

ERKEN EVRE OVER KANSERLERİNDE PROGNOZ VE STANDART TEDAVİ UYGULAMALARI

Dr. M. Coşan Terek, Dr. Enes Taylan, Dr. Levent Akman, Dr. Ali Akdemir

ÖZET

Over kanseri jinekolojik maligniteler içerisinde üçüncü sıklıkta olmasına karşın mortalite oranı en yüksek olan jinekolojik malignitedir. Premenopozal dönemde saptanan overe ait kistlerin ya da adneksial kitlelerin benign ya da malign ayrımında sonografik bulgular, kitle boyutu ve biyokimyasal belirteçler büyük önem taşımaktadır. Postmenopozal over kistlerine yaklaşımda ise malignite riski indeksi hesaplanması kullanılmaktadır. Tümörün evresi, kalıntı hastalık hacmi, histolojik alt tip ve derece, CA 125 düzeyi, cerrahi açıdan tümör dökülmesi, kapsül penetrasyonu ve sitolojik malign asit prognostik faktörlerdir. Tüm epitelyal over kanserleri için optimal tedavi uterusun adneksler ile birlikte çıkarılmasıdır. Fertilite koruyucu cerrahide yenileme riski nedeniyle, uygun hastaların seçimi çok kritik bir önem taşımaktadır. Kapsamlı cerrahi evreleme yapılan evre IA ya da IB derece 1 epitelyal over kanserlerinde cerrahi sonrası kemoterapiye gerek yoktur ve izlem önerilir. Suboptimal cerrahi evreleme yapılan ve evre I hastalık olarak görünen olgularda ise adjuvan kemoterapinin yarar ve yan etkileri tartışılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Erken Evre Over Kanseri; Prognoz; Tedavi.

ABSTRACT

Ovarian cancer is the third common gynecologic malignancy and moreover it is the leading cause of death related with gynecologic malignancies. Evaluation of ovarian cysts during the postmenopausal period to differentiate benign and malignant tumors by using physical examination, laboratory testing and sonography has a crucial role in diagnosis and the treatment. MRI (Malignancy Risk Index) can be used for evaluation of the postmenopausal ovarian cysts. Tumor stage, histological type and grade, CA-125 level, rupture of tumor capsule, malignant ascites or positive peritoneal washing are the important prognostic factors. Total abdominal hysterectomy and bilaterally salpingo-oophorectomy is the best surgical approach to all types of epithelial ovarian cancers. Fertility sparing management is very critical because of the risk for recurrence; therefore patients must be carefully selected. Adjuvant chemotherapy is not necessary for the patients accurately surgical staged with early stage ovarian cancers (stage 1 and 2) and following is recommended. However, adjuvant chemotherapy for patients who had stage 1 disease with suboptimal surgical staging is still remains debated.

Key Words: Early-stage Ovarian Cancer; Prognosis; Treatment.

Geliş tarihi: 06/04/2013

Kabul tarihi: 22/04/2013

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İZMİR

İletişim: Dr. Levent Akman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İZMİR

Tel: 0232 390 17 00

E-Posta: leventakman@gmail.com

GİRİŞ

Over kanseri jinekolojik maligniteler içerisinde üçüncü sıklıkta olmasına karşın mortalite oranı en yüksek olan jinekolojik malignitedir (1). Bunun başlıca nedeni; hastalığın primer olarak periton boşluğuna ekim yolu ile yayılması ve erken evrelerde belirgin bir klinik yakınmanın olmaması sonucu çoğunlukla ileri evrelerde tanı konulabilmesidir (2). Heintz ve ark (3) tanı konulan over kanserlerinin evrelerine göre dağılım yüzdeleri; evre I %28, evre 2 %8, evre 3 %50 ve evre 4 için %13 olarak saptamışlardır. Erken evre over kanserleri evre I ve II olguları içermektedir. FIGO 1988 evreleme sistemine göre evre I olgular over dokusuna sınırlı iken evre II olgularda tümör yayılımı her iki over dokusunu içermektedir (Tablo 1).

Over kanserlerinin tanısında premenopozal ve postmenopozal over kistlerine ya da adneksial kitlelere yaklaşımın önemi kuşkusuz bilinmektedir. Premenopozal dönemde saptanan overe ait kistlerin ya da adneksial kitlelerin benign ya da malign ayrımında sonografik bulgular, kitle boyutu ve biyokimyasal belirteçler büyük önem taşımaktadır. Sonografik görüntülemenin duyarlılığı %95 özgüllüğü ise %91'dir. Ayrıca kitlelerin malignite riskinin hesaplanmasındaki duyarlılığı %78 ve özgüllüğü %87 olarak saptanmıştır (Tablo 2). Premenopozal dönemdeki sonografik olarak basit yapılı ve 5 cm'den büyük olan kistle-

Tablo 1—Erken Evre Over Kanseri FIGO sınıflandırması

Evre I	Tümör büyümesi overlere sınırlı.
	(IA) Tümör büyümesi bir overe sınırlı, malign hücre içeren assit yok, dış yüzeyde tümör yok, kapsül salim
	(IB) Tümör büyümesi her iki overe sınırlı, malign hücre içeren assit yok, dış yüzeyde tümör yok, kapsül salim
	(IC) Tümör evre IA ya da IB, bir ya da her iki overde dış yüzde tümör var, kapsül rüptürü var, malign hücreler içeren assit var, peritoneal yıkama pozitif
Evre II	Tümör büyümesi pelvik uzanım ile birlikte bir ya da iki overi içerir.
	(IIA) Uterus ve/veya tubalara uzanım ve/veya metastaz
	(IIB) Diğer pelvik dokulara uzanım
	(IIC) Tümör evre IIA ya da IIB, overlerin biri ya da ikisinin yüzeyinde tümör var, kapsül rüptüre, malign hücreler içeren assit, pozitif peritoneal yıkama

Tablo 2—Over Kistlerinin Sonografik Ayrımı (4)

Benign	Malign
Uniloküler kist	Düzensiz solid tümör
Solid bileşenin en geniş çapı < 7 mm	Assit varlığı
Akustik gölge varlığı	En az 4 papiller oluşum
Düzensiz multiloküle kitle <100 mm	Düzensiz multiloküle solid tümör >100 mm
Kan akımı yok	Çok güçlü kan akımı

rin neredeyse tamamı 2-3 siklus sonrası kendiliğinden kaybolmaktadır ve oral kontraseptif kullanımının herhangi bir fark yarattığı kesin olarak gösterilmemiştir. Bununla birlikte 5-7 cm boyutlarındaki basit kistlerde yıllık izlem önerilmektedir. Ancak endometrioma ile uyumlu bulgularda cerrahi sınır 3 cm olarak kabul edilmektedir (4).

Premenopozal dönemde komplike yapılı ve/veya 7 cm'den büyük kitlelerde mutlaka cerrahi planlanmalıdır ve özellikle 40 yaş altı hastalarda tümör belirteçlerinden CA-125 ile beraber AFP, HCG ve LDH değerleri ölçülmelidir. Bir tümör belirteci olarak kullanılan CA125 değerinin basit kistlerde ölçülmesinin bir yararı olmamakla birlikte özellikle malignite riski yüksek kistlerde ardışık ölçümlerde belirgin olarak arttığı izlenmiştir.

Postmenopozal over kistlerine yaklaşımda malignite riski indeksi hesaplanması kullanılmaktadır. Bu hesaplamada hastanın ultrasonografik skoru, menopozal durumu ve CA125 düzeyi kullanılmaktadır (5,6). Hesaplama sonucunda düşük riskli çıkan grup için yaklaşım 4 ay aralıklarla 1 yıl boyunca izlem şeklinde iken orta-yüksek riskli grup için en uygun yaklaşım hastanın jinekolojik onkoloji merkezine yönlendirilmesidir. Malignite riski indeksi hesaplaması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Amerikan Kanser Cemiyetinin raporuna göre 2009 yılında 21.550 yeni over kanseri tanısı konulmuş ve bunların %30'u erken evre over kanseri (Evre 1 ve 2) olarak saptanmıştır. Erken evre over kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %70-90 olmasına karşın olguların 1/3'ünde yineleme saptanmıştır.

Erken evre over kanserleri tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1 erken evre over kanserleri over epiteli ve müllerian kanalın germ hücre tabakalarından köken alır ve genellikle histolojik olarak endometrioid, müsinöz, berrak hücreli ve iyi differansi-

Tablo 3—Malignite Riski İndeksi Hesaplanması

Malignite riski indeksi = U x M x CA 125
 U; Toplam ultrasonografi skorudur. Multiloküler kist varlığı, solid alan varlığı, metastaz varlığı, assit ve bilateral lezyon varlığının her biri bir puana denk gelir.
 M; Postmenopozal hasta için 3 puan, premenapozal hasta için 1 puan.
 CA 125; CA 125 tümör belirtecini IU/ml cinsinden değeridir.

ye seröz tiptedir. Tip 1 erken evre over kanserlerinin gelişimindeki temel genetik mekanizma multi-hit onkogenedir. Tip 2 erken evre over kanserleri ise Fallop tüp epitelinden köken aldığı düşünülen ve sıklıkla kötü differansiye seröz karsinoma dönüşür. Bu tip tümörlerde özellikle p53 gen mutasyonundan şüphelenilmektedir ve genellikle progresiv metastatik over kanserlerine neden olmaktadır (2,7,8).

Tanı anında hastalığın yayılımını gösteren evre, tanı amaçlı laparotomi ve risk altındaki tüm alanların ayrıntılı incelenmesi sonrası belirlenebilir. Pelvik ya da adneksial kitlesi olan kadınlardaki cerrahi işlem üst abdomenin de değerlendirilmesini sağlayan orta hat kesi ile yapılmalıdır. Batına girildiğinde assit sıvısı ya da peritoneal yıkama sıvısı sitolojik inceleme için ayrılmalıdır. Pelvis, sağ ve sol parakolik bölgeler ve sağ ve sol hemidiafragma altından peritoneal örnekler alınmalıdır. Enkapsüle olan adneksial kitle intakt olarak çıkarılmalıdır çünkü kitle intraoperatif benign görünümde olabilmesine karşın malignite olasılığı kesin olarak dışlanamayacağı için rüptür ve malign hücrelerin peritoneal boşluğa dağılımı hastanın evresini arttıracak ve prognozunu kötü etkileyecektir (9). Adezyonlar okkult hastalık içerebileceği için örneklenmelidirler. Patolojik inceleme sonucu over kanseri saptanırsa, tüm bağırsak yüzeylerini içeren tam bir batın eksplorasyonu yapılmalıdır. Tüm şüpheli yerlerden biopsi alınır. Omentektomi ve rasgele peritoneal biopsiler alınır. Pelvik ve paraortik lenf düğümü örnekleme yapılmalıdır (Tablo 4).

Maggioni ve ark (10) evre I olarak düşünülen olgularda gizli retroperitoneal lenf düğümü metastazı riskinin %22 olduğunu göstermiştir (10). Sistemik retroperitoneal lenfadenektomide renal damarlar düzeyine kadar lenf düğümleri blok olarak çıkarılır. Ancak bu işlemin uzamış anestezi süresi, artmış kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi, üreter hasarı, lenfödem, lenfokist, nöral ve majör vasküler yaralanma

Tablo 4—Erken Evre Over Kanserlerinde Cerrahi Evreleme

Vertikal kesi
 Çok sayıda sitolojik yıkama
 İntakt tümör çıkarılması
 Tam karın eksplorasyonu
 Kalan uterus, over ve tüplerin çıkarılması*
 Omentektomi
 Lenf düğümü örnekleme
 Diafragmayı içeren rasgele peritoneal biopsiler

*Seçilmiş olgularda korunabilir

gibi komplikasyon olasılıkları mevcuttur. Maggioni ve ark (10) uzun ve kısa süreli sağkalım üzerinde herhangi bir fark bulmamakla birlikte bu işlemin artmış morbidite ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmanın aksine Yokoyama ve ark (11) evre 1-2 hastalığı olanlarda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarında anlamlı düzeyde artış saptamışlardır. Sonuç olarak hastalığı overe sınırlı olan hastalarda sistematik retroperitoneal lenfadenektomi ile sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle sistematik retroperitoneal lenfadenektominin olası risklere üstünlüğü konusunda ortak bir fikir birliği mevcut değildir. Bununla birlikte palpabl lenf nodu saptanmadığı takdirde rastgele lenf düğümlerinden örnekleme yapılması çoğunlukla önerilmektedir.

Evreleme cerrahisi sonunda önemli bir grup hasta daha ileri evreye geçer. Young ve ark (12) çalışmasında ilk cerrahide evre I-II hastalık olduğu düşünülen olguların tekrar evreleme cerrahi işlemleri yapıldığında %30'unun daha ileri evre olduğu bulunmuştur.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tümör Evresi

Beş yıllık sağkalım tümör evresi ile direkt ilişkilidir. Kapsamlı cerrahi evreleme içeren çalışmalarda evre I hastalıkta %90 sağkalım bildirilmiştir (13). Evre II hastaların çoğu özellikle pelviste büyük miktarda hastalık varsa cerrahi evreleme sonrası evre III olmaktadır. Kapsamlı cerrahi evreleme sonrası evre II bulunan olgularda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %80'dir (14).

Kalıntı Hastalık Hacmi

Sitoredüktif cerrahi sonrası kalan hastalığın hacmi sağkalım ile direkt olarak ilişkilidir (13). Tek bir kalıntı kitle kalan hastanın sağkalımı birçok küçük no-

Tablo 5—Malignite Riski İndeksi Hesaplanması

Çalışma	Sayı	Evre	Kollar	Bulgular
ICON 1 (26)	477		İzlem ve platin-bazlı kemoterapi	5 yıl HS %62 vs %73 (p=0.01) 5 yıl GS %70 vs %79 (p=0.03)
ACTION (27)	448	IA/IB derece 2-3, IC,IIA	İzlem ve platin-bazlı kemoterapi	5 yıl HS %68 vs %76 (p=0.02) 5 yıl GS %78 vs %85 (p=NS)
Bell ve ark. GOG-157 (29)	427	IA/IBi derece 3, IC, II	Karboplatin/paklitaksel 3 vs 6 siklus	5 yıl GS fark yok
Mannel ve ark. GOG-175 (31)	542		Karboplatin-paklitaksel 3 kür vs ek olarak paklitaksel 24 hafta	Yineleme HR=0.81 %95 CI (0.5-1.1) Mortalite HR=0.78 %95 CI (0.5-1.1)
Young ve ark. GOG-95 (43)	229	Evre I-II	İntraperitoneal tek doz P 32 vs. Siklofosamid + Sisplatin 3 kür	Yineleme HR=0.71 %95 CI (0.44-1.14) Mortalite HR=0.83 %95 CI (belirtilmemiş)

HS, hastalısız sağkalım; GS, genel sağkalım; HR, "hazard ratio"; CI, "confidence interval".

dülü kalan hastaya göre daha iyidir. Optimal sitoreduksiyonun yapılabildiği ve yapılamadığı olgularda tümör biyolojik davranışı farklıdır.

Histolojik Alt Tip ve Derece

Berrak hücreli ve müsinoz tümörler hızlı büyümeler ancak kemoterapiye daha az duyarlıdır. Erken evre hastalıkta histolojik derece önemli bir prognostik faktördür. İyi ya da orta derece diferansiye erken evre hastalıkta 5 yıllık sağkalım %90'dan fazladır (15,16). Kötü diferansiye tümör bulunan erken evre hastalıkta sağkalım anlamlı olarak daha kötüdür ve cerrahi sonrası tedavi endikasyonu vardır.

Cerrahi Prognostik Faktörleri

Erken evre hastalıkta tümör büyüklüğü, çift taraflı olma, sitolojik olarak pozitif olmayan assitin önemi yoktur. Ancak tümör dökülmesi, kapsül penetrasyonu ve sitolojik malign assit (FIGO Evre IC) kötü prognoz ile ilişkilidir (17).

CA125 Değeri

Kalıntı hastalığı olan ve olmayan olgularda CA-125 düzeyinin bağımsız prognostik önemi vardır (18). Kemoterapi sırasında klinik değişiklik yoksa ve CA125 düzeyinde belirgin artış varsa tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir. Vergote (19) tarafından yapılan geriye dönük çalışmada evre I invaziv epitelial over kanseri olan 1.500 olgu incelenmiştir. Rutin

pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmamış sadece palpabl lenf düğümleri çıkarılmıştır. Beş yıllık sağkalım %80 bildirilmiştir. Beş yıllık sağkalım müsinoz tümörlerde %91, endometrioid tipte %82, seröz tipte %76, berrak hücreli tipte %73 ve andiferansiye tipte %62 bulunmuştur. Histolojik tip bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Diferansiasyon derecesi en önemli prognostik faktör olarak bulunmuştur. İyi diferansiye tümörde HR 3.13, kötü diferansiye tümörde HR 8.89 bulunmuştur. Beş yıllık sağkalım derece 1 tümörde %94, derece 2 tümörde %81 ve derece 3 tümörde %61'dir. Diğer anlamlı değişkenler cerrahi öncesi rüptür, cerrahi sırasında rüptür, evre IB ve yaş olarak bulunmuştur. Histolojik tip, dens adezyonlar, ekstrakapsüler büyüme, assit, FIGO evresi ve tümör yerinin prognostik önemi bulunmamıştır. Vergote ve ark (19) çalışmasında dens adezyonların prognostik değeri olmadığı belirtilse de bazı klinik çalışmalarda keskin diseksiyon gerektiren adezyonlar, adezyon yerinde tümör dokusu kalması, adezyonlar serbestleştirilirken tümörün açılması durumlarında olgular evre II olarak değerlendirilmiştir (20). Ancak histolojik tanı olmadan dens adezyonlarda evre arttırılmamaktadır. Obermair ve ark (21) çalışmasında 600 cerrahi evrelendirilmiş over kanseri olgusunda genel 5 yıllık sağkalım evre I için %88 bulunmuştur. Genel sağkalım için bağımsız prediktörler CA125 değerinin 30 U/mL üzerinde olması ve yaşı 70 üzerinde olmasıdır.

Tablo 6—Erken Evre Over Kanserlerinde Fertilite Koruyucu Cerrahi Çalışmaları

Çalışma	Yıl	Ortalama		Sayı	Adjuvan Kemoterapi	Hastaliksız Sağ Kalım	Sağkalım Oranı	Ortalama İzlem Süresi (ay)
		Yaş	Evre					
Kajiyama ve ark. (38)	2011	40 ≥	IA-C	74	Platinum ve taksan	%87,9	%90,8	62,5
Hu ve ark. (39)	2011	28,3	IA-3	94	IB ve üzeri hastalar platinum tabanlı adjuvan tedavi almış.	%91,4	%92,3	58,7
Schlaerth ve ark. (40)	2009	27	IA-C	20	2 hasta oral alkileyici ajan, 8 hasta platinum-bazlı tedavi almıştır.	%84	%84	122
Wright ve ark. (41)	2009	50 >	IA-C	432	—	—	%94	—
Park ve ark. (42)	2008	26	IA-3	62	48 hastaya adjuvan tedavi verilmiştir	%80	%88	56

CERRAHİ TEDAVİ

Tüm epitelyal over kanserleri için optimal tedavi uterusun adneksler ile birlikte çıkarılmasıdır. Çoğu durumda daha önce söz edilen tam bir cerrahi evreleme gerekir. Genç olguda çocuk isteği varsa ve iyi histolojik tipte lokalize tümör bulunuyorsa uterus ve kama tarzında biopsi yapılarak karşı over korunabilir. Bu hastada yineleme riski daha yüksek olduğu için çocuk isteği tamamlandıktan sonra standard cerrahi işlem yapılmalıdır.

Cerrahi sonrası ek tedavi vermeden izlenen hastalar ile ilgili 3 ileriye dönük çalışma vardır:

I. *Ahmed ve ark* (22) çalışmasında cerrahi evreleme yeterli olmaksızın 1980-1994 yılları arasında evre I olgular izlenmiştir. 194 hastanın %31'inde ortanca 17 ay (6 ay-15 yıl) yineleme ortaya çıkmıştır. Beş yıllık hastaliksız sağkalım evre IA hastalıkta %87, IB'de %65 ve IC'de %62 bulunmuştur. Derece 1 hastalıkta 5 yıllık hastaliksız sağkalım %90, derece 2 hastalıkta %85 ve derece 3 hastalıkta %45 saptanmıştır.

II. *Manga ve ark* (23) çalışmasında 68 evre I olguda 4 yıl ortanca izlemde 3 hastada ilerleme izlenmiştir.

III. *Trimbos ve ark* (24) çalışmasında 67 evre I olguda 50 ay ortanca izlemde 4 yineleme saptanmıştır. Tam cerrahi evrelemede sağkalım %100'dür.

ADJUVAN KEMOTERAPİ

İleri evre hastalıkta kemoterapinin yararı iyi gösterilmiş olsa da erken evre hastalıkta olgu sayısının daha az olması ve sağkalımın daha iyi olması nedeni

ile yeterli güç ile rasgele dağılımlı çalışmada kemoterapi yararını göstermek kolay değildir. Yapılan çalışmalarda yeterli evreleme yapılmamış olgular bulunduğu için kemoterapi yararı gizli kalmış evre IIIC olgularda ortaya çıkıyor olabilir. Pelvik periton ve omentuma ulaşan tümörlerin %90'ı derece 2 ve 3 tümörlerdir. Evre I-IIA olan tümörlerin %72'si derece 1'dir (25). Adjuvan kemoterapi ile ilgili çalışmalar Tablo 5'te gösterilmiştir.

Erken evre over kanserlerinde etkili kemoterapi tedavisi ile ilgili pek çalışma yapılmıştır. 1970 yılından itibaren GOG (Gynecologic Oncology Group) oluşturulmuş ve 91,000'den fazla sayıda hasta bu çalışmalara katılmıştır. Erken evre over kanserlerinde adjuvant kemoterapinin yararı olduğu toplam 923 hasta içeren rasgele dağılımlı iki Avrupa çalışması ICON-1 (26) ve ACTION (27) çalışmalarında gösterilmiştir. ICON-1 çalışmasında 1991-2000 yılları arasında toplam 84 merkezde 477 erken evre over kanseri tanılı hasta ve ACTION çalışmasında ise 1990-2000 yılları arasında toplam 40 merkezde 448 erken evre over kanseri tanısı alan hasta çalışmaya alınmıştır. Olgular platin bazlı kemoterapi ve izlem kollarına rasgele dağıtılmıştır. Her iki çalışmada da genel ve hastaliksız sağkalım platin bazlı kemoterapi alan gruplarda daha iyi bulunmuştur. 2012 yılında Winter-Roach (28) tarafından yapılan meta-analizde adjuvan platin-bazlı kemoterapinin FIGO Evre I/IIa epitelyal over karsinomu olgularında sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Ancak iyi diferansiye kapsülü olan tek taraflı hastalıkta (evre I derece 1) ve tam cerrahi

evrelem yapılmış iyi ya da orta derecede diferansiye (derece 1 ve 2) hastalıkta kemoterapi verilmeyebilir. Evreleme yapılmamış erken hastalıkta ya da kötü diferansiye tümörlerde kemoterapi verilmelidir sonuçlarına varılmıştır. Bell ve ark (29) üç ve altı siklus adjuvan kemoterapiyi çalışmalarında karşılaştırmış ve altı kür kemoterapi alan olgularda sağkalım avantajı bulunmamıştır. Bununla birlikte 6 siklus kemoterapi verilen grupta artmış nörotoksosite ve miyelotoksosite saptanmıştır. 2010 yılında Chan ve ark (30) aynı çalışmanın verilerini tekrar analiz ederek 6 kür kemoterapiden sadece seröz tip erken evre over kanseri olan hastalarda anlamlı düzeyde farklılık olduğunu belirtmişlerdir. Mannell ve ark (31) haftalık idame pakli-taksel tedavisinin erken evre over kanserlerinde yineleme riskinde azalmayı sağlamadığını göstermişlerdir (31). GOG-95 ve GOG-157 çalışmalarını birlikte analiz eden Chan ve ark (32), erken evre epitelial over kanserleri için 60 yaş üstü, evre 2 olması, derece 2 ve ya 3 olması ve sitoloji pozitifliği bulunmasının her birini bağımsız yüksek risk faktörleri olarak saptamışlardır.

Sonuç olarak; kapsamlı cerrahi evreleme yapılan evre IA ya da IB derece 1 epitelial over kanserlerinde cerrahi sonrası kemoterapiye gerek yoktur ve izlem önerilir. Derece 3 ya da evre IC olan olgularda yineleme riski %20'dir ve bu durum platin bazlı kemoterapi ile azaltılabilir (intravenöz taksan/karboplatin 3-6 siklus). Suboptimal cerrahi evreleme yapılan ve evre I hastalık olarak görünen olgularda ise adjuvan kemoterapinin yarar ve yan etkileri tartışılmalıdır.

FERTİLİTE KORUYUCU CERRAHİ

Kırk yaş ve altında epitelial over kanseri insidansı %3-17 olarak saptanmıştır(33-36) ve genç yaş grubunda epitelial over kanserleri genellikle abdominal distansiyon ve ağrı şeklinde yakınma oluşturmaktadır. Bu nedenle erken evre over kanserlerinde genç yaş grubunda olan uygun hastalarda uterus ve sağlam olan overin korunması anlamında fertilitite koruyucu cerrahi yaklaşımlar önerilmektedir. Ancak bu işlemlerde mutlaka hastaya olasılıklar ve sonuçları hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. Çünkü normal izlenen overlerde dahi %12 oranında gizli metastaz saptanmıştır. Ayrıca özellikle primer over tümörü endometriod tip ise eş zamanlı uterin endometrioid kanser görülmesi riski mevcuttur. Morice ve ark (37) 2011 yılında Avrupa Jinekolojik Onkoloji Topluluğu'nun reh-

berine dayanarak bir makale yayınlamışlar ve 40 yaş üstü hastalarda fertilitite oranları düşük olduğu için fertilitite koruyucu cerrahi önermemektedirler. Ayrıca fertilitite koruyucu cerrahi yapılacak hastaların izleme uyumlarının tam olması gerektiği ve histopatolojik tanının mümkünse bir jinekopatolog tarafından tam olarak yapılmış olmasını önermektedirler. Fertilitite koruyucu cerrahi ile ilgili son yıllarda yapılmış çalışmalar Tablo-6'da özetlenmiştir.

Fertilitite koruyucu cerrahi sonrası yineleme oranı, yapılan çalışmalarda %12-15 arasında değişim göstermekte. Yineleme riski özellikle pozitif sitoloji, kötü diferansiye, berrak hücreli tip ve kendiliğinden ya da iyatrojenik kapsül rüptürü olan hastalarda daha yüksektir. Bu nedenle fertilitite koruyucu cerrahi açısından uygun hastaların seçimi çok kritik bir önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J: Worldwide burden of gynecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006;20:207
2. Gallagher DJ, Konner JA, Bell-McGuinn KM et al. Survival in epitelial ovarian cancer: a multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity. *Ann Oncol* 2011;22:1127-1132
3. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the ovary. In FIGO annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Obstet Gynecol* 2006;95:S161
4. RCOG-BSGO Joint Guideline No.62, November 2011.
5. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8794-801.
6. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:500-5.
7. Steffensen KD, Waldstrom M, Grove A et al. Improved classification of epithelial ovarian cancer: results of three Danish cohorts. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1592-1600.

8. Liu N, Wang X & Sheng X. "Triple negative" epithelial ovarian cancer and pathologic markers for prognosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:19-23
9. Maiman M, Seltzer V, Boyce J. Laparoscopic excision of ovarian neoplasms subsequently found to be malignant. *Obstet Gynecol* 1991;77:563-65
10. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Rossi RS, Chiari S, Campagnutta E, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Calcagno M, Scambia G, Fossati R, Floriani I, Torri V, Grassi R, Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer*. 2006;18:699-704.
11. Yokoyama Y, Sakamoto T, Sato S, Saito Y. Evaluation of cytoreductive surgery with pelvic and paraaortic lymphadenectomy and intermittent cisplatin-based combination chemotherapy for improvement of long-term survival in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20(5-6):361-6
12. Young RC, Decker DG, Wharton JT. Staging laparotomy in early ovarian cancer *JAMA* 1983;250:3072-3076
13. Munoz KA, Harlan LC, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States *J Clin Oncol* 1997;15:408-415
14. Heintz AP, Odicino F. Carcinoma of the ovary In *J Gynecol Oncol* 2000;83:135-166
15. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer *Obstet Gynecol* 1983;61:413-420
16. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027
17. Sevelde P, Vavra N, Schemper M. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma *Cancer* 1990;65:2349-2352
18. Mogensen O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer *Gynecol Oncol* 1992;44:207-212
19. Vergote I, De Brabanter J, Flyes A. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial carcinoma *Lancet* 2001;357:176-182
20. Zwart J, Geisler JP, Geisler HE. Five-year survival in patients with endometrioid carcinoma of the ovary versus those with serous carcinoma *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:225-228
21. Obermair A, Fuller A. A new prognostic model for FIGO stage I epithelial ovarian cancer *Gynecol Oncol* 2007;104:607-611
22. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma *J Clin Oncol* 1996;14:2968-2975
23. Monga M, Carmichael JA, Shelley WE. Surgery without adjuvant chemotherapy for early epithelial ovarian carcinoma after comprehensive surgical staging *Gynecol Oncol* 1991;43:195-197
24. Trimbos JB, Schueler JA. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early ovarian cancer 1991;67:597-602
25. Scully RE, Young RH, Clement RB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: *Atlas of Tumor Pathology* Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology 1998;23
26. Colombo N, Gutrie D. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer *J Natl Cancer Inst* 2003;95:125-132
27. Trimbos JB, Vergote I. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113-125
28. Winter-Roach BA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early Stage epithelial ovarian cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD004706
29. Bell J, Brady MF, Young RC. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439
30. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, Bell J. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):301-6
31. Mannell RS, Brady MF. A randomized phase III trial of carboplatin and paclitaxel x3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study *Gynecol Oncol* 2011;122:89-94
32. Chan JK, Tian C, Monk BJ, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008; 2202-2210.
33. Plaxe SC, Braly PS, Freddo JL. Profiles of women age 30-39 and age less than 30 with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 651-654.
34. Rodriguez M, Nguyen HN, Averette HE et al. National survey of ovarian carcinoma XII. Epithelial ovarian malignancies in women less than or equal to 25 years of age. *Cancer* 1994;73:1245-1250.

35. Smedley H, Sikora K. Age as a prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:839–842.
36. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985;65:264–270.
37. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951–963.
38. Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M et al. Long-term survival of young women receiving fertility-sparing surgery for ovarian cancer in comparison with those undergoing radical surgery. *Br J Cancer* 2011; 105: 1288–1294.
39. Hu J, Zhu LR, Liang ZQ et al. Clinical outcomes of fertility-sparing treatments in young patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011; 12: 787–795.
40. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1199–1204.
41. Wright JD, Shah M, Mathew L et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2009;115: 4118–4126
42. Park JY, Kim DY, Suh DS et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 345–353
43. Young RC, Brady MF, Nieberg RK, et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase II trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin—a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2003;21:4350–4355.