basamak haline gelmiştir (6,7). Yapılmış olan bir meta-analiz, maksimal cerrahi sitoredüksiyonun FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics -Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) evre III-IV over kanserinde sağkalımı etkileyen en güçlü etkenlerden biri olduğunu doğrulamıştır (5).

Bununla birlikte rekürren epitelyal over kanseri varlığında, seçilmiş olgularda cerrahi sitoredüksiyon ile komplet rezeksiyon, en önemli prognostik değişkenlerden biri haline gelmiştir. Rekürrens tanısını alan hastalarda cerrahi ve kemoterapi seçimini optimal hale getirmek için bir çok çalışma yapılmıştır. Literatür değerlendirildiğinde en önemli prediktörler, disease free interval (hastaliksız dönem), komplet cerrahi rezeksiyon, assit miktarı, performans statüsü ve rekürrenste assit varlığıdır. Kemoterapi duyarlılığı da komplet rezeksiyon ve sağ kalım üzerine anlamlı etki eden diğer bir önemli faktördür ve platin bazlı terapiler en belirgin farklılığı sağlamaktadırlar.

## 2. İNSİDANS ve EPİDEMİYOLOJİ

Over kanseri kadın kanserlerinin sadece %3'ünü oluşturmaktadır. Bununla birlikte kansere bağlı ölümlerin akciğer, meme, kolorektal ve pankreatik kanserlerden sonra 5. en sık nedenini oluşturmaktadırlar (8). Over kanserinin yaş bağımlı insidansı 100,000 de 12.5 civarındadır (9). Geçtiğimiz iki dekat boyunca over kanser insidansında % 1'in altında bir azalma söz konusu iken mortalite oranı değişmemiştir (10). Over kanser insidansı ve mortalite oranı ise yaş ile birlikte artmaktadır. Olguların büyük çoğunluğunu 50 yaş üzeri kadınlar oluşturmaktadır fakat herhangi bir yaşta da tanı konabilmektedir (8-10). Jinekolojik kanserler içinde ise ikinci en yaygın malignitedir ve jinekolojik kanser ölümlerinin birincil nedenini oluşturmaktadır. 2008 yılında dünya çapında yaklaşık 225,000 kadın over kanseri tanısı almış ve bunların 140,000 kadarı hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Over malignitelerinin % 90'a yakın kısmını epitelyal over tümörleri oluşturmaktadır (11).

Bir kadının hayatı boyunca over kanserine yakalanma riski yaklaşık % 1,4 iken, Amerika'da 2003-2007 yılları arasında ortalama over kanseri saptanma yaşının 63 olduğu belirtilmektedir. Over kanserleri yerleşim yerine göre farklı yüzdelerde saptanmaktadır. Örnek olarak batı ülkelerinde saptanma riski 3- 7 kat daha fazladır, hatta doğudan batıya göç edenlerde de risk artmaktadır. Herediter ovaryen kanser sendromlarında ise (BRCA veya Lynch sendromu) daha genç yaşlarda saptanabilmektedir (11).

## 3. PATOGENEZ

Primer over tümörlerin büyük çoğunluğu yüzey epitel hücrelerinden köken alırlar. Epitelyal over kanserleri (EOK) overin yüzey epitelinin malign transformasyonu sonucu oluşmaktadır (12). EOK gelişimine neden olan moleküler süreçler ise henüz bilinmemektedir. HER2, c-myc ve K-ras, Akt ve tümör baskılayıcı gen olan p53'ün mutasyonu ve/veya aşırı ekspresyonu, sporadik ovaryen kanserlerinde saptanmaktadır (13-15). Tümör baskılayıcı genler olan PTEN ve p16'nın inaktivasyonu da saptanabilen diğer bulgulardandır. Epigenetik fenomenin de tümör gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (16). Ayrıca BRCA1, BRCA2 ve diğer genler de kanser gelişiminin küçük bir kısmından sorumlu tutulmaktayken epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar, kanser gelişiminde predominant faktör olarak üreme ve ovulasyonu işaret etmektedirler (17,18).

EOK gelişimini açıklamak için iki farklı hipotez geliştirilmiştir. Bunlardan ilki uzun süreli ovülatuar siklusların, ovaryen epitelin tekrarlayan travma ve tamirine, dolayısı ile genetik mutasyon ve hücrel neoplaziye zemin hazırladığı şeklindedir. Bu görüş multiparite ve oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi ile desteklenmektedir. Bir diğer hipotez ise, aşırı gonadotropin sekresyonunun, yüksek östrojen konsantrasyonlarına sebep olarak, epitel proliferasyonuna ve muhtemel malign transformasyona öncülük ettiği yönündedir (19). Yüksek androjen konsantrasyonları, inflamasyon ve stromal hiperaktivite da diğer risk faktörleri olarak düşünülmekteyken, progesterinlerin koruyucu rol oynadığı belirtilmektedir (20).

#### 4. HİSTOPATOLOJİ

Epitelyal over tümörleri, çöloomik epitelin neoplastik transformasyonu ve komşu ovaryen stromadan köken alırlar. *World Health Organization and the International Society of Gynecological Pathologists* tarafından belirlenen histopatolojik kategoriler tablo 1 de gösterilmiştir (21).

**Tablo 1: Epitelyal over kanseri patolojileri**

Histolojik Tip	Hücrel Tip
Seröz	Endosalpingeal
Müsinöz	Endoservikal
Endometrioid	Endometrial
Clear cell	Müllerian
Brenner	Transizyonel
Squamöz hücrel tümör	Squamöz
Miks epitelyal	Miks
Andiferansiye	Anaplastik
Klasifiye edilemeyen	Mezotelyoma vs.

*Serov, SF, RE Scully, IH Sobin: International Histological Classification of Tumors No. 9. Histological Typing of Ovarian Tumours. Geneva: World Health Organization, 1973*

##### 4.1.Epitelyal karsinomlar

Papiller seröz histoloji yaklaşık % 75 oranında en sık saptanan histolojik tiptir (22). Müsinöz ve endometrioid tümörler daha az sıklıkla (yaklaşık % 10), berrak hücrel tümör, Brenner ve andiferansiye tümörler ise daha nadiren tanı almaktadırlar. Ovaryen seröz karsinomlar için evrensel bir grade belirleme şeması bulunmamaktadır fakat düşük ve yüksek grade olmak üzere iki grup kabul görmektedir. Histopatolojik grade

prognostik öneme sahiptir, ayrıca düşük grade tümörlerde kemosenitivitenin daha zayıf olması nedeniyle prediktif olarak da değerlidir (23,24).

Düşük grade seröz karsinomlar ve düşük malignite potansiyeli bulunan seröz tümörler (örn; non-invaziv borderline tümörler) benzer genlere ve yollara sahipken, yüksek grade seröz karsinomlardan farklılık gösterirler (25). Klinik gözlemler, moleküler ve genomik araştırmaları desteklemektedir. Her iki tümör de genç yaşta tanı alır ve uzun süreli doğal bir seyir ile karakterizedir. Ayrıca borderline tümörler düşük dereceli invaziv seröz karsinom olarak rekürrens gösterebilir ve klinik davranışları yeni tanı düşük grade seröz karsinoma benzemektedir. Diğer çalışmalarda, düşük malign potansiyelli seröz tümörlerin sıklıkla düşük grade seröz karsinomlarla birlikte olduğu gösterilmiştir ve rekürrens saptandığında sıklıkla düşük grade seröz karsinom davranışı göstermektedirler (26,27).

Bu bulgular, saptanamamış düşük malign potansiyelli bir seröz ovaryen tümörün, düşük grade seröz ovaryen karsinoma doğal bir progresyonu olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu hipotez için kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Günümüzde düşük grade ve yüksek grade invaziv seröz ovaryen tümörler benzer şekilde (en azından başlangıç olarak) tedavi edilirler.

Müsinöz borderline ve benign tümörler intestinal veya endoservikal epitele benzer özellik gösterirler. Borderline tümörlerde intestinal tip daha sık saptanırken (%85), benign tümörler arasında iki histolojik tip benzer oranda saptanmaktadır. Müsinöz tümörler seröz tiplere göre daha uzun süre overde sınırlı kalmaya eğilimlidirler ve ortalama 18-20 cm boyutlarına ulaşabilen, en büyük epitelyal ovaryen tümörlerdir. Klinik bir tablo olan psödomiksoma peritonei gelişebilmektedir. Aslında primer ovaryen müsinöz tümörleri, metastatik kolon/rektum, apendiks, serviks veya pankreas müsinöz tümörlerinden ayırmak oldukça güçtür. Genel olarak primer over kaynaklı olanlar daha geniş ( $\geq 10$  cm) ve unilateral saptanırken, metastatik tümörler rölaf olarak daha küçük ( $< 10$  cm) ve bilateralirler (28).

Endometrioid tümörler endometrium kanserlerine yüksek oranda benzerlik göstermekle birlikte, bazen endometriozis odaklarından da köken alabilirler. Endometrioid histoloji seröz adenokarsinom ile karşılaştırıldığında, hastalık evresine ve platin duyarlılığına bakılmaksızın, daha iyi sağkalımla ilişkilidir (29).

Berrak hücreli karsinomlar renal hücreli karsinoma histolojik olarak benzerlik gösteren 'berrak hücreler' içermesi nedeniyle mezonefroid karsinom olarak da adlandırılırlar. Endometriozis kökenli de olabilmektedirler. Nadiren hormon aracılıklı hiperkalsemiye de neden olabilirler. Ovaryen berrak hücreli kanser olgularının sıklıkla endometriozis öyküsü bulunmaktadır ve büyük çoğunluğu evre I hastalıkta ve geniş pelvik kitle ile tanı almaktadırlar (30). Rekürrens diğer histolojik tiplere göre daha siktir ve platin – taksan bazlı kemoterapilere yanıt düşüktür (31). Buna rağmen berrak hücreli kanserler de diğer EOK'lar gibi tedavi edilirler.

Brenner tümörleri ise benign veya malign olabilirler. Intermediate Brenner tümörler düşük malign potansiyelli proliferasyon özelliği gösteren hücrelerden kaynaklanır. Bunlar genellikle tek taraflı, multikistik ve iyi prognoza sahiptirler. Malign Brenner tümörleri ise invaziv karakterli, yüksek malign potansiyele sahip hücre karakterine sahiptir.

Andiferansiye karsinomlar ise görülebilir histolojik diferansiyasyon içermeyen ya da sadece minör alanlarda diferansiyasyon içeren tümörlerdir. Miks karsinomlar en az %10 oranında olmak üzere, iki veya daha fazla histolojik tip barındıran tümörlerdir. Seröz karsinom veya sarkom komponent varlığı kötü prognoza işaret etmektedir (32).

Düşük malignite potansiyelli tümörler yani borderline tümörler yaklaşık % 10 oranında görülen malign over tümörleridir. Bu heterojen grup tümörler histolojik olarak stromal invazyon olmadan atipik epitelyal proliferasyon gösterirler. Borderline tümörler ile seröz ovaryen tümörler arasındaki ilişki net değildir.

Primer peritoneal karsinom (peritonun papiller seröz karsinomu olarak da bilinir) EOK'lardan farklı fakat yakından ilişkisi bulunan tümörlerdir. Histolojik olarak papiller seröz ovaryen karsinomdan ayırt edilemezken morfolojik farklılıkları ile tanınabilmektedirler. *Gynecologic Oncology Group (GOG)* tarafından primer peritoneal karsinom tanısında belirlenmiş kriterler şu şekildedir:

- En büyük çapı 4cm
- Ovaryen tutulumdan daha fazla ekstraovaryen tutulum
- Seröz histoloji predominansı
- 5mm'den az derinlik ve genişlikte yüzey tutulumu

Bu kriterleri kullanarak önceden primer EOK tanısıyla izlenen olgularda, % 7-20 oranında primer peritoneal karsinom ayırıcı tanısına gidilebilmektedir (33). Bazı verilerde primer peritoneal karsinomun fallop tüpü kaynaklı olabileceği de düşünülmüştür. Yayılım paterni ve tedavisi EOK olguları ile benzer şekildedir. Optimal cerrahi sitoredüksiyon, belirgin ovaryen veya pelvik kitlesi bulunmayan yaygın peritoneal tutulumu olan olgularda oldukça zordur. Kemoterapi rejimleri ve tedavi yanıtı da EOK olgularındaki gibidir (34).

Ovaryen malign miks mezodermal sarkomlar (ovaryen karsinosarkom) nadir görülen, kötü prognozlu agresif tümörlerdir. En sık postmenopozal kadınlarda, EOK'lara benzer bulgularla prezente olurlar. Optimal tedavi şekline yönelik prospektif çalışmalar bulunmamakla birlikte, olguların çoğununda sitoredüktif cerrahi ve takiben platin içeren kombine kemoterapiler uygulanmaktadır (35).

## 5. YAYILIM PATERNİ

Epitelyal ovaryen kanserler intraperitoneal, lenfatik veya hematojen yollarla yayılım gösterebilirler. En sık ve erken yayılım şekli hücre eksfoliyasyonu ile peritoneal kaviteye implantasyon şeklindedir. Hücreler peritoneal sıvının sirkülasyonu sayesinde, parakolik (özellikle sağ), kul de sak, barsak yüzeyleri, mezenter, karaciğer kapsülü, omentum ve diyaframa kadar implante olarak, metastatik odaklar oluşturabilirler. Barsak lümenine kadar nadiren invaze olurlar fakat progresif olarak fonksiyonel barsak obstrüksiyonu veya karsinomatöz ileusa neden olabilirler.

Pelvik ve paraaortik lenfatik disseminasyon ileri evre olgularda yaygındır. Retroperitoneal ve diafragmatik lenf nodu tutulumu, hastalığın supraklavikular lenf nodu ve plevral alanın tutulumuna öncülük etmektedir. Tanı esnasında hematojen yayılım nadirdir ve % 2-3 oranında karaciğer veya akciğer parankiminde tutulum saptanmaktadır, beyin metastazı ise oldukça nadirdir.

Sporadik EOK olguları ileri evrede bile sıklıkla peritonda sınırlı kalırken, BRCA ile ilişkili olgular sıklıkla viseral metastaz yapmaktadırlar. Bir seride 19 BRCA1 ve 2 bulunan, EOK veya primer peritoneal karsinom olguları ile 38 non-herediter olgu karşılaştırılmış, viseral metastaz %74'e %16 oranında herediter olgularda yüksek saptanmıştır (36). En sık saptanan tutulum bölgeleri ise karaciğer, akciğer ve dalaktır.

## 6. RİSK FAKTÖRLERİ

Over kanseri gelişimi ile ilişkili kesin bir mekanizma tanımlanamamakla birlikte, birçok risk faktörü kanser gelişiminde rol oynamaktadır. İki ana hipotez üzerinde durulmaktadır:

1. Tekrarlayan ovülasyon sonucu ovaryen epitelde gerçekleşen minör travma ile malign transformasyon gerçekleşmektedir. Bu hipotez, orak kontraseptif kullanımı, gebelik ve laktasyon nedeniyle periyodik ovülasyon supresyonu olan kadınlarda, azalmış over kanseri insidansı saptanması ile desteklenmektedir.
2. Persistan gonadotropin maruziyeti ve yüksek östrojen konsantrasyonları karsinojenik olabilmektedir.

Reproduktif faktörler ovaryen karsinogenezde rol almaktadır. Ovaryen kanser riski infertilite ile artarken, oral kontraseptif kullanımı ve multiparite ile azalmaktadır. Erken menarş (12 yaşından önce) veya geç menopoz (50 yaşından sonra) da artmış risk ile ilişkilidir. Epidemiyolojik veriler nulligraviditenin de EOK için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (37-39). İnfertilite ovaryen kanser için bir risk faktörü iken, infertilite tedavisi ile ilişkili değildir.

Geniş kohort çalışmalarında endometriozis EOK için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (40). Bir derlemede müsinöz, seröz, endometrioid ve berrak hücreli ovaryen karsinoma olgularında endometriozis oranları değerlendirilmiş ve sırasıyla %1.4, 4.5, 19.0 ve 35.9 olarak saptanmıştır. Ovaryen endometriozis için de malign transformasyon oranı yaklaşık % 2.5'dir. Endometriozis ilişkili ovaryen kanserler genellikle genç ve nullipar olgulardır ve bu tümörler iyi diferansiye, erken evre karsinomlar olmaları nedeniyle, iyi sağkalım sürelerine sahiptirler (41).

Bir meta-analizde, polikistik over sendromlu olgularda ovaryen kanser için artmış risk ortaya konmuştur (OR 2.52, 95% CI 1.08-5.89) (42). Postmenopozal östrojen tedavisine bağlı mutlak risk artışı hafiftir. EOK ile gebelik yaşı arasındaki ilişki ise tartışmalıdır. Geniş bir prospektif epidemiyolojik çalışmada (*US Nurses' Health Study, n=107,900*) intrauterin araç kullanımı ile ovaryen kanser riskinde artış saptanmıştır (RR 1.76, 95% CI 1.08-2.85) (43).



**Tablo 2. Over kanseri için risk faktörleri**

Risk Faktörleri	Rölatif risk	Ömür boyu risk (%)*
Familyal over kanser sendromu	Bilinmiyor	30 -50
2 veya 3 yakınında over ca	4.6	5.5 (1. derece yakını ise 15)
1 yakınında (1. veya 2. Derece) over ca	3.1	3.7 (1. derece yakını ise 5)
Risk faktörü yok	1.0	1.8
Oral kontraseptif kullanım öyküsü	0.65	0.8
Gebelik öyküsü	0.5	0.6
İnfertilite	2.8	
Nulligravida	1.6	
Laktasyon öyküsü	0.81	
Tubal ligasyon	0.59	

\*50 yaşında bir olgunun over kanseri olma olasılığı

### 6.1. Genetik Faktörler

DNA tamir genlerindeki mutasyonlar (BRCA, MSH-2, MLH-1, PMS 1 ve 2) birçok kanser açısından artmış riske neden olmaktadır. Ovaryen kanser olgularının tahmini %10-15'inde genetik faktör (BRCA mutation, Lynch syndrome) saptanmaktadır. Populasyon temelli çalışmalarda meme kanseri öyküsü (özellikle genç yaş) veya meme ve ovaryen kanser öyküsünün birlikte bulunması, 2 – 6 kat risk artışıyla, en güçlü risk faktörlerini oluşturmaktadır (Tablo2) (44) .

Hereditör ovaryen kanserler sporadik olgulara göre yaklaşık 10 yıl önce saptanırlar. Bu neoplazmlar iki farklı sendrom olan, meme-over kanseri sendromu ve Lynch sendromu (hereditör nonpolipozis kolorektal kanser) komponenti olarak saptanırlar (45).

Ailede bir yakınında EOK öyküsü bulunması %4-5, iki yakınında bulunması %7 risk artışına neden olurken, en az iki tane birinci derece yakınında EOK bulunan hereditör over kanseri sendromu olgularının, yaşam boyu EOK geliştirme riski %25 - 50 civarındadır. Meme-over kanseri sendromu (BRCA mutasyonu) hereditör over kanseri

sendromu olgularının % 90'ında ve tüm over kanserlerinin % 10'unda saptanmaktadır (46).

## **6.2. Çevresel Faktörler**

Bazı hipotezlere göre ovaryen karsinogenezde bazı etyolojik ajanlar, alt genital yoldan uterus ve tüpler aracılığıyla peritoneal kaviteye ulaşmaktadır. Örnek olarak bazı vaka kontrol çalışmalarında perineal talk maruziyeti, artmış EOK riski ile ilişkilendirilmiştir. (47). Bunun aksine geniş prospektif serilerde ise bu ilişki ve risk artışı saptanmamış fakat invazif seröz EOK riskinde minimal artış belirtilmiştir (1.4-kat rölatif risk) (48).

Sigara kullanan ya da önceden kullanmış olan olgularda ise sadece müsinöz ovaryen kanser riski artmaktadır. En geniş sistematik derlemede sigara kullanıcılarında kullanmayanlara göre anlamlı oranda müsinöz over kanserinde artış saptanmış (RR 2.1, 95% CI 1.7-2.7), fakat seröz over kanseri için anlamlı fark bulunmamıştır (RR 1.0, 95% CI 0.8-1.2) (49).

Diyet ve egzersizin ovaryen kanserlerle ilişkisini gösteren kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ise risk artışı ile ilişkilendirilmektedir. Bir derlemede obezite (VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> veya daha fazla) ve ovaryen kanser arasında, küçük fakat anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.5) (50).

## **6.3. Koruyucu faktörler**

Over kanseri için bazı koruyucu faktörler tanımlanmıştır:

- Oral kontraseptif (OKS) kullanımı
- Multiparite
- Tubal ligasyon
- Laktasyon
- Progesteron

Epidemiyolojik çalışmalar uzamış OKS kullanımının ovaryen kanser riskinde azalma sağladığını göstermişlerdir (RR 0.73, 95% CI 0.70-0.76). OKS kullanım süresi ile risk azalışı doğru orantılıdır ve her 5 yıllık kullanım yaklaşık % 20 azalma sağlarken, 15. yılda risk yarı yarıya azalmaktadır. Önemli olan ise koruyucu etkinin ilaç

kesilmesinden 30 yıl sonra bile devam etmesidir. Bunun dışında risk azalışı müsinöz tümörler için bu kadar belirgin değildir (51). Histerektomi ve tubal ligasyon da diğer koruyucu faktörler arasında yer almaktadır. *Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group* tarafından yapılmış bir vaka kontrol çalışmasında, BRCA 1 taşıyıcılarında tubal ligasyon over kanseri riskinde %60 azalma sağlarken, tubal ligasyona OKS kullanımı eklenirse bu oran %72'ye kadar çıkmaktadır (52). Laktasyonun ise koruyucu etkisi olduğuna dair görüşler giderek artmaktadır.

## 7. KLİNİK BULGULAR

EOK büyük oranda 45 – 60 yaş arası kadınlarda tanı almaktadır. Nonepitelyal histolojiler (germ hücreli tümörler, sex cord-stromal tümörler ve miks tümörler) genç kadın ve çocuklarda daha sık saptanmaktadır. Semptomlar erken evre hastalıkta çok belirgin olmamakla birlikte çok şiddetli veya hastalığa spesifik bulgular saptanamayabilir. Bununla birlikte olgular yeni başlayan abdominal veya pelvik semptomlarla (şişlik, abdominal çevre artışı, disüri, pollaküri, iştahsızlık ve abdominal ya da pelvik ağrı vs.) başvurumaktadırlar. Ovaryen rüptür veya torsiyon gibi akut semptomlara ise daha nadiren rastlanmaktadır. Epitelyal over kanserlerinin büyük çoğunluğu ileri evre (evre 3 – 4) hastalık döneminde tanı alırlar. İleri evre hastalık ise tipik olarak, assit ve omentum veya barsak metastazına sekonder abdominal distansiyon, bulantı, anoreksi ile karakterizedir. Dispne genellikle plevral effüzyon ile birlikte dir.

### 7.1. Fiziksel İnceleme

Pelvik muayene esnasında bir adneksiyel kitle palpasyonu, genellikle başlangıç tanısal değerlendirmeye yönlendiren sebeptir. Bununla birlikte birçok hastalık adneksiyel patoloji şeklinde bulgu verebilir. Solid, irregüler, fikse pelvik kitlenin varlığı, yüksek oranda adneksiyle bir maligniteye işaret etmektedir. Diğer taraftan, endometrioma ve tuboovaryen abse gibi benign lezyonlar da fikse ve irregüler yüzeye sahip olabilirken, leiomyomlar da adneksiyel yerleşim gösterip solid lezyon ayırıcı tanısına girmektedirler. Assit ve üst abdominal kitle varlığı da malign bir hastalığın mevcudiyetini göstermektedir. Bununla birlikte adneksiyel kitle olmaksızın assit ve şüpheli peritoneal karsinomatoz bulguları da primer peritoneal tümör için tanısal olabilmektedir.

Rektovajinal muayene ve gaytada gizli kan testi de rektal kitle veya kanamanın ayırıcı tanısı için uygulanmalıdır. Overler de rektovajinal olarak kolayca palpe edilebilir. Meme muayenesi ise memedeki herhangi bir kitlenin varlığı açısından yapılması önemli bir diğer muayenedir. Ayrıca rutin pelvik muayene ile abdominal disseminasyon gerçekleşmeden, erken evre tümörler overin derin anatomik yerleşimi nedeniyle, nadiren saptanabilmektedirler. Premenopozal kadınlarda saptanan adneksiyel kitleler % 5 - 18 oranında malign olabilirken, postmenopozal kadınlarda bu insidans % 30 – 60'lara kadar yükselmektedir.

## **8. TANI**

### **8.1. Görüntüleme**

Ultrasonografik inceleme noninvaziv tanı yöntemleri içinde en kullanışlı olanıdır. Sonografik veriler pelvik kitlenin malignite potansiyelinin tanısında yardımcıdır fakat demografik veya biyokimyasal veriler dahilinde bile mutlak sonuç vermemektedir. Bu nedenle, kesin tanı cerrahi sonrası histopatolojik inceleme ile koyulabilmektedir. Doppler inceleme de ultrasonografinin tanısal performansını arttırmak amaçlı kullanılabilir.

Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) metastatik sahaları saptayarak, optimal cerrahi prosedür için cerraha yardımcı olabilmektedir. Bazı çalışmalarda tek başına pozitron emisyon tomografisi (PET) veya BT ile kombinasyonunun metastatik hastalığı saptamada daha faydalı olduğunu rapor etmektedir (11). Pelvik kitle olmaksızın asit mevcudiyetinde, ekstraovaryen primer tümör ayırıcı tanısı için, BT veya MR incelemesi gerekmektedir. Karaciğer, dalak, beyin ve kemik taraması semptomatik olmadıkça gereksizdir.

### **8.2. Laboratuvar**

Serum CA 125 ölçümü şüpheli ovaryen kanser durumlarında gerekmektedir (normal düzey <35 ünite/ml). İleri evre olguların yaklaşık % 80'inde yükselmiş (>65 ünite/ml) olarak saptanmaktadır. CA 125 sensitivitesi evre I hastalıkta yaklaşık %50 civarlarındayken, evre II ve daha ileri hastalıkta %90'lara kadar çıkmaktadır, ancak histolojik özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir. Yükselmiş serum CA 125 düzeyleri genellikle seröz histolojilerde (en yaygın tip) en yüksek prevalansa sahipken

müsinöz tümörlerde en düşüktür ve hatta normal CA 125 düzeyleri bile saptanabilmektedir (46).

Bununla birlikte sadece EOK'lara spesifik bir belirteç değildir. Endometrial kanser, pankreatik kanserler veya endometriozis, uterin leiomyomlar ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi benign durumlarda da yüksek saptanabilmektedir (11). Menstrüel siklus periyoduna göre farklılık göstermekle birlikte, benign nedenlerden kaynaklandığında nadiren 100 – 200 ünite/ml'nin üzerine çıkmaktadır.

### **8.3. Ayırıcı Tanı**

İncelemeler ovaryen kanser varlığını düşündürmekteyse, primer epitelyal ovaryen karsinom ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken bazı durumlar bulunmaktadır:

#### **8.3.1. Primer Non-epitelyal ovaryen karsinom**

Ovaryen germ hücreli tümörlerin yaygın olarak saptanan bazı özellikleri bulunmaktadır. Genellikle genç kadın ve çocuklarda saptanırlar. Benign veya malign olabilen, sıklıkla bazı tümör belirteçleri üreten ve genellikle adneksiyel kitle ile birlikte abdominal ağrı ile prezente olan, eğer malign ise erken evrede tanı alan tümörlerdir.

#### **8.3.2. Metastatik ovaryen kanser**

Metastatik hastalık, ovaryen kanserlerin yaklaşık % 6 – 9'unu oluşturmaktadır. Sıklıkla primer gastrointestinal sistem (GİS) malignitesinin ilk bulgusu olarak tanı alırlar [98]. Over metastazlarının % 90 kadarında kaynak GİS (Krukenberg tümörü) veya meme iken, yaklaşık % 4'ünde intestinal kanserler saptanmaktadır. Uterus maligniteleri de yaygın olarak over metastazı yaparken, akut lösemi ve lenfoma gibi diğer malignensiler de nadiren saptanabilmektedirler. Primer over tümörleri daha çok kistik yapıda ve assite neden olurken, metastatik hastalık daha çok solid yapıdadır ve assit daha nadir saptanmaktadır (53).

## **9. PREOPERATİF DEĞERLENDİRME**

Cerrahi, epitelyal over kanserlerinin tanı, evreleme ve tedavisinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Cerrahi prosedür tanıyı doğrulamak için yapılan doku örneklemesinden optimal sitoredüksiyona kadar değişen spektrumdadır ve başarılı tedavide kritik öneme

sahiptir. Laboratuvar ve radyolojik görüntüleme de operasyon öncesi tanıyı destekleme ve cerrahi yaklaşımı belirlemek için mutlaka yapılması gereken uygulamalardır.

Şüpheli ovaryen kanser mevcudiyetinde CA 125 düzeyleri değerlendirilmelidir. İleri evre olguların % 80'inde 35 U/mL 'nin üzerine çıkmıştır. Premenopozal kadınlarda tek başına CA 125 tanı için çok uygun değildir, çünkü özellikle düşük seviyelerine benign durumlarda da saptanabilmektedir. Postmenopozal olgularda ise malignite durumlarında %97'lik pozitif prediktif değeri ile çok daha kullanışlıdır (54,55). Bununla birlikte daha önemli olan, eğer malignite saptanmışsa sonraki tedavi başarısını değerlendirmek açısından bazal CA 125 düzeyi ölçümüdür.

Yüksek preoperatif CA 125 seviyeleri ileri evre (III veya IV) ve yüksek grade hastalık, seröz histoloji ve assit ile ilişkilidir, fakat optimal sitoredüksiyon için güvenilir bir prediktör değildir (56).

### **9.1. Görüntüleme**

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile metastatik yayılım bölgeleri değerlendirilebilmektedir ve cerrahın optimal sitoredüksiyon planlamasına katkıda bulunmaktadır. Manyetik rezonans inceleme (MRI) de kontrast allerjisi gibi durumlarda BT'ye alternatif olarak yapılabilmektedir. Bazı veriler yalnız pozitron emisyon tomografi (PET) veya BT ile kombinasyonunun, metastatik hastalığın tanınabilirliğini arttırdığını göstermektedir (57). Pelvik kitle bulunmaksızın assit bulunan olgular mutlaka BT veya MRI ile ekstra-ovaryen primer tümör açısından taranmalıdır. Karaciğer, dalak, kemik ve beyin taraması semptomatik değilse şart değildir.

### **9.2. Ekstraovaryen Hastalığın Ayırıcı Tanısı**

Şüpheli ovaryen lezyonlar metastatik hastalığı dışlamak açısından incelenmelidir (tubal, primer peritoneal, gastrik, kolorektal, appendiks, meme, endometriyal). Gastrointestinal kökenli tümörler over metastazı ile primer over kanserlerini taklit edebilirler (Krukenberg tümörleri). Ek olarak, pelvik kitle yokluğunda saptanan assit primer karaciğer hastalığına işaret edebilir. Gaytada gizli kan veya intestinal obstrüksiyon bulgusu olan olgular mutlaka, BT'den daha sensitif olan baryum enema veya kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. Üst GİS incelemesi de semptomatik olgularda yapılmalıdır. Meme kanserleri de over metastazı yapmakla birlikte, hem

metastatik hem de primer ovaryen kanserlerle ilişkilidirler. Memede lezyon saptandığında bilateral mamografi yapılmalıdır.

Tanısal şüphe varsa veya başlangıç cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi planlanmaktaysa (örn; bulky hastalık veya düşük performans statüsü), görüntüleme eşliğinde periton veya omental kek biyopsisi, non-ovaryen maligniteleri ayırt etmede yardımcıdır. Parasentez veya torasentez, assit ve plevral sıvı mevcut olduğunda uygulanabilmektedir.

Şüpheli veya tanı konulmuş over kanseri olgularında, detaylı aile öyküsü ve diğer maligniteler sorgulanmalıdır. Bu inceleme ailesel kanser sendromlarını tanımak için gereklidir (örn; BRCA mutasyonları, Lynch sendromu). İnvaziv ovaryen kanser olgularının yaklaşık %13'ü BRCA mutasyonu taşımaktadır (58). Ailesel sendromların varlığını tanımak, tedavi ve tedavi sonrası bakıma etki edecektir. Örnek olarak Lynch sendromu olgularında, cerrahi evreleme esnasında senkron primer tümör saptanma riski artmıştır.

## 10. CERRAHİ TEDAVİ

Epitelyal over kanserlerinde başlangıç tedavisi cerrahidir. Optimal cerrahi evreleme ve tedavi sağ kalımda önemlidir çünkü suboptimal cerrahi tedavi, kısa median sağ kalımla ilişkili saptanmıştır (59). Diğer tip kanserlerin aksine epitelyal over kanserlerinde cerrahi, over malignitesinden şüphelenildiğinde, hatta ileri evrede dahi yapılmalıdır. Cerrahi prosedür şu durumlarda gereklidir:

- Tanıyı doğrulamak için doku örnekleme
- Hastalığın yaygınlığını değerlendirme (evreleme)
- Optimal sitoredüksiyon ( başarılı bir tedavi için önemli)

Periton, endometriyum, fallop tüpü, gastrointestinal sistem veya meme gibi diğer primer veya eş zamanlı tümörler açısından değerlendirme yapılmalıdır.

### 10.1. Evreleme Cerrahisi

EOK'larda başlangıç tedavisi tanı anındaki evreye göre belirlenmektedir ve evreleme *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)/TNM* sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 3). Yaklaşık % 25 olguda tümör overde sınırlıdır

(evre I) veya overi aşmıştır fakat pelviste sınırlıdır (evre II). Bu hastalar maksimal sitoredüktif cerrahi ile tedavi edilmelidirler (59). Bu evrelerde sistemik kemoterapi tartışmalıdır. Geriye kalan % 75 olgu da ise tümör peritoneal kaviteye ve paraaortik veya inguinal lenf nodlarına ulaşmış (evre III) ya da uzak metastaz mevcuttur (evre IV). Standart tedavi protokolü bu olgularda cerrahiye takiben sistemik kemoterapidir. Optimal sitoredüktif cerrahi ve efektif platin bazlı kemoterapiler, sağ kalımı önemli ölçüde arttırmaktadır (60).

Evre III ve IV epitelyal over kanserlerinde, primer cerrahi sitoredüksiyonu takiben sistemik kemoterapi başlangıç tedavisidir. Ancak bazı durumlarda başlangıç evreleme cerrahisi için istisnalar bulunmaktadır:

- Ekstraovaryen primer tümör ayırt edilemeyen, komplike over kisti bulunan durumlarda.
- Komorbiditeleri bulunan cerrahi için uygunsuz adaylar (medikal problemler, ciddi malnütrisyon, masif assit vs.).
- Bulky hastalık nedeniyle optimal sitoredüksiyon mümkün olmayan hastalar.

Bulky hastalık ve düşük performans statüsüne sahip olgularda, ovaryen kanser tanısını doğrulamak için, tanısal biyopsi veya sitolojik örnekleme yapılabilir (periton biyopsisi veya assit mayi örnekleme) ve takiben neoadjuvan kemoterapi uygulanabilmektedir. Eğer tedavi efektif olursa, debulking sağlanmış hastalar cerrahi için daha uygun adaylar haline gelmektedirler. Bu tip bir yönetim seçilmiş ise cerrahi en kısa zamanda uygulanmalıdır.

## **10.2. Sitoredüktif Cerrahi**

Sitoredüktif cerrahi over kanseri tedavisinde en önemli basamaktır. Epitelyal over kanserlerinde primer sitoredüktif cerrahi (PSC) yönetimin potansiyel birçok yararı gösterilmiştir. Postoperatif sistemik kemoterapiye cevap cerrahi sonrası minimal rezidü sağlanan olgularda daha başarılıdır. Kemoterapötik ajanlar maksimum etkilerini iyi perfüzyona sahip küçük tümörlerde gösterirler fakat tümör boyutu arttıkça perfüzyon azalmakta, tümöral hücrelerde letal doza ulaşamadığında ise multidrug-resistan tümöral klonlar oluşmaktadır. Başlangıç debulking cerrahi sonrası rezidüel tümör boyutu ile hastalıksız dönem (DFI) ve median sağ kalım arasında negatif koreleasyon bulunmaktadır (61). Hastalıkla ilişkili semptomlar ( abdominal ağrı, abdominal çevre



Tablo 3. Over kanseri evrelemesi					
TNM	FIGO	Tanı		Sitoloji	Lenf Nodu
TX		Primer tümör bilinmiyor			
T0		Primer tümör bulgusu yok			
T1	I	Tümör overde sınırlı (uni/bilateral)			
T1a	IA	Tümör tek overde sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok.		Negatif	Negatif
T1b	IB	Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok.		Negatif	Negatif
T1c	IC	Tümör tek veya her iki overde sınırlı, kapsül rüptüre, over yüzeyinde tümör var.		Pozitif	Negatif
T2	II	Tümör tek veya her iki overi aşmış, pelviste sınırlı			
T2a	IIA	Uterus veya tüplerde tümör var		Negatif	Negatif
T2b	IIB	Diğer pelvik yapılarda tümör var		Negatif	Negatif
T2c	IIC	T2a veya T2b		Pozitif	Negatif
T3	III	Tümör tek veya her iki overi tutmuş, Pelvis dışında tümör var.			
T3a	IIIA	Pelvis dışında peritoneal mikroskobik tümör (Makroskobik tümör yok)		Pozitif	Negatif
T3b	IIIB	Pelvis dışında peritoneal makroskobik tümör (2cm ve altı)		Pozitif	Negatif
T3c	IIIC	Pelvis dışında peritoneal makroskobik tümör (2cm ve üstü)		Pozitif	Pozitif
		IIC <sub>1</sub>	Pelvik lenf nodu metastazı	Pozitif	Pozitif
		IIC <sub>2</sub>	Paraaortik lenf nodu metastazı	Pozitif	Pozitif
Rejyonel lenf nodları (N)					
TNM	FIGO	Tanı			
NX		Rejyonel lenf nodu metastazı bilinmiyor			
N0		Rejyonel lenf nodu metastazı yok			
N1	IIIC	Rejyonel lenf nodu metastazı var			
Uzak Metastaz (M)					
TNM	FIGO	Tanı			
M0		Uzak metastaz yok			
M1	IV	Uzak metastaz (Peritoneal metastaz hariç)			
pTNM patolojik sınıflandırma. pT, pN, ve pM					
Anatomik evre/ prognostik gruplar					
Evre I	T1	N0		M0	
Evre IA	T1a	N0		M0	
Evre IB	T1b	N0		M0	
Evre IC	T1c	N0		M0	
Evre II	T2	N0		M0	
Evre IIA	T2a	N0		M0	
Evre IIB	T2b	N0		M0	
Evre IIC	T2c	N0		M0	
Evre III	T3	N0		M0	
Evre IIIA	T3a	N0		M0	
Evre IIIB	T3b	N0		M0	
Evre IIIC	T3c	N0		M0	
	Herhangi T	N1		M0	
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N		M1	

**Not:** Karaciğer kapsül metastazı: Evre III/T3

Karaciğer parankim metastazı :Evre IV/M1

Plevral sitoloji pozitifliği: Evre IV/M1

artışı, dispne) tümör boyutu ile doğrudan ilişkilidir ve tümörün çıkarılması semptomların düzelmesine ve yaşam kalitesinin artmasına öncülük eder. Ovaryen neoplazmlar birçok sitokin salgırlar ki bunların bir kısmı immünsüpresif etkilidir [interlökin-10, VEGF (vascular endothelial growth factor)]. Bu nedenle cerrahi sonrasında hastanın immün kompetansında düzelle izlenmektedir (62). Optimal sitoredüksiyon açısından çalışmalar açıkça göstermektedir ki cerrahi sonrası rezidüel hastalık, tümörün differansiyasyon ve evresi, sağ kalımla ters orantılıdır (63).

Bununla birlikte tümör evresi ve differansiyasyonu değişmezken rezidüel tümör volümü cerrahın kontrolü altındadır. Debulking prosedürler sadece optimal sitoredüksiyon yapıldığı zaman sağ kalım üzerinde etkilidir. Jinekolojik onkoloji grubu (GOG) optimal sitoredüksiyon için geçerli rezidüel tümör boyutunun maksimum 1 cm olduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte gelişen literatür bilgisiyle birlikte bu eşik değerin <1 mm veya görünebilir tümör olmaması şeklinde değişebileceği düşünülmektedir ve kemoterapi yanıtının artması, daha az platin rezistansı ve sağkalımda artış olması beklenmektedir (64).

### **10.3. Suboptimal Sitoredüksiyon**

Cerrahi sonrasında komplet rezeksiyon sağlanamadığında kemoterapiyi takiben ikincil cerrahinin (interval sitoredüksiyon) prognozu iyileştirdiği açık değildir. Konuyla ilgili yapılmış 3 geniş çalışmadan ikisi interval sitoredüksiyonun sağ kalımda yararlı olmadığını öne sürmüşlerdir (65). Bununla birlikte *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* çalışmasında ise primer cerrahi sonrası 1 cm'den büyük rezidüel lezyon bulunan 319 olgu seçilmiş ve bir gruba yalnız başına 6 siklus siklofosamid/sisplatin kemoterapisi, diğer gruba 3 siklus kemoterapiyi takiben interval sitoredüksiyon ve 3 siklus daha kemoterapi verilmiştir (66). Median sağkalım karşılaştırıldığında, yalnız kemoterapi alan grupta 20 ay iken, interval sitoredüksiyon yapılan grupta 26 ay bulunarak, anlamlı oranda artmış saptanmıştır.

Bununla birlikte *Gynecologic Oncology Group (GOG 152)* interval sitoredüksiyonun sağkalım yararını desteklememektedir (67). Bu çalışmada evre III/IV, performans statüsü  $\geq 2$ , suboptimal debulking yapılmış 550 ovaryen kanser olgusu, 3 kür paklitaksel/cisplatin kemoterapisini takiben (maksimum 6 kür), interval sitoredüksiyon ve cerrahi yapılmayan iki gruba randomize edilmişlerdir. Çalışmada

sekonder cerrahi uygulamanın, hastaliksız sağkalım (12.5 - 12.7 ay), toplam sağkalım (36.2 - 35.7 ay) veya yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki sağlamadığı belirtilmiştir (68). Daha küçük çaplı başka bir çalışmada 79 olgu değerlendirilmiştir. İnterval debulking cerrahi yapılan grupta median sağkalım 15 ay (95% CI 10-20 ay), sadece kemoterapi alan grupta ise 12 ay (95% CI 8-16 ay) saptanmış ve istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (hazard ratio = 0.71; 95% CI 0.44-1.13) (69).

EORTC ve GOG çalışmalarındaki sonuçların tutarsız olmasının muhtemel nedenleri bulunmaktadır. EORTC çalışmasında daha deneyimli jinekolojik onkologların bulunması, buna karşın daha çok evre IV ve düşük performans statüsünde olgunun bulunması ve muhtemel siklofosamid/sisplatin ile paklitaksel/sisplatin kemoterapisinin etkinliğinin farklı olmasıdır. En önemli farklılık ise EORTC çalışmasında GOG çalışmasına göre daha az agresif primer cerrahi uygulanmış olması ve 5 cm altında rezidüel tümör bulunan olgu sayısının EORTC’de (1/3’den az) daha az olmasıdır (GOG çalışmasında %55).

Başlangıç debulking cerrahisi sonrasında rezidüel hastalık, en önemli belirleyici etken gibi görünmektedir. Suboptimal cerrahi sonrası kemoterapiye göre, maksimum efor ile yapılmış cerrahi sonrası kemoterapi cevabı da farklı olacaktır (70). Bununla birlikte primer cerrahide yeterli sitoredüksiyon sağlanamamışsa da kemoterapi sonrası sekonder cerrahideki yeterli sitoredüksiyon, sağkalıma fayda sağlayacaktır (71).

#### **10.4. Optimal Sitoredüksiyonu Sınırlayan Faktörler**

Optimal cerrahiye etkileyebilecek teknik veya düşük performans statüsü ile ilişkili durumlar bulunmaktadır (72-75):

- Ekstraabdominal veya retroperitoneal hastalık
- Bulky tümör
- Barsak tutulumu
- Karaciğer parankimal tutulum
- Assit varlığı
- Zayıf nütrisyonel statü

Bulky abdominal hastalık varlığında, eğer maksimum sitoredüksiyon sağlanacaksa rektosigmoid kolon rezeksiyonu yapılabilir (76). Bununla birlikte GİS cerrahisi cerrahi tedavinin morbiditesini anlamlı oranda arttırmaktadır. Rezeksiyon

öncesi dikkatli bir inceleme gereklidir çünkü gastrointestinal obstrüksiyon dışında, rezeke edilemeyen büyük tümör bulunan olgularda, barsak rezeksiyonunun değeri sınırlıdır. Kompleks veya multiple barsak rezeksiyonu sıklıkla nutrisyonel bozukluğa yol açmak suretiyle potansiyel perioperatif morbiditeye neden olmaktadır.

Hepatik parankim metastazı başlangıç cerrahi için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Bir seride evre 4 hastalığı bulunan, başlangıç debulking cerrahi yapılmış 84 olgunun 37'sinde (% 44) parankimal hepatik metastaz saptanmıştır (77). Median sağkalım en yüksek hem intrahepatik hem de ekstrahepatik hastalığı bulunan fakat optimal debulking yapılan olgularda iken (50 ay), suboptimal debulking yapılan olgularda (20 aydan az) daha düşük saptanmıştır. Bununla birlikte, hepatik hastalık bulky veya majör damar invazyonuna sahipse, istenmeyen sonuçlar açısından hepatik sitoredüksiyonun kar/zarar oranı dikkatli değerlendirilmelidir.

### **10.5. Optimal Sitoredüksiyon Prediksiyonu**

Optimal debulking yapılabilcek hastaları belirlemek oldukça güçtür ve klinik kullanıma uygun yeterli kriter bulunmamaktadır. Ovaryen kanserin biyolojik karakterinin ölçümü (moleküler faktörler, tümör belirteçleri vs.) cerrahi yapılabilirliği ve cerrahi tedaviye cevabı değerlendirmek için kullanılabilir (78) . Örnek olarak p53 tümör baskılayıcı genin güçlü ekspresyonu, komplet sitoredüksiyonda azalma ile ilişkilidir, bununla birlikte bu veri, invazif olarak doku biyopsisi ile elde edilebilmektedir (79).

Preoperatif yüksel CA 125 düzeyleri düşük optimal sitoredüksiyon oranları ile ilişkilidir (79). Bir meta-analizde CA 125 değeri  $\geq 500$  U/mL iken optimal sitoredüksiyon için sensitivite % 69, spesifite % 63 saptanmış ve yazarlar bu sensitivite ve spesifitenin, başlangıç cerrahi eksplorasyon ve primer sitoredüktif cerrahi girişimi önlemek için yeterli olmadığını belirtmişlerdir (80).

BT, MRI ve PET/BT temelli skollama sistemleri değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi için sıklıkla kullanılan kriterler şu şekildedir: evre IV hastalık, yüksek assit seviyesi ( $>1000$  mL), üst abdomende bulky tümör ( $>1$  cm - 2 cm), dalağa uzanan omental tutulum, suprarenal adenopati, karaciğer parankim tutulumu, diaframatik hastalık ve peritoneal karsinomatozis (81).

## **10.6. Laparoskopi Kullanımı**

Laparotomi öncesi tanısal laparoskopi bazı hastalar için uygun seçenek olabilir. Tanısal olarak ovaryen kanser olgularında sitoredüksiyon için rezektabilite prediksyonu için kullanılmaktadır. Bir çalışmada radyolojik olarak belirlenmiş evre III/IV ovaryen veya peritoneal kanser saptanan 113 olguya, laparoskopi sonrası laparotomi ile cerrahi sitoredüksiyon yapılmıştır (82). Laparoskopi ile omental kek, peritoneal ve diaframatik yaygın karsinozis, mesenterik retraksiyon, barsak ve mide infiltrasyonu, yüzeysel dalak ve/veya kasaciğer metastazı gibi bulgular değerlendirilir ve optimal sitoredüksiyon için tahmin yürütülebilir.

## **11. REKÜRREN EPİTELYAL OVER KANSERİ**

### **11.1. Rekürrens Paterni ve Klasifikasyonu**

Primer tedavi (başlangıç cerrahisi ve kemoterapi) sonrası gelişen CA 125 yükselişi veya semptomlarla birlikte yapılan görüntüleme ile rekürrens tanımlanmaktadır. Mevcut radyolojik görüntüleme teknikleri, hatta PET dahi milimetrik peritoneal hastalığı saptayamamaktadır. Bu yüzden *Gynecologic Cancer Intergroup* CA 125 progresyonu ile radyolojik görüntüleme kombinasyonunu önermektedir (83). İlk rekürrensin median interval süresi 18 - 24 aydır. Tedavi öncesi prognostik faktörler belirlenmelidir. FIGO evrelemesi, histolojik tip ve rezidüel boyut prognozda en önemli faktörlerdir. Rekürrens yeri ve zamanı, çoğul rekürrens bölgesinin olması, tedavi prosedürü ise prognozu etkileyen diğer faktörlerdir. Rekürrens zamanı 12 aydan uzun, 6 – 12 ay arası ve 6 aydan kısa olmak üzere üçe ayrılabilir. Rekürrenslerin yarısı primer kemoterapiden 12 aydan sonra, %25'i ise 6 aydan önce saptanmaktadır. Rekürrens yeri primer (pelvis ve abdomen) ve diğer, sayısı ise tek veya çoğul olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tedavi ise cerrahi ya da cerrahi ve kemoterapi olarak ayrılabilir (59). Tablo 4'de Ushijima tarafından 112 olgu için sınıflandırılmış rekürrens bölgeleri gösterilmiştir (83). Çalışmada % 55 hastada rekürrens bölgesi primer bölge (pelvis ve abdomen) iken diğer tutulumlar önceki verilere benzer şekilde saptanmıştır (10).

### **11.2. Rekürrens Tedavi Seçenekleri**

#### **11.2.1. Kemoterapi**

Platin bazlı kemoterapinin sekonder uygulaması, anlamlı oranda hastalığın DFI süresi ile ilişkilidir. Markman 24 aylık DFI gösteren olgularda, 5 – 12 ay olanlara oranla

daha iyi cevap alındığını rapor etmiştir (%59'a %27) (85). Başka bir çalışmada en az 18 aylık DFI'ya sahip hastalarda daha kısa intervallere oranla anlamlı olarak daha fazla kemoterapi yanıtı alınmıştır (%53'e %17) (86). Bu teori literatürde genel olarak kabul görmüştür ve sekond-line kemoterapiye cevap, başlangıç tedavisi sonrası DFI ile anlamlı oranda ilişkilidir (85). Karboplatin kombinasyonu kemoterapiler özellikle platin sensitif hastalarda önerilmektedir. Paklitaksel ve karboplatin en sık kullanılan protokoldür.

**Tablo 4: Over kanseri ilk rekürrensinde tutulum bölgeleri (n=112)**

Abdominal kavite	(29.4%)
Pelvik kavite	(25.9%)
Vajen kafi	(15.2%)
Retroperitoneal lenf nodları	(7.1%)
Süperfisyal lenf nodları	(6.3%)
Karaciğer, dalak	(6.3%)
Mesane	(2.7%)
Kemik	(2.7%)
Beyin	(1.8%)
Akciğer	(1.8%)
Adrenal bez	(0.9%)

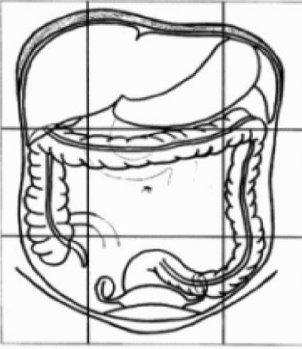
*Ushijima et al. (9)*

### 11.2.2. Cerrahi tedavi

Rekürren epitelyal over kanserlerinde cerrahi tedavi genellikle palyatif iken, yaşam süresini ve yaşam kalitesini arttırmak amaçlı uygulanmaktadır. Kemoterapiye komplet cevap rekürren over kanserlerinde nadirdir ve tümörün baskılanması her zaman sağkalımda uzamayı sağlayamamaktadır. Bu yüzden cerrahi uygulama sıklıkla başvurulmuş diğer yöntemdir. Klinik olarak rekürrens saptandığında, kemoterapi sonrası persiste hastalıkta da olduğu gibi, sekonder sitoredüktif cerrahi uygulanabilmektedir. DFI, rekürrens bölge sayısı, SSC sonrası rezidüel tümör boyutu da cerrahi sonrası prognozu etkileyen faktörlerdir. Seholi ve arkadaşları tümör yayılım paterni ve lokalizasyonunun sağ kalıma etkisini değerlendirmişler ve belirgin farklılık saptamışlardır (Tablo 5) (85). Uzun DFI (>30 ay) ve tek rekürrens bölge mevcudiyeti

olan hastalar SSC'den en fazla faydalanırlar. Tablo 6 'te SSC seçiminde dikkate alınması gereken hasta grupları Chi ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir (86).

**Tablo 5. İntraoperatif tümör disseminasyon paterni ve sağkalım**

Tümöral tutulum seviyeleri	Median OS (ay)	95% CI	P	
<b>Level 1 (pelvik)</b>				
Evet	29.0	24–34.01	0.304	
Hayır	60.6	9.83–111.36		
<b>Level 2 (ekstrapelvik-orta abdomen)</b>				
Evet	24.0	18.75–29.24	<0.001	
Hayır	63.9	28.74–99.06		
<b>Level 3 (ekstrapelvik-alt abdomen)</b>				
Evet	24.8	18.9–30.7	0.025	
Hayır	33.3	18.62–47.98		
	<b>Level 3</b>	<b>Type of peritoneal carcinosis</b>		
			<b>p-value</b>	
		Diffuse vs. local	54.6% vs. 17.5%	<0.001
		adherent vs. non-adherent	36.2% vs. 3.7%	<0.001
	<b>Level 2</b>	course vs. fine nodular	18.3% vs. 30.8%	0.04
	<b>Level 1</b>			
Sehouli J, 2010 (85)				

Hastaliksız geçen sürenin uzunluğu ve komplet cerrahi rezeksiyon her ne kadar en önemli prognostik faktörler olsa da cerrahi sonuçlar, rekürrens bölge ve sayısına ve de cerrahi beceriye bağlıdır. Onda ve arkadaşları dört tane prognostik faktör belirlemişlerdir. Bu faktörler; 12 ay üzerinde progression free survival (PFS), karaciğer metastazı olmaması, soliter tümör ve tümör boyutunun 6 cm'nin altında olmasıdır. Bu faktörlerden en az üçüne sahip olan hastalar SSC'den en fazla faydalanırlar (87).

**Tablo 6: Hastaliksız dönem ve rekürrens bölgelerine göre sekonder sitoredüksiyon**

DFI	Tek bölge tutulumu	Multiple bölge tutulumu Karsinomatozis yok	Karsinomatozis
6–12 Ay	SSC öner	SSC düşünölmeli	SSC uygun değil
12–30 Ay	SSC öner	SSC öner	SSC düşünölmeli
>30 Ay	SSC öner	SSC öner	SSC öner

SSC: Sekonder sitoredüktif cerrahi, DFI: Disease free interval Chi et al, 2006 (86).

Sekonder sitoredüksiyon esnasında barsak veya diğer organlarında rezeksiyonu da gerekebilmektedir. Hastaların % 30'a yakınında barsak rezeksiyonu gereklidir ve bu da kolostomi veya pelvik ekzantrasyon gibi morbidite oluşturan uygulamalara neden olmaktadır. Diğer taraftan uzun DFI'ya sahip hastalar second-line kemoterapiye de oldukça duyarlıdırlar. Bu yüzden rekürrens saptanan hastalarda cerrahi ve/veya kemoterapi stratejileri dikkatle değerlendirilmelidir.



## 12. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 1990 ve 2012 tarihleri arasında, Jinekolojik Onkoloji Ünitesinde platin sensitif, epitelyal over kanseri tanısı almış primer tedaviyi takiben (primer cerrahi ve adjuvan kemoterapi) rekürrens nedeniyle cerrahi uygulanan 97 hasta incelendi. Kayıtlar retrospektif olarak hastane kayıtlarından ve telefonla ulaşılarak toplandı.

Medikal kayıtlar; evre, grade, histoloji, primer cerrahi sonrası rezidüel tümör, adjuvan kemoterapi, disease free interval, rekürren lezyonların boyutu, rekürrenste CA 125 düzeyi ve assit, SSC sonrası rezidüel hastalık, SSC sonrası salvage kemoterapi, SSC sonrası mortalite ve morbidite ve sağ kalım şeklinde incelendi. Kemoterapiler platin (cisplatin, carboplatin) ve taksan (paklitaksel ve dosetaksel) ya da platin ve taksan dışı (siklofosfamid, lipozomal doksorubisin) kemoterapiler olarak gruplandırıldı.

Rekürrens bölgeleri, solid lezyon veya multiple olarak intraoperatif olarak kategorize edildi ve en büyük lezyonun maksimum çapı kaydedildi. Rezidüel tümör >1 cm, <1 cm (0.1 – 1 cm) ve rezidü yok (makroskopik tümör yok) olarak değerlendirildi. Cerrahi prosedür içerisinde bütün görünebilir lezyonların çıkarılması; örnek olarak, barsak rezeksiyonu, karaciğer rezeksiyonu, modifiye anterior veya posterior pelvik ekzantrasyon, retroperitoneal lenfadenektomi, peritoneal implant eksizyon / ablasyonu ve splenektomi yer almaktadır. Düşük performans statüsü ( $\leq 2$ ), DFI süresi 6 aydan kısa (platin rezistan), düşük malignite potansiyeli olan ve non- epitelyal tümörler çalışmaya dahil edilmedi.

İstatiksel analiz için *SPSS software package for Windows 17.0* programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (median ve minimum - maksimum) şeklinde incelendi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sağ kalım tahmini kaplan-Meier methodu ile multivaryan sağkalım analizi COX-regression testi ile hesaplandı. Sağ kalım, median takip periyodu, sekonder cerrahi tarihinden ölüm veya final takip gününe kadar geçen süre ile hesaplandı. Tüm istatistik sonuçları için  $P < .05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlandı.

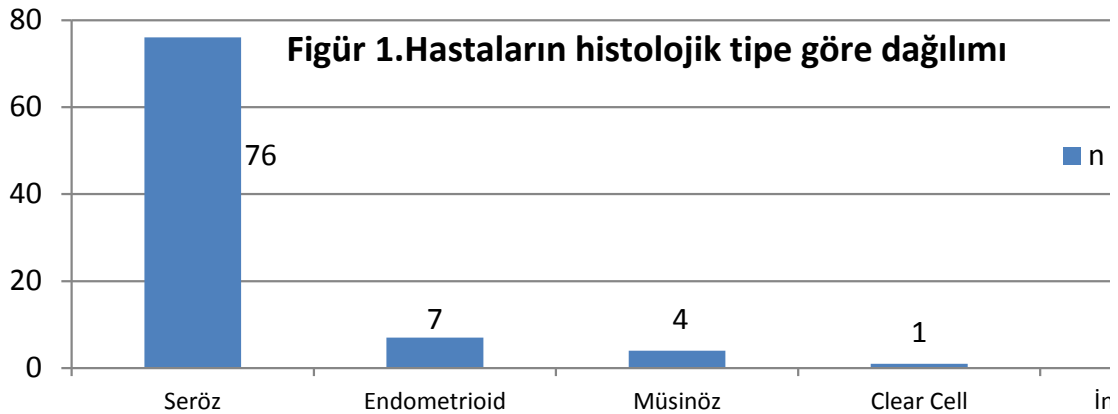
## 13. BULGULAR

### 13.1. Primer evreleme cerrahisi sonuçları

Çalışmada epitelyal over kanseri rekürrensi nedeniyle sekonder sitoredüktif cerrahi yapılan 97 epitelyal over kanseri olgusu değerlendirildi. Yaş ortalaması 55,5 (31-78) saptandı. Histolojik olarak sınıflandırıldığında seröz (%78,3), endometrioid (%7,2), müsinöz (%4,1), clear cell (%1,03) ve indiferansiye (%9,3) tip over kanseri olguları bulunmaktadır. Tablo 8’de histolojik özelliklerine göre dağılım belirtilmiştir.

**Tablo 7. Hastaların histolojik tipe göre dağılımı**

Histolojik tip	N	%
Seröz	76	78,3
Endometrioid	7	7,2
Müsinöz	4	4,1
Clear Cell	1	1,1
Andiferansiye	9	9,3
Toplam	97	100



Tanı alan hastaların tamamına (n=97) Total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingooforektomi (BSO), bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu (BPPLND) ve omentektomi yapılmıştır. Primer evreleme cerrahisine ek olarak bazı hastalara; apendektomi (n=34), periton yüzeyinden implant eksizyonu (n=5), barsak yüzeyinden implant eksizyonu (n=9), rektosigmoid kolon rezeksiyonu – anastomoz (n=9), rektosigmoid kolon rezeksiyonu – kolostomi açılması (n=5), splenektomi (n=4), kolesistektomi (n=4), ileum rezeksiyonu – anastomoz (n=7), umblikus eksizyonu (n=2),

diafragma stripping (n=2), karaciğer rezeksiyonu ve implant eksizyonu (n=3) yapılmıştır (Tablo 8).

<b>Tablo 8. Primer evrelemede cerrahi uygulamalar</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>TAH + BSO +BPPLND + Omentektomi</b>	<b>97</b>	<b>100</b>
+ Apendektomi	34	35
+ Barsak yüzeyinden implant eksizyonu	9	9,3
+ Rektosigmoid kolon rezeksiyonu – anastomoz	9	9,3
+ Periton yüzeyinden implant eksizyonu	5	5,2
+ İleum rezeksiyonu – anastomoz	7	7,2
+ Rektosigmoid kolon rezeksiyonu – kolostomi açılması	5	5,2
+ Splenektomi	4	4,1
+ Kolesistektomi	4	4,1
+ Karaciğer rezeksiyonu/implant eksizyonu	3	3,1
+ Umblikus eksizyonu	2	2,1
+ Diafragma stripping	2	2,1

Primer evreleme cerrahisi sonrası rezidü tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde, hastaların yaklaşık % 70’inde rezidü tümör boyutu 1 cm’nin altında iken, bunların %48,5’inde maksimum debulking sağlanmış (n=47) ve gözle görülebilir tümör bırakılmamıştır. Gözle görülebilir fakat rezidü tümör boyutu 1 cm altında olan olgular (0,1 – 1cm) %21,6 (n=21) ve 1 cm üzerinde rezidü bulunan olgular %26,8 (n=26) civarında saptandı (Tablo 9). 3 hastanın ise rezidü ile ilgili verisine ulaşamadı.

Primer tedavi öncesi CA 125 U/ml düzeylerinin ortalama değeri 825 (16-7702) U/ml ve median değeri 378 U/ml saptandı (n=70). Verilerine ulaşılabilen 70 hastanın %14,3’ünde (n=10) CA 125 düzeyi 70 U/ml’in altında iken, %34,2 (n=24) olguda 71 – 350 U/ml arasında ve %51,5 olguda (n=36) 351 U/ml düzeyinin üzerinde değerler saptandı.

<b>Tablo 9. Primer sitoredüktif cerrahi sonrası rezidüel hastalık oranları</b>		
<b>Rezidü tümör boyutu</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Rezidü yok</b>	47	48,5
<b>0,1 – 1 cm</b>	21	21,6
<b>1 cm</b>	26	26,8
<b>Bilinmeyen</b>	3	3,1
<b>Toplam</b>	97	100

Hastaların büyük çoğunluğu FIGO evre III/IV (en az % 75) olgulardan oluşmakla birlikte, evre I/II olgular yaklaşık % 8 (n=8) oranında saptandı. Tablo 10’da evrelere göre dağılım belirtilmiştir.

<b>Tablo 10. Evrelere göre hasta dağılımı</b>		
<b>Evre</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	2	2,0
<b>2</b>	6	6,1
<b>3</b>	66	68,1
<b>4</b>	7	7,2
<b>Bilinmeyen</b>	16	16,5
<b>Toplam</b>	97	100

Hastaların tamamına yakına evreleme cerrahisini ve nüks cerrahisini takiben kemoterapi verilmiştir. Büyük çoğunluğu platin/taksan bazlı (%71,1) primer tedavi almışken, rekürrens öncesi yaklaşık %23 hastaya sekond-line tedavi uygulanmıştır. Sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası ise yaklaşık 43 (%44,3) hastaya platin/taksan bazlı kemoterapi uygulanmıştır. Kemoterapi uygulamaları ise tablo 11’inde özetlenmiştir.

<b>Tablo 11. Kemoterapi protokollerine göre hasta dağılımı</b>		
<b>First line</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Platin/Taksan	69	71,1
Platin/taksan dışı	28	28,9
<b>Second line</b>		
Platin/Taksan	13	13,2
Platin/taksan dışı	4	4,1
Platin dışı	5	5,2
<b>SSC sonrası</b>		
Platin/Taksan	61	62,8
Platin/taksan dışı	36	37,2

### **13.2. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi Sonuçları**

Rekürrens nedeniyle 97 hastanın tamamına, sekonder sitoredüktif cerrahi yapıldı. Cerrahi öncesi Ca-125 düzeylerinin ortalama değeri 474 (6-5678) ve median değeri 112 saptandı (n=49). Verilerine ulaşılabilen 49 hastanın %42,9’unda (n=21) Ca-125 düzeyi 70 U/ml’in altında iken, %36,7 (n=18) olguda 71 – 350 U/ml arasında ve %20,4 olguda (n=10) 350 U/ml düzeyinin üzerinde değerler saptandı. Rekürrens saptandığında 97

olgunun % 27,8'inde (n=27) assit saptandı. İntraoperatif tutulum bölgeleri değerlendirildiğinde, %52,5 (n=51) hastada tek bölgede nüks saptanırken, diğer olgularda 2 veya daha fazla alanda tutulum saptandı. En sık rekürrens pelvik bölgede saptanmakla birlikte (%60,8), vajen kafi ve rektosigmoid bölge majör tutulum alanlarıdır. Orta ve üst abdominal tutulum bölgelerinin dağılımı tablo 12'inde belirtilmiştir.

<b>Tablo 12. Sekonder sitoredüksiyon öncesi rekürrens bölgeleri</b>		
<b>Gruplar</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Pelvik	59	60,8
Orta abdomen	37	38,1
Üst abdomen	33	34,0
<b>Spesifik bölgeler</b>		
Pelvik veya Paraaortik lenf nodu	21	21,6
Rektosigmoid bölge	20	20,6
İnce barsak	17	17,5
Vajen kafi/douglas	15	15,4
Karaciğer	13	13,4
Pelvik periton	11	11,3
Mesane	10	10,3
Diafram	9	9,2
Dalak	4	4,1
Abdominal duvar	3	3,09
Umblikus	3	3,09
Mide	2	2,06
Pankreas	2	2,06
İnguinal lenf nodları	2	2,06

Sekonder sitoredüktif cerrahi esnasında uygulanan işlemler içerisinde ise en sık pelvik-paraaortik lenf nodu nüks eksizyonu (%21,6) ve rektosigmoid rezeksiyon ve kolostomi/ uç-uca anostomoz (%20,6) yer alırken, pelvik bölgeden tümör eksizyonu (%13,4), ileum rezeksiyonu ve uç-uca anostomoz (%13,4), splenektomi (%13,4), rezidü omentektomi (%9,2) takip eden sık işlemlerdir. Üst abdominal cerrahi işlemler de rekürrens esnasında sıklıkla başvuru yöntemlerdendir. Splenektomiye ek olarak, hepatik rezeksiyon veya kitle eksizyonu (%13,4), diafragma stripping veya kitle eksizyonu (%9,2), vajen kafından kitle eksizyonu (%6,2), parsiyel sistektomi ve/veya üreteroneosistostomi (%6,2) de rekürrens cerrahisine eklendi. Barsak yüzeyinden,

mesaneden, peritondan implant eksizyonu/ablasyonu, kolesistektomi gibi işlemler de azalan sıklıkla uygulandı. Tablo 13’ de sekonder sitoredüktif cerrahi uygulamalar detaylandırılmıştır.

<b>Tablo 13. Sekonder sitoredüksiyonda yapılan cerrahi uygulamalar</b>		
<b>Cerrahi prosedür</b>	<b>Sayı (N)</b>	<b>%</b>
Pelvik veya paraaortik lenf nodu nüks ekzizyonu	21	21,6
Pelvik kitle eksizyonu	13	13,4
İleum rezeksiyonu ve uç-uca anostomoz	13	13,4
Splenektomi	13	13,4
Rektosigmoid rezeksiyon ve kolostomi	12	12,4
Rektosigmoid rezeksiyon ve uç-uca anostomoz	8	8,2
Rezidü omentektomi	9	9,2
Diafragma stirpping/kitle eksizyonu	9	9,2
Pelvik peritonektomi /implant eksizyonu	7	7,2
Hepatik rezeksiyon	7	7,2
Hepatik kitle rezeksiyonu	6	6,2
Vajen kafından kitle eksizyonu	6	6,2
Parsiyel sistektomi ve/veya üreteroneosistostomi	6	6,2
Barsak yüzeyinden tümör eksizyonu	6	6,2
Mesane üzerinden tümör eksizyonu	6	6,2
Kolesistektomi	3	3,09
Appendektomi	3	3,09
Abdominal duvar kitle eksizyonu	3	3,09
Umblikus eksizyonu	3	3,09
İnguinal lenf nodu eksizyonu	2	2,06
Posterior ekzantrasyon	2	2,06
Pankreastan kitle eksizyonu	2	2,06
Parsiyel gastrektomi	2	2,06
Sol hemikolektomi ve sigmoidotransversostomi	1	1,03
İleum rezeksiyonu ve ileostomi	1	1,03
Vajinektomi	1	1,03
Fasya skarından kitle eksizyonu	1	1,03
Sağ hemikolektomi ve distal gastrektomi ve ileotransversostomi ve gastroduodenostomi	1	1,03

Sekonder sitoredüksiyonda görülebilir bütün rekürrens alanlarının çıkarılması amaçlanarak hastalar opere edildi. Yaklaşık % 65 (n=63) olguda maksimum debulking sağlanırken, 1 cm altında fakat görülebilir tümör bulunan (0.1 - 1 cm) olgular %12,3 (n=12) ve 1 cm üzerinde tümör rezidüsü bulunan olgular ise % 22,6 (n=22) oranında

saptandı. Ölüm riski maksimum debulking sağlanan grupta en düşük iken, 1 cm üzerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artış saptandı (%34,9'a % 86,4 p< 0.05) (Tablo 14).

<b>Tablo 14. Sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası rezidü ve ölüm oranları</b>					
<b>Rezidü tümör boyutu</b>	<b>Hayatta</b>		<b>Exitus</b>		<b>Toplam</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>
Rezidü yok	41	65,1	22	34,9	63
0.1 – 1 cm	2	16,7	10	83,3	12
>1 cm	3	13,6	19	86,4	22
<b>Toplam</b>	<b>46</b>	<b>47,4</b>	<b>51</b>	<b>52,6</b>	<b>97</b>

### **13.3. Rekürrens cerrahisinde prognostik değişkenler**

Sekonder sitoredüktif cerrahide komplet rezeksiyonu predikte edebilecek faktörler değerlendirildiğinde; rekürrens bölgesi (p=0.244), rekürrenste assit varlığı (p=0,231), Ca-125 düzeyi (p=0,154) istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermezken, hastalığın evresi (p=0,04), nüks bölge sayısı (p=0,003), primer cerrahi sonrası rezidü hastalık (p>0,001), primer kemoterapi (p=0.002), DFI süresi (p=0,001) anlamlı olarak sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası rezidü boyutu ile ilişkili saptandı (Tablo 17).

Sekonder sitoredüksiyon öncesinde assit saptanan 27 hastanın % 55,6'sında (n=15) komplet rezeksiyon sağlanabilirken, assit saptanmayan 70 olgunun ise %68,6'sında (n=48) sağlandı. Dolayısıyla assit saptanmayan olgularda komplet rezeksiyon, nispeten fazla olsa da, anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,231). FIGO evre 3A altında 8 olgunun hiçbirinde SSC sonrası makroskopik rezidü saptanmazken, evre 3A/3B olan 24 olgunun 7'sinde (%29,1) (R 0.1-1cm=2, R>1cm=5) ve 3C/4 olguların %42,8'inde (n=21) (R 0.1-1cm=8, R>1cm=13) istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla rezidü tümör saptandı. (p=0.04 OR 1.59 %95CI 1.02-2.48) (Tablo 16).

Sekonder sitoredüktif cerrahi esnasında intraoperatif olarak, rekürrens bölgeleri tek veya çoğul olan olgular karşılaştırıldığında, tek bölge tutulumu olan 51 (%52,5) hastanın %78,4'ünde (n=40) maksimum debulking sağlanabilirken, çoğul tutulumu

sahip 46 olgunun ancak %50'sinde sağlanabildi (p=0.003). Olguların yaklaşık %72'sinde (n=70) hastalık pelvis dışında saptandı. Bu alanlar % 38,1 orta abdomen ve %34 oranında üst abdominal bölgede iken, rekürrens bölgesinin yerleşimi ile komplet rezeksiyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.244) (Tablo16).

**Tablo 15. Pre/intraoperatif değişkenlerin, sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası rezidüel tümör dağılımına etkisi**

Değişkenler		Rezidü tümör (rekürrens)			Total
		Rezidü yok	0.1-1cm	>1cm	
<b>Rekürrens bölgeleri</b>	Pelvik	37 (%38,1)	8 (%8,2)	14 (%14,4)	59 (%100)
	Pelvis dışı	42 (%43,2)	8 (%8,2)	20 (%20,6)	70 (%100)
<b>Rekürrens bölge sayısı</b>	Tek	40 (%78,4)	6 (%11,8)	5 (%9,8)	51 (%100)
	Çoğul	23 (%47,6)	6 (%14,3)	17 (%38,1)	46 (%100)
<b>Rekürrenste assit</b>	(-)	48 (%68,6)	8 (%11,4)	14 (%20)	70 (%100)
	(+)	15 (%55,6)	4 (%14,8)	8 (%29,6)	27 (%100)
<b>EVRE (FIGO)</b>	<3a	8 (%100)	0	0	8 (%100)
	3a-3b	17 (%70,8)	2 (%8,3)	5 (%20,8)	24 (%100)
	3c-4	28 (%57,1)	8 (%16,3)	13 (%26,5)	49 (%100)
<b>Primer cerrahi sonrası rezidü boyutu</b>	Rezidü yok	42 (%89,4)	2 (%4,3)	3 (%6,4)	47 (%100)
	0.1-1cm	10 (%47,6)	3 (%14,3)	8 (%38,1)	21 (%100)
	>1cm	11 (%42,3)	6 (%23,1)	9 (%34,6)	26 (%100)
<b>Primer kemoterapi</b>	P/T	53 (%76,8)	7 (%10,2)	9 (%13,0)	69(%100)
	P/TD	11 (%39,3)	6 (%21,4)	11 (%39,3)	28 (%100)

P/T, platin + taksan, P/TD, platin + taksan dışı

Primer cerrahi sonrası olguların yaklaşık % 71'i platin ve taksan bazlı kemoterapi alırken, % 29'u platin ve taksan dışı (lipozomol doksorubisin + siklofosamid) kemoterapisi aldı. Platin ve taksan kemoterapisi alan olgularda sekonder sitoredüksiyonda komplet rezeksiyon sağlanan hasta oranı % 76,8 (n=49) iken, platin ve taksan dışı kemoterapi alan hastalarda bu oran % 39,3 (n=11) saptandı. Dolayısıyla platin ve taksan grubunda komplet rezeksiyon oranı, istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla saptandı (p=0.001) (Tablo 15).

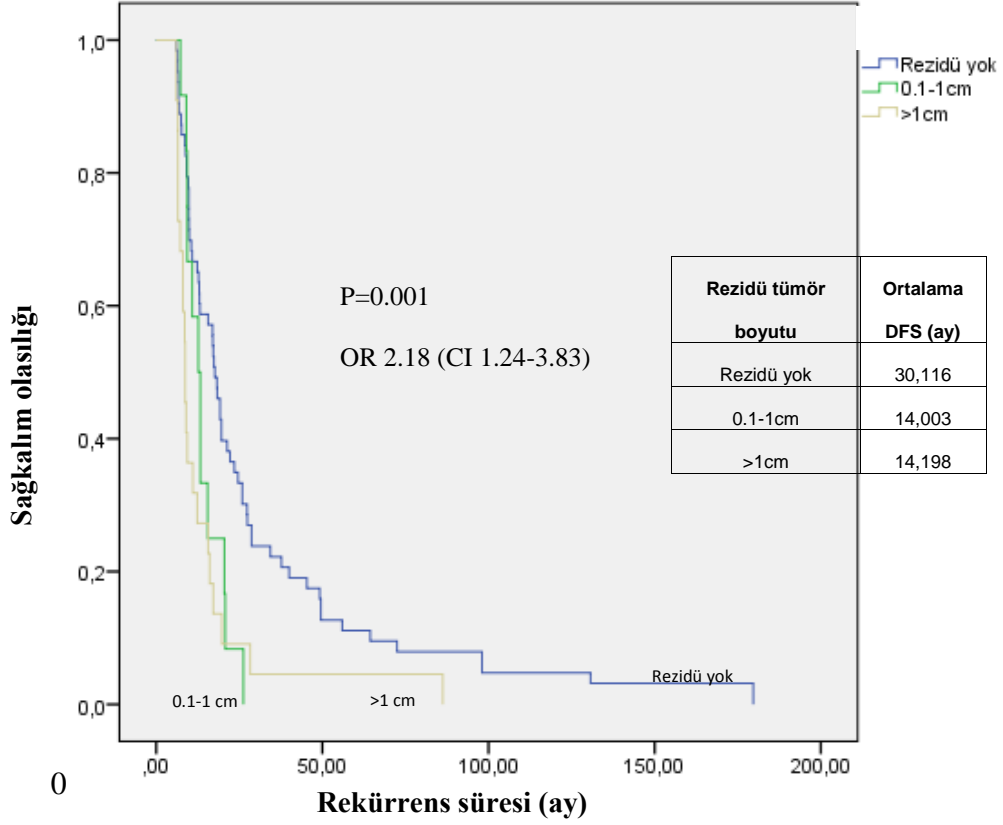


**Tablo 16. Sekonder sitoredüksiyonda komplet rezeksiyon için prognostik faktörler**

		Sayı (n)	P	OR	%95 CI
<b>EVRE (FIGO)</b>	< 3A	8	.040	1	1.02-2.48
	3A/3B	24			
	3C/4	49			
<b>Rekürrenste preoperatif assit (ml)</b>	(-)	70	.231	1	0.70-4.3
	(+)	27			
<b>CA-125 (U/ml)</b>	<70	21	.154	-	-
	71-350	18			
	>350	10			
<b>Nüks bölgeleri</b>	Pelvik	51	.244	-	-
	Pelvik dışı	46			
<b>Nüks bölge sayısı</b>	Tek	51	.003	1	1.50-8.79
	Çoğul	46			
<b>Primer cerrahi sonrası rezidü boyutu</b>	0 cm	47	<.001	1	2.61-32.6
	0.1 – 1 cm	21			
	> 1 cm	26			
<b>Disease-free interval (ay)</b>	<14		.001	1	1.24-3.83
	>14				

P, platin, T, taksan, PD, platin dışı, TD, taksan dışı

Rekürrens cerrahisi sonrası rezidüel hastalığın cerrahi tekniğe etki eden en sık sebepleri ise çoğul tutulum, barsak mezenterinde yaygın tümör tutulumu, karsinomatöz hastalık, diafragma tutulumu, majör vasküler yapılarla ilişkili tümörler olarak belirlendi.

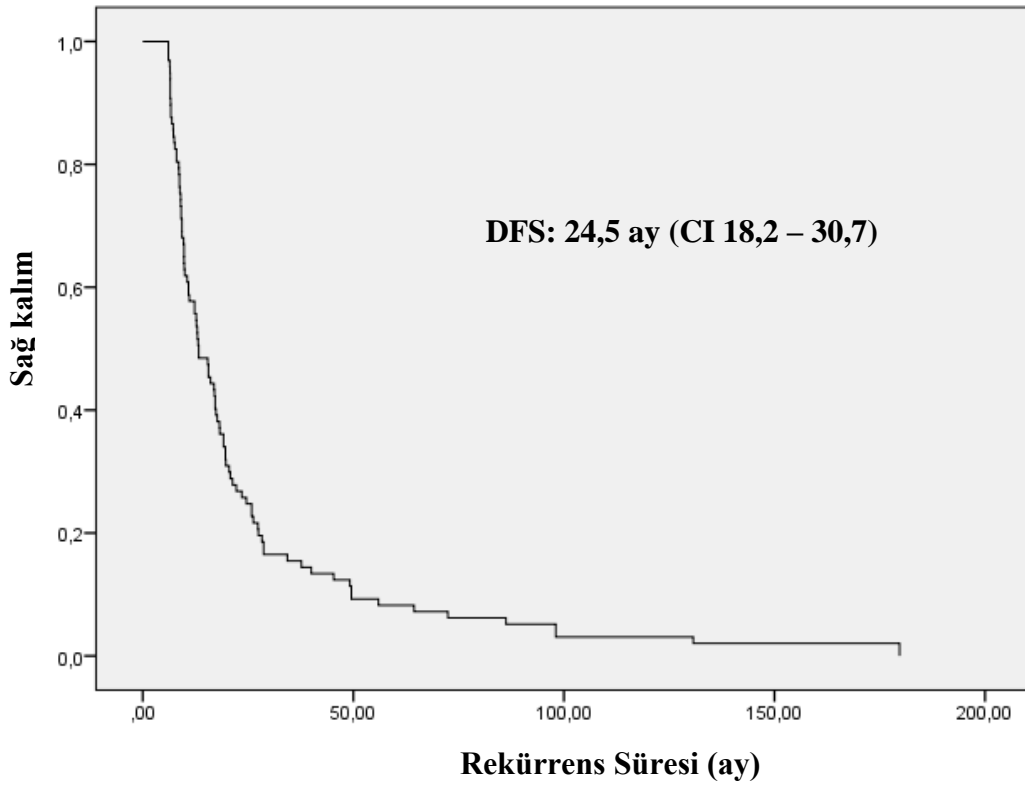


**Figür 2. Hastalısız sağ kalım süreleri ile rekürrens cerrahisi sonrası rezidüel tümör boyutu arasındaki ilişki**

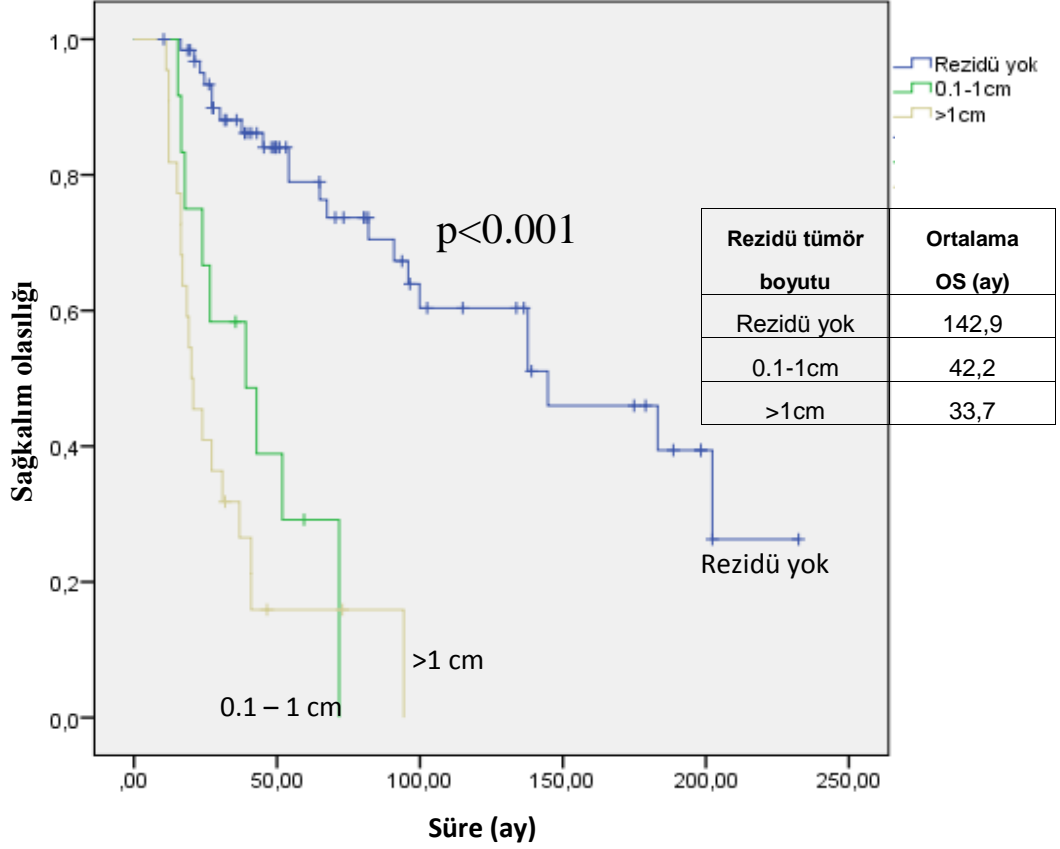
Primer tedavi sonrası (cerrahi ve kemoterapi) rekürrense kadar geçen süre DFI olarak belirlendi. Ortalama DFI süresi 24.5 ay saptanırken, komplet rezeksiyon saptanan hastalarda ortalama 30.1 ay saptandı (%95 CI 21.09 – 39.13). Log-rank test ile değerlendirmede DFI süresi 14 ay olduğunda komplet rezeksiyon için anlamlı prognostik faktör olduğu belirlendi (p=0.001 OR 2.18 %95 CI 1.24 – 3.83). Buna ek olarak DFI > 14 ay olan olgularda sağ kalımda anlamlı oranda artış saptandı (p=0.002 OR 0.395 %95 CI 0.22 – 0.70) (Figür 9).

### 13.4. Sağ kalıma etki eden değişkenler

Primer tedavi sonrası ortalama rekürrens süresi 24,5 ay saptanırken (%95 CI 18,2 –22,7) (figür 3), ortalama sağ kalım süresi 105 ay (%95 CI 85,5 –125,9) saptandı. 5 yıllık sağ kalım süresini tamamlayan hasta oranı %35 (n=34) civarında iken, rekürrens sonrası hastaların yaklaşık % 52'sinde ölüm gerçekleşti.



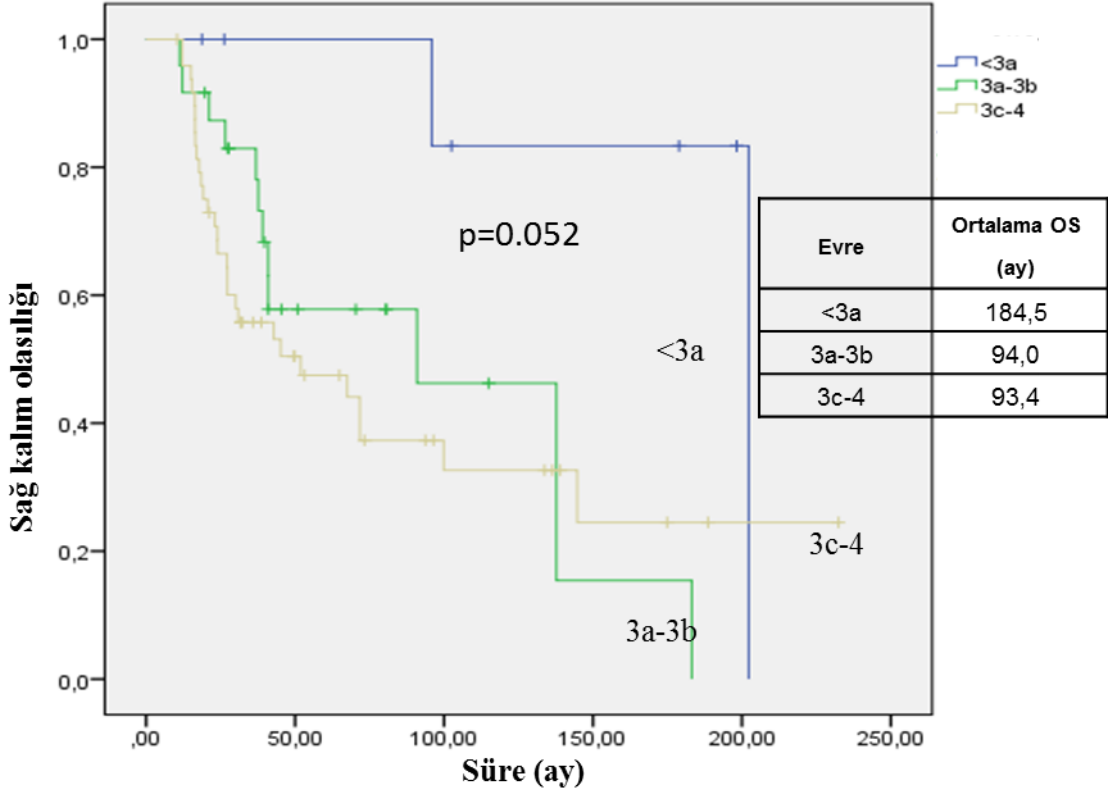
Figür 3. Ortalama rekürrens süresi



**Figür 4. Sekonder sitoredüksiyon sonrası rezidüel hastalığın sağ kalımla ilişkisi**

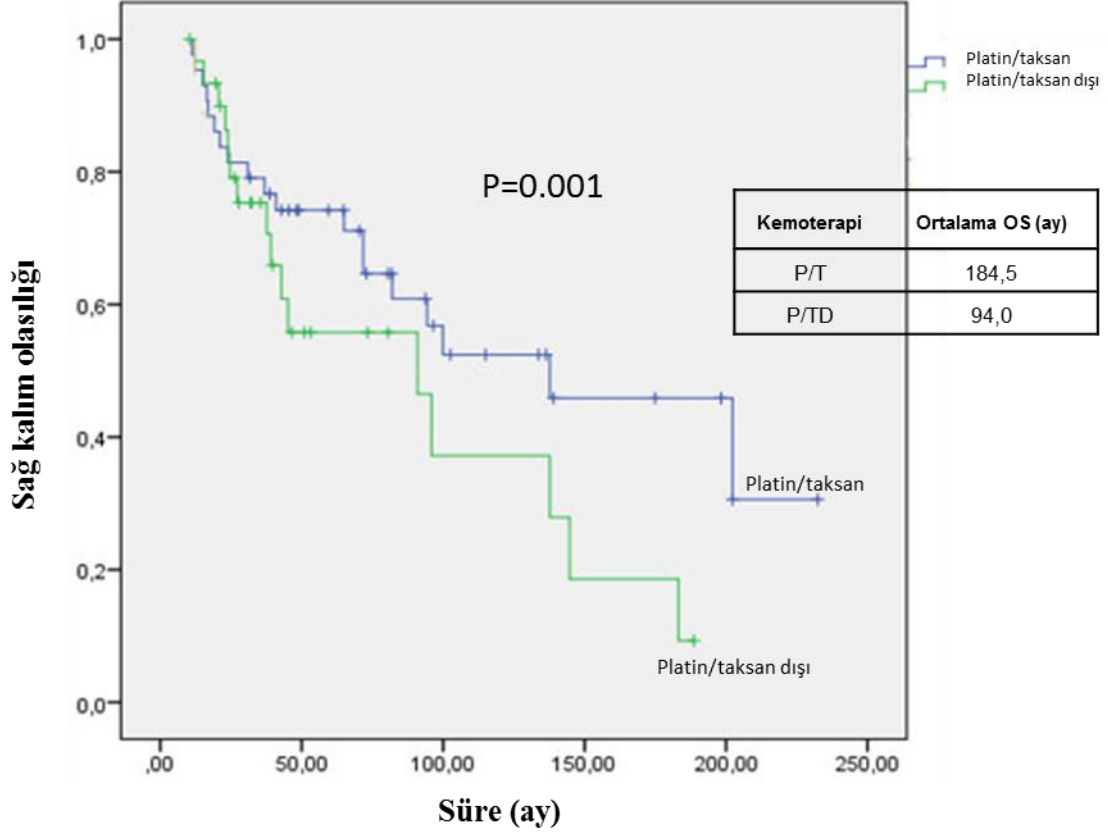
OS, overall survival

Sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası rezidüel hastalık, sağ kalımda muhtemel en önemli prognostik faktördür. Komplet rezeksiyon sağlanan olgularda ortalama sağ kalım süresi yaklaşık 143 ay iken, 0.1-1 cm rezidü ve 1 cm üzeri rezidü bulunan olgularda sırasıyla, 42.2 ay ve 33.7 ay saptandı ( $p < 0.001$ ). Rekürrens cerrahisi sonrası rezidüel hastalığın sağ kalıma etkisi (Kaplan-Meier curve) 3 grupta figür 4'te gösterilmiştir. Sağ kalım rezidü bulunan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. Maksimal debulking uygulaması, anlamlı istatistiksel fark saptanmamakla birlikte, hastaliksız sağ kalım süresine göre ( $p = 0.092$ ) daha güçlü bir prediktör sayılabilir.



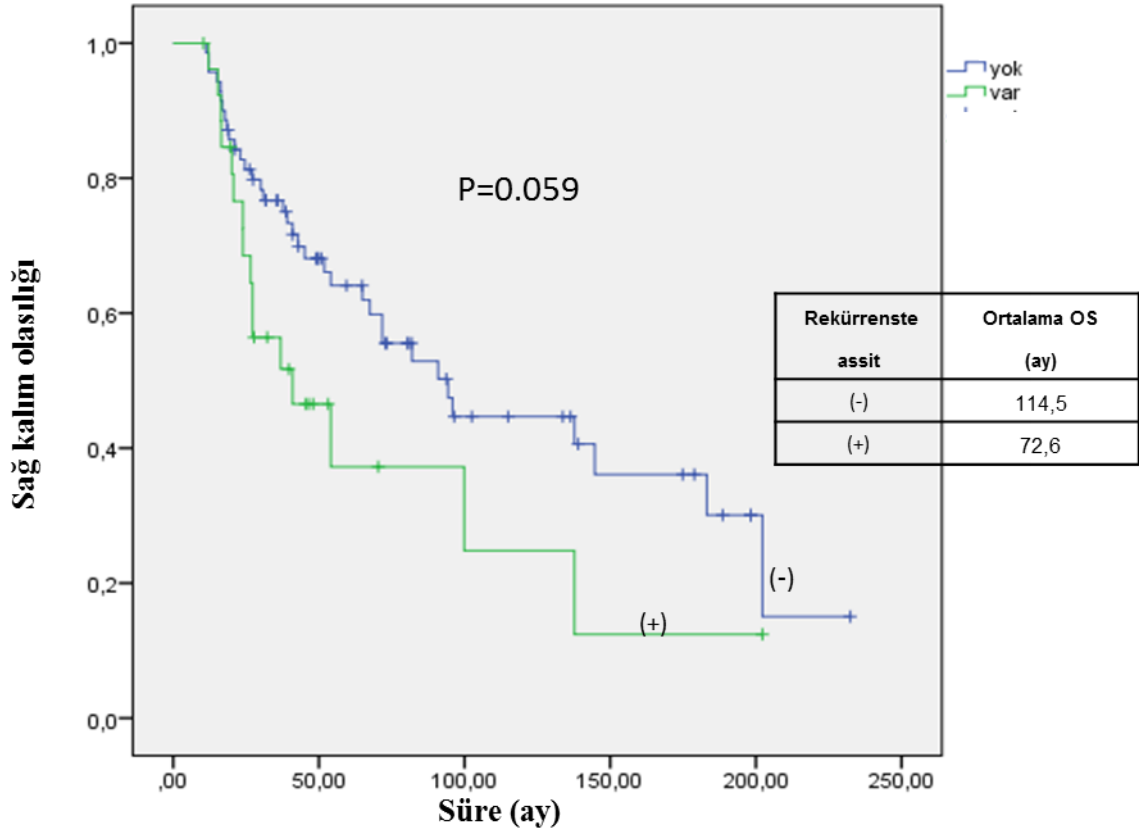
**Figür 5. Evrelere göre sağ kalım oranları**

Optimal sitoredüksiyona etki eden faktörlerin, sağ kalım üzerine de etkisi benzer şekilde saptandı. FIGO evre 3A'dan düşük evrelerde optimal sitoredüksiyon oranı %100 iken, bu olgularda rekürrens süresi ortalama 39.1 ay ve ortalama sağ kalım süresi 184 ay civarında saptandı. Evre 3A/3B ve 3C/4 olgularda ise rekürrens süresi 21,5 ve 20,9 ay, sağ kalım süreleri 94 ve 93,4 ay (evre 3A altındaki olgulardaki sürenin yaklaşık %50'si) civarında hesaplanarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ( $p=0.052$ ) kayda değer farklılık saptanmıştır. Bununla birlikte ölüm riski evre 3A/3B olgularda yaklaşık 4 kat ( $p=0,061$ ), 3C/4 olgularda ise yaklaşık 5 kat artmış saptandı ( $p=0,028$ ).



**Figür 6. SSC sonrası kemoterapi rejimlerine göre sağ kalım oranları**

Hastaların tamamına yakını sekonder sitoredüksiyon sonrasında kemoterapi almıştır. Yaklaşık %63'ü platin ve taksan bazlı tedavi alırken, ortalama sağ kalım süresi de bu grup hastalarda 184,5 ay saptandı. Platin ve taksan dışı kemoterapi alan olgularda ise ortalama sağ kalım süresi anlamlı olarak daha az (94 ay) saptandı ( $p=0.001$ ) ve kemoterapi grupları ölüm riski açısından değerlendirildiğinde ise platin ve taksan dışı tedavi alan olgularda 1.7 kat (%95 CI 0.88-3.46) ölüm riskinde artış saptandı ( $p=0.04$ ).



**Figür 7. Rekürrenste assit varlığına göre sağ kalım oranları**

Rekürrens döneminde assit saptanmış olması, bu olgularda komplet rezeksiyon prediksyonun da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, assit saptanan olgularda ortalama sağ kalım süresi, assit saptanmayanlara göre belirgin oranda azalmış saptandı (114.5 ay - 72.6 ay) ( $p=0.059$ ). Bununla birlikte rekürrenste assit bulunan olgularda ölüm riski 1.7 kat (%95 CI 0.97 – 3.22) artmış saptandı.

**Tablo 17. Sekonder sitoredüktif cerrahide intraoperatif komplikasyon oranları**

	N	%
Eritrosit transfüzyonu ihtiyacı	21	21,6
Mesane yaralanması	11	11,3
Barsak yaralanması	8	8,2
Büyük damar yaralanması	3	3,1
Ölüm	-	-

Sekonder sitoredüksiyon yapılan hastalarda intra operatif ve postoperatif en sık görülen komplikasyon, eritrosit replasmanı gerektirecek kanamadır (%21,6 - %28,8). Operasyon esnasında gelişen diğer komplikasyonlar ise, mesane yaralanması %11,3 (n=11), barsak yaralanması %8,2 (n8) ve %3,1 (n=3) oranında büyük damar yaralanmasıdır (Tablo 17). Opere edilen 97 hastanın hiç birinde intraoperatif ölüm meydana gelmedi ve hastalar ilk 24 saat rutin yoğun bakımda izlendiler. 24 saatten fazla yoğun bakım ihtiyacı olan 31 hastanın ortalama yoğun bakım ihtiyacı 2,4 (1 – 11) gün civarında saptandı.

**Tablo 18. Sekonder sitoredüktif cerrahide postoperatif komplikasyon oranları**

	N	%
<b>Eritrosit transfüzyonu</b>	28	28,8
<b>Lenfösel</b>	17	17,5
<b>İleus</b>	11	11,3
<b>Postoperatif ateş</b>	12	12,3
<b>Kesi yeri enfeksiyonu</b>	11	11,3
<b>Akut böbrek yetmezliği</b>	7	7,2
<b>İntraabdominal abse</b>	4	4,1
<b>Pulmoner Tromboemboli</b>	5	5,1
<b>Derin ven trombozu</b>	3	3,1
<b>Hidroüreteronefroz</b>	3	3,1
<b>Ölüm (ilk 24 saat)</b>	-	-

Postoperatif ilk 24 saat içinde ölüm olmamakla birlikte en sık görülen komplikasyon yine eritrosit replasmanı ihtiyacıdır (%28,8). Operasyon sonrası ilk bir ay içerisinde en sık ileus ile karşılaşılırken, 1 yıllık süreç baz alınırsa, lenfösel %17,5 (n=17) ve ileus %11,3 (n=11) oranında sık görülen komplikasyonlardır. Postoperatif ateş %12,3 oranında saptandı ve yaklaşık yarısı ilk 48 saat içinde, enfeksiyon odağı bulunmadan gerçekleşti. Ortalama 2 günlük takip sonrası komplikasyon olmadan geriledi. Geri kalan kısım ise üriner enfeksiyon, akciğer enfeksiyonu, abse ve derin ven trombozuna sekonder gelişti. Lenfösele bağlı ağrı nedeniyle 5 hasta, hidroüreteronefroz nedeniyle 2 hasta opere edildi. Ateş nedeniyle 4 hastaya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verildi. Bu hastalardan bir tanesi 4. ayda muhtemel antibiyotik hasarına bağlı olduğu düşünülen renal fonksiyonlarının bozukluğu sonrasında kaybedildi. Toplamda 7 hastada ilk 1 hafta içerisinde akut böbrek yetmezliği bulguları gelişse de, mortalite olmadı. İntraabdominal abse gelişimi en erken 12. günde saptandı. En büyük boyutu 18 cm (5 -18 cm) boyutlarında olan lezyonlar nedeniyle olguların tamamına yakını reopere oldu. Erken dönemde mortalite olmazken, 1 olgu 5. ayda, 1 olgu 7. ayda tekrar abse



gelişimi nedeniyle değerlendirildi. Hastaların ikisi de muhtemelen abse ve buna bağlı sekonder sebeplerden dolayı kaybedildi. İleus nedeniyle 7 hasta medikal tedavi edilirken 4 hasta reopere oldu. 3 hastada ileostomi ihtiyacı olurken, 1 hasta anostomoz kaçağı sonrasında genel durum bozukluğu nedeniyle kaybedildi. 2 hastada kısa barsak sendromu gelişirken, bu hastalar 12. ve 17. haftada nutrisyonel bozukluk sonrasında kaybedildiler. Kesi yeri enfeksiyonu bulunan olgulardan 3'üne debridman ve sekonder sütür konulması işlemi gerekirken, 3 olgu plastik cerrahi kliniğine refere edildi. Pulmoner tromboemboli olan 2 olgunun takip verisine ulaşılamamakla birlikte, kalan 3 olgu düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edildi.

Primer cerrahide majör komplikasyon oranı %11,4 iken sekonder sitoredüksiyonda bu oran %18,5 saptandı. Primer cerrahi ile karşılaştırıldığında daha fazla barsak rezeksiyonu, ileostomi ve kolostomi uygulaması gerekirken, mortalite ve morbidite oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.234$ ). Tablo 18'da postoperatif komplikasyonlar genel hatlarıyla özetlenmiştir.

## 14. TARTIŞMA

Ovaryen kanserin primer tedavisindeki birçok yeni gelişmeye rağmen, ileri evre olguların büyük çoğunluğunda rekürrens gelişecektir. Rekürrenslerin yaklaşık %22'si 6 ay içinde gelişirken, platin-duyarlı olgularının çoğunluğu 6. aydan sonra rekürrens ile karşılaşmaktadır. Rekürrens over kanserinin tedavisi çok geniş bir konu olmakla birlikte jinekologların kendilerine özgü tercihleri söz konusudur. Cerrahi tedavi ile ilgili yeterli rehber bulunmamasına rağmen seçilmiş olgularda sekonder sitoredüktif cerrahinin yararları hakkında çalışmalar giderek artmaktadır.

Bir meta-analizde ileri evre over kanserinde maksimal sitoredüktif cerrahinin sağkalıma etkisini değerlendiren çalışmalar incelenmiş (n=6,885) ve sağkalımda etkin tedavi bileşeninin sitoredüktif cerrahi olduğunu rapor edilmiştir (5). Eisenkop ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, 1990 – 1994 yılları arasında ovaryen kanserin ilk rekürrensi nedeniyle hastaların % 83'üne komplet sekonder sitoredüktif cerrahi yapılmış ve semptomatik hastalarda anlamlı iyileşme ve sağkalımda anlamlı artış saptanmıştır (92).

Bir İtalyan çalışmasında, klinik evre (I, IIA ve IIB–IV), başlangıç cerrahisi sonrası rezidüel tümör ( $\leq 1$  cm veya  $>1$  cm), rekürrens zamanı ( $\leq 6$  ay, 6–12 ay veya  $>12$  ay) ve tedavi protokolü (cerrahi + kemoterapi veya diğerleri) karşılaştırıldığında sağkalımda anlamlı farklılık saptanmıştır. Bunun aksine histolojik tip (seröz veya non-seröz), tümöral grade (G1 veya G2, G3), rekürren bölge sayısı (tek veya çoğul) ve semptom (semptomatik veya asemptomatik) durumunun prognozda anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir (84).

Primer cerrahi debulking sonrası rezidüel hastalığın 1 cm altında tutulmasının amaçlanması, ilk kez 1990 yılında tanımlanmıştır. Bununla birlikte güncel analizler ileri evre hastalıkta makroskopik olarak komplet rezeksiyonun anlamlı olarak daha iyi prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Buna benzer olarak birçok seride rekürren ovaryen kanserlerde cerrahi ile komplet rezeksiyonun sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir (88). En geniş seri olan *AGO DESKTOP OVAR I (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Descriptive Evaluation of preoperative Selection of (K)Criteria for Operability in recurrent Ovarian cancer)* çalışması sekonder cerrahide komplet rezeksiyonun en güçlü prognostik faktör olduğunu rapor etmiştir (89). *AGO DESKTOP I* çalışmasında komplet debulking

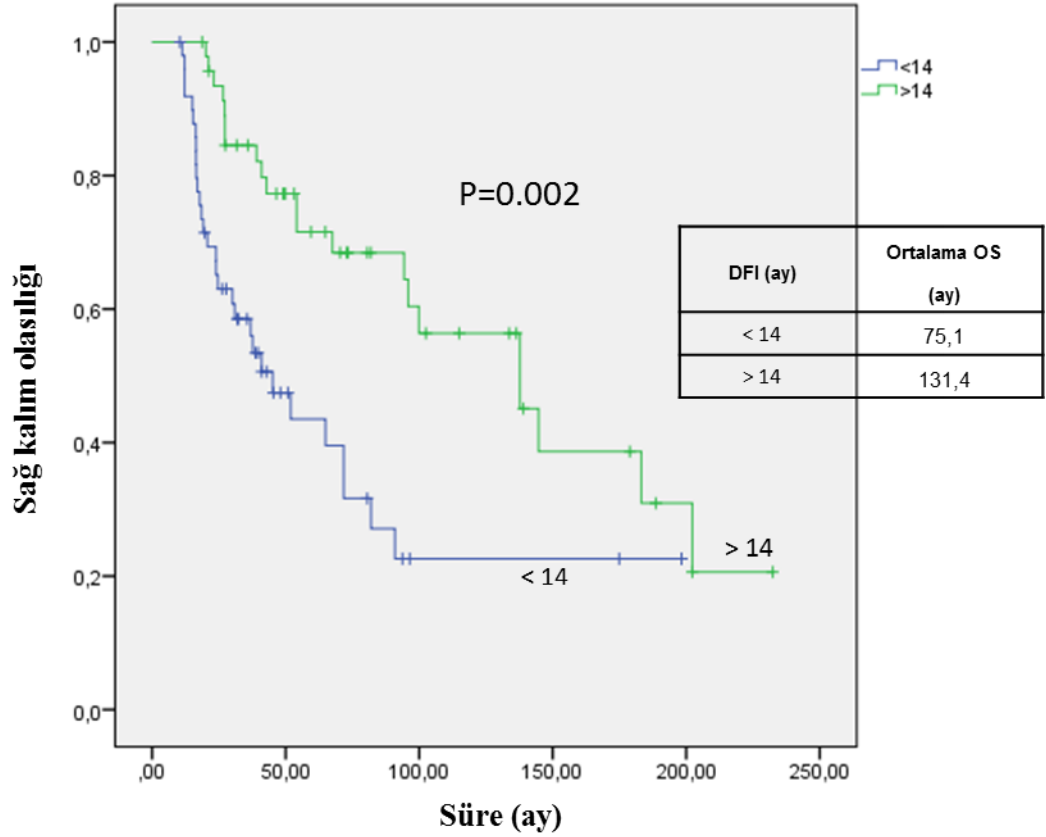
yapılan hastalarda median sağkalım 45 ay iken, inkomplet rezeksiyon olgularında 19 ay saptanmıştır. Çalışmada *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*'a göre iyi performans statüsü (0), ilk cerrahide makroskopik komplet rezeksiyon ve 500 ml'nin altında assit bulunması, komplet rezeksiyon için bağımsız faktörlerdir. Güncel *AGO DESKTOP OVAR III* çalışmasında ise prospektif olarak prediktif AGO skorunun validasyonu planlanmaktadır.

Mevcut çalışmada literatür verisiyle benzer şekilde hem primer cerrahi, hem de rekürrens cerrahisi için, komplet rezeksiyon en önemli prognostik faktör saptandı. Rezidü tümör 1 cm, 0.1-1 cm ve rezidü yok şeklinde 3 grupta incelendiğinde, primer cerrahi sonrası komplet rezeksiyon oranı %48,5 iken, rekürrens cerrahisinde bu oran %63'lere çıkmaktadır. Bununla birlikte rezidü >1 cm ve <1 cm olarak gruplandırıldığında, primer cerrahi de yaklaşık % 70, sekonder cerrahide % 77 oranında optimal sitoredüksiyon sağlanmaktadır. Bu farklılık muhtemelen primer cerrahi sonrası rezidü bulunan olguların kemosenitiviteleri nedeniyle, sekonder cerrahide komplet rezeksiyona daha yatkın olmalarından kaynaklanmaktadır. Erken rekürrens (kısa DFI) sıklıkla kemoterapiye zayıf cevap ile ilişkilidir ve tekrarlayan sitoredüksiyonun bu subgrup olgularda yararı sınırlıdır. Çalışmaya 6 aydan kısa DFI bulunan (platin rezistan) olguların dahil edilmemiştir.

Tian WJ ve arkadaşları rekürren over kanserlerinde sekonder sitoredüksiyon için oluşturdukları skalada; R0: komplet rezeksiyon (görünür tümör yok), R1: küçük boyutta tümör 0.1–1 cm ve R2: rezidü tümör >1 cm veya değerlendirilemeyen boyutta tümör varlığı olarak belirlemişler ve >24 ay PFI R0 (%48.9) ve R1 (%47.8) grubunda R2 (%21.8) grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (90). Bunun aksine birçok güncel çalışmada 0.1–1 cm ve >1 cm rezidüel hastalıkta sağ kalım açısından fark olmadığını savunmaktadırlar. Mevcut çalışmada da rezidü bulunmayan grupta ortalama sağ kalım süresi 142.9 ay iken, 0.1-1 cm ve >1 cm olgularda ise sırasıyla 42,2 ve 33,7 saptandı (p=0.001). Bununla birlikte >24 ay DFI karşılaştırıldığında, komplet rezeksiyon grubunda (%33,3), rezidü bulunan gruplara göre anlamlı fark saptanırken (p=0.001), rezidü grupları arasında (%8.2 - %9) anlamlı fark saptanmadı (p=0.33).

Bütün gross rezidüel hastalığın eksizyonu kritik prognostik faktördür. Sekonder sitoredüktif cerrahi genel olarak değerlendirildiğinde optimal debulking ( $\leq 1$  cm) yapılan olgularda sağ kalım, 16 – 61 ay iken, suboptimal uygulama ile 8 – 27 ay arasında değişmektedir (59). Genellikle kemoterapinin tamamlanmasından sonra rekürrens

periyodu uzun olan olgular (12 – 36 ay) SSC'den daha fazla fayda görürler. Bir çalışmada tanı ile rekürrens arası periyod 18 ay ve üzerinde olan olgularda sağ kalım anlamlı olarak fazla saptamıştır (49 ay – 3 ay) (103). Çalışmada ayrıca preoperatif radyolojik incelemede sadece bir veya iki rekürrens alanı saptanan olgularda daha çok fayda sağlanmıştır. Sunulan çalışmada ise DFI >14 ay olduğunda, komplet rezeksiyon oranı anlamlı oranda artmaktadır (p=0.001 OR 2.18 %95 CI 1.24-3.83).



**Figür 8. Disease free interval (DFI) süresinin ortalama sağ kalım ile ilişkisi**

Bristow ve arkadaşları 40 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, 2019 sekonder sitoredüktif cerrahi uygulanan hastada sağ kalımda anlamlı artış saptamışlardır (97). Farklı çalışmalarda, sağ kalım ile ilgili olduğu gösterilmiş faktörler olan DFI, rekürrens bölge sayısı ve komplet sitoredüksiyon olasılığı, sekonder sitoredüktif cerrahi için hasta seçiminde kritik faktörleri oluşturmaktadır (98). Mevcut çalışmada ortalama DFS süresi 24,5 ay (CI 18,2 – 30,7) saptanmakla birlikte, DFI > 14 ay olan olgularda sağ kalım anlamlı oranda artmıştır (p=0.002 OR 0.395 %95 CI 0.22 – 0.70) (Figür 9).

Tekrarlayan cerrahi uygulama için uygun hastalar lokalize rekürren hastalık, DFI >6 ay, yeterli performans statüsüne sahip hastalardır. Çoğu kez rezidüel hastalığı tanımlamak zordur çünkü ovaryen kanser peritoneal karsinomatozis sebeplerinden bir tanesidir. İleri evre over kanseri olgularının yaklaşık %70 – 80'i primer tedavi sonrasında rekürrens ile karşı karşıya gelecektir, fakat rekürren hastalığa sahip hastaların büyük çoğunluğu başarılı tedaviye rağmen ikinci rekürrens sonrası kaybedilmektedir (90).

Preoperatif olarak optimal sitoredüksiyon için gerekli değerlendirme oldukça zordur. *The Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for Operability in recurrent OVARian cancer (DESKTOP OVAR)* çalışmasında (n=276), başarılı bir cerrahi için tanımlayıcı kriterler; iyi performans statüsü, erken evre (FIGO) veya cerrahi sonrası rezidüel tümör olmaması ve assit yokluğu olarak tanımlanmıştır (89). Bütün kriterleri barındıran hastaların %79'unda başarılı cerrahi rezeksiyon gerçekleştirilebilmiştir. Diagnostik laparoskopi optimal sitoredüksiyon yapılabilecek hastaları saptamada kullanışlı bir yöntemdir ve eğer minimal hastalık saptanırsa, intraperitoneal kateter yerleştirilerek, kemoterapi uygulanabilmektedir.

İkinci *International Ovarian Cancer Consensus Conference* 1998'de SSC'ye en uygun adayları belirlemek amaçlı kriterler belirlenmiştir : (1) disease-free interval > 12 ay, (2) birinci basamak tedaviye yanıt, (3) preoperatif değerlendirmeye dayanan potansiyel komplet rezektabilite, (4) iyi performans statüsü ve (5) genç yaş (91). Belirtilen karakteristik özellikleri taşıyan olgularda anlamlı olarak sekonder sitoredüksiyon sonrası komplet rezeksiyon oranı artmıştır:

- İyi performans statüsü
- En az 12 aylık progresyon-free interval
- Başlangıç cerrahisi sonrası gross rezidüel tümör bulunmaması (optimal sitoredüksiyon)
- First-line kemoterapiye cevaplı (kemosensitif)
- Lokal rekürren EOK (en fazla iki rekürren bölge ya da pelviste sınırlı)
- Radyolojik olarak peritoneal karsinoz bulunmaması
- Ca-125 düzeylerinin üst sınırının 10 katından az olması
- Assit  $\leq$  500 ml

2009 yılında, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* primer değerlendirme ve debulking cerrahinin iyi eğitilmiş jinekolojik-onkolojistler tarafından yapılmasını önermişlerdir. Aksi takdirde rekürrens değerlendirmesi ve SSC komplikasyonu yüksek bir uygulama olarak öne çıkmaktadır ve bu da rekürren over kanserlerinde birinci tercih olarak kullanılmamasının nedeni olabilir. Cerrahi yeteneği literatür bazında tartışmak mümkün değildir fakat önemli olan SSC uygulanacak hastanın elde edeceği yarar dikkatle değerlendirilmelidir. Rezidüel hastalık cut-off değerleri ve suboptimal sonuçlar birbiri ile ilişkilidir. Cerrahi uygulamada asıl hedef görünür tüm lezyonların çıkarılmasıdır.

Over kanserlerinde rekürrens genellikle abdominal bölgededir ve potansiyel olarak sitoredüktif cerrahi adaydırlar. Tipik olarak ovaryen kanserler, hepatik yüzeyi parankimden daha sıklıkla tutarlar. Parsiyel hepatik rezeksiyon, hepatik tutulum da söz konusu olduğunda, rekürren hastalığın optimal sitoredüksiyonu için uygulanmalıdır. İki seride hepatik tutulum bulunan toplam 50 hastada optimal sitoredüksiyon sonrası median sağkalım 27.3 ile 62 ay arasında saptanmıştır . Başka bir raporda izole hepatik metastaz bulunan olguların rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağ kalımları % 50 ve median sağkalım 98 ay olarak saptanmıştır (59). Mevcut çalışmadaki olguların yaklaşık %72'sinde hastalık pelvis dışında saptandı. Bu alanlar % 38,1 orta abdomen ve %34 oranında üst abdominal bölgede iken izole abdominal %14.4 ve izole üst abdominal tutulum yaklaşık %13.4 saptandı. Rekürrens bölgelerine göre sağ kalım anlamlı istatistiksel farklılık göstermezken, izole hepatik tutulum olan ve hepatik rezeksiyon yapılan olgularda sağ kalım anlamlı olarak artmış (ortalama sağ kalım 118 ay p=0.030) ve 5 yıllık sağ kalım yaklaşık % 66 civarında saptandı.

Barsak obstrüksiyonu, özellikle de ince barsak tutulumu ile rekürren over kanserlerinde sıklıkla saptanmaktadır. Bir otopsi çalışmasında ileri evre over kanseri tanısı almış 428 hastada, ince ve kalın barsak tutulma oranı % 42 – 49 arasında saptanmıştır (59). Çalışmada ise yaklaşık % 37 oranında barsak tutulumu saptanmışken, yaklaşık % 31'inde rezeksiyon ve yaklaşık % 10'unda kolostomi/ileostomi uygulamasına başvuruldu. Barsak obstrüksiyonu over kanserlerinde birden çok faktörün kombinasyonu sonucu oluşmaktadır. Tamamen adezyonlar nedeniyle kink yapmış anslar nedeniyle olabilirken, masif mezenterik tutulumla, eksternal kompresyon ile mekanik obstrüksiyon da gerçekleşebilmektedir.

Malign barsak tutulumunda palyatif cerrahinin rolü tartışmalıdır. Obstrüksiyon nedeniyle cerrahi uygulanmış olgularda yüksek oranda mortalite ve morbidite saptanmaktadır ve postoperatif median sağkalım kısadır. Bir literatür derlemesinde barsak obstrüksiyonu nedeniyle cerrahi yapılan, yaklaşık 700 hastada cerrahi onarılabirliklik % 90 saptanmış ancak majör morbidite % 32, perioperatif ölüm % 15 ve median sağkalım 17 hafta olarak saptanmıştır (93). Mevcut çalışmada hastaların üçte birinden fazlasında barsak tutulumu saptanırken, olguların % 85'inde rezeksiyona ihtiyaç duyuldu ve ortalama sağ kalım 26 ay saptandı. Bu olguların 3 tanesinde ise ilerleyen dönem de nükse bağılı malign barsak obstrüksiyonu gelişti ve 1 tanesi perioperatif kaybedilirken diğere olguların ortalama sağ kalım süresi yaklaşık 14.5 hafta saptandı.

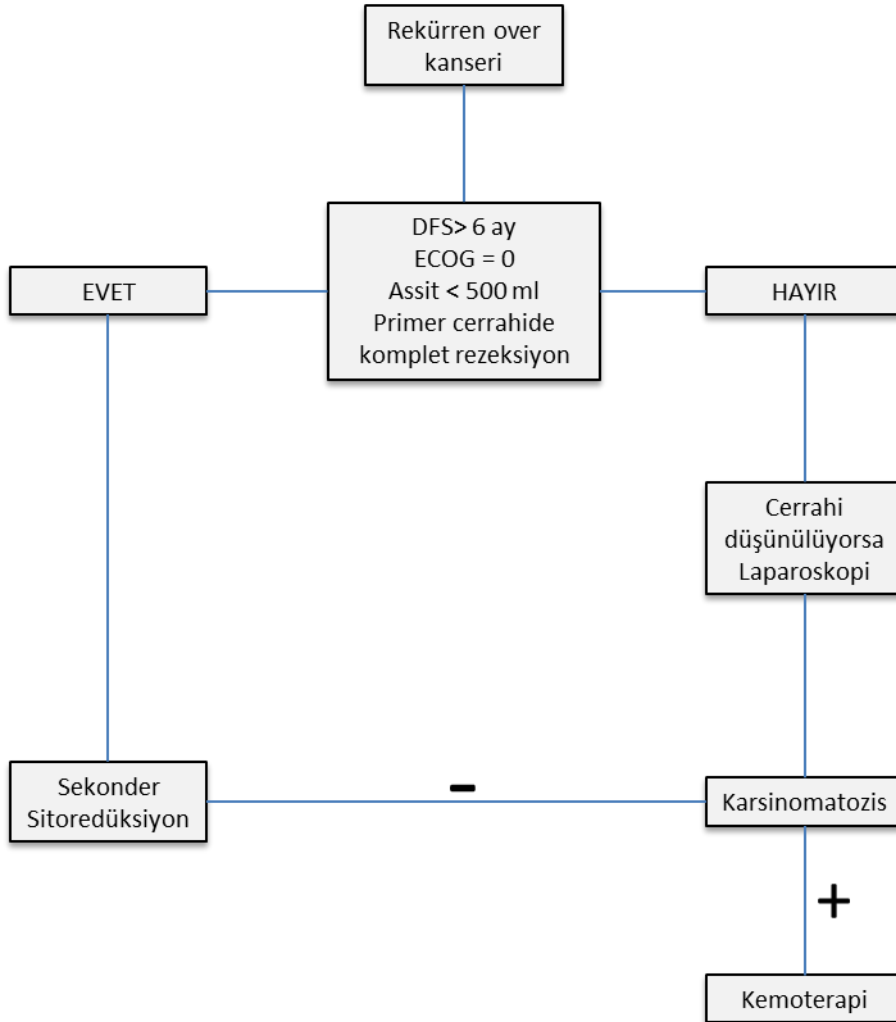
Ek olarak malign barsak tutulumu bulunan olgular sıklıkla malnütrisyonludur ve yara iyileşmesi oldukça kötüdür. Bu hastalarda intraoperatif gözlem ile potansiyel risk – yarar yüzdelerinin iyi değerlendirilmesini gerektirir. Postoperatif bazal fonksiyonların geri dönüşü yaklaşık 3 – 6 aydır ve uzun dönem komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Eksplozasyon esnasında her zaman obstrüksiyon bölgesinin rezeksiyonu mümkün olmayabilir ve obstrüksiyon için bypass yapılabilecek serbest loop bulunamayabilir. Bununla birlikte, obstrüksiyon cerrahi olarak onarıldıktan sonra tekrar obstrükte olabilme oranı yaklaşık % 10 -50 arasındadır (99). Şiddetli komplikasyonlar ise fistül ve anostomoz kaçaklarıdır.

Bu hastalarda başarılı palyasyon düşük orandadır, bu yüzden barsak obstrüksiyonu nedeniyle palyatif cerrahi yapılacak olgular dikkatle seçilmelidir. Bir çalışmada ileri evre epitelyal over kanseri nedeniyle barsak obstrüksiyonu gelişen 53 hastada, başarılı palyasyon oranı % 50 saptanmıştır. Başarı sağlanan olgular ise palpable abdominal veya pelvik kitlesi olmayan, assit miktarı 3000 cc'nin altında, multiple obstrüktif bölge bulunmayan ve preoperatif kilo kaybı 9 kg'dan az olan olgulardır. Bununla birlikte önceki pelvik/abdominal radyoterapi öyküsü de diğere bir kötü prognostik faktördür. Hastaların çoğunluğu ince barsak obstrüksiyonu ile prezente olmaktadırken kalın barsak obstrüksiyonu daha az sıklıkta saptanmaktadır. Kolostomi uygulamasına sıklıkla başvurulmaktadır, rektal tüp uygulamasına nadiren ihtiyaç duyulur ve çekostomi ise son seçenektir (100).

Radikal ovaryen kanser cerrahi prosedürlerden bir diğere ise rektosigmoid veya diğere kolon bölgelerinin rezeksiyonudur. Anostomoz kaçakları direk kolon

rezeksiyonuna bağlı en önemli komplikasyondur ve mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak arttırmaktadır. Rektosigmoid rezeksiyon ovaryen kanser cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadır. Çalışmada da buna benzer olarak 97 hastanın 14'sında (%14,2) rektosigmoid rezeksiyon ve anostomoz/kolostomiye başvurulmuştur. Azalan sıklıkla asendan kolon, transver kolon ve desendan kolon rezeksiyonu da gerekebilmektedir (%2).

Over kanseri pelvik yan duvarda rekürrens gösterirse üretral obstrüksiyonla sonuçlanabilmektedir. Bu şartlara ek olarak kemoterapinin nefrotoksik etkilerinin de önlenmesi açısından, peruktan nefrostomi veya üreteral stent uygulaması renal fonksiyonları korumak amaçlı uygulanmalıdır. Alternatif olarak eğer diğer böbrek fonksiyonel ise invaziv girişim uygulanmayabilir.



**Figür 10. Rekürren over kanseri yönetim algoritması**  
Harter et al. AGO DESKTOP OVARI (89)



Yaygın üst abdominal hastalık varlığında optimal sitoredüksiyon oranları > 50% iken geniş cerrahi prosedürlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar diafram peritonektomi ve/veya rezeksiyonu, splenektomi, distal pankreatektomi, parsiyel karaciğer rezeksiyonu, kolesistektomi, porta hepatisten tümör rezeksiyonu gibi işlemlerdir. Üst abdominal hastalık değerlendirildiğinde, Eisenhauer ve arkadaşları kompleks üst abdominal girişimler ile optimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda, suboptimal sitoredüksiyona göre daha iyi sağkalım oranları saptamışlardır. Ek olarak DFI ve OS süreleri, kompleks cerrahi gereksiniminden bağımsız olarak optimal sitoredüksiyon yapılmış olgularda benzer saptanmıştır (101). Beklendiği gibi kompleks üst abdominal cerrahi işlemler, operasyonu süresini uzatmakta, artmış kan kaybı ve eritrosit transfüzyonu ihtiyacına neden olmakta, dolayısıyla perioperatif morbiditeyi arttırmaktadır. Buna rağmen perioperatif mortalite artmamakta ve en önemlisi DFI ve OS süreleri anlamlı olarak artmaktadır (102).

Sonuç olarak genel popülasyon incelendiğinde, sekonder cerrahi yapılan olgular rölatif olarak daha genç yaş grubunda ve daha iyi performans statüsüne sahip olgular ve kemoterapiye iyi yanıt veren olgulardan oluşmaktadır. Cerrahi ve kemoterapi hem primer hem de rekürren olgularda, birlikte kullanılmaktadır. Bununla birlikte kemoterapi cevabı zayıf olan olgularda cerrahiden kazanılacak yarar da azalacaktır çünkü rekürrens oldukça hızlı gelişecektir. Figür 10'da (AGO) *DESKTOP OVAR I* çalışmasında belirlenmiş rekürrens algoritması gösterilmiştir.

## 15. SONUÇLAR

İleri evre epitelyal over kanseri hastalarında genel sağ kalım cerrahi ve kemoterapideki modern gelişmelere rağmen hala yeterince artmış değildir. Maksimal cerrahi sitoredüksiyon ve platin-bazlı kemoterapiler sağ kalımda en önemli prognostik belirteçlerdir. Sitoredüktif cerrahi ile maksimum rezeksiyon, ileri evre over kanserinin primer ve rekürrensünün tedavisinde en önemli basamak haline gelmiştir. Rekürrens tanısı alan hastalarda cerrahi ve kemoterapi seçimini optimal hale getirmek için bir çok çalışma yapılmıştır. Literatür değerlendirildiğinde en önemli prediktörler, DFI, komplet cerrahi rezeksiyon, assit miktarı, performans statüsü ve rekürrenste assit miktarıdır. Kemoterapi duyarlılığı da komplet rezeksiyon ve sağ kalım üzerine anlamlı etki eden diğer bir önemli faktördür ve platin bazlı terapiler en belirgin farklılığı sağlamaktadırlar. Çalışmada primer amaç sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası, DFI ve OS sürelerine etki

eden kliniko-patolojik etkenlerin değerlendirilmesi iken, sekonder amaç ise optimal sekonder sitoredüktif cerrahiyi predikte edebilecek prognostik faktörleri saptamaktır. Çalışmada komplet rezeksiyon için saptanan en önemli prognostik faktörler, platin/taksan bazlı primer kemoterapi, tek rekürrens bölgesine sahip olma, primer cerrahide komplet rezeksiyon ve DFI süresi > 14 ay olmasıdır. Rekürren over kanseri olgularında sağ kalımın en önemli prognostik faktörleri ise primer tanıda assit miktarının < 1000 ml altında olması, platin/taksan bazlı kemoterapi, DFI ve komplet cerrahi rezeksiyondur. Çalışmada retrospektif, nispeten az sayıda hasta bazında yapılmış olmasından ve hasta seçiminden kaynaklı bias bulunmaktadır. Buna rağmen tüm hastaların primer cerrahi, kemoterapi ve sekonder cerrahi özellikleri yüksek oranda benzerlik göstermektedir. Çalışmaya alınan olguların tamamında DFS süresi 6 aydan uzundur yani platin duyarlı olgulardan oluşmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu platin bazlı primer (%81,5) ve sekonder (%76,2) kemoterapi almıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan olgular, non epitelayal tümörler çalışmadan çıkarılmıştır. Bu faktörler sayesinde çalışmada homojen bir popülasyon oluşturulmuştur. Sonuç olarak SSC, platin sensitif epitelyal over kanseri olgularında, mortalite olmaksızın düşük komplikasyon oranı nedeniyle güvenli ve optimal cerrahi sağlandığında, sağ kalım üzerinde anlamlı iyileşme sağlayan bir uygulamadır.

## 16. KAYNAKLAR

1. Hubner KF, Mc Donald TW, Niethammer JG, et al. Assesment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18-F] deoxyglucose (2-[18-F]FDG). *Gynecol Oncol* 1993;51:197-204.
2. Maiman M. Laparoscopic removal of the adnexal mass: the case for caution. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:370-79.
3. Osmers R. Sonographic evaluation of ovarian masses and its therapeutical implications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:217-22.
4. Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1498-1501.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era; a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1248 – 59.
6. Griffith CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1975 ; 42 : 101 – 4.
7. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 413 – 20.
8. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2008*. Atlanta, Ga.:American Cancer Society; 2008.
9. Centers for Disease Control and Prevention. United States cancer statistics:1999-2005 cancer incidence and mortality data. U.S. Department of Health and Human Services. <http://www.cdc.gov/uscs>. Accessed February 26, 2009.
10. Ries LA, Melbert D, Krapcho M, et al., eds. *SEER cancer statistics review, 1975-2004*. Bethesda, Md.: National Cancer Institute; 2007. [http://seer.Cancer.gov/csr/1975\\_2004](http://seer.Cancer.gov/csr/1975_2004). Accessed March 2, 2009.
11. Chen L, Berek JS. *Epithelial ovarian cancer: Risk factors, clinical manifestations, and diagnostic evaluation*. Uptodate, 2011
12. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351:2519.
13. Aunoble B, Sanches R, Didier E, Bignon YJ. Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer (review). *Int J Oncol* 2000; 16:567.
14. Havrilesky L, Darcy M, Hamdan H, et al. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3814.

15. Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, et al. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. Clinical study. *Oncology* 2005; 68:154.
16. Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet* 2000; 16:168.
17. Banks, E, Beral, V, Reeves, G. The epidemiology of epithelial ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7:425.
18. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1774.
19. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71:717.
20. Modugno F, Ovarian Cancer and High-Risk Women Symposium Presenters. Ovarian cancer and high-risk women-implications for prevention, screening, and early detection. *Gynecol Oncol* 2003; 91:15.
21. Serov, SF, Scully, RE, Sobin, IH. International histological classification of tumors no. 9. Histological typing of ovarian tumours. Geneva: World Health Organization, 1973.
22. Ben-Baruch G, Sivan E, Moran O, et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 60:393.
23. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:7.
24. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:496.
25. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 2005; 24:1053.
26. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, et al. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 99:3.
27. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:707.

28. Khunamornpong S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, et al. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality. *Gynecol Oncol* 2006; 101:152.
29. Storey DJ, Rush R, Stewart M, et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer : 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer* 2008; 112:2211.
30. Pectasides D, Pectasides E, Psyrii A, Economopoulos T. Treatment issues in clear cell carcinoma of the ovary: a different entity? *Oncologist* 2006; 11:1089.
31. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000; 88:2584.
32. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004; 100:2148.
33. Fromm GL, Gershenson DM, Silva EG. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obstet Gynecol* 1990; 75:89.
34. Bloss JD, Brady MF, Liao SY, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma-a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2003; 89:148.
35. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:22.
36. Gourley C, Michie CO, Roxburgh P, et al. Increased incidence of visceral metastases in scottish patients with BRCA1/2-defective ovarian cancer: an extension of the ovarian BRCAness phenotype. *J Clin Oncol* 2010; 28:2505.
37. Mink PJ, Sherman ME, Devesa SS. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among 52 ort women and black women in the United States. Results from the SEER Program, 1978-1998. *Cancer* 2002; 95:2380.
38. Hemminki K, Granström C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. *Eur J Cancer* 2004; 40:90.
39. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991; 49:50.

40. Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of 53ort he53re. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:349.
41. Orezzaoli JP, Russell AH, Oliva E, et al. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008; 110:336.
42. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19:398.
43. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 166:894.
44. Bergfeldt K, Rydh B, Granath F, et al. Risk of ovarian cancer in breast-cancer patients with a family history of breast or ovarian cancer: a population-based cohort study. *Lancet* 2002; 360:891.
45. Mecklin JP, Järvinen HJ. Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer* 1991; 68:1109.
46. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:124.
47. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000; 11:111.
48. Gertig DM, Hunter DJ, Cramer DW, et al. Prospective study of talc use and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:249.
49. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1122.
50. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007; 43:690.
51. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303.
52. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001; 357:1467.

53. Elmore RG, Li AJ. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2007; 110:1417.
54. Brooks SE. Preoperative evaluation of patients with suspected ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S80.
55. Zorn KK, Tian C, McGuire WP, et al. The prognostic value of pretreatment CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2009; 115:1028.
56. Saygili U, Guclu S, Uslu T, et al. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2002; 86:57.
57. Hewitt MJ, Anderson K, Hall GD, et al. Women with peritoneal carcinomatosis of unknown origin: Efficacy of image-guided biopsy to determine site-specific diagnosis. *BJOG* 2007; 114:46.
58. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004; 10:2473.
59. Mann WJ, Chalas E, Valea FA. Epithelial ovarian cancer: Initial surgical management. *Uptodate*, 2010
60. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25:326.
61. Covens, AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78:269.
62. Woo, EY, Chu, CS, Goletz, TJ, et al. Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2001; 61:4766.
63. Teramukai, S, Ochiai, K, Tada, H, et al. Japan Multinational Trial Organization OC01-01. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer—Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J Clin Oncol* 2007; 25:3302.
64. Winter WE, 3rd, Maxwell, GL, Tian, C, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:83.
65. Rose, PG, Nerenstone, S, Brady, MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351:2489.

66. van der Burg, ME, van Lent, M, Buyse, M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629.
67. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351:2489.
68. Wenzel L, Huang HQ, Monk BJ, et al. Quality-of-life comparisons in a randomized trial of interval secondary cytoreduction in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:5605.
69. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, et al. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:142.
70. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007; 104:480.
71. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629.
72. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:384.
73. Yazdi GP, Miedema BW, Humphrey LJ. High mortality after abdominal operation in patients with large-volume malignant ascites. *J Surg Oncol* 1996; 62:93.
74. Vergote I, de Wever I, Tjalma W, et al. Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol* 2000; 19:49.
75. Tamussino KF, Lim PC, Webb MJ, et al. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80:79.
76. Tebes SJ, Cardosi R, Hoffman MS. Colorectal resection in patients with ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:585.
77. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72:278.
78. Berchuck A, Iversen ES, Lancaster JM, et al. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:910.



79. Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, et al. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95:377
80. Kang S, Kim TJ, Nam BH, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2010; 101:13.
81. Salani R, Axtell A, Gerardi M, et al. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108:271.
82. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:642.e1.
83. Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *J Oncol*. 2010: 497429.
84. A. Gadducci, L. Fusco, S. Cosio, et al., "Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer? A retrospective Italian multicentric study," *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 19, no. 3, pp. 367–374, 2009.
85. Sehouli J, Richter R, Braicu EI, Bühling KJ, Bahra M, Neuhaus P, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *J Surg Oncol*. 2010 Nov 1;102(6):656-62.
86. D. S. Chi, K. McCaughty, J. P. Diaz, et al., "Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma," *Cancer*, vol. 106, no. 9, pp. 1933–1939, 2006.
87. T. Onda, H. Yoshikawa, T. Yasugi, M. Yamada, K. Matsumoto, and Y. Taketani, "Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection," *British Journal of Cancer*, vol. 92, no. 6, pp. 1026–1032, 2005.
88. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A 56ort he of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21(2):289-95.

89. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1702.
90. 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. *J Surg Oncol*. 2010 Mar 1;101(3):244-50.
91. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999; 10(suppl 1):S87-92.
92. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995; 76 (9): 1606-14.
93. Pothuri B, Vaidya A, Aghajanian C, et al. Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer:an updated series. *Gynecol Oncol* 2003; 89:306.
94. Leitao MM, Jr., Kardos S, Barakat RR, et al.: Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;95:181-88.
95. Gultekin M, Velipaşaoğlu M, Aksan G, Dursun P, Dogan NU, Yuce K, Ayhan A. A third evaluation of tertiary cytoreduction. *J Surg Oncol*. 2008 Dec 1;98(7):530-4.
96. Karam AK, Santillan A, Bristow RE, et al.: Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Selection criteria and survival outcome. *Gynecol Oncol* 2007;104:377-380.
97. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: c265-74.
98. 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: 1933-39.
99. Feuer DJ, Broadley KE, Shepherd JH, Barton DP. Surgery 57ort he resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD002764.
100. Pothuri B, Vaidya A, Aghajanian C, et al. Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer:an updated series. *Gynecol Oncol* 2003; 89:306.
101. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;

103:1083-90 Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 26–31.

102. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007; 109:685.

## 17. ÖZET

Ovaryen kanser kadın genital kanserlerinin yaklaşık %25'ini oluşturmakla birlikte, jinekolojik kanserler içerisinde en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Epitelyal over kanserleri tanı anında genellikle ileri evrededir. Primer epitelyal over kanserinin tedavisinde sitoredüktif cerrahi iyi tanımlanmış bir tedavi şeklidir ve maksimal sitoredüksiyon ileri evre over kanserlerinde, sağ kalımın en güçlü belirleyici faktörüdür. Rekürren epitelyal over kanserlerinde sekonder sitoredüktif cerrahi veya salvage kemoterapi uygulanabilir. Teorik olarak sitoredüktif cerrahinin olumlu etkileri, rekürren epitelyal over kanseri olgularında da beklenebilir. Güncel olarak birçok araştırmacı sekonder sitoredüksiyonun avantajlarını rapor etmektedir. Bununla birlikte, salvage kemoterapiye üstünlüğünü belirleyecek yeterli randomize veri bulunmamaktadır. Ek olarak cerrahi sonuçlarına etki eden faktörler tam olarak belirlenememiştir. Bu çalışmanın amacı sekonder sitoredüktif cerrahinin prognostik faktörlerini ve sağkalımı olumlu etkileyecek seçim kriterleri belirlemektir. 1990 ve 2012 yılları arasında, rekürren epitelyal over kanseri tanısıyla sekonder sitoredüktif cerrahi yapılmış 97 hasta, retrospektif olarak değerlendirildi. DFI süresi  $\geq 6$  ay ve Gynecologic Oncology Group performans skoru  $\leq 2$  olan olgulara cerrahi uygulandı. Bütün hastalar cerrahi sonrası platin bazlı veya diğer kemoterapi rejimleri ile tedavi edildi. Primer tedavi ile rekürrens arası hastalıksız sağ kalım (DFI) ortalama 24.5 ay (%95 CI 18.2 –30.7) saptandı. Optimal sekonder sitoredüksiyon 63 hastada (64.9%) sağlanırken, suboptimal sitoredüksiyon yapılan hastalara göre anlamlı olarak sağkalımda artış saptandı (optimal grupta 142.9 iken suboptimal gruplarda 42.2 ay ve 33.7 ay) ( $p < 0.001$ ). DFI süresi  $> 14$  ay olan olgularda sağ kalım anlamlı olarak artmış saptandı ( $p = 0.002$ ). Multivaryan analizde sekonder cerrahi sonrası rezidü hastalık ve DFS süresinin sağ kalımda, güçlü bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı. Sonuç olarak sekonder sitoredüktif cerrahi, düşük komplikasyon oranları ile güvenli ve efektif bir tedavidir ve maksimal cerrahi tedavi rekürren epitelyal over kanseri olgularında sağ kalımı anlamlı olarak uzatmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Rekürren epitelyal over kanseri, sitoredüktif cerrahi, hastalıksız sağ kalım, rezidü tümör, optimal sitoredüksiyon

## 19. SUMMARY

Ovarian cancer represents 25% of all malignancies of the female genital tract but is the most common cause of death among women who develop gynecologic malignancies. The majority of patients with epithelial ovarian cancer have advanced-stage disease at the time of diagnosis. The role and theoretical bases of cytoreductive surgery are well established in the treatment of primary epithelial ovarian cancer. Maximal cytoreduction was one of the most powerful determinants of survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Patients with recurrent ovarian cancers can be recruited to secondary cytoreduction or salvage chemotherapy. Theoretically, the favorable effects of cytoreductive surgery may also be expected in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Recently, several investigators reported on the advantages of secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian cancer patients. However, the lack of randomized trial data in this field makes it difficult to determine whether such surgery is superior to salvage chemotherapy alone. In addition, prognostic factors affecting the outcomes of such surgery are yet to be firmly identified. Therefore, the objectives of this study were to identify the prognostic factors of secondary cytoreductive surgery and to define the selection criteria associated with improved survival in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Data from 97 patients with recurrent ovarian cancer patients who underwent secondary cytoreductive surgery between 1990 and 2012 were retrospectively evaluated. Cytoreductive surgeries were performed in patients who had disease free interval (DFI)  $\geq 6$  months and Gynecologic Oncology Group performance status  $\leq 2$ . All patients underwent primary cytoreductive surgery followed by intravenous chemotherapy with platinum- based or other regimens. The median disease-free interval between the two operations was 24.5 months (%95 CI 18.2 –30.7). Optimal secondary cytoreduction was achieved in 63 patients (64.9%). There was a significant difference in survival between patients who were optimally cytoreduced compared to those suboptimally cytoreduced, with an estimated median survival in the optimal group of 142.9 months vs. 42.2 and 33.7 months in the suboptimal groups ( $P < 0.001$ ). Prognosis of survival for individuals with disease-free interval  $> 14$  months was better than that of those with the interval  $< 14$  months ( $p = 0.002$ ). Multivariate analysis strongly suggested that residual disease after second operation and disease-free interval were independent prognostic factors of survival. In conclusion, secondary cytoreductive surgery is safe and effective, with a

low rate of complications and maximal surgery significantly lengthened survival for patients with recurrent epithelial ovarian cancer.

**Keywords:** Recurrent epithelial ovarian cancer, cytoreductive surgery, disease free interval, residual tumor, optimal cytoreduction