



# İleri Evre Over Kanserli Hastalarda Adjuvan Kemoterapinin Başlama Zamanı ile Yan Etkileri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

## Comparison of the Relationship Between Initiation Time and Side Effects of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Advanced Stage Ovarian Cancer

Yakup YALÇIN<sup>1,2</sup>, Mustafa KARACA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Antalya Medicalpark Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Antalya, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Yakup YALÇIN**  
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
E-posta: dryakupyalcin@gmail.com

Geliş tarihi \ Received : 05.08.2019  
Kabul tarihi \ Accepted : 19.08.2019  
Elektronik yayın tarihi : 30.09.2019  
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:  
Cite this article as:  
Yalçın Y, Karaca M. İleri evre over kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin başlama zamanı ile yan etkileri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması. Akd Tıp D 2019; 5(3):532-7.

Yakup YALÇIN  
ORCID ID: 0000-0002-8826-6481  
Mustafa KARACA  
ORCID ID: 0000-0002-3954-5273

### ÖZ

**Amaç:** Platin ve taksan bazlı rejimler, ileri evre epitelyal over kanserinde (EOK) adjuvan tedavi için birinci basamak tedavidir. Adjuvan kemoterapi (KT) sonrası sistemik ve periferik önemli yan etkiler izlenmektedir. Biz bu çalışmada, ileri evre EOK'li hastalarda primer sitoredüktif cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin başlama zamanı ile oluşan yan etkileri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda, ileri evre EOK nedeni ile sitoredüksiyon operasyonu yapılmış 117 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların 72'sine erken adjuvan KT, 45'ine ise geç adjuvan KT uygulanmıştır. Hastaların yaşı, vücut kütle indeksi, menopoz durumu, sigara içimi, tanı anındaki evresi ve tümörün histolojik tipleri gibi demografik özellikler kaydedilmiştir. KT'nin en sık yan etkileri olan bulantı, kusma, yorgunluk, iştahsızlık, miyalji, uykusuzluk, döküntü, kabızlık ve ishal gibi yan etkiler kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen toplam 117 ileri evre epitelyal over kanserli hastanın 72'sine (%61,5) erken kemoterapi, 45'ine (%38,5) ise geç kemoterapi başlanmıştır. Hastaların yaş, vücut kütle indeksi, menopoz durumu, sigara kullanımı, tanı anındaki evresi ve tümörün histolojik tipleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. En sık görülen yan etki yorgunluk olarak bulunmuştur ve erken KT grubunda geç KT grubuna göre daha fazladır ancak istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla, %52,7 ve %48,8) (p=0,118). Her iki grupta oluşan KT yan etkilerine bakılınca kesi yeri enfeksiyonu, bulantı ve kusma, miyalji, uykusuzluk, döküntü, kabızlık ve diyare açısından da her iki grup arasında istatistiksel fark izlenmemiştir (p>0,05).

**Sonuç:** İleri evre over kanserli hastalarda adjuvan KT tedavisinin başlama zamanının erken dönemde oluşabilecek yan etkiler açısından farklılık göstermediği bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Over kanseri, Kemoterapi, Yan etki, Sitoredüksiyon, Adjuvan tedavi

### ABSTRACT

**Objective:** Platinum and taxane-based regimens are the first-line treatment for adjuvant therapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC). Significant systemic and peripheral side effects are observed following adjuvant chemotherapy (CT). In this study, we aimed to investigate the relationship between the initiation time and the side effects of adjuvant chemotherapy after primary cytoreductive surgery in patients with advanced stage EOC.

**Material and Methods:** In this study, the data of 117 patients who underwent cytoreduction operation due to advanced stage EOC were analyzed retrospectively. Early adjuvant chemotherapy was performed in 72 patients and late adjuvant chemotherapy in 45 patients. Demographic characteristics such as age, body mass index, menopausal status, smoking, stage and histological types of the tumor

were recorded. Side effects such as nausea, vomiting, fatigue, loss of appetite, myalgia, insomnia, rash, constipation and diarrhea were recorded.

**Results:** Of the 117 advanced stage epithelial ovarian cancer patients, 72 (61.5%) received early chemotherapy and 45 (38.5%) received late chemotherapy. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, body mass index, menopausal status, smoking, stage and histological types of tumor. The most common side effect was fatigue and was more common in the early CT group than in the late CT group, but with no statistically significant difference (52.7% and 48.8%, respectively) ( $p=0.118$ ). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of incision site infection, nausea and vomiting, myalgia, insomnia, rash, constipation and diarrhea ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The time of initiation of adjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer patients did not make a difference in terms of early side effects.

**Key Words:** Ovarian cancer, Chemotherapy, Side effect, Cytoreduction, Adjuvant therapy

## GİRİŞ

İleri evre epitelyal over kanseri (EOK), 5 yıllık genel sağ kalım oranı yaklaşık %30 olan kötü prognozlu jinekolojik malignitelerden biridir (1). Cerrahi sitoreduksiyon ve takiben sistemik kemoterapi, ileri evre EOK olan kadınlar için standart tedavi yöntemidir. Platin ve taksan bazlı rejimler, ileri evre EOK'de adjuvan tedavi için birinci basamak tedavidir (2).

Adjuvan KT'yi başlamak için en uygun zaman henüz belirlenmemiştir ve standart olarak hasta ameliyattan sonra iyileştiğinde başlanmaktadır. EOK'de cerrahi sonrası adjuvan tedavinin başlama zamanının prognostik önemi ile ilgili klinik çalışmalar arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir (3-6). Omura ve ark., evre III over kanseri olan hastalarda ameliyat sonrası adjuvan tedavinin başlamasına kadar geçen sürenin, genel sağ kalım açısından bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir (3). Ancak, yapılan diğer çalışmalarda erken tedaviye başlama ile sağ kalım yararı arasında olumlu ilişki gösterilememiştir (4, 5). Başka bir çalışmada, en uygun tedavi aralığının cerrahi sonrası 4-6 hafta olabileceği belirtilmiştir (7). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzları ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği kılavuzları, adjuvan tedavinin optimal zamanlaması konusunda bir zaman belirtmemiştir. Dünya Jinekolojik Onkoloji Derneği tarafından ise adjuvan KT'nin over, fallop tüpü ve peritoneal kanserli hastalarda sitoreduktif cerrahi sonrası 42 gün içerisinde verilmesi önerilmiştir (8).

İleri evre EOK'de adjuvan KT sonrası kanser kontrolü açısından klinik sonuçlarda iyileşmeler olmasına rağmen hastalar yorgunluk, nöropati, miyalji, uykusuzluk ve gastrointestinal problemler gibi önemli yan etkiler yaşamaya devam etmektedirler (9). Kemoterapötik ajanların yan etkileri hastaların tedaviye uyumunu bozabilmekte ve tedavinin tamamlanamaması ile sonuçlanabilmektedir. KT ajanlarının yan etkilerini azaltmak için farmakolojik ve alternatif yöntemler araştırılmaya devam etmektedir. Adjuvan KT'nin başlama zamanı ile erken dönem yan etki sonuçları arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Biz bu çalışmada, ileri evre EOK'li hastalarda primer sitoreduktif cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin başlama zamanı ile oluşan yan etkileri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Ocak 2012 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Antalya eğitim ve araştırma hastanesinde ileri evre epitelyal over kanseri nedeni ile sitoreduksiyon operasyonu yapılmış hastaların verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Toplamda 237 EOK'li hasta taranmış ve 117 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 72'sine erken adjuvan kemoterapi, 45'ine ise geç adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Hastaların yaşı, vücut kütle indeksi, menopoz durumu, sigara içimi, tanı anındaki evresi ve tümörün histolojik tipleri gibi demografik özellikler kaydedilmiştir.

Çalışmaya, optimal veya suboptimal sitoreduksiyon yapılan International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evre III veya IV EOK tanısı patoloji raporu ile doğrulanmış hastalar ile kemoterapi protokolü olarak karboplatin+paklitaksel kombinasyonu verilen hastalar dahil edilmiştir. FIGO evre I veya II hastalığı olan, neoadjuvan kemoterapi almış, senkron malignitesi olan ve yara iyileşmesini bozabilecek sistemik hastalıkları (diyabetes mellitus ve hipertansiyon) olan hastalar dahil edilmemiştir. Adjuvan KT zamanı, primer sitoreduktif cerrahinin yapıldığı tarih ile kemoterapinin ilk siklusunun verildiği tarihler arasındaki süre göz önüne alınarak tanımlanmıştır. Altı hafta içinde tedavisine başlanan hastalar erken KT, 6 hafta sonra tedavisine başlanan hastalar ise geç KT olarak iki gruba ayrılmıştır.

KT protokolleri, Türk Onkoloji Grubu kılavuzlarına uygun şekilde belirlenmiştir. İlk siklustaki KT'nin başlangıcından ikinci siklus KT'ye kadar olan yan etkiler kaydedilmiştir. Hastalar veya aileleri tarafından belirtilen en sık yan etkiler olan bulantı, kusma, yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrıları, uykusuzluk, döküntü, kabızlık ve ishal gibi yan etkiler hasta dosyalarına kaydedilmiştir. Kesi yerinin durumu ise muayene sırasında değerlendirilmiştir.

Erken KT ve geç KT grupları arasındaki nonparametrik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. Pearson katsayısı  $<0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Karşılaştırmalar bağımsız örneklem t testi kullanılarak analiz edildi ve  $p<0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 117 ileri evre epitelyal over kanserli hastanın 72'sine (%61,5) erken kemoterapi, 45'ine (%38,5) ise geç kemoterapi başlanmıştır.

Hastaların yaş ortalamaları erken KT grubunda  $59,2\pm7,6$  yıl, geç KT grubunda ise  $58,3\pm8,3$  yıl idi. Her iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,161$ ). Diğer demografik özellikler olan vücut kütle indeksi, menopoz

durumu, sigara kullanımı, tanı anındaki evre ve tümörün histolojik tipleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo I).

Çalışmamızda en sık görülen yan etki yorgunluk olarak bulunmuştur ve erken KT grubunda geç KT grubuna göre daha fazladır ancak istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla, %52,7 ve %48,8) ( $p=0,118$ ). Her iki grupta oluşan KT yan etkilerine bakılınca kesi yeri enfeksiyonu (%4,1 ve %2,2), bulantı ve kusma (%19,4 ve %15,5) ve miyalji (%37,5 ve %31,1) geç KT verilen grupta daha az görülmektedir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ). İştah kaybı erken KT verilen grupta daha fazla izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, %47,2 ve %37,7) ( $p=0,032$ ). Diğer yan etkiler olan uykusuzluk, döküntü, kabızlık ve diyare açısından da her iki grup arasında istatistiksel fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo II).

**Tablo I:** Hastaların demografik özellikleri.

	Erken Kemoterapi $\leq 6$ hafta n=72(%)	Geç Kemoterapi $>6$ hafta n=45(%)	P
Yaş (yıl)	59,2 $\pm$ 7,6	58,3 $\pm$ 8,3	0,161
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33,1 $\pm$ 6,4	31,2 $\pm$ 5,2	0,311
Menopoz durumu, n (%)	56 (77,8)	36 (80,0)	0,324
Sigara kullanımı, n (%)	7 (9,7)	5 (11,1)	0,684
Histolojik tipleri, n (%)			
Seröz	58 (80,5)	35 (77,7)	0,454
Müsinöz	6 (8,3)	4 (8,9)	0,843
Diğer	8 (11,2)	6 (13,4)	0,763
FIGO Evre, n (%)			
Evre 3	55 (76,3)	36 (80,0)	0,675
Evre 4	17 (23,7)	9 (20,0)	0,864

**VKİ:** Vücut kütle indeksi, **FIGO:** International Federation of Gynecology and Obstetrics.

**Tablo II:** Kemoterapi sonrası görülen yan etkiler.

	Erken Kemoterapi $\leq 6$ hafta n=72(%)	Geç Kemoterapi $>6$ hafta n=45(%)	P
Kesi yeri enfeksiyonu	3 (4,1)	1 (2,2)	0,089
Bulantı veya kusma	14 (19,4)	7 (15,5)	0,124
Yorgunluk	38 (52,7)	22 (48,8)	0,118
Miyalji	27 (37,5)	14 (31,1)	0,231
İştah Kaybı	34 (47,2)	17 (37,7)	<b>0,032</b>
Uykusuzluk	22 (30,5)	15 (33,3)	0,632
Konstipasyon	19 (26,3)	11 (24,4)	0,536
Diyare	6 (8,3)	4 (8,8)	0,897
Döküntü	5 (6,9)	3 (6,6)	0,876

## TARTIŞMA

Jinekolojik kanserli hastalarda cerrahi sonrası alınan kemoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında oluşan yan etkileri araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak erken dönem yan etkilerini araştıran yeterli çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda ileri evre EOK'li hastalarda adjuvan kemoterapinin verilme zamanı ile erken dönem yan etkileri arasındaki ilişkiyi karşılaştırmayı amaçladık.

İleri evre EOK hastalarında rekürrens oranı yüksektir ve temel olarak cerrahi sırasında rezeke edilemeyen mikrometastazların varlığına bağlıdır. Ameliyat sonrası verilen kemoterapi mikrometastazları ortadan kaldırmayı ve böylece tekrarlama olasılığını azaltmayı amaçlamaktadır (8).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, primer tümörün çıkarılmasının dolaşımdaki tümör hücrelerinin sayısını artırabileceğini ve geride kalan kanser hücrelerinin büyümesini hızlandırabileceğini göstermiştir (10). Ek olarak, yapılan cerrahi işlemlerin onkojenik büyüme faktörlerinin (transforming büyüme faktörü alfa) üretimini artırdığı ve interlökin-2 ve lenfokin ile aktive edilmiş öldürücü hücrelerin immünoterapötik etkilerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (11, 12). Hücrel proliferasyonun kinetiği, in vivo olarak büyüme hızının ilk önce hızlı olduğunu ve sonra yavaşladığını göstermektedir (13). Bu nedenle, teorik olarak erken sitotoksik tedavinin faydalı olması beklenmektedir. Goldie ve Coldman'ın tarihsel matematik modeline göre ilaç duyarlılığı kanser hücrelerinin mutasyon oranı ile ilişkilidir ve ameliyat sonrası dönem ile kemoterapötik ilaç uygulanması arasındaki zaman aralığının uzaması dirençli bir fenotipin ortaya çıkma olasılığını artırabilir (14). Ayrıca, adjuvan tedavinin erken başlatılması ile tümör rezeksiyonu sonrası oluşan erken anjiyogenezis inhibe edilerek tümör büyümesi engellenebilir (15). Bu nedenlerden dolayı KT, tümör yükünün düşük olduğu erken dönemde başlatılırsa daha etkili olacağı belirtilmektedir (14, 15).

Kanser cerrahisine müteakip adjuvan kemoterapinin kısa sürede başlatılması erken evre meme kanserli ve evre II veya III kolorektal kanserli hastalarda daha iyi genel sağ kalım ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir (16, 17). EOK için yapılan iki çalışmada, özellikle maksimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda erken verilen adjuvan KT'nin daha iyi genel sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18, 19). Tewari ve ark.nın yaptığı bir meta analizde kemoterapiye başlama süresi 25 günü geçtiğinde FIGO evre IV EOK'li hastalarda ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir (19). Wright ve ark.nın 65 yaş üstü EOK'li hastalarda yapmış oldukları çalışmada en uygun tedavi aralığının cerrahi sonrası 4-6 hafta olabileceği gösterilmiştir (7). Buna karşılık diğer çalışmalar, zamanlama aralığının çok değişkenli analizlerden sonra bağımsız bir prognoz faktörü olmadığını göstermiştir

(4-6). Gadducci ve ark., platin bazlı taksan kombine kemoterapisi alan 313 over kanserli kadının dahil olduğu çalışmada tedavinin zamanlamasına bağlı olarak tam yanıt ve sağ kalımda anlamlı bir fark gösterememiştir (5).

Dünya jinekolojik onkoloji derneği, invazif evre I (derece 3), IC-IV over, fallop tüpü veya periton kanseri olan kadınlara operasyonu takiben 42 gün içinde verilen kemoterapi uygulama uyumunu %59 olarak bulmuştur ve bu süre içinde verilmesini önermiştir (8). Bizim çalışmamızda da erken KT oranı %61,5 olarak bulunmuştur ve literatürle uyumludur.

Ne yazık ki, ileri evre over kanserlerinde cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar ve oluşabilen olumsuz koşullar nedeniyle adjuvan tedavi sıklıkla gecikir. Özellikle bağırsak anastomozu, pankreas cerrahisi veya diyafram cerrahisi gibi üst batın operasyonlarının eklenmesi erken iyileşmeyi geciktirebilir ve bundan dolayı hastaların adjuvan tedavileri gecikir.

Adjuvan KT sonrası bulantı, kusma, yorgunluk, iştahsızlık, ağızda tat değişikliği, baş dönmesi, kabızlık, ishal, kas ağrıları, saç dökülmesi, uykusuzluk, periferik nöropati, döküntü, ödem, oral ülser, peteşi, ateş, yüz kızarması, cilt renginde değişme ve kaşıntı gibi birçok yan etki rapor edilmiştir (20). Bu yan etkilerin bazıları ilk doz ile birlikte meydana gelmekte, bazıları ise doz bağımlı olup tekrarlayan kemoterapi tedavileri sonrası meydana gelmektedir. Örneğin saç dökülmesi tedavi başladıktan 2-3 hafta sonra ortaya çıkar ve tedavi tamamlandıktan 3-4 hafta sonra saçlar tekrar çıkmaya başlar (21). Kemoterapinin neden olduğu periferik nöropati, platin bileşikler, taksanlar, vinka alkaloidleri ve talidomid gibi birçok kemoterapötik ajanın neden olduğu ve tedaviyi sonlandırmayı gerektiren önemli bir yan etkidir. Nöropati insidansı ve derecesi, sitotoksik ilacın tipine, verilme süresine, kümülatif doza ve önceden var olan periferik nöropatiye bağlı olarak değişmektedir (20, 21).

Yorgunluk, kanser veya kemoterapi tedavisi ile ilgili normal günlük işleyişi aksatabilen subjektif bir duygu durumudur. Kanserle ilişkili yorgunluk oranları %40 ile %60 arasında verile de subjektif olduğu için prevalansı net bilinmemektedir (22). KT tedavisini tamamlayan veya tam kür sağlanan hastaların yaklaşık %30'u tedaviden yıllar sonra bile yorgunluk bildirmektedir (23). Kanser ilişkili yorgunluk gelişiminin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır ve etkili farmakolojik tedaviler henüz yoktur. Yapılan bir araştırmada, hastaların yorgunluğu azaltmadaki kişisel psikolojik terapilerinin bu durumu azalttığını göstermiştir (24). Bizim çalışmamızda da hastaların tarif ettiği yorgunluk oranı literatür ile uyumludur ve her iki grup arasında fark izlenmemiştir.



KT'nin, mide bulantısı ve kusma gibi yan etkilere neden olduğu mekanizmaların çoğu son 25 yılda açıklığa kavuşturulmuştur. Literatürde bulantı veya kusma oranı %19-38 arasında değişmektedir (20, 25). Kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma, farmakolojik tedavilerle yanıt alınabilen ve hastalar arasında da daha az korkulan yan etkilere sahiptir. Yetersiz emezis kontrolü, beslenme durumunun kötüleşmesine neden olabilir ve tıbbi tedaviye uyumu bozabilir. Dolayısıyla yaşam kalitesini bozabilir (26). Bizim çalışmamızda bulantı ve kusma oranı literatürle uyumludur ve geç KT alanlarda ılımlı olarak daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak gruplar arasında fark izlenmemiştir. Klinik protokolümüzde tekli veya kombinasyon rejimlerle kullanılan profilaktik antiemetik ilaçlardan dolayı bu yan etkiler az görülmektedir.

Literatüre bakıldığında KT sonrası iştah kaybı oranları %32 ile %53 arasında değişmektedir (20, 25, 26). İştah kaybının birçok nedeni olabilir. Ancak en çok üzerinde durulan neden, kanserin vücutta yapmış olduğu cerrahi stres ve çeşitli sitokinlerin salınması ile ilgili olduğudur (20). Kemoterapötik ajanların yapmış olduğu sitotoksik etki ile iştah kaybı KT sonrası artmaktadır. Bizim çalışmamızda erken KT alan hastalarda iştah kaybı istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeni kanser

cerrahisi sonrası erken dönemde salınan sitokinlerin ve KT'nin sitotoksik etkisinin birleşmesi olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, birinci olarak ameliyat sonrası adjuvan KT başlangıcındaki iki farklı zamanlama süresinin etik ve klinik nedenlerden dolayı randomize kontrollü bir çalışma olamayacağından retrospektif gözlemlerden elde edilmesidir. İkincisi ise KT'yi 6 haftadan daha fazla geciktirme nedenleri bilinmemektedir ancak cerrahi veya gelişen komplikasyonlar nedeniyle yavaş iyileşme ile ilişkili olabilir.

## SONUÇ

İleri evre over kanserli hastalarda adjuvan KT tedavisinin başlama zamanının erken dönemde oluşabilecek yan etkiler açısından farklılık göstermediği bulunmuştur. Ayrıca yapılan çoğu çalışmada hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım oranları KT başlangıç zamanı açısından benzer bulunmuştur. Bundan dolayı adjuvan KT başlanması için acele edilmesi gerekmemektedir. Hastalar KT tedavisi sırasında veya tedavi tamamlandıktan sonra aylarca sürebilecek yan etkiler yaşayabilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Berek JS. Berek & Novak's gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2012.
2. Webber K, Friedlander M. Chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 41:126-38.
3. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1989; 7:457-65.
4. Flynn PM, Paul J, Cruickshank DJ, Scottish Gynaecological Cancer Trials G. Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression-free survival in ovarian cancer? Gynecol Oncol 2002; 86:354-7.
5. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Maggioni A, Cosio S, Frassi E, LaPresa MT, Fuso L, Cristofani R. Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane- plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: Results of a multicenter retrospective Italian study. J Clin Oncol 2005; 23:751-8.
6. Paulsen T, Kaern J, Kjaerheim K, Haldorsen T, Trope C. Influence of interval between primary surgery and chemotherapy on short-term survival of patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer. Gynecol Oncol 2006; 102:447-52.
7. Wright J, Doan T, McBride R, Jacobson J, Hershman D. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. Br J Cancer 2008; 98:1197-203.
8. ElNaggar AC, Hade EM, O'Malley DM, Liang MI, Copeland LJ, Fowler JM, Salani R, Backes FJ, Cohn DE. Time to chemotherapy in ovarian cancer: Compliance with ovarian cancer quality indicators at a National Cancer Institute-designated Comprehensive Cancer Center. Gynecol Oncol 2018; 151:501-5.
9. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Oncologist 2013; 8:541-52.
10. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. Cancer Res 1979; 39:3861-5.

11. Eggermont AM, Steller EP, Sugarbaker PH. Laparotomy enhances intraperitoneal tumour growth and abrogates the antitumor effects of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Surgery* 1987; 102(1):71-8.
12. Ono I, Gunji H, Suda K, Iwatsuki K, Kaneko F. Evaluation of cytokines in donor site wound fluids. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1994; 28(4):269-73.
13. Frindel E, Malaise EP, Alpen E, Tubiana M. Kinetics of cell proliferation of an experimental tumour. *Cancer Res* 1967; 27(6):1122-31.
14. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1727-33.
15. Goldie JH, Coldman AJ. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: Implications for systemic therapy. *Cancer Res* 1984; 44:3643-53.
16. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, Olivotto IA. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4888-94.
17. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Jama* 2011; 305(22):2335-42.
18. Mahner S, Eulenburg C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J, du Bois A. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: Analysis of prospective randomised phase III trials. *Eur J Cancer* 2013; 49(1):142-9.
19. Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, Monk BJ, Burger RA. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2016; 27:114-21.
20. Hsu HC, Tsai SY, Wu SL, Jeang SR, Ho MY, Liou WS, Chiang AJ, Chang TH. Longitudinal perceptions of the side effects of chemotherapy in patients with gynecological cancer. *Support Care Cancer* 2017; 25:3457-64.
21. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *PAIN* 2014; 155:2461-70.
22. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK. Patient, caregiver and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: Results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 1997; 34:4-12.
23. Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, Josting A, Sieber M, Lathan B, Diehl V. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003; 39:2179-86.
24. Shields K, Craig C, Baxter L, Renda L, Pipe J, Monk B, Chase D. Cancer-related fatigue in gynecologic oncology patients undergoing chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2015; 137:596.
25. Paul J, Hesketh N. Chemotherapy induced nausea and vomiting. *Engl J Med* 2008; 358(23):2482-94.
26. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Somerfield MR, Lyman GH. Antiemetics: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35(28):3240-61.