

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

**EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLER**

Dr. Murat GÜLTEKİN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA
2006

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

**EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLER**

Dr. Murat GÜLTEKİN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali AYHAN**

ANKARA
2006

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Bölüm Başkanı Prof. Dr. Ali AYHAN olmak üzere tüm hocalarıma ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara da teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Gültekin M., Epitelyal Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara, 2006. Epitelyal over kanseri nedeni tedavi edilen hastalarda olası prognostik faktörlerin değerlendirilmesi için yapılmıştır. Bu çalışmada Ocak 1982-Eylül 2005 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalına refere edilen 851 hastanın uygun olan 466'sı değerlendirilmiş; beş yıllık yaşam oranlarında yaş, gravida, parite, menstrüel durum, pre-operatif Ca-125, tedavi yılı, sitolojik yıkama sonuçları, asit varlığı, tümör histolojisi, evre ve grade'i, maksimal tümör çapı, adjuvan kemoterapi, SLL sonucu, sitoredüktif başarı ve erken evrelerde LVSI ile kapsüler invazyonun olası etkileri araştırılmıştır. Univaryan analizler Kaplan Meier (log rank), multivaryan analizlerde Cox Regresyon Korelasyon Analizi ile yapılmış, $P<0,05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir. Tüm hasta grubunun 5 yıllık yaşam oranı %39,56 olarak saptandı. Bu oran evre I-II'de %89,67; evre III-IV'de ise %20,26 idi. Beş yıllık yaşam hızını etkileyen faktörler: Evre (evre II, III ve IV için HR'lar sırayla 14,5; 20,6 ve 22,3, $P<0,0001$), tümör grade'i (grade II için HR=2,1 ve grade III için 3,1; $P0.007$ ve $<0,001$), suboptimal sitoredüksiyon (HR=2,5; $P<0,001$), tedavi yılı (1993 öncesi için HR=2,1; $P<0,001$) ve negatif SLL sonucuydu (HR=0,37; $P<0,001$). Yalnızca erken evreler değerlendirildiğinde tümör evresi (evre II vs. evre I için HR=12,7 $P<0,001$), ileri evreler değerlendirildiğinde ise tümör grade'i (grade III için HR=2,9; grade II için HR=1,9; $P<0,001$ ve $P=0,021$), suboptimal sitoredüksiyon (HR=2,8 $P<0,001$), tedavi yılı (1993 öncesi için HR=2,1; $P<0,001$) ve negatif SLL bulgusu (HR=0,41; $P<0,001$) en önemli prognostik faktörlerdi. Suboptimal sitoredüksiyon yapılan ileri evre hastaların beş yıllık yaşam oranı %0,00 olarak saptandı. Bu hasta grubunda saptanabilen en önemli ve tek prognostik faktör tedavi yılı idi.

Anahtar Kelimeler : Epitelyal over kanserleri, prognostik faktörler, yaşam analizi

ABSTRACT

Gültekin M., Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Ankara, 2006. The objective is to investigate the significant clinico-pathological prognostic factors in patients with epithelial ovarian carcinoma (EOC). Among the 851 patients with EOC admitted to Hacettepe University Faculty of Medicine; 466 were evaluated with respect to survival to find the possible effects of age, gravida, parity, menstrual condition, pre-operative Ca-125, treatment period, cytologic washings, presence of ascites, tumor histology, stage and grade, maximal tumor diameter, adjuvant chemotherapy, SLL outcome, cytoreductive success and LVSI with capsular integrity in early stages. Kaplan Meier (log rank) test is used for univariate and Cox Regression Analysis (forward linear fashion) is used for multivariate analysis with a P value $< 0,05$ accepted to be significant. Five year survival rate was 39,56% for the whole patient population. This figure was 89,67% in stages I-II and 20,26% for stages III-IV patients. Significant factors for 5 year survival were as follows: Stage (HR are 14,5; 20,6 ve 22,3 for stage II, III ve IV, respectively $P < 0,0001$), tumor grade (HR= 2,1 for grade II and 3,1 for grade III, $P 0.007$ and $< 0,001$, respectively), suboptimal cytoreduction (HR=2,5; $P < 0,001$), treatment period (for before 1993 HR=2,1; $P < 0,001$) and a negative SLL outcome (HR=0,37; $P < 0,001$). A subgroup analysis of early stages revealed only tumor stage to be unique significant prognosticator HR=12,7 for stage II vs. stage I). Another subgroup analysis of advanced staged patients revealed tumor grade (HR=2,9 for grade III and HR= 1,9 for grade II; $P < 0,001$ and $P = 0,021$, respectively), suboptimal cyoreduction (HR=2,8 $P < 0,001$), treatment period (for before 1993 HR=2,1; $P < 0,001$) and a negative SLL outcome (HR=0,41; $P < 0,001$) to be the significant prognostic factors. Five year survival was %0,00 for suboptimally debulked stage III-IV patients. The single and most significant prognostic factor for this subgroup of patients was the treatment period.

Key Words: Epithelial ovarian cancers, prognostic factors, survival analysis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	ix
GİRİŞ	1
1.1 Gerekçe ve hipotez.....	1
1.2 Amaçlar	1
1.3 Kapsam.....	3
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Giriş	4
2.2 İnsidans ve epidemiyoloji	4
2.3 Risk Faktörleri	5
2.4 Patogenez	6
2.5 Patoloji	8
2.6 Over kanserlerinin primer tedavisi	8
2.7 Prognoz	14
BİREYLER VE YÖNTEM	17
3.1 Bireyler	17
3.2 Hastaların Tedavisi.....	17
3.3 Veri Toplanması	18
3.4 Diğer bilgiler	18
BULGULAR	20
TARTIŞMA	48
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

SLL	: Second look laparotomi
DFS	: Disease free survival
OS	: Overall survival
İ.P	: İntraperitoneal
LVSI	: Lenfovasküler stromal invazyon
HR	: Hazards ratio
EOK	: Epitelyal ovaeryan kanser
LDH	: Laktat dehidrogenaz
GOG	: Gynecologic oncology group
SEER	: Surveillance, epidemiology and end results program
HNPCC	: Herediter non-poliposis kolorektal kanser
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
LH	: Luteinize edici hormon
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
FIGO	: International federation of gynecology and obstetrics
MNA	: Mean nuclear area
MNV	: Mean nuclear volume
ABC	: Argon beam coagulator
CUSA	: cavitorn ultrasonographic aspirator

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
4.1	Tüm hasta popülasyonunda beş yıllık yaşam grafiği	20
4.2	Univariate yaşam analizleri grafikleri (A-L)	26
4.3	Evre I-II hasta popülasyonunda beş yıllık yaşam grafiği	33
4.4	Evre I-II'de beş yıllık sağkalımın grafiksel gösterimi (A-B)	37
4.5	Evre III-IV hasta popülasyonunda beş yıllık yaşam grafiği	39
4.6	Evre III-IV'de beş yıllık sağkalımın grafiksel gösterimi (A-E)	43

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1 Over kanserleri için relatif riskler	5
2.2 Over kanserlerindeki moleküler değişiklikler	7
2.3 Tip 1 ve Tip 2 epitelyal over kanserleri	8
2.4 Over kanserlerinde cerrahi tedaviler	9
2.5 Over kanserlerinde FIGO Cerrahi evrelemesi	9
2.6 Over kanserlerinde kemoterapötik ilaçlar	10
2.7 Erken evre over kanserlerinde cerrahi evreleme	11
2.8 Rezidüel tümör hacmi ve sağkalım	12
2.9 Over kanserlerinde FIGO evrelerine göre beş yıllık yaşam süreleri	14
2.10 Erken evre over kanserlerinde prognostik faktörler	15
2.11 İleri evre over kanserlerinde prognostik faktörler	15
4.1 Araştırma grubuna ait genel klinik özellikler (devamlı değişkenler)	20
4.2 Araştırma gurubuna ait genel klinik özellikler (kategorik)	21
4.3 Araştırma gurubuna ait yaşam oranları	23
4.4 Univariate subgrup yaşam analizleri (pairwise over strata)	25
4.5 Univaryan analizlerde anlamlı faktörlerin multivaryan analizi	32
4.6 Evre I-II'de genel klinik özellikler (devamlı değişkenler)	33
4.7 Evre I-II'de kliniko-patolojik özellikler ve yaşam oranları	34
4.8 Evre I-II'de substage yaşam analizleri	36
4.9 Evre I-II'de univariate subgrup yaşam analizleri (pairwise over strata)	36
4.10 Evre I-II için univaryan analizlerde anlamlı faktörlerin multivaryan analizi	38
4.11 Evre III-IV'de genel klinik özellikler (devamlı değişkenler)	39
4.12 Evre III-IV'de kliniko-patolojik özellikler ve yaşam oranları	40
4.13 Evre III-IV'de substage yaşam analizleri	42
4.14 Evre III-IV'de univariate subgrup yaşam analizleri (pairwise over strata)	42
4.15 Evre III-IV için univaryan analizlerde anlamlı faktörlerin multivaryan analizi	46
4.16 Suboptimal debulking yapılsan evre III-IV over kanserinde prognoz	47
5.1 Over kanserlerinde tüm evrelerde sağkalım	49
5.2 Over kanserlerinde evrelere göre sağkalım (% 5 yıllık yaşam)	49

5.3	İleri evre over kanserlerinde optimal sitoredüksiyon oranları	51
5.4	Over kanserlerinde sitoredüktif sonuçlara göre sağkalım	51
5.5	Tümör grade'lerine göre sağkalım oranları	52
5.6	SLL sonuçlarına göre yaşam oranları	53
5.7	Tedavi yılına göre sonuçlarına göre yaşam oranları	54
5.8	Over kanserlerinde hasta yaşının prognostik önemi	55
5.9	Erken evre over kanserlerinde anlamlı prognostik faktörler	57
5.10	Epitelyal over kanserlerinde prognostik olabileceği düşünülen moleküler değişiklikler	58
5.11	Over kanserlerinde araştırılmış diğer prognostik faktörler	59
5.12	1985'den bu yana yayınlanmış >200 hastalı multivaryan prognostik model çalışmaları	60

GİRİŞ

1.1 Gerekçe ve Hipotez

Epitelyal over kanserleri genital tümörler arasında en ölümcül olanıdır. Hayat boyu over kanseri geliştirme riski her kadın için %1.5'dir. Hastalığın gerek belirgin bir semptomatolojisinin olmaması gerekse de etkin bir tarama yönteminin olmaması nedeni ile hastaların $\frac{3}{4}$ 'ü başvuru anında ileri evre tümöre sahiptir. Son yıllar içerisinde gerek cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler gerek se de kemateröpatik ajanlarda sağlanan ilerlemelere paralel olarak over kanserlerinde yaşam oranları bir miktar artmış olsa da, beş yıllık yaşam oranları halen istenilen düzeylerde değildir. Günümüzde over kanseri tanısı alan bir hastadan beklenen beş yıllık yaşam oranı kabaca %45'ler civarındadır. Ancak bu oran değişik prognostik faktörlere bağlı olarak %15 ile %95 arasında değişmektedir (1-8).

Epitelyal over kanserlerinde prognostik faktörler üç ana grupta incelenebilir.

a) Klinik Faktörler: Yaş, performans statüsü, gravida, parite, menapozal durum, preoperatif trombositoz, albumin, LDH ve Ca-125 düzeyi gibi

b) Patolojik Faktörler: Tümör evresi, grade ve histolojisi, sitolojik bulgular ve asit varlığı, post-operatif rezidüel hastalık ve ikincil bakış laparatomisi (SLL) bulguları gibi.

c) Biyolojik Faktörler: Günümüzde en fazla araştırılan parametreler olmakla beraber halen üzerinde konsensus sağlanmış bir faktör yoktur. En çok üzerinde durulanlar p53, her-2 neu (c-erb-B2) ve IGF-II ekspresyonlarıdır.

Over kanserlerinde prognostik faktörlerin bilinmesi hastaların post-operatif bilgilendirilmesinde, adjuvan tedavilerin gerekliliğine ve türüne karar vermede veya terminal dönemdeki bir hastada tedavilerin kesilmesine karar vermede oldukça önemlidir. Bu nedenle yıllardır yukarıdaki faktörlerin araştırıldığı ve belirgin prognostik faktörlerin saptanmaya çalışıldığı onlarca çalışma yapılmıştır. Ancak ne var ki mevcut çalışmaların eleştiriye açık pek çok yönü de olmuştur. Araştırmaların

retrospektif natürü, multi center olmasına bağlı heterojenite, prognostik faktörlerin sadece bir kısmının incelenmiş olması, multivaryan analiz içermemesi, doğru istatistiksel yaşam analizlerinin yapılmamış olması ve özellikle biyolojik-moleküler faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda pek çok moleküler değişikliğin hep beraber irdelenmesi yerine sadece bir kaç moleküler değişikliğin incelenmesi bu araştırmaların en sık eleştirilen yönleri olmuştur.

Bu araştırmada, son 20 yıl içerisinde anabilim dalımızda tedavi edilmiş over kanseri vakalarında değişen yaşam oranları ve prognostik faktörler irdelenmiştir. Tek merkezli ve homojen bir hasta popülasyonunda inter-observer varyasyonu en az olan klinik ve patolojik faktörler olası prognostik değerleri açısından araştırılmıştır.

Hipotez

Over kanserlerinde homojen bir hasta popülasyonunda çalışılan faktörler arasında önemli prognostik değeri olan klinik ve patolojik bulgular arasında tümör yayılımı (evre) ve cerrahi sonuçlar (rezidüel hastalık) en önemli prognostik faktörlerdir.

1.2 Amaçlar

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesine başvuran ve gerekli cerrahi ve medikal tedavisi yapılan epitelyal over kanserli olguların klinik ve patolojik bilgilerini toplamak.
- Kliniğimizde tedavi edilen over kanserli hastaların beş yıllık yaşam oranlarını saptamak, yaşam oranlarını etkileyen faktörleri saptamak ve yaşam oranlarımızı daha iyiye ulaşabilmesine ön ayak olmak.
- Son iki dekatta over kanserli olgularda sağladığımız yaşam oranlarını kıyaslayıp anabilim dalımızda görülen gelişmeleri değerlendirebilmek.
- Bu konuda yapılacak diğer araştırmalara kaynak oluşturmak.

1.3 Kapsam

Ocak 1982-Eylül 2005 arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesine primer epitelyal over kanseri için refere edilen tüm olgular araştırma kapsamına alınacaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1 Giriş

Epitelyal over kanserleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen jinekolojik kanserler içinde en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Amerikan Kanser Derneği 2003 yılında 25.400 yeni over kanseri vakası tespit edildiğini ve bunların 14.300'ünün hastalıkları nedeniyle öldüğünü bildirmektedir. Son zamanlarda, yeni tanı konan over kanseri vakaları %30, over kanserine bağlı ölümler ise %18 oranında artmıştır (1-8).

Over kanserinde, kliniğin sinsi seyretmesi nedeniyle vakaların erken tanınması nadiren mümkündür. Hastaların büyük bir kısmı ileri evrelerde tanı almaktadır. Hastalık tespit edildiğinde tedavi yaklaşımı tüm hastaların cerrahi olarak evrelendirilmesi ve gerekiyorsa sitoredüktif cerrahi girişimlerin aynı sırada yapılmasıdır. İleri evre olan hastalarda cerrahi ardından kombine kemoterapi uygulanması bugün için standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir.

2.2 İnsidans ve Epidemiyoloji

Over kanseri jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebi olması nedeni ile jinekolojik onkolojide çok önemli bir yer tutmaktadır. Kadınlarda görülen kanserlerde en sık 5'inci kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerinde ise 4'üncü sırada yer alır. En sık kadın genital sistem kanserlerinde ikinci sıradadır. Over kanserleri kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü kadın genital kanserlerinin ise %25'ini oluşturur. Epitelyal over kanserleri aynı zamanda en sık görülen over malignitesidir (9-10).

Hayat boyunca bir kadının over kanseri geliştirme riski 1/70'dir (%1.5). Ölen her 100 kadından 1'inde sebep over kanseridir. Epitelyal over kanserlerinin %1'i 20 yaş altında %85'i 50 yaş üzerinde görülmektedir. Over kanseri median görülme yaşı yaşı 63'dür. Yaşla birlikte epitelyal over kanserlerinin görülme sıklığı artar. En yüksek görülme sıklığına 75-79 yaş grubunda (54/100,000) ulaşır. 30 yaş altında *epitelyal* over kanseri riski çok azdır (9-11).

2.3 Risk Faktörleri

Over kanserinin gerçek nedeni belli değildir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar sonucunda risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler başlıca çevresel, endokrin, genetik ve diğer faktörler olarak sınıflanabilir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Over Kanserleri İçin Relatif Riskler¹²

	Relatif Risk
Over kanseri riski artışı ile seyreden durumlar	
Aile hikayesi	5-7
BRCA1 mutasyonu	18-29
BRCA2 mutasyonu	16-19
Lynch II/HNPCC	6-7
İnfertilite	2-5
Nulliparite	2-3
Geç menopoz	1.5-2
Erken menarş	1-1.5
Artmış CA-125 seviyesi	1.5
Sigara kullanımı	1.5
Over kanseri riski azalması ile seyreden durumlar	
Multiparite	0.4-0.6
Oral kontraseptif kullanımı	
4 yıllık kullanım	0.6
8 yıllık kullanım	0.5
12 yıllık kullanım	0.4
Histerektomi ve tüp ligasyonu	0.4-0.6
Laktasyon	0.5
Normal popülasyonda bazal risk	1.4-1.8

2.4 Patogenez

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

a) Devamlı (Incessant) ovulasyon: Fatalla ve arkadaşları tarafından öne sürüldü (13). Bugünkü teoriler arasında akla en yakın olanıdır. Bu teoriye göre devamlı ovulasyon over epitelinde ovulasyon olan noktalarda rejenerasyon sırasında inklüzyon cisimlerinin ve proliferasyona yol açar ve mitotik aktivitede artış görülür. Bu değişiklikler değişik faktörlerin etkisiyle over malignansisi gelişmesine yol açabilir. Bu varsayımı destekleyen gözlemler: Kombine tip oral kontraseptif kullanımı, doğum sayısında artış ve meme emzirme süresi ile over kanserinin azalmasıdır (14-16).

b) Gonadotropin yüksekliği hipotezi: Vakaların %81'i 50 yaş üzerinde postmenopozal olması ve bu dönemde gonadotropinlerin çok yüksek seviyede olması ovarian karsinogenezde FSH ve LH yüksekliğinin rol oynayabileceğini gösterdi. Yine ovulasyon indüksiyonu için verilen ekzojen gonadotropin tedavisi ile over kanseri arasında bir ilişkinin son yıllarda ortaya çıkması bu hipotezi desteklemektedir (17-18).

c) Pelvik kontaminasyon: Özellikle bazı kanserojenlerin asendan yolla overe ulaştığı ve kansere yol açtığı öne sürülmektedir. Talk ile uğraşanlarda bu kanserin sıklığı, buna karşın tüp ligasyonu ve histerektomi grubunda riskin azalması bunu desteklemektedir (19-21).

Moleküler değişiklikler: Over kanserlerinde kromozom bozuklukları ilk kez 6 no'lu kromozom uzun kolunda delesyonla ortaya konmuştur. Sonra kromozom 14'de delesyon ve kromozom 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 15, 19'da yapısal anomaliler saptanmıştır (22). Epitelyal over kanserinde karyotip ve sitogenetik anormalliklere ek olarak spesifik genetik değişikliklerde tanımlanmıştır. Moleküler biyolojik çalışmalar daha ziyade protoonkogenler ve tümör süpresör genler üzerine yoğunlaşmıştır.

Protoonkogenler transdüksiyon, translokasyon, nokta mutasyonu ve gen amplifikasyonu gibi/hücrel mekanizmalarla onkogenlere dönüşebilen genlerdir. Over kanserinde tespit edilen protoonkogenler C-mos, c-fms, c-erbB-1, her-2/neu ve ras genleridir (23-24). Onkogen ürünleri başlıca peptid büyüme faktörler ve reseptörler, protein kinazlar, guanozine trifosfat bağlayan proteinler ve nükleer ve sitoplazmik regülatuar proteinlerdir. Yine tümör süpresör bir gen olan p53'ün baskılanması over hücrelerinde neoplastik değişikliklere yol açabilmektedir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Over Kanserlerindeki Moleküler Değişiklikler

	Sınıf	Aktivasyon	%
HEREDİTER			
BRCA1	Tümör Supresör Gen	Mutasyon/Delesyon	5
BRCA2	Tümör Supresör Gen	Mutasyon/Delesyon	3
MSH2/MLH1	DNA Tamir	Mutasyon	1
SPORADİK			
Her-2/neu	Tirozin Kinaz	Amplifikasyon/Overekspresyon	20
K-ras	G-protein	Mutasyon	5
AKT2	Kinaz	Amplifikasyon	10
PIK3CA	Kinaz	Amplifikasyon	10-20
c-myc	Transkripsiyon Faktörü	Overekspresyon	20-30
P 53	Tümör Supresör Gen	Mutasyon/Delesyon	60
	Transkripsiyon Faktörü	Overekspresyon	
P 16	Tümör Supresör Gen	Homozigot Delesyon	15

Günümüzde over kanserlerindeki moleküler değişikliklerin detaylı incelendiği çalışmalarda, kanserogenezisin iki farklı yoldan gelişebileceği düşünülmektedir (Tablo 2.3).

Tip 1 Yolağı: Bunlar düşük grade'li seröz tümörler, musinöz tümörler, endometrioid karsinomlar, şeffaf hücreli ve malign brenner hücreli tümörlerdir. Bu

kanserlerde sıklıkla BRAF ya da K-ras mutasyonu izlenmektedir. Proliferatif indeksleri daha düşük olup, prognozları nisbeten daha iyidir (25-26).

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

Tablo 2.3: Tip 1 ve Tip 2 Epitelyal Over Kanserleri

	KRAS	BRAF	KRAS/BRAF	P53	HLA-G Eksp.	Prolif.İndeks
Düşük Grade	%35	%30	%65	0	0	%10-15
Yüksek Grade	0	0	0	%50-80	%61	%50

2.5 Patoloji

Mikroskopik olarak 7 ana grupta incelenirler (seröz, müsinöz, endometrioid, şeffaf hücreli, malign brenner, anaplastik ve mikst). Bu epitelyal tümörler biyolojik davranışlarına göre benign, borderline ve malign olmak üzere 3 ana grupta incelenirler. Epitelyal tümörlerin %15 kadarı borderline (düşük malignite potansiyelli tümörler) kategoridedir. Bunlar stromal invazyon dışında malign tümörlerin tüm histolojik özelliklerini içerirler ve nadiren metastazları invazif karakterde olabilir. Tüm malign over tümörlerin % 80-90'unu oluşturan epitelyal kanserlerin yaklaşık yarısı seröz tümörlerdir. Seröz tümörler %40-60 bilateralite gösterirler. Müsinöz tümörlerde ise bu oran %10'dur. Müsinöz tümörlerin ortalama çapı 16-17 cm olup over tümörlerinin en büyük örneklerini teşkil ederler. Endometrioid adenokanserler %40-50 bilateralite gösterirler (12,27).

2.6 Over Kanserlerinin Primer Tedavisi

Epitelyal over kanserlerinde esas tedavi modalitesi cerrahi (Tablo 2.4) ve kemoterapidir. Cerrahinin amacı, tanıyı doğrulamak, erken evrelerde doğru bir cerrahi evreleme yapmak (Tablo 2.5), ileri evrelerde ise maksimum düzeyde tümör

çıkartmaktır (*sitoredüktif cerrahi, debulking*). Kemoterapötik ilaçlarda kullanım sırasına göre sekond line ve third line olarak ikiye ayrılırlar (Tablo 2.6). Radyoterapi ile ilgili küçük çaplı bazı çalışmalar olsa da günümüzde rutin değildir. Ayrıca son yıllarda gündeme gelen intra-peritoneal kemoterapi, neo-adjuvan kemoterapi, biyolojik ve targeted tedaviler olsa da günümüzde rutin değildir.

Tablo 2.4: Over Kanserlerinde Cerrahi Tedaviler

Cerrahi Evreleme-Restaging Cerrahi Evreleme ve Sitoredüktif Cerrahi (Debulking) Konservatif Cerrahi (Fertilite Koruyucu) Sekond Look Laparatomisi (SLL) Sekonder Sitoredüksiyon Tersiyer Sitoredüksiyon İnterval Debulking Paliatif Cerrahiler

Tablo 2.5: Over Kanserlerinde FIGO Cerrahi Evrelemesi²⁷

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

t: Karaciğer kapsül metastazı Evre III/T3, Karaciğer parankim metastazı evre IV/M1, sitolojisinde malign hücre görülmüş pleural efüzyon ise evre IV/M1 olarak sınıflandırılır.

Tablo 2.6 : Over Kanserlerinde Kemoterapötik İlaçlar

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

a) Erken Evre Hastalık

Erken evre olarak düşünölen over kanserlerinde cerrahi evreleme ile hastalığın overlere veya pelvise sınırlı olup olmadığı belirlenmektedir. Prognoz ve daha sonraki tedavi yaklaşımları primer cerrahi evrelemeden elde edilecek olan bilgilere bağılıdır. Cerrahi evreleme midline insizyon ile yapılmalı ve üst abdomen mutlaka tümörün yayılımı açısından inspeksiyon ve palpasyon ile değerlendirilmelidir. Over kanserlerinde evreleme işleminde yapılması gerekenler Tablo 2.7’de özetlenmiştir. Erken evre over kanserlerinde belirgin oranda mikroskopik okült metastazlar vardır. Bu nedenle tümör tek overe sınırlı bile olsa mutlaka cerrahi evreleme yapılmalı ve olası okült metastazlar saptanmalıdır. Erken evrelerde saptanan okült metastazlar hem hastaların prognostik değerlendirmesinde hem de adjuvant tedavi gerekliliğine karar vermede önemlidir (28-34).

Eğer cerrahi evreleme sonrası hastadaki residü tümör durumu hakkında operatif ve patoloji raporlarından yeterli bilgi edinilemiyorsa hastanın evresi ve nihayi tedavisi hakkında karar verilmeden önce hastada reeksplorasyon yapılmalıdır (restaging). Evre Ia-Ib, Grade I-II hariç tüm hastalara standard adjuvan tedavi olarak 3-6 siklus taksol ve karboplatin kemoterapisi verilir. Erken evre over kanserlerinde cerrahi evreleme ve adjuvan tedavinin değerlendirildiği iki önemli çalışma vardır:

ICON ve ACTION. Her iki çalışmanın beraber değerlendirilmesinde özellikle evre Ia Grade I-II hastalıkta tam anlamıyla yapılmış cerrahi evreleme ile adjuvan tedavinin ek bir faydası görülememiştir (35-37).

Tablo 2.7 : Erken Evre Over Kanserlerinde Cerrahi Evreleme

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

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

b) İleri Evre Hastalık

İleri evre over kanserlerinde amaç mümkün olduğunca fazla tümör dokusunu çıkartmaktır (*Sitoredüksiyon, Debulking*). Debulking primer tümör ve metastatik tümöral kitleyi tamamen çıkarma veya mümkün olan en küçük hacime indirmedir.

Optimal sitoredüksiyon tanımlaması için 5 mm ile 3 cm arasında değişik ölçüler önerilmiştir. GOG over kanserlerinde yaşam süresinin rezidü kitlenin çapı 0.5 cm'den 2 cm'e yaklaştıkça belirgin olarak düştüğünü ve üst limit olarak 2 cm üzerinde rezidüsü olan hastaların yaşam sürelerinin diğerlerine üstünlüğü olmadığını göstermiştir. Bu nedenle sitoredüksiyonda amaç rezidü kitleleri 2 cm altına indirmek olarak belirlenmiştir. GOG'nin son çalışmalarını takiben uluslararası seviyede optimal sitoredüksiyon tanımı 1 cm ve altındaki rezidüel hastalık olarak kabul edilmiştir (38-42).

Cerrahi sonrası kalan rezidüel tümör hacmi 1-2 cm'den küçük olan hastaların yaşam süreleri daha büyük rezidü kalan hastalara göre çok daha iyidir (Tablo 2.8). Optimal olarak sitoredüksiyon yapılmış olan hastalarda median survival 36.7 ay iken, optimal sitoredüksiyon yapılamayanlarda median survival 16.6 ay olarak bulunmuştur. Sitoredüktif cerrahinin hastaların yaşam sürelerine olan olumlu etkisi

birçok retrospektif çalışmada gösterilmiş olsada bu konuda yapılmış randomize prospektif klinik bir çalışma henüz yoktur (43-50).

Tablo 2.8 : Rezidüel Tümör Hacmi ve Sağkalım

	Tanımlama	Optimal	Suboptimal
Hacker ⁵¹	1.5 cm	18 ay	6 ay
Vogl ⁵²	2 cm	40 ay	16 ay
Delgado ⁵³	2 cm	45 ay	16 ay
Conte ⁵⁴	2 cm	40 ay	16 ay
Nejit ⁵⁵	1 cm	40 ay	21 ay
Piver ⁵⁶	1 cm	48 ay	21 ay
ORTALAMA⁵⁷		39 ay	17 ay

İleri evre over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenfnodlarının çıkartılmasının önemi net değildir. Fakat en az iki çalışmada ileri evre olan over kanserlerinde lenfadenektomi yapıldığında yaşam süresinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (58,59). Başka bir çalışmada ise evre 3 ve 4 over kanserlerinde lenfadenektominin yaşam süresine bir katkısı olmadığı ileri sürülmüştür (60). Beneditti Panizzi ve ark. yaptığı prospektif randomize çalışmasında optimal debulking yapılan ileri evre over kanserli hastalarda sistematik lenfadenektomi ile overall survival de kazanç sağlamazken, hastalısız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (61). Biz Hacettepe ekolü olarak pelvik ve paraaortik lenfadenektominin hastalığın gerçek yaygınlığının belirlenmesine katkısı olacağından ve bulky lenfnodlarının çıkartılması ile adjuvant kemoterapinin etkinliğini arttıracığından yapılması gerektiğine inanmaktayız. Teknik nedenlerle sitoredüksiyon yapılamayan karaciğer ve diafram, renal damarların üstündeki lenfnodları muhtemelen hastalığın rekürrenslerinden sorumludur. Bu konunun aydınlatılması için randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sitoredüksiyonun Amaçları:

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

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

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

SLL, major bir cerrahi işlemdir, küratif bir etkisi yoktur ve bazı vakalarda çok sayıda rastgele biopsiler alınmasına rağmen yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Major bir cerrahi olması nedeniyle de ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca ekonomik açıdan bakıldığında cost-efektif bir yöntem değildir. Diğer açıdan bakıldığında ise, SLL ile hastalık varlığı veya yokluğu yüksek oranda belirlenebilmekte ve buna bağlı olarak hastaya uygulanacak ek tedaviler ve survival tahminleri daha doğru olarak yapılabilmektedir. Erken evre over kanserlerinde cerrahi ve kemoterapiden sonra SLL uygulamak düşük persistan hastalık riski nedeniyle önerilmemektedir. Erken evre over kanserlerinde SLL pozitif olma ihtimali iki ayrı çalışmada %5 ve %12 olarak bildirilmiştir. İleri evre over kanserlerinde ise %50 üzerinde hastada SLL pozitif olarak gelmektedir. Diğer taraftan SLL negatif olan hastaların ise %50'den fazlasında rekürrens gelişmektedir (62-70).

Sekond-look cerrahisinin terapötik olduğunu gösteren güçlü deliller yoktur. Günümüzde ikinci-bakış cerrahisinin uygulanması konusunda bir konsensus yoktur fakat ağırlıklı eğilim uygulanmaması yönündedir. Uygulanacaksa da belirli bir

protokol dahilinde hasta ile tartışılıp karar verilmelidir ve operasyon sırasında reküren kitle saptanırsa maksimal sitoredüktif cerrahi uygulanmalıdır. SLL’de saptanan reküren kitleler için de sitoredüktif cerrahinin prognostik değeri gösterilmiştir (71-72).

2.7 Prognoz:

Epitelyal over kanserlerinde yukarıda bahsedilen tüm gelişmelere rağmen yaşam oranları istenilen düzeylere ulaşamamıştır. FIGO’nun istatistiklerine göre evrelere göre 5 yıllık sağkalım aşağıdaki Tablo2.9’da verilmiştir. Over kanserlerinin kötü prognozu kısmen çoğu hastanın geç dönemde ve ileri evrelerde başvurması olsa da, kötü yaşam oranları kısmen de over kanserlerinin prognostik faktörlerinin hekimlerce halen net olarak anlaşılıp gerekli ehemmiyetin verilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Tablo 2.9: Over Kanserlerinde FIGO Evrelerine Göre 5 yıllık Yaşam Süreleri⁷³

Evre yaşam	Median Yaşam Süresi(ay)	5-yıllık
IA	96	92.1±0.9
IB	96	84.9±3.4
IC	96	82.4±2.0
2A	85	67.0±4.3
2B	92.3	56.4±3.6
2C	86.1	51.4±4.5
3A	41.4	39.3±2.8
3B	26.4	25.5±2.6
3C	20.7	17.1±1.4
4	14.7	11.6±0.9

Epitelyal over kanserlerinde prognostik faktörlerin değerlendirildiği pek çok çalışma yapılmıştır. Mevcut çalışmaların da eleştirildiği pek çok yönü mevcuttur. Örneğin pek çok seri; retrospektif tarzda yapılmış, vaka sayıları kısıtlı ve multicenter özelliktedir. Ayrıca her seride farklı parametreler değerlendirilmiştir. Genetik mutasyonların ve moleküler belirteçlerin değerlendirildiği çalışmalarda ise multivaryan değerlendirmeler yapılmamış, ayrıca anlamlı bulunan belirteçler de hep beraber değerlendirilememiştir.

Over kanserlerinde sıklıkla anlamlı olarak saptanan faktörler aşağıdaki Tablo 2.10 ve 2.11’de özetlenmiştir.

Tablo 2.10: Erken Evre Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler

1. Evre / alt evre grupları
2. Kapsül ruptürü
3. Çevre dokulara dens yapışıklık
4. Asit
5. Malign periton sitolojisi
6. Histolojik tip
7. Histolojik grade
8. Biyolojik markerlar

a) Aneuploidi

b) S fazı fraksiyonu

c) Anormal onkogen ekspresyonu

Tablo 2.11 : İleri Evre Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler

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

Over kanserlerinde prognostik faktörlerin bilinmesi oldukça önemlidir. Bu şekilde hastalarımıza daha kesin yargılarla prognostik bilgiler sunabileceğimiz

gibi klinik çalışmalarımızda da hastaların risk gruplarına göre stratifikasyonunu yapabileceğiz. Prognostik faktörlerin saptanması ayrıca değişik çalışmaların sonuçlarını kıyaslama sırasında da önemli olacaktır. Ancak belki de en önemlisi prognostik faktörlerin bilinmesinin hastalığın doğasını daha iyi anlamamıza yardımcı olacak olmasıdır.

Over kanserlerinde prognoz araştıran ilk çalışmalar 1980 ve 1990'lı yıllara dayanmaktadır. GOG ve SEER datalarının değerlendirildiği retrospektif geniş hasta serileri ile beraber daha küçük hasta sayıları olan kurumsal raporlar yayınlanmıştır (75-77). İlk yapılan çalışmalarda hasta yaşı, performans durumu, tümör evre ve grade'i ve rezidüel hastalık gibi klinik ve patolojik parametreler üzerinde durulmuştur. 1990'lı yılları takip eden dönemlerde ise bu faktörlerin prognostik değerleri tekrar gösterilmekle beraber yeni prognostik faktörlerin arayışları da başlamıştır (örneğin gravida, LDH, serum albumin gibi) (78,79). Yine bu dönemde erken evrelerde de, prognozu daha objektif zeminde değerlendirmeye yönelik çalışmalar başlamıştır (DNA ploidi ve indeksi, MNA ve MNV gibi) (32, 33,80-81). Takip eden yıllar içerisinde prognozun erken ve geç evreler ayrılarak değerlendirilmesi daha popüler hale gelmiştir. İstatistiksel yöntemlerin gelişmesine paralel olarak da over kanserlerinde prognozu daha net ortaya koyabilecek Cox regresyon modelleri geliştirilmiştir.

BİREYLER ve YÖNTEM

3.1 Bireyler

Çalışma grubu içerisine Ocak 1982-Eylül 2005 tarihleri arasında HÜTF’de tedavi edilmiş 851 primer epitelyal over kanserli vaka dahil edildi. Metastatik tümörü olanlar, borderline tümörleri olanlar, seröz yüzeyleylerin seröz kanseri olan vakalar ve mezoteliomalar analiz dışında bırakıldı. Konservatif cerrahi uygulanan hastalar, sistematik lenfadenektomi yapılmayan hastalar, bize başvurmadan önce dış merkezlerde inkomplete cerrahi yapılmış olan ya da kemoterapi verilmiş olan hastalarda araştırma dışında bırakıldı. Konkamitant tümörü olan ya da primer over kanseri dışındaki sebeblere bağlı olarak veya erken post-operatif dönemde ölen hastalarda araştırma grubundan çıkarıldı. Ayrıca kısıtlı sayıda neo-adjuvan kemoterapi alan veya interval debulking yapılan veya adjuvan radyoterapi verilen hastalarda analize dahil edilmedi. İnküzyon kriterleri doğrultusunda olabildiğince homojen ve günümüz standard tedavisine uygun tedavi almış olan 466 hasta değerlendirmeye alındı.

3.2 Hastaların Tedavisi

Tüm hastalar primer over kanseri nedeniyle FIGO önerilerine uygun olarak evreleme cerrahisi ve uygun vakalarda da sitoredüktif cerrahiye tabii tutuldu. Midline insizyonu takiben varsa asit mayinden sitolojik örnekler alındı. Asiti olmayan hastalarda tüm batın yıkama sıvısı sitolojik değerlendirme için örneklendi. Tüm peritoneal yüzeyleyler inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirilerek şüpheli noktalardan biopsiler alındı. Takiben tüm hastalara infra-gastik (total) omentektomi yapıldı. Antegrad ya da operatif bulgulara göre retrograde vasıfta total abdominal histerektomi ve bilateral salphingoopherektomi uygulandı. Her iki pelvik (iliak ve obturator) ve paraaortik bölgelere transperitoneal yolla ulaşılarak aortik lojda renal arter düzeylerine değin büyük damarlar etrafındaki lenf dokuları eksize edildi (sistematik lenfadenektomi). Daha önce appendektomi yapılmamış tüm olgulara ayrıca rutin appendektomi yapıldı. Optimal sitoredüksiyon ≤ 1 cm kabul edildi ve optimal sitoredüktif hedefe ulaşılması için gerekli tümoral eksizyonlar ve viseral organ eksizyonlarından kaçınılmadı.

Post-operatif evreleme patolojik sonuçlara göre, FIGO önerilerine uygun olarak yapıldı. Evre Ia grade I-I hariç tüm hastalara adjuvant kemoterapi verildi (407 hastaya (%87,3) platin tabanlı vs. 20 (%4,3) hastaya platin tabanlı olmayan). Yaklaşık 145 (%31,1) hastaya SLL uygulandı.

3.3 Veri Toplanması

Araştırmaya dahil edilen tüm hasta verileri retrospektif olarak aşağıdaki kaynaklar kullanılarak toparlanmıştır.

- Hastane dosyaları
- Özel jinekolojik onkoloji takip formları
- Jinekolojik onkoloji konsey formları
- Hacettepe hastaneleri laboratuvarları otomasyon sistemi
- Radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji hasta takip formları
- Etlik SSK. Ankara ve Gazi Üniversitesi jinekolojik onkoloji hasta takip programı
- Dış merkezlerde çalışan jinekolog onkologlar ile sözel dialoglar
- Tüm hastalara telefon açılmış ve durumlarını bildirmelerini istediğimiz mektuplar gönderilmiştir
- Türk telekomdan hasta isimlerine yönelik adres ve telefon numaraları alınmıştır
- İçişleri bakanlığı nüfus kayıtları
- Ankara ili mahalle muhtarları
- Hacettepe patoloji anabilim dalındaki post-operatif raporlar
- Hacettepe sitoloji bölümünün peritoneal yıkama ve asit sıvıları sitoloji raporları

3.4 Diğer bilgiler

Araştırma Bölgesi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye

Araştırma Tipi : Retrospektif yaşam analizi

Araştırma grubu : 01 Ocak 1982- 01 Eylül 2005 arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'ne primer epitelyal over kanseri için refere edilen ve yukarıda değinilen kriterlere sahip tüm olgular.

Araştırma grubu büyüklüğü : 466 hasta değerlendirmeye alındı.

Bağımlı-bağımsız değişken : Bağımlı değişken beş yıllık yaşam oranları (%) ve median yaşamları (yıl). Bağımsız değişkenler : Hasta yaşı, gravidası (0, 1-3, ≥ 4), paritesi (0, 1-3, ≥ 4), menapozal durumu (premenopozal vs. postmenopozal), pre-operatif Ca-125 değeri (< 35 , 35-500 ve ≥ 500 IU/ml), asit (var vs. yok), peritoneal sitoloji (pozitif vs. negatif), tümör evresi (I, II, III, IV FIGO), grade'i (grade I, II, III WHO), sitoredüktif başarı (optimal vs. suboptimal), SLL sonucu (negatif vs. pozitif), maksimal tümör çapı (< 10 cm vs. ≥ 10 cm) ve tedavi yılı (1982-1992 vs. 1993-2005).

Veri kaynakları : Retrospektif hastane verileri

Araştırma süresi : 45 ay (01 Eylül 2002 – 01 Haziran 2006)

İstatistiksel yöntemler: Tüm veriler SPSS 10.0 paket programında kodlanarak girildi. Kaplan Meier ve Cox regresyon analizi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. Hastalar beş yıllık yaşam oranlarına (OS) göre karşılaştırıldı. *P* değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

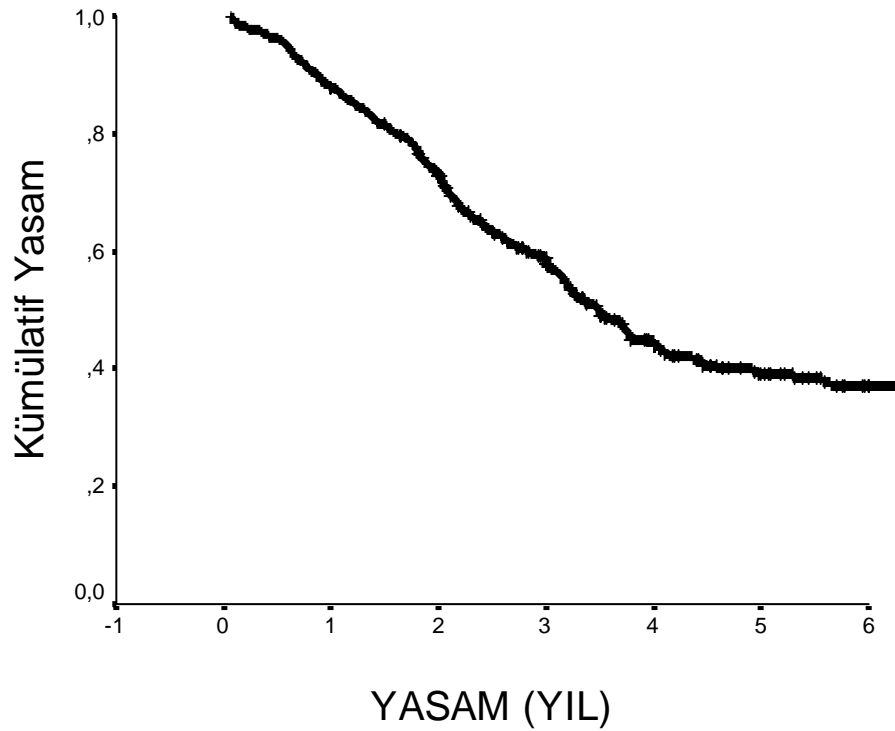
BULGULAR

Araştırma grubuna ait genel klinik özellikler Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1: Araştırma Grubuna Ait Genel Klinik Özellikler (devamlı klinik değişkenler, Ortanca \pm Standart sapma (range) olarak verilmiştir.)

Yaş	54,00\pm12,6 (21-87)
Gravida	4,00\pm3,3 (0-20)
Parite	3,00\pm2,5 (0-15)
Ortalama Ca-125	365,00\pm223,2 (4-3950)
Takip Süresi	2,64 yıl
Median Yaşam	2,40 yıl
5 yıllık yaşam	%39,56

Şekil 4.1 Tüm Hasta Populasyonunda 5 yıllık Yaşam Grafiği



Tablo 4.2: Araştırma Grubuna Ait Genel Klinik Özellikler
(kategorik değişkenler (n, %))

Yaş	
<50 yaş	169 (36,3)
≥50 yaş	297 (63,7)
Gravida	
0	52 (11,2)
1-3	140 (30)
≥4	274 (58,8)
Parite	
0	54 (11,6)
1-3	239 (51,3)
≥4	173 (37,1)
Pre-operatif Ca-125	
≤ 35	75 (16,1)
35-500	178 (38,2)
≥500	178 (38,2)
Yok	35 (7,5)
Menapozal Durum	
Premenopozal	175 (37,6)
Postmenopozal	291 (62,4)
Tedavi Yılı	
1982-1992	98 (21,0)
1993-2005	368 (79,0)
Sitolojik Yıkama	
Pozitif	191 (41,0)
Negatif	221 (47,4)
Yok	54 (11,6)
Asit	
Var	179 (38,4)
Yok	287 (61,6)

Tablo 4.2 Devamı : Araştırma Grubuna Ait Genel Klinik Özellikler,
(kategorik değişkenler (n, %))

Histoloji	
Seröz	253 (54,3)
Musinöz	68 (14,6)
Endometrioid	60 (12,9)
Unfavorable*	85 (18,2)
Evre	
I	98 (21,0)
II	20 (4,3)
III	316 (67,8)
IV	32 (6,9)
Grade	
1	100 (21,5)
2	127 (27,3)
3	239 (51,2)
Maksimal Tümör Çapı	
<10 cm	250 (53,6)
≥10 cm	216 (46,4)
Adjuvan Kemoterapi	
Platin Tabanlı	407 (87,3)
Platin Tabanlı Değil	20 (4,3)
Almadı	39 (8,4)
SLL Sonucu	
Negatif	78 (16,7)
Pozitif	67 (14,4)
Yok	321 (68,9)
Sitoredüktif Başarı	
Optimal	340 (73,0)
Suboptimal	126 (27,0)

* Unfavorable: 41 hasta mikst, 21 hasta anaplastik, 12 hasta şeffaf hücreli, 11 hastada malign Brenner tümörlü

Tablo 4.3: Araştırma Grubuna Ait Yaşam Oranları

	Median Yaşam (yıl)	5 Yıllık Yaşam (%)	P
Yaş			
<50 yaş	4,45	49,01	0,01
≥50 yaş	3,18	34,08	
Gravida			0,3
0	3,76	43,78	
1-3	3,74	42,21	
≥4	3,27	35,88	
Parite			0,01
0	3,45	43,07	
1-3	3,78	42,81	
≥4	2,86	33,18	
Pre-operatif Ca-125			<0.001
≤ 35	5,60	82,23	
35-500	3,16	33,40	
≥500	3,00	21,60	
Yok			
Menapozal Durum			0,0006
Premenopozal	5,30	51,20	
Postmenopozal	3,12	31,66	
Tedavi Yılı			0,007
1982-1992	2,07	30,43	
1993-2005	3,74	39,84	
Sitolojik Yıkama			0,1
Pozitif	3,27	33,25	
Negatif	3,76	43,71	
Yok			
Asit			
Var	2,82	28,38	0,0004
Yok	4,10	45,35	

Tablo 4.3 Devamı: Araştırma Grubuna Ait Yaşam Oranları

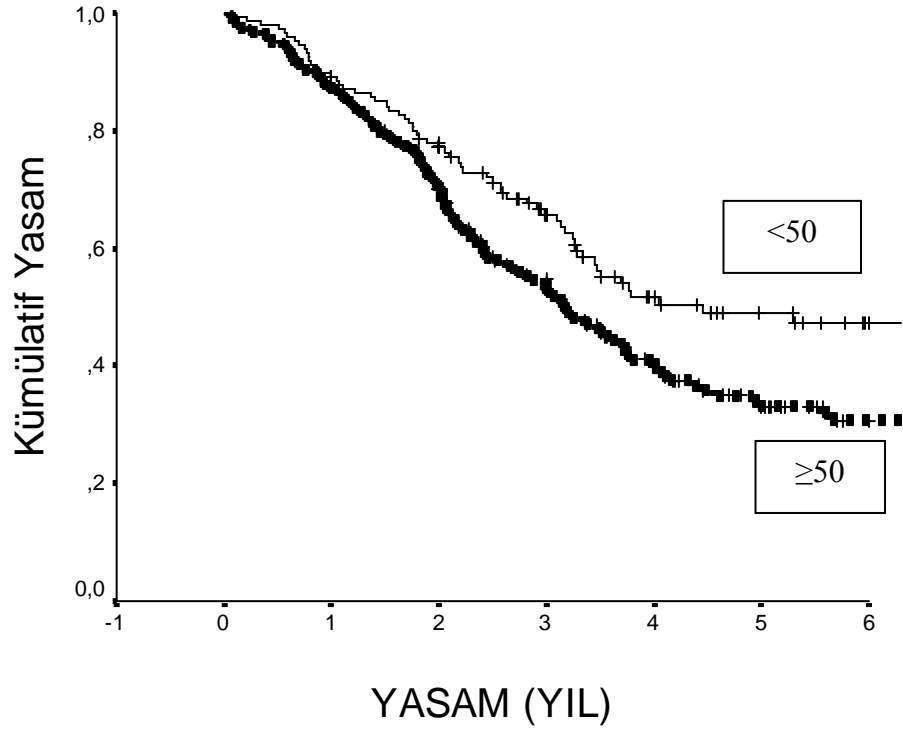
	Median Yaşam (yıl)	5 Yıllık Yaşam (%)	P
Histoloji			<0,0001
Seröz	3,01	27,20	
Musinöz	6,71	74,11	
Endometrioid	6,39	60,92	
Unfavorable	3,16	34,34	
Evre			<0,0001
I	5,40	96,18	
II	4,51	61,40	
III	2,82	21,04	
IV	2,20	11,16	
Grade			<0,0001
1	5,19	78,74	
2	3,68	39,98	
3	2,40	15,89	
Maksimal Tümör Çapı			0,01
<10 cm	3,16	29,72	
≥10 cm	5,58	50,67	
Adjuvan Kemoterapi			0,79
Platin Tabanlı	3,18	32,16	
Platin Tabanlı Değil	2,31	46,15	
SLL Sonucu			<0,0001
Negatif	6,67	64,25	
Pozitif	2,70	24,02	
Yok	3,24	34,69	
Sitoredüktif Başarı			<0,0001
Optimal	4,58	48,59	
Suboptimal	1,83	0,00	

Tablo 4.4 : Univariate Subgrup Yaşam Analizleri (Pairwise over strata)

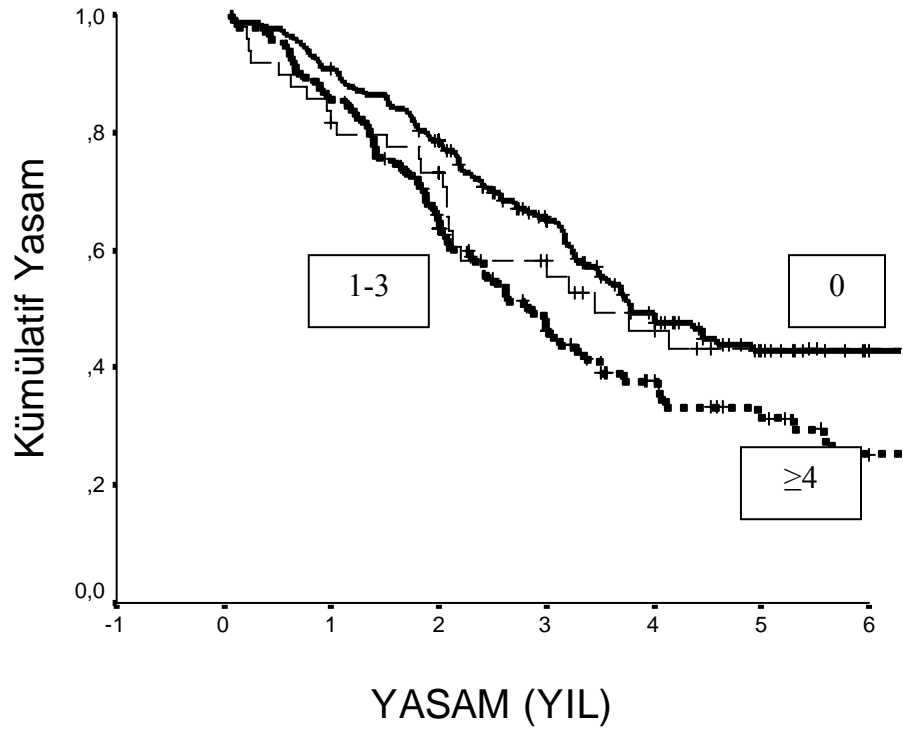
	P
Ca-125	
<35 vs. 35-500	<0,0001
<35 vs. \geq 500	<0,0001
35-500 vs. \geq 500	0,09
Histoloji	
Seröz vs. musinöz	<0,0001
Seröz vs. endometrioid	0,01
Seröz vs. unfavorable	0,36
Musinöz vs. endometrioid	0,28
Müsinöz vs. unfavorable	0,001
Endometrioid vs. unfavorable	0,11
Evre	
I vs. II	<0,0001
I vs. III	<0,0001
I vs. IV	<0,0001
II vs. III	0,02
II vs. IV	0,03
III vs. IV	0,1
Grade	
I vs. II	<0.0001
I vs. III	<0.0001
II vs. III	0.002
SLL	
Negatif vs. Pozitif	<0,0001
Negatif vs. Yapılmaması	<0,0001
Pozitif vs. Yapılmaması	0,34

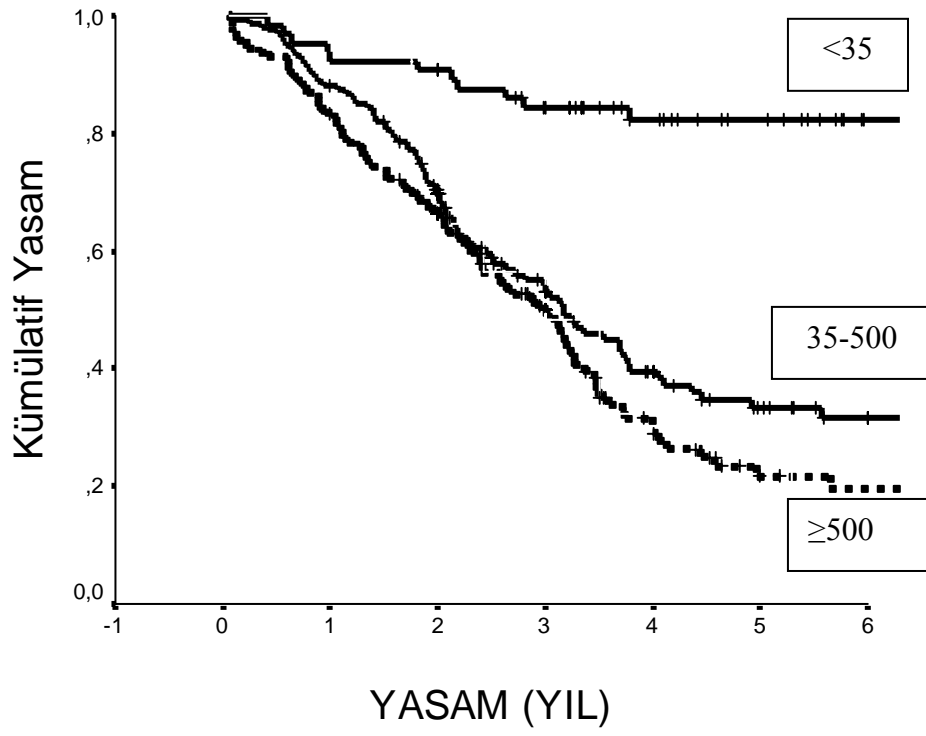
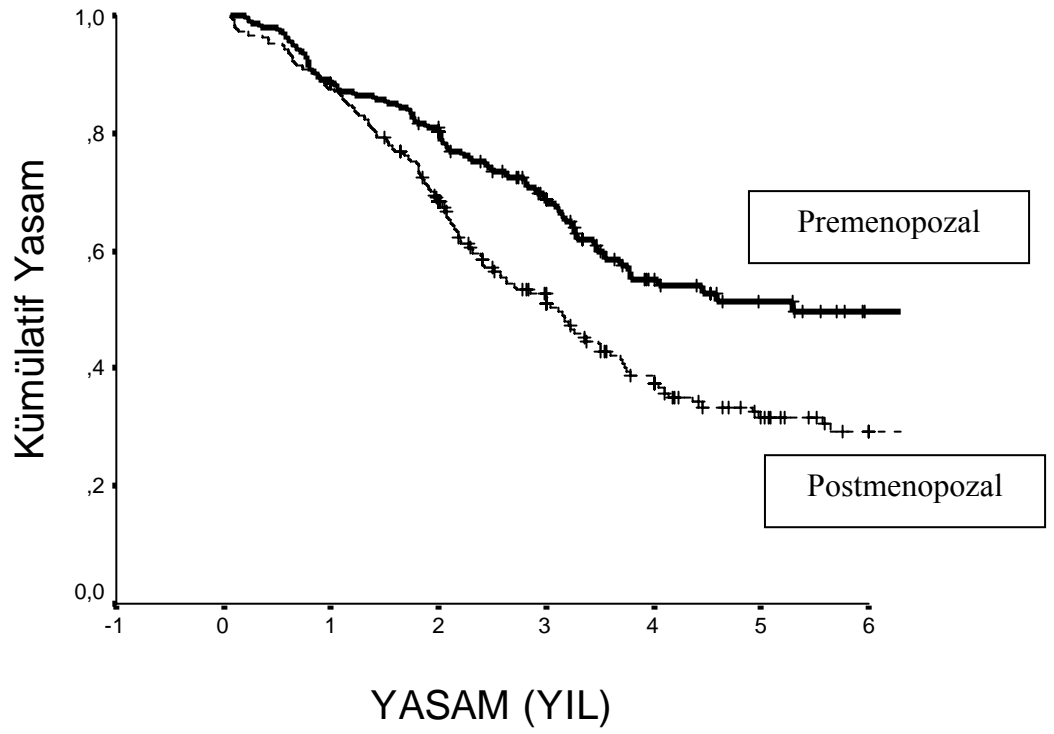
Şekil 4.2 : Univariate Yaşam Analizlerinde Anlamlı Çıkan Faktörlerin Grafikleri

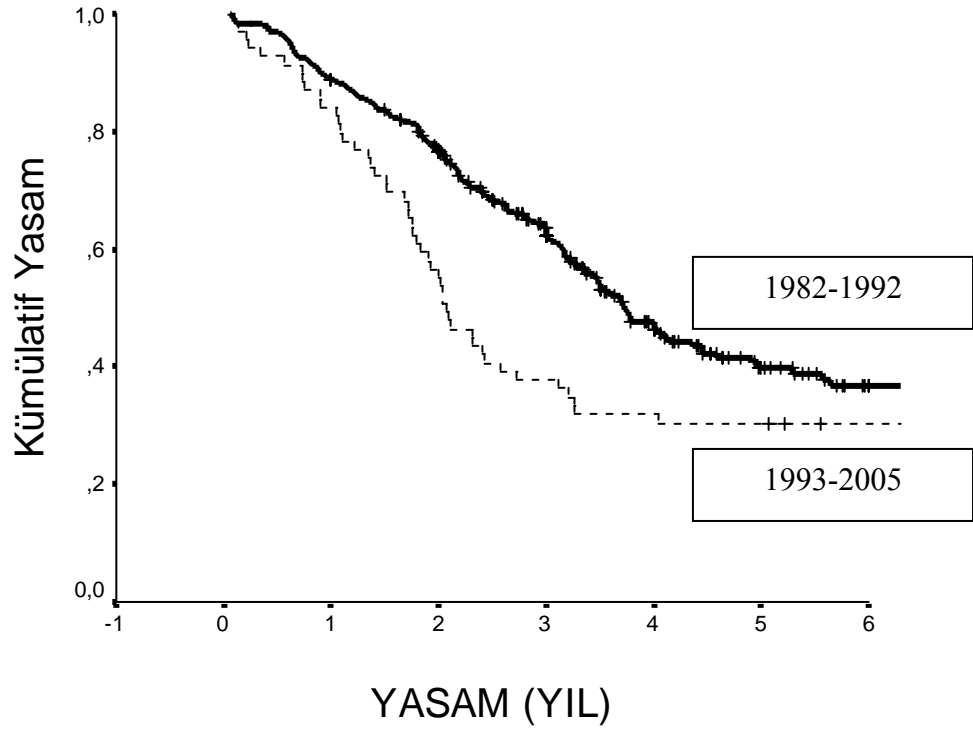
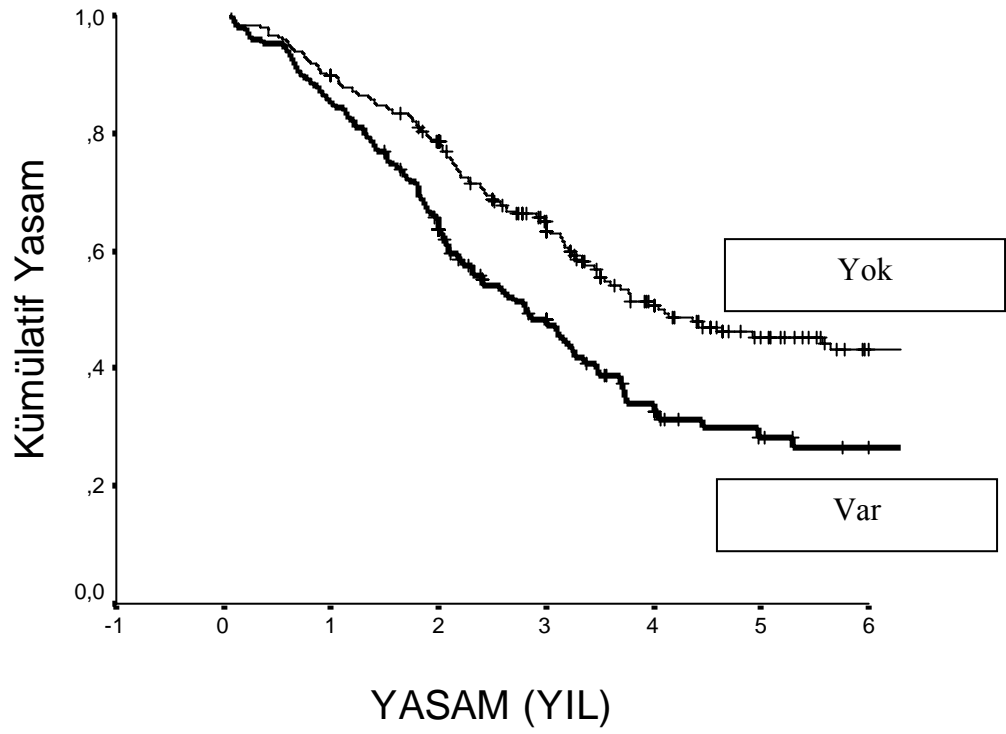
A) YAŞ

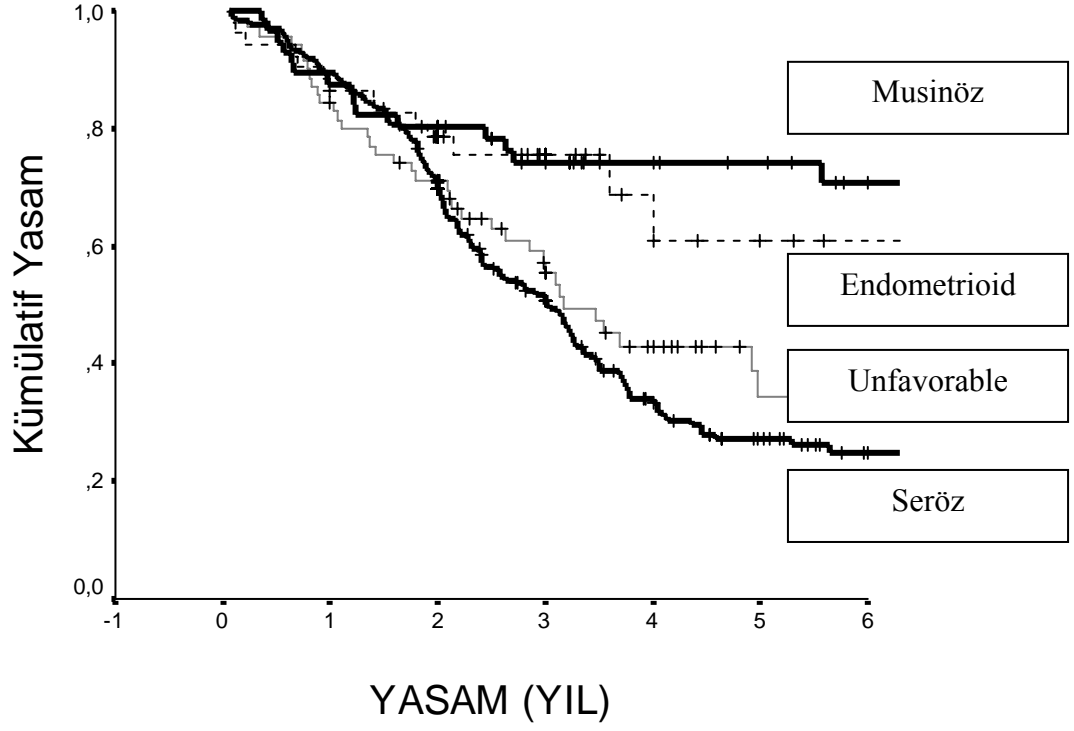
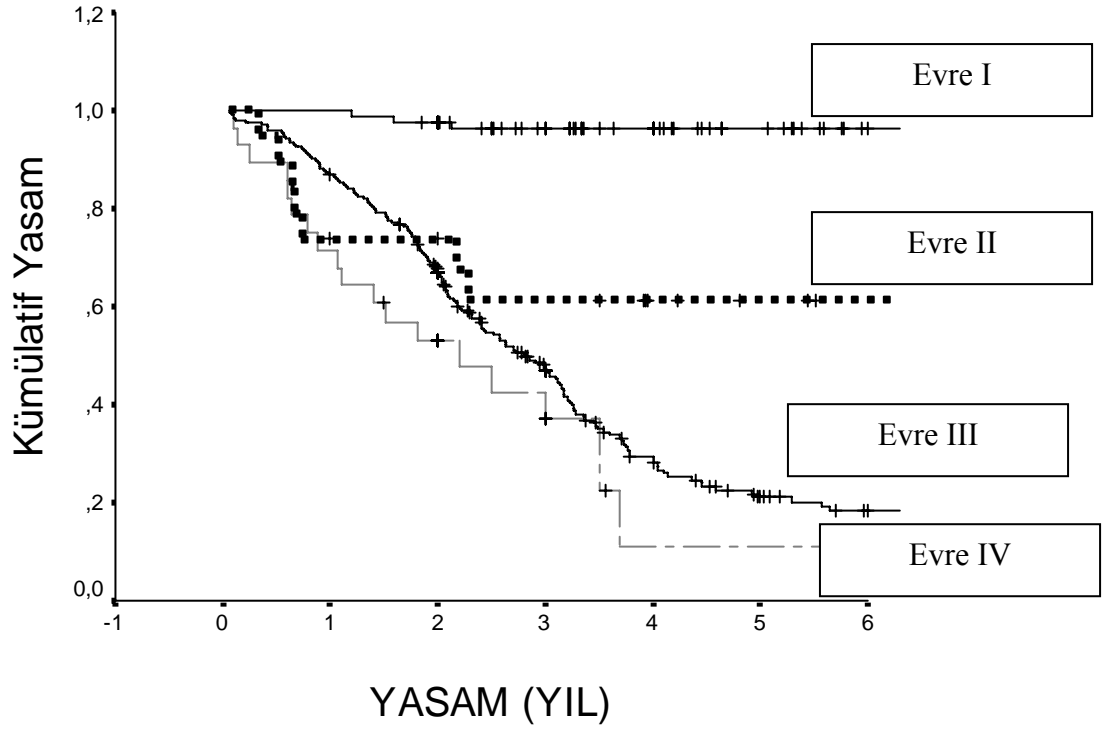


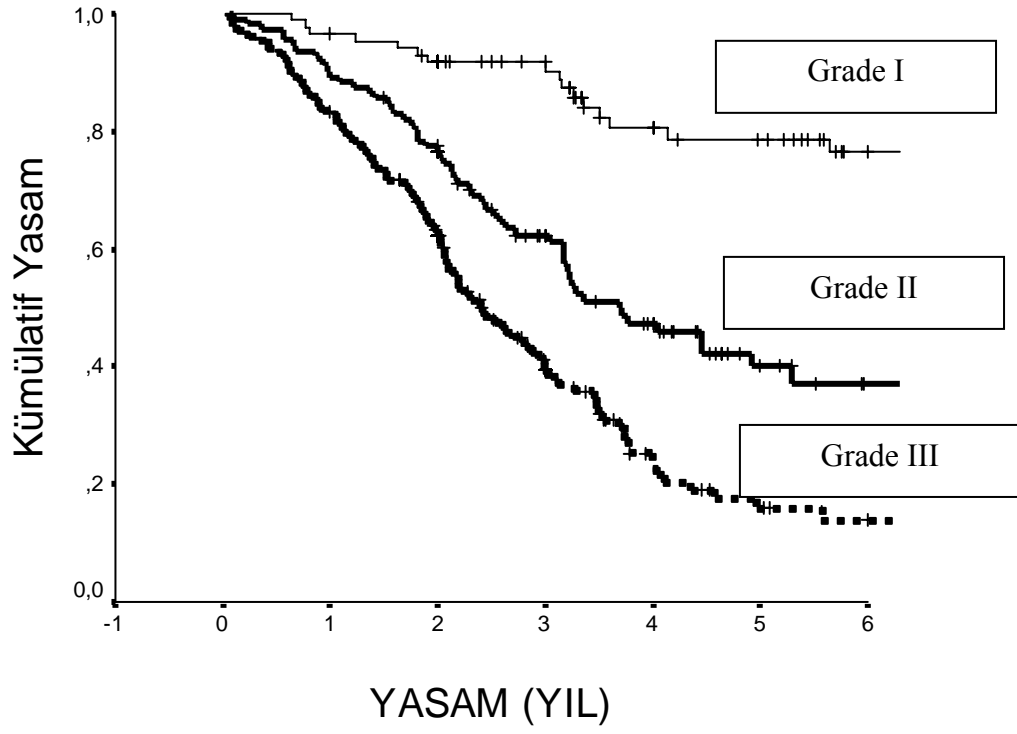
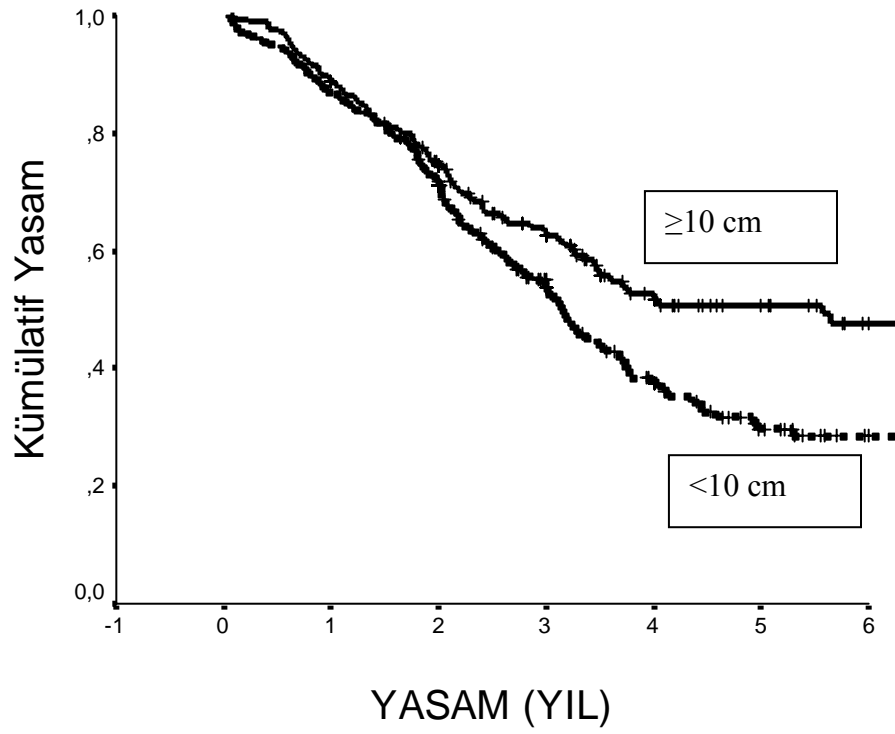
B) PARİTE



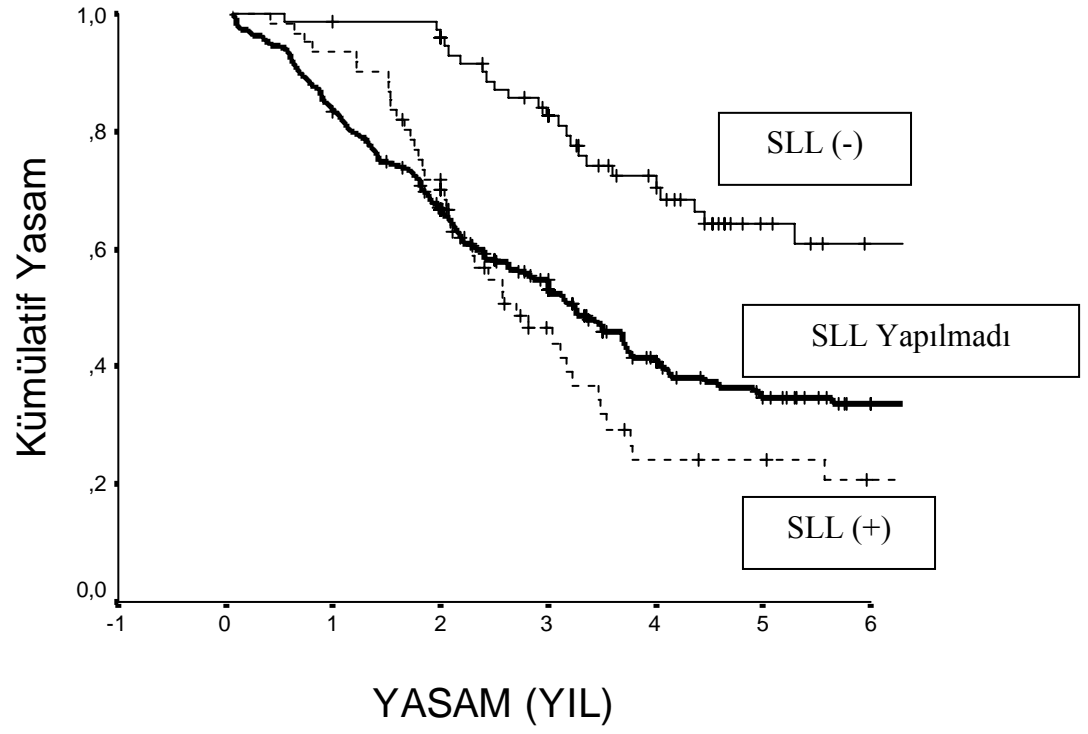
C) Ca-125**D) MENOPOZAL DURUM**

E) TEDAVİ YILI**F) ASİT**

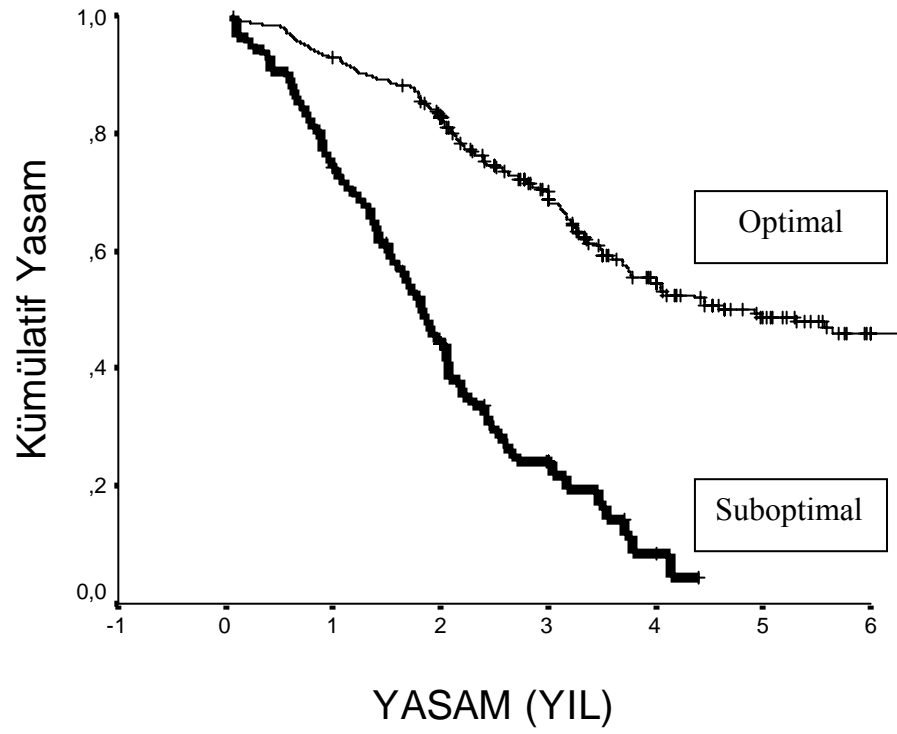
G) HİSTOLOJİ**H) EVRE**

I) GRADE**K) MAKSİMAL TÜMÖR ÇAPI**

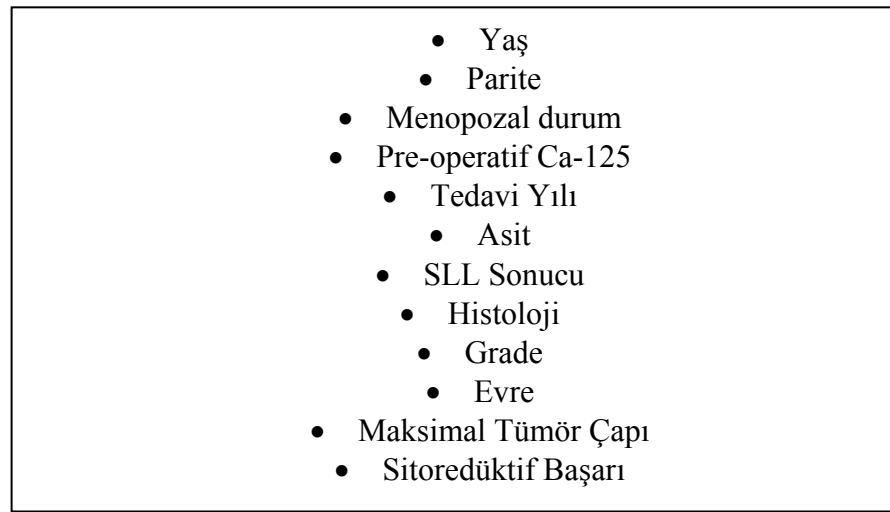
L) SLL SONUÇLARI



M) SİTOREDÜKTİF BAŞARI



Tablo 4.5 Univaryan Analizlerde Anlamlı Faktörlerin Multivaryan Değerlendirilmesi



Cox Multivaryant
Regresyon Analizi-
Forward Lojistik
Regresyon

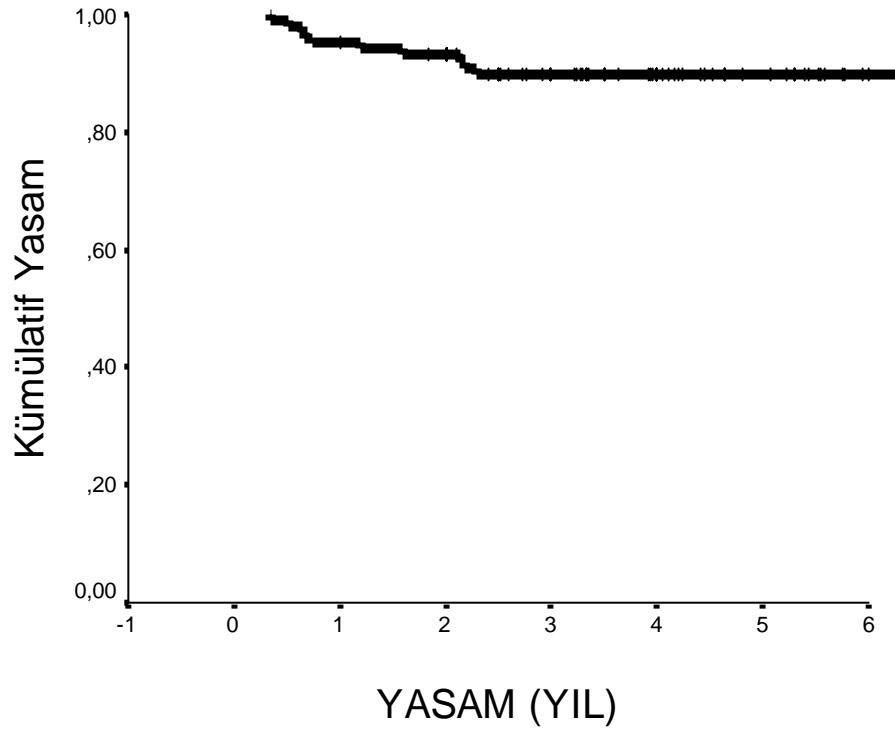
	HR	%95 CI	P
Tedavi Yılı 1992 öncesi	2,1	1,51-2,9	<0,001
Evre			
Evre II	14,5	3,6-57,4	<0,001
Evre III	20,6	6,3-67,1	<0,001
Evre IV	22,3	6,3-79,2	<0,001
Grade			
Grade II	2,1	1,2-3,7	0,007
Grade III	3,1	1,8-5,4	<0,001
Negatif SLL	0,37	0,2-0,6	<0,001
Suboptimal Sitoredüksiyon	2,5	1,8-3,5	<0,001

**ERKEN EVRE (CERRAHİ EVRE I-II) OVER KANSERLERİNDE
PROGNOZ**

Tablo 4.6: Evre I-II'de Genel Klinik Özellikler
(devamlı klinik değişkenler; Ortanca \pm Standart sapma (range))

Yaş	50,50\pm12,9 (21-80)
Gravida	3,00\pm3,3 (0-15)
Parite	2,00\pm2,1 (0-9)
Ortalama Ca-125	229,40\pm278,2 (4-3125)
Takip Süresi	4,16 yıl
Median Yaşam	4,08 yıl
5 yıllık yaşam	%89,67

Şekil 4.3: Evre I-II Hasta Populasyonunda 5 yıllık Yaşam Grafiği



Tablo 4.7: Evre I-II'de Klinikopatolojik Özellikler ve Yaşam Oranları

	Klinikopatolojik Özellikler (n,%)	5 Yıllık Yaşam (%)	P
Yaş			
<50 yaş	55 (46,6)	93,80	0,2
≥50 yaş	63 (53,4)	85,85	
Gravida			0,9
0	20 (16,9)	87,97	
1-3	44 (37,3)	89,87	
≥4	54 (45,8)	90,13	
Parite			0,8
0	21 (17,8)	88,21	
1-3	67 (56,8)	91,12	
≥4	30 (25,4)	87,08	
Pre-operatif Ca-125			0,4
≤ 35	55 (46,6)	93,56	
35-500	45 (38,2)	86,13	
≥500	13 (11,0)	83,33	
Yok	5 (4,2)		
Menapozal Durum			0,2
Premenopozal	58 (49,2)	94,12	
Postmenopozal	60 (50,8)	85,25	
Tedavi Yılı			0,7
1982-1992	24 (20,3)	87,50	
1993-2005	94 (79,7)	89,94	
Sitolojik Yıkama			0,4
Pozitif	27 (22,9)	87,18	
Negatif	84 (71,2)	91,32	
Yok	7 (5,9)		
Asit			
Var	20 (16,9)	91,38	0,2
Yok	98 (83,1)	80,88	

Tablo 4.7 Devamı: Evre I-II'de Klinikopatolojik Özellikler ve Yaşam Oranları

	Klinikopatolojik Özellikler (n,%)	5 Yıllık Yaşam (%)	P
Histoloji			0,5
Seröz	34 (28,8)	89,23	
Musinöz	46 (39,0)	89,74	
Endometrioid	15 (12,7)	87,26	
Unfavorable	23 (19,5)	82,80	
Evre			<0,0001
I	98 (83,1)	96,18	
II	20 (16,9)	61,40	
Grade			0,002
1	63 (53,4)	98,18	
2	32 (27,1)	85,66	
3	23 (19,5)	69,14	
Maksimal Tümör Çapı			0,15
<10 cm	41 (34,7)	84,58	
≥10 cm	77 (65,3)	92,98	
SLL Sonucu			
Negatif	28 (23,7)	100,00	0,09
Pozitif	5 (4,2)	75,00	
Yok	85 (72,0)	86,46	
LVSI			0,2
Pozitif	13 (11,0)	74,60	
Negatif	15 (12,7)	92,31	
Rapor edilmemiş	90 (76,3)		
Kapsül			0,3
İnvaze	39 (33,1)	83,74	
İntakt	49 (41,5)	95,56	
Belirli Değil	30 (25,4)		

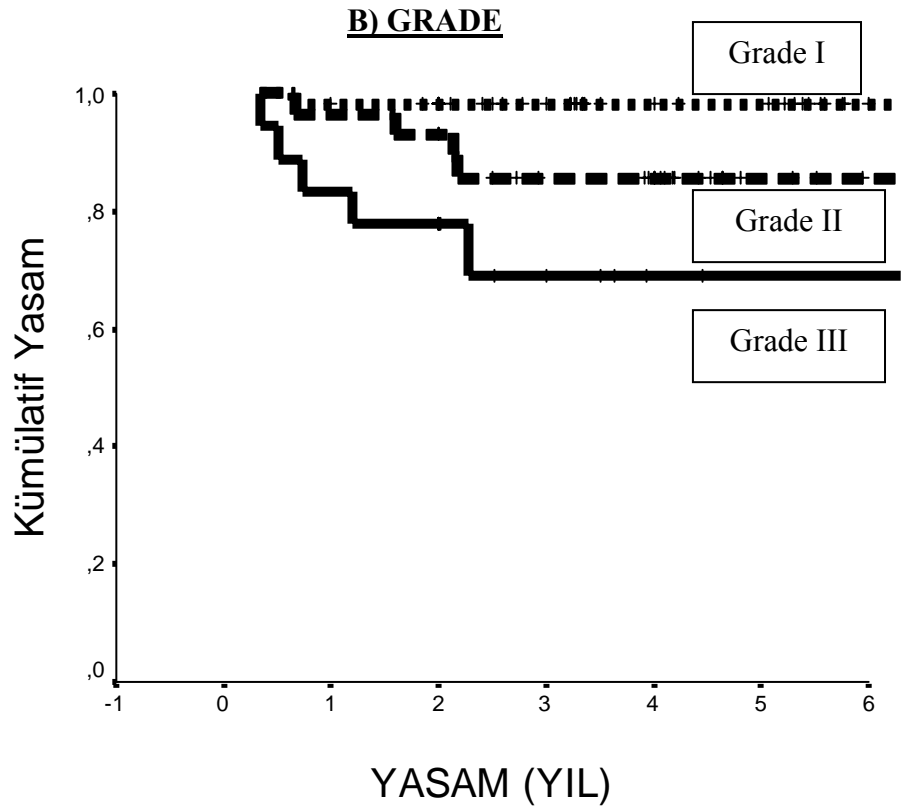
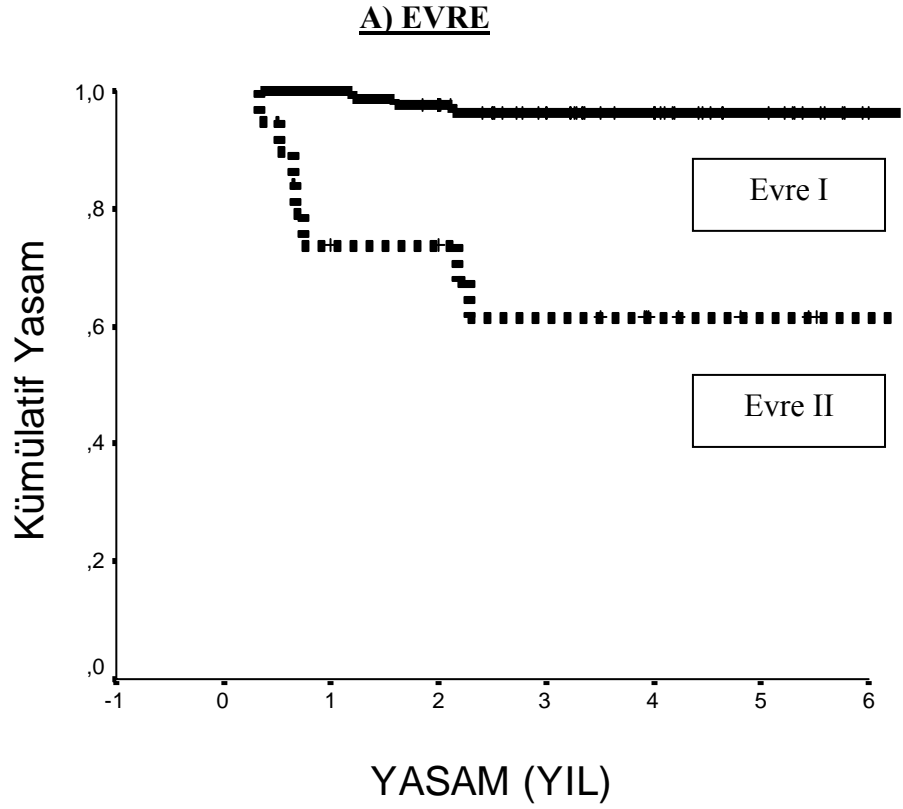
Tablo 4.8 : Evre I-II'de Substage Yaşam Analizleri

	n	5 yıllık yaşam (%)
Evre I		
Ia	53 (44,9)	100
Ib	6 (5,1)	100
Ic	39 (33,1)	90,95
Evre II		
II a	5 (4,2)	80,0
IIb	3 (2,5)	66,67
IIc	12 (10,2)	70,71

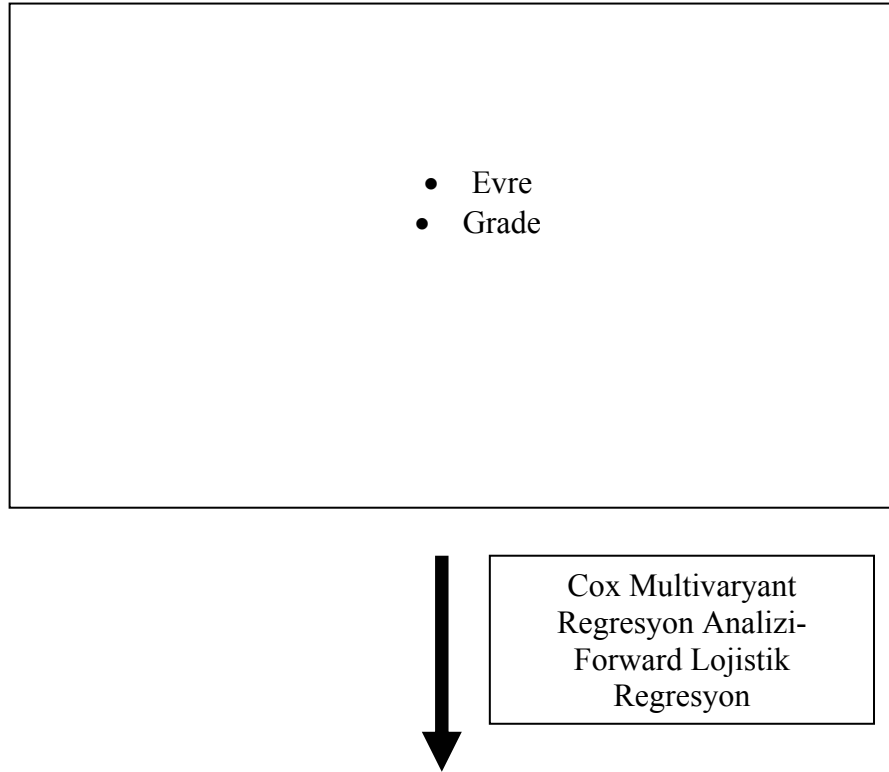
Tablo 4.9 : Evre I-II'de Univariate Subgrup Yaşam Analizleri (Pairwise over strata)

	P
Evre I	
Ia vs. Ib	--
Ia vs. Ic	0,05
Ib vs. Ic	0,5
Evre II	
IIa vs. IIb	0,07
IIa vs. IIc	0,9
IIb vs. IIc	<0,001
Grade	
I vs. II	0,03
I vs. III	0,0003
II vs. III	0,14

Şekil 4.4 : Evre I-II'de 5 Yıllık Sağkalımın Grafikselsel Gösterimi



Tablo 4.10 Evre I-II için Univaryan Analizlerde Anlamalı Faktörlerin Multivaryan Değerlendirilmesi



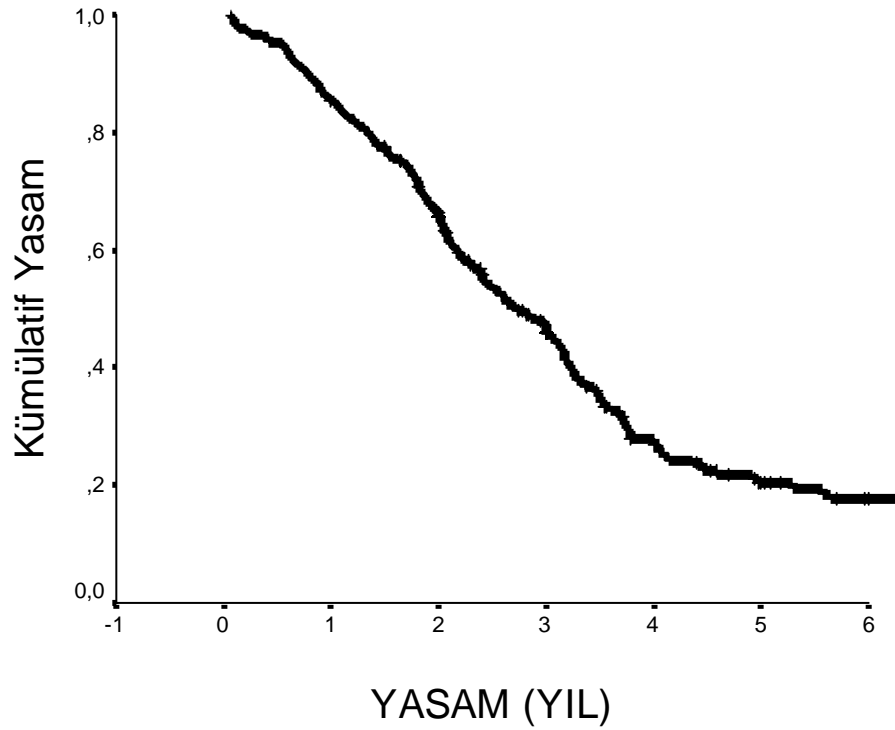
	HR	%95 CI	P
Evre			
Evre II vs. Evre I	12,7	3,3-49,4	<0,001

**İLERİ EVRE (CERRAHİ EVRE III-IV) OVER KANSERLERİNDE
PROGNOZ**

Tablo 4.11: Evre III-IV’de Genel Klinik Özellikler
(devamlı klinik değişkenler; ortanca \pm standart sapma (range))

Yaş	56,00\pm12,3 (22-87)
Gravida	4,00\pm3,2 (0-20)
Parite	3,00\pm2,6 (0-15)
Ortalama Ca-125	804,74\pm321,2 (5,1-3950)
Takip Süresi	3,1 yıl
Median Yaşam	2,72 yıl
5 yıllık yaşam	%20,26

Şekil 4.5 : Evre III-IV Hasta Populasyonunda 5 yıllık Yaşam Grafiği



Tablo 4.12: Evre III-IV’de Klinikopatolojik Özellikler ve Yaşam Oranları

	Klinikopatolojik Özellikler (n,%)	5 Yıllık Yaşam (%)	P
Yaş			0,4
<50 yaş	114 (32,8)	23,80	
≥50 yaş	234 (67,2)	18,63	
Gravida			0,7
0	32 (9,2)	17,90	
1-3	96 (27,6)	15,41	
≥4	220 (63,2)	22,67	
Parite			0,07
0	33 (9,5)	17,37	
1-3	172 (49,4)	23,08	
≥4	143 (41,1)	17,96	
Pre-operatif Ca-125			0,07
≤ 35	20 (5,7)	51,47	
35-500	133 (38,3)	16,82	
≥500	165 (47,4)	18,04	
Yok	30 (8,6)		
Menapozal Durum			0,06
Premenopozal	117 (33,6)	26,61	
Postmenopozal	231 (66,4)	17,03	
Tedavi Yılı			0,001
1982-1992	74 (21,3)	13,21	
1993-2005	274 (78,7)	21,33	
Sitolojik Yıkama			0,4
Pozitif	164 (47,1)	23,26	
Negatif	137 (39,4)	17,22	
Yok	47 (13,5)		
Asit			
Var	159 (45,7)	20,58	0,5
Yok	189 (54,3)	20,22	

Tablo 4.12 Devamı: Evre III-IV'de Klinikopatolojik Özellikler ve Yaşam Oranları

	Klinikopatolojik Özellikler (n,%)	5 Yıllık Yaşam (%)	P
Histoloji			0,4
Seröz	219 (62,9)	16,22	
Musinöz	22 (6,4)	27,57	
Endometrioid	45 (12,9)	41,24	
Unfavorable	62 (17,8)	18,83	
Evre			0,1
III	316 (90,8)	21,40	
IV	32 (9,2)	11,11	
Grade			0,0005
1	37 (10,6)	23,60	
2	95 (27,3)	25,96	
3	216 (62,1)	12,31	
Maksimal Tümör Çapı			0,9
<10 cm	209 (60,1)	16,76	
≥10 cm	139 (39,9)	26,13	
SLL Sonucu			0,001
Negatif	50 (14,4)	41,9	
Pozitif	62 (17,8)	21,93	
Yok	236 (67,8)	13,50	
Sitoredüktif Başarı			<0,0001
Optimal	223 (54,1)	26,90	
Suboptimal	125 (35,9)	0,00	

Tablo 4.13 : Evre III-IV'de Substage Yaşam Analizleri

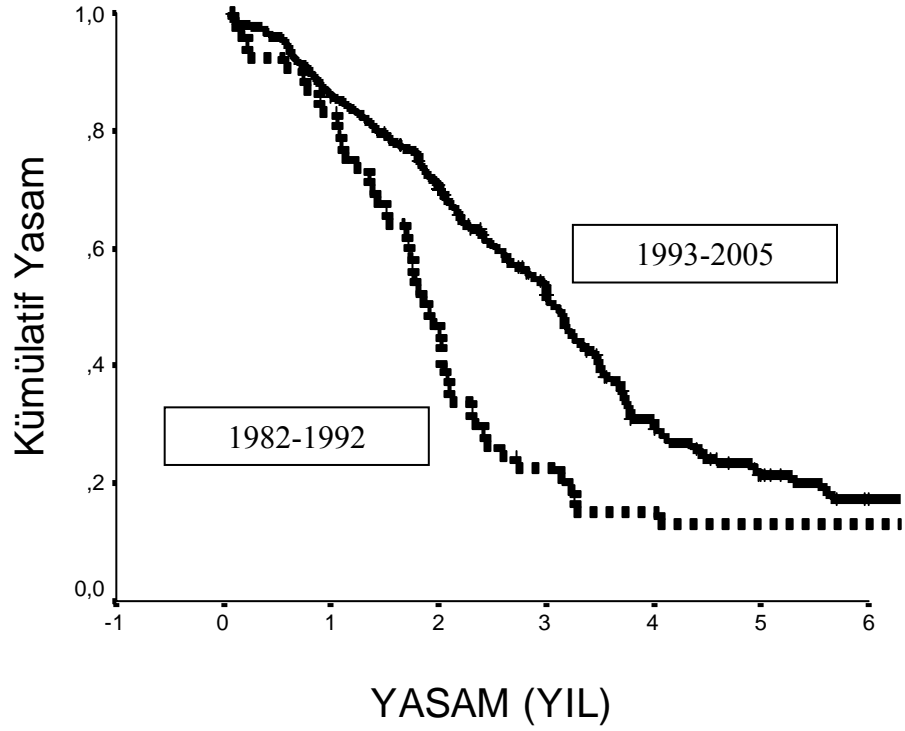
	N	5 yıllık yaşam (%)
Evre III		
IIIa	10 (2,9)	55,56
IIIb	19 (5,5)	27,00
IIIc	287 (82,4)	20,13
Evre IV	32 (9,2)	11,11

Tablo 4.14 : Evre III-IV'de Univariante Subgrup Yaşam Analizleri (Pairwise over strata)

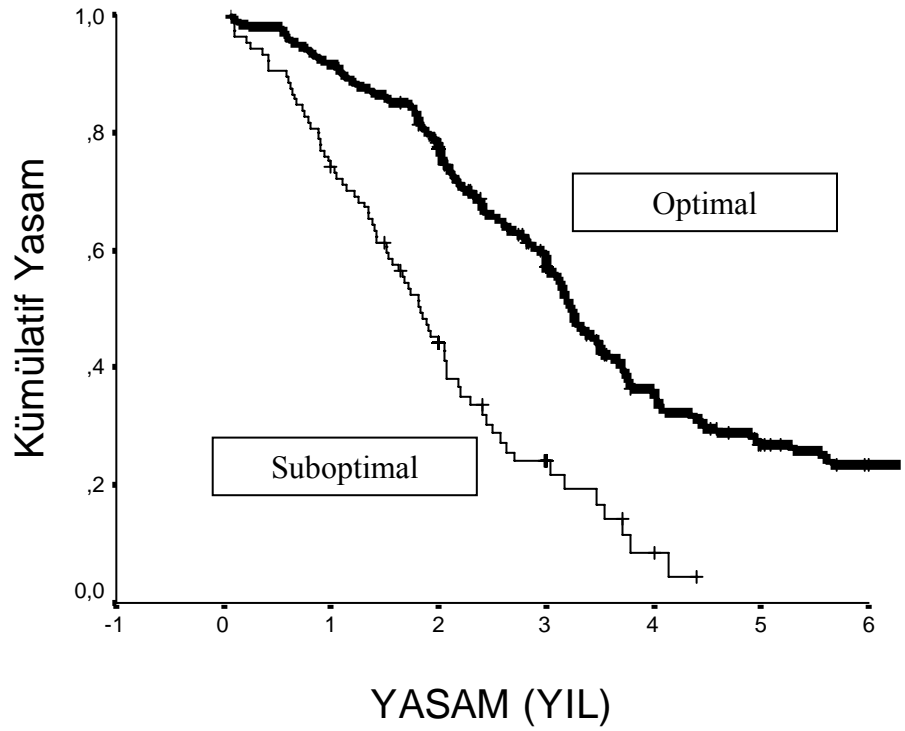
	P
Evre III	
IIIa vs. IIIb	0,07
IIIa vs. IIIc	0,01
IIIb vs. IIIc	0,9
SLL	
Negatif vs. Pozitif	0,01
Negatif vs. Yapılmamış	<0,001
Pozitif vs. Yapılmamış	0,1
Grade	
I vs. II	0,01
I vs. III	0,0004
II vs. III	0,06

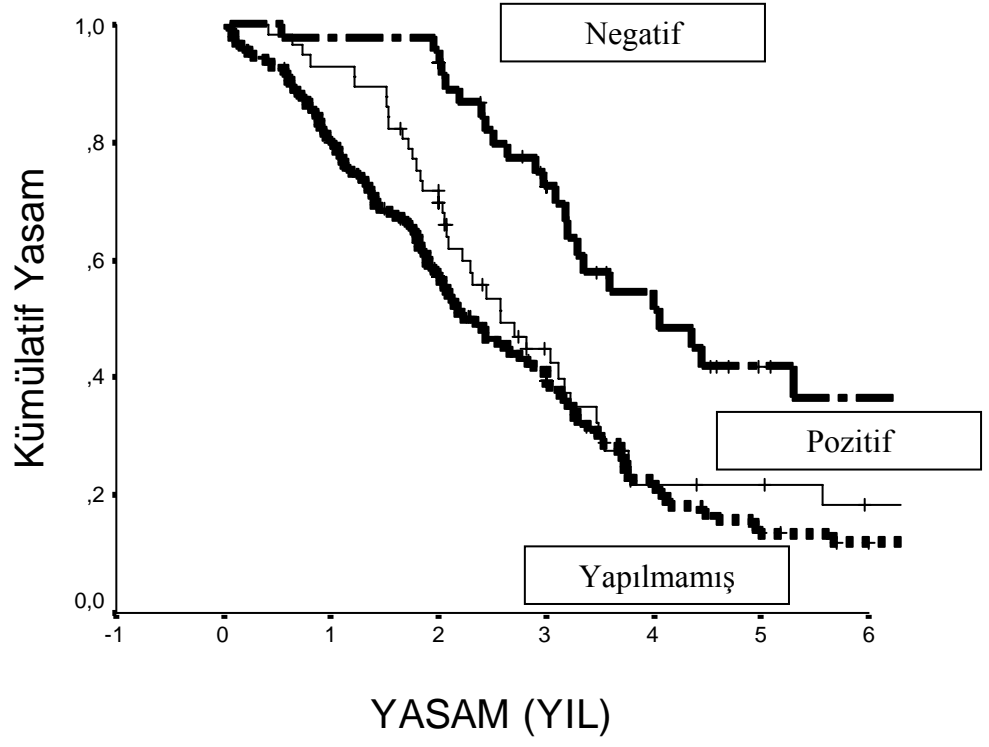
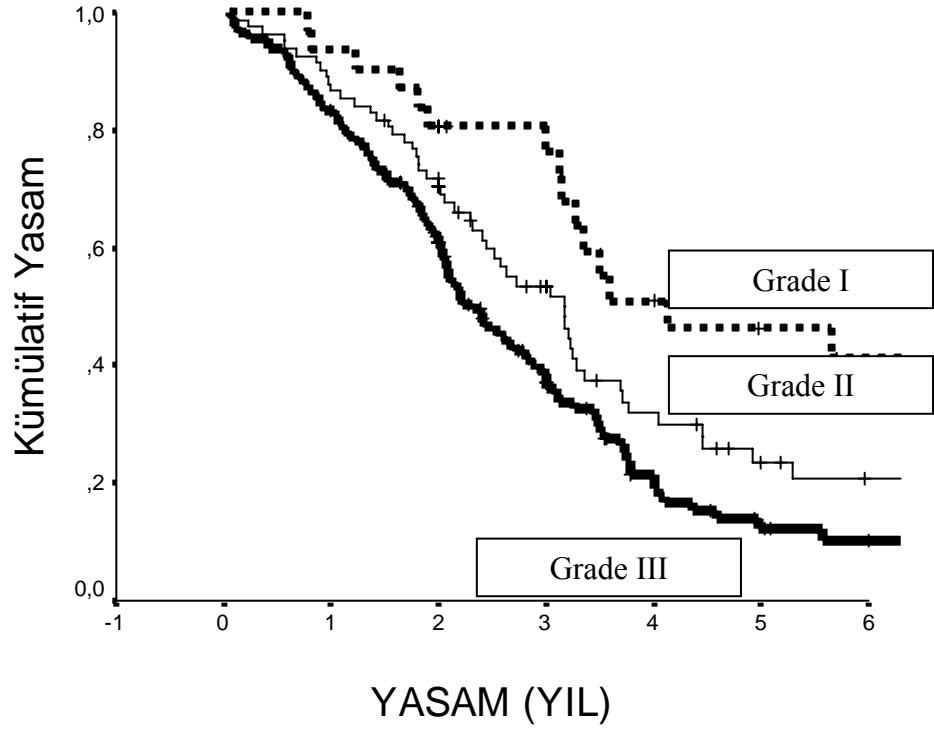
Şekil 4.6 : Evre III-IV'de 5 yıllık Sağkalımın Grafikselleştirilmesi

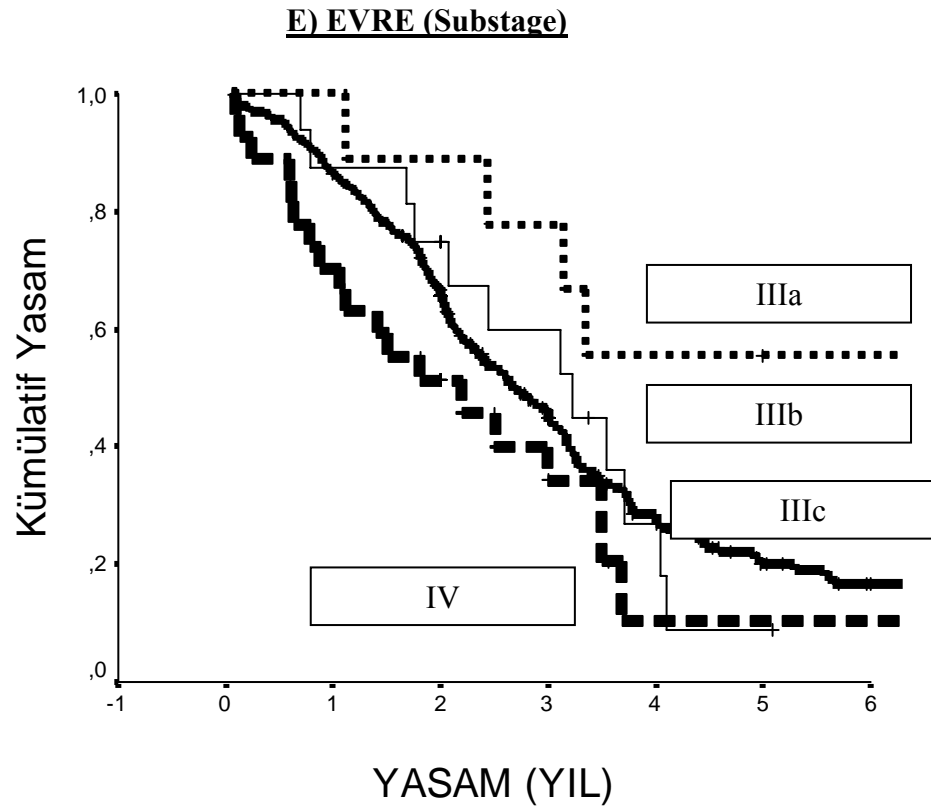
A) TEDAVİ YILI



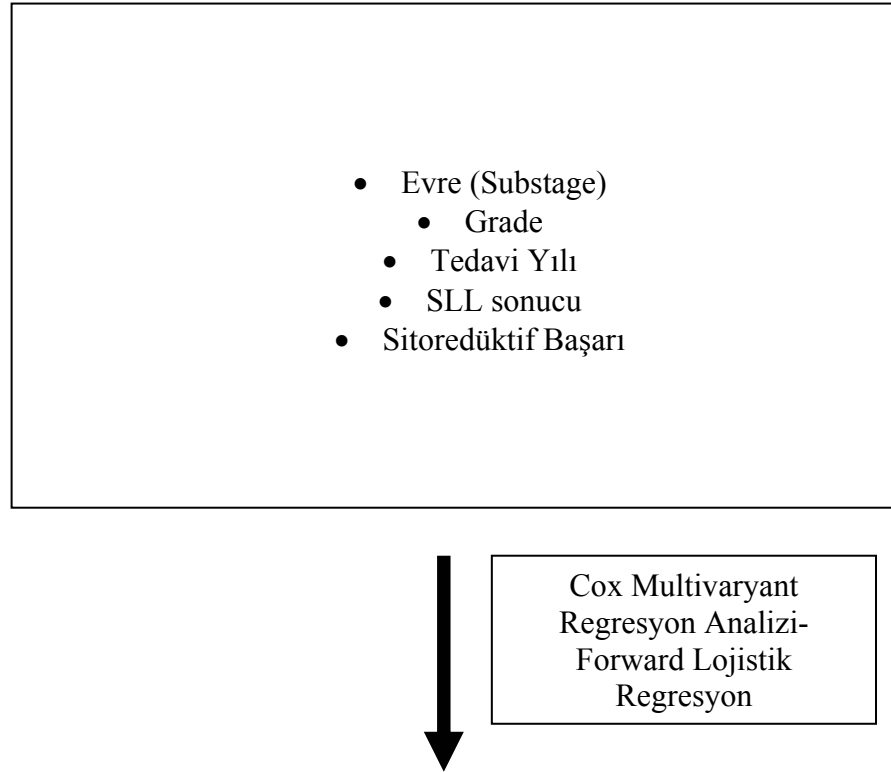
B) SİTOREDÜKTİF BAŞARI



C) SLL SONUCU**D) GRADE**



Tablo 4.15 Evre III-IV için Univaryan Analizlerde Anlamli Faktörlerin Multivaryan Değerlendirilmesi



	HR	%95 CI	P
Tedavi Yılı 1992 öncesi	2,1	1,5-2,9	<0,001
Grade			
Grade II	1,9	1,1-3,4	0,021
Grade III	2,9	1,7-5,0	<0,001
Negatif SLL	0,41	0,3-0,6	<0,001
Suboptimal Sitoredüksiyon	2,8	1,9-3,8	<0,001

Tablo 4.16 : Suboptimal debulking yapılsan evre III-IV over kanserinde prognoz

**EN KÖTÜ PROGNOZLU GRUP
EVRE III-IV SUBOPTIMAL DEBULKİNG'DE
UNİVARYAN ve MULTİVARYAN
ANALİZLER SONUCU PROGNOSTİK
FAKTÖRLER**



Cox Multivaryant
Regresyon Analizi-
Forward Lojistik
Regresyon

	HR	%95 CI	P
Tedavi Yılı 1992 öncesi	2,2	1,3-3,8	0,003

TARTIŞMA

Epitelyal over kanselleri en letal genital tümörlerdir. Cerrahi tedavilerde ve kemoteröpatik ajanlardaki gelişmelere rağmen beş yıllık yaşam oranları halen istenilen düzeylerde değildir (Tablo 5.1). Literatürde over kanserlerindeki prognostik faktörler üzerine yapılmış pek çok çalışma vardır. Ancak ne varki bu çalışmalarda da, daha önceden dikkat edilmemiş bazı eksiklikler mevcuttur:

a) Geçmiş literatür çalışmalarının eksiklikleri

- Hemen hepsinin retrospektif olması
- Geniş hasta serilerinin içerilmemiş olması
- Yaşam parametrelerindeki farklılıklar (mean ya da median ya da 5 yıllık yaşam)
- Bazılarında multivaryan analizlerin olmaması
- Değerlendirilen parametrelerin her çalışmada farklı olması
- Hasta populasyonunun son derece heterojen olması
- Bazı çalışmaların multisenter olması nedeni ile doğan heterojenite
- Adjuvant tedavi ve sitoredüksif sonuçların heterojenitesi
- Çok fazla oranda yapılan stratifikasyonlar (erken vs. geç evre, histolojik tiplere göre gradeler, evrelere göre grade'ler gibi)
- Moleküler ya da genetik çalışmalarda multiple faktörlerin beraber değerlendirilememiş olması.

Literatürle kıyaslandığında:

b) Çalışmamızın pozitif yönleri

- Mono-institüsyonel olması
- Oldukça geniş bir hasta serisinin irdelenmiş olması
- 20 yılı aşkın bir süreyi içerse de, konusunda uzman cerrahi ekip ve patolojik değerlendirmelerin aynı şahıslar üzerinde yapılmış olması
- Mümkün olabilen en homojen hasta grubunun değerlendirilmiş olması (fertilite koruyucu cerrahi yapılanlar, re-staging yapılanların çıkarılması gibi)
- Etik kurul izni ile yapılmış tek retrospektif çalışma olması
- Doğru ve tartışmasız istatistiksel analizlerin yapılmış olması

c) Çalışmamızın negatif yönleri

- Spesmenlerin bir patolog tarafından yeniden değerlendirilmemiş olması
- Retrospektif doğası nedeniyle ortaya çıktığı bilinen sorunlar
- Özellikle Ib, IIIa ve IIIb gibi substagelerdeki hasta sayımızın yetersizliği
- Erken evrelerde rutin diafragmatik örneklemenin yapılmamış olması
- Moleküler markerların incelenmemiş olması.

Tablo 5.1: Over Kanserlerinde Tüm Evrelerde Sağkalım

	n	Median Yaşam (yıl)	5 yıllık Sağkalım (%)
Hacettepe	466	2,4	39,56
Clark et al. ^{82*}	1189		29,6
Beard et al. ⁸³	129	3,7	49,0
Tingulstad et al. ^{84*}	571	1,3	39,0
Kosary et al. ^{74*}	21,240		39,5
Hornung et al. ⁸⁵	111	1,5	37,8

* Multicenter ya da kanser teşhis ve tedavi databankları kullanılmış.

**EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLER: HACETTEPE DENEYİMİ**

Evre : Epitelyal over kanserlerinde üniversal olarak kabul edilmiş risk faktörlerindendir. Geçmiş literatürdeki çalışmaların çok büyük bir kısmı erken evre ya da ileri evre over kanserlerini izole olarak değerlendirmiş ve ya evrelere göre hastaları sınıflayarak, erken ve geç evrelerdeki prognostik faktörleri değerlendirmeye çalışmıştır. Hacettepe hasta serimizde beş yıllık yaşam oranlarının evrelere göre dağılımı literatür eşliğinde değerlendirilmesi Tablo'da verilmiştir.

Tablo 5.2: Over Kanserlerinde Evrelere Göre Sağkalım (% 5 yıllık yaşam)

Yazar	N	I	II	I-II	III	IV	III-IV
Hacettepe	466	96,18	61,40	89,67	21,04	11,16	20,26
Kosary ⁷⁴	21,240	85,90	61,85		30,40	18,00	
Tingulstad ⁸⁴	571	86,00	48,00		15,00	11,00	
Wang ⁸⁶	131	83,00	53,00		40,00	0,00	
Swenerton ⁷⁶	556	80,00	61,00		16,00	2,00	
Literatür Derlemesi ⁶		60-95	40-62		20-50	5-20	

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü üzere FIGO evresi over kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerdendir. Anabilim dalımızda tedavi edilen hastaların evrelere göre beş yıllık sağkalım oranları literatürle uyumlu oranlarda olmakla beraber özellikle ileri evrelerdeki sağkalım oranlarımızın artırılabilmesine yönelik çalışmalara devam etmemiz gerekmektedir.

Optimal Sitoredüksiyon : Optimal sitoredüksiyon over kanserlerinde en çok değinilen prognostik faktörlerdendir. İlk olarak Griffiths ve arkadaşları tarafınca gösterilen sitoredüktif cerrahinin başarısı daha sonraki yıllar içerisinde defalarca ortaya konmuştur (57, 87). Bu nedenle pek çok yazar optimal sitoredüksiyon için maksimal efor gösterilmesini savunmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren Argon Beam Coagulator, Cavitron Ultrasonografik Aspiratör gibi operasyon aletleri, gelişen cerrahi teknikler ve üst abdominal debulking ile ileri evrelerde sitoredüktif başarı %85'lere kadar ulaşmıştır (Tablo 5.3) (44, 49). Öte yandan sitoredüktif cerrahinin etkinliğini gösterir prospektif randomize bir çalışma halen yoktur. Ayrıca, özellikle ileri evrelerde optimal sitoredüksiyon oranları tüm gayretlere rağmen istenilen düzeylere ulaşamayabilir (Tablo 5.3).

Optimal sitoredüksiyonun tanımı da yıllar içerisinde değişikliklere uğramış ve bugün halen tartışılan konulardan biridir. Optimal sitoredüksiyon için rezidüel tümör dokularının maksimal çapı mı, hacmi mi, gram olarak ağırlıkları mı yoksa çaplardan bağımsız rezidüel nodül sayılarının mı veya bunların bir kombinasyonun mu kullanılacağı bilinmemektedir (38,47). GOG 1986 yılından bu yana suboptimal hastalığı maksimal çapı 1 cm ve üzerindeki tümöral rezidüel olarak tanımlamıştır (79). Optimal sitoredüksiyon oranlarımızın literatürle karşılaştırılması için Tablo 5.3'e bakınız. Optimal sitoredüksiyon hem overall hem de ileri evre tümörleri değerlendirdiğimiz analizimizde anlamlı prognostik faktörlerden biri olarak saptanmıştır (Tablo 5.4).

Tablo 5.3 : İleri Evre Over Kanserlerinde Optimal Sitoredüksiyon Oranları

YAZAR	OPTIMAL	SUBOPTIMAL
	(%)	(%)
HÜTF	54	46
Neijt ⁸⁸	49	51
Bertelson ⁸⁹	26	74
Eisenkop ⁹⁰	54	46
Venesmaa ⁹¹	36	64
Kehoe ⁹²	35	65
LoCoco ⁹³	23	77
Bristow ⁴⁴	85	15
Chi ⁴⁵	76	24
Aletti ⁹⁴	67,5	32,5

Tablo 5.4: Over Kanserlerinde Sitoredüktif Sonuçlara Göre Sağkalım
(% 5 yıllık yaşam, Median Yaşam ve Hazard Oranları)

Yazar	N	Tanım	Evre	Optimal		Suboptimal		HR
				Median	5 yrs	Median	5 yrs	
Hacettepe	466	≤1cm	I-IV	4,58	48,6	1,83	0,0	2,5
	348		III-IV	3,24	26,9	1,83	0,0	2,8
Neijt ⁸⁸	191	≤1cm	III-IV	3,3		1,75		
Hoskins ³⁹	637	<1 cm	III-IV		47,5		27,5	
Le ⁹⁵	330	>0	III-IV		45,0		15,0	
Eisenkop ⁹⁶	163	>0	III-IV	5,2	52,0	1,6	29,0	
Chi ⁷⁹	282	≤1cm	III-IV	4,6	50,0	29,5	24,5	1,85
Wang ⁸⁶	131	≤2 cm	I-IV	6,5	61,0	1,75	14,0	
Tingulstad ⁸⁴	571	<1 cm	I-IV		61,0		9,0	1,72
Swenerton ⁷⁶	556	>0	I-IV		65,0		7,0	

Sonuç olarak, kendi hasta serimizde optimal sitoredüksiyon, literatürde bildirildiği gibi multivaryan analizlerde anlamlıdır. Ancak, özellikle ileri evrelerde yeni teknolojilerin kullanıma girmesiyle de, sitoredüksiyon oranlarımız ve beraberinde ileri evrelerdeki yaşam oranlarımızı daha da arttırmalıyız.

Tümör Grade'i: Tümör grade'i over kanserlerinde en tartışmalı prognostik faktörlerindendir. Pek çok yazar, univaryan analizlerde anlamlılık saptamışsa da, bu fark multivaryan analizlere yansımamıştır. Omura et al. ve Chi et al. gibi bazı yazarlar da ileri evre over kanserlerini değerlendirdikleri çalışmalarında grade'in prognostik bir değerini univaryan analizlerde dahi saptamamışlardır. Ancak, gradelendirme sırasında yapılan inter ve intra-observer farklar bunun en önemli sebebi gibi durmaktadır. Pek çok çalışmada preparatların tek bir gözlemci tarafından tekrar değerlendirilmemiş olması önemli bir eksikliklerdir. Ayrıca, bazı yazılarda borderline tümörler grade sıfır kabul edilerek değerlendirilmiş bu da yanlış sonuçların doğmasına yol açmıştır. Tümör grade'inin prognoz üzerine etkilerini araştıran bazı çalışmalar Tablo 5.5'de özetlenmiştir.

Tablo 5.5 : Tümör Grade'lerine Göre Sağkalım Oranları
(% 5 yıllık yaşam, Median Yaşam (yıl), Hazard Ratio)

Yazar	Evre	Grade I			Grade II			Grade III			Multi
		Median	5 yrs	HR	Median	5 yrs	HR	Median	5 yrs	HR	
Hacettepe	I-IV	5,2	78,7	1,0	3,7	39,9	2,1	2,4	15,9	3,1	S
Heintz ⁹⁷	III-IV	6,0			3,4			2,25			S
Swenerton ⁷⁶	I-IV		73,0	1,0		41,0	2,9		20,0	6,4	S
Kosary ⁷⁴	I-IV		80,2	1,0		50,8	1,24		23,0	2,0	NS
Tingulstad ⁸⁴	I-IV		72,0			43,0			22,0		NS
Omura ⁷⁵	III-IV	1,4			1,2			1,3			NS

Sonuç olarak tümör gradelendirilmesi patoloğlar arasında ciddi farklılıklar gösterebilmektedir. Kesin bir yargı için tüm preparatlar tekrar değerlendirilmelidir. Ancak, kendi sonuçlarımızda da gördüğümüz üzere pek çok yayında önemli bir faktör olarak saptanmıştır.

SLL Sonucu: Over kanserlerinde SLL geçmişte rutin olarak yapılmaktaydı. Ancak, günümüzde teröpatik bir değerinin olmadığı ve ciddi morbiditelerle beraber seyredebileceği görülmesi üzerine rutin kullanımdan çıkarılmış ve sadece akademik bazda ve klinik çalışmalarda kullanılır bir hale gelmiştir. SLL sonucu bir yandan da, platine hassasiyet olarak değerlendirilebilir çünkü persistan tümör saptanan olgular platin dirençli kabul edilerek sekond line ajanlara geçilmektedir. Günümüzde SLL'nin negatif olması oldukça olumlu bir prognostik faktördür. Ancak over kanserlerinde prognoz çalışılan pek çok çalışmada analize dahil edilmemiştir. Çoğu zaman, subgrup analizi şeklinde değerlendirilmiştir. Örneğin negatif SLL sonrası prognostik faktörler ya da negatif SLL prediktörleri gibi. Pozitif SLL'si olanlarda da, saptanan tümör yükü ile orantılı olarak prognoz olumsuz etkilenmektedir. Ancak, retrospektif ve bir kaç prospektif çalışma neticesinde şunu da vurgulamak gerekiyor ki, pozitif SLL'si olanlar içerisinde optimal debulk edilen grup diğerlerine göre anlamlı derecede uzun yaşamaktadır. SLL sonucuna göre bildirilen 5 yıllık yaşam oranları aşağıdaki Tablo 5.6'da verilmiştir.

Tablo 5.6 : SLL Sonuçlarına Göre Yaşam Oranları

Yazar	Evre	SLL (-)			SLL (+)			SLL Yok			Multi
		Median	5 yrs	HR	Median	5 yrs	HR	Median	5 yrs	HR	
Hacettepe	I-IV	6,7	64,25	0,37	2,7	39,9		3,2	34,7		S
	III-IV		41,9			21,9			13,5		NS
Davidson ⁹⁸	II-IV	5,8	76,5		1,9	15,4					Yok
Podczaski ⁶⁶	I-IV		80,0		1,8	33,0					Yok

Sonuç olarak SLL günümüzde rutin kullanılmamaktadır. Fakat bir hastaya SLL yapılmışsa, SLL bulguları prognostiktir (negatif vs. mikroskopik pozitif vs. gross pozitif). Ayrıca, SLL'de yapılabilecek olan optimal sekonder sitoreduksiyonda prognostiktir.

Tedavi Aralığı: Prognoza yönelik pek çok çalışmada gözden kaçırılmıştır. Bir kurumun kendi sonuçlarını yıllar içerisinde değerlendirmesinde de, ayrıca olası tedavi modalitelerinde meydana gelebilecek değişikliklerin etkisini de görebilmek için zaman faktörü mutlaka multivaryan analizler içerisine konulmalıdır. Kendi

sonuçlarımızla literatürün karşılaştırılmasını aşağıdaki Tablo 5.7’de görebilirsiniz. Özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinden bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır.

Tablo 5.7 : Tedavi Yılına Göre Sonuçlarına Göre Yaşam Oranları

Yazar	N	Evre	Median	5 yrs	HR	Multi
Hacettepe						
1982-1992	98	I-IV	2,07	30,4	2,1	S
1993-2005	368	I-IV	3,74	39,84		
Tingulstad ⁸⁴						
1987-1991	276	I-IV		36,0		NS
1992-1996	294	I-IV		42,0		
Bjorge ⁹⁹						
1975-1979	664	I-IV			1,00	S
1980-1984	717	I-IV			0,91	
1985-1989	686	I-IV			0,85	
1990-1994	702	I-IV			0,77	

DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Hasta Yaşı: Over kanserlerinde olası prognostik değeri açısından en sık araştırılan faktörlerdendir. Fakat ne var ki, hasta yaşının prognostik değeri halen de tam olarak gösterilebilmiş değildir. Genç hastalarda daha iyi bir prognozu işaret eden çalışmalara yapılan en büyük tenkitler; genç hastaların daha erken evrelerde teşhis edilmesi, daha radikal cerrahi işlemlerin yapılabilmesi ve kemoterapinin optimal doz da verilebilmesi gösterilmiştir. Bu çalışmada yaş univaryan analizlerde anlamlı saptanmışsa da bu fark multivaryan analizlerde izlenmemiştir. İlginç bulgularımızdan biri de over kanseri vakalarımızın Batı ülkelerindekilere göre daha genç yaşlarda görülmesiydi. Aşağıdaki Tablo 5.8’de da görüldüğü üzere, henüz net bir sonuç olmasa da, yaş over kanserleri için prognostik gibi durmaktadır.

Hasta Performansı: Over kanserlerinde hasta performansı oldukça önemli prognostik faktörlerdendir (82). Hasta performansı 3 ölçek üzerinden değerlendirilebilir: Karnofsky, GOG ve ECOG. Beşyüzelli altı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada multivaryan analizde ECOG performans statüsü bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır (5 yıllık yaşam ECOG 0 için %51, 1-2 için

%18 ve 3-4 için %12 (76). Bununla beraber yinede herkesçe kabul edilmiş bir prognostik faktör değildir (104). Ne var ki, hasta bilgilerinin prospektif olarak not alınmadığı vakalarda geriye dönük yaşam analizinde bulunmak oldukça güçtür. Kendi çalışmamızda da, geriye dönük yapılan araştırmamızda hasta performans skoru ile ilgili detaylı bilgilere ulaşamadığımız için değerlendiremedik.

Tablo 5.8 : Over Kanserlerinde Hasta Yaşının Prognostik Önemi

Yazar	Median	5 yrs	HR	Multi
Hacettepe				
<50	4,45	49,01		NS
≥50	3,18	34,08		
Chan ¹⁰⁰				
≤45	4,5	48,0		S
>45	2,8	22,0		
SEER ^{101,102}				S
<45		82,0		
>65		33		
GOG ¹⁰³			1,00	S
<50			1,28	
50-59			1,48	
60-69			1,75	
≥70				
Swenerton ⁷⁶				
≤45		66,0		NS
46-55		42,0		
56-65		38,0		
≥66		31,0		
Tingulstad ⁸⁴				S
<45		71,0	1,00	
45-54		52,0	1,22	
55-64		48,0	1,24	
65-74		27,0	1,97	
≥75		18,0	2,80	

Tümör Histolojisi : Over kanserlerinde en tartışmalı faktörlerdendir. Bazı çalışmalar hiç bir anlamlılık saptayamazken bazılarında sadece univaryan bazılarında da hem univaryan hem de multivaryan analizlerde anlamlılık saptanmıştır. Bununla beraber, anlamlılık değişik çalışmalarda farklı histolojik tipleri gösterebilmektedir. Kimi yazarlar seröz tipleri kimileri ise musinöz tümörlerin daha iyi prognozla seyrettiğini öne sürmüştür (75, 104, 105). Bazı çalışmalarda ise, subgrup analizlerinde anlamlılık saptanabilmiştir. Univaryan analizlerde seröz tümörlerin diğerlerine göre anlamlı derecede daha kötü bir prognozla seyredildiğini saptadık. Bu bulgumuz Einhorn et al. ve Swenerton et al.'un çalışmaları ile benzerdir (76,77). Multivaryan analizde, histolojik alt tipler arasında belirgin bir farklılık saptayamamış olmamız genel olarak literatürle uyumlu bir sonuçtur. Bu nedenle, tümör histolojisi over kanserlerinde universal olarak kabul edilmemiştir.

Asit: Over kanserlerinde asit oldukça sık rastlanan bir bulgudur. Özellikle ileri evrelerde hastaların neredeyse $\frac{3}{4}$ 'ünde asit görülebilmektedir. Bununla beraber, asitin prognostik değerinin irdelendiği çalışma sayısı oldukça azdır. Mevcut çalışmaların bir kısmı da asitten çok, asit mai içerisindeki bazı büyüme faktörlerini değerlendirmiştir (106-108). Ayrıca, asitin sadece varlığı yada yokluğu değil, litre olarak miktarı, sitolojik bulguları da değerlendirilmelidir. Kosary ve arkadaşlarının SEER datasından değerlendirdiği 21,240 over kanseri hastasında 5 yıllık yaşamlar asiti olmayan grupta %68,0 sitolojisi negatif asiti olanlarda %65,7 sitolojisi pozitif olanlarda ise %23,5 olarak saptanmıştır (74). Ansell et al. ve Swenerton et al. asit varlığını bizim sonuçlarımıza benzer şekilde univaryan analizde anlamlı saptamış ancak multivaryan analizde belirgin bir anlamlılık saptayamamıştır (76, 109). Puls ve arkadaşları ileri evre over kanseri olan 130 hastada asiti olan grubun 5 yıllık yaşam oranını %5 bulurken, aynı oran asiti olmayanlarda %45 idi (106). Günümüzde mevcut literatür asitin prognostik değeri konusunda net bir sonuca ulaşamamaktadır. Bu çalışmada da asit varlığı univaryan analizlerde anlamlı saptanmışsa da multivaryan analizlerde anlamlılığını yitirmiştir.

Ca-125 : Son yıllarda yapılan araştırmalar, Ca-125 değerlerinin tümör yükü ile korele gittiğini göstermektedir. Bu nedenle, yüksek Ca-125 değerlerinin suboptimal debulking'e de işaret edebileceği düşünülmüştür. Takip eden çalışmalarda, Ca-125'in prognostik değeri üzerinde durulmuştur. Pre-operatif Ca-125 değerleri ile beraber,

adjuvan kemoterapi sırasındaki Ca-125 düşüş hızı, Ca-125 düşüş grafiği altındaki alan (AUC) gibi değişik regresyon modellerinde değerlendirilmiştir (110-116). Fakat, mevcut literatür ışığında, Ca-125 değerlerinin prognostik değeri henüz netleşmemiştir.

OVER KANSERLERİNDE NADİR ÇALIŞILMIŞ DİĞER BAZI PROGNOSTİK FAKTÖRLER

1) Erken Evre Over Kanserleri: Erken evre over kanserlerinde FIGO evresi, alt evreleri, grade ve histoloji ile cerrahi evreleme prognostik faktörler arasındadır. Ancak, bu faktörler de tüm otorite tarafından kabul edilmemiştir (Tablo 5.9). Ayrıca, hastaların prognozlarını belirlemede yeterli olmadıkları düşünülmektedir (121). Bu nedenle erken evrelerde daha prediktif olabilecek faktörler aranmaktadır. Dens adezyonlar, kapsüler invazyon, tümöral ruptür, tümör çapı, hasta yaşı veya menapozal durum, LVSI, pozitif peritoneal sitoloji ve bazı kantitatif değerleri (DNA ploidi, S-fazı yüzdesi, mean nuclear area (MNA) ve mean nuclear volume (MNV), volume percentage epithelium (VPE) gibi) olası prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Bunlar arasında en fazla üzerinde durulan DNA ploidi'dir. Hatta bazı yazarlar erken evre over kanserlerinde bu gibi faktörlerinde kullandığı yeni evreleme sistemleri önermektedir. Bu çalışmada retrospektif natüri nedeni ile bu faktörlerin pek çoğu değerlendirilememiştir. Kendi hastalarımızda saptadığımız tek prognostik faktör evreydi.

Tablo 5.9 : Erken Evre Over Kanserlerinde Anlamli Prognostik Faktörler

Yazar	N	Univaryan	Multivaryan
Hacettepe	118	Evre, grade	Evre
Trope ³³	162	Substage, ruptür, ekstra kapsüler büyüme, DNA ploidi	Substage, DNA ploidi
Vergote ¹¹⁷	1287	Metaanaliz	Grade, substage, age, ruptür
Brugghe ³²	102	Evre, grade, MNA, MNV	Evre, grade, MNA, MNV
Tien Le ^{29,31}	138		Yaş, grade, cerrahi evreleme
Lecuru ¹¹⁸	178	Yaş, adezyon, histoloji,	Hepsi anlamsız
Skirnisdottir ¹¹⁹	109		Grade, p53 ekspresyonu
Valverde ⁸⁰	77	Adezyon, grade, evre, DNA ploidi	DNA ploidi

2) Moleküler Markerlar: Over kanserlerinde son dekat içerisinde en sık araştırılan konulardandır (24, 119, 120, 122-141). Ancak, bu çalışmalardaki en önemli sorun çoğunda bir ya da iki markerın çalışılması, bazılarında univaryan analizler sonrası da multivaryan analizlerde değerlendirme yapılmamış olmasıdır. Over kanserogenezi multi-step gelişen bir genetik ve moleküler değişiklikler neticesinde oluşuyor ise, bu markerların hepsinin birden tek bir çalışma içerisinde değerlendirilip sonuca varılması gerekmektedir. Örneğin tek başına anlamlı olabilecek olan her-2 neu overekspresyonu p53 overekspresyonu ile beraber değerlendirildiğinde anlamlı çıkmayabilir. Günümüzde halen rutin kullanıma sokulabilecek ve pozitif boyanması ile kötü prognozu yüksek sensitivite ve spesifite ile gösterebilecek olan moleküler markerlar aranmaktadır fakat henüz diğerlerine nazaran ön plana çıkabilen bir markerımız yoktur (Tablo 5.10).

Tablo 5.10 : Epitelyal Over Kanserlerinde Prognostik Olabileceği Düşünülen Moleküler Değişiklikler

P53
Her-2 neu
EGFR
Aktive Matriks Metalloproteinazlar
COX-2
Gluthathione S Transferaz Polymorfizmi
IGF-II
Kallikrein Gen 4 ve 11
Maspin
Ephrin
Mdm2
PD-ECGF
VEGF
Ki-67

3) *Diğer Potansiyel Faktörler:* Over kanserlerinde sınırlı sayıda yapılan bazı çalışmalarda aşağıdaki faktörlerde anlamlı bulunmuştur (142-166). Burada amaç, her hasta için standard olarak kullanılabilen, cerrahın ve patoloğların potansiyel yanlışlarına maruz kalmadan tek değer üzerinden prognostik bir bilgi vermesidir. Ancak ne var ki henüz geniş serilerde değerlendirilmedikleri için nihai yorum yapmak pek mümkün görünmemektedir.

Tablo 5.11 : Over Kanserlerinde Araştırılmış Diğer Prognostik Faktörler

Irk
Gravida
Menapoz Yaşı
Tedavi Aldığı Hastahane
Tedavi Eden Cerrah
Metastatik Odak Sayısı ve Hacmi
Komorbid Hastalıkların Varlığı
Total Protein
Albumin
Laktat Dehidrogenaz
Alkaline Fosfataz
HDL
Trombosit Değeri
Hemoglobin

Over kanserlerinde prognostik faktörlerin değerlendirildiği geniş seriler üzerinde yapılmış bazı multivaryan analiz sonuçlarını Tablo 5.12’de görebilirsiniz.

Tablo 5.12 : 1985'den bu yana yayınlanmış >200 hastalı multivaryan prognostik model çalışmaları

Yazar	n	Yıl	Hasta	Evre	Grade	Histoloji	Rezidü	Yaş	Asit	Perf.	Ca	Albumin	ALP	Diğer
Swenerton ⁷⁶	556	66-76	I-IV	*	*	—	*	—	—	*				
Hogberg ¹⁴²	332	84-87	I-IV	*	*	—	*	*						
Hartmann ¹⁴³	284	76-90	I-IV	*	*	—		*						
Kehoe ⁹²	1184	85-87	I-IV	*	*	—	*	*	—					Cerrah
Kosary ⁷⁴	21240	73-87	I-IV	*	*	*		*	*					Irk
Meden ¹⁴⁴	266	82-92	I-IV	*	*	—	—	*						Her-2
Marx ¹⁴⁵	251	82-92	I-IV	*	*	—	—	*						Her-2
Brun ¹⁴⁶	287	75-95	I-IV	*	—	*	*	—						
Nagele ¹⁴⁷	201	84-93	I	*	—			—			*			
Houwelingen ¹⁴⁸	268	79-83	II-IV	*	*	—	*	—	*	*				Hastane
Lund ¹⁴⁹	301	81-86	II-IV	—	*	*	*	—	—	*			*	Met. No
Bruzzone ⁸²	512	82-94	II-IV	—	*	—	*	—		*				
Warwick ¹⁵⁰	362	81-91	II-IV	—	—	—	*	—		*		*		
Makar ¹⁵¹	455	83-91	III	*	*	*	*	*	*					
Marsoni ¹⁰⁵	914	78-86	III-IV	*	—	*	*	*		*				
Alberts ¹⁰³	342	85-89	III-IV	*				*		*				Irk
Peters ¹⁵²	210	84-96	I-IV	—	*	—	*	*	—					
Clark ⁸²	1189	84-99	I-IV	*	*	*	*	*	*	*	—	*	*	

SONUÇ ve ÖNERİLER

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesine over kanseri için refere edilen ve her türlü tedavisi tek elden anabilim dalımızca yapılmış hastalarımızın kaba beş yıllık yaşam oranları %39,56'dır.
- Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde, hastaların tedavi yılı, evresi, tümör grade'i, sitoredüktif başarı ve SLL sonuçları multivaryan analizlerde anlamlı bulunan faktörlerdir. Bunlar arasında en önemli olan faktör tümörün evresidir (Hazard oranları evre II için 14,5; evre III için 20,6 ve evre IV için 22,3).
- Evre I-II hastalar değerlendirildiğinde beş yıllık yaşam hızı %89,67'dir.
- Evre I-II olan hastalar için multivaryan analizlerde anlamlı olan tek faktör evredir (Evre II için hazard oranı 12,7). Evre Ia ve Ib'de beş yıllık yaşam oranları %100'dür. Yaşam oranları Ic ve üzerinde giderek azalmaktadır.
- Evre III-IV hastalar değerlendirildiğinde beş yıllık yaşam hızı %20,26'dır.
- Evre III-IV hastalarda multivaryan analizler sonucu anlamlı faktörler tedavi yılı, tümör grade'i, SLL sonucu ve sitoredüktif başarıdır. Bunlar arasında en önemli faktör grade III hastalık (HR: 2,9) ve suboptimal sitoredüksiyondur (HR: 2,8).
- Anabilim dalımızda yıllar içerisinde over kanserinin yaşam oranlarındaki artış anlamlı ve olumludur. Bu fark özellikle ileri evrelerde görülmektedir. Bu da, yıllar içerisinde artan cerrahi tecrübemizle artan optimal sitoredüksiyon oranlarımız ve over kanseri tanı ve tedavisinde artan tecrübelerimizle açıklanabilir. Bu nedenle, over kanseri tedavisi tecrübe gerektiren bir olaydır denilebilir.
- SLL yapılması prognostik değildir, ancak SLL'nin negatif olması önemli bir prognostik faktördür.
- Anabilim dalımızda tedavi edilen hastalarımız literatüre göre daha genç yaşta görülmektedir.
- Gelecekte burada yapılan klinik çalışmamız immunohistokimyasal ve genetik çalışmalarla güçlendirilmelidir. Böylece, tedavi öncesi hastalarımıza daha güvenilir prognostik bilgi verebiliriz.
- Suboptimal sitoredüksiyon yapılan evre III-IV hasta grubunda beş yıllık yaşam oranları %0,00'dir. Bu grup hastada her ne kadar yıllar içerisinde tedavi

sonuçlarımız düzelmiş olsa da yine de istenilen yaşam sürelerine ulaşılamamıştır. Bu nedenle, artmış olan cerrahi tecrübelerimizle beraber ABC, CUSA gibi yeni teknolojik gelişmeleri de en kısa zamanda rutin kullanımımıza entegre etmeliyiz. Böylece ileri evrelerde optimal cerrahi ve daha iyi yaşam sonuçlarına ulaşabileceğiz.

KAYNAKLAR

1. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1399-410.
2. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Semin Oncol.* 2006 Apr;33(2 Suppl 6):S3-11.
3. Poveda A. Ovarian cancer: is the news good enough? *Int J Gynecol Cancer.* 2005 Nov-Dec;15 Suppl 3:298-306.
4. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49: 8-31.
5. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
6. Vaidya AP, Curtin JP. The follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol.* 2003 Jun;30(3):401-12.
7. Harlan LC, Clegg LX, Trimble EL. Trends in surgery and chemotherapy for women diagnosed with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 15;21(18):3488-94.
8. Randall TC, Rubin SC. Surgical management of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999 Oct-Nov;17(3):173-80.
9. Houlston RS, Collins A, Slack J, et al: Genetic epidemiology of ovarian cancer: Segregation analysis. *Ann Hum Genet* 1991;55:291-299.
10. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki A: Epidemiology and etiology of Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1991;18: 177.
11. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:73-9.
12. Ayhan A, Başaran M. Bölüm 14: Epitelyal over kanserleri. *Jinekolojik Onkoloji;* s 199-233, Çağdaş Yayıncılık, Ankara, 2002.
13. Fathala MR: Incessant Ovulation. a Pactor in Ovarian Neoplasia. *Lancet* 1971; 2:163.
14. Cramer DW, Welch WR, Casseis S, et al: Mumps, Menopause and Ovarian Cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 1:147.

15. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989;18:538-545.
16. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76:284-90.
17. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Nat Cancer Institute* 1983;71:717-21.
18. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC, Comstock GW. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA* 1995;274:1926-30.
19. Irwin K, Weiss N, Lee N, Peterson H: Tubal sterilization, hysterectomy, and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134:362-369.
20. Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS, et al: Personal and Environmental Characteristics Related to Epithelial Ovarian Cancer II. Exposure to Talcum Powder, Tobacco, Alcohol and Coffee. *Am J Epidemiol* 1988; 128:1228.
21. Cramer DW, Welch WR, Scully RE, et al: Ovarian Cancer and Talc. A Case-Control Study. *Cancer* 1982;50:372.
22. Lee J, Kavanaugh J, Wildrick D, et al: Frequent Loss of heterozygosity on Chromosomes 6q, 11 and 17 in Human Ovarian Carcinomas. *Cancer Res* 1990; 5: 2724.
23. Wenham RM, Lancaster JM, Berchuck A. Molecular Aspects of Ovarian Cancer. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol* 2002;16(4):483-97
24. Canevari S, Gariboldi M, Reid JF, Bongarzone I, Pierotti MA. Molecular predictors of response and outcome in ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Jul 6.
25. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004 May;164(5):1511-8.
26. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol*. 2005 Feb;18 Suppl 2:S19-32.

27. Berek JS. Chapter 32:Ovarian Cancer. Novac's Gynecology, JS Berek, 13. Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p 1245-1321.
28. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, Mangioni C. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol.* 1998 Oct;9(10):1097-101.
29. Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2002 May;85(2):351-5.
30. Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, Trimbos JB, van der Burg ME, Fleuren GJ. Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 1993 Feb 1;71(3):787-95.
31. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Clinically apparent early stage invasive epithelial ovarian carcinoma: should all be treated similarly? *Gynecol Oncol.* 1999 Aug;74(2):252-4.
32. Brugghe J, Baak JP, Wiltshaw E, Brinkhuis M, Meijer GA, Fisher C. Quantitative prognostic features in FIGO I ovarian cancer patients without postoperative treatment. *Gynecol Oncol.* 1998 Jan;68(1):47-53.
33. Trope C, Kaern J, Hogberg T, Abeler V, Hagen B, Kristensen G, Onsrud M, Pettersen E, Rosenberg P, Sandvei R, Sundfor K, Vergote I. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol.* 2000 Mar;11(3):281-8.
34. Schildkraut JM, Halabi S, Bastos E, Marchbanks PA, McDonald JA, Berchuck A. Prognostic factors in early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2000 Jan;95(1):119-27.
35. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S; EORTC-ACTION collaborators. European Organisation for research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):113-25.

36. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, Torri V, Williams C, Lissoni A, Bonazzi C; International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):125-32.
37. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, Vermorken JB, Torri V, Mangioni C, Pecorelli S, Lissoni A, Swart AM; International Collaborative Ovarian Neoplasm 1; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy un Ovarian Neoplasm. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):105-12.
38. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Apr;170(4):974-9
39. Hoskins WJ: Epithelial ovarian carcinoma: Principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994;55:S91-S96.
40. Hoskins W, Rubin S. Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991: 18:213-221.
41. Hoskins WJ. Primary cytoreduction. in: *Cancer of the ovary.* Markman M, Hoskins WJ, eda. Raven Press, New York, 1993, p.163-174.
42. Hoskins WJ: The influence of Cytoreductive Surgery on Progression-Free interval and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1989; 3: 59.
43. Munkarah AR, Hallum AV 3rd, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN, Wharton JT, Gershenson DM. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1997 Jan;64(1):13-7.

44. Bristow RE, Montz FJ. Complete surgical cytoreduction of advanced ovarian carcinoma using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol.* 2001 Oct;83(1):39-48.
45. Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P, Jarnagin WR, DeMatteo R, Poynor EA, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol.* 2004 Sep;94(3):650-4.
46. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Feb;100(2):283-7.
47. Stoeckle E, Paravis P, Floquet A, Thomas L, Tunon de Lara C, Bussieres E, Macgrogan G, Picot V, Avril A. Number of residual nodules, better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2004 Sep-Oct;14(5):779-87.
48. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2003 Aug;90(2):390-6.
49. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Sep;78(3 Pt 1):269-74.
50. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1248-59.
51. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al: Primary Cytoreductive Surgery for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61:413.
52. Vogl SE, Pasano M, Kaplan BH. Cisplatin Based combination chemotherapy for advanced ovarian cancer: High overall response rate with curative potential only in small tumor burdens. *Cancer* 1983;51:2024-30.
53. Delgado G, Oram DH, Petrilli ES: Stage III Epithelial Ovarian Cancer. The Role maximal Surgical Reduction. *Gynecol oncol* 1984; 187:293.

54. Conte PF, Bruzzone M, Chiara S. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:965-71.
55. Neijt JP, ten Bokkel Huinink, van der Burg ME. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1157-68.
56. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin based chemotherapy on progression free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:983-89.
57. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol*. 1998 Jun;25(3):326-34.
58. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, et al: Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Gynecol* 1986;155:315-319.
59. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, et al: Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:273-278.
60. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, et al: Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: The impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;56:345-352.
61. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Apr 20;97(8):560-6.
62. Sonnendecker EWW: Is Routine Second-Look Laparotomy for Ovarian Cancer Justified?. *Gynecol Oncol* 1988;31: 249.
63. Smira LR, Stehman FB, Uibright TM et al: Second-look laparotomy after chemotherapy in the management of ovarian malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985: 152:661-665.

64. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, et al: Recurrence Following Second-Look Laparotomy for Ovarian Cancer: Analysis of Risk Factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 667.
65. Podratz K, Sechory M, Weiland H, et al: Evaluation of Treatment and Survival After Positive Second-Look Laparotomy. *Gynecol Oncol* 1988;31:9.
66. Podczaski E, Manetta A, Kaminski P, et al: survival of Patients With Ovarian Epithelial Carcinomas After Second-Look Laparotomy. *Gynecol* 1990; 36: 43.
67. Luesley DM, Chan KK, Jordan JA, et al: A Prospective Randomized Study to Assess the Survival Benefit of Second-Look laparotomy and Subsequent Management in Epithelial Ovarian Cancer. *Arch Gynecol* 1985;237:181.
68. Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol*. 1997 Oct;67(1):88-94.
69. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol*. 1999 Jan;93(1):21-4.
70. Rubin SC, Jones WB, Curtin JP, Barakat RR, Hakes TB, Hoskins WJ. Second-look laparotomy in stage I ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol*. 1993 Jul;82(1):139-42.
71. Williams L, Brunetto VL, Yordan E, DiSaia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1997 Aug;66(2):171-8.
72. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, Markman M, Hakes T, Reichman B, Jones WB. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1989 Sep;34(3):365-71.
73. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer, Volume 25, International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2003.
74. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol*. 1994 Jan-Feb;10(1):31-46.

75. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1991 Jul;9(7):1138-50.
76. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, LeRiche JC, Yang N, Boyes DA. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol.* 1985 Feb;65(2):264-70.
77. Einhorn N, Nilsson B, Sjovall K. Factors influencing survival in carcinoma of the ovary. Study from a well-defined Swedish population. *Cancer.* 1985 May 1;55(9):2019-25.
78. Boran N, Kayikcioglu F, Yalvac S, Tulunay G, Ekinci U, Kose MF. Significance of serum and peritoneal fluid lactate dehydrogenase levels in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49(4):272-4.
79. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001 Sep;82(3):532-7.
80. Valverde JJ, Martin M, Garcia-Asenjo JA, Casado A, Vidart JA, Diaz-Rubio E. Prognostic value of DNA quantification in early epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2001 Mar;97(3):409-16.
81. Pettersen E, Rosenberg P, Sandvei R, Sundfor K, Vergote I. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol.* 2000 Mar;11(3):281-8.
82. Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2001 Sep 28;85(7):944-52.
83. Beard CM, Hartmann LC, Atkinson EJ, O'Brien PC, Malkasian GD, Keeney GL, Melton LJ III. The epidemiology of ovarian cancer: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935-1991. *Ann Epidemiol.* 2000 Jan;10(1):14-23.
84. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2003 May;101 (5 Pt 1):885-91.

85. Hornunug R, Urs E, Serenella E, Edward W, Ursula S, Urs H, Daniel F. Analysis of potential prognostic factors in 111 patients with ovarian cancer. *Cancer Letters* 2004;206:97-106.
86. Wang Z, Xiong Z, Wang S. Effect of retroperitoneal lymphadenectomy on prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2003 Apr;116(4):588-92.
87. Griffiths CT: Surgical Resection of Tumor Bulk in the Primary Treatment of Ovarian Carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42:101.
88. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Heintz AP, van Lent M, Trimbos JB, Bouma J, Vermorken JB, van Houwelingen JC: Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 vs CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:1157-68
89. Bertelson K: Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 1990; 38:203-9.
90. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HW: The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47:203-9.
91. Venesmaa P, Ylikorkala O: Morbidity and mortality associated with primary and repeat operations for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 79:168-72.
92. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C: The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 70:1014-17.
93. LoCoco S, Covens A, Carney M, Franssen E, Dogde R, Rosen B, Osborne R, DePetrillo A, Kerr I, Buckman R, Soper J, Rodriguez G, and Clarke- Pearson D: Does aggressive therapy improve survival in suboptimal stage IIIc/IV ovarian cancer? A Canadian-American comparative study. *Gynecol Oncol* 1995; 59:194-99.
94. Aletti GA, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: Relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006;100:33-7.

95. Le T, Krepert GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208–14.
96. 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;69:103–8.
97. Heintz AP, Van Oosterom AT, Trimbos JB, Schaberg A, Van der Velde EA, Nooy M. The treatment of advanced ovarian carcinoma (I): clinical variables associated with prognosis. *Gynecol Oncol*. 1988 Jul;30(3):347-58.
98. Davidson NG, Khanna S, Kirwan P, Bircumshaw D. Advanced ovarian cancer : Long term results following chemotherapy and second look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1990;39:295-99.
99. Bjorge T, Engeland A, Sundfor K, Trope CG. Prognosis of 2,800 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed during 1975-94 and treated at the Norwegian Radium Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Aug;77(7):777-81.
100. Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet Gynecol*. 2003 Jul;102(1):156-61.
101. Riggs JE. Rising ovarian cancer mortality in the elderly: a manifestation of differential survival. *Gynecol Oncol*. 1995 Jul;58(1):64-7.
102. Hightower RD, Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Harrison T, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. IV: Patterns of care and related survival or older patients. *Cancer*. 1994 Jan 15;73(2):377-83.
103. 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 Jan 15;71(2 Suppl):618-27.
104. 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 Jan 15;71(2 Suppl):618-27.
105. Marsoni S, Torri V, Valsecchi MG, Belloni C, Bianchi U, Bolis G, Bonazzi C, Colombo N, Epis A, Favalli G, et al. Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. (Gruppo Interregionale Cooperativo di Oncologia Ginecologica (GICO)). *Br J Cancer*. 1990 Sep;62(3):444-50.
 106. Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1996 Apr;61(1):109-12.
 107. Sorbe B, Frankendal B. Prognostic importance of ascites in ovarian carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1983;62(5):415-8.
 108. Mills GB, May C, Hill M, Campbell S, Shaw P, Marks A. Ascitic fluid from human ovarian cancer patients contains growth factors necessary for intraperitoneal growth of human ovarian adenocarcinoma cells. *J Clin Invest*. 1990;86:851-55.
 109. Ansell SM, Rapoport BL, Falkson G, Raats JI, Moeken CM. Survival determinants in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1993 Aug;50(2):215-20.
 110. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, Tuxen MK, Zwirner M. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Sep-Oct;15(5):679-91.
 111. Mano A, Falcao A, Godinho I, Santos J, Leitao F, Oliveira C, Caramona M. CA-125 AUC as a new prognostic factor for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 May;97(2):529-34.
 112. Markman M, Federico M, Liu PY, Hannigan E, Alberts D. Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Apr 2
 113. 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 Jan-Feb;16 Suppl 1:18-24.

114. Paramasivam S, Tripcony L, Crandon A, Quinn M, Hammond I, Marsden D, Proietto A, Davy M, Carter J, Nicklin J, Perrin L, Obermair A. Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I epithelial ovarian cancer: an Australian multicenter study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5938-42.
115. Fiskén J, Leonard RC, Stewart M, Beattie GJ, Sturgeon C, Aspinall L, Roulston JE. The prognostic value of early CA125 serum assay in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 1993 Jul;68(1):140-5.
116. Frasci G, Conforti S, Zullo F, Mastrantonio P, Comella G, Comella P, Persico G, Iaffaioli RV. A risk model for ovarian carcinoma patients using CA 125: time to normalization renders second-look laparotomy redundant. *Cancer*. 1996 Mar 15;77(6):1122-30.
117. Vergote I, Fyles A, Bertelsen K. Analysis of prognostic factor in 1287 patients with FIGO stage I invasive ovarian carcinomas. *Proc ASCO* 1998;17:360.
118. Lecuru F, Desfeux P, Camatte S, Bissery A, Blanc B, Querlue D. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:87-94.
119. Skirnisdottir I, Seidal T, Gerdin E, Sorbe B. The prognostic importance of p53, bcl-2, and bax in early stage epithelial ovarian carcinoma treated with adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 May-Jun;12(3):265-76.
120. Skirnisdottir I, Seidal T, Sorbe B. A new prognostic model comprising p53, EGFR, and tumor grade in early stage epithelial ovarian carcinoma and avoiding the problem of inaccurate surgical staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Mar-Apr;14(2):259-70.
121. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjøvall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van ramberen M, Trope CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):176-82.
122. Gynecologic Oncology Group; Secord AA, Lee PS, Darcy KM, Havrilesky J, Grace LA, Marks JR, Berchuck A. Maspin expression in epithelial ovarian

- cancer and associations with poor prognosis: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):390-7.
123. Wu X, Li H, Kang L, Li L, Wang W, Shan B. Activated matrix metalloproteinase-2--a potential marker of prognosis for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2002 Jan;84(1):126-34.
124. Ferrandina G, Ranelletti FO, Lauriola L, Fanfani F, Legge F, Mottolese M, Nicotra MR, Natali PG, Zakut VH, Scambia G. Cyclooxygenase-2 (COX-2), epidermal growth factor receptor (EGFR), and Her-2/neu expression in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2002 May;85(2):305-10.
125. Erkinheimo TL, Lassus H, Finne P, van Rees BP, Leminen A, Ylikorkala O, Haglund C, Butzow R, Ristimaki A. Elevated cyclooxygenase-2 expression is associated with altered expression of p53 and SMAD4, amplification of HER-2/neu, and poor outcome in serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004 Jan 15;10(2):538-45.
126. Beeghly A, Katsaros D, Chen H, Fracchioli S, Zhang Y, Massobrio M, Risch H, Jones B, Yu H. Glutathione S-transferase polymorphisms and ovarian cancer treatment and survival. *Gynecol Oncol.* 2006 Feb;100(2):330-7.
127. Elie C, Geay JF, Morcos M, Le Tourneau A, Girre V, Broet P, Marmey B, Chauvenet L, Audouin J, Pujade-Lauraine E, Camilleri-Broet S; GINECO Group. Lack of relationship between EGFR-1 immunohistochemical expression and prognosis in a multicentre clinical trial of 93 patients with advanced primary ovarian epithelial cancer (GINECO group). *Br J Cancer.* 2004 Aug 2;91(3):470-5.
128. Camilleri-Broet S, Hardy-Bessard AC, Le Tourneau A, Paraiso D, Levrel O, Leduc B, Bain S, Orfeuvre H, Audouin J, Pujade-Lauraine E; GINECO group. HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Ann Oncol.* 2004 Jan;15(1):104-12.
129. Sayer RA, Lancaster JM, Pittman J, Gray J, Whitaker R, Marks JR, Berchuck A. High insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene expression is an independent predictor of poor survival for patients with advanced stage serous epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Feb;96(2):355-61.

130. Obiezu CV, Scorilas A, Katsaros D, Massobrio M, Yousef GM, Fracchioli S, Rigault de la Longrais IA, Arisio R, Diamandis EP. Higher human kallikrein gene 4 (KLK4) expression indicates poor prognosis of ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2001 Aug;7(8):2380-6.
131. Shigemasa K, Gu L, Tanimoto H, O'Brien TJ, Ohama K. Human kallikrein gene 11 (KLK11) mRNA overexpression is associated with poor prognosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2004 Apr 15;10(8):2766-70.
132. Herath NI, Spanevello MD, Sabesan S, Newton T, Cummings M, Duffy S, Lincoln D, Boyle G, Parsons PG, Boyd AW. Over-expression of Eph and ephrin genes in advanced ovarian cancer: ephrin gene expression correlates with shortened survival. *BMC Cancer.* 2006 Jun 1;6:144.
133. Herath NI, Spanevello MD, Sabesan S, Newton T, Cummings M, Duffy S, Lincoln D, Boyle G, Parsons PG, Boyd AW. Over-expression of Eph and ephrin genes in advanced ovarian cancer: ephrin gene expression correlates with shortened survival. *BMC Cancer.* 2006 Jun 1;6:144.
134. Watanabe Y, Nakai H, Ueda H, Nozaki K, Hoshiai H, Noda K. Platelet-derived endothelial cell growth factor predicts of progression and recurrence in primary epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett.* 2003 Oct 28;200(2):173-6.
135. Kaern J, Aghmesheh M, Nesland JM, Danielsen HE, Sandstad B, Friedlander M, Trope C. Prognostic factors in ovarian carcinoma stage III patients. Can biomarkers improve the prediction of short- and long-term survivors? *Int J Gynecol Cancer.* 2005 Nov-Dec;15(6):1014-22.
136. Havrilesky L, Darcy M, Hamdan H, Priore RL, Leon J, Bell J, Berchuck A; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 15;21(20):3814-25.
137. Sonmezer M, Gungor M, Ensari A, Ortac F. Prognostic significance of tumor angiogenesis in epithelial ovarian cancer: in association with transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor. *Int J Gynecol Cancer.* 2004 Jan-Feb;14(1):82-8.

138. Serrano-Olvera A, Duenas-Gonzalez A, Gallardo-Rincon D, Candelaria M, De la Garza-Salazar J. Prognostic, predictive and therapeutic implications of HER2 in invasive epithelial ovarian cancer. *Cancer Treat Rev.* 2006 May;32(3):180-90.
139. Lu L, Katsaros D, Wiley A, Rigault de la Longrais IA, Puopolo M, Schwartz P, Yu H. Promoter-specific transcription of insulin-like growth factor-II in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Jul 19
140. Maas HA, Kruitwagen RF, Lemmens VE, Goey SH, Janssen-Heijnen ML. The influence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol.* 2005 Apr;97(1):104-9.
141. Muramatsu T, Mukai M, Sato S, Tajima T, Nagase E, Ikeda M, Goya K, Shida M, Hirasawa T, Murakami M, Shinozuka T. Clinical usefulness of serum and immunohistochemical markers in patients with stage Ia and Ic ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2005 Oct;14(4):861-5.
142. Hogberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1993 Jan;48(1):38-49.
143. Hartmann LC, Podratz KC, Keeney GL, Kamel NA, Edmonson JH, Grill JP, Su JQ, Katzmann JA, Roche PC. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1994 Jan;12(1):64-9.
144. Meden H, Marx D, Raab T, Kron M, Schauer A, Kuhn W. EGF-R and overexpression of the oncogene c-erbB-2 in ovarian cancer: immunohistochemical findings and prognostic value. *J Obstet Gynaecol.* 1995 Apr;21(2):167-78.
145. Marx D, Meden H, Brune T, Kron M, Korabiowska M, Kuhn W, Schauer A. Mib-1 evaluated proliferative activity in ovarian cancer with respect to prognostic significance. *Anticancer Res.* 1997 Jan-Feb;17(1B):775-80.
146. 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 Jul;78(1):21-7.

147. Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Sevelda P. Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1995 Aug;86(2):259-64.
148. van Houwelingen JC, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Neijt JP. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1989 Jun;7(6):769-73.
149. Lund B, Williamson P. Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 1991 Apr;2(4):281-7.
150. Warwick J, Kehoe S, Earl H, Luesley D, Redman C, Chan KK. Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials. *Br J Cancer.* 1995 Dec;72(6):1513-7.
151. Makar AP, Baekelandt M, Trope CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1995 Feb;56(2):175-80.
152. Peters-Engl C, Obermair A, Heinzl H, Buxbaum P, Sevelda P, Medl M. CA 125 regression after two completed cycles of chemotherapy: lack of prediction for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1999 Oct;81(4):662-6.
153. Redman JR, Petroni GR, Saigo PE, Geller NL, Hakes TB. Prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1986 Apr;4(4):515-23.
154. Parker D, Bradley C, Bogle SM, Lay J, Masood M, Hancock AK, Naylor B, Price JJ. Serum albumin and CA125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Oct;101(10):888-93.
155. Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM, Wiemann MC, Geisler HE. Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. *J Reprod Med.* 1996 Mar;41(3):140-2.
156. Pignata S, Vermorken JB. Ovarian cancer in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004 Jan;49(1):77-86.
157. Tentes AA, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Avgidou K. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Feb;29(1):69-73.

158. 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 Feb;170(2):549-54.
159. Yamamoto S, Konishi I, Mandai M, Kuroda H, Komatsu T, Nanbu K, Sakahara H, Mori T. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels. *Br J Cancer.* 1997;76(9):1221-7.
160. Simaga S, Osmak M, Babic D, Sprem M, Vukelic B, Abramic M. Quantitative biochemical analysis of lactate dehydrogenase in human ovarian tissues: correlation with tumor grade. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 May-Jun;15(3):438-44.
161. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004 Jan;92(1):211-4.
162. Watanabe Y, Nakai H, Ueda H, Nozaki K, Hoshiai H, Noda K. Platelet-derived endothelial cell growth factor predicts of progression and recurrence in primary epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett.* 2003 Oct 28;200(2):173-6.
163. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Colombo N, Fanucchi A, Chiudinelli F, Lapresa M, Maria Ferrero A. Pre-chemotherapy hemoglobin levels and survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer who received a first-line taxane/platinum-based regimen: results of a multicenter retrospective Italian study. *Gynecol Oncol.* 2005 Jul;98(1):118-23.
164. Woong-Shick A, Sung-Pil P, Su-Mi B, Joon-Mo L, Sung-Eun N, Gye-Hyun N, Young-Lae C, Ho-Sun C, Heung-Jae J, Chong-Kook K, Young-Wan K, Byoung-Don H, Hyun-Sun J. Identification of hemoglobin-alpha and -beta subunits as potential serum biomarkers for the diagnosis and prognosis of ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2005 Mar;96(3):197-201.
165. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, Otter R, van der Zee AG. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006 Feb 1;106(3):589-98.

166. Soegaard Andersen E, Knudsen A, Svarrer T, Lund B, Nielsen K, Grove A, Tetsche M. The results of treatment of epithelial ovarian cancer after centralisation of primary surgery. Results from North Jutland, Denmark. *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3):552-6.