

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

**İLERİ EVRE OVER KANSERLERİNDE NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ İLE PRİMER SİTOREDÜKSİYONUN
MORBİDİTE, MORTALİTE, REKÜRRENS ZAMANI VE
SAĞKALIM AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tuğçe SIRMA

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2019

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

**İLERİ EVRE OVER KANSERLERİNDE NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ İLE PRİMER SİTOREDÜKSİYONUN
MORBİDİTE, MORTALİTE, REKÜRRENS ZAMANI VE
SAĞKALIM AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tuğçe SIRMA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fırat ORTAÇ

ANKARA-2019

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Tuğçe SIRMA	Sınav tarihi: 18 / 06 / 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: Kadın Hastalıkları ve Doğum	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.U.Fırat ORTAÇ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: İleri Evre Over Kanserlerinde Neoadjuvan Kemoterapi İle Primer Sitoredüksiyonun Morbidite, Mortalite, Rekürrens Zamanı ve Sağ Kalım Süresi Açısından Karşılaştırılması.	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☐ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr.U.Fırat ORTAÇ

Jüri Başkanı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim/Bilim Dalı

Prof.Dr.Ruşen AYTAÇ

Jüri Üyesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Ruşen Aytaç

Prof.Dr.Anıl ONAN

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Anıl Onan

TEŞEKKÜR

İhtisasa başladığımdan itibaren tecrübelerini ve bilgi birikimlerini esirgemedi en üst düzeyde aktaran başta tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Fırat Ortaç'a, sabrıyla eksiklerimi tamamlayan ve yol gösteren hocam Sayın Doç. Dr. Salih Taşkın'a, anabilim dalı başkanları Sayın Prof. Dr. Cem Atabekoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Feride Söylemez'e, Sayın Prof. Dr. Acar Koç'a olmak üzere Prof. Dr. Fulya Dökmeci'ye, Prof. Dr. Ruşen Aytaç'a, Prof. Dr. Bülent Berker'e, Prof. Dr. Murat Sönmezer'e, Prof. Dr. Batuhan Özmen'e, Doç. Dr. Esra Çetinkaya'ya ve Doç. Dr. Murat Seval'e, kadın hastalıkları ve doğum bölümünü seçmeme vesile olan ve özellikle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne beni yönlendiren emekli öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. İlkan Dünder'e, her zaman ablam ve abim olarak gördüğüm ve yardımlarıyla güç veren Uzm. Dr. Dilek Acar Yüksel'e ve Uzm. Dr. Emre Şükür'e, 4 yıllık bu süreçte yanımda olmalarının dışında ekip olarak çalıştığım kliniğimizin tüm sağlık çalışanlarına ve son olarak hayatımın her döneminde yanıbaşımdayken olan sevgili aileme yürekten ve sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Tuğçe SIRMA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNSİDANS, EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.2. SINIFLANDIRMA, PATOLOJİ ve PATOGENEZ	4
2.3. KORUNMA	6
2.4. TARAMA.....	6
2.5. OVER KANSERİ RİSKİ YÜKSEK HASTALARA YAKLAŞIM.....	7
2.5.1. Öneriler.....	7
2.6. SEMPTOMLAR ve BULGULAR	8
2.7. TANI	8
2.7.1. Ayırıcı Tanı	9
2.8. YAYILIM PATERNİ.....	9
2.9. PREOPERATİF DEĞERLENDİRME.....	10
2.10. TEDAVİ	11
2.10.1. Primer Sitoredüktif Cerrahi	11
2.10.2. Neoadjuvan Kemoterapi ve İnterval Debulking Cerrahi.....	14
2.10.3. Preoperatif Değerlendirmede Laparoskopinin Önemi	18
2.10.4. Adjuvan Kemoterapi	20
2.11. PROGNOTİK FAKTÖRLER	21
2.12. TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	22
2.13. REKÜRREN HASTALIKTA TEDAVİ	22
3. GEREÇ-YÖNTEM	24
4. BULGULAR	25
4.1. GENEL SAĞKALIM SONUÇLARI	29
4.2. REKÜRRENSİZ SAĞKALIM SONUÇLARI	35
5. TARTIŞMA	40

ÖZET.....	45
ABSTRACT	55
6. REFERANSLAR.....	49



SİMGELER ve KISALTMALAR

ASA	: American Society of Anesthesiologists
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
AUC	: Area Under the Curve
BRAF	: Serine/Threonine Kinase
BRCA	: Meme Kanseri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	: Cancer Antigen 125
CD12	: Cluster of Differentiation 12
CEA	: Carcinoembryonic Antigen
DVT	: Derin Ven Trombozu
EOC	: Epitelyal Over Kanseri
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERBB2	: Receptor Tyrosine-protein Kinase 2
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GOG	: Gynecologic Oncology Group
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
ICS	: Interval Cytoreductive Surgery
IDS	: Interval Debulking Surgery
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
IV	: İntravenöz
JGOG	: Japanese Gynecologic Oncology Group
KRAF	: Kirsten Rat Sarcoma 2
KT	: Kemoterapi
L/S	: Laparoskopi
L/T	: Laparotomi
MMR	: Mismatch Repair
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NACT	: Neoadjuvan Kemoterapi
NF1	: Nörofibromatosis 1

NPV	: Negative Predictive Value
OKS	: Oral Kontraseptif
OS	: Overall Survive
P53	: Tümör Protein 53
PCOS	: Polycystic Ovary Syndrome
PCS	: Primary Cytoreductive Surgery
PDS	: Primary Debulking Surgery
PE	: Pulmoner Emboli
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PFS	: Progression-free Survive
PID	: Pelvic Inflammatory Disease
PIK3CA	: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase Catalytic Subunit Alpha
PIV	: Predictive Index Value
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PPV	: Positive Predictive Value
PTEN	: Fosfataz ve Tensin Homolog
RB1	: Retinablastom 1
RCT	: Randomize Kontrollü Çalışma
SCS	: Secondary Cytoreductive Surgery
SEER	: Sürveyans Epidemiyoloji ve Sonuç Program
SGO	: Society of Gynecologic Oncology
SO	: Salpingooferektomi
SVO	: Serebrovasküler Olay
TA-USG	: Transabdominal Ultrasonografi
TV-USG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization

TABLÖLAR

Sayfa No:

Tablo 2.1.	EOC'nin oluşmasında bahsedilen iki moleküler mekanizma	5
Tablo 2.2.	Over, Tuba Uterina ve Periton Kanserinin FIGO Evrelemesi (2014).....	13
Tablo 2.3.	İleri evre EOC'de NACT'yi değerlendiren Faz III RCT'lar	18
Tablo 2.4.	Fagotti'nin laparoskopik skorum sistemi	19
Tablo 4.1.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre evre, histoloji sonucu dağılımı (Ankara, 2019)	25
Tablo 4.2.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre tanı yaşı, subgrup yaş aralığı ve hastanede kalış süresi (gün) değerlerinin dağılımı (Ankara, 2019)	26
Tablo 4.3.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre cerrahi, operasyon öncesi performans statüsü-ASA dağılımı (Ankara, 2019)	26
Tablo 4.4.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulaması ve cerrahi yöntem (rezidü tümör miktarı) göre komplet remisyon sıklığının dağılımı (Ankara, 2019).....	27
Tablo 4.5.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre postoperatif ilk 30 günde morbidite oluşma ve barsak diversiyon ve rezeksiyon gereksinim sıklığının dağılımı (Ankara, 2019).....	28
Tablo 4.6.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre rekürrens, overall mortalite ve postoperatif ilk 30 günde mortalite oluşma sıklığının dağılımı (Ankara, 2019)	29
Tablo 4.7.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavisine göre genel sağkalım sıklığı ve ortanca sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)	30
Tablo 4.8.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre genel sağkalım sıklığı ve ortanca sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)	31

Tablo 4.9. Evre 3 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavi uygulamasına göre genel sağkalım sıklığı ve ortanca sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)	32
Tablo 4.10. Over kanseri evre 3c hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre genel sağkalım sıklığı ve ortanca sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)	33
Tablo 4.11. Over kanseri evre 4a hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre genel sağkalım sıklığı ve ortanca sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)	34
Tablo 4.12. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavisine göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortanca rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)	35
Tablo 4.13. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortanca rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019).....	36
Tablo 4.14. Evre 3 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavi uygulamasına göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortanca rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019).....	37
Tablo 4.15. Over kanseri evre 3c hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortanca rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019).....	38
Tablo 4.16. Over kanseri evre 4a hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortanca rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019).....	39

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Cochrane database önerilerine dayanarak ileri evre EOC'li hastaya yaklaşım	17
Şekil 2.2.	İleri evre EOC'de laparoskopik değerlendirmede Anderson algoritması.....	20
Şekil 4.1.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavisine göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)	30
Şekil 4.2.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)	31
Şekil 4.3.	Evre 3 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavi uygulamasına göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019).....	32
Şekil 4.4.	Over kanseri evre 3c hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)	33
Şekil 4.5.	Over kanseri evre 4a hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)	34
Şekil 4.6.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavisine göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019).....	35
Şekil 4.7.	Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019).....	36
Şekil 4.8.	Evre 3 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavi uygulamasına göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)	37
Şekil 4.9.	Over kanseri evre 3c hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019).....	38
Şekil 4.10.	Over kanseri evre 4a hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019).....	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epitelyal over kanseri (EOC), hastaların %70'nin tanı sırasında ileri evreye sahip olması nedeniyle, mortalitesi en yüksek olan jinekolojik kanserdir (1,2). Dünyada kadınlar arasında en sık tanı alan yedinci kanser olup tanı sonrası 5 yıllık genel sağkalımı %46'dır (3). Artmış mortalite oranına neden olan ana faktörlerden biri, hastalığın teşhis sırasında ileri evrede olmasıdır (4). Over kanseri en sık 55-64 yaşları arasında (ortalama 63) görülmektedir ve ölüm oranı 75-84 yaşları arasında (ortalama 71) en yüksektir (2).

Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için bu hastaların 2/3'ünden fazlası evre III-IV'te tanı almaktadır (5). Fizik muayene, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), CA-125 ve CEA gibi serum tümör belirteçleri dahil olmak üzere mevcut non-invaziv tanı yöntemleri, ameliyatın komplet rezeksiyonunu kesin bir şekilde tahmin edememektedir (6). Diagnostik laparoskopi (L/S) ile daha kesin bir görüş sağlanabilir (7).

İleri evre EOC'de standart tedavi, primer sitoredüktif cerrahiyi (PCS) takiben platin/paklitaksel bazlı kemoterapi (KT) kombinasyonudur (8). Sitoredüktif cerrahinin amacı mümkün olduğunca intraabdominal tümör yükünü azaltmaktır (9). Sitoredüktif cerrahiyi desteklemek için neoadjuvan kemoterapinin (NACT) kullanılması, optimum sitoredüksiyon olasılığını arttırmak ve sitoredüksiyonun daha kapsamlı ve daha yüksek risk komponentlerine olan ihtiyacı azaltmak için bir strateji olarak önerilmiştir (10).

Primer debulking cerrahisinde (PDS) tüm makroskopik hastalığın komplet rezeksiyonunun ileri evre over kanserinde tek ve en önemli bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir ve bu, NACT sonrası interval debulking cerrahisi (IDS) için de doğrulanmıştır (11). Günümüzdeki en önemli soru, cerrahi sonrası rezidüel tümör bırakmamak amacıyla primer debulking veya interval debulking cerrahisi için hastaların nasıl seçileceğidir (12).

Bu çalışmamızdaki amacımız PCS veya NACT ardından IDS uygulanmış evre III ve IV epitelyal over kanserli hastaların yaş, grade, evre ve histoloji tipini göze alarak belli zaman aralığında mortalite, morbidite, rekürrens ve sağkalım oranlarını gözlemlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNSİDANS, EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Over kanseri, kadınlardaki tüm kanserlerin %3'ünü, kansere bağlı ölümlerin %6'sını, kadınlarda genital organlara invazyon yapan tümörlerin %33'ünü oluşturur ve maligniteye bağlı ölümlerin en sık 5. nedenidir. Bir kadının doğumdan itibaren hayat boyu over kanseri riski yaklaşık %1,4'tür ve over kanserine bağlı ölme riski yaklaşık %1'dir (2).

Over kanseri özellikle postmenopozal dönemde çoğunlukla 50 yaş üzerinde tanı konulan bir hastalıktır (13). Over kanserinin kesin nedeni hala bilinmemektedir ancak birçok ilişkili faktör tanımlanmıştır (13). Teorik olarak over yüzey epiteli tekrarlayan hasar ve onarıma maruz kalır. Bu süre germline mutasyonların veya onkojenik fenotipin ortaya çıkmasına izin veren spontan mutasyonların oluşumuna yol açmaktadır.

Risk faktörleri (4);

✚ Ovulasyon

- Nulliparite
- Erken menarş
- Geç menopo

✚ Sigara kullanımı

✚ Benign jinekolojik durumlar (endometriozis, PCOS, PID)

✚ Artmış talk kullanımı ve galaktoz tüketimi

✚ İleri yaş

✚ Etnik köken

✚ Ovulasyon indüksiyonu?

✚ Postmenopozal hastalarda 10 yıldan fazla sürede sadece östrojen içeren HRT kullanımı (14)

Risk azaltıcı faktörler;

- ✚ Laktasyon ve parite
- ✚ Ovulasyon süpresyonu
- ✚ Tüp ligasyonu
- ✚ OKS kullanımı
- ✚ Progesteron

Over kanseri vakalarının %90'ı sporadik olsa da, yaklaşık %10'u kalıtsal mutasyonlarla bağlantılıdır. Üç herediter geçişli over kanseri sendromu tanımlanmıştır (15):

- ❖ Site-spesifik over kanseri sendromu (%10-15)
- ❖ Herediter meme/over kanseri sendromu (%65-75) → BRCA1-BRCA2
- ❖ Herediter non-polipozis kolorektal kanser sendromu-LYNCH sendromu (%10-15) → MMR

BRCA1, BRCA2 ve MMR mutasyonları taşıyan kadınların yaşamları boyunca over kanserine yakalanma riski sırasıyla %44, %27 ve %12'dir (16). Özellikle BRCA1 ilişkili over kanserleri olmak üzere herediter over kanserleri, non-herediter kanserlere göre, genellikle 10 yaş daha genç kadınlarda görülmektedir (17).

Amerika ve İngiltere'nin de dahil olduğu batı ülkelerinde over kanseri insidansı, EOC'nin nadir görüldüğü bölge olarak değerlendirilen Japonya'dan 3-7 kat daha fazladır (18).

2.2. SINIFLANDIRMA, PATOLOJİ ve PATOGENEZ

Over kanserinin yaklaşık %90'ı çöломik epitelyum veya modifiye mezotelden gelişmektedir (18). Over kanserine yol açan en az iki moleküler mekanizma mevcuttur (13):

Tablo 2.1. EOC'nin oluşmasında bahsedilen iki moleküler mekanizma

Tip 1 tümörler	Tip 2 tümörler
▪ Düşük dereceli	▪ Yüksek dereceli
▪ Yavaş seyirli	▪ Agresif seyirli
▪ Genetik olarak stabil	▪ Genetik olarak instabil
▪ Prekürsör lezyon var	▪ Prekürsör lezyon yok
▪ Daha az sıklıkla görülür	▪ Daha sıklıkla görülür
▪ KRAF, BRAF, ERBB2, PTEN, PIK3CA mutasyonları görülür	▪ P53, BRCA1, BRCA2, CD12, RB1, NF1 mutasyonları görülür
▪ Düşük gradeli seröz, endometrioid, şeffaf hücreli ve malign Brenner tümörleri	▪ Yüksek gradeli seröz, endometrioid, malign mikst mezodermal, andiferransiye tümörler

WHO, epitelyal over tümörlerinin histolojik tiplemesini, aşağıdaki alt grupları tanımaktadır (19).

- Seröz
- Endometrioid
- Şeffaf hücreli
- Müsinöz
- Brenner (transizyonel hücreli)
- Mikst epitelyal tümörler
- Andiferransiye
- Sınıflandırılmayan

EOC'nin yaklaşık %75-80'i seröz histolojik tiptedir ve çoğu yüksek dereceli kanserlerdir (18). Günümüzde, çoğu yüksek dereceli seröz epitelyal kanserin, tuba uterinanın distalindeki fimbriyal epitelden kaynaklandığı kabul edilmektedir (20).

Lezyonun yapısı ve grade'ni içeren morfolojik ve histolojik paterni önemli prognostik faktörlerdir (21). Düşük dereceli seröz over karsinomları nadirdir, tüm EOC'nin sadece %5-10'unu oluşturur ve bu grup yüksek dereceli seröz kanserlere kıyasla daha az kemosensitiftir (22-23).

2.3. KORUNMA

Paritenin over kanseri riski ile ters ilişkili olması nedeniyle en az bir çocuk sahibi olmak bile hastalığın riskini %0,3-0,4 oranında azaltır. OKS kullanımı EOC riskini azaltmaktadır (24). Ailede over kanseri öyküsü olan kadınlar için OKS kullanımının koruyucu etkisi de anlamlı bulunmuştur. Herediter BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyan kadınlarda OKS kullanımının over kanseri riskini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (25). Profilaktik SO over ve tuba uterina kanseri riskini belirgin olarak azaltmakta fakat tamamen yok etmemektedir; çünkü peritonun tümü potansiyel riske sahiptir ve seröz kanserler sekonder müllerian sistemden gelişebilmektedir (26-27).

2.4. TARAMA

CA-125, EOC ile en yakından ilişkili olan serum tümör belirteçidir. Over kanseri için spesifik değildir ve jinekolojik olmayan maligniteler (meme, akciğer, kolon ve pankreas kanseri) ve benign hastalıklarda (endometriozis, PID ve over kisti) artmış CA-125 düzeyleri bulunabilir (13). CA-125, >35 U/ml değerleri, over kanseri olduğu tespit edilen kadınların %80-85'inde belgelenmiştir ve ileri evrede bu oran >%90 olur (28). Evre 1 over kanserlerinde artmış düzeyi hastaların %50'sinde görülmektedir (29). CA-125'in EOC'nin %15-20'sinde normal kaldığı düşünülse de, ileri evre hastalık göz önüne alındığında bu oran <%10'na düşer (28). Normal bir CA-125'in en sık karşılaşılan nedeni, müsinöz histolojik alt tiptir (28).

USG genellikle over kanseri şüphesi olan kadınlar için önerilen ilk görüntüleme yöntemidir (13). TV-USG, over yapılarının görselleştirilmesini iyileştirdi, böylece malign ve benign koşulların farklılaşmasını kolaylaştırdı (30); ancak tek başına USG'nin, anlamlı bir tarama yöntemi olması için yeteri kadar sensitivite ve spesifitesi yoktur. CA-125'in TV-USG ile kombine edildiğinde veya zaman içerisinde tekrarlayan seviyeleri takip edildiğinde spesifitesinin arttığı gösterilmiştir (31). Doppler akış analizi kullanımı malign ve benign kitleleri ayırt etmede yardımcı olabilir, çünkü malign kitleler benign kitlelere kıyasla kan akışını arttırma eğilimindedir.

Sonuç olarak, over kanseri taramasında kanıtlanmış etkili bir metod yoktur. CA-125 ve TV-USG'nin her ikisi için de bildirilen yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar ve erken evre over kanserini yakaladıklarına dair güvenilir data yoktur; rutin yıllık pelvik değerlendirme etkin bir tarama yöntemi olarak düşünülmemektedir. Tarama, güçlü aile öyküsü veya bilinen BRCA mutasyonu nedeniyle over kanseri riski daha yüksek olan kadınlarda dahi daha etkili bulunmamıştır (29).

2.5. OVER KANSERİ RİSKİ YÜKSEK HASTALARA YAKLAŞIM

2.5.1. Öneriler

Güncel öneri, müsinöz tip dışı epitelyal over, tuba uterina veya peritoneal kanseri olan 70 yaş altı tüm kadınların BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu açısından test edilmesidir (32). Over kanseri riski yüksek olan hastalara yaklaşım aşağıda özetlenmiştir (33):

- Over ve/veya meme kanseri açısından yüksek riskli olduğu düşünülen kadınlara genetik danışma verilmelidir; eğer BRCA mutasyonuna sahip olma olasılığı %10 veya daha fazla ise BRCA1 ve BRCA2 testi önerilmelidir.
- Fertilitasını korumak isteyen veya profilaktik cerrahiye erteleyen hastalara her 6 ayda bir periyodik TV-USG ile tarama yapılmalıdır, fakat bu yaklaşımın etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.
- Genç hastalara aile planı öncesinde, OKS önerilmelidir.
- Fertilitate isteği olmayan veya ailesini tamamlayan hastalara profilaktik bilateral SO önerilmelidir.
- Meme veya over kanseri açısından güçlü aile öyküsü olan kadınlar, yıllık mammografi, USG ve MRI ile 30 yaşında başlamak üzere taranmalıdır, eğer aile üyelerinde erken başlangıçlı meme kanseri varsa taramaya daha erken başlanmalıdır.
- LYNCH sendromu olan hastalarla, hem endometrium hem de over kanseri riski nedeniyle, fertilitate arzusu tamamlandıktan sonra profilaktik histerektomi ve ooferektomi yapılmalıdır. Kolonoskopi, 20-25 yaşlar

arasında veya ailede tanı alan en genç hastanın tanı yaşından 10 yıl daha erken başlamak üzere her 1-2 yılda önerilmektedir (34).

2.6. SEMPTOMLAR ve BULGULAR

Over kanseri olan hastalarda tutulumun sadece over ile sınırlı olduğu erken evrede semptom vermeyebilir ve bu klinik tanısını zorlaştırabilir (13). Semptomlar en sık ileri evrede görülür (13). Tüm evrelerin bilinen semptomları arasında karın ağrısı veya pelvik ağrı, kabızlık, ishal, idrar sıklığı, vajinal kanama, karın şişkinliği ve yorgunluk sayılabilir (13). İleri evre over kanserinde, asit ve abdominal kitleler abdominal çevrenin artmasına, şişkinliğe, mide bulantısına, iştahsızlığa, dispepsiye ve erken tokluğa neden olur (13). Diyafram boyunca hastalığın plevral boşluklara yayılması plevral efüzyonlara ve solunum semptomlarının gelişmesine neden olabilir (13). En önemli fizik muayene bulgusu pelvik kitle saptanmasıdır.

2.7. TANI

Pelvik kitlelerin benign-malign ayrımında serum CA-125 düzeyleri yararlıdır (35). CA-125 düzeylerinin çok yüksek olduğu (>200 U/ml) postmenopozal adneksiyel kitlelerde, malignite için PPD %96'dır. Premenopozal hastalar için testin spesifitesi düşüktür, çünkü benign durumlarda da yükselebilir.

TV-USG, adneksiyel kitlelerde, TA-USG'ye göre daha iyi rezolüsyona sahiptir (36) ve renkli Doppler görüntülemenin eklenmesi, spesifiteyi arttırabilmektedir (37). Malignensinin USG bulguları, kompleks alanlar içermesi, irregüler sınırlarının olması, multipl ekojenik yapıların olması; dens, irregüler septasyonların varlığıdır. Premenopozal hastalarda, maligniteyi düşündüren özellikler yoksa bir süre takip edilebilir. Bu süre 2 ayı geçmemelidir ve süreçte OKS kullanılabilir. Kitle gerilemez veya boyutu artarsa neoplastik kabul edilmeli ve çıkartılmalıdır. Postmenopozal hastalarda $\leq 8-10$ küçük uniloküle kistler, seri CA-125 düzeyleri normale takip

edilebilir (38). Klinik olarak şüpheli lezyonları olan premenopozal ve herhangi bir boyutta kompleks kitlesi olan postmenopozal hastalara L/T yapılmalıdır.

Sitoredüktif cerrahi sonuçlarını tahmin etmek için en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT'dir (39). BT tarama ile çok geniş boyutta omental metastazlar dahi gözden kaçabilmektedir, asit kolayca tanınabilir (40). BT taramanın yanlış negatiflik oranı yaklaşık %45'tir (41). PET, BT ile karşılaştırıldığında daha yüksek yanlış pozitiflik oranına sahiptir (42). Üst abdomen ve mezenterde metastatik hastalığı saptamada PET-CT kombinasyonu sensitiviteyi arttırmaktadır. Kontrast allerjisi olan hastalarda BT'ye alternatif olarak MRI kullanılabilir (43).

Bugüne kadar klinik parametrelerin prediktif performansı, serum CA-125 eşik değerlerinin ve radyografik görüntüleme kriterlerinin, yeterli doğrulukta tanı koyduğu gösterilememiştir (44).

2.7.1. Ayırıcı Tanı

EOC, overin benign neoplazilerinden ve fonksiyonel kistlerinden ayrılmalıdır (45). PID, endometriozis ve sapslı uterin myom gibi reproduktif sistemin farklı benign hastalıkları over kanserini taklit edebilir. Preoperatif değerlendirmede overe metastaz yapan, sıklıkla primer GİS-meme neoplazileri ve nadiren lösemi-lenfoma, primer kanser varlığı dışlanmalıdır.

2.8. YAYILIM PATERNİ

EOC yayılımı primer olarak hücrelerin intraperitoneal kaviteye eksfoliyasyonu yoluyla, ek olarak ise lenfatik ve hematojen disseminasyon ile gerçekleşmektedir.

Transçölemik; en sık ve en erken yayılım yoludur. Hücreler peritoneal sıvının dolaşım yolunu izleme eğilimindedir. Sıvı respirasyonla pelvisten parakolik alanlara, özellikle sağda barsakların mezenteri boyunca sağ hemidiyaframa hareket eder. Bu yüzden metastazlar tipik olarak posterior cul de sac, parakolik boşluklar, sağ

hemidiyafram, karaciğer kapsülü, barsak ve mezenterlerin peritoneal yüzeyleri ve omentumda görülür. Nadiren barsak lümenine invaze olur, bu durumda tutulum barsak segmentinde progresif adezyon gelişip fonksiyonel obstruksiyona veya karsinomatozis ileusa neden olabilir (21).

Lenfatik; özellikle ileri evre hastalıkta, pelvik ve paraaortik lenf nodlarına yayılım sıktır (46). Diyaframın ve retroperitoneal lenf nodlarının lenfatik kanalları boyunca yayılım, özellikle supraklaviküler lenf nodlarına olabilmektedir (47).

Hematojen; tanı anında hematojen yayılım nadirdir ve karaciğer veya akciğer parankiminde yayılım hastaların sadece %2-3'ünde saptanmaktadır, beyin metastazı ise oldukça nadirdir.

2.9. PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

R0 rezeksiyonu olabilecek hastaların preoperatif tanısı çok önemlidir (39). Bunun için de biyobelirteçler, görüntüleme çalışmaları ve L/S temelli skorlar dahil olmak üzere çeşitli faktörler değerlendirilmiştir (39). Sitoredüktif sonucu kesin olarak öngören bir eşik CA-125 seviyesi yoktur (39). Ayrıca, suboptimal cerrahi geçiren evre III veya IV over kanseri hastaların %20,3'ünde preoperatif CA-125 düzeyi normal bulunmuştur (48). Yüksek preoperatif CA-125 düzeyleri ileri evre (evre III veya IV) ve yüksek grade hastalık, seröz sitoloji ve asit ile ilişkilidir, fakat optimal sitoredüksiyon için güvenilir bir prediktör değildir (49). Suidan ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı bir çalışmanın sonuçları, aşağıdaki kriterlerin suboptimal sitoredüksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir: ≥ 60 yaş, CA-125 düzeyi ≥ 500 U/ml, ASA performans durumu 3 veya 4, supradiyafragmatik de dahil renal hilus üzerinde kalan retroperitoneal lenf nodlarının >1 cm, diffüz ince barsak adezyonlarının veya kalınlığının, perisplenik, ince barsak mezenter, superior mezenter arter kökünün tutulumunun >1 cm olması ve omental bursadaki tutulumun >1 cm olmasıdır (50).

Overe metastaz yapabilecek primer kanser şüphesi varsa dışlanmalıdır. Asidi olan fakat pelvik kitlesi olmayan hastalarda, özellikle karaciğer ve pankreastaki tümörlerin görüntülenmesi için BT veya MRI uygulanmalıdır (51). Kolonoskopi,

kolon kanseri açısından şüpheli semptom ve bulguları (21); gastroskopi, üst GİS semptomları olan hastalara endikedir (52). Memede kitle varsa bilateral mammografi, irregüler mens veya postmenopozal kanama mevcutsa, endometrial veya endoservikal kanserin over metastazını dışlamak amacıyla endometrial biyopsi veya endoservikal küretaj yapılmalıdır (21).

2.10. TEDAVİ

OS için PDS veya IDS sonrası en önemli bağımsız prognostik faktör rezidüel tümör kalmamasıdır (53). Evre IIb ve öncesi evrelerde standart tedavi primer sitoredüktif cerrahiye takiben KT uygulamasıdır (12). BT, MRI ve/veya PET-CT'ye ek olarak, diagnostik L/S tümör yükü hakkında bilgi sağlayabilir (54). Evre IIc veya IV over kanserli hastaların hangisine PDS veya NACT sonrası IDS uygulanacağını doğru seçimi önemlidir (53). Tümör rezektabilitesi hastanın yaşı, hastalık yükü, komorbiditeleri, metastatik alanların yeri, performans durumu ve evresi ile cerrahi ekibin becerisine bağlıdır (55).

2.10.1. Primer Sitoredüktif Cerrahi

EOC 2014 FIGO sistemine göre evrelenmektedir. FIGO evrelemesi cerrahi eksplorasyondaki bulgulara dayanmaktadır. Cerrahi evreleme; takip eden tedavi, hastalığın evresine bağlı olacağı için gerçekleştirilmelidir. Eğer hasta medikal açıdan stabilse, başlangıçta hastalığın mümkün olduğunca eksize edildiği eksploratif prosedür uygulanmalıdır (56). Primer tümör ve ilişkili metastatik hastalığı eksize etmeye yönelik cerrahi, 'debulking veya sitoredüktif cerrahi' olarak bilinmektedir. Sitoredüktif cerrahinin temel amacı tüm primer kanserin ve eğer mümkünse tüm metastatik tümörlerin çıkartılmasıdır. Eğer tüm metastazın çıkartılması mümkün değilse, amaç, her ayrı tümör nodülünü 'optimal' duruma getirecek şekilde rezekte ederek tümör yükünü azaltmak olmalıdır.

Teoride, Goldie ve Coldman 30 yıldan daha uzun bir süre önce, ilaç direncine neden olan mutasyonların olasılığının KT başlatıldığında mevcut olan kanser miktarına bağlı olduğunu ileri sürdü (57). Bu, fazla tümör yükü olup KT verilen hastaların ilaç direnci ve dolayısıyla daha kısa PFS ve OS gelişme olasılığının daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, KT siklusları arasında meydana gelen tümör hücrelerinin yeniden büyümesi göz önüne alındığında, sitoredüktif cerrahinin teorik faydası, rezidüel hastalığı ≤ 1 cm olan hastalarda maksimum olmalıdır (57-58-59).

Sitoredüktif cerrahi sonrası rezidüel tümör miktarı sağkalım ile doğrudan ilişkilidir (60). Makroskopik rezidüel tümör kalmazsa komplet rezeksiyon (R0) veya 'maksimal sitoredüksiyon' olarak kabul edilir (61-62). Postoperatif gözle görülür herhangi bir tümör kalırsa, en büyük rezidü çapına göre sınıflandırılır (61-62). 1 cm çapındaki rezidüel tümörle sonuçlanan operasyonlar 'optimal' olarak sınıflandırılmış, oysa daha büyük rezidüel tümörler ile sonuçlananlar 'suboptimal' olarak tanımlanmıştır (61-62). Bununla birlikte, optimal sitoredüksiyon oranları, jinekolog onkoloğun varlığına bağlı olarak kurumlar arasında ve hatta akademik kurumlardaki uzmanlar arasında bile %29'dan %82'ye kadar değişmektedir (63). Meta-analitik veriler, maksimum sitoredüksiyon ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu doğruladı, sitoredüksiyondaki her %10 artışla, medyan kohort sağkalım süresinde eş zamanlı %5.5 artışla sonuçlandı (63). Dissemine tümör tutulumu olan hastalarda, radikal pelvik cerrahi, barsak rezeksiyonu ve üst abdominal lezyonların çıkarılması dahil olmak üzere agresif ve kapsamlı bir cerrahi strateji, sağkalımın önemli ölçüde arttığı gösterilmiş olan komplet sitoredüksiyon için gereklidir (62). Ayrıca, agresif cerrahi hastanın genel durumuna ve tümör yayılımına göre uygulanmalıdır (12). Aksi takdirde, bu tip agresif cerrahi, sağkalımı arttırmadan gereksiz postoperatif morbidite ve mortalite ile sonuçlanacaktır (12). Diyafram, karaciğer parankimi, ince barsak mezenterinin altındaki bölge, omentum minus ve porta hepatis üzerinde yaygın hastalık mevcut ise optimal sitoredüksiyonu başarmak zordur (64).

Tablo 2.2. Over, Tuba Uterina ve Periton Kanserinin FIGO Evrelemesi (2014)

FIGO		TNM
OV	Primer tümör, over	Tov
FT	Primer tümör, tuba uterina	Tft
P	Primer tümör, periton	Tp
X	Değerlendirilemeyen primer tümör	Tx
Histolojik tipin belirlenmesi	HGS, E, CC, M, LGS, diğerleri	ve sınıflandırılmayanlar
Evre I	Overlere veya bir veya her iki tuba uterinaya sınırlı tümör	T1
Ia	➤ Tümör tek overe (kapsül intakt) veya tuba uterinaya sınırlı ➤ Over veya tuba uterina yüzeyinde tümör yok ➤ Asitte veya peritoneal yıkamada malign hücre yok	T1a
Ib	➤ Tümör her iki overe (kapsül intakt) veya tuba uterinalara sınırlı ➤ Over veya tuba uterina yüzeyinde tümör yok ➤ Asitte veya peritoneal yıkamada malign hücre yok	T1b
Ic	Tümör bir veya her iki overe veya tuba uterinalara sınırlı ve aşağıdakilerden herhangi biri mevcut:	T1c
Ic1	➤ İntraoperatif cerrahi kirlenme	
Ic2	➤ Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over veya tuba uterina yüzeyinde tümör varlığı	
Ic3	➤ Asitte veya peritoneal yıkamada malign hücre varlığı	
Evre II	Tümör bir veya her iki overi veya tuba uterinaları etkilemiş ve pelvik yayılım (pelvis girişinin altında) veya periton kanseri (Tp)	T1c
IIa	➤ Uterus ve/veya tuba uterina ve/veya overlere yayılım ve/veya bu alanlarda implant mevcut	T2a
IIb	➤ Diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım	T2b
Evre III	Tümör bir veya her iki overi veya tuba uterinaları içeriyor veya peritoneal kanser varlığı ile pelvis dışındaki peritona yayılımın sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış olması ve/veya retroperitoneal lenf nodlarına metastaz	T3
IIIa1	➤ Pelviste mikroskopik peritoneal etkilenme olması veya olmaması durumunda retroperitoneal lenf nodlarına metastaz	T1, T2, T3aN1
IIIa1 (i)	➤ Metastazın en büyük çapı ≤10 mm	
IIIa1 (ii)	➤ Metastazın en büyük çapı >10 mm	
IIIa2	➤ Pozitif retroperitoneal varlığı veya yokluğunda mikroskopik ekstrapelvik (pelvik girişin üzerinde) peritoneal etkilenme	T3a/T3aN1
IIIb	➤ Retroperitoneal lenf nodu metastazı varlığında veya yokluğunda, pelvik girişin ötesinde en büyük boyutu ≤2 cm olan makroskopik peritoneal metastaz	T3b/T3bN1
IIIc	➤ Retroperitoneal lenf nodu metastazı varlığında veya yokluğunda, pelvik girişin ötesinde en büyük boyutu >2 cm olan makroskopik peritoneal metastaz (not 1)	T3c/T3cN1
Evre IV	Peritoneal metastaz hariç tutulmak üzere uzak metastaz	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1
Iva	➤ Pozitif sitoloji ile plevral efüzyon varlığı	
Ivb	➤ Abdomen dışındaki organlara metastaz varlığı (inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodları da dahil olmak üzere) (not 2)	
NOT 1:	Karaciğer ve dalak parankim etkilenmesi olmadan, tümörün kapsüle yayılımı da dahil edilmektedir.	
NOT 2:	Parankim metastazları evre IVb kabul edilmektedir.	

*FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Pratt J on behalf of FIGO committee. Staging classification for cancer of ovary, fallopian tube and peritoneum. Internat J Gynaecol Obstet 2014;124 (1):1–5 (65).

*HGS:High Grade Serous LGS:Low Grade Serous E:Endometrioid M:Mucinous CC:Clear Cell

2.10.2. Neoadjuvan Kemoterapi ve İnterval Debulking Cerrahi

İleri evre over kanseri olan hastaların, NACT ya da PDS tedavisi için seçimi hala tartışmalıdır (66). Meta-analitik veriler sonucunda NACT, evre IIIc-IV tuba-over kanseri olan hastalar için, özellikle tanı anında yüksek tümör yükü veya düşük performans durumunda olan hastalarda değerli bir tedavi seçeneğidir (67). Postoperatif morbiditeyi azaltıp komplet sitoredüksiyon oranını arttırmak için ileri evre EOC tedavisinde NACT ve IDS önerilmiştir (68). KT efüzyonu kesebilir, hastanın genel performans durumunu düzeltebilir ve postoperatif özellikle akciğer morbiditesini azaltabilir (69-70).

Colombo ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı bir çalışmada >4 siklus NACT alan hastalarda her eklenen siklus azalmış OS ile ilişkili bulunmuştur (71). Primer cerrahiye kıyasla NACT ve IDS, platin dirençli hastalık ve daha az sensitif rekürren hastalık gelişme riskini arttırabilir (71-72). IDS, EOC'nin terapötik sekansında mümkün olduğu kadar erken yapılmalı ve olası cerrahi ve komplet rezeksiyon için NACT sırasında anrezektabl tümör yükü düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir (71).

Society of Gynecologic Oncology (SGO) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO)'nin 2016'da yayınlanan önerileri:

1. Evre IIIc veya IV invaziv EOC olan şüpheli tüm kadınların, PCS için aday olup olmadıklarını belirlemek için tedaviye başlamadan önce bir jinekolog onkolog tarafından değerlendirilmelidir.
2. Birincil klinik değerlendirme, hastalığın derecesini ve cerrahi rezeksiyonun fizibilitesini değerlendirmek için oral ve IV kontrastlı ve göğüs görüntülemeli (BT tercihlili) bir abdomen ve pelvis BT'sini içermelidir. Bu değerlendirmeyi geliştirmek için laparoskopik değerlendirme veya ek radyografik görüntüleme kullanılır (Örneğin; PET/MRI).
3. Perioperatif risk profili yüksek veya optimal sitoredüksiyon sağlama olasılığı düşük olan hastalar NACT almalıdır.

4. Hastaların tıbbi veya cerrahi kanser tedavisi için uygun olmadığına ilişkin kararlar, jinekolog onkolog ve/veya jinekolojik alanda tecrübe sahibi tıbbi onkologla yapılan konsültasyondan sonra yapılmalıdır.
5. PCS'ye uygun olan ve potansiyel olarak rezeke edilebilir hastalığı olan hastalar için, NACT veya PCS önerilebilir, çünkü NACT daha az peri-postoperatif morbidite ve mortalite ve daha kısa hastaneye yatışlarla ilişkilidir, ancak PCS seçilen hastalarda üstün sağkalım sunabilir.
6. Kabul edilebilir morbidite ile optimal sitoredüksiyon sağlama olasılığı yüksek olan kadınlar için PCS önerilmektedir.
7. PCS'ye uygun olan ancak jinekolog onkolog tarafından optimal sitoredüksiyonu muhtemel olmayan hastalar için NACT önerilmektedir, NACT, daha az peri-postoperatif morbidite ve mortalite ve daha kısa hastaneye yatışlarla ilişkilidir.
8. NACT verilmeden önce, tüm hastalar over, fallop tüpü veya periton kanseri nedeniyle invaziv histolojik onay almalıdır (core biyopsi tercih edilmelidir). Biyopsi yapılamadığında, primer tanıyı teyit etmek ve over, fallop tüpü veya primer periton karsinomu olmayan kanserleri dışlamak için serum CA-125/CEA oranı >25 ve sitolojik değerlendirme kombinasyonu ile tanı doğrulanmalıdır.
9. NACT için, platin/taksan kombinasyonu önerilir. Ayrıca, platin ajan içeren alternatif rejimler, bireysel hasta faktörlerine göre seçilebilir.
10. KT'ye veya stabil bir hastalığa yanıt veren hastalar için ICS, ≤ 4 kür NACT sonrası yapılmalıdır.
11. NACT tedavisi sırasında ilerleyici hastalığı olan hastalarda prognoz kötüdür. Seçenekler arasında alternatif KT rejimleri, klinik denemeler ve/veya aktif kanser tedavisinin kesilmesi ve yaşam desteğinin başlanması sayılabilir. Genel olarak, cerrahinin çok az rolü vardır ve genellikle palyatif tedavi olmadığı sürece önerilmemektedir.

SGO 2010 çalışması, yüksek CA-125 değerleri, intraparankimal anrezektabl karaciğer metastazı, üst abdomende bulky tümör tutulumu olan hastalara öncelikle NACT verilmesini savunmaktadır (73).

CA-125, NACT'a yanıtı değerlendirmek için rutin olarak kullanılmaktadır ve kesitsel görüntülemeyle birlikte, bireyselleştirilerek hastalarda IDS'ye uygunluğu anlamak için kullanılır (13-74). NACT'a CA-125 yanıtı göstermeyen hastalar IDS'ye devam etmez ve prognozu kötüdür (75).

NACT'in PDS'ye tercih edilmesinin birkaç nedeni vardır (76):

- NACT, komplet rezeksiyonun daha uygulanabilir olması için tümörün boyutunu ve yayılımını küçültebilir;
- NACT, hastanın performans durumunu arttırabilir;
- PDS hastaneye yatışı zorunlu kılarken, KT ayaktan tedavi olarak uygulanabilir ve derhal başlanabilir;
- PDS, KT'nin yara iyileşmesini engelleme potansiyeli bulunduğundan KT'yi başlatmayı geciktirir;
- Cerrahi, tedavi edici değilse, hasta cerrahiden iyileşmeyi beklerken rezidüel tümör hücreleri çoğalabilir.

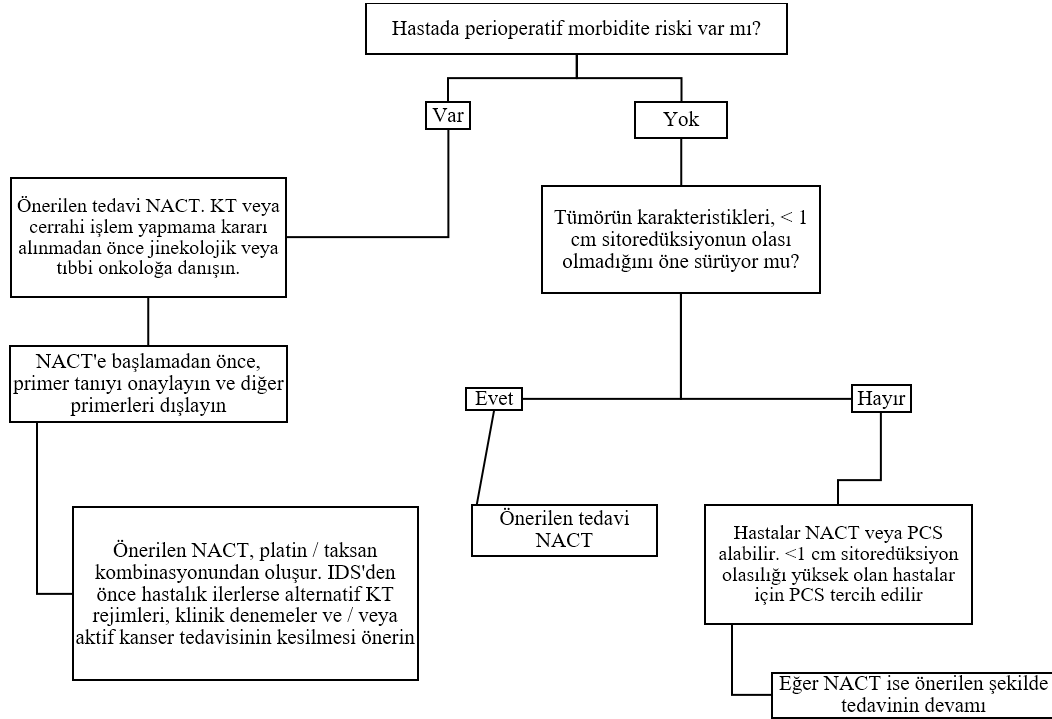
NACT ile ilgili endişeler aşağıdakileri içerir (76):

- NACT, tümörün çıkarılmasını geciktirir ve böylece hastanın hayatta kalmasını tehlikeye atabilir;
- KT, sitoredüksiyonun tamamlanmasını zorlaştıracak fibrozisi tetikler.
- Preoperatif çok fazla NACT siklusu verilirse, postoperatif kemo-rezistans gelişme olasılığı vardır. Bir meta-analiz, OS ile NACT döngü sayısı arasında negatif bir ilişki bulmuştur (77).
- PDS, tümör kitlesini ve kanser hücrelerinin sayısını azaltır, böylece kemo-rezistans gelişme şansını azaltır.

Vergote 2011’de, Evre IIIc veya IV over kanserinde NACT için Leuven kriterlerini önermiştir (53):

- Superior mezenterik arter çevresinde veya porta hepatisin arkasındaki 2 cm'den büyük tümörler; veya
- İntrahepatik metastaz veya ekstraabdominal metastaz (rezektabl inguinal veya supraklaviküler lenf nodları hariç); veya
- Genel durum bozukluğu (örneğin 80 yaş üzeri); veya
- 1.5 m'den büyük barsak rezeksiyonları gerektiren yaygın serozal invazyon; veya
- Komplet rezeksiyon yapılamayacak hastalar (örneğin birden fazla barsak rezeksiyonu, dört saatten fazla süren ameliyat süresi).

Değerlendirme, jinekolog onkolog tarafından muayene ile tercihen oral-IV kontrastlı abdominopelvik BT-akciğer görüntülemeyi içermelidir.



Şekil 2.1. Cochrane database önerilerine dayanarak ileri evre EOC’li hastaya yaklaşım (76).

Tablo 2.3. İleri evre EOC'de NACT'yi değerlendiren Faz III RCT'lar

Yıl-Çalışma	Çalışma grubu	Komplet remisyon	Morbidite	Maksimal/Optimal Sitoredüksiyon	OS ay	PFS Ay
2016 SCORPION	NACT	-	%5.7	%57.7 (m)	-	-
	PCS	-	%52.7	%45.5 (m)	-	-
2015 CHORUS	NACT	-	%14	%73 (o+m)	24.1	12
	PCS	-	%24	%41 (o+m)	22.6	10.7
2014 JCOG0602	NACT	-	%5	%82 (o)	-	-
	PCS	-	%15	%37 (o)	-	-
2010 Vergote	NACT	-	%6*	%51 (m)	30	12
EORTC 55971	PCS	-	%18*	%19 (m)	29	12

*: her iki grupta da en sık görülen 3 komplikasyonun yüzdelerinin toplamı

m:maximal, o:optimal

2.10.3. Preoperatif Değerlendirmede Laparoskopinin Önemi

Primer sitoredüksiyon yaygın tutulum mevcutsa ve mikroskopik veya <1 cm olmayan sitoredüktif cerrahi mümkün değilse, NACT sonrası ICS iyi bir alternatif tedavi stratejisi olarak kabul edilir (78). Bu, PCS sonrası >1 cm rezidüel tümörü olması muhtemel olan yaygın hastalığı olan hastaların tanımlanmasını gerektirir (79). L/S, periton boşluğunun doğrudan ve büyütülmüş şeklinde ve üst karın bölgesinin daha iyi görülebilmesi için kullanılabilir (80). Hastalığın patolojik değerlendirmesini açık cerrahi prosedür olmadan daha kısa çalışma süresi ve daha az postoperatif morbidite ile sağlar (80).

Sitoredüktif cerrahi öncesi laparoskopik değerlendirmenin gerekçeleri (39);

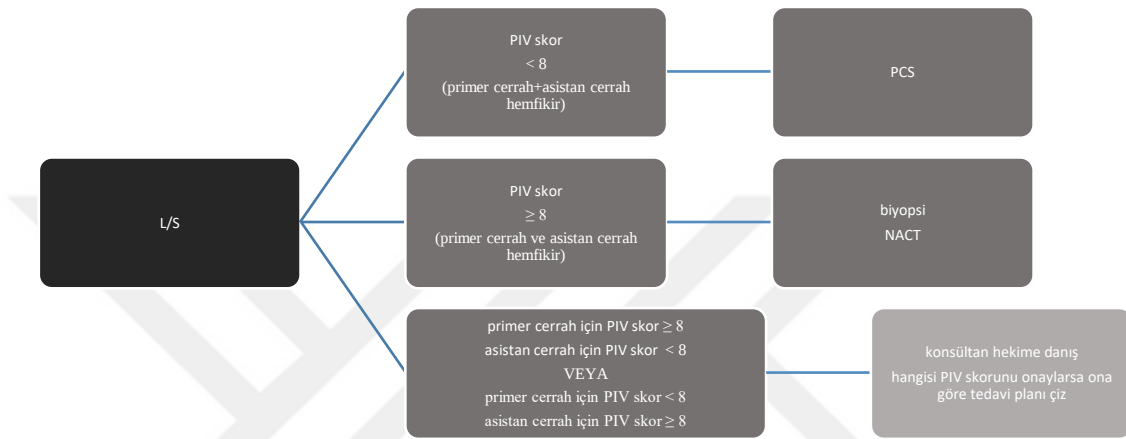
1. Bu yaklaşım hastaları suboptimal sitoredüksiyon ile sonuçlanan gereksiz L/T'den koruyabilir;
2. Sitoredüksiyon için uygun olmayan hastalar L/T sonrası iyileşmek zorunda kalmadan hemen NACT'a devam edebilirler;
3. L/S kesin tanı ve moleküler analizler için doku toplanmasına izin verir;

- Avantajı, posterior ve anterior cul de sac, pelvik ve abdominal anatomi, karaciğer ve diyafram yüzeyini büyültülmüş şekilde daha iyi görülebilir kılar (58).
 - Dezavantajı, retroperitoneal lenf nodu varlığını belirlemek için yeterli değildir (80).
4. Aynı seansta PCS yapılabilir (81);
 5. Ek maliyete neden olmaz (81);
 6. Yaşam kalitesini etkilemez (81);
 7. Komplikasyon oranlarına, sağkalıma veya KT sayısına etkisi yoktur (81).
- Fagotti ve arkadaşları 2006'da sitoredüksiyon öncesi L/S'de belirlenen objektif parametrelere dayalı bir Predictive Index Value (PIV) önerdi (82-83).

Tablo 2.4. Fagotti'nin laparoskopik skorum sistemi

Laparoskopik özellik	Skor 0	Skor 2
Peritoneal karsinomatozis	Sınırlı bir alanı (parakolik boşluk veya pelvik periton boyunca) içeren ve peritonektomi ile cerrahi olarak çıkarılabilen karsinomatoz	Milier dağılım paterni ile birlikte, anrezektabl masif periton tutulumu
Diyafragmatik tutulum	İnfiltratif karsinomatozis ve diyafram yüzeyinin çoğu ile birleşmeyen nodüller	Diyafragmatik yüzeyin büyük kısmı ile birleştiğinde yaygın infiltratif karsinomatozis veya nodüller
Mezenterik tutulum	Geniş bir infiltrasyon nodülü ve çeşitli intestinal segmentlerin sınırlı hareketi ile gösterildiği mezenter kökünün tutulumu yoktur.	Geniş bir infiltrasyon nodülü ve çeşitli intestinal segmentlerin sınırlı hareketi ile gösterildiği mezenter kökünün tutulumu mevcut
Omental tutulum	Omentumda büyük mide kurvaturuna kadar tümör diffüzyonu gözlenmedi.	Omentumda büyük mide kurvaturuna kadar gözlenen tümör diffüzyonu
Barsak infiltrasyonu	Hiçbir barsak rezeksiyonu düşünülmeyi ve ansa üzerinde milier karsinomatozis yok.	Barsak rezeksiyonu düşünüldü ve ansalarda milier karsinomatozis gözlemlendi.
Mide infiltrasyonu	Gastrik duvarda belirgin neoplastik tutulum yok.	Gastrik duvarın belirgin neoplastik tutulumu
Karaciğer metastazı	Yüzey lezyonu yok.	Herhangi bir yüzey lezyonu

Diagnostik laparoskopinin NPV %100'dür (83). PIV ≥ 8 ise, suboptimal sitoredüksiyon ile ilişkilidir ve PPV %100'dür, NACT verilmelidir (83). PIV >4 ise, primer optimal sitoredüktif cerrahi oranı düşüktür ve PPV %100'dür (83). Sonuç olarak L/S tabanlı bir skorelama sistemi ileri evre over kanserinin ilk teşhisi sırasında cerrahların büyük doğrulukla optimal sitoredüksiyon olasılığını tespit etmelerini sağlar (39).



Şekil 2.2. İleri evre EOC'de laparoskopik değerlendirmede Anderson algoritması (61)

2.10.4. Adjuvan Kemoterapi

Karboplatin (5-6 AUC) ve paklitakselin (3 saatte 175 mg/m²) IV 3 haftada bir uygulaması ileri evre EOC için standart birinci basamak KT tedavisidir (4-84). Yüksek dereceli seröz kanseri olan hastalardaki rekürrens riski, 6 siklus KT verilen grupta; 3 siklus verilen gruba göre daha düşüktür (85). Genellikle 6 kür verilir; >6 kür verilmesinin daha iyi sonuçlandığına dair hiçbir kanıt yoktur (13). Bununla birlikte, bu rejim toksiktir, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek alopesi, nörotoksisite, yorgunluk (86), bulantı-kusma ve myelosüpresyona neden olur. Sisplatin ve paklitaksel kombinasyonu eşit derecede etkilidir ancak daha toksiktir ve uygulaması daha zordur (13). Paklitaksele allerjisi olan veya tolerans göstermeyen hastalar için, benzer etkinlik gösteren 2 randomize klinik çalışmaya dayanarak, dosetaksel-karboplatin veya doksorubisin-karboplatin kombinasyonu alternatif olarak düşünülebilir (13-87-88). MITO-7'nin yaptığı bir çalışmada haftalık karboplatin

(AUC 2 mg/ml/min) artı haftalık paklitakselin (60 mg/m²) farklı bir kombinasyonu ile; karboplatin (AUC 6 mg/ml/min, 3 haftada bir uygulama) ve paklitaksel (175 mg/m²) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. İki grupta da PFS ve OS benzer bulunmuştur; fakat haftalık rejim uygulanan grupta daha iyi yaşam kalitesi ve daha az toksik etki ile ilişkili olduğu görülmüştür (86). JGOG'nun yaptığı bir çalışmada 637 FIGO II ve IV over kanseri hastası haftalık 80 mg/m² dozda paklitaksel ve 3 haftalık karboplatin (AUC 6) kombinasyonu alanlar veya her 2 ilacın 3 haftalık dozunu alanlar kıyaslanmıştır (karboplatin 6 AUC ve paklitaksel 180 mg/m²) (89). Doz yoğun grupta PFS ve OS daha iyidir. Suboptimal debulking cerrahisi yapıp doz yoğun tedavi alan grupta PFS daha iyi, optimal debulking yapılan her iki grupta PFS'de anlamlı fark bulunamamıştır. Bevacizumab, VEGF'yi hedefleyen monoklonal bir antikordur (13). GOG-218 ve ICON-7'nin yaptığı çalışmalarda, bevacizumabın standart karboplatin ve paklitaksel KT'ne eklenmesinin PFS ve OS üzerinde etkisi araştırılmıştır. GOG-218'de total sağkalımda düzelme bulunmamıştır ama az da olsa PFS'de düzelme görülmüştür (90). ICON-7'de PFS'de az bir oranda düzelme görülmüştür (91). Bu çalışmalar bevacizumabın ileri evre over kanserli hastaların KT'lerine eklenmesini desteklemektedir. Çalışmalar intraperitoneal KT'nin daha iyi bir etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir, ancak bu yaklaşım daha fazla toksik etki ve zor adherans nedeniyle genel standart bir tedavi olarak kabul edilmemiştir (86).

2.11. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Sitoredüktif cerrahi sonrası kalan rezidü miktarı sağkalım için en önemli prognostik faktördür. OS için diğer bağımsız prognostik faktörlerin yaş, performans durumu, grade, FIGO evresi ve histoloji olduğu gösterilmiştir (76-92). Genel olarak, ileri evrede tanı aldığında diğer tiplere göre daha kötü prognozla ilişkili olan şeffaf hücreli ve müsinöz karsinomlar dışında histolojik tipin evrelere göre prognostik önemi yoktur (93). Düşük dereceli seröz karsinomlar, kemoterapötik rejimlere karşı yüksek dereceli seröz over karsinomlarına göre çok daha az hassastır (94). Genç yaş grubu, ileri yaş grubuna göre kemoterapötik ajanların toksik etkilerini daha iyi tolere edebilir.

2.12. TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seri CA-125 ölçümü KT'ye yanıtı değerlendirmek için yararlı bir belirteçtir (13). Hastalığın durumunu doğrulamak için birinci basamak KT'nin sonunda BT yapılmalıdır (13). CA-125, KT bitiminden önce normal aralığa ulaşmazsa veya BT'de rezidüel hastalık varsa, hastalık durumu kısmi cevap olarak kabul edilir (13). Hastaların NACT'lere verdiği yanıtlar, klinik değerlendirmeler ve her döngüde CA-125'in rutin ölçümü ile düzenli olarak izlenmeli ve klinik yanıtı değerlendirmek için erken (tercihen üç KT döngüsünden sonra) radyografik görüntüleme yapılmalıdır (95).

2.13. REKÜRREN HASTALIKTA TEDAVİ

Çok yüksek başlangıç kemosensitivite ve klinik komplet yanıtına rağmen, hastaların çoğunluğunda relaps görülür ve çeşitli kemoterapötik ajanlara giderek artacak şekilde rezistans gelişir (71-96).

Primer KT sonrası >6 ay geçtikten sonra relaps gelişen hastalar platin sensitif olarak sınıflandırılır ve genellikle second-line KT'de platin bazlı tedavi alırlar ve medyan sağkalım 12-24 ay arasında, KT'ye yanıt oranları %27-65 arasında değişmektedir (97). Primer KT'nin tamamlanmasından itibaren 6 ay içinde relaps gelişirse platin dirençli grubu oluşturur ve medyan sağkalım 6-9 ay, KT'ye yanıt oranı %10-30'dur. Tedavi sırasında progresyon gelişen hastalar platin refrakter hastalığa sahiptir ve KT'ye yanıt oranı genellikle < %10'dur (98).

Platin sensitif hastalık olan grupta yapılan randomize çalışmalar; genel olarak, platin bazlı kombine KT'deki yanıt oranları, medyan PS ve OS'nin, tek ajan platin KT'sinden daha yüksek olduğunu göstermiştir. CALYPSO çalışması; karboplatin-doksorubisin ve karboplatin-paklitaksel alan grupları karşılaştırmıştır (99). Karboplatin-doksorubisin grubunun PFS açısından daha üstün olduğunu ve daha iyi bir terapotik indeksi olduğunu göstermiştir ve bu rejim günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Platin dirençli/refrakter over kanserinde kombinasyon ile tek ajan KT'yi karşılaştıran randomize çalışmalar, kombinasyon KT'nin tek ajan tedaviye üstünlüğünü göstermede yetersiz kalmıştır (100). Potansiyel aktif tek ajanlar çok çeşitlidir ve en sık kullanılanlar; paklitaksel, dosetaksel, topotekan, lipozomal doksorubisin, gemsitabin, ifosfamid, oral etoposid ve bevacizumabtır (101-102).

Sekonder sitoredüksiyon, primer KT sonrasında rekürrens gelişen hastalarda rezeksiyon olarak tanımlanmaktadır (103). SCS'nin rolü, en az 12 ay süre hastalıksız intervalı olan platin sensitif rekürren over kanseri hastalarında ve makroskopik hastalığın tamamının rezeksiyonu mümkün görünüyorsa düşünülmelidir (104).



3. GEREÇ-YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2002 ve 2017 tarihleri arasında, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde ileri evre (evre III-IV) EOC tanısı (ovarian, tubal ve peritoneal) almış ve tedavi olarak PCS veya NACT sonrası IDS yapılan hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak hastane Avicenna kayıtlarından ve hasta dosyalarından toplanmıştır. Evre, grade, histoloji, primer ve interval debulking sonrası rezidü tümör miktarı, rekürrens, morbidite, mortalite, sağkalım bilgileri tam olan 200 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların takibi Mart 2019 tarihine kadar yapılmıştır. Non-epitelyal over kanseri ve erken evre EOC hastalar dışlanmıştır.

Rezidü tümör >1 cm (suboptimal sitoredüksiyon), <1 cm (optimal sitoredüksiyon) ve rezidü yok (maksimal sitoredüksiyon) olarak değerlendirildi. Olgular operasyon öncesi gerekli radyolojik inceleme yapılarak (torako-abdominal-pelvik BT gerekirse PET-CT) ve performans durumuna göre PCS veya NACT grubuna alınıp alınamayacağına karar verildi. Primer tedavi şekli açısından karar verilemeyen ve özellikle yaygın peritoneal tutulum ve asidi olan olgulara laparoskopik skorelama sistemine dayanarak primer tedavi şekline karar verildi. NACT öncesi hastaların EOC tanısı L/S periton/omentum biyopsisi veya sitoloji örnekleme ile veya İİAB ile doğrulandı. Adjuvan ve neoadjuvan grubunda KT rejimi 175 mg/m^2 ve 5-6 AUC'den karboplatin idi. Bazı NACT alan hastalarda haftalık paklitaksel ve karboplatin rejimi uygulandı. Evre IVb izole rezektabl karaciğer ve/veya dalak parankim tutulumu olan hastalara PCS uygulandı. Rekürrens zamanı, radyolojik değerlendirme ve CA-125 düzeylerine bakılarak hesaplandı.

Veriler SPSS 21.0 paket programına girilerek değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile, sayısal değişkenler ise, ortalama, ortanca, standart sapma, dağılım aralığı (range) gibi yaygınlık ölçütleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi, normal dağılımın sağlanmadığı sayısal değişkenlerde bağımsız grupların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. Sağkalım eğrilerinin elde edilmesi için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış, sağkalım karşılaştırmalarında Long-Rank testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ olması kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu araştırmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2002-2017 yılları arasında evre 3 ve evre 4 EOC (ovarian, tubal ve peritoneal) nedeniyle opere olmuş 200 hasta değerlendirildi. Hastalar PCS geçirenler ve NACT sonrası interval debulking ameliyatı geçirenler olmak üzere ikiye ayrılarak, sitoredüksiyon oranları, mortalite, morbidite, komplet remisyon oranları, rekürrens ve sağkalım açısından karşılaştırıldı.

Değerlendirilen hastaların %36,5'i (n=73) NACT alan, %63,5'i (n=127) PCS uygulanan grupta yer aldı.

Tablo 4.1. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre evre, histoloji sonucu dağılımı (Ankara, 2019)

Özellik	NACT alan		PCS uygulanan		Toplam	
Evre	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
3a	8	11,0	16	12,6	24	12,0
3b	7	9,6	15	11,8	22	11,0
3c	47	64,4	78	61,4	125	62,5
4a	3	4,1	2	1,6	5	2,5
4b	8	11,0	16	12,6	24	11,7
Histoloji sonucu						
Seröz	69	94,5	104	81,9	173	86,5
Endometrioid	2	2,7	3	2,4	5	2,5
Şeffaf hücreli	2	2,7	4	3,1	6	3,0
Mikst	-	-	8	6,3	8	4,0
Müsinöz	-	-	3	2,4	3	1,5
Andiferransiye	-	-	4	3,1	4	2,0
Malign brenner	-	-	1	0,8	1	0,5
Toplam	73	100,0	127	100,0	200	100,0

*Sütun yüzdesi verilmiştir.

Tanı konulan over kanserlerinin histolojik tipleri sıklık sırasıyla; %86,5'i (n=173) seröz, %4,0'ı (n=8) mikst, %3,0'ı (n=6) şeffaf hücreli, %2,5'i (n=5) endometrioid, %2,0'si (n=4) andiferransiye, %1,5'i (n=3) müsinöz ve geri kalanı malign brenner tiptedir. Dolayısıyla her iki grupta da en sık görülen histolojik tip seröz (%86,5) (n=173) ve tanı anında en sık görülen evre, IIIc'dir (%62,5) (n=125) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.2. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre tanı yaşı, subgrup yaş aralığı ve hastanede kalış süresi (gün) değerlerinin dağılımı (Ankara, 2019)

Özellik	NACT alan (n=73)	PCS uygulanan (n=127)	p*
Tanı yaşı (n=200)			
Ortanca	61,0	54,0	0,000
Range	(41,0-79,0)	(21,0-81,0)	
>70 yaş	n=27 (%13,5)	n=11 (%8,6)	<0,001
65-70 yaş	n=24 (%12)	n=11 (%8,6)	
60-65 yaş	n=53 (%26,5)	n=25 (%19,6)	
<60 yaş	n=96 (%48)	n=80 (%62,9)	
Hastanede kalış süresi (gün)			
Ortanca	13,5	14,5	
Range	4,0-29,0	2,0-30,0	

*Mann Whitney U test, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalın** yazılmıştır.

NACT alan 73 hastanın ortanca tanı yaşı 61, PCS uygulanan 127 hastanın ise 54'tür. NACT alan hastalar tanı anında yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha ileridir ($p < 0,001$).

NACT alan hastaların postoperatif hastanede kalış süresi ortalama 13,5 gün, PCS uygulanan hastaların ise ortalama 14,5 gün olarak bulunmuştur ve her iki grup arasında bir fark izlenmemiştir (Tablo 4.2.).

Tablo 4.3. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre cerrahi, operasyon öncesi performans statüsü-ASA dağılımı (Ankara, 2019)

Özellik	NACT alan		PCS uygulanan		
Cerrahi	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	p**
Suboptimal	11	15,1	21	16,5	
Optimal	35	47,9	51	40,2	
Maksimal	23	31,5	55	43,3	
Uygulanmayan	4	5,5	-	-	
Operasyon öncesi performans statüsü- ASA					
1	39	53,4	98	77,2	0,002
2	27	37,0	22	17,3	
3	7	9,6	7	5,5	
Toplam	73	100,0	127	100,0	

*Sütun yüzdesi verilmiştir.

Pearson's Ki-kare Testi, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalın yazılmıştır.

Hastalara uygulanan tedavi yöntemine göre, operasyon öncesi performans statüsü-ASA=1 olan kişiler; PCS uygulanan hastaların %77,2'si (n=98), NACT alan hastaların %53,4'ü (n=39) oldu. PCS uygulanan kişilerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ASA-1'de yer aldığı belirlendi (Tablo 4.3.).

Genel olarak bakıldığında maksimal sitoredüksiyon oranı PCS grubunda (%43.3) (n=55), optimal sitoredüksiyon oranı NACT grubunda (%31.5) (n=23) daha fazladır (Tablo 4.3.).

Tablo 4.4. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulaması ve cerrahi yönetime (rezidü tümör miktarı) göre komplet remisyon sıklığının dağılımı (Ankara, 2019)

Özellik	Komplet remisyon		
	Var		
Tedavi grubu	Sayı	Yüzde*	p**
NACT (n=69)	42	57,5	0,000
PCS (n=127)	103	81,1	
Rezidü tümör miktarına göre yapılan sitoredüksiyon			
Suboptimal (n=32)	27	53,1	0,000
Optimal (n=86)	58	67,4	
Maksimal (n=78)	70	89,7	
Uygulanmayan	-	-	
Toplam	145	72,5	
NACT (n=69)			
Suboptimal (n=11)	4	36,3	0,013
Optimal (n=35)	18	51,4	
Maksimal (n=23)	20	86,9	
PCS (n=127)			
Suboptimal (n=21)	13	61,9	0,005
Optimal (n=51)	40	78,4	
Maksimal (n=55)	50	90,9	

*Satır yüzdesi verilmiştir.

Pearson's Ki-kare Testi, p<0,05 anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalın yazılmıştır.

NACT uygulanan hastaların %57,5'inde (n=42), PCS uygulanan hastaların %81,1'inde (n=103) komplet remisyon sağlandı. PCS uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta komplet remisyon sağlandığı gözlemlendi (p<0,001). Toplam 196 hastadan maksimal sitoredüksiyon yapılanların %89,7'sinde (n=70), optimal sitoredüksiyon yapılanların %67,4'ünde (n=58), suboptimal

sitoredüksiyon yapılanların %53,1'inde (n=27) komplet remisyon sağlandığı gözlemlendi. Cerrahi yöntem (rezidü tümör miktarı) ile komplet remisyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,001$, Tablo 4.4.).

NACT ve PCS grupları arasında rezidü tümör miktarına göre komplet remisyon oranlarına bakıldığında, NACT grubunda suboptimal sitoredüksiyon (n=11) yapılan olguların %36,3'ünde (n=4), optimal sitoredüksiyon (n=35) yapılan olguların %51,4'ünde (n=18) komplet remisyon izlenmekle birlikte PCS grubunda suboptimal sitoredüksiyon (n=21) yapılan olguların %61,9'unda (n=13), optimal sitoredüksiyon (n=51) yapılan olguların %78,4'ünde (n=40) komplet remisyon izlenmiş olup PCS'nin anlamlı olarak daha etkili olduğu görülmüştür (Tablo 4.4.). Maksimal sitoredüksiyon açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında bir fark saptanmamıştır (PCS: %90,9 ve NACT: %86,9).

Tablo 4.5. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre postoperatif ilk 30 günde morbidite oluşma ve barsak diversiyon ve rezeksiyon gereksinim sıklığının dağılımı (Ankara, 2019)

	NACT alan (n=69)		PCS uygulanan (n=127)		Toplam	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
Operasyon sonrası morbidite (ilk 30 gün)						
İleus	4	5,7	6	4,7	10	5,2
Yara yeri enfeksiyonu	7	10,1	3	2,4	10	6,2
DVT	5	7,2	4	3,1	9	5,1
Duygu durum bozukluğu	6	8,6	3	2,4	9	5,5
Abse	3	4,3	4	3,1	7	3,7
İnsizyonel herni	3	4,3	4	3,1	7	3,7
PE	5	7,2	2	1,6	7	4,4
Post-op ateş	3	4,3	2	1,6	5	2,9
Sepsis	3	4,3	2	1,6	5	2,9
SVO	2	2,8	2	1,6	4	2,2
Akut böbrek yetmezliği	2	2,8	-	-	2	1,4
Fistül	1	1,4	1	0,8	2	1,1
Ortalama morbidite oranı	-	5,2	-	2,1	-	3,7
Toplam	44	63,0	33	26,0	77	44,3
Barsak diversiyon gereksinimi (Kolostomi-İleostomi)	6	8,6	11	8,6	17	8,6
Barsak rezeksiyon gereksinimi	12	17,3	23	18,1	35	17,8

*Sütun yüzdesi verilmiştir. Toplam sütun yüzdesi sıklığa göre yukardan aşağıya sıralanmıştır. SVO, Serebrovasküler Olay

Postoperatif ilk 30 gün içinde erken ve geç dönemde gelişen morbiditeler NACT alan kişilerin (n=69), IDS yapılmayan 4 hasta dışlanmıştır, %63,0'ünde (n=44), PCS uygulanan kişilerin (n=127) %26,0'sında (n=33) gelişmiştir. Toplamda sıklık sırasına göre, hastaların %6,2'sinde (n=10) yara yeri enfeksiyonu, %5,5'inde (n=9) duyu durumu bozukluğu, %5,2'sinde (n=10) ileus, %5,1'inde (n=9) DVT, %4,4'ünde (n=7) PE, %3,7'sinde (n=7) abse ve (n=7) insizyonel herni geliştiği gözlemlendi ve NACT grubunda daha fazla izlendi (Tablo 4.5.).

Barsak diversiyon gereksinimi NACT alan 69 hastanın, IDS yapılmayan 4 hasta dışlanmıştır, %8,6'sında (n=6) ve PCS uygulanan 127 hastanın %8,6'sında (n=11) izlenmiş olup toplamda 196 hastanın %8,6'sında (n=17) gelişmiş olmakla birlikte barsak rezeksiyon gereksinimi NACT alan grupta %17,3 (n=12) ve PCS uygulanan grupta %18,1 (n=23) olarak bulunmuş olup her iki grup arasında benzer oranlarda izlenmiştir (Tablo 4.5.).

Tablo 4.6. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS uygulamasına göre rekürrens, overall mortalite ve postoperatif ilk 30 günde mortalite oluşma sıklığının dağılımı (Ankara, 2019)

Özellik	NACT alan		PCS uygulanan		
	Sayı (n=73)	Yüzde*	Sayı (n=127)	Yüzde*	p**
Rekürrens					
Var	67	91,6	95	74,8	0,003
Yok	6	8,2	32	25,2	
Overall mortalite (Mart 2019'a kadar)					
Var	61	83,6	75	59,1	0,000
Yok	12	16,4	52	40,9	
Postoperatif ilk 30 günde gelişen mortalite	-	-	2	1,5	

*Sütun yüzdesi verilmiştir.

Pearson's Ki-kare Testi, p<0,05 anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalin yazılmıştır.

NACT alan kişilerin %91,6'sında (n=67) rekürrens, %83,6'sında (n=61) overall mortalite, PCS uygulanan hastaların %74,8'inde (n=95) rekürrens, %59,1'inde (n=75) overall mortalite gelişti. Postoperatif ilk 30 günde gelişen mortalite oranlarına bakıldığında NACT alan grupta hiç mortalite izlenmediği, PCS uygulanan grupta da 2

hastada mortalite izlendiği (intraoperatif) görülmüştür. NACT uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla rekürrens ve overall mortalite geliştiği gözlemlendi ($p<0,001$ Tablo 4.6.).

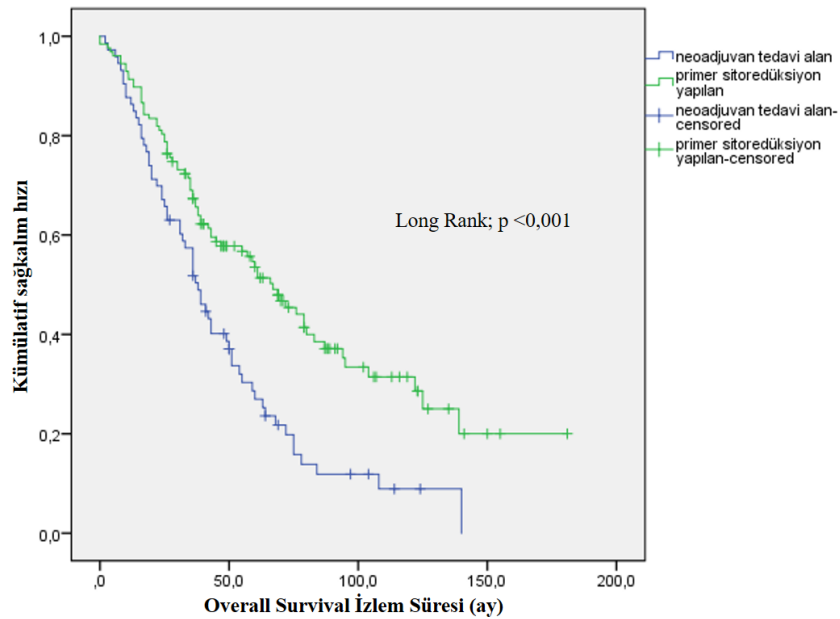
4.1. GENEL SAĞKALIM SONUÇLARI

Genel ve 5-yıllık sağkalıma bakıldığında PCS grubunda 40,9 ay ve 55,9 ay, NACT grubunda 16,4 ay ve 30,1 ay olarak bulunmuş olup ortalama sağkalımın 67 ay olduğu PCS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.7. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavisine göre genel sağkalım sıklığı ve ortalama sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Özellik	Sayı	5 yıllık sağkalım %	Genel sağkalım %	Genel sağkalım ortalama (ay)	p*
Grup					
NACT	73	30,1	16,4	38,0	0,000
PCS	127	55,9	40,9	67,0	
Toplam Genel Sağkalım	200	46,5	32,0	51,0	

*Long- Rank test, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalin** yazılmıştır.

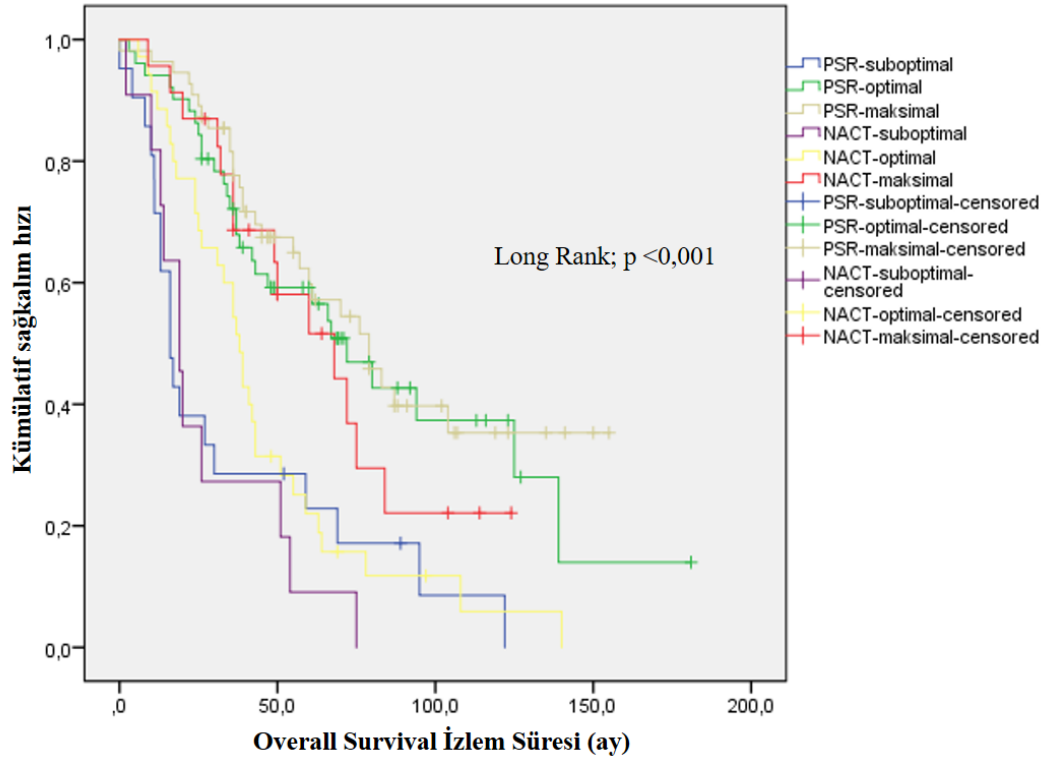


Şekil 4.1. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavisine göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

Tablo 4.8. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre genel sağkalım sıklığı ve ortalama sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Evre 3 ve 4 over kanseri	Sayı	5 yıllık sağkalım %	OS%	OS ortalama (ay)	p*
Uygulanan yöntem					
PSR-Suboptimal	21	23,8	9,5	16,0	0,000
PSR-Optimal	51	60,8	45,1	72,0	
PSR-Maksimal	55	63,6	49,1	79,0	
NACT-Suboptimal	11	9,1	0,0	19,0	
NACT-Optimal	35	22,9	8,6	38,0	
NACT-Maksimal	23	56,5	39,1	68,0	
Toplam Genel Sağkalım	196	46,5	32,7	51,0	

*Long- Rank test, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalın** yazılmıştır.



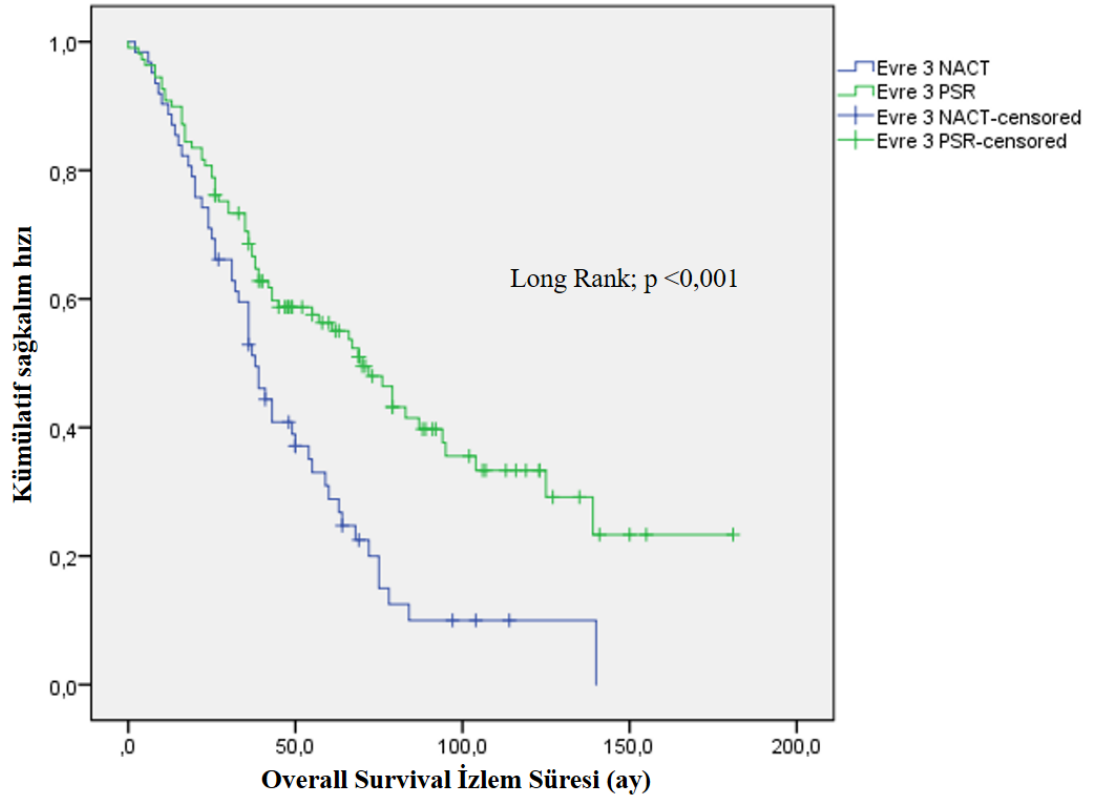
Şekil 4.2. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

PCS grubunda maksimal debulking yapılan hastaların medyan sağkalımı 79 ay iken NACT alan grupta medyan sağkalım 68 aydır, PCS grubundaki medyan OS istatistiksel olarak NACT alan hastalara göre anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.9. Evre 3 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavi uygulamasına göre genel sağkalım sıklığı ve ortalama sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Evre 3 over kanseri	Sayı	5 yıllık sağkalım %	OS %	OS ortalama (ay)	p*
Uygulanan yöntem					
NACT	62	32,3	17,7	38,0	0,000
PCS	109	57,8	43,1	70,0	
Toplam Genel Sağkalım	171	48,5	33,9	55,0	

*Long- Rank test, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalin** yazılmıştır.



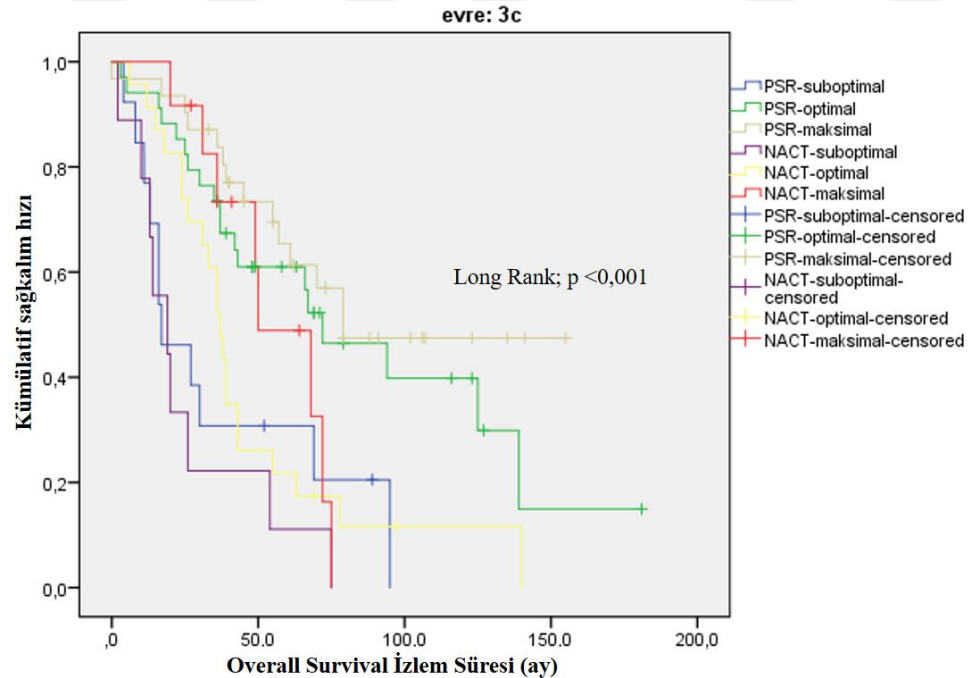
Şekil 4.3. Evre 3 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavi uygulamasına göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

Evre III hastalarda PCS'nin sağkalım üzerine etkisi daha üstündür, PCS için medyan OS 70 ay, NACT için 38 aydır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.10. Over kanseri evre 3c hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre genel sağkalım sıklığı ve ortalama sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Evre 3c over kanseri	Sayı	5 yıllık sağkalım %	OS %	OS ortalama (ay)	p*
Uygulanan yöntem					
PSR-Suboptimal	13	30,8	15,4	17,0	0,000
PSR-Optimal	34	61,8	44,1	72,0	
PSR-Maksimal	31	67,7	54,8	79,0	
NACT-Suboptimal	9	11,1	0,0	37,0	
NACT-Optimal	23	21,7	8,7	50,0	
NACT-Maksimal	12	58,3	33,3	54,0	
Toplam Genel Sağkalım	122	38,4	32,8	19,0	

*Long- Rank test, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalı**n yazılmıştır. NACT, Neoadjuvan Tedavi; PSR, Primer Sitoredüksiyon



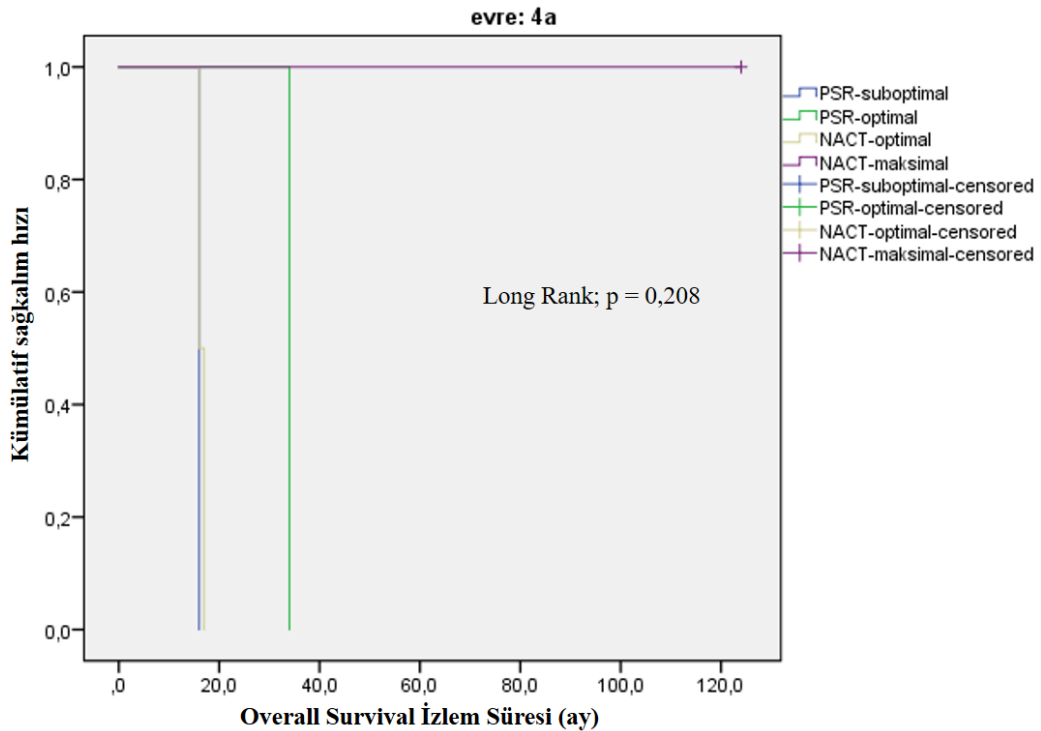
Şekil 4.4. Over kanseri evre 3c hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

Evre IIIc olan hastalarda maksimal debulking yapılan PCS grubunda medyan OS 79 ay, NACT alan grupta medyan OS 54 ay olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak PCS uygulanan grubun, NACT alan gruba kıyasla OS'ye olan olumlu etkisi daha anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 4.11. Over kanseri evre 4a hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre genel sağkalım sıklığı ve ortalama sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Evre 4a over kanseri	Sayı	5 yıllık sağkalım %	OS %	OS ortalama (ay)	p*
Uygulanan yöntem					
PSR-Suboptimal	1	0,0	0,0	-	0,208
PSR-Optimal	1	0,0	0,0	-	
NACT-Optimal	2	0,0	0,0	-	
NACT-Maksimal	1	100,0	100,0	-	
Toplam Genel Sağkalım	5	20,0	20,0	-	

*Long- Rank test, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalı**n yazılmıştır. NACT, Neoadjuvan Tedavi; PSR, Primer Sitoredüksiyon



Şekil 4.5. Over kanseri evre 4a hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier genel sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

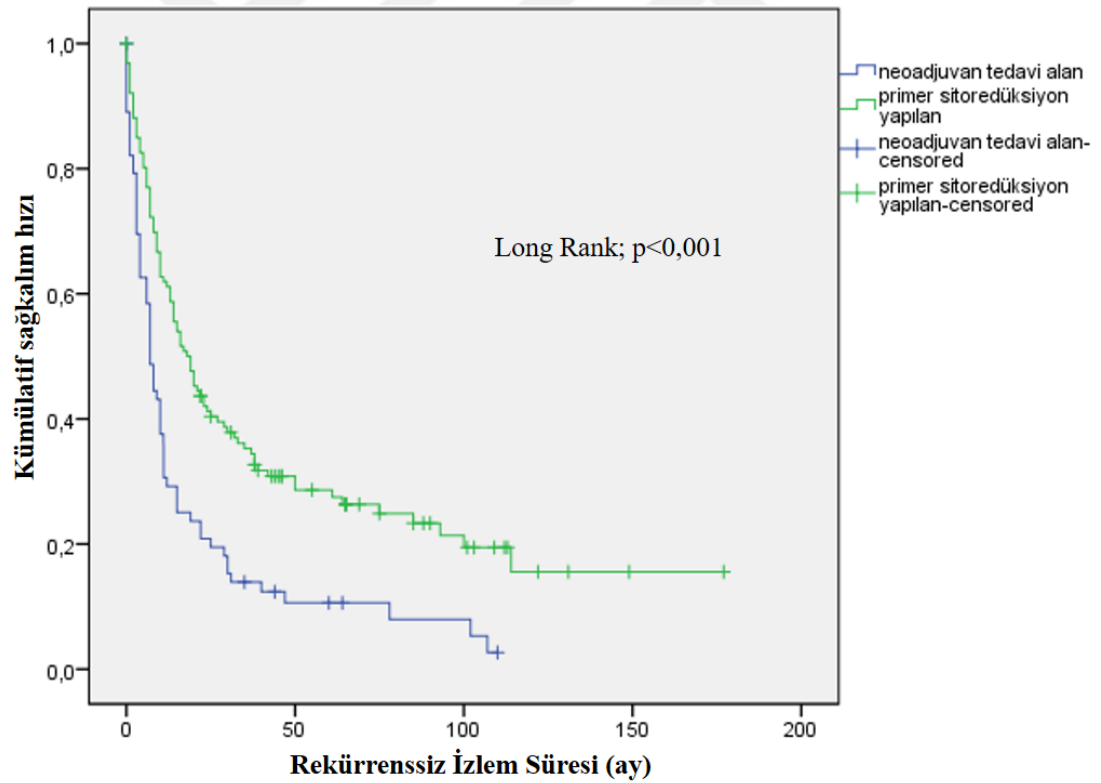
Hasta sayılarının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p=0.208).

4.2. REKÜRRENSİZ SAĞKALIM SONUÇLARI

Tablo 4.12. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavisine göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortalama rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Özellik	Sayı	5 yıllık rekürrenssiz sağkalım %	PFS %	PFS ortalama (ay)	p*
Grup					
NACT	73	12,3	8,2	7,0	0,000
PCS	127	30,7	25,2	19,0	
Toplam Rekürrenssiz Sağkalım	200	24,0	19,0	12,0	

*Long- Rank test, p<0,05 anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalı**n yazılmıştır.



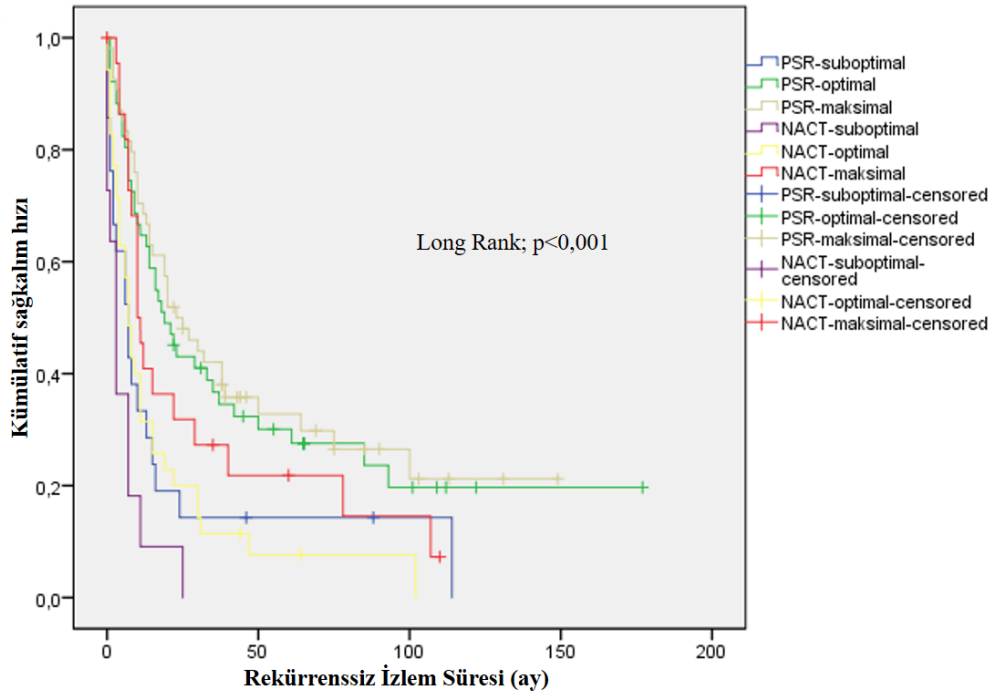
Şekil 4.6. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavisine göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

Evre III ve IV EOC’de, PCS’nin rekürrenssiz sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (PCS için medyan PFS 19 ay, NACT için 7 ay) ($p<0,001$).

Tablo 4.13. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortanca rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Evre 3 ve 4 over kanseri	Sayı	5 yıllık rekürrenssiz sağkalım %	PFS %	PFS ortanca (ay)	p*
Uygulanan yöntem					
PSR-Suboptimal	21	14,3	9,5	7,0	0,000
PSR-Optimal	51	31,4	25,5	19,0	
PSR-Maksimal	55	36,4	30,9	23,0	
NACT-Suboptimal	11	0,0	0,0	3,0	
NACT-Optimal	35	8,6	5,7	7,0	
NACT-Maksimal	23	26,1	17,4	10,0	
Toplam Rekürrenssiz Sağkalım	196	24,5	19,4	13,0	

*Long- Rank test, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalin** yazılmıştır.



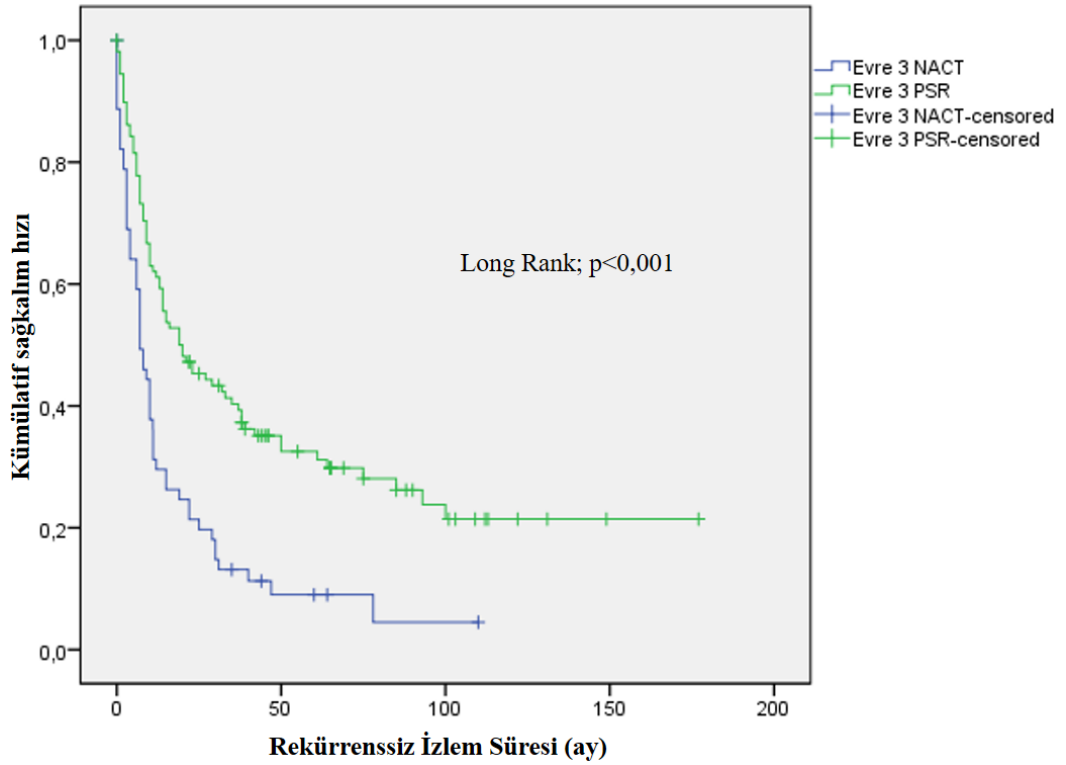
Şekil 4.7. Evre 3 ve evre 4 over kanseri hastalarına NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

Optimal ve maksimal sitoredüksiyon yapılan PCS grubu, NACT ile karşılaştırıldığında medyan PFS istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur (PCS için sırasıyla 19 ve 23 ay, NACT için sırasıyla 7 ve 10 ay) ($p<0,001$).

Tablo 4.14. Evre 3 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavi uygulamasına göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortalama rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Evre 3 over kanseri	Sayı	5 yıllık rekürrenssiz Sağkalım %	PFS %	PFS ortalama (ay)	p*
Uygulanan yöntem					
NACT	62	11,3	9,7	7,0	0,000
PCS	109	34,9	29,4	20,0	
Toplam Rekürrenssiz Sağkalım	171	26,3	22,2	12,0	

*Long- Rank test, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalin** yazılmıştır.



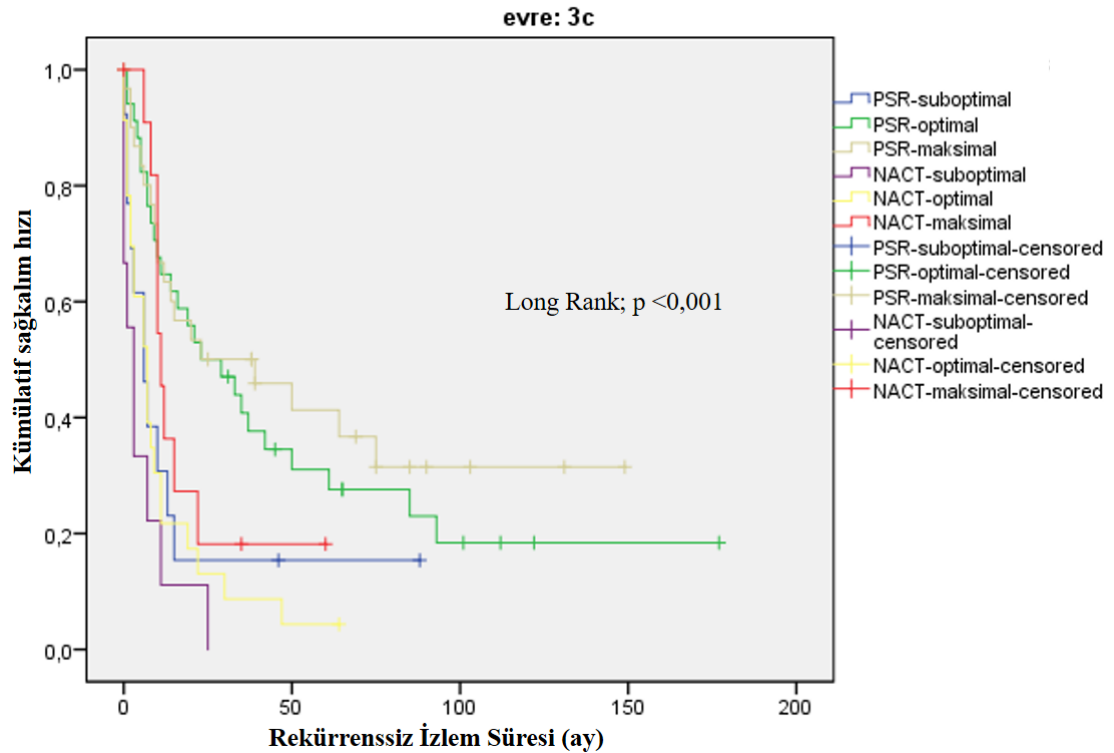
Şekil 4.8. Evre 3 over kanseri hastalarına uygulanan NACT ve PCS tedavi uygulamasına göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

Genel olarak evre III'e bakıldığında PCS'nin PFS üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (medyan PFS için PCS:20 ay, NACT:7 ay).

Tablo 4.15. Over kanseri evre 3c hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortanca rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Evre 3c over kanseri	Sayı	5 yıllık rekürrenssiz sağkalım %	PFS %	PFS ortanca (ay)	p*
Uygulanan yöntem					
PSR-Suboptimal	13	15,4	15,4	6,0	0,000
PSR-Optimal	34	32,4	23,5	23,0	
PSR-Maksimal	31	45,2	38,7	39,0	
NACT-Suboptimal	9	0,0	0,0	3,0	
NACT-Optimal	23	4,3	4,3	7,0	
NACT-Maksimal	12	25,0	25,0	11,0	
Toplam Rekürrenssiz Sağkalım	122	25,4	21,3	11,0	

*Long- Rank test, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalı**n yazılmıştır. NACT, Neoadjuvan Tedavi; PSR, Primer Sitoredüksiyon



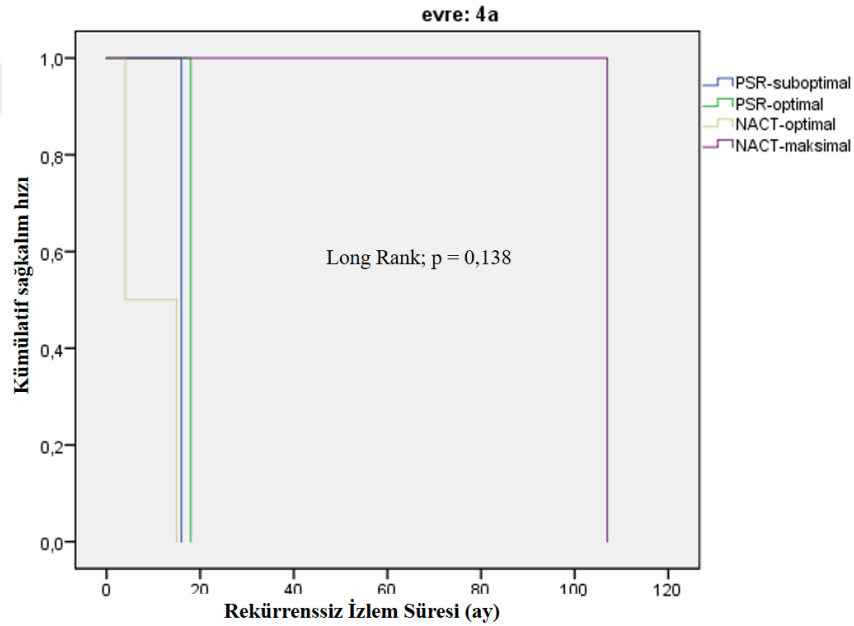
Şekil 4.9. Over kanseri evre 3c hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

Evre IIIc olan hastalarda maksimal debulking yapılan PCS grubunda medyan PFS 39 ay, NACT alan grupta 11 ay olup istatistiksel olarak PCS uygulanan grup, NACT alan gruba göre PFS’de anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 4.16. Over kanseri evre 4a hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre rekürrenssiz sağkalım sıklığı ve ortalama rekürrenssiz sağkalım süresinin dağılımı (Ankara, 2019)

Evre 4a over kanseri	Sayı	5 yıllık rekürrenssiz sağkalım %	PFS %	PFS ortalama (ay)	p*
Uygulanan yöntem					
PSR-Suboptimal	1	0,0	0,0	16,0	0,138
PSR-Optimal	1	0,0	0,0	18,0	
NACT-Optimal	2	0,0	0,0	4,0	
NACT-Maksimal	1	100,0	0,0	107,0	
Toplam Rekürrenssiz Sağkalım	5	20,0	0,0	16,0	

*Long- Rank test, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalı**n yazılmıştır. NACT, Neoadjuvan Tedavi; PSR, Primer Sitoredüksiyon



Şekil 4.10. Over kanseri evre 4a hastalardan NACT ve PCS tedavi uygulamalarında cerrahi uygulama yöntemine göre Kaplan- Meier rekürrenssiz sağkalım eğrisi (Ankara, 2019)

Hasta sayılarının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0.138$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, ileri evre over kanseri olan hastalarda PCS sonrası adjuvan KT'yi, NACT sonrası ICS ile karşılaştırmaktadır. Standart tedavi yaklaşımı olan PCS'nin, NACT sonrası ICS olan grubuna kıyasla daha iyi medyan sağkalımı sağladığını bulduk.

Çalışmada, FIGO evre III'ten daha erken evre over kanserli hastalar dışlanmış olup, tüm çalışmaya katılan hasta grubu evre III veya IV EOC idi. Her iki çalışma grubunda olguların büyük kısmının evre IIIC hastalığı mevcuttu. Primer sitoredüksiyon grubundaki evre IVb olan hastalar, sadece izole parankimal karaciğer ve/veya dalak metastazı olan hastalardır. NACT grubunda olan olguların %50,7'si gerek radyolojik inceleme gerekse laparoskopik skrolama sistemine göre en az optimal sitoredüksiyon yapılamayacak tümör yüküne sahip iken, %46,6'sı ASA performans statüsü kötü olup, PCS grubuna göre daha ileri yaş ortalamasına sahipti.

Olgularda, NACT grubunda anlamlı düzeyde daha fazla rekürrens ve mortalite-morbidite geliştiği gözlemlendi. Postoperatif ilk 30 günde erken ve geç dönem gelişen morbiditelere literatür eşliğinde bakıldığında, 2005 Angiola çalışmasında postoperatif komplikasyonlar PCS grubunda daha fazla izlenmiştir (PCS: %9 ve NACT: %4) (58). Vergote 2010'daki EORTC çalışmasında, grade 3 veya 4 hemoraji, %7.4 oranında PCS grubunda, %4.1 oranında NACT grubunda, enfeksiyon oranı sırasıyla %8.1 ve %1.7, DVT oranı sırasıyla %2.6 ve %0 bulunmuştur (11). 2016 SCORPION çalışmasında, PCS grubunda, sepsis %7.2, PE %5.4, re-operasyon %3.6, multipl organ yetmezliği %1.8 oranında daha fazla izlenmiş olup bu komplikasyonların hiçbiri NACT grubunda gelişmemiştir (105). 2016 Meyer çalışmasında, PCS ve NACT grupları kıyaslandığında sırasıyla, enfeksiyon %13.4'e %5.4, DVT %13.7'ye %6, yoğun bakım ihtiyacı %16.9'a %5.4 oranlarında PCS grubunda yüksek bulunmuştur (106). Tersine, bizim çalışmamızda, NACT ve PCS grubundaki hastaların morbidite oranları sırasıyla; ileus %5.7'ye %4.7, yara yeri enfeksiyonu %10.1'e %2.4, DVT %7.2'ye %3.1, duyu durumu bozukluğu %8.6'ya %2.4, abse ve insizyonel herni %4.3'e %3.1, sepsis %4.3'e %1.6 ve PE %7.2'ye %1.6 oranlarında NACT grubunda

daha fazla gelişmiş olup (ortalama morbidite oranları, NACT: %5,2 ve PCS: %2,1) literatür çalışmalarıyla uyumluluk göstermemektedir. Bu durum bizim çalışmamızdaki NACT uygulanan hastaların daha yaşlı olması ve ASA performanslarının daha kötü olmasından kaynaklanmış olabilir.

Hastanede kalış süresi (gün) literatürler arasında incelendiğinde, 2016 Meyer çalışmasında evre IIIc-IV hastalarda ortalama değerler PCS grubunda 30,9 gün ve NACT grubunda 14,6 gün olup (106) 2016 SCORPION çalışmasında sırasıyla 12 gün ve 6 gün olarak görülmekle birlikte (105) bizim çalışmamızda ortalama 14,5 gün ve 13,5 gün olup her iki grup arasında fark izlenmemiştir. Barsak diversiyon (kolostomi vb.) ve rezeksiyon ihtiyacı duyulan olgulara literatür eşliğinde bakıldığında, 2005 Angiola çalışmasında, kolon rezeksiyon oranları PCS grubunda %28 ve NACT grubunda %16 şeklindedir (58). 2016 Meyer çalışmasında evre IIIc-IV olan hastalarda kolostomi/ileostomi oranı PCS grubunda %15, NACT grubunda %7,9 olmakla birlikte kolon rezeksiyon gereksinimi PCS grubunda %53,3 ve NACT grubunda %24 oranında izlenmiştir (106). Tersine bizim çalışmamızda barsak diversiyon ihtiyacı her iki grupta da eşit (%8,6), barsak rezeksiyon gereksinimi her iki grupta da benzer oranda bulunmuş olup (PCS için %18,1, NACT için %17,3) literatür çalışmalarıyla uyumluluk göstermemektedir.

Postoperatif ilk 30 günde gelişen mortalite oranları PCS grubu, NACT grubu ile karşılaştırıldığında oranlar sırasıyla, Vergote 2010'daki EORTC çalışmasında %2.5 ve %0.7, 2015 CHORUS çalışmasında %6 ve %1, 2016 SCORPION çalışmasında %3.6 ve %0'dır ve PCS grubunda fazla görülmüş olup, bizim olgularımızda PCS grubunda %1.5 ve NACT grubunda %0 oranında görülüp literatür çalışmalarını destekler niteliktedir.

İleri evre over kanserinin standart tedavisi, komplet cerrahi tümör rezeksiyonunu takiben platin bazlı KT'den oluşur (58). Sağkalımın en önemli prognostik faktörü rezidüel hastalık yokluğudur (9-11-53-60-63-107). Tümör boyutu ≤ 1 cm rezidüsü olan hastalar, makroskopik rezidüel hastalığı olmayan hastalara kıyasla, medyan OS azalmıştır; ayrıca, >1 cm rezidüel hastalığı olanlara göre önemli bir sağkalım avantajına sahiptirler (108). Gerekirse, splenektomi, diyafram veya kolon rezeksiyonu ve peritonektomi dahil agresif cerrahi tekniklerin kullanılması bu hedefe ulaşmada

yardımcı olacaktır (109). Yaygın bulky tümör veya spesifik lokasyonlarda özellikle üst abdomende tümör varlığı, primer cerrahide maksimum rezeksiyonu kısıtlayabilir (58). Rekürrens riski, postoperatif rezidü tümör miktarı ile doğrudan artar (109). Tam rezeksiyonun başarısının rekürren hastalık ortaya çıktıktan sonra bile hastalık seyri üzerinde olumlu etkisi mevcuttur.

NACT hakkındaki tartışma uzun zamandır devam etmektedir (110). 1989'da NACT, anrezektabl, ileri evre over kanseri için önerildi (111) ve sonrasında çalışmalar devam etmiştir. Vergote'nin 2010'daki EORTC çalışmasında evre IIIC-IV hastalarda rezidü tümör miktarına göre gruplar incelendiğinde, PCS grubunda maksimal debulking oranı %19 ve NACT grubunda bu oran %51 bulunmakla birlikte PCS grubundaki bu düşük oran ülkeler arasında belirgin farktan kaynaklanmaktadır (Belçika %64 ve Kanada %11) (11). 2015 CHORUS çalışmasında PCS ve NACT grupları incelendiğinde, bu oranlar sırasıyla %17'ye %39 (112), 2016 SCORPION çalışmasında maksimal debulking oranı PCS grubunda %45.5, NACT grubunda %57.7 (105) olarak bulunmuş olup her iki çalışma da Vergote'nin çalışmasını destekler niteliktedir. Tersine evre III-IV olgularımızda maksimum sitoredüksiyon oranları sırasıyla %43,3 ve %31,5 olup literatür ile uyumlu görülmemiştir ancak 2005 Angiola'nın yaptığı çalışmada maksimal sitoredüksiyon oranlarına bakıldığında sırasıyla %96 ve %80 olmakla birlikte PCS daha üstün bulunup çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir (58).

Olgularımızda NACT ve PCS grupları arasında rezidü tümör miktarına göre komplet remisyon oranlarına bakıldığında, NACT grubunda suboptimal sitoredüksiyon yapılan olguların %36,3'ünde, optimal sitoredüksiyon yapılan olguların %51,4'ünde komplet remisyon izlenmekle birlikte PCS grubunda suboptimal sitoredüksiyon yapılan olguların %61,9'unda, optimal sitoredüksiyon yapılan olguların %78,4'ünde komplet remisyon izlenmiş olup PCS'nin anlamlı olarak daha etkili olduğu görülmüştür. Maksimal sitoredüksiyon açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (PCS: %90,9 ve NACT: %86,9). Diğer çalışmalarda belirtilmemiştir.

Gerek EORTC ve gerekse diğer çalışmalarda, CHORUS ve SCORPION, PCS grubunda maksimal sitoredüksiyon oranlarının NACT'a göre çok düşük olması PFS ve OS sonuçlarını belirgin bir şekilde etkilemektedir. Vergote 2010'daki EORTC

çalışmasında evre IIIc-IV hastalar dahil edilmiş ve PCS ve NACT grupları arasında medyan OS için fark gösterilememiştir (29 ay-30 ay) (11), 2015 CHORUS çalışmasında, medyan OS, PCS için 22.6 ay, NACT için 24.1 ay olup (112), tersine bizim analizimizde sırasıyla medyan OS 67 ay ve 38 aydır, PCS'nin NACT'a üstünlüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızı destekler nitelikte olan 2005 Angiola çalışmasında NACT ve PCS yapılan hastalarda, PCS uygulanan grupta medyan OS oranı %87, NACT alan grupta medyan OS oranı %60 olarak bulunmuştur (58). Rezidü tümör miktarının sağkalıma etkisine bakıldığında, evre III-IV olgularımızda, R0 rezeksiyon yapılan PCS grubunda (%43,3) medyan OS 79 ay ve NACT grubunda (%31,5) medyan OS 68 ay olarak bulunmuştur ancak optimal sitoredüksiyon oranı NACT alan grupta daha yüksek olmasına rağmen (PCS:%40,2 ve NACT:%47,9) PCS'nin medyan OS'ye olumlu etkisi daha fazla olup (PCS:72 ay, NACT:38 ay) suboptimal sitoredüksiyon yapılan her iki grupta da medyan OS'ler benzer olarak bulunmuştur (PCS:16 ay, NACT:19 ay). Tersine 2014 Rosen'in yaptığı çalışmada, R0 rezeksiyon oranı PCS grubunda %41.5 ve NACT alan grupta bu oran %50.1 bulunmuş olmasına rağmen medyan OS, PCS'de daha üstün olarak gösterilmiştir (PCS:%41.1 ve NACT:%8.6) (109). Benzer şekilde 2016 Meyer'in yaptığı çalışmada, evre IIIc-IV'te R0 rezeksiyon oranı NACT grubunda PCS grubuna kıyasla yüksek (%38.6 ve %20.8) olmasına rağmen medyan OS evre IIIc için sırasıyla 33 ay ve 43 ay, evre IV için 31 ay ve 36 ay olarak bulunmuştur. Evre IIIc'de sağkalım, PCS uygulanan grupta daha anlamlı gösterilmiştir (106). Medyan PFS, Vergote 2010'daki EORTC çalışmasında PCS ve NACT grupları arasında fark bulunmamıştır (12 ay ve 12 ay) ve 2015 CHORUS çalışmasında benzer şekilde her iki grup arasında (10.7 ay ve 12 ay) istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük olduğu gösterilememiştir (11-112). Diğer taraftan bizim çalışmamız, medyan PFS'yi PCS yapılan grubun, NACT grubuna kıyasla (PCS:19 ay, NACT:7 ay), daha olumlu etkilediği gösterilmiş olup literatürler ile örtüşmediği görülmüştür. Ayrıca olgularımızda rezidü tümör miktarına göre medyan PFS incelendiğinde, optimal ve maksimal sitoredüksiyon yapılan PCS grubu, NACT alan grup ile karşılaştırıldığında medyan PFS istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur (PCS için sırasıyla 19 ve 23 ay, NACT için sırasıyla 7 ve 10 ay). Evre IVa-b'deki hasta sayısının azlığından dolayı OS ve PFS, her iki grupta da anlamsız bulunmuştur. Çalışmamızda OS, PFS oranlarının literatürden farklı olmasının sebebi

mevcut çalışmaların çok merkezli olması ve özellikle PCS kolunda maksimal sitoredüksiyon oranlarının ülkelere göre büyük farklılıklar göstermesi PCS'nin PFS ve OS açısından negatif etkilenmesine sebep olabilmektedir. Morbidite ve mortalite açısından NACT kolunda oranlarımızın literatür ile uyumsuz olarak NACT kolunda daha fazla olması NACT kolundaki olgularımızın daha yaşlı olması ve ASA performans durumlarının daha kötü olmasından kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak, genel kabul edilen, maksimal sitoredüksiyonun, evre III veya IV over kanserli hastalarda sağkalım sonucunun en güçlü belirleyicilerinden biri olduğudur (63-107). Genellikle evre IIIC olan hastalara standart tedavi olarak PCS uygulanmalıdır. PCS ve NACT öncesi preoperatif yapılan radyolojik inceleme sonucu tedavi planlamasına karar verilemeyen olgularda hastalığın yayılımını ve rezekte edilebilme olasılığını daha kesin anlamak için Fagotti skorum sistemi (PIV) baz alınarak diagnostik L/S yapılmalıdır. Evre IIIC-IV, performans statüsü kötü, anrezektabl tümör yükü fazla olup R0 rezeksiyon yapılamayacak olan olgularda NACT tercih edilebilir. NACT'nin önerilen avantajları arasında artmış optimal rezidüel hastalık oranı, daha az agresif cerrahi, daha az kan kaybı, daha düşük morbidite, azalmış hastanede kalış süresi, daha iyi yaşam kalitesi ve platine dirençli hastalığı olan hastaları seçme sayılabilir (113). Bizim çalışmamızda varmış olduğumuz sonuç; ileri evre over kanserinde optimal/maksimal sitoredüksiyon yapılabilecek hastayı doğru seçmek, aksi halde optimal/maksimal sitoredüksiyon yapılamayacak hastalarda suboptimal sitoredüksiyon halinde her iki grupta PFS ve OS açısından fark olmaması nedeniyle NACT sonrası interval sitoredüksiyon bir tedavi alternatifi olarak kullanılabilir.

ÖZET

Amaç: İleri evre epitelyal over kanserlerinde neoadjuvan kemoterapi ve primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastaları rekürrens, sağkalım, mortalite ve morbidite açısından karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli retrospektif klinik bir çalışmadır. İleri evre epitelyal over kanseri tanısı almış 200 hasta değerlendirilmiştir. Tedavi yaklaşımı, hastanın performans durumuna, preoperatif radyolojik değerlendirmeye ve yaygın asit ile birlikte peritoneal tutulumu olan olgularda diagnostik laparoskopik değerlendirmeye ve radyolojik incelemede maksimal sitoredüksiyon açısından şüphe oluşturan olgulara göre yapılmıştır. Prognozu belirleyen rezidü tümör miktarına göre sağkalım ve rekürrenssiz sağkalım evre III, IIIC ve IVa için karşılaştırılmıştır. Sağkalım eğrilerinin elde edilmesi için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış, sağkalım karşılaştırılmalarında Long-Rank testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testinden yararlanılmıştır.

Bulgular: Çoğu olgularımızın %62.5'nin evre IIIC hastalığı mevcuttu; NACT grubundan %50,7'si anrezektabl lezyonlara sahipti, %46,6'sının ASA performans statüsü kötüydü ve ortalama tanı yaşı daha ileri idi. Bunlar, medyan PFS ve genel OS açısından kötü sonuçların nedeni olabilir. NACT grubunda anlamlı düzeyde daha fazla rekürrens ve mortalite-morbidite geliştiği gözlemlendi. Komplet remisyon PCS grubunda anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir ve her iki grupta da R0 rezeksiyonun rekürrenssiz ve genel sağkalımı uzattığı izlenmiştir. Evre IIIC olan hastalarda PCS'nin OS üzerindeki etkisi daha üstündür. Evre IVa'daki hasta sayısının azlığından dolayı OS ve PFS, her iki grupta da anlamsız bulunmuştur. Postoperatif ilk 30 günde gelişen morbidite oranı NACT grubunda daha fazla izlenmiştir.

Tartışma: Randomize kontrollü çalışmalar incelendiğinde ileri evre epitelyal over kanserlerinde tedavi yaklaşımları tartışmalıdır. NACT veya PCS'yi üstün gören hatta her iki tedavi yaklaşımının sağkalım üzerinde benzer etkileri olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Anrezektabl tümör varlığı ve komorbidite dışında evre IIIC olan hastaların tedavisi PCS olmalıdır. Ancak, ileri evre over kanserlerinde agresif cerrahi ve adjuvan tedavilere rağmen mortalite oranlarında belirgin bir değişiklik olmaması

nedeniyle ileri evre over kanserli olguların preoperatif değeriendirilmesi iyi yapılmalı, cerrahi morbidite ve mortaliteden kaçınmak için tedavi bireyselleştirilmelidir.

Sonuç: Genellikle evre IIIc olan hastalara PCS uygulanmalıdır. NACT öncesinde hastalığın yayılımını ve rezekte edilebilme olasılığını daha kesin anlamak için Fagotti skorlama sistemi (PIV) baz alınarak diagnostik L/S yapılmalıdır. Evre IV, performans statüsü kötü, anrezektabl tümör yükü fazla olan hastalarda NACT tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Epitelyal over kanseri, sağkalım, rekürrenssiz sağkalım, rezidü tümör, laparoskopi



ABSTRACT

Purpose: To compare the patients who underwent neoadjuvant chemotherapy and primary cytoreductive surgery in terms of recurrence, survival, mortality and morbidity in advanced epithelial ovarian cancer.

Materials and Methods: This study is a single center retrospective clinical study. A total of 200 patients with advanced stage epithelial ovarian cancer were evaluated. The treatment approach was based on the patient's performance status, preoperative radiological evaluation and diagnostic laparoscopic evaluation in cases with peritoneal involvement with common ascites and suspected cases of maximal cytoreduction in radiological examination. Survival and recurrence-free survival were compared for stage III, IIIC and IVa according to the amount of residual tumor that determined the prognosis. Kaplan-Meier method was used for survival curves and Long-Rank test was used for survival comparisons. Pearson Chi-square test was used to compare categorical variables.

Results: 62.5% of our cases had stage IIIC disease; Of the NACT group, 50.7% had unresectable lesions, 46.6% had poor ASA performance status and the mean age was higher. These may be the cause of poor outcomes for median PFS and overall OS. NACT group had significantly more recurrence and mortality-morbidity. Complete remission was significantly higher in the PCS group and in both groups, R0 resection was observed to prolong recurrence-free and overall survival. In patients with stage IIIC, the effect of PCS on OS is superior. Because of the low number of patients in stage IVa-b, OS and PFS were found to be insignificant in both groups. The morbidity rate in the first 30 days was higher in the NACT group.

Discussion: When the RCT studies are examined, treatment approaches in advanced stage epithelial ovarian cancer are controversial. There are data showing that NACT or PCS are superior or even both treatments have similar effects on survival. PCS should be the treatment of patients with stage IIIC except for the presence of unresectable tumors and comorbidity. However, preoperative evaluation of patients with advanced ovarian cancer should be well done due to the absence of a significant

change in mortality rates despite aggressive surgery and adjuvant treatments, and treatment should be individualized to avoid surgical morbidity and mortality.

Conclusion: PCS should be administered to patients with stage IIIC. Prior to NACT, the diagnostic L / S should be performed based on the Fagotti scoring system (PIV) to more accurately understand the extent of the disease and the likelihood of resection. NACT may be preferred in patients with stage IV, poor performance status, and high incidence of unresectable tumors.

Key words: Epithelial ovarian cancer, survival, recurrence-free survival, residual tumor, laparoscopy



6. REFERANSLAR

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics. 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9–29.
2. SEER Cancer Statistics Factsheets. Ovary Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
3. Doherty JA, Peres LC, Wang C, Way GP, Greene CS, Schildkraut JM. Challenges and opportunities in studying the epidemiology of ovarian cancer subtypes. *Curr Epidemiol Rep* 2017; 4: 211–20.
4. Lheureux S, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019; 393: 1240–53.
5. Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: How clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1498–1501.
6. M.J. Rutten, R. van de Vrie, A. Bruining, A.M. Spijkerboer, B.W.Mol, G.G. Kenter, et al., Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models, *Int. J. Gynecol. Cancer* 25 (2015) 407–415.
7. M.J. Rutten, M.M. Leeftang, G.G. Kenter, B.W. Mol, M. Buist, Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2 (2014), CD009786.
8. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519–29.
9. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* Jan 2006;107 (1):77–85.
10. Thrall M, Gray H, et al., Neoadjuvant chemotherapy in the Medicare cohort with advanced ovarian cancer, *Gynecol Oncol.* 2011 December; 123 (3): 461–466.doi:10.1016/j.ygyno.2011.08.030.
11. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in Stage IIIc-IV ovarian cancer. *New Engl J Med* 2010;363:943–53.

12. Ignace V, Leunen K, et al., Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: What is the value of comparing apples with oranges?. *Gynecol Oncol.* 2011; 124 (2012) :1-2. Doi:10.1016/j.ygyno.2011.11.010.
13. Ledermann J. A., Raja F. A., et al., Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi24–vi32, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt333.
14. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *J Am Med Assoc.* 2002;288:334–341.
15. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1212-1220.
16. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218.
17. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302:643–646.
18. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: *Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series, Fascicle 23.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998:1-168.
19. Scully RE, Sobin LH, Serov SF. *Histological Typing of Ovarian Tumours.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1999.
20. Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209: 409–414. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acog.2013.04.019>.
21. Berek JS, Friedlander M, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. In: *Berek and Hacker's gynecologic oncology. 5th ed.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:443-508.

22. Kurman RJ, Shih IM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: Revisited, revised and expanded. *Am J Pathology*. 2016; 186:733–747.
23. Greshenson DM, Sun CC, Bodurka D, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol*. 2009; 114:48-52.
24. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1991;49:50-56.
25. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JNCI* 2002;94:1773-1779.
26. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer-prone families. *Lancet*. 1982;2:795-797.
27. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: Histologic features and prognosis. *Cancer*. 1988;62:2212–2222.
28. Jacobs I, Bast RJ Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*. 1989; 4:1–12. [PubMed: 2651469]
29. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, et al. Towards an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumour markers. *Cancer*. 1995;76:2004–2010.
30. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 81–85.
31. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2003;21 (suppl 10):206-210.
32. Genetic Testing for Heritable Mutations in the BRCA1 and BRCA2 Genes EVIQ Guidelines Cancer Institute NSW November 2013 <https://www.eviq.org.au>

33. American Society of Clinical Oncology. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 1996;14:1730–1736.
34. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006;19;354 (3):261–269.
35. Malkasian GO, Knapp RC, Lavin PT, et al. Preoperative evaluation of serum CA-125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:341-346.
36. van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;77:350-356.
37. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, et al. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: The efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol*. 2003;91:46-50.
38. Nardo LG, Kroon ND, Reginald PW. Persistent unilocular ovarian cysts in a general population of postmenopausal women: is there a place for expectant management? *Obstet Gynecol* 2003; 102:589-593.
39. Gómez-Hidalgo N, Lu K, Coleman R, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-staged epithelial ovarian cancer: time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecol Oncol*. 2015 June; 137 (3): 553–558.doi:10.1016/j.ygyno.2015.03.049.
40. Ebina Y, Watari H, Kaneuchi M, et al. Impact of FDG PET in optimizing patient selection for cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41 (3):446–451.
41. De Rosa V, Mangioni di Stefano ML, Brunetti A, et al. Computed tomography and second-look surgery in ovarian cancer patients: Correlation, actual role and limitations of CT scan. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995;16:123–129.
42. Makhija S, Howden N, Edwards R, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent

ovarian and fallopian tube carcinoma: A retrospective review. *Gynecol Oncol.* 2002;85:53–58.

43. Jung SE, Lee JM, Rha SE, et al. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics.* 2002;22:1305–1325.
44. Everett EN, Heuser CC, Pastore LM, Anderson WA, Rice LA, Irvin WP, et al. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women treated with initial cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:568–76.
45. Chia YN, Marsden DE, Robertson G, et al. Triage of ovarian masses. *Aust NZ Obstet Gynaecol.* 2008;48:322–328.
46. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: Potential benefit on survival. *Gynecol Oncol.* 1995;56:328-337.
47. Plentl AM, Friedman EA. *Lymphatic System of the Female Genitalia.* Philadelphia: WB Saunders, 1971.
48. Markman Federico M, Liu PY, et al. Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006; 103:195–198.
49. Saygili U, Guclu S, Uslu T, et al. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2002; 86:57.
50. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 134:455–61.
51. Togashi K. Ovarian cancer: The clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol.* 2003;13 (suppl 4):S87–S104.

52. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD. Gastrointestinal operations in gynecologic oncology. In: Knapp RE, Berkowitz RS, eds. *Gynecologic Oncology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1993:361–375.
53. Vergote I, Amant F, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *European Journal of Cancer* 2011;47:88-92.
54. Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Darai E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008;110:354-9.
55. Chi, D. An analysis of patients with bulky stage IIIC/IV ovarian, tubal and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during the same period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS versus neoadjuvant chemotherapy; *Gynecologic Oncology Conference: 41st Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists*; San Francisco, CA. 2010; Mar 14-17. p. 2010.
56. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1975;42: 101–104.
57. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to the spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727–33.
58. Angioli R, Innocenza P, Marzio AZ, Ludovico M, Natalina M, Marco C, et al. Diagnostic open laparoscopic in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006; 100:455–461.
59. Tannock I. Cell kinetics and chemotherapy: a critical review. *Cancer Treat Rep* 1979;62:1117-33.
60. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, et al. Identification of prognostic factors in advanced ovarian epithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;82:532–7.
61. Alpa M, Nick, Robert L. Coleman, et al. A Framework for personalized surgical approach to ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 April; 12 (4): 239–245. doi:10.1038/nrclinonc.2015.26.

62. DuBois, Reuss Alexander, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. February 2, 2009, VC 2009 American Cancer Society DOI: 10.1002/cncr.24149, www.interscience.wiley.com
63. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
64. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, et al. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8802–8811.
65. FIGO Committee on gynecologic oncology. Pratt J on behalf of FIGO committee. Staging classification for cancer of ovary, fallopian tube and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124 (1):1-5.
66. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: on what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013; 128: 6–11.
67. Vergote I, Coens C, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1680–87.
68. Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003;197:955–63.
69. Shibata K, Kikkawa F, Miki M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: Survival benefit and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:587–592.
70. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, et al. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: A prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2003;88:9–16.
71. Colombo P.E., Labaki M. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 135 (2014) 223–230. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.002>

72. Rauh-Hain JA, Nitschmann CC, Worley Jr MJ, Bradford LS, Berkowitz RS, Schorge JO, et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013;129:63–8.
73. Dewdney S, Rimel B.J., et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: Survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecologic Oncology* 119 (2010) 18–21 Contents. doi:10.1016/j.ygyno.2010.06.021.
74. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3, 2014.<http://www.nccn.org>
75. Saha A, Varughese M, Gallagher CJ, et al: Primary chemotherapy for inoperable ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer with or without delayed debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer* 22:566-572, 2012.
76. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, et al. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*; 8: CD005343. doi:10.1002/14651858.CD005343.pub3.
77. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2006; 103 (3):1070–6.
78. A.P. Makar, C.G. Trope, P. Tummers, H. Denys, K. Vandecasteele, Advanced ovarian cancer: primary or interval debulking? Five categories of patients in view of the results of randomized trials and tumor biology: primary debulking surgery and interval debulking surgery for advanced ovarian cancer, *Oncologist* 21 (2016) 745–754.
79. I. Vergote, T. van Gorp, F. Amant, K. Leunen, P. Neven, P. Berteloot, Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer* 18 (Suppl. 1) (2008) 11–19.
80. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:642.e1-642.e6.

81. Rutten M.J., van de Vrie R, et al. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 146 (2017) 449–456, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.019>.
82. Fagotti A, Vizzielli G, Constantini B, Lecca A, Gallota V, Gagliardi ML, et al. Learning curve and pit falls of a laparoscopic score to describe peritoneal carcinomatosis in advanced ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90:1126–31.
83. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:1156–61.
84. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, et al, and the participants of the 5th Ovarian Cancer Consensus Conference. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol* 2017; 28: 711–17.
85. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. 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):301-306.
86. Pignata S, Scambia G, Lauria R, et al. A randomized multicenter phase III study comparing weekly versus every 3 weeks carboplatin (C) plus paclitaxel (P) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-7) - European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-ov-10) and Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. (2013);31 (suppl): abstr LBA5501.
87. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3628-3635.
88. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1682-1691.
89. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: A

- phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;17;374 (9698): 1331–1338.
90. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al.; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365 (26):2473-2483.
 91. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365 (26):2484-2496.
 92. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized Phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarial karzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009; 115 (6):1234–44.
 93. Mizuno M, Kajiyama H, Shibata K, et al. Adjuvant chemotherapy for stage 1 ovarian clear cell carcinoma: Is it necessary for stage IA? *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22 (7):1143–1149.
 94. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, et al. Outcomes of women with high-grade and low-grade advanced-stage serous epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 439–47.
 95. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3460–73.
 96. Colombo PE, Fabbro M, Theillet C, Bibeau F, Rouanet P, Ray-Coquard I. Sensitivity and resistance to treatment in the primary management of epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:207–16.
 97. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum chemotherapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*. 1991;9:389–393.
 98. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol*. 2007;14:195–207.

99. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28 (20): 3323–3329.
100. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al.; for AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006;24:4699–4707.
101. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32 (13):1302–1308.
102. Look KY, Bookman MA, Schol J, et al. Phase I feasibility trial of carboplatin, paclitaxel, and gemcitabine in patients with previously untreated epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:93–100.
103. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, et al. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1983;61:189–193.
104. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD008765.
105. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): final analysis of perioperative outcome. *Eur J Cancer* 2016; 59: 22–33.
106. Meyer L.A., Cronin A.M., et al. Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 34:3854–3863. © 2016 by American Society of Clinical Oncology.
107. Kang S, Nam B, et al. Does Neoadjuvant Chemotherapy Increase Optimal Cytoreduction Rate in Advanced Ovarian Cancer? Meta-Analysis of 21 Studies. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:2315–2320. DOI10.1245/s10434-009-0558-6.

108. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103:559–64.
109. Rosen B, Ferguson S, et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 134 (2014) 462–467 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.004>
110. Van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3191-201.
111. Lawton FG, Redman CW, Luesley DM, et al. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989;73:61-5.
112. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249-57.
113. Baekelandt M. The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:163-8.