

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OVER KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİK VE
PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Dr.Tufan ÖGE

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2006

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OVER KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİK VE
PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Dr.Tufan ÖGE

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Ömer T. YALÇIN

ESKİŞEHİR
2006

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren kıymetli hocalarım Prof.Dr.Hikmet HASSA'ya, Prof.Dr.Sinan ÖZALP'e, Prof.Dr.Atilla YILDIRIM'a, Prof.Dr.Turgay ŞENER'e, Prof.Dr.Başar TEKİN'e, Prof.Dr.Ömer T.YALÇIN'a ve Doç.Dr.Mete TANIR'a, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Cengiz BAL'a en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Öge, T. Over kanserlerinde epidemiyolojik ve prognostik faktörlerin incelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2006.

Over kanseri, kadınlarda görülen en sık beşinci kanser, jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Bu anlamlı epidemiyolojik özellikler nedeniyle, çalışmamızda 01.01.1990 ile 31.12.2004 tarihleri arasında içinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde tanısı konularak, tedavileri planlanan malign over tümörlü 289 vakadan dosya ve prognoz bilgilerine ulaşılabilen 149 vaka değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, hematolojik tetkikleri, cerrahi evreleri, cerrahi sonrası maksimum rezidü tümör çapları ve yaşam süreleri birbirleriyle karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Ortalama tanı yaşı 52.8 ± 13 yıl olarak bulunmuştur. Opere edilen hastalarda en sık seröz epitelial kanser (%53.6) görülmüş olup cerrahi sonrası en sık evre III (%58.4) olarak saptanmıştır. Yaşam süreleri değerlendirildiğinde operasyon sonrası rezidü tümörü kalmayan olgularda ($p < 0.001$) ve *second look* laparotomi sonucu tümör saptanmayan olgularda ($p < 0.01$) ortalama yaşam süresi belirgin şekilde uzun bulunurken, evre III ve IV olgularda yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük ($p < 0.001$) bulunmuştur. Hastaların yaşlarına, paritelerine, preoperatif hemoglobin değerlerine göre yaşam süresi farklı bulunmazken ($p > 0.05$), preoperatif trombositozisi bulunan hastalarda yaşam süresi belirgin olarak kısa ($p < 0.001$) tespit edilmiştir. Tümör belirteçlerinden *cancer antigen 125* (CA125) ileri evre olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). Bu çalışmanın sonucu over kanserli hastalarda önemli prognostik faktör olarak cerrahi evre, maksimum rezidü tümör çapı ve preoperatif trombositozis olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, prognostik faktör, ortalama yaşam süresi

ABSTRACT

Oge, T. Epidemiologic and prognostic factors in ovarian cancer. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Gynecology and Obstetrics, Eskisehir, 2006. Ovarian cancer is the fifth common cancer in women, second common cancer and most lethal cancer among gynecologic malignancies. Because of these important epidemiologic characteristics, of the 289 patients with malignant ovarian cancer diagnosed and treated in Eskisehir Osmangazi University Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecologic Oncology Unit between 01.01.1990 and 31.12.2004 149 were included to this study as their prognostic information could be obtained from the hospital files. Demographic characteristics, hematologic parameters, surgical stage, maximum residual tumor diameter and overall survival were evaluated. Mean age of the patients was 52.8 ± 13 years. The most common pathological type was serous epithelial ovarian cancer (53.6%) and the most common stage was stage III (58.4%). When overall survival was examined, patients without residual tumor after operation ($p < 0.001$) and negative second look operation result ($p < 0.01$) had significantly higher and those with stage III or IV surgical stage had significantly lower ($p < 0.001$) overall survival. When the patients were compared according to their age, parity and preoperative hemoglobin levels, no significant difference was obtained in overall survival, however those patients with preoperative thrombocytosis had significantly lower overall survival ($p < 0.001$). Cancer antigen 125 (CA125) was found to be significantly higher in advanced stage ovarian cancers ($p < 0.01$). This study suggested that, surgical stage, maximum residual tumor diameter and preoperative thrombocytosis were the important prognostic factors in ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer, prognostic factors, overall survival

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.1.1. Meme – Over Kanseri Sendrom	2
2.1.2. Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu	2
2.1.3. Site Spesifik Over Kanseri	3
2.2. Patolojik Sınıflandırma	3
2.2.1. Çöломik Epitelden Kaynaklananlar	3
2.2.2. Germ Hücrelerinden Kaynaklananlar	4
2.2.3. Özelleşmiş Gonadal Stromadan Kaynaklananlar	4
2.2.4. Non Spesifik Mezenkimden Kaynaklanan Tümörler	4
2.2.5. Metastatik Tümörler	4
2.3. Yayılım Yolları	5
2.4. Tanı, Semptom ve Bulgular	5
2.5. Evreleme	7
2.5.1. FIGO Primer Over Kanseri Evrelemesi	7
2.6. Tedavi	8
2.6.1. Evre Ia - Ib Grade 1 ve 2	9
2.6.2. Evre Ia – Ib Grade 3 ve Evre Ic	9
2.6.3. Evre II-III-IV	9
2.7. <i>Second Look Laparotomi</i> (SLL) ve Takip	10
2.7.1. Kurtarma Tedavisi	12

2.7.2. <i>Second Line</i> Kemoterapi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AFP	Alfa fetoprotein
β hCG	Beta humankoryonik gonadotropin
BRCA	<i>Breast Cancer</i>
CA125	<i>Cancer Antigen 125</i>
cm	Santimetre
dl	Desilitre
FIGO	<i>The International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
g	Gram
l	Litre
LDH	Laktat dehidrogenaz
ml	Mililitre
SLL	<i>Second Look Laparotomi</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
U	Ünite
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre yaşam süreleri	20
Şekil 4.2. Paritelere göre yaşam sürelerinin karşılaştırılması	22
Şekil 4.3. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre yaşam süreleri	24
Şekil 4.4. Evrelere göre yaşam süreleri	25
Şekil 4.5. Trombosit değerlerine göre yaşam süreleri	27
Şekil 4.6. Anemik olan ve olmayan grubun yaşam süreleri	29
Şekil 4.7. SLL durumuna göre yaşam süreleri	33

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Epitelial over tümörlerinde histopatolojik dağılım	4
Tablo 2.2. Malign epitelial over tümörlerinde tanıda evre	5
Tablo 2.3. Malign over tümörlerinde semptomlar	6
Tablo 2.4. Malign over tümörlerinde 5 yıllık yaşam	8
Tablo 2.5. Evrelere göre önerilen tedavi seçenekleri	9
Tablo 2.6. İleri evre over kanserlerinde kemoterapi rejimleri	10
Tablo2.7. İkinci seçenek tedavide seçim kriterleri	12
Tablo 4.1. Yaşlarına göre hasta dağılımı	16
Tablo 4.2. Paritelerine göre hasta dağılımı	16
Tablo 4.3. Şikayetlerine göre hasta dağılımı	17
Tablo 4.4. Histopatolojilerine göre hasta dağılımı	18
Tablo 4.5. Evrelerine göre hasta dağılımı	18
Tablo 4.6. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre hasta dağılımı	19
Tablo 4.7. Yaş gruplarının evrelere göre karşılaştırılması	19
Tablo 4.8. Yaş ortalamalarının evrelere göre karşılaştırılması	20
Tablo 4.9. Yaş gruplarına göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması	20
Tablo 4.10. Paritelere göre evrelerin karşılaştırılması	21
Tablo 4.11. Paritelere göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması	21
Tablo 4.12. Şikayetlere göre evrelerin karşılaştırılması	22
Tablo 4.13. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre yaş gruplarının karşılaştırılması	23
Tablo 4.14. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4.15. Evrelere göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4.16. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre trombositozisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	25
Tablo 4.17. Evrelerine göre trombositozisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	26
Tablo 4.18. Trombosit değerlerine göre yaşam sürelerinin karşılaştırılması	26

Tablo 4.19. Anemik ve anemik olmayan hastaların maksimum rezidü tümör çaplarına göre karşılaştırılması	27
Tablo 4.20. Evrelerine göre anemik ve anemik olmayan hastaların karşılaştırılması	28
Tablo 4.21. Anemik olan ve olmayan hastaların ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4.22. SLL sonuçları	29
Tablo 4.23. Histopatolojilerine göre SLL sonuçları	30
Tablo 4.24. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre SLL sonuçlarının karşılaştırılması	30
Tablo 4.25. Evrelere göre SLL sonuçlarının karşılaştırılması	31
Tablo 4.26. Trombositozis saptanan ve saptanmayan olguların SLL sonuçlarına göre karşılaştırılması	31
Tablo 4.27. SLL sonuçlarının anemi saptanan ve saptanmayan olgularla karşılaştırılması	32
Tablo 4.28. SLL durumuna göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.29. Hastaların evrelerine göre preoperatif CA125 değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.30. Hastalarının SLL sonuçlarına göre preoperatif CA125 değerlerinin karşılaştırılması	33

1. GİRİŞ

Over kanseri, kadınlarda görülen en sık beşinci kanser, jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir (1,2). Yaşla beraber görülme sıklığı artan over kanserlerinin ortalama tanı yaşı 63'tür (3). Erken menarş, geç menopoz, infertilite, nulliparite önemli risk faktörleridir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini % 10 azalttığı tahmin edilmektedir (4). Over kanserli kadınların büyük çoğunluğunda uzunca bir süre semptom görülmez. Gelişen semptomlar da çoğu zaman spesifik değildir. Bu nedenle de yakalandıklarında sıklıkla ileri evrelerde dirler (5). Over kanserlerinde cerrahi evrelendirme yapılır ve evrelendirme laparotomisi, evrenin prognoz üzerine etkisi nedeniyle büyük önem taşır (6). Tedavi, primer cerrahiye takiben hastanın evresine göre değişmektedir. Temel amaç, rezidü tümör volümü ile sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcut olduğundan, cerrahi ile maksimum miktarda tümör çıkartılarak geride tümör bırakmamaktır (7). Prognostik faktörler değerlendirildiğinde, demografik, histolojik, biyolojik ve genetik faktörler over kanserlerinin prognozu üzerinde etkilidirler (8).

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamın amacı, etyopatogenezi, erken tanısı, tedavisi ve prognozu kesin sınırlarla aydınlatılamamış olan over kanserli vakaları retrospektif olarak inceleyerek, epidemiyolojik ve prognostik faktörleri araştırmak ve sağkalıma etki eden parametreleri incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Over kanseri, kadınlarda görülen en sık beşinci kanser, jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir (1,2). Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4' ünü, jinekolojik kanserlerin ise %25' ini oluştururlar (1).

2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Yaşla beraber görülme sıklığı artan over kanserlerinin ortalama tanı yaşı 63'tür. En yüksek görülme sıklığı ise 75-79 yaş grubundadır. Over kanseri görülme olasılığı 40-44 yaş grubunda yaklaşık 16/100 000 iken, 50 yaşın üzerinde 35/100 000, 75-79 yaş grubunda ise 54/100 000'e ulaşır (2,3,9). Gelişmiş ülkelerde daha sık rastlanır. Ailesinde over kanseri olanlar daha yüksek risk grubunu oluştururlar. İleri yaş en önemli risk faktörlerinden birisi olarak kabul edilmektedir. İnsidans yukarıda da belirtildiği gibi yaşla beraber artar. Yaştan bağımsız olarak aile hikayesi de risk faktörleri arasında önemli bir yer tutar. Tüm over kanserlerinin %10'u herediterdir (10,11). Over kanseri ile ilgili sendromların çoğu otozomal dominant kalıtıma sahip ancak penetransı değişken heterojen bir gruptur. Jinekolojik onkoloji pratiğinde üç kalıtsal sendrom olarak karşımıza çıkar.

2.1.1. Meme – Over Kanseri Sendromu

Vakaların büyük kısmı *breast cancer* (BRCA) 1 geni, daha küçük bir kısmı ise BRCA 2 geni ile ilişkilidir. BRCA 1 ve BRCA 2 genleri sırasıyla 17q ve 13q kromozomlarında yerleşmiş olup, bu gen ürünlerinin DNA tamiri bozulmuştur. BRCA 1 mutasyonu bulunan kadınlarda yaşam boyu over kanseri riski % 16-44 ve meme kanseri riski % 56-87 arasında değişir (12,13). BRCA 2 gen mutasyonu bulunan kadınlarda meme kanseri riski, BRCA 1 mutasyonu olanlar kadar, over kanseri riski yaklaşık % 10'dur (12,13).

2.1.2. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu

Lynch II sendromu olarak da bilinen bu sendromda, etkilenmiş ailelerde sıklıkla çıkan kolonda görülen kanserin yanında endometrium, over veya genitoüriner kanserleri eşlik eder.

2.1.3.Site Spesifik Over Kanseri

Önceleri genetik riski olan iki sendrom site spesifik over kanseri ve kalıtsal meme-over kanseri şeklinde sınıflandırılırken, şu anda bilinen mutasyonların değişik derecedeki penetransları şeklinde açıklanmaktadır (12,14,15). Birinci ve ikinci derecedeki akrabalarında over kanseri hikayesi olanlar, popülasyona göre daha fazla risk altındadır.

Erken menarş, geç menopoz, infertilite, nulliparite önemli risk faktörleridir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 azalttığı tahmin edilmektedir (4). Ayrıca ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ajanların, ovulasyonu artırarak over kanseri gelişimine yolaçacağı yönünde görüşler olmakla beraber kesin ispatlanmamıştır. Oral kontraseptiflerin ise over kanseri gelişimini %30-60 oranında azalttığı, 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanımının süresi ile risk azalması arasında yakın bir ilişki olduğu ve yaklaşık %50 over kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (16).

Laktasyon, gebelik ve oral kontraseptiflerin over kanseri riskini azaltması, ovulasyonun over yüzeyinde zedelenme ve tamire neden olduğu ve defektif onarımın karsinogeneze sebep olması görüşü ile açıklanmıştır. Ayrıca tüp ligasyonu ve histerektominin over kanseri riskini azaltması ise de vaginal yolla gelen karsinojenlerin overe ulaşmasının engellenmesi ile olduğu düşünülmüştür.

2.2. Patolojik Sınıflandırma

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

2.2.1. Çöломik Epitelden Kaynaklananlar

Seröz karsinom

Musinöz karsinom

Endometrioid karsinom

Berrak hücreli karsinom

Transisyonel karsinom

İndifferansiye karsinom

Karsinosarkom ve mikst mezodermal tümör

2.2.2. Germ Hücrelerinden Kaynaklananlar

Teratom

Matür kistik teratomdan köken alan malign neoplaziler

İmmatür teratom

Disgerminom

Embriyonel karsinom

Endodermal sinüs tümörü

Koryokarsinom

2.2.3. Özelleşmiş Gonadal Stromadan Kaynaklananlar

Granüloza hücreli karsinom

Sertoli-Leydig hücreli karsinom

Jinandroblastom

Lipid hücreli tümörler

2.2.4. Non Spesifik Mezenkimden Kaynaklanan Tümörler

Sarkomlar

Lenfomalar

2.2.5. Metastatik Tümörler

Malign over tümörlerinin % 80-90'ını epitelial over tümörleri oluşturur. Bunların yaklaşık yarısı da seröz tümörlerdir. Diğer epitelial over tümörleri de azalan sıklık sırasına göre endometrioid karsinom (%10-20), müsinöz karsinom (%7-15), indiferansiye karsinom (%5-15) ve berrak hücreli karsinomdur (%5-10) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Epitelial over tümörlerinde histopatolojik dağılım.

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

2.3. Yayılım Yolları

Over kanserleri başlıca transçöломik, lenfatik ve hematojen yolla yayılırlar. En sık görülen yayılım yolu, kapsül invazyonu sonrası kopan tümör hücrelerinin peritoneal yüzeylerde implantasyonu şeklindedir. Tümöral hücreler peritoneal sıvının dolaşımıyla beraber yayılırlar. İmplantasyon metastazları en sık cul-de-sac ve infundibulopelvik ligament peritonlarına, parakolik mesafelere, diafragma alt yüzeyleri, karaciğer üzeri ve omentuma olur. Sıklıkla bu metastazlara muhtemelen artmış sıvı ekstravazasyonu ve belki de lenfatiklerde tıkanmaya sekonder azalmış rezorpsiyona bağlı asit de eşlik eder (17).

Lenfatik yayılım sıklıkla ileri evrelerde görülür. Lenfatik invazyon yoluyla tüpler, uterus, ligamentum latum ve retroperitoneal pelvik ve paraaortik lenf nodları tutulabilir. Diafragmatik lenfatikler yoluyla da supraklavikular, aksiller lenf nodlarına metastazlar izlenebilir (17,18). Hematojen yolla metastaz, daha nadir olarak özellikle akciğer ve karaciğere izlenir (17). Tanı konduğunda diafragma üstünde hastalığı bulunanların büyük bir çoğunluğunda sağ plevral effüzyon mevcuttur (19,20).

2.4. Tanı, Semptom ve Bulgular

Over kanserli kadınların büyük çoğunluğunda uzunca bir süre semptom görülmeyebilir. Gelişen semptomlar da çoğu zaman spesifik değildir. Bu nedenle de yakalandıklarında sıklıkla ileri evrelerdedirler (5) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Malign epitelial over tümörlerinde tanıda evre.

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

Hastalığın ileri evrelerinde, hastalar çoğu kez asit, omentum ve barsak metastazlarına bağlı abdominal distansiyon, karında şişme, konstipasyon, bulantı, kusma, anoreksi veya erken tokluk hissedebilirler. Ayrıca premenopozal dönemde

düzensiz vaginal kanama, pelvisteki kitlenin mesaneye ve rektuma basısı sonucu sık idrara çıkma ve konstipasyon şikayetleri görülebilir. Tanı anındaki başlıca semptomlar Tablo 2.3'te özetlenmiştir. Tümörün torsiyon, enfeksiyon ve rüptürüne bağlı akut karın semptomları da gelişebilir (5).

Tablo 2.3. Malign over tümörlerinde semptomlar.

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

En önemli bulgu fizik muayene bulgusu pelvik kitlenin saptanmasıdır. Solid, düzensiz sınırlı, fikse kitle ve sıklıkla buna eşlik eden asit over kanserini akla getirmelidir. Ayrıca diğer organ muayeneleri özellikle de karın muayenesi, lenf nodlarının değerlendirilmesi ile meme muayenesi önem taşır.

Rutin pelvik muayene ile az sayıdaki asemptomatik olguda, over kanserinden şüphelenilse de, tanı için önemli bir yoldur. Bulgular, kitlenin varlığı, *cul-de-sac*'da nodularite ve rektovaginal septumun tutulumudur. Pelvik muayenede solid, bilateral, fikse, düzensiz sınırlı ve büyük kitleler maligniteyi düşündürür.

Ultrasonografi pelvik muayeneye ilave olarak tanıyı desteklemeye fayda sağlar. Benign ve malign kitlelerin ayırımında; kitlenin büyüklüğü, kıvamı, yüzey yapısı, septa papiller yapıların değerlendirilmesinde yararlıdır. Ultrasonografi ile kombine edilen renkli doppler, tespit edilen kitlelerdeki akım değişikliklerine bakarak malignite potansiyelini tahmin etmekte faydalıdır. Komputorize tomografi, ultrasonografinin belirteçlerine ek olarak, retroperitonun değerlendirilmesinde, patolojik lenf nodu varlığı ve solid organ metastazları hakkında bilgi verir. Akciğer grafileri preoperatif değerlendirmenin yanısıra, plevral effüzyon ve sessiz metastazların gösterilmesinde faydalı olabilir.

Alfa fetoprotein (AFP), beta humankoryonik gonadotropin (β hCG), laktat dehidrogenaz (LDH) germ hücreli over tümörlerinin teşhis ve takibinde kullanılan tümör belirteçleri iken, *cancer antigen 125* (CA125) epitelial over kanserlerinin tümör belirteçidir. Glikoprotein yapısında olan bu molekül, epitelial kanserlerin yanı sıra birçok benign olayda da yükselebilir (21). CA125, efektif bir tarama metodu olmamasına rağmen tanı ve tedavinin monitorizasyonunda önemlidir. CA125 ve transvaginal ultrasonografi ile tarama yapmanın, over kanserinde mortalite ve morbiditeyi düşürmediği bildirilmiştir (22). Yüksek riskli kadınlarda ise, fertilitate tamamlanana kadar yıllık pelvik muayene, transvaginal ultrasonografi ve CA125 taraması önermektedir (22).

2.5. Evreleme

Over kanserinde cerrahi evreleme yapılır.

2.5.1. *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*

Primer Over Kanseri Evrelemesi

Evre I: Overlerde sınırlı büyüme

Ia: Büyüme tek bir overde sınırlı, malign hücre içeren asit yok. Dış yüzeyde tümör yok, kapsül intakt.

Ib: Büyüme her iki overde sınırlı, malign hücre içeren asit yok. Dış yüzeyde tümör yok, kapsül intakt.

Ic: Ia veya Ib'deki tümör ile beraber veya her iki over yüzeyinde tümör; veya kapsül rüptüre; malign hücre içeren asit; pozitif peritoneal yıkama

Evre II: Pelvik yayımlı bir veya iki overi içeren tümöral büyüme

IIa: Uterus ve/veya tubalara yayılım ve/veya metastaz

IIb: Diğer pelvik dokulara büyüme

IIc: IIa veya IIb tümör ile beraber iki over yüzeyinde tümör; veya rüptüre kapsül; veya malign hücre içeren asit veya pozitif peritoneal yıkama

Evre III: Bir veya iki overi içeren tümör ile birlikte pelvis dışına peritoneal yayılım ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal düğümler. Yüzeysel karaciğer, ince barsak veya omentuma histolojik olarak kanıtlanmış malign yayılım mevcut.

IIIa: Tümör büyük oranda gerçek pelviste sınırlı ve lenf nodu yok ancak histolojik olarak kanıtlanmış abdominoperitoneal yüzeylere yayılım mevcut.

IIIb: Tek veya her iki over ile birlikte 2 cm'yi geçmeyen peritoneal yüzeylere histolojik olarak kesinleşmiş yayılım bulunan tümör yok.

IIIc: İki cm'den büyük abdominal yayılım ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodları.

Evre IV: Uzak metastaz (Malign hücre içeren plevral effüzyon veya parankimal karaciğer metastazı evre IV olarak kabul edilir.)

Evrelendirme laparotomisi, evrenin prognoz üzerine etkisi nedeniyle büyük önem taşır (6). Evrelere göre ortalama yaşam süresi Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Malign over tümörlerinde 5 yıllık yaşam.

Evre I	% 70-90
Evre II	% 40-60
Evre III	% 10-17
Evre IV	% 4-6
Toplam	% 30-40

Evrelendirme laparotomisinde vertikal insizyon kanserli dokunun rahat çıkarılması ve geniş bir görüşe izin vererek, rahat cerrahi yapılmasını sağladığı için tercih edilir. Varsa asit sıvısından örnek alınmalı, asit yoksa diafragma altı, parakolik ve pelvik bölgeden yıkama yapılarak sitolojik inceleme için örnek alınır. Omentum normal görünmesine karşın mikroskopik metastazlar gözönüne alınarak total omentektomi yapılır. Fertilitenin korunması istenen, erken evre vakalarda, normal görünümdeki over de biyopsi almak şartıyla bırakılabilir de, genel yaklaşım çıkarılabilen tümör dokusu ile beraber her iki over ve uterusun çıkarılmasıdır. Evreleme sırasında tüm şüpheli peritoneal yüzeylerden ve adezyonlardan biyopsi alınmalı ve tüm vakalarda retroperitoneal lenf nodları diseke edilmelidir (23).

2.6. Tedavi

Primer cerrahi sonrası, patolojik inceleme sonucunda tümörün evresi, histolojik tipi ve grade'i belirlenir ve tedavi bunların ışığında planlanır. Primer cerrahide tedavi açısından önemli bir nokta rezidü tümör kitkesinin 2 cm'in altına indirilmesidir (24-26). Rezidü tümör volümü ile sağkalım arasında anlamlı ilişki

mevcuttur (7). Primer cerrahi tedaviyi kapsayan evrelendirme işlemi ve histopatolojik inceleme tamamlandıktan sonra sıklıkla gerekli olan adjuvan tedavi uygulamasına geçilir. Evrelere göre önerilen tedavi seçenekleri Tablo 2.5'te açıklanmıştır.

Tablo 2.5. Evrelere göre önerilen tedavi seçenekleri.

Evre	Önerilen tedavi
Evre Ia, Ib Grade 1,2 (Düşük Riskli):	İzlem
Evre Ia, Ib Grade 3 (Yüksek Riskli)	6 doz Paklitaksel + Carboplatin
Evre Ic, Grade 1,2,3 (Yüksek Riskli)	6 doz Paklitaksel + Carboplatin
Evre II, III, IV	6 doz Paklitaksel + Carboplatin

2.6.1. Evre Ia - Ib Grade 1 ve 2

Evreleme laparotomisi sırasında overi aşmamış tümör saptanırsa abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yeterlidir. Fertilitenin korunması gerektiği evre Ia grade 1 tümörlerde diğer over ve uterus bırakılabilir. Bu konservatif yaklaşım epitelial, borderline, germ hücreli ve stromal over kanserlerinde uygulanabilir. Bu hastalar pelvik muayene, ultrasonografi ve CA125 düzeyleri ile takip edilmeli fertilitenin tamamlanmasından sonra over ve uterus çıkartılmalıdır.

2.6.2. Evre Ia – Ib Grade 3 ve Evre Ic

Evreleme laparotomisinin ardından hastalar, 3-6 doz cisplatin içeren kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmelidir.

2.6.3. Evre II-III-IV

İlk olarak eksploratris laparotomi yapılarak çıkarılabildiği kadar tümör dokusu çıkarılmalıdır. Griffiths ve ark (26) tüm metastatik nodüllerin maksimal çapının 1,5 cm veya altına indirilmesini önermiş ve bu hastalarda sağkalımın uzadığını ileri sürmüştür. Sistemik kemoterapi ileri evre over kanserlerinde standart tedavidir. Tedavinin temelini *platinum*'lu kombinasyon kemoterapileri oluşturur (27,28). Bu protokollerde önceleri sıklıkla verilen adriamisinini değeri sorgulanmış

ve mutlak gerekli olmayabileceği sonucuna varılmıştır (29). İleri evre over kanserlerinde uygulanagelen kemoterapi rejimlerine Tablo 2.6’da değinilmiştir.

Tablo 2.6. İleri evre over kanserlerinde kemoterapi rejimleri.

Rejim	Uygulama aralığı
Cisplatin - Cyclophosphamide	3 haftada bir
Carboplatin - Cyclophosphamide	4 haftada bir
Cisplatin -Adriamycin -Cyclophosphamide	3-4 haftada bir
Hexamethylmelamine - Cyclophosphamide - Adriamycin - Cisplatin	3-4 haftada bir
Cisplatin - Taxol	3-4 haftada bir
Carboplatin - Taxol	3-4 haftada bir

Cisplatin içeren kombine kemoterapilerin, cisplatin içermeyenlerle karşılaştırıldığı meta analizde, cisplatin içeren grupta 2-5 yıl arasında sağkalım avantajı ancak bunun 8 yılda kaybolduğu tespit edilmiştir (30,31).

İleri evre over kanseri tedavisinde major kazanım, tedavi protokollerine paclitakselin ilave edilmesinden sonra elde edilmeye başlanmıştır (32,33). Altı doz cisplatin ve paklitaksel kombinasyonunun, cisplatin ve cyclophosphamide kombinasyonuna olan üstünlüğü bildirilmiştir (32). İkinci jenerasyon platinium analogu karboplatin, daha az toksik etkisi nedeniyle geliştirilmiştir. Karboplatin daha az gastrointestinal yan etkilere (bulantı-kusma) ve daha az nefro, nöro ve ototoksositeye sahiptir ancak daha fazla oranda myelosupresyon yapmaktadır. Paklitaksel – karboplatin ve paklitaksel – cisplatinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalarda etkinlik ve sağkalım süreleri benzer bulunmuş, karboplatin içeren gruptaki toksisitenin daha kabul edilebilir olduğu gözlenmiştir (33,34). Bugün için ileri evre over kanserlerinde tercih edilen kemoterapi paklitaksel ve karboplatin kombinasyonudur.

2.7. *Second Look Laparotomi (SLL) ve Takip*

Rekürren abdominal tümöral kitlelerin muayene, ultrasonografi, hatta komputarize tomografi gibi tekniklerle dahi farkedilmeden önemli boyutlara

ulaşabileceği bilinmektedir. Müllerial epitelial dokularla ilişkili olan, yüzey glikoproteini CA125, epitelial over kanserlerinin % 80'inde yüksektir. Primer cerrahi ve kemoterapiden sonra sıklıkla normal değerlere iner. CA125 değerleri second look laparotomi bulguları ile kolere olmayabilir. Yüksek değerler tümörün predikte edilmesinde anlamlı iken, düşük değerler tümörün olmadığını göstermez (35,36). CA125 değerleri, tedavinin başında yüksek olan hasta grubunda, takip süresinceki CA125 değerleri anlamlı olabilir.

Kullanılan hiçbir yöntemin küçük hacimli tümörleri göstermekte yeterince duyarlı olmaması nedeniyle, değerlendirmede en önemli silah direk gözlem ve biyopsidir (37,38). SLL, optimal cerrahi evrelendirmeyi takiben, kemoterapi protokolu tamamlandıktan sonra, muayane ve laboratuvar yöntemleri ile tümör saptanmayan olguların değerlendirilmesi için kullanılır.

SLL'de, ilk evrelendirme laparotomisindeki gibi tüm intraabdominal organların tam olarak inspeksiyonuna imkan sağlayacak vertikal insizyon tercih edilir. Başlangıçta peritoneal yıkama örneği alınır ve tüm intraabdominal organlar palpe edilir. Tüm şüpheli alanlar, pelvisteki güdükler ve adezyonlardan biyopsi alınmalıdır. Retroperitoneal lenf nodları ilk operasyondakine benzer şekilde, gereğinde biyopsi ile değerlendirilmelidir.

Makroskopik tümörü olmayan % 30 hastada, mikroskopik tümöre rastlanabilir (39). Bu nedenle, yalancı negatiflik olasılığını minimize etmek için çok sayıda örnekleme yapmak gerekmektedir. Ayrıca makroskopik tümörü olan vakalarda tümöral kitleyi çıkarmak kurtarma tedavilerini kolaylaştırır (40,41). Laparotomide tümörü olmayan olgular, mikroskopik veya makroskopik tümörü olan olgulara göre daha uzun sağkalıma sahiptirler. Öte yandan negatif SLL, kür ile aynı anlama gelmemektedir (42,43). SLL'si negatif olgularda 5 yıl içinde rekürrens oranı % 30-50 arasında değişmektedir. SLL'nin sonuçlarını etkileyen faktörler inisial evre, tümörün grade'i, rezidü tümör büyüklüğü ve kemoterapi tipi olarak sıralanabilir. Evre I ve II'de negatif SLL oranı sırasıyla % 85-95 ve % 60-80 iken evre III ve IV'de bu oran %30-45 arasındadır (44,45). Bir çalışmada grade I tümörlerde negatif SLL oranı % 60-70, grade II'de %40-50, grade III tümörlerde ise % 20 olarak tespit edilmiştir (46). Kemoterapi öncesi tümör çapı küçük olanlarda negatif SLL

oranı daha yüksektir (47). Platin içeren kemoterapi protokollerinde, içermeyenlere göre daha yüksek oranda negatif SLL'ye rastlanır (31).

2.7.1. Kurtarma Tedavisi

Primer tedavi sonrası persiste eden veya tekrarlayan pelvik ve abdominal tümörlü vakalar cerrahi eksizyona adaydır. Sekonder sitoredüksiyonda amaç mümkün olduğunca rezidü tümörü çıkartmak ve maksimum metastatik tümör büyüklüğünü 5 mm.'nin altına indirmektir.

2.7.2. *Second Line* Kemoterapi

SLL'de hastalığın persiste ettiği görülür veya primer tedavi sırasında klinik olarak progresif hastalık saptanırsa alternatif bir tedaviye geçilir. İkinci seçenek kemoterapide kullanılan ilaçların cevap oranı % 10-30 arasında değişmektedir. İkinci seçenek tedavide seçim kriterleri Tablo 2.7'de özetlenmiştir.

Nüks over kanselerinde kullanılan başlıca ajanlar platin, paklitaksel, haftalık paklitaksel, topoteken, gemstabin, oral etaposit, lipozomal doksorubisin şeklinde sıralanabilir. Nüks over kanserli hastalarda progesterin, tamoksifen gibi hormonal tedaviler de kullanılmakta ve bu tedavilere yanıt oranı % 8-17 arasında değişmektedir.

Tablo2.7. İkinci seçenek tedavide seçim kriterleri.

Kriterler
Tedavisiz geçen süre
Platinsiz süre
Daha önceki tedavi toksisiteleri
Yaşam kalitesi
Uygulama kolaylığı
Hastanın tercihi, uyumu ve performansı
Karaciğer, böbrek ve kemik iliği fonksiyonları
Maliyet

Tedaviye yanıtın takibi klinik, radyolojik ve CA125 takipleriyle yapılır. Yanıt değerlendirilmesi her iki veya üç siklus kemoterapi uygulamasından sonra

yapılmalıdır. Kaç değişik kemoterapi rejimi uygulanması ve tedaviye ne kadar devam edilmesi konusunda bir fikir birliği yoktur.

Sonuç olarak, nüks over kanserinde kemoterapi uygulamaları için standart bir yaklaşım önerilmez. Hasta ve tümörün özelliğine göre tedavi seçimi yapılır. Bu seçimde en önemli kriter platin duyarlılığıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Ocak 1990 tarihinden Aralık 2004'e kadar geçen süre içinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde tanısı konularak, tedavileri planlanan malign over tümörlü 289 vakadan dosya ve prognoz bilgilerine ulaşılabilen 149 vaka dahil edildi ve araştırma için Üniversite Etik Kurulu'ndan 28/09/2006 tarih ve 07 sıra numarası ile izin alındı.

Hastalara ait bilgiler, hasta dosyaları ve ameliyat defterinden edinilip, retrospektif olarak değerlendirildi. Bu incelemelerde hasta yaşı, paritesi, şikayetleri kayıt edildi. Ayrıca hastaların hematolojik parametrelerinden hemoglobin ve trombosit değerleri ile CA125 kayıt edildi. Hastalara preoperatif değerlendirmenin ardından evrelendirme laparotomisi yapıldı. Vertikal orta hat insizyonunun tercih edildiği ilk girişimde asit sıvısından örnek alındı. Asit olmayan vakalarda ise yıkama yapılarak elde edilen sıvıdan sitolojik inceleme için örnek alındı. Diafragma alt yüzleri, karaciğer yüzeyi, ince ve kalın barsak tüm intraabdominal organlar palpe edilerek şüpheli alanlardan biyopsi alındı. Her iki over, tüpler, uterus ve omentum çıkarılabilen tümör dokusu ile beraber çıkarıldı. Retroperitoneal pelvik ve paraaortik lenf nodları disseke edildi. Yaygın tümörü olan vakalarda rezidü tümör volümünü küçültmek amacıyla, mümkün olduğunca fazla tümör dokusu eksize edilmeye çalışıldı. Operasyon sonrası spesmenler üniversitemiz Patoloji Anabilimdalı'nca değerlendirildi. Patoloji raporları FIGO evrelendirilmesine göre değerlendirildi. Postoperatif patolojik tanıları primer over kanseri gelen vakalar çalışmaya dahil edildi. Dosya kayıtlarından operasyon sonrası geride kalan maksimum tümör çapı ile hastanın evresi ve sağkalımı değerlendirildi. Takipli olgularımızdan, SLL yapılan vakalar operasyon notlarıyla tekrar değerlendirildi. SLL'de hastalar, vertikal insizyonla açılarak sitolojik inceleme alındıktan sonra, tüm periton ve organların sistemik şekilde inspeksiyon ve palpasyonu yapıldı. Makroskopik tümör yokluğunda, mikroskopik hastalığı araştırmak amacıyla multipl biyopsiler alındı. Dosya kayıtlarından hastanın kontrole geldiği en son tarih tespit ve eksitus tarihleri tespit edildi. Dosya kayıtlarında eksitus tarihi bulunmayan hastaların yakınlarına telefon ile ulaşılarak hastaların eksitus olduğu tarih saptandı ve elde edilen tüm veriler SPSS 11.0 kullanılarak bilgisayara kayıt edildi.

İstatistiksel hesaplama ve karşılaştırmalarda *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows 13.0 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu shapiro-wilk testi ile test edildi. İstatistiklerde *Pearson exact* ki-kare, *Pearson* ki-kare, *Continuity correction* ki-kare ve *Fisher exact* ki-kare testleri kullanıldı. Parametrik testlerden bağımsız örneklerde t testi, parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis testi ve Man Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca parametrik olmayan Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Yaşam sürelerinin analizinde *Kaplan-Meier* testi kullanılırken, bu eğrilerin karşılaştırılmasında *Log Rank* testi kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda takip edilmiş ve histopatolojik olarak over kanseri tanısı konmuş hastalardan 149'u çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tanı yaşı 19-80 arasında olup ortalama tanı yaşı 52.8 ± 13 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların yaşlara göre dağılımı incelendiğinde 51-60 yaş arası grup 52 hasta ile (%34.9) ile birinci sırada yer almaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Yaşlarına göre hasta dağılımı.

Yaş	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
≤ 20	2	1.3
21-30	9	6.0
31-40	14	9.4
41-50	26	17.4
51-60	52	34.9
61-70	38	25.5
71-80	8	5.4
Toplam	149	100

Hastaların pariteleri değerlendirildiğinde hiç doğum yapmamış 21 hasta (%14.1), 1-3 arası doğum yapmış 60 hasta (%40.3), 4 ve üzerinde doğum yapmış 68 hasta (%45.6) saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Paritelerine göre hasta dağılımı.

Parite	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
0	21	14.1
1-3 arası	60	40.3
≥4	68	45.6
Toplam	149	100

İlk başvuru şikayetlerine göre hastalar değerlendirildiğinde 88 olguda karın şişliği (%59.1), 31 olguda karın ağrısı (%20.8), 14 olguda vaginal kanama (%9.4), 13 olguda kasık ağrısı (%8.7) saptanırken, 3 olgu (%2.0) asemptomatik olup yapılan rutin jinekolojik muayenede adneksial kitle tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3.Şikayetlerine göre hasta dağılımı.

Şikayet	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Karın şişliği	88	59.1
Karın ağrısı	31	20.8
Vaginal kanama	14	9.4
Kasık ağrısı	13	8.7
Kontrolde saptanan	3	2.0
Toplam	149	100

Hastalara yapılan operasyonlar incelendiğinde 71 hastaya (%47.6) total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme, 31 hastaya (%20.8) total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, 14 (%9.39) hastaya total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, appendektomi, 21 hastaya (%14) tümöral kitle çıkartılması ve biyopsi alınması, 12 (%8.05) hastaya ise unilateral salpingooferektomi uygulanmıştır.

Bu olguların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda epitelial kökenli kanserleri 138 vaka ile (%92.6) birinci sırada yer almıştır. Seks kord stromal malign over tümörlerine 7 olguda (%4.6), germ hücreli over tümörlerine ise 4 olguda (%2.68) rastlanmıştır. Malign epitelial over tümörlerinin histopatolojik tiplerine göre dağılımı incelendiğinde 80 olgu ile en sık seröz tipe rastlanırken (%53.6), diğer tiplerden endometrioid 25 (%16.7), müsinöz ve berrak hücreli 16'şar (%10.7'şer) ve transisyonel hücreli epitelial over kanserine ise 1 (%0.6) olguda rastlanmıştır. Germ hücreli tümörlerden immatür teratom 3 (%2.0) olguda gözlenirken, endodermal sinüs tümörüne 1 (%0.6) hastada, seks kord stromal tümörlerden granüloza hücreli tümöre ise 7 (%4.6) hastada rastlanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4.Histopatolojilerine göre hasta dağılımı.

Histopatoloji	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Seröz	80	53.6
Endometrioid	25	16.7
Müsinöz	16	10.7
Berrak hücreli	16	10.7
Transisyonel hücreli	1	0.6
Endodermal sinüs tümörü	1	0.6
İmmatür teratom	3	2.0
Granüloza hücreli	7	4.6
Toplam	149	100

Evrelendirme cerrahisi sonrası olgular değerlendirildiğinde 24 hasta (%16.1) evre I, 11 hasta (%7.4) evre II, 87 hasta (58.4) evre III ve 27 hasta (%18.1) evre IV olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5.Evrelerine göre hasta dağılımı.

Evre	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
I	24	16.1
II	11	7.4
III	87	58.4
IV	27	18.1
Toplam	149	100

Hastaların operasyon sonrası ameliyat notlarından edinilen bilgiye göre geride kalan maksimum rezidü tümör çapları maksimum 1 cm olan 70 (%47), 1 cm ve üzerine olan 57 hasta (%38.3) saptanmış, 22 hastada ise (%14.8) rezidü tümör kalmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre hasta dağılımı.

Maksimum rezidü tümör (cm)	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
0	22	14.8
<1	70	47.0
≥1	57	38.3

Hasta yaşları 65 yaş sınır kabul edilerek bu yaştan küçük veya büyük olmasına göre değerlendirildiğinde de evre-yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Yaş gruplarının evrelere göre karşılaştırılması.

Evre	Hasta yaşı		p
	<65	≥65	
I	22	4	>0.05
II	7	4	
III	76	11	
IV	20	5	
Toplam	125	24	

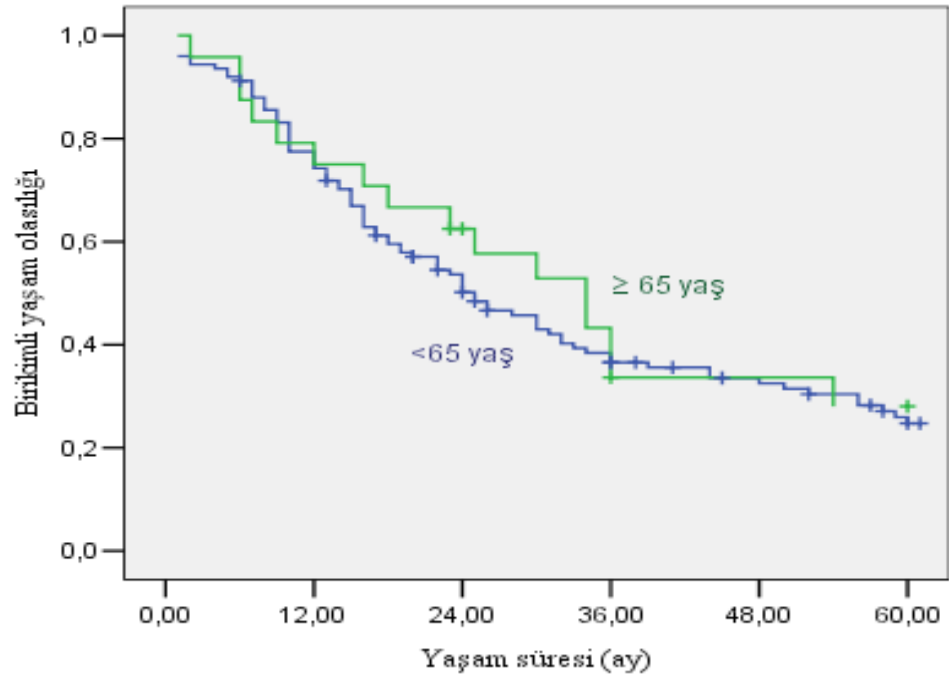
Hastaların evrelerine göre yaş ortalamaları, evre I için 51.4 ± 12.7 yıl, evre II için 56.4 ± 13.5 yıl, evre III için 53.8 ± 12.1 yıl ve evre IV için 49.4 ± 15.5 yıl olup istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). Tüm hastalar için ise yaş ortalaması 52.8 ± 13.0 olarak bulunmuştur (Tablo 4.8). Yine hastalar 65 yaş altı ve üstü şeklinde sınıflandırılarak, yaşın sağkalıma etkisi araştırıldığından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.9-Şekil 4.1).

Tablo 4.8. Yaş ortalamalarının evrelere göre karşılaştırılması.

Evre	Hasta sayısı (n)	Ortalama yaş	Standart sapma	p
I	24	51.4	12.7	>0.05
II	11	56.1	13.5	
III	87	53.8	12.1	
IV	27	49.4	15.5	
Toplam	149	52.8	13.0	

Tablo 4.9. Yaş gruplarına göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

Yaş	Ortalama yaşam süresi (ay)	Standart hata	p
< 65	41.2	4.2	>0.05
≥ 65	48.0	10.7	



Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre yaşam süreleri.

Hastaların doğum sayısına göre, evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Paritelere göre evrelerin karşılaştırılması.

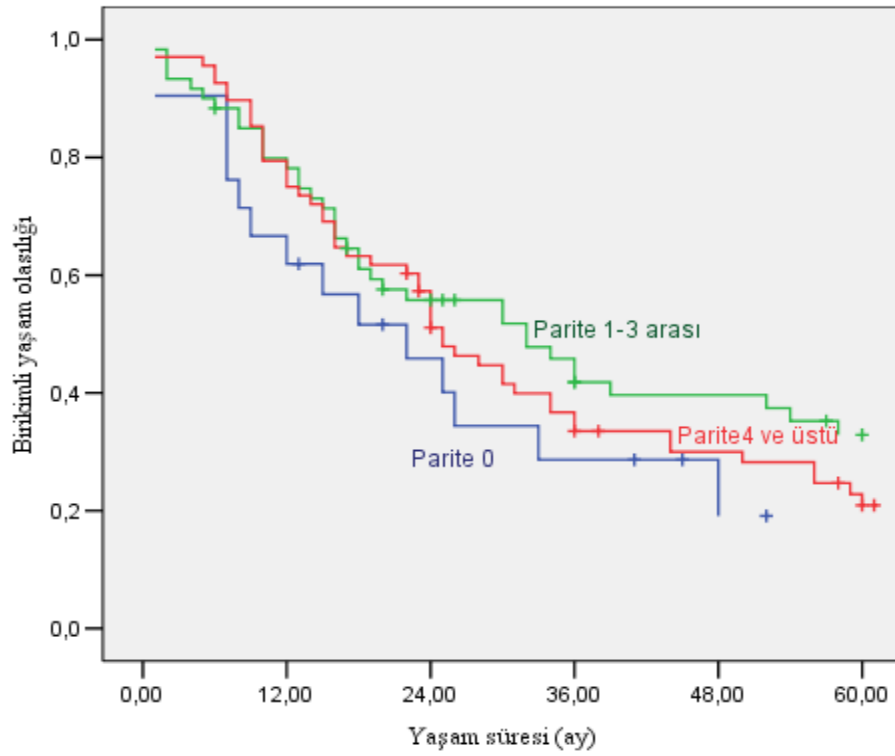
Parite	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	p
0	5	0	12	4	>0.05
1-3 arası	14	5	29	12	
≥ 4	7	6	46	9	

Hastaların doğum sayılarına göre yaşam süreleri değerlendirildiğinde ortalama yaşam süresi hiç doğum yapmamış olgularda 46.9 ay bulunurken, 1 ila 3 doğum yapmış olgularda 45.3 ay, 4 ve üzerine doğum yapanlarda ise 39.0 ay olarak tespit edilmiş ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.11-Şekil 4.2).

Tablo 4.11. Paritelere göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

Parite	Ortalama yaşam süresi (ay)	Standart hata	p
0	46.9	15.1	>0.05
1-3 arası	45.3	5.8	
4 ve üzeri	39.0	5.3	

Hastaların şikayetleri göz önüne alınarak, evre dağılımı yapıp istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.12).



Şekil 4.2. Paritelere göre yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

Tablo 4.12.Şikayetlere göre evrelerin karşılaştırılması.

Şikayet	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	p
Karın şişliği	15	5	52	16	>0.05
Karın ağrısı	4	1	21	5	
Kasık ağrısı	3	2	8	0	
Vaginal kanama	2	3	4	5	
Kontrolde saptanan	0	0	2	1	

Hastalar 65 yaşın altında ve üzerinde olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra rezidü tümör çaplarına göre karşılaştırıldığında her iki yaş grubunda da rezidü

tümör çapı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre yaş gruplarının karşılaştırılması.

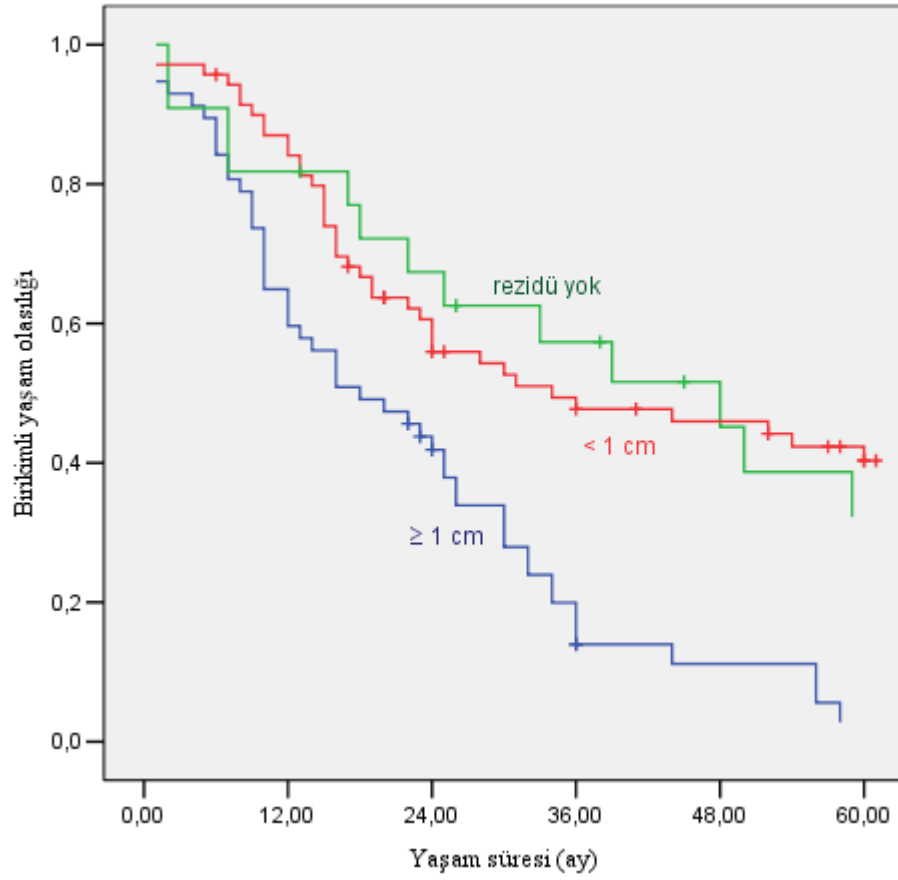
Maksimum rezidü tümör çapı (cm)	Yaş		p
	< 65	≥ 65	
0	19	3	>0.05
<1	61	9	
≥1	45	12	
Toplam	125	24	

Operasyon sonrası geride kalan maksimum tümör çaplarına göre hastaların sağkalımı değerlendirildiğinde hiç rezidü tümörü kalmayan grupta ortalama yaşam süresi 43.5 ay bulunurken, 1 cm'nin altı ve 1 cm'nin üstünde tümör kalan gruplarda ise ortalama yaşam süresi sırasıyla 54.8 ve 22.7 ay olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.14-Şekil 4.3).

Tablo 4.14. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

Maksimum rezidü tümör (cm)	Ortalama yaşam süresi (ay)	Standart hata	p
0	43.5	6.4	<0.001
<1	54.8	6.5	
≥1	22.7	2.3	

Hastaların evrelerine göre sağkalımları değerlendirildiğinde ortalama yaşam süreleri evre I, evre II, evre III ve evre IV'de sırasıyla 78.5 ay, 60.1 ay, 33.9 ay ve 16.1 ay olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.15).

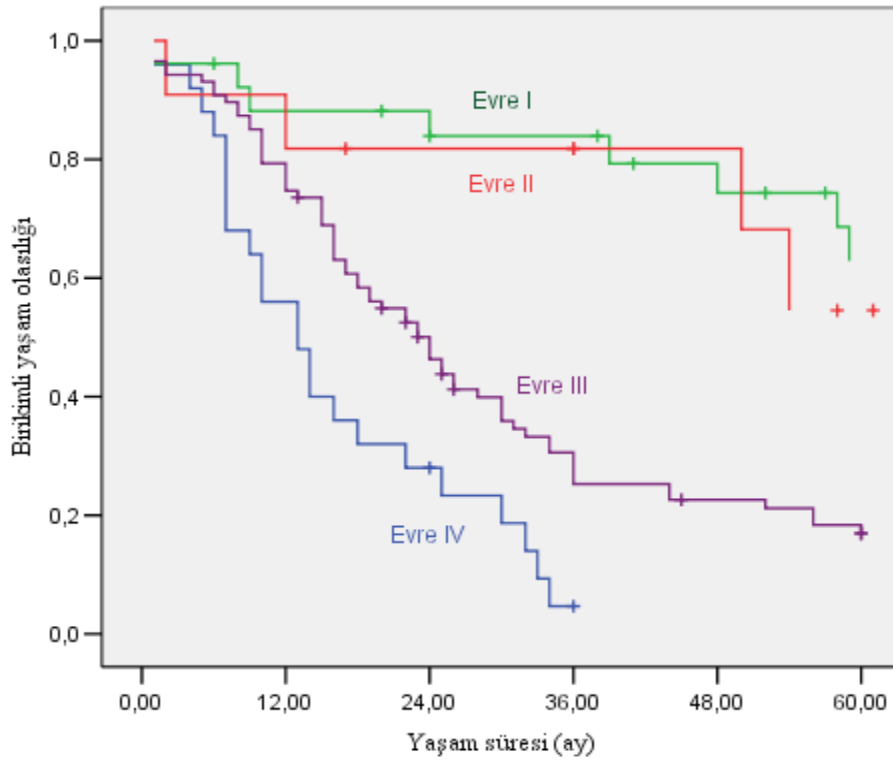


Şekil 4.3. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre yaşam süreleri.

Tablo 4.15. Evrelere göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

Evre	Ortalama yaşam süresi (ay)	Standart hata	p
I	78.5	10.8	<0.001
II	60.1	8.9	
III	33.9	4.2	
IV	16.1	2.1	

Hastaların evrelere göre yaşam sürelerinin dağılımı Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Evrelere göre yaşam süreleri.

Hastalar ilk ameliyat öncesi platelet değerleriyle değerlendirildi. Platelet değerlerinden 400000/l sınır kabul edilerek, üzeri trombositoz olarak yorumlandı. Hastaların operasyon sonrası kalan rezidü tümör çaplarına göre platelet değerleri karşılaştırıldığında trombositoz olan grup ile trombositoz olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre trombositozisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.

Maksimum rezidü tümör çapı (cm)	Trombosit (/ l)		p
	< 400000	≥ 400000	
0	16	6	>0.05
<1	50	20	
≥1	32	25	
Toplam	98	51	

Hastaların cerrahi evreleri ile trombosit sayıları karşılaştırıldığında trombositozis ile evre artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Evrelerine göre trombositozisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.

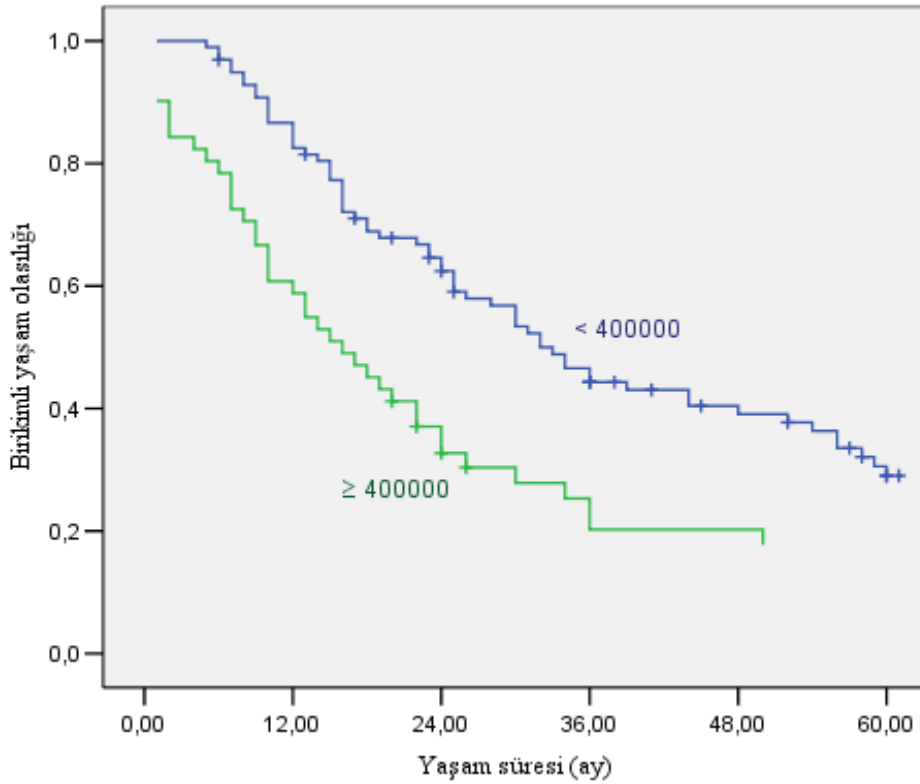
Evre	Trombosit (/ l)		p
	< 400000	≥ 400000	
I	18	8	<0.05
II	9	2	
III	59	28	
IV	12	13	
Toplam	98	51	

Trombositozis olan ve olmayan olguların sağkalımları incelendiğinde ortalama yaşam süresi trombositozisi olan grupta 51.0 ay, trombositozisi olmayan grupta ise 27.8 ay bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.18-Şekil 4.5).

Tablo 4.18. Trombosit değerlerine göre yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

Trombosit (/ l)	Ortalama yaşam süresi (ay)	Standart hata	p
<400000	51.8	5.6	<0.001
≥400000	27.8	4.7	

Hastaların maksimum rezidü tümör çapları ile preoperatif hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında hemoglobin değeri <12g/dl olan grup ile 12g/dl ve üzerinde olan grupta geriye kalan tümör çapı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.19).



Şekil 4.5. Trombosit değerlerine göre yaşam süreleri.

Tablo 4.19. Anemik ve anemik olmayan hastaların maksimum rezidü tümör çaplarına göre karşılaştırılması.

Maksimum rezidü tümör çapı (cm)	Hemoglobin (g/dl)		p
	< 12	≥ 12	
0	12	10	>0.05
<1	41	29	
≥1	31	26	
Toplam	84	65	

Hastaların cerrahi evreleri ile preoperatif hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında anemi olan ve olmayan grup arasında cerrahi evre açısından istatistiki anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Evrelerine göre anemik ve anemik olmayan hastaların karşılaştırılması.

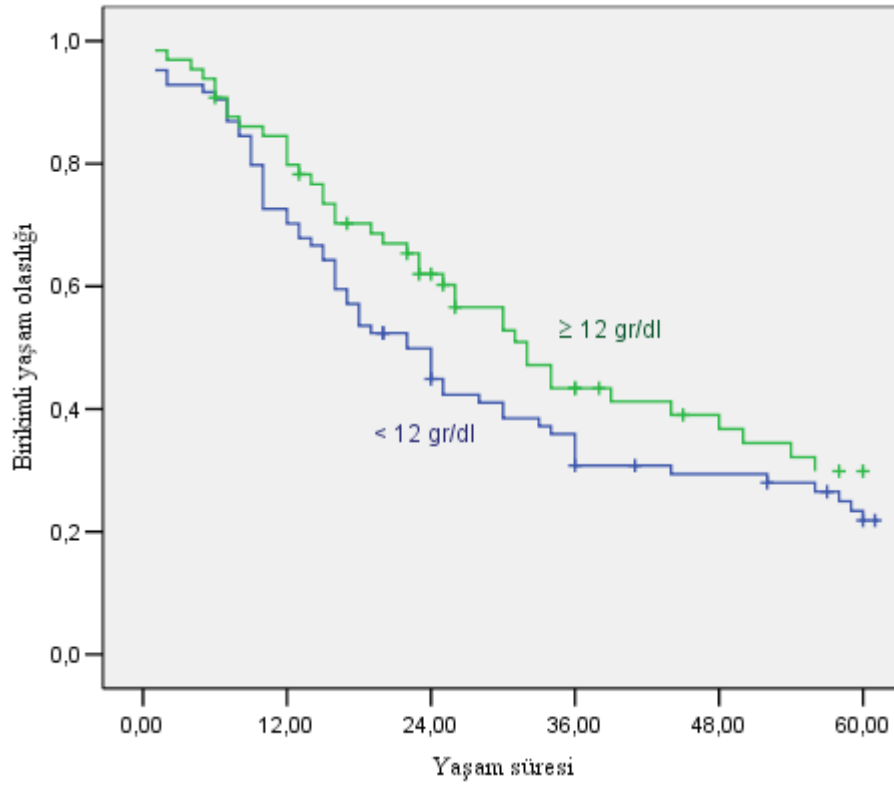
Evre	Hemoglobin (g/dl)		p
	< 12	≥ 12	
I	16	10	>0.05
II	4	7	
III	49	38	
IV	15	10	
Toplam	84	65	

Hastaların preoperatif hemoglobin değerlerine göre sağkalımları karşılaştırıldığında anemisi olan grupta ortalama yaşam süresi 38.3 ay, anemisi olmayan grupta ise 46.4 ay tespit edilmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.21-Şekil 4.6).

Tablo 4.21. Anemik olan ve olmayan hastaların ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

Hemoglobin (g/dl)	Ortalama yaşam süresi (ay)	Standart hata	p
<12	38.3	5.1	>0.05
≥12	46.4	5.8	

Olguların 48 tanesine (%32.2) *second-look laparotomi* uygulanmış olup, bunlardan 21'inde (%14.1) sonuç negatif gelmiş, 5'inde (%3.4) mikroskopik düzeyde tümör tespit edilmiş, 22'sinde (%14.8) ise makroskopik olarak tümör gözlenmiştir (Tablo 4.22).



Şekil 4.6. Anemik olan ve olmayan grubun yaşam süreleri.

Tablo 4.22. SLL sonuçları.

SLL	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Yapılmadı	101	67.8
Negatif	21	14.1
Mikroskopik pozitif	5	3.4
Makroskopik pozitif	22	14.8

SLL yapılan olgular içinde en sık epitelial tümörlerden seröz tip gözlenmiştir. SLL bulguları ve histopatoloji dağılımı Tablo 4.23’de gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Histopatolojilerine göre SLL sonuçları.

Histoloji	SLL			Toplam
	Negatif	Mikroskopik (+)	Makroskopik (+)	
Seröz	15	4	16	33
Endometrioid	1	0	2	3
Mikst tip	1	0	2	3
İmmatür teratom	1	0	2	3
Granüloza hücreli	2	0	0	2
Endodermal sinüs tümörü	0	1	0	1
Undiferansiyel tümör	1	0	0	1
Toplam	21	5	22	48

İlk operasyon sonrası hastaların rezidü tümör miktarı ile SLL sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Maksimum rezidü tümör çaplarına göre SLL sonuçlarının karşılaştırılması.

Maksimum rezidü tümör (cm)	SLL			p
	Yapılmadı	Negatif	Pozitif	
0	15	5	2	>0.05
<1	45	12	13	
≥1	41	4	12	
Toplam	101	21	27	

SLL bulgularının, hastalık evresiyle karşılaştırılmış ve evre dağılımı ile SLL sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Evrelere göre SLL sonuçlarının karşılaştırılması.

Evre	SLL			p
	Negatif	Mikroskopik (+)	Makroskopik (+)	
I	6	0	2	>0.05
II	2	0	0	
III	11	4	17	
IV	2	1	3	

Olgulardan preoperatif platelet değerlerine göre trombositozisi olan hastalar ile trombositozisi olmayan hastalar SLL bulgularına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Trombositozis saptanan ve saptanmayan olguların SLL sonuçlarına göre karşılaştırılması.

SLL	Trombosit (/l)		p
	< 400000	\geq 400000	
Negatif	16	5	>0.05
Pozitif	21	6	

Aynı şekilde olgular evreleme cerrahisi öncesi hemoglobün değerlerinin 12g/dl'nin altında ve üzerinde olmasına göre SLL sonuçlarıyla karşılaştırıldığında anemik olan ve olmayan grup arasında SLL sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. SLL sonuçlarının anemi saptanan ve saptanmayan olgularla karşılaştırılması.

SLL	Hemoglobin (g/dl)		p
	< 12	≥12	
Negatif	10	11	>0.05
Pozitif	18	9	

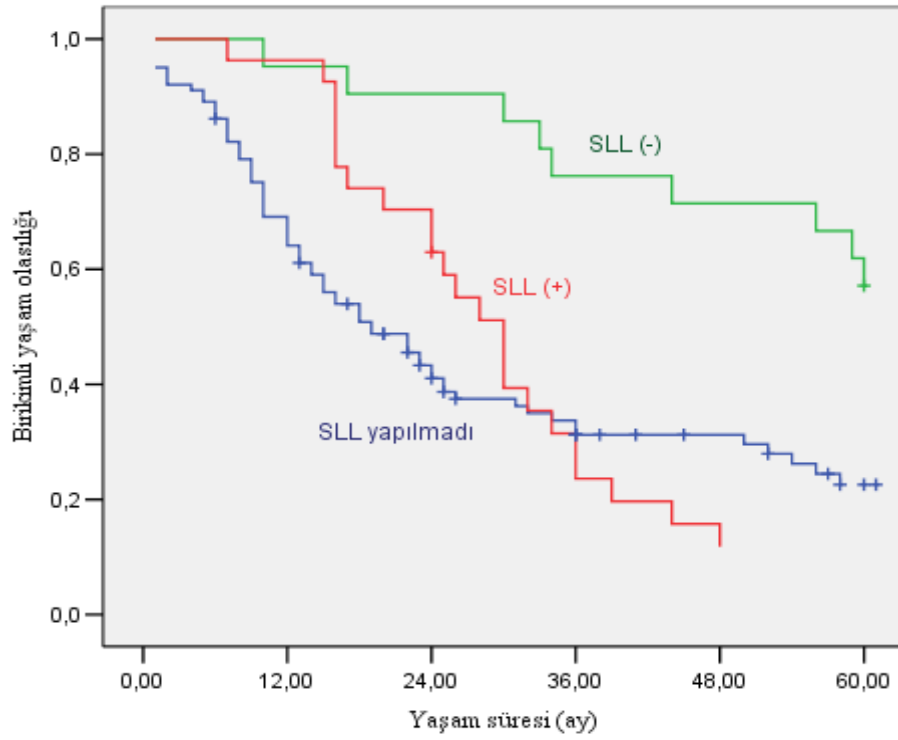
Hastaların SLL sonuçlarına göre yaşam süreleri değerlendirildiğinde ortalama yaşam süresi, SLL yapılmayan olgularda 32.9 ay bulunurken, SLL pozitif saptanan olgularda 39.5 ay, SLL negatif saptananlarda ise 78.7 ay olarak saptanmış gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmiştir ($p<0.01$) (Tablo 4.28-Şekil 4.7).

Tablo 4.28. SLL durumuna göre ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

SLL	Ortalama yaşam süresi (ay)	Standart hata	p
Yapılmadı	32.9	3.2	<0.01
Negatif	78.7	11.3	
Pozitif	39.5	7.8	

Hastalardan preoperatif dönemde çalışılan CA125 değerlerine göre, hastaların evreleri karşılaştırıldığında artan preoperatif CA125 değeri ile hastalığın evresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo 4.29).

SLL olan hastaların sonuçları evreleme cerrahisi öncesi CA125 değerlerine göre karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.30).



Şekil 4.7. SLL durumuna göre yaşam süreleri.

Tablo 4.29. Hastaların evrelerine göre preoperatif CA125 değerlerinin karşılaştırılması.

Evre	Hasta Sayısı	Ortalama CA125 (U/ml)	Standart sapma	p
I	17	161.2	176.0	<0.01
II	5	329.6	236.5	
III	60	669.0	850.8	
IV	12	658.8	467.2	

Tablo 4.30. Hastalarının SLL sonuçlarına göre preoperatif CA125 değerlerinin karşılaştırılması.

SLL sonucu	Hasta sayısı	Ortalama CA125 (U/ml)	Standart sapma	p
Negatif	15	524.6	727.2	>0.05
Pozitif	17	615.9	637.2	

5. TARTIŞMA

Over kanserleri jinekolojik kanserler içinde en yüksek mortaliteye sahip olmaları ve başlangıç semptomları sıklıkla non spesifik olması nedeniyle hastaların yaklaşık %60'ında pelvik ve abdominal kaviteye yayılım gözlenip ileri evrede yakalanması nedeniyle ayrı bir önem taşırlar (48).

Over kanserleri daha çok perimenopozal ve postmenopozal dönemde görülmekte olup insidansının pik yaptığı dönemin 60'lı yaşlar olduğu vurgulanmıştır (3). Kliniğimizde opere edilen vakalarda ortalama yaş 52 ± 13 yıl olup, 51-70 yaş arası grup %60.4 ile büyük çoğunluğu oluşturmaktadır. Başka bir çalışmada ise over kanserli olguların yaklaşık %85'inin 50 yaş ve üzerinde olduğu vurgulanmıştır (49). Evre IV over kanserlerinin retrospektif değerlendirildiği başka bir çalışmada ise ortalama yaş 59.9 (37-76) yıl olarak bulunmuştur (50). Aynı şekilde hastaların sistemik lenfadenektomisini tartışan bir çalışmada yaş ortalamaları bizim çalışmamıza yakın olarak 53 ve 56 olarak bulunmuştur (51). Sonuç olarak kliniğimizde opere edilen hastaların yaş bakımından demografik özellikleri diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur ancak vakaların en sık yaşlandığı yaş grubunun yukarıdaki literatürde bildirilen altıncı dekattaki yaş grubundan daha düşük olması gelişmiş batı ülkeleri ile gelişmekte olan ilgili yaş grubunun nüfus içindeki oransal farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Over kanserinin etiyolojisi net olmamakla birlikte hormonal ve reproduktif faktörlerin de önemli olduğu vurgulanmıştır (52). Çalışmamızda hastalar doğum sayılarına göre gruplandığında hiç doğum yapmamış olgulara %14.1 oranında rastlanmış, 1 ile 3 arası doğum yapanlarda oran %40.3 iken, 4 veya fazla doğum yapanlarda ise oranın %45.6 olduğu belirlenmiştir. Literatürde parite ile over kanserleri arasındaki ilişki incelendiğinde artan parite ile azalan over kanseri riski dikkati çekmektedir (53). Gebelik, laktasyon ve oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi Fathalla'nın (54) kesintisiz ovulasyonun over yüzeyindeki hasar ve tamir mekanizmasının fizyolojik sürecinde meydana gelebilecek mutasyonların daha yüksek oranda over kanserine zemin hazırlayabileceği teorisi ile açıklanabilir. Ayrıca gebelik sırasında artan progesteron seviyelerinin apoptozisin indüksiyonu ve over epitelindeki değişici epitelin klirensini artırdığı hipotezi de savunulmuştur (55,56). Bizim çalışmamızda artan parite ile over kanseri yaş dağılımında azalma

gözlenmemiştir, ancak bu verilerin her ülkenin kendi nüfus verileri, doğurganlık özellikleri ve yeni over kanserli vaka sayıları karşılaştırılarak değerlendirilme zorunluluğu vardır. Zira gelişmekte olan ülkelerdeki sahip olunan daha fazla çocuk sayısı nedeniyle tespit edilen vakaların da fazla sayıda doğum yapmış olmaları şaşırtıcı değildir.

Semptomlar değerlendirildiğinde hastaların %98'inin bir şikayet üzerine doktora başvurdukları ve sadece % 2 vakanın ise rutin kontrollerinde over kanseri saptandığı görülmüştür. Vine ve ark. (57) çalışmalarında %12 hastanın rutin kontrollerinde over kanseri saptadıklarını vurgulamış, kalan vakaların ise bir şikayet üzerine doktora başvurduklarını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların şikayetleri arasında karın şişliği %59.1 ile birinci sırayı almış, bunu %20.8 ile karın ağrısı izlemiştir. Vaginal kanama %8.7, kasık ağrısı ise %8.7 oranında saptanmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde Olson SH ve ark. (58) karında dolgunluk, şişlik ve basınç hissini birinci şikayet olarak (%71) vurgulamış, ikinci sık şikayetin ise karın ağrısı olarak gözlendiğini (%52) belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki hasta sayısı sınırlı olup benzer yaş grubundaki sağlıklı bireylerle karşılaştırması bulunmamasına rağmen en sık rastlanan karın şişliği ve karın ağrısı şikayetleri %79.9 oranında gözlenmiş olup, bunlar sıklıkla nonspesifik olarak değerlendirilmiştir. Öte yandan şikayeti olmadan, rutin kontrollerinde saptanan vakaların azlığı, toplum genelinde şikayeti olmadan doktora başvurmama alışkanlığı ile açıklanabilir.

Hastaların histopatolojilerine göre dağılımı incelendiğinde çalışmamızda %92 oranında epitelial over tümörlerine, % 4.6 seks kord stromal tümörlere, %2.7 oranında ise germ hücreli over tümörlerine rastlanmıştır. Literatürde de epitelial over tümörlerine en sık rastlanmakta olup sıklığı yaklaşık %90 olarak belirtilmiş, seks kord stromal hücrelerin tüm over kanserleri arasındaki payı %6, germ hücreli tümörlerin ise yaklaşık %3 oranında saptandığı vurgulanmıştır (59). Çalışmamızda epitelial tümörler içinde en sık seröz over kanserine rastlanırken (%58.9) ikinci sırayı endometriod tip (%18.2), üçüncü sırayı ise müsinöz tip over kanserleri (%11.6) almıştır. Yapılan bir çalışmada epitelial tip over kanserine %41 oranında rastlanırken, endometrioid tip %13, müsinöz tip ise %12 oranında gözlenmiştir (60). Benzer şekilde başka çalışmalarda da seröz kansere en sık rastlanırken (%40-

50), ikinci sırada çalışmamızdan farklı olarak müsinöz tip over kanserleri (%7-15) ikinci sırada, endometrioid tip over kanserleri ise (%10-20) ise üçüncü sırada bildirilmiştir (61). Çalışmamızdaki hasta sayısı ve vaka dağılımı göz önüne alındığında sonuçlar literatür ile uyumludur şeklinde yorumlanabilir.

Hastalar cerrahi evrelerine göre değerlendirildiğinde olgularımızın %16.1'i evre I bulunurken, sırasıyla evre II, evre III ve evre IV tespit edilenlerin olgular %7.4, %58.4 ve %18.4'tür. Literatürde çalışmamızla benzer oranlar mevcuttur. Çalışmalarda evre I, II III ve IV hastaları sırasıyla %17-21, %7-10, %49-52 ve %20-24 oranında saptanmışlardır (62,63). Genel olarak olgular değerlendirildiğinde vakalarımız literatürle uyumludur. Literatürde de, vakalarımızda da (%76.5) benzer şekilde ileri evre olguların çoğunluğu oluşturduğu gözlenmektedir. Bu durum özellikle yukarıda bahsedilen hasta şikayetlerinin nonspesifik olması ve bu sebeple hastalığın belirti verdiği dönemde, yaygın hale geldiği görüşü ile desteklenmektedir.

Operasyon sonrası geriye kalan maksimum rezidü tümör çapına göre olgular değerlendirildiğinde kliniğimizde opere edilen vakalarda geride tümör kalmayan %14 olgu, 1 cm.'nin altında tümör kalan %47 olgu ve 1 cm.'nin üzerinde tümörü kalan %38.3 olgu gözlenmiştir. Literatürde rezidüel tümör çapının önemi vurgulanırken, yapılan operasyonlar değerlendirildiğinde 1 cm'in altında tümörü olan vakalar %67 ile %33 arasında değişmektedir (64,65). Kliniğimizin vakaları da literatürle uyum göstermektedir. Ayrıca optimal sitoredüksiyon için bu konuda deneyimli cerrahların gereksinimi de vurgulanmakta olup literatürdeki hasta dağılım farkları bu şekilde açıklanabilmektedir (66).

Hastaları yaşlarına göre operasyon sonrası evreleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.7). Evrelere göre yaş ortalamaları evre I, evre II, evre III ve evre IV'de sırasıyla 51.4, 56.1, 53.8 ve 49.4 olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hasta yaşlarının sınıflandırması 65 yaş sınır alınarak evre dağılımı yapıldığında da iki grup arasında istatistiki yönden anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde hasta yaş dağılımı ile evreleri karşılaştırıldığında 65 yaş altı grupta istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha düşük hastalık evresi gözlenmiştir (67,68). Bu gözlem nonspesifik semptomlar dolayısıyla hastalık yakalanıldığında yaygınlığının artmış olması ve yaşlılardaki

biyolojik yanıt gibi sebeplerle açıklanmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda olguların 65 yaş üzerinde olup olmamasına göre iki gruba ayrılıp, yaşam süreleri değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer şekilde literatürde yaşın prognostik önemini araştıran çalışmalarda hastaların sağkalım süreleri de araştırılmış ve genç yaşın bağımsız bir prognostik faktör olmadığı vurgulanmıştır (69). Sadece reproduktif periyodun değerlendirildiği başka bir çalışmada da yaşın yaşam süresi üzerinde prognostik etki göstermediği ortaya koyulmuştur (70). Buna karşın geriatric grupta sağkalım süresinin, istatistik olarak anlamlı düzeyde geriatric olmayan gruba göre daha az olduğu saptandığı, evre ve rezidüel hastalığa göre düzeltme yapıldığında dahi daha yaşlı grupta daha düşük sağkalım sürelerinin bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (8,71). Bu durum tümörün biyolojik özellikleri, hastalığın evresi, hastaların performans durumları uygulanabilen cerrahi girişimler ve tedavinin agresifliği gibi sebeplerle açıklanmış ve hepsinin sağkalım üzerinde etkisi olduğu tartışılmıştır. Çalışmamızda hasta yaş gruplarına göre evre dağılımının istatistik düzeyde anlamlı bulunamaması hasta sayısından kaynaklanıyor olabilir. Yaşam sürelerinin ise evrelere göre sınıflandırıp yeniden bu değerlendirmelerin yapılması için daha büyük vaka serilerine ihtiyaç vardır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın evresinin önemli bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır (59,62,72). Ayrıca gebeliğin over kanseri üzerindeki koruyucu etkisinden bahsedilmiştir (73). Çalışmamızda hastalarımızın pariteleri ile hastalık evreleri karşılaştırılmış ve evre ile parite arasında istatistik yönden anlamlı bir ilişkiye rastlanamamıştır. Ayrıca ortalama yaşam sürelerine göre de karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürdeki çalışmalar paritenin over kanserinden koruyucu olduğu üzerinde durmuş, ancak over kanserli vakaların evre ve parite dağılımı üzerinde durmamıştır (53). Paritenin artışı ile ilgili koruyucu olabilecek görüşler yukarıda tartışılmıştı. Bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde parite hastalık evresini etkilemeyen bir değişken olarak değerlendirilebilir. Öte yandan daha geniş vaka serilerine ihtiyaç olduğu da muhakkaktır. Bu değerlendirmeler, her toplum için over kanseri görülme sıklığı, evreleri ve doğurganlık özellikleri karşılaştırıldığında daha doğru yorumlanacaktır.

Hastalık evresi ve şikayetleri çalışmamızda incelenmiş ve karın şişliği, karın ağrısı, kasık ağrısı gibi nonspesifik şikayetler ile hastalığın evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızla benzer şekilde erken ve geç evredeki hastaların şikayetlerini karşılaştıran bir çalışmada, şikayetler ve hastalığın evresi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (57,58). Özellikle şikayetlerin nonspesifik olması ve tümörün farklı davranış özelliklerinde de hastada aynı şikayetler yaratması bu durumu açıklayabilir.

Operasyon sonrası geriye kalan maksimum rezidü tümör çapının yapılan çalışmalarda prognostik değeri olduğu vurgulanmıştır (74-76). Çalışmamızda rezidü tümör çapı hastaların yaşlarına göre, 65 yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrılıp, değerlendirildiğinde geriatric olan ve olmayan grup arasında rezidü tümör çapı yönünden istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızla benzer olarak Duska ve ark. (77) yaşın anlamlı bir faktör olarak bulunamadığından bahsetmişlerdir. Buna karşın literatürde yaşın önemli bir prognostik faktör olduğu, daha yaşlı hastalarda operasyon sonrası daha büyük rezidü tümör çapı kaldığı ve hastaların sağkalım süresinin daha kısa olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır. Bu çalışmalarda geriatric grupta agresif cerrahinin uygulanamayabileceği bu yüzden de rezidü tümör çaplarının yüksek bulunabileceği vurgulanmıştır (8,71,78-80). Çalışmamızda 65 yaş altında 125 olgumuz var iken 65 yaş üzerinde 24 olgumuz olması ve geriatric olgu sayısının az olması nedeniyle anlamlı bir sonuca ulaşılamamış olabilir.

Maksimum rezidü tümör çapı ile hasta sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ($p < 0.001$) negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Buradan rezidü tümör çapı arttıkça ortalama hasta yaşam süresinin azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda rezidü tümörü kalmayan olgular ise milimetrik rezidü tümörü kalan olguların ortalama yaşam süresi benzer bulunurken 1cm ve üzerinde rezidü tümörü kalan olgularda ortalama yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış tespit edilmiştir (Şekil 4.3). Kalan rezidü tümör çaplarına göre optimal cerrahinin tanımı literatürde son yıllarda değişmiştir. 1970'lerde optimal cerrahi için ≤ 2 cm yeterli görülmüştür (24,81). Daha sonra 1980'lerin başında optimal cerrahi ≤ 3 cm olarak tanımlanmış, 1980'lerin sonunda ise ≤ 1 cm olarak revize edilmiştir (82,83). Çalışmamızla benzer şekilde literatürdeki yayınlarda da

maksimum rezidü tümör çapı prognostik faktör olarak belirtilmiş ve rezidü tümör çapı azaldıkça sağkalımın arttığı tespit edilmiştir (64,65,74-76).

Hastaların evrelerine göre yaşam süreleri değerlendirildiğinde, Evre I, II, III, ve IV'de ortalama yaşam süreleri sırasıyla 78 ay, 60 ay, 33 ay ve 16 ay olarak bulunmuştur. İleri evre olgularda, erken evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa ortalama yaşam süresi tespit edilmiştir (Şekil 4.4). Yapılan bir çalışmada çalışmamızla benzer şekilde 5 yıllık sağkalım erken evre (evre I-II) olgularda %72, ileri evre olgularda ise %27 olarak tespit edilerek evre arttıkça sağkalımın azaldığı belirtilmiştir (84). Bir başka çalışmada ise evre I, II, III ve IV için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %72, %42, %21 ve % 6 olarak tespit edilmiş ve evrenin sağkalım üzerinde prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır (62). Literatürde evrenin ilerlemesiyle birlikte sağkalımın azalacağına dair fikir birliği varken, sağkalım süreleri değişkenlik göstermektedir. Literatürde bir çalışmada ileri evre olgular için ortalama ortalama süresinin 12-21 ay arası değiştiği vurgulanmış ve over kanser cerrahisinin jinekolojik onkologlarca yapılmasının önemi vurgulanmıştır (85). Kliniğimizde opere olan ileri evre vakaların erken evre vakalara göre belirgin şekilde yaşam sürelerinin kısa oluşu ve literatür ile gösterdiği uyum, olguların jinekolojik onkoloji ekibi tarafından değerlendirilmesinin avantajlı bir sonucu olabilir.

Hastaların operasyon sonrası maksimum rezidü tümör çapları ile preoperatif trombosit değerleri karşılaştırmalı olarak incelendiğinde istatistiki olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Ancak hastaların evrelerine göre dağılımı yapıldığında trombositozisle beraber hastalık evresi arasında istatistiki anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca trombositozisi olan hastaların trombositozisi olmayanlara göre sağkalımının istatistiksel anlamlı derecede az olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada trombositozisin over kanserli olgularda prognostik faktör olmadığı ancak anemi ve asit miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). Buna karşılık over kanserleri için trombositozisin prognostik değerini inceleyen başka bir çalışmada, trombositozisi hastaların daha yüksek CA125 düzeylerine, tümör evre ve grade'ine, daha sık lenf nodu metastazına ve daha yüksek hacimli asit düzeylerine sahip oldukları ortaya konmuştur. Yine bu hastaların hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım sürelerinin trombositozisi olmayanlara göre daha kısa

olduğu vurgulanmıştır (87). Başka bir çalışmada ise benign over kistleri ile over kanserli vakalarda serum trombopoetin düzeyleri karşılaştırılmış ve over kanserli vakalarda daha yüksek trombopoetin düzeylerine rastlandığı belirtilmiştir (88). Trombositozisin jinekolojik malignensilerdeki önemi başka değişik çalışmalarda da vurgulanmıştır. Trombositozis ileri evre serviks kanserlerinde tümör sınırı ile ilişkili iken, pelvik lenf nodları negatif serviks kanserli hastaların trombositozis olanlarında daha kısa sağkalım olduğu bildirilmiş (89). Buna karşılık başka bir çalışmada ise evre I b serviks kanserli olgular değerlendirilmiş ve yüksek platelet seviyelerinin sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı vurgulanmıştır (90). Endometrium kanserlerinin değerlendirildiği bir çalışmada trombositozise %14 vakada rastlanıp, artmış platelet seviyelerinin sağkalım üzerine prognostik etkisi olduğu vurgulanmıştır (91). Menczer ve ark.(92) ise platelet seviyeleri yüksek olan endometrium kanserli hastalarda yüksek grade olduğunu belirtmişler ancak hastalığın evresi üzerinde bir farklılık saptamamışlardır. Ayrıca aynı çalışmada yüksek platelet seviyeli hastalarda daha derin myometrial invazyona ve daha az sağkalım süresine rastlanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. Tüm bu kanserler için, trombositozisin patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber tümör tarafından salınan başta interlökin 6 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olmak üzere çeşitli sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Öte yandan VEGF'nin ana salınım kaynaklarından biri de plateletler olup tümör ve çevre dokuların yanısıra yine plateletler üzerinde hem kendi salınımları hem de başka interlökinlerin salınımını artırarak etkili oldukları söylenmektedir (93). Kliniğimizden yapılan ve bir çalışmada malign over tümörlerinde VEGF düzeylerinin benign olanlara kıyasla daha yüksek oldukları saptanmıştır (94). Sonuçta tümör hücreleri, aktive olmuş plateletler ve bunların birbirleriyle iletişimine yardımcı olan başta VEGF olmak üzere çeşitli interlökinler tümör anjiogenezisi sonuçlanan süreçte beraber rol aldığı düşünülmektedir (95). Çalışmamızdaki olgularımızda trombositozisin istatistiki düzeyde anlamlı bulunan evre ve sağkalım ilişkisi yukarıda tartışılan bilgiler ışığında trombosit anjiogenezis ilişkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda preoperatif hemoglobin değeri 12gr/dl sınır alınarak hastalar iki gruba ayrıldıktan sonra maksimum rezidüel tümör çaplarına, evrelerine ve

ortalama yaşam sürelerine göre değerlendirildiğinde, hemoglobin değerleri ile aralarında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Literatürde epitelial over kanserlerinin değerlendirildiği bir çalışmada evre I ve II hemoglobin düzeyleri prognostik faktör olarak saptanırken ileri evre olgularda ise anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (96). Olguların evrelerine göre anemileri olup olmadığı karşılaştırılınca da her iki grup arasında istatistiki yönden bir farka rastlanmamıştır. Buna karşın başka bir çalışmada ise epitelial over kanserli hastaların yaklaşık % 30 unda anemi olduğu ve bunun şiddetinin ise kanserin agresifliği ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (97). Anemi sınırının 12 gr/dl alındığı başka bir çalışmada ise hemoglobin ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunduğu gösterilmiş, ayrıca anemi ve hipoksinin anjiogenezi indüklediği ve bunun da tümör büyümesi açısından kritik önem taşıdığı vurgulanmıştır (98). Over kanserli hastalardaki aneminin sebebini araştıran başka bir çalışmada, hastalardaki hemoglobin konsantrasyonu ile hastalığın evresinin negatif kolerasyon gösterdiği ve aneminin daha çok kronik inflamatuvar tipte olduğu vurgulanmıştır. Yine anemiyle beraber olan inflamasyon markerları üzerinde durulmuş ve hemoglobinin C-reaktif protein, interlökin 1 ve 6, tümör nekroz faktör alfa ile negatif kolerasyon gösterdiği saptanmıştır (97). Bizim vakalarımızda ortalama yaşam süresi anemisi olan grupta 38.3 ay, anemisi olmayan grupta ise 44.6 ay saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Daha fazla vaka sayılarıyla yapılan bir değerlendirme farkın yorumlanmasında daha doğru sonuçlar verebilir.

Takipli olgularımızdan %32'sine *second look laparotomi* uygulanmış bunlardan %42'si negatif bulunurken, %10.2 hastada mikroskopik pozitif, %44.8 hastada ise makroskopik pozitiflik saptanmıştır. SLL'lerin değerlendirildiği bir çalışmada negatif SLL oranları %47 olarak bulunmuş olup bizim sonuçlarımıza benzer özellikler taşımaktadır (99). Benzer şekilde başka bir çalışmada ise negatif SLL oranı %43.5 oranında değerlendirilirken SLL sırasında makroskopik tümör saptanan olguların kötü pronoz gösterdikleri vurgulanmıştır (100). Çalışmamızda SLL'nin evre dağılımı incelendiğinde SLL sonuçları ve hastalık evresi arasında istatistiki olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Bu sonuç, gruplardaki hasta sayılarının azlığından kaynaklanabileceği gibi yukarıda belirtilen çalışmalarda olduğu gibi SLL'nin tek başına prognostik bir faktör olmamasından da

kaynaklanıyor olabilir. Hastaların sağkalımı değerlendirildiğinde SLL sonucu negatif gelenlerde istatistiksel anlamlı düzeyde daha uzun ortalama yaşam süreleri mevcuttur. Çalışmamızla benzer şekilde Gramont A. ve ark.'da (101) negatif SLL sonucu gelen hastaların daha uzun sağkalım sürelerini olduğunu vurgulamışlardır. Öte yandan *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* önerisinde SLL'nin sağkalım üzerinde etkisi olmadığına dikkat çekerek standart tedavi olarak önerilmemesini, ancak klinik çalışmalar çerçevesinde uygulanması gerektiğini vurgulamıştır (102). Kliniğimizde de SLL standart tedavi yöntemi olarak kullanılmamaktadır.

SLL yapılan olgular ilk ameliyat öncesi trombosit ve hemoglobin değerlerine göre de karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda SLL sonucu pozitif ve negatif olanlar arasında trombositoz görülmesi ve anemi saptanması açısından istatistiki anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Literatürde SLL trombositozis ilişkisini inceleyen bir yayın olup, optimal cerrahisi yapılmış over kanserli hastaların altı doz kemoterapi sonrası SLL bulguları ile trombosit sayıları arasındaki ilişki incelenmiş ve SLL bulguları pozitif olan grupta istatistiki olarak anlamlı trombositozise rastlanmıştır (103). Anemi ile SLL bulgularını karşılaştırdığımızda da istatistiki açıdan anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Literatürde aneminin prognostik öneme sahip olabileceğine dair literatüre yukarıda değinilmişti. Bizim çalışmamız bu bulguları desteklememiş olup daha doğru yorum yapabilmek için daha fazla sayıda vakaya ihtiyaç vardır.

Bast ve ark. (104) over kanserli hastalarda ilk defa CA125'i tanımlamışlar ve o zamandan sonra CA125'in prognostik değerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın preoperatif CA125 değerleri ile hastalığın cerrahi evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış ve CA125 düzeyi artışı ile evrenin de arttığı tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Literatürde de Saygılı U ve ark. (105) çalışmamızla benzer şekilde hastaların evrelerine göre preoperatif CA125'leri değerlendirildiğinde CA125'i yüksek grupta daha yüksek evrelere rastladıklarını vurgulamışlardır. Chi DS ve ark. (106) optimal cerrahi ile preoperatif CA125 düzeyleri arasındaki ilişki olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada suboptimal cerrahisi olan 55 vakadan 43'ünde (%78) CA125 düzeylerinin 500U/ml ve üzerine olduğu tespit edilmiş, spesifitesi ise %73 olarak bulunmuştur (106).

Gemer ve ark. (107) CA125 değeri olarak 500U/ml'yi sınır aldıkları çalışmalarında %62 sensitivite, %83 spesifite bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada sadece CA125 değerlerini kullanarak cerrahinin optimal olup olamayacağını öngörmeye CA125'in sensitivitesi %58, spesifitesi %54, pozitif prediktif değeri %78, negatif prediktif değeri ise %31 bulunmuş ve yorum yapmak için tek başına CA125 değerinin yeterli olmadığı görüşü savunulmuştur (108).

Kliniğimizde SLL olan hastaların sonuçları preoperatif CA125 değerlerine göre değerlendirildiğinde SLL sonuçları pozitif ve negatif çıkan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bir çalışmada klinik ve laboratuvar olarak tümörü saptanmayan normal CA125 düzeylerine sahip hastaların %40'ında mikroskopik veya makroskopik tümör bulunabileceği bildirilmiştir (109). Fakat SLL öncesi CA125 değerleri yüksek olan gruplarda ise %90 oranında tümöre rastlanabileceği gösterilmiştir (110). Bu çalışmalar değerlendirildiğinde hastanın CA125 değeri SLL'de tümörün yokluğundan ziyade varlığını göstermede daha iyi bir belirteç gibi durmaktadır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde CA125 değerleri ile SLL bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

CA125 periton, plevra ve perikard gibi çöломik epitelin mezotelial hücreleri ve müllerian epitel kaynaklı bir antijendir. Normal over dokusundan eksprese olmamasına karşın, overin kist, metaplazi ve kanserlerinde CA125 antijeni tespit edilmektedir (26). CA125 düzeyleri başta epitelial olmak üzere ileri evre over kanserlerinin %90'ında yükselmiş (>35U/ml) olarak tespit edilmektedir (111). Çalışmamızdaki veriler bu bilgiler ışığında yorumlandığında tümör dokusundan eksprese olan CA125 antijeninin hastalığın evresi ile ilişkili olduğu ve yüksek preoperatif CA125 değerleri saptandığı sonucuna ulaşılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Over kanserli olgularımızda ortalama tanı yaşı 52.8 ± 13 yıl olarak bulunmuştur.
2. Hastaların %79.9'unda karın şişliği ve karın ağrısı ilk şikayet olup, bunlar nonspesifik olarak değerlendirilmiştir.
3. Histopatolojik tanılarına göre en sık (%53.6) seröz tip tümörlere rastlanmıştır.
4. Evrelerine göre en sık (%76.5) ileri evre (evre III ve IV) over kanserlerine rastlanmıştır.
5. Geriatrik grup ≥ 65 yaş kabul edildiğinde, geriatrik olan ve olmayan grup arasında evre dağılımı arasında fark bulunamamıştır.
6. Hastaların yaş ortalamaları ile evre dağılımı arasında fark bulunamamıştır.
7. Geriatrik olan ve olmayan grup arasında ortalama yaşam süreleri arasında fark saptanmamıştır.
8. Hastaların paritelerine göre evre dağılımı arasında fark saptanmamıştır.
9. Hastaların paritelerine göre ortalama yaşam süreleri arasında fark saptanmamıştır.
10. Hastaların şikayetlerine göre evre dağılımı arasında fark saptanmamıştır.
11. Operasyon sonrası maksimum rezidü tümör çapı ≥ 1 cm olan grupta ortalama yaşam süresi istatistiksel anlamlı olarak kısa bulunmuştur.
12. İleri evre olgularda ortalama yaşam süresi istatistiksel anlamlı olarak kısa tespit edilmiştir.
13. Maksimum rezidü tümör çapı ile preoperatif trombosit sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
14. İleri evre olgularda istatistiksel anlamlı derecede trombositozis saptanmıştır.
15. Trombositozisi olan olgularda ortalama yaşam süresi istatistiksel anlamlı derecede daha kısa tespit edilmiştir.
16. Preoperatif anemik olan ve olmayan grup arasında maksimum rezidü tümör çapı yönünden fark bulunamamıştır.

17. Anemik olan ve olmayan grup arasında evre dağılımı yönünden fark bulunamamıştır.

18. Anemik olan ve olmayan grup arasında ortalama yaşam süresi yönünden fark bulunamamıştır.

19. Maksimum rezidü tümör çapları ile SLL sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

20. SLL sonuçları ile evre dağılımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

21. SLL sonuçları ile trombosit sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

22. SLL sonuçları ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

23. SLL sonucu patoloji tespit edilmeyenlerde ortalama yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur.

24. İleri evre olgularda preoperatif CA125 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

25. SLL sonuçları ile preoperatif CA125 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33
2. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:73-79
3. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993;71:517-523
4. Ayhan A, Dursun P. Epitelial over kanserleri In: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A eds, *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. İstanbul: Güneş kitabevi Lmd. Şti.; 2004:930-944
5. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:232-239
6. Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:788-793
7. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413-420
8. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:S33-39
9. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639-647
10. Greggi S, Genuardi M, Benedetti-Panici P, Cento R, Scambia G, Neri G, Mancuso S. Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: incidence and characteristics of familial cases. *Gynecol Oncol* 1990;39:300-304

11. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 1993;71:582-588
12. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-1408
13. Tonin P, Weber B, Offit K, Couch F, Rebbeck TR, Neuhausen S, Godwin AK, Daly M, Wagner-Costalos J, Berman D, Grana G, Fox E, Kane MF, Kolodner RD, Krainer M, Haber DA, Struewing JP, Warner E, Rosen B, Lerman C, Peshkin B, Norton L, Serova O, Foulkes WD, Garber JE, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996;2:1179-1183
14. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama* 1997;277:997-1003
15. Ponder B. Genetic testing for cancer risk. *Science* 1997;278:1050-1054
16. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989;18:538-545
17. Morrow C, Townsend D. Tumors of the ovary: Neoplasm Derived from Coelomic Epithelium. In: Morrow C, Townsend D eds, *Synopsis of Gynecologic Oncology*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1987:257
18. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983;16:95-100

19. Genadry R, Poliakoff S, Rotmensch J, Rosenshein NB, Parmley TH, Woodruff JD. Primary, papillary peritoneal neoplasia. *Obstet Gynecol* 1981;58:730-734
20. Julian CG, Goss J, Blanchard K, Woodruff JD. Biologic behavior of primary ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1974;44:873-884
21. Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol* 2005;58:308-312
22. Fields MM, Chevlen E. Ovarian cancer screening: a look at the evidence. *Clin J Oncol Nurs* 2006;10:77-81
23. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996;62:360-365
24. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259
25. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Baker TR, Tsukada Y, Emrich LJ. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:983-989
26. Michel G, De Iaco P, Castaigne D, el-Hassan MJ, Lobreglio R, Lhomme C, Rey A, Duvillard P. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:9-15
27. Colombo N, Pecorelli S. What have we learned from ICON1 and ACTION? *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 Suppl 2:140-143
28. Lambert HE, Gregory WM, Nelstrop AE, Rustin GJ. Long-term survival in 463 women treated with platinum analogs for advanced epithelial carcinoma of the ovary: life expectancy compared to women of an age-matched normal population. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:772-778

29. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989;7:457-465
30. Cruickshank DJ. Chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Bmj* 1991;303:1269
31. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Bmj* 1991;303:884-893
32. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6
33. Ozols RF. Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000;27:3-7
34. du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:35-41
35. Hamid D, Duclos B, Barats JC, Prevot G, Hummel M, Baldauf JJ, Brettes P, Giron C, Maloisel F, Lioure B, Herbrecht R, Audhuy B, Bergerat JP, Oberling F, Dufour P. Prognostic factors in ovarian carcinoma in complete histologic remission at second-look surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:231-237
36. Berek JS, Knapp RC, Malkasian GD, Lavin PT, Whitney C, Niloff JM, Bast RC, Jr. CA 125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 1986;67:685-689
37. Hoskins WJ, Rubin SC. Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991;18:213-221
38. Rubin SC, Lewis JL, Jr. Tumor antigens in ovarian malignancy. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:693-704

39. McCreath WA, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Venkatraman ES, Caceres A, Bier R, Huh J, Cho J, Barakat RR, Chi DS. Identification of prognostic factors after positive second-look surgery in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102:8-14
40. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:189-193
41. Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, Bodurka-Bevers D, Tortolero-Luna G, Morris RT, Gershenson DM. Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:237-241
42. Carmichael JA, Shelley WE, Brown LB, Fraser RC, Kirk ME, Krepart GV, Levitt M, Roy M, Willan AR, Wilson KS. A predictive index of cure versus no cure in advanced ovarian carcinoma patients--replacement of second-look laparotomy as a diagnostic test. *Gynecol Oncol* 1987;27:269-281
43. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Poth T, Resnick B, Nieberg RK. Second-look laparotomy in stage III epithelial ovarian cancer: clinical variables associated with disease status. *Obstet Gynecol* 1984;64:207-212
44. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Cain JM, Lewis JL, Jr. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1094-1098
45. Sato N, Akahira J, Kitamura T, Aoki M, Yoshinaga K, Okamura C, Utsunomiya H, Shimizu T, Niikura H, Ito K, Okamura K, Yaegashi N. Prognostic significance of second-look laparotomy for surgically confirmed early-stage epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2003;8:40-44
46. Ayhan A, Yarali H, Develioglu O, Uren A, Ozyilmaz F. Prognosticators of second-look laparotomy findings in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1991;46:222-225

47. Ozalp S, Yalcin OT, Dundar E, Hassa H, Yildirim A, Okur A. Second-look laparotomy; factors affecting the results and the prognosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:398-402
48. Smith EM, Anderson B. The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary. *Cancer* 1985;56:2727-2732
49. Merino MJ, Jaffe G. Age contrast in ovarian pathology. *Cancer* 1993;71:537-544
50. Scholz HS, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Petru E. Stage IV ovarian cancer: prognostic factors and survival beyond 5 years. *Anticancer Res* 2001;21:3729-3732
51. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560-566
52. Zhang M, Lee AH, Binns CW. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2004;92:320-326
53. Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:783-795
54. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163
55. Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, Bentley RC, Walmer DK, Cline M, Whitaker RS, Isner P, Berchuck A, Dodge RK, Hughes CL. Progesterin-induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:50-60

56. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, Dodge R, Hughes CL. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Investig* 1998;5:271-276
57. Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol* 2003;90:75-82
58. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212-217
59. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10
60. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Ruzicka J, Gloor E, Randimbison L. Epidemiologic pathology of ovarian cancer from the Vaud Cancer Registry, Switzerland. *Ann Oncol* 1993;4:289-294
61. Katsube Y, Berg JW, Silverberg SG. Epidemiologic pathology of ovarian tumors: a histopathologic review of primary ovarian neoplasms diagnosed in the Denver Standard Metropolitan Statistical Area, 1 July-31 December 1969 and 1 July-31 December 1979. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:3-16
62. Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:21-27
63. Board RE, Bruijns CT, Pronk AE, Ryder WD, Wilkinson PM, Welch R, Shanks JH, Connolly G, Slade RJ, Reynolds K, Kitchener HC, Jayson GC. Stage- and CA125-related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:18-24
64. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:77-85

65. Bailey J, Murdoch J, Anderson R, Weeks J, Foy C. Stage III and IV ovarian cancer in the South West of England: five-year outcome analysis for cases treated in 1998. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:25-29
66. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006;100:33-37
67. Markman M, Lewis JL, Jr., Saigo P, Hakes T, Jones W, Rubin S, Reichman B, Barakat R, Curtin J, Almadrones L, et al. Epithelial ovarian cancer in the elderly. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1993;71:634-637
68. Holmes FF. Clinical evidence for a change in tumor aggressiveness with age. *Semin Oncol* 1989;16:34-40
69. Bozas G, Dimopoulos MA, Kastritis E, Efstathiou E, Koutsoukou V, Rodolakis A, Vlahos G, Voulgaris Z, Papageorgiou T, Gika D, Papadimitriou C, Bamias A. Young Age Is Associated with Favorable Characteristics but Is Not an Independent Prognostic Factor in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Single Institution Experience. *Oncology* 2006;70:265-272
70. Massi D, Susini T, Savino L, Boddi V, Amunni G, Colafranceschi M. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group: age is not an independent prognostic factor. *Cancer* 1996;77:1131-1136
71. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993;71:606-614
72. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;82:532-537
73. Tung KH, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkens LR, Kolonel LN, Nomura AM, Terada KY, Carney ME, Sobin LH. Reproductive factors and

- epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003;158:629-638
74. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006
 75. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998;69:103-108
 76. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:278-287
 77. Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, Nikrui N. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999;85:2623-2629
 78. Young RC, Brady MF, Walton LA, Homesley HD, Averette HE, Long HJ. Localized ovarian cancer in the elderly. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993;71:601-605
 79. Gershenson DM, Mitchell MF, Atkinson N, Silva EG, Burke TW, Morris M, Kavanagh JJ, Warner D, Wharton JT. Age contrasts in patients with advanced epithelial ovarian cancer. The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 1993;71:638-643
 80. Alberts DS, Dahlberg S, Green SJ, Garcia D, Hannigan EV, O'Toole R, Stock-Novack D, Surwit EA, Malviya VK, Jolles CJ. Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stages III (suboptimal) and IV ovarian cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1993;71:618-627
 81. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual

- disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:974-979; discussion 979-980
82. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, Miller A, Yordan E, Creasman WT, Homesley HD. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1986;57:1725-1730
 83. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1138-1150
 84. Linasmita V, Pattaraarchachai J, Daengdeelert P. Prognostic factors for survival of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:66-69
 85. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003;101:885-891
 86. Zeimet AG, Marth C, Muller-Holzner E, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:549-554
 87. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:211-214
 88. Tsukishiro S, Suzumori N, Nishikawa H, Arakawa A, Suzumori K. Preoperative serum thrombopoietin levels are higher in patients with ovarian cancer than with benign cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005
 89. Hernandez E, Donohue KA, Anderson LL, Heller PB, Stehman FB. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;78:137-142

90. Hernandez E, Heller PB, Whitney C, Diana K, Delgado G. Thrombocytosis in surgically treated stage IB squamous cell cervical carcinoma (A Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1994;55:328-332
91. Scholz HS, Petru E, Gucer F, Haas J, Tamussino K, Winter R. Preoperative thrombocytosis is an independent prognostic factor in stage III and IV endometrial cancer. *Anticancer Res* 2000;20:3983-3985
92. Menczer J, Schejter E, Geva D, Ginath S, Zakut H. Ovarian carcinoma associated thrombocytosis. Correlation with prognostic factors and with survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:82-84
93. Salgado R, Vermeulen PB, Benoy I, Weytjens R, Huget P, Van Marck E, Dirix LY. Platelet number and interleukin-6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients. *Br J Cancer* 1999;80:892-897
94. Tanir HM, Ozalp S, Yalcin OT, Colak O, Akcay A, Senses T. Preoperative serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in ovarian masses. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:271-274
95. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:95-108
96. Obermair A, Petru E, Windbichler G, Peters-Engl C, Graf AH, Stummvoll W, Kaider A, Kurschel S, Kolbl H, Sevelda P. Significance of pretreatment serum hemoglobin and survival in epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2000;7:639-644
97. Maccio A, Madeddu C, Massa D, Mudu MC, Lusso MR, Gramignano G, Serpe R, Melis GB, Mantovani G. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood* 2005;106:362-367
98. Ferrero A, Zola P, Mazzola S, Fuso L, Sarotto I, Ravarino N, Spanu PG, Jacomuzzi ME, Carus AP, Sismondi P. Pretreatment serum hemoglobin

- level and a preliminary investigation of intratumoral microvessel density in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:323-329
99. Dudziak M, Klasa-Mazurkiewicz D, Milczek T, Zmudzinska E, Emerich J. [The correlation between prognostic factors and outcome of second look laparotomy in ovarian cancer]. *Ginekol Pol* 2005;76:555-563
 100. Obermair A, Sevelde P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:432-436
 101. de Gramont A, Drolet Y, Varette C, Louvet C, Gonzalez-Canall G, Krulik M, Cady J, Pigne A, Marpeau L, Barrat J, et al. Survival after second-look laparotomy in advanced ovarian epithelial cancer. Study of 86 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:451-457
 102. ACOG Committee opinion. Second-look laparotomy for epithelial ovarian cancer. Number 165, December 1995 (replaces no. 100, November 1991). Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:81-83
 103. Bozkurt N, Yuce K, Basaran M, Kose F, Ayhan A. Correlation of platelet count with second-look laparotomy results and disease progression in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2004;103:82-85
 104. Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR, Jr., Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887
 105. Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Demir N, Onvural A. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2002;86:57-61
 106. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227-231

107. Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:583-585
108. Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS, Farias-Eisner R. CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:120-124
109. Sijmons EA, Heintz AP. Second-look and second surgery: second chance or second best? *Semin Surg Oncol* 2000;19:54-61
110. van der Burg ME. More than 20 years second-look surgery in advanced epithelial ovarian cancer: what did we learn? *Ann Oncol* 1997;8:627-629
111. Kabawat SE, Bast RC, Jr., Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983;2:275-285