

Over Karsinomlarında Kemoterapi ve Otolog Kemik iliği Transplantasyonu

Prof.Dr. Orhan Seyfi ŞARDAŞ
Doç.Dr. Meral BEKSAÇ
Dr. Günhan GÜRMAN

Over karsinoması solid tümörler içerisinde 4. sıklıkta görülür ve jinekolojik kanserler içerisinde en letal olanıdır. Son 10 yılda yaşamı uzatacak önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ortalama tanı yaşı 55'tir. Vakalar genellikle tümör pelvisin dışına çıkma durumunda iken doktora başvururlar. Hiçbir karsinojen gösterilememiş olmakla birlikte endüstriyel toplumlarda görülme insidansı daha yüksektir. Ailede ve kişide meme, endometrium, over karsinomu bulunması ve nuliparite risk faktörleridir (1). İnternasyonal Jinekoloji Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) sınıflamasına göre (Tablo 1) Evre IIb'de 5 yıllık yaşam %42 iken evre IV'de %5'e inmektedir (2). Tümörün yıllık yaşam %42 iken evre IV'de %5'e inmektedir (2). Tümörün biyolojik davranışı histolojik tipi ve evresine göre değişir. Broder'e göre histolojik derecelendirme (Tablo 2'de) histolojik tipleri (Tablo 3)'te gösterilmiştir. Epitelial over karsinomlarının bir özelliği organ invazyonu ve uzak metastazlarla kıyaslandığında serozal yüzeylere yayılımın daha sık görülmesidir. İntraabdominal organ tutulumu, intestinal obstrüksiyon letal sonuca götürür. Beraberinde nörolojik belirtiler (periferik nöropati, organik demans, amiyotrofik lateral skleroz, serebellar ataksi), hemagglutine yol açan antikör sentezi; Cushing sendromu, hiperkalsemi ve tromboflebit gibi paraneoplastik sendromlar gelişebilir.

Epitelial over karsinomların tedavisinde evre IIFe kadar olan vakaların tek başına radyoterapisinin (RT) tam kür sağladığı Bembo ve ark. tarafından öne sürülmüşse de diğer gruplar bunu desteklemeyen sonuçlar almışlardır (3). Erken evre karsinomlarında RT uygulanmaz. Asiti olanlarda radyoaktif fosfor ve altın, asiti kontrol altına almak amacıyla kullanılabilir. Ancak her iki ajan daadezyonlar ve barsak nekrozuna yol açabilir. Ayrıca kemoterapi (KT) verilmesini etkileyen kemik iliği supresyonu

nu şeklindeki yan etkisinden dolayı da RT tercih edilmemektedir. Ancak strip tekniği RT'si cerrahi ve tam doz KT'yi takiben uygulanabilir.

İyi differansiyasyonlu, evre I dışındaki tüm over karsinomları için en uygun tedavi KT'dir. Tümör kitlesinin mümkünse KT uygulamasından önce ve cerrahi olarak azaltılması rasyonel bir yaklaşımdır ve klinik rekürensini geciktirdiği gösterilmiştir. Eğer fertilité sö^konsu değilse tüm evrelerde bilateral salpingoofektomi, ayrıca evre II, III, IV durumunda ilaveten omentum ve yapılabildiği kadar da tümör eksizyonu uygulanmalıdır. İyi differansiyasyonlu, evre I durumunda fertilité göz önüne alınarak unilateral ofektomi yeterli olabilir.

Ekstirpatif cerrahiye total veya subtotal abdominal histerektomi, bilateral salpingoofektomi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ve ulaşılabilen tüm tümör dokusu eksizyonu dahil edilmelidir. Lenf nodu çıkarılması yaşamı uzatır. Postoperatif résidüel tümörün prognostik önemini ilk gösteren Griffith' dir (6). Preoperatif tümör kitlesi hacminden bağımsız olarak postoperatif 1.5 cm çapından büyük rezidü durumunda survi kısa kalmaktadır. Bunlarda tam remisyon %60-70; büyük kitle durumunda ise ancak %10-15 oranında sağlanabilmektedir (13).

Cerrahiye takiben vakalar 2 gruba ayrılabilir: 1. çok daha iyi prognoza sahip "minimal rezidüel hastalık grubu, 2. tumoral kitlesini rezeke edilemeyen hastalar. Birçok merkez ilk gruptaki hastalara cisplatin içeren kombine KT uygulamaktadır. 2. gruptakiler ise ilerlemiş yaş, genel durum bozukluğu gibi kontrendikasyonlar bulunmaması halinde yoğun KT uygulanmalıdır.

Tablo 1. Över karsinomlarının FIGO sınıflamasına göre evrelendirilmesi.

Evre	Yayılım (Vakaların %'i)	Yaşam (>r)
I	Kanser överlerinin dışına çıkmamış (%15)	80
Ia	Bir överde bulunan tümör. Asit görülmez	
Ib	İler iki över de olaya katılmış. Asit görülmez	
Ic	la veya lb ile birlikte asit veya peritoneal sıvı sitolojisinin pozitif olması.	
II	Bir veya iki överin tutulması ile birlikte pelvik yayılım (15)	√,80
Ila	Tüplere ve uterusu yayılım	
Ilb	Diğer pelvik dokulara yayılım	
Ilc	Ha veya Hb ile birlikte asit veya peritoneal sıvı sitolojisinin pozitif olması	
III	Bir veya iki överin tutulması ile birlikte pelvis dışına peritoneal metastaz ve/veya retroperitoneal veya inguinal lenfatik metastaz. Tümör gerçek pelvisle lokalize görünmekle birlikte, ince barsak ve omentuma yayılım histolojik olarak gösterilir (%65).	%30
Ula	Tümör kitlesi gerçek pelvis içinde görünmekle birlikte lenf nodları negatif olduğu halde abdominal peritoneal yüzeylerde mikroskopik odaklar histolojik olarak gösterilir.	(%60 tahmini)
IIIb	Ula ile aynı ancak peritoneal odaklar 2 cm'den küçüktür.	(%3 tahmini)
IIIc	Abdominal odaklar 2 cm'den büyük çaplıdır ve/veya retroperitoneal veya inguinal lenf nodları pozitifdir.	(%15-10 tahmini)
IV	Uzak metastazların bulunması (sitolojik olarak pozitif %5 plevral effüzyon ile birlikte karaciğer veya periferik yüzeyel lenf nodlarında metastaz).	

Tablo 2. Over karsinomlarının histolojik derecelendirilmesi.

L	İndifferansiye hücreler (i.h.) %0-25 arasında
1.	i.h. %25-50
3.	i.h. %50-75
4.	i.h. %75'den fazla

Evre Fde 6-12 ay süreyle tek ajan melphalan (Alkeran) kullanımı %95 5 yıllık yaşam sağlar. İlerlemiş durumlarda ise yanıt oranı %42'ye, bu hastalar içinde 5 yıllık yaşam ise %16'ya iner. Uygulanan doz her 6 haftada bir 5 gün süreyle 0.2 mg/kg melphalan per oral şeklindedir. Uzun süreli tedavi ile ilaca karşı direnç ve oldukça sıklıkla akut lösemi geliştirilmesi nedeniyle zararlıdır. Uzun süreli melphalan kullanımına ikincil gelişen akut miyeloblastik lösemi tarafımızdan da bildirilmiştir (51)m. Tümör relaps olmadığı takdirde (tedavi başlangıcından 1 yıl sonra laparoskopi ile kür tanısı konulursa) KT kesilir. Eğer

Tablo 3. Over neoplazmlarının histolojik tipleri.

Epitelial Tümörler	Bgerm Hücre Tümörleri
Seröz kistadenom (%40)	Disgerminoma
Endometrioid karsinom (%15)	Endodermal sinüs tümörü
Müsninoz. kistadenokarsinom (%12)	Embryonal karsinoma
Berrak hücreli (mezonefroma) (%6)	Poliembryoma
İndifferansiye karsinoma (%5)	Koriokarsinoma
BernnerTümörü	Teratoma
Karışık epiteliyal tümör	Karışık
Sınıflandırılmayan	
Seks kord stromal tümörler	D. Diğer tümörler
Sertoli-leydig hücreli tümör	Lipid hücreli tümörler
Granulosa-stromal hücreli tümör	Gonadoblastoma
Gyandroblastoma	Spesifik olmayan yumuşak doku tümörleri
Androblastoma	Sınıflandırılmayan
Sınıflandırılmayan	
Parantez içindekiler görülme sıklığı yüzdesidir.	

Tablo 4. Over karsinomlarında tek ajan-alkilleyici kemoterapi sonuçları.

Tedavi	Hasta Sayısı	Yanıt (%)
Melphalan	541	47
Cyclophosphamide	335	43
Chlorambucil	338	51
Thiotcpa	337	48
Nitrosurea	26	12

rezidüel hastalık mevcutsa ilerlemiş vaka tedavisine başlanmalıdır.

İlerlemiş vakalarda tek ajanlarla başarı ancak %50'dir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar melphalan, cyclophosphamide ve cisplatin'dir. Ancak son yıllarda diğer kanser türlerinde de olduğu gibi kombine KT'lerin kullanımı, tek ajana olan üstünlüklerini göstermiştir (4-12). Bu karşılaştırmalar (Tablo 5) ve 6'da özetlenmiştir. Kombine KT kendi içinde kıyaslandığı zaman cisplatinli kombinasyonların üstünlük gözlenmektedir (9).

Bunlardan cisplatin, adriamisin, cyclophosphamid kombinasyonu ile tek ajan chlorambucil karşılaştırıldığında yanıt yüzdesi minimal rezidüel hastalık durumunda %83 ve %53 iken, nonrezektabl büyük tümör kitleri durumunda %38 ve %22'e iner (10). Ancak her iki KT programında tüm hastaların yaşam süresi açısından önemli bir fark bulunmaması yazarları büyük tümör kitlesi durumunda ilk tercih

Tablo 5. Over karsinomlarında çeşitli tek ajan ve kombine kemoterapilerin karşılaştırılması.

Tedavi	Yanıt	Tam Remisyon	Median Yaşam	2 Yıllık Yaşam (%)
L-PAM	52 ⁽⁷⁾ (40) <sup>>		17(7) ve 19(8)	
H-CAF	75 ⁽⁷⁾ ve 61 ⁽⁸⁾	33 ⁽⁷⁾	29 ⁽⁷⁾ ve 20 ⁽⁸⁾	
A + L-PAM	52 ^(H)	—	11 ^(H)	—
L-PAM	40 ^(H)		11 ^(H)	
C + P			62 ⁽¹²⁾	
C	—	—	—	—
c			—	—
c			—	—
PAC		—	—	—
H-CMF	52 ⁽⁹⁾	—	—	—
PAC	68 ⁽¹⁰⁾	—	—	—
CB	26 ⁽¹⁰⁾	—	—	—
H-CAF	52 ⁽¹¹⁾ 13		19.6 ⁽¹¹⁾	—
CHAP-5	79(13)		30.7 ⁽¹²⁾	

kısaltmalar:

C = Cyclophosphamide, L-PAM = Melphalan, A = Adriamisin,

P = Cisplatin, F = 5-fluorouracil, H = Mexamethylmelamine

CB = Chlorambucil

Parantez içindekiler referans numaralandır.

Tablo 6. Over karsinomasında yeni kombine tedaviler.

	Yanıt (%)	Tam Remisyon (%)	Median Yaşam (ay)
H-CFP(16)	62	19	18
CHAP ⁽¹³⁾	96	34	45
CHAP-5(17)	80	35	31
PC	74	36	24
PAC ⁽¹⁴⁾	56	37	28
PC	54	24	24
P(19)	51.4	20	19.4
PC	61.5	20	21.4
PAC	71	26	23.4
jjppf ⁽¹⁵⁾ *	96	96	22.4

Kısaltmalar:

C = Cyclophosphamide, L-PAM = Melphalan, A = Adriamisin

P = Cisplatin, F = 5-fluorouracil, H = Hexamethylmelamine

B = Bleomisin, E=Etoposid

Parantez içindekiler referans numaralarıdır.

*: Sadece malign germ hücreli tümör tanısı alan 26 oluğu.

edilecek KT'nin oral alkilleyici tek ajan kullanımını olacağı sonucuna vardırılmıştır. Kombine tedavi alan hastaların tümünde tek ajan Chlorambucil alanlara göre daha uzun yaşam gözlenmesine ve bunların içinde 3-68 ay süreyle hastahsız yaşama ulaşılmasına rağmen bu sonuca varılmıştır. Ancak yazarların bulgusu cisplatinli kombine KT'nin tam remisyon ve

uzamış bir yaşam elde edebilmek açısından en uygun tedavi olduğu şeklindeki genel kanıyı değiştirmemiştir. Ayrıca ilk tek ajan KT'sini takiben rezidü tümör kitlesini tedavi etmede cisplatin kombinasyonu daha üstün bulunmuştur (9,10,13,14). Değişik cisplatin kombinasyonları ile alınan sonuçlar (Tablo 6)'da özetlenmiştir. Ümit vaadeden yeni platin türevleri carboplatin ve iproblatin ile faz II çalışmaları tamamlanmıştır (20,21,22).

Son yıllarda ilerlemiş vakalarda yeni bir tedavi olarak indüksiyon kemoterapisi takibe intraperitoneal cisplatin uygulaması ile rekürren hastalığı olanlarda %62, refrakterlerde ise %34 yanıt elde edilmiştir (23). Köpekler üzerinde yapılan deneysel çalışmalar intraperitoneal uygulama ile intravenöz vermeye göre 2,5-8 misli daha yüksek cisplatin düzeylerine ulaşabileceğini göstermiştir (24). Bu amaçla

Tablo 7. Över karsinomlarında olog kemik iliği transplantasyon ile birlikte yüksek doz kemoterapi uygulaması.

Hasta Sayısı (n)	Tam Remisyon (n)	Kısmi Remisyon (n)	Total Yanıt (n)	Total Yanıt (%)	Referans
Tek Ajan	19	4	7	11.58	29-3
	35	4	5	9.75	42
Kombine	21	8	4	12.57	33-40

intraperitoneal diyaliz katateri kolaylıkla uygulanabilir. Uygulama süresi kısa olduğu için sistemik absorpsiyon ve dolayısıyla toksisite azalmaktadır, intraperitoneal diğer tedavi şekli de immünoterapidir. Bu amaçla uygulanan *Corynebacterium parvum*, minimal résiduel hastalık durumunda %42 yanıt sağlamıştır (25). Yine lokal uygulanan alpha interferon ve radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar minimal rezidüel hastalık durumunda oldukça iyi netice vermiştir (26,27). Yeni gelişme olarak viral onkolizantlar ile lenfemiyom vakaların yanı sıra tümör yükü az olan hastalarda da denemeye başlanmıştır (28).

Kemoterapinin etkili olduğu tümörlerde doz artışı ile sağlanabilecek artmış yararlılığı kısıtlayan yan etkilerin başında miyelosupresyon gelmektedir. Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla kemoterapi öncesinde hastanın en az 2×10^6 kemik iliği çekirdekli hücresi/kg olacak şekilde kemik iliğinin alınıp kemoterapi sonlandırılana kadar saklanmasına olanak sağlayan yöntemler geliştirilmiştir. $-1,96^\circ$ C ye kadar kademeli olarak soğutulan hücreler canlılıklarından hemen hiç kaybetmemekte ve sıvı nitrojen tanklarında istenildiği kadar saklanabilmektedir (33, 40, 41). Kemik iliği invazyonu gösterilmeyen lenfoma ve solid tümörlerin tedavisinde büyük aşama sağlayan bu tedavi şekli otolog kemik iliği transplantasyonu (OKiT) dünyada olduğu gibi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde de 3 yıldan beri uygulanmaktadır (49,50). Merkezimizde over Ca tanısıyla henüz hiç OKiT uygulanmamış

olmakla birlikte diğer OKiT olgularında %85 tam yanıt elde edildi. Transplantasyona bağlı mortalite 22 olgudan sadece birinde gözlemlendi. Over Ca ile ilgili OKiT sonuçları (Tablo 7)'de görüldüğü üzere kullanılan kemoterapiye göre değişmektedir. Toplam 75 olguya OKiT uygulanmış ve %58-75 arasında değişen yanıt elde edilmiştir. Yeni denenen ilaçlar carboplatin ve ifosfamidin OKiT uygulamasına girmesi ile tüm olgularda yanıt ümit edilmektedir. Ayrıca günümüzde kemik iliği hematopoetik hücreleri yerine periferik kandan elde edilen stem hücrelerin izolasyonu mümkün olmaktadır. Periferik kanda malign hücre bulunma olasılığı kemik iliğinden daha az olduğu düşüncesi ile bu kaynak çok cazip gelmiş ise de şu andaki cell separator olanakları ile yeterli sayıda hücre ayırmak için en az 4-5 gün afezis uygulanması gerekmektedir. Bu yöntem ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (41).

Tedavide bir başka yenilik kemoterapötiklerin lipozomlarla bağlanması veya immünotoksin olarak uygulanmasıdır (43). Hormonal tedavi ise beklenilen aksine çok başarılı sonuçlar vermemiştir. Tek başına progesteron veya tamoxifen veya etinil östradiol ve medroksiprogesteron asetat kombinasyonu ile bir miktar klinik etki gözlenmiştir (44-47).

Sonuç olarak gelişmiş cerrahi metodların uygulanmasına geliştirilmekte olan yeni ilaç tedavilerinin eklenmesi ile over karsinomlarının tedavisinde büyük bir aşamaya ulaşılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Casciato DA, Lowitz BB: *Manual of clinical oncology* Second edition. Little, Brown and Company 1988: 179-184.
2. Richardson GS, Scully RE, Nikrui N et al: *Common epithelial cancer of the ovary*. N Engl J Med 1985, 312-24.
3. Dembo AS, Bush RS: *Radiation therapy of ovarian cancer*. Gynecological Oncology. The Hague: Martinus Nijhoff 1983: 263-98.
4. Burslen RW, Wilkinson PM: *Treating ovarian cancer*. Br Med J 1986, 293: 972-3.
5. Ozols RF: *The case for combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer*. J Clin Oncol 1985, 3(1): 1445-7.
6. Griffiths CT, Fuller AF: *Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer*. Surg Clin North America 1978, 58: 131-42.
7. Young RC, Chabner BA, Hubbard SF et al: *Advanced ovarian adenocarcinoma. A prospective clinical trial of melphalan (I-PAM) versus combination chemotherapy*. N Engl J Med 1978, 299: 1261-66.
8. Vogl SE, Pagano M, Davis T et al: *Platinum-based combination chemotherapy versus melphalan for advanced ovarian carcinoma*. In Spitzzyk K, Karrer K (eds): *Proceedings of the 13 th international congress of chemotherapy* 1983, 207: 9-13.
9. Sturgeon JF, Fine S, Gaspodarowicz MK et al: *A randomized trial of melphalan alone versus combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma*. Proc Am Clin Oncol 1982,1: 108(abstract).
10. Williams CJ, Mood GM, Macbeth FR et al: *Cisplatin combination chemotherapy versus chlorambucil in advanced ovarian carcinoma: Mature results of a randomized trial*. J Clin Oncol 1985, 3(11): 1455-62.
11. Trope C: *A prospective randomized trial comparison of melphalan and adriamycin-melphalan in advanced ovarian carcinoma* 1981, 22: 460 (abstract).
12. Decker DG, Fleming JR, Malkasian GD et al: *Cyclophosphamide plus cisplatin in combination: Treatment program for stage III or IV ovarian carcinoma*. Obstet Gynecol 1987, 60: 481-7.

13. Neijt JP, Ten Bokkel Nuinink WW, Van der Burg MEL et al: Randomised trial of comparing two combination chemotherapy regimens (Hexa-CAP vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma, *lancet* 1984, 2: 594-600.
14. Ozols RF, Young RC: Chemotherapy of ovarian cancer *Semin Oncol* 1984, 11: 251-63.
15. Ixmie KG, Ozols RF, Myers CE et al: Ixmg-term results of a cisplatin containing combination chemotherapy regimen for the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Clin Oncol* 1986, 4: 1579-85.
16. Hainsworth JD, Grosh WW, Burnett LS, et al: Advanced ovarian cancer: Long-term results of treatment with intensive cisplatin-based chemotherapy of brief duration. *Ann of Int Med* 1988, 108: 165-170.
17. Jejit.TP, Ten Bokkel Iluningk WW, Van der Burg MEL, et al: Randomized trial comparing two combination regimens (CHAP-5 VCP) in advanced ovarian carcinoma. *Clin Oncol* 1987,5: 1157-68.
18. Conte PF, Bruzzone M, Chiara S et al: A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Clin, Oncol* 1986, 4: 965-71.
19. Anonymous. Randomized comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with Cyclophosphamide/doxorubicin/ cisplatin in advanced ovarian cancer. *lancet* 1987, 2: 353-9.
20. Elsenhauer EA, Swenerton KD, Sturgeon JFG, et al: Phase II study of carboplatin in patients with ovarian carcinoma: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Cancer Treatment Reports* 1986. 70: 1195-8.
21. Sessa C, Vermorken J, Renard J et al: Phase II study of iproplatin in advanced ovarian carcinoma. *Journal of Clin Oncol* 1988, 6: 98-105.
22. Chawla SP, Gershenson DM, Freedman RS et al: A randomized study of carboplatin vs. continuous infusion 5-fluorouracil in refractory epithelial ovarian cancer. *Proceedings ASCO* 1988, 7: 148.
23. Reichman B, Markman M, Hakes T, Haskins W et al: Intraperitoneal cisplatin and etoposide in the treatment of refractory/recurrent ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1989, 7(9): 1327-32.
24. Pretorius RG, Petreli ES, Kean C et al: Administration of cisplatin in dogs. *Cancer Treat Rep* 1981. 65(11): 1055-62.
25. Bast Jr. RC, Berck JS, Obrist R ve ark: Intraperitoneal immunotherapy of human ovarian carcinoma with *Corynebacterium parvum*. *Cancer Res* 1983,43: 1395-1401.
26. Berek JS, Hacker NF, Lichtenstein A. et al: Intraperitoneal recombinant a-interferon for "salvage" immunotherapy in stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Research* 1983,43: 1395-1401.
27. Epenetos AA, Munro AJ, Stewart S. et al: Antibody-guided irradiation of advanced ovarian cancer with intraperitoneally administered radiolabeled monoclonal antibodies. *Clini Oncol* 1987, 5: 1890-9.
28. Freedman RS, Edwards CL, Bowen JM, et al: Viral oncolysates in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1988, 29: 33747.
29. Corringham R, Gilmore M, Prentice IIG, Boesen E: High-dose Melphalan with autologous bone transplantation. Treatment o poor prognosis tumors. *Cancer* 1983,52: 1783-7.
30. Herzig RH, Philips GL, I^zarus UM, et al: Intensive chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for tdhe treatment of refractory malignancies. In: Dicke KA, Spitzer G, Zander AR, ed. *Autologous Bone Marrow Transplantation: Proceedings of the First international Symposium*. Houston University of Texas. M.D. Anderson Hospital and Tumor Instiute 1985, 197-202.
31. Herzig RH. Fay JW, Herzig Gil, et al: Phase I-II studies with high dose thiotepa and autologous marrow transplantation in patients with refractory mmalignancies. In: Herzig GP, et *Advances in Cancer Chemotherapy: High Dose Thiotepa and Autologous Marrow Transplantation*. New York: J Wiley and Sons 1987, 17-23.
32. Maraninchi D, Abecasis M, Gastaut JA, ek al: High-dose meiphalan with autologous bone marrow rescue for the treatment of advanced adult solid tumors. *Cancer Treat Rep* 1984,68: 471-4.
33. Verdonck LF, Dekker AW, Vendrik PJ, et al: intensive cytoreductive therapy followed by autologous bone marrow transplantation for patients with hematologic malignancies or solid tumors. *Cancer* 1987, 60: 289-95.
34. Antman K, Eder JP, Elias A et al: High-dose combination alkylating agent preparative regimen with autologous bone marrow support; the Dana-Farber Cancer instututive/Beth Isreal Hospital experience. *Cancer Treat Rep* 1987, 71: 119-25.
35. Mulder Nil, Mulder S, Van der Geest S, et al: High dose chemotherapy with autologous bone marrow reinfusion in the treatment of patients with solid tumors the Groningen experience. 1981-1986. *Neth J Med* 1986. 29: 359-64.
36. Postumus PE, de Vries EGE, de Vries-Hospers IIG, ve ark: Cylophosphamide and VP 16-213 with autologous bone marrow transplantation: a dose escalation study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984, 20: 777-82.
37. Williams SF, Bitran JD, Kaminer L, et al: A phase I-II study ou bialkylator chemotherapy, high-dose thiotepa, and cyclophosphamide with autologous bone marrow reinfusion in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1987, 5: 260-5.
38. Shpall E, Jones R, Egorin M, et al: A phase I trial of high dose combination cyclophosphamide, cisplatin and thiotepa with autologous bone marrow support in the treatment of resistant solid tumors. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 1986. 5: 133.
39. Vreisendorp R, Aalders JG, Sleijfer DT, et al: Effective high dose hemotherapy with autologous bone marrow insuffon in resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1984, 17: 271-6.

40. Taboias JS, Weiner RS, Griffiths CT, Richman CM, Parker LM, Panke RA: Cryopreserved autologous marrow infusion following high dose cancer chemotherapy. *Fur Cancer* 1977, 13: 269-77.
41. Cheson BD, I^cerna L, Leyland-Jones B. et al: Autologous bone marrow transplantation.. *Ann Intern Med* 1988, 110(1): 51-65.
42. Viens P, Maraninchi D, Legras M, et al: High dose melphalan and autologous bone marrow rescue in advanced epithelial ovarian carcinoma a retrospective analysis of 35 patients treated in France. *Bone Marrow Transpl* 1990, 5: 2227-233.
43. Perez-Soler R, Khokhar AR, Ix>pez-Berestein G: Treatment and prophylaxis of experimental liver metastases of M50-76 reticulosarcoma with cis-Bis-neodecanoato-trons-R, R-1-2-diaminocyclohexaneplatinum (II) encapsulated in multilamellar vesicles. *Cancer Research* 1987,47: 6462-6.
44. Ilamerlynck JVT, Maskens AP, Mangioni MEL, et al: Phase II trial of medroxyprogesterone acetate in advanced ovarian cancer: An EORTC Gynecologilical Cancer Cooperative Group Study. *Gynecologic Oncology* 1985, 22: 313-6.
45. Beechman J, Blessing J, Greasman W, et al: Tamoxifen is effective as second line therapy for certain patients with advanced chemotherapy-resistant epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study of 15 patients. *Proceedings ACSCO* 1988, 7: 135.
46. Freedman RS, Patton SB, Edwards CL et al: Ethinyl estradiol and medroxyprogesterone acetate in patients with epithelial ovarian carcinoma: A Phase II study. *Cancer Treatment Reports* 1986, 70: 369-373.
47. Fromm G, Freedman R: Cyclic ethinyl estradiol and medroxyprogesterone acetate in the treatment of refractory epithelial ovarian carcinoma in patients with positive estrogen receptors/Proceedings ASCO 1988, 7: 146.
48. Gersthenson DM, Morris M, Çangır A et al: Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990, 8(4): 715-20.
49. Şardaş OS, Uysal A. Koç II ve ark: Konvansiyonel kemoterapiye dirençli solid tümörlerde yüksek doz kemoterapi ile birlikte kryopezerve otolog kemik iliği transplantasyonu (ilk uygulama sonuçları). *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1989, 20(4): 441-8.
50. Şardaş OS, Koç II, İlhan O ve ark: High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in refractory malign lymphomas. *Bone Marrow Transplantation* 1990, 5 (Suppl 2): 329.
51. Şardaş OS, Koç II, İlhan O, Beksaç M, Keskin G, Türker A: Uzun süreli L-PAM (Melfelan) kullanımına sekonder olarak gelişen bir akut myeloblastik lösem olgusu. *Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası* 1989, 42(3): 441-8.