

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İLERİ EVRE OVER KANSERİ OLAN HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ
ALAN HASTALAR İLE ALMAYANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İlker UŐAR

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2020

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İLERİ EVRE OVER KANSERİ OLAN HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ
ALAN HASTALAR İLE ALMAYANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlker UÇAR

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Tufan ÖGE**

**ESKİŞEHİR
2020**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. İlker Uçar'a ait "İleri Evre Over Kanseri Olan Hastalarda Neoadjuvan Kemoterapi Alan Hastalar ile Almayanların Karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Tufan Öge
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Nadi KESKİN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../..... Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı baŐta tez danıŐmanım Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ahmet BaŐar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Doç. Dr. Melih VELİPAŐAOđLU'na, Dr. Öğr. Gör. V. Yavuz TOKGÖZ'e, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hiç esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Uçar, İ. İleri Evre Over Kanseri Olan Hastalarda Neoadjuvan Kemoterapi Alan Hastalar ile Almayanların Karşılaştırılması. ESOĞÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Amaç: Over kanseri jinekolojik maligniteler içerisinde en sık ölüme sebep olan hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 2018 yılında 22,240 yeni vaka tespit edilmiş olup, 14,070 hasta over kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu hastalığa yönelik etkin bir tarama yöntemi mevcut değildir. Tarama yöntemi olmaması nedeniyle hastaların çoğu ileri evrede tanılabilmektedir. Hastalığın ileri evrede tanı alması ve genellikle ileri yaşta görülüyor olması primer tedavi şekli olan cerrahi sitoredüksiyonu güçleştirmektedir. Bu nedenle neoadjuvan kemoterapi uygulaması bazı hastalarda ilk tercih edilecek tedavi yöntemi olabilmektedir. Çalışmamızda temel olarak ileri evre over kanseri olan hastalarda primer sitoredüktif cerrahi ile neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastaların sonuçları ve sağ kalım oranlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma 1 Ocak 2010 ve 31 Ağustos 2018 tarihleri arasında over kanseri nedeniyle Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bölümü'nde tedavi gören hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya over kanseri nedeniyle primer sitoredüksiyon yapılan ve over kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi uygulandıktan sonra cerrahi tedavi uygulanan ve kesin patolojik tanıları over karsinomu olan hastalar dahil edilmiştir. Belirtilen kriterlere uyan 223 over kanserli hastanın kayıtları, operasyon bilgileri, patoloji sonuçları, klinik takipleri ve laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Primer sitoredüksiyon grubunda 159 hasta, neoadjuvan kemoterapi grubunda ise 64 hasta yer almaktadır. Hasta grupları arasında yaş, tümör belirteçleri ve hastalığın evresi açısından anlamlı farklılık vardır. Primer cerrahi uygulanan grupta intraoperatif komplikasyon oranı %12,5 iken neoadjuvan kemoterapi grubunda %17,2 olarak bulunmuştur (p=0,759). Hastaların postoperatif transfüzyon ihtiyacı ise ilk grupta %28,9, ikinci grupta ise %21,8 olarak saptanmıştır (p=0,641). Birinci grupta hastanede yatış süresi ortalama 5,66 gün iken ikinci grupta 5,92 gün olarak saptanmıştır (p=0,608). Hastaların optimal cerrahi oranları birinci grupta %71,7, ikinci grupta ise %78,1 olarak bulunmuştur (p=0,498). Birinci grupta ortalama yaşam süresi 42,9 ay iken ikinci grupta bu süre 39,1 ay olarak saptanmıştır (p=0,044). **Sonuç:** Primer sitoredüktif cerrahi yapılan hasta grubunda sağ kalım süresi ve hastalısız yaşam süresi neoadjuvan kemoterapi grubuna göre belirgin derecede arttığı tespit edilmiştir. İki grup arasında optimal cerrahi oranları ve komplikasyon oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat grupların homojen yapıda olmaması yorum yapmayı güçleştirmektedir, bu konuda geniş tabanlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, sitoredüktif cerrahi, neoadjuvan kemoterapi

ABSTRACT

Aim: Ovarian cancer is the most common cause of death among gynecological malignancies. According to the United States data, 22,240 new cases were identified in 2018, and 14,070 patients died due to ovarian cancer. There is no effective screening method for this disease. Due to the lack of screening methods, most patients can be diagnosed in advanced stages. The fact that the disease is diagnosed at an advanced stage and usually seen at an advanced age complicates surgical cytoreduction, which is the primary form of treatment. Therefore, neoadjuvant chemotherapy may be the first choice of treatment in some patients. The aim of this study was to compare the results and survival rates of primary cytoreductive surgery and neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. **Material and Method:** In this study, the records of patients treated for ovarian cancer between January 1, 2010 and August 31, 2018 at Gynecological Oncology Department of Gynecology and Obstetrics Department of Eskişehir Osmangazi University were examined retrospectively. Patients who underwent primary cytoreduction due to ovarian cancer and underwent surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy were included in the study. The records, operation information, pathology results, clinical follow-up and laboratory results of 223 ovarian cancer patients were evaluated. **Results:** There were 159 patients in the primary cytoreduction group and 64 patients in the neoadjuvant chemotherapy group. There was a significant difference between patient groups in terms of age, tumor markers and disease stage. The intraoperative complication rate was 12.5% in the primary surgery group and 17.2% in the neoadjuvant chemotherapy group ($p = 0.759$). Postoperative transfusion requirement was 28.9% in the first group and 21.8% in the second group ($p = 0.641$). The mean hospital stay was 5.66 days in the first group and 5.92 days in the second group ($p = 0.608$). Optimal surgical rates were 71.7% in the first group and 78.1% in the second group ($p = 0.498$). The mean survival was 42.9 months in the first group and 39.1 months in the second group ($p = 0.044$). **Conclusion:** Survival and progression free survival in patients with primary cytoreductive surgery were significantly increased compared to neoadjuvant chemotherapy group. There was no significant difference between the two groups in terms of optimal surgical rates and complication rates. However, the lack of homogeneity of the groups makes it difficult to comment, and larger randomized controlled trials are needed.

Key Words: Ovarian cancer, cytoreductive surgery, neoadjuvant chemotherapy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	7
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	8
ŞEKİLLER DİZİNİ	9
TABLolar DİZİNİ	10
1. GİRİŞ	11
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. Epidemiyoloji	12
2.2. Over kanseri risk faktörleri	12
2.3. Over kanseri etyolojisi ve patogenezi	13
2.4. Over kanseri histopatolojik sınıflaması	14
2.5. Over kanserinde klinik ve tarama	17
2.6. Over kanserinde tanı	18
2.7. Over kanserinde histoloji ve patoloji	19
2.8. Over kanserinde prognostik faktörler	20
2.9. Over kanserinde evreleme	22
2.10. Over kanserinde tedavi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
BRCA1	Breast Cancer Type 1
BRCA2	Breast Cancer Type 2
BSO	Bilateral salpingo-ooforektomi
cm	santimetre
CT	Bilgisayarlı tomografi
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
HE4	İnsan epididimal protein
mm	milimetre
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
p	p değeri, probability, olasılık, istatistiksel anlamlılık
PET CT	Positron emisyon tomografisi
pH	Hidrojen gücü
PNL	Polimorfonükleer lökosit
P53	Tümör Protein 53
ROCA	Over kanseri risk algoritması
SKST	Seks Kord-Stromal Tümörler
TVUSG	Trasvajinal ultrasonografi
TAH	Total abdominal histerektomi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Hastaliksız Yaşam Süresi Grafiği	39
2. Hastaliksız Yaşam Süresi Grafiği	39

TABLULAR

	Sayfa
1. Over kanserlerinde risk faktörleri	12
2. Over kanserleri histopatolojik sınıflandırması	13
3. Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması	21
4. FIGO Over Kanseri Evrelemesi	22
5. Hastaların yaşlara göre karşılaştırılması	29
6. Hastaların malignite öykülerine göre karşılaştırılması	30
7. Hastaların bilinen hastalık öykülerine göre karşılaştırılması	31
8. Hastaların tümör belirteçlerine göre karşılaştırılması	32
9. Hastaların tümörün patolojik tipine göre karşılaştırılması	33
10. Hastaların cerrahi evrelerine göre karşılaştırılması	34
11. Hastaların intraoperatif komplikasyon oranlarının karşılaştırılması	35
12. Hastaların postoperatif komplikasyon oranlarının karşılaştırılması	35
13. Hastaların postoperatif transfüzyon ihtiyacına göre karşılaştırılması	36
14. Hastaların hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması	37
15. Hastaların optimal-suboptimal cerrahi açısından karşılaştırılması	38

1. GİRİŞ

Dünya üzerinde yılda 240,000 kadın over kanseri tanısı almaktadır [1]. 2017 yılı Amerika Birleşik Devletleri kanser veri istatistiklerine göre kadınlarda en sık görülen beşinci, jinekolojik kanserler arasında ise ikinci en sık kanserdir [2]. Jinekolojik kanserler arasında ise ölümün en sık sebebidir [3]. Ülkemizde ise Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2014 kanser istatistiklerine göre kadınlar arasında en sık görülen yedinci malignitedir [4].

Over kanserlerinin büyük çoğunluğu epitelyal kökenlidir. Genellikle 40 yaş üzeri kadınlarda görülür, 40 yaş altındaki kadınlarda ise en sık görülen tipi germ hücreli tümörlerdir [5]. Epitelyal tip over kanserleri içerisinde en sık görülen alt grup ise seröz epitelyal over kanserleridir.

Over kanseri ile ilgili bulgular ve semptomlar çeşitlidir ve birçoğu tümörün büyüklüğü ve ürettiği hormonlardan kaynaklanmaktadır. Genellikle klinik olarak karın ve kasık ağrısı, sırt ağrısı, halsizlik gibi hastalığa spesifik olmayan ve birçok durumda görülebilen bulgular vermesi erken evrede tanı koyulmasını güçleştirmektedir. Hastalığa ait standart bir tarama yönteminin olmaması da bir dezavantajdır. Erken evrede tanı alan hastalar popülasyonun sadece %19'unu oluşturmaktadır. Erken evrede tanı alan hastaların beş yıllık sağ kalım oranları %90 civarındayken, ileri evre hastalıkta bu oran %30'a düşmektedir [6].

Over kanseri için altın standart ve kabul gören tedavi yöntemi primer sitoredüksiyon ve platin içeren adjuvan kemoterapidir. Ancak çoğu hastada optimal cerrahi yapılamaz [7]. Hastalığın tanı yaşının ileri olması, hastaların ek hastalıkları nedeniyle cerrahiye bağlı morbidite ve mortalite riskleri, cerrahi işlem ile optimal sitoredüksiyona ulaşımın sağlanması amacıyla seçilmiş hasta gruplarında neoadjuvan kemoterapi tercih edilebilmektedir. Yeterli çalışma olmasa da yapılan çalışmalarda primer cerrahi uygulanan grup ile neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi uygulanan hastalar arasında sağ kalım oranları benzer olarak bulunmuştur [8]. Neoadjuvan kemoterapi verilmesinin morbidite ve mortalite riskini azalttığı ve optimal sitoredüksiyona katkı sağladığını savunan görüşler olsa da halen bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Çalışmamızda temel amaç primer sitoredüksiyon uygulanan hastalar ile neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi uygulanan hastaların sağ kalım süreleri arasında farklılık olup olmadığını tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Over kanseri kadınlar arasında en sık görülen ikinci jinekolojik kanserdir, ancak jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin en sık sebebidir [2]. Dünya genelinde yılda yaklaşık olarak 240,000 yeni over kanseri vakası tespit edilmektedir. Bunların ise yaklaşık olarak 150,000 kadarı aynı yıl içerisinde hastalık nedeniyle yaşamını yitirmektedir [9].

Over kanseri olgularında beş yıllık sağ kalım oranı tıbbi gelişmeler doğrultusunda artmasına rağmen tatmin edici bir gelişme izlenememektedir. Lokalize hastalıkta bu oran % 92 düzeyinde olmasına rağmen ileri evre olgularda % 27 civarına düşmektedir. Tüm evreler göz önünde bulundurulduğunda ortalama beş yıllık sağ kalım oranı % 45 civarındadır [2].

İnvaziv kanser sıklığında ise yaşla birlikte artış görülmektedir. 20 yaş altındaki kadınlarda over kanseri görülme insidansı % 1,4 iken 70 yaş üzerinde bu oran % 47,6 seviyelerine ulaşmaktadır. Over kanseri görülme yaşı ise ortalama 63'tür [10].

2.2 Over Kanseri Risk Faktörleri

Over kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadik olmakla birlikte % 5 ile % 10 kadarının herediter olduğu bilinmektedir. En güçlü risk faktörü ise *aile öyküsü* olarak tanımlanmaktadır. Diğer risk faktörleri arasında ise nulliparite, erken menarş, geç menepoz, beyaz ırk, ileri yaş, meme kanseri öyküsü, etnik köken (Avrupalı Yahudi, İzlanda, Macaristan), Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da yaşamak bulunmaktadır [11].

Kalıtımsal over kanserlerinin % 90'dan fazla kısmının 17. kromozoma lokalize BRCA1 veya 13. kromozoma lokalize BRCA2 genlerindeki mutasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sadece BRCA1 gen mutasyonu olan bir kadında 70 yaşına kadar over kanseri gelişme riski % 63 civarında hesaplanmaktadır [12]. Bu nedenle kişisel risk faktörlerini taşıyan hastalarda genetik değerlendirme yapılması önerilmektedir [13].

Önemli risk faktörlerinden biri de nulliparitedir. Çocuğu olmayan kadınlarda over kanseri riskinin yaklaşık olarak iki kat arttığı belirtilmektedir [14]. Gebeliğin over kanseri üzerine olan koruyucu etkisinin nasıl gerçekleştiği ile ilgili net veriler olmamakla birlikte en fazla öne çıkan teori gebeliğin ovulasyonu engelleyerek over yüzeyinde neoplaziye yol

açabilecek alanların gelişmesini önlemesi şeklindedir. Erken menarş ve geç menepoz da benzer şekilde over kanseri riskini arttıran faktörler olarak kabul edilmektedir. Bunların aksine emzirme ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı over kanseri riskini azaltmaktadır [15, 16].

Bunlara ek olarak tüp ligasyonu ve histerektominin her birinin over kanseri riskini azalttığını savunan görüşler mevcuttur. Bu etkinin mekanizması ise alt genital sistemden overlere ulaşan iritanları engellemesi ile açıklanmaktadır [17].

Tablo 1. Over kanserlerinde risk faktörleri

Over Kanseri Risk Faktörleri	
Yaş	Nulliparite
Aile hikayesi	Geç menopoz
BRCA1 mutasyonu	Erken menarş
BRCA2 mutasyonu	Artmış CA-125 seviyesi
Lynch II/HNPCC	Sigara kullanımı
Infertilite	Asbestoz ve Talk

2.3 Over Kanseri Etyolojisi ve Patogenezi

Over kanseri gelişimi üzerine başlıca üç farklı teori öne sürülmüştür. Bunlar *sürekli ovulasyon teorisi*, *pelvik kontaminasyon teorisi*, *gonadotropin teorisi*dir. İçlerinde en kabul gören teori sürekli ovulasyon teorisi.

Sürekli ovulasyon teorisine göre ovulasyon sırasında over yüzey epitelinin etkilenmesi over kanserine yol açmaktadır. Her ovulasyon döneminde overin maruz kaldığı değişikliklerin over kanseri oluşumu için zemin hazırlayan mutasyonlar ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Yani ovulatuar siklus sayısının artması over kanseri için risk faktörüdür. Bu teoriyi destekleyen faktörler içerisinde nulliparite, erken menarş, geç menepoz ile over kanseri riskinde meydana gelen artış, gebelik, laktasyon ve oral kontraseptif kullanımı ile over kanseri riskinin azalması bulunmaktadır [18].

Bir diğ er teori olan pelvik kontaminasyon teorisinde ise çevresel faktörlerin asendan yolla overlere ulaşarak over kanseri etyolojisinde rol oynadığı ö ne sürülmektedir. Çevresel faktörlerden ise asbest ve talk ö ne çıkan iki nedendir. Yapılan çalışmalarda asbest maruziyeti olan kadınlarda ve genital bölgesine düzenli talk uygulayan kadınlarda artmış risk gösterilmiştir [19, 20]. Tubal ligasyon ve histerektomi ile riskin azalıyor olması bu teoriyi destekler niteliktedir.

Gonadotropin teorisi ise anovulatuvar siklusları olan infertil hastalardaki over kanseri riskini açıklamaktadır. Bu teoriye göre yüksek gonadotropin düzeylerinde over stroması uyarılır ve over yüzey epiteli üzerine etki eden steroidler salgılanır. Over yüzey epitelinin uyarılması ile proliferasyon ve malign dönüşüm izlenebilir.

2.4 Over Kanseri Histopatolojik Sınıflaması

Overin malign tümörlerini başlıca iki başlık altında toplamak mümkündür; epitelyal over kanserleri ve nonepitelyal over kanserleri. En sık görülen % 90'a yakın oranla epitelyal over tümörleridir.

Tablo 2. Over kanserleri histopatolojik sınıflandırması

Epitelyal Over Kanserleri	Nonepitelyal Over Kanserleri		
Seröz	Germ Hücreli	Seks Kord Stromal	Metastatik
Müsinöz	Disgerminom	Granüloza	
Endometrioid	Teratom	Sertoli-Leyding	
Clear-Cell	Endodermal Sinüs	Jinandroblastom	
Brenner	Embriyonal Karsinom	Sınıflandırılmayan	
Miks	Poliembriyom		
Undiferansiye	Koriyokarsinom		

2.4.1 Epitelyal Over Kanserleri

Over kanserlerinin yaklaşık olarak % 90'lık kısmını oluşturur [21]. Over yüzey epitelinin onkojenik ajanlara maruz kalması veya genetik yatkınlık sonucu meydana geldiği düşünülmektedir [22]. Büyük çoğunluğu kötü prognozlu histolojik tiptedir. Epitelyal tümörler içerisinde büyük çoğunluğu ise seröz tip oluşturmaktadır. Müsinöz tip yaklaşık olarak % 5-10, endometrioid tip % 15-20, berrak hücreli tümörler % 5-10, brenner ve undiferansiye tümörler ise % 5'den az oranda görülmektedir.

2.4.1.1 Seröz Over Tümörleri

Tüm epitelyal over kanserlerinin yarısı seröz tipten oluşmaktadır. Son yıllarda ortaya atılan teorilerde seröz tümörlerin fallop tüpü orjinli geliştiği savunulmaktadır. Yapılan çalışmalarda opere edilen hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde fallop tüplerindeki displazi ve hiperplazinin yüksek dereceli over kanseri ile benzer özellikler gösterdiği tesbit edilmiştir. Tubal neoplastik hücrelerin over yüzeyine dökülmesi ile malign potansiyelin oluştuğu savunulmaktadır [23].

Son gelişmeler ışığında bile ne tubal epitelin karsinogeneze yatkınlığı ne de overde gelişen karsinogenezin tubal kaynaklı olduğu net olarak kanıtlanamamıştır.

2.4.1.2 Endometrioid Over Tümörleri

Epitelyal over kanserleri içerisinde ikinci en sık görülen histolojik tiptir. Etiyolojide endometriotik odaklarının rol oynadığı ileri sürülmektedir. Endometrioid tümörler uterus epitelinin özelliklerini gösteren adenomatöz yapı ile karakterizedir. Bu nedenle endometrioid tümörler genellikle uterusu benzer lezyonlar ile birlikte gözlenmektedir. (Olguların yaklaşık olarak % 15-20'si) Bu durum genelde eş zamanlı tümör olarak kabul edilmesine rağmen, metastazı dışlamak kolay değildir [24].

2.4.1.3 Müsinöz Over Tümörleri

Bu tümörler mukus salgılayan epitel ile örtülü kistik tümörlerdir. Abdominal kaviteyi dolduran dev yapıda olma eğilimindedirler. Epitelyal over kanserleri içerisinde yaklaşık olarak

%5 ile % 10 sıklıkla görülür. Ancak gastrointestinal sistem kaynaklı primerlerin saptanamaması nedeniyle sıklığı genellikle olduğundan fazla hesaplanmaktadır. Overin müsinöz tümörleri histolojik olarak barsak kaynaklı müsinöz tümörlere çok benzediği için histolojik ayırım yapmak mümkün olmayabilir. Prognoz olarak ise kemoterapi direnci nedeniyle seröz tümörlerden daha kötü prognozludurlar [25].

2.4.1.4 Berrak Hücreli Over Tümörleri

Epitelyal over kanserleri içerisinde % 5 ile % 10 sıklıkla görülürler. Mikroskopik olarak stoplazması belirgin, hiperkromatik nükleusa sahip hücreler ile karakterizedir, bunlara kabarcıvi görünümü adı verilmektedir. Sıklıkla pelvik endometriotik odaklar ile birlikte gözlemlenir. Çoğunluğu overe sınırlanmıştır ancak ileri evrede tanı alan hastalarda prognozu kemoterapi direnci nedeniyle seröz over kanserlerine göre daha kötüdür [26].

2.4.1.5 Brenner Tümörleri

Overin oldukça nadir görülen tümörleridir. Histolojik olarak üriner sistem kaynaklı kanserlere benzerler. Genellikle cerrahi eksizyon tedavi için yeterlidir. Diğer tip epitelyal over kanserlerinden daha iyi prognoza sahiptir.

2.4.2 Nonepitelyal Over Kanserleri

Tüm over kanserleri içerisinde yaklaşık olarak % 5-% 10 kadarını oluşturan tümörlerdir. Overin epitelooid tümörlerinden ayıran farklı özellikleri vardır.

2.4.2.1 Germ Hücreli Over Tümörleri

Tüm over tümörlerinin üçte birini oluşturan gruptur. En sık görülen alt grubu benign karakterde olan matür kistik teratomdur. Malign tipleri ise malign over tümörleri içerisinde % 5'den az görülmektedir [22]. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre sıklığı her 100,000 kadında 0,4'tür [27]. Epitelyal over kanserlerine göre 15 kat daha az görülürler. Malign özellik gösteren tipleri başlıca disgerminom, yolk sak tümörü, teratom ve daha nadir görülen grupları içermektedir.

Epitelyal tümörler ile karşılaştırıldığında daha erken yaşlarda görülüyor olması önemli özellikleridir. Ortalama olarak yirmili yaşlarda sıklığı en yüksektir. Yaşamın ilk iki dekadında

görülen over tümörlerinin yaklaşık olarak % 70'i germ hücre kökenlidir. Üçüncü dekatta da görülebilmelerine rağmen oldukça nadirdirler.

Genellikle hızlı büyüyen karakterdedirler ve kapsüler distansiyon, hemoraji, nekroza bağlı pelvik ağrı ile karakterizedirler. Büyük çoğunluğu tanı esnasında erken evrededir. İleri evre hastalıklarda bile prognoz artmış kemoterapi duyarlılığı nedeniyle oldukça iyidir.

2.4.2.2 Seks Kord-Stromal Tümörler

Nonepitelyal tümörler içerisinde ikinci sıklıkla görülen malign tümörlerdir. Sıklığı germ hücreli tümörlerin yarısı kadardır (her 100,000 kadında 0,2) [27].

Seks kord-stromal tümörler over matriksinden köken alan malignitelere dir. Köken aldığı matriks içerisindeki hücreler gibi hormon üretme potansiyeline sahip tümörlerdir. Klinik bulguları da hormon üretimine bağlı olarak östrojen ve androjen fazlalığı ile ortaya çıkan bulgulardır.

Bu gruptaki tümörler epitelyal over tümörleri ve malign germ hücreli tümörlerin aksine belli yaş grubunda görülme eğiliminde olmayıp her yaşta kadınlar da rastlanabilmektedir [28]. Bu tümörlerin gelişiminde ailesel yatkınlık ve kalıtsallık tesbit edilmemiştir. Etyoloji ve risk faktörleri tanımlanamamıştır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda FOXL gen mutasyonu tüm granüloza hücreli tümörlerde gösterilmiştir ve bu tipe özgü olduğu düşünülmektedir [29, 30].

2.5 Over Kanseriinde Klinik ve Tarama

Over kanseri için günümüzde hala bir tarama programı bulunmamaktadır. Bunun en önemli sebebi hastalığın ileri evrelere kadar semptom vermemesi ve ortaya çıkan semptomların hastalığa spesifik olmaması en önemli iki nedendir. Bu nedenle hastalar genellikle ileri evre hastalığı var iken tanı almaktadır. Yapılan çalışmalarda rutin serum belirteçleri, sonografi ve pelvik muayene tarama amaçlı kullanılmaya çalışılsa da bunların mortaliteyi azaltıcı etkisi olmadığı tesbit edilmiştir [31]. Bu nedenle çalışmalar genel opölasyondan öte yüksek riske sahip kadınların taranmasına yönlendirilmiştir. Bu grup içerisinde ise ailesel meme kanseri ve over kanseri öyküsü olanlar ile BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlar yer almaktadır. Yüksek riskli grup içerisinde yer alan

kadınlarda rutin pelvik muayene, sonografi ve serum CA 125 düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Risk içermeyen popülasyonda yapılan CA 125 taramalarının düşük belirleyicilik değerlerine sahip olduğu belirtilmektedir (Yaklaşık olarak % 1) [32].

CA 125 tek başına over kanserini taramak için etkin bir yöntem olmamakla birlikte son yıllarda gündeme gelen over kanseri risk algoritmasında (ROCA) seri ölçümlerinin riski tesbit etmede daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [33].

Hepsi göz önüne alındığında asemptomatik kadınlarda tarama için etkin olduğu kanıtlanan tek yöntem yıllık pelvik muayenedir ve erken evre hastalık tanısında etkili değildir.

Hastalık için pelvik bölgede tümöral yayılıma bağlı olarak pelvik ağrı, basıya bağlı olarak idrara sıkışma hissi ve kabızlık, şişkinlik, distansiyon, abdominal çapta artma, tümöre bağlı rüptür, hemoraji, torsiyon ile oluşan akut pelvik semptomlar başlıca klinik bulgulardır [34]. Hastaların bazılarında bulantı, kusma ve barsak obstrüksiyona kadar ilerleyen bulgular görülebilir.

2.6 Over Kanseri Tanı

Over kanserinin semptomlarının nonspesifik olması hastaların tanı anındaki evrelerinin ileri olmasına ve geç tanı almalarına neden olmaktadır. Bir çok hasta over kanseri semptomları olarak ortaya çıkan bu bulguları menepoz, beslenme alışkanlığı, stres, yaşam tarzı değişikliği gibi faktörlere bağladığı için hastaneye başvuruda gecikmektedir.

Tanı için dikkatli ve tam yapılmış vajinal muayene oldukça önemlidir. Vajinal muayene esnasında palpe edilen bir kitle tanı ve tedavi için gerekli diğer basamaklara yönlendirmesi açısından önem arz etmektedir.

Hastalara yapılan batın muayenesi olası asit ve omental tutulumu saptama açısından önemlidir. Kitle ile birlikte asit saptanması hastanın over kanseri açısından dikkatle incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

Tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlerin laboratuvar testlerine eklenmesi önemlidir. Tümöral dokudan salgılanan hormonlar ve sitokinlere bağlı laboratuvar testlerinde bozulma görülebilmektedir. Tümör markerları testlere eklenmesi gereken diğer parametrelerdendir. CA 125 epitelyal over tümörlerinin tanısında önemli bir marker olmamasına rağmen

takibinde oldukça değerlidir, ancak bir çok benign durumda yükselebildiği unutulmamalıdır.

Over kanserini erken tanımlamak için kullanılacak bir serum belirteci hala bulunabilmiş değil. Fakat erken tanı için CA 125 ile diğer serum belirteçlerini kombine olarak kullanmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir, ve over kanserini erken evrede tesbit ettiğini beldiren çalışmalar mevcuttur [35, 36].

Over kanseri tanısında son dönemlerde çalışmalar yürütülen diğer bir belirteç ise insan epididimal proteindir (HE4), fakat henüz klinik kullanıma girmemiştir [37].

Kitlelerin değerlendirilmesi için transvajinal ultrasonografi (TVUSG), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (CT), pozitron emisyon tomografisi (PET CT) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde TVUSG pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde en kullanışlı yöntemdir. Uygulama kolaylığı, vajinal muayene ile eş zamanlı yapılabilmesi, diğer tetkikler göre maliyetinin az olması önemli avantajlarındandır. BT hastalığın yayılımını görmek açısından TVUSG'ye göre üstündür ancak 1 cm'den küçük tümöral dokuların tanısında yetersizdir. MR rutin olarak tercih edilmesi önerilen bir yöntem olmamasına rağmen yüksek çözünürlüğü sayesinde ultrasonografiye yardımcı tetkik olarak istenebilmektedir. PET CT ise primer hastalık tanısında olmasa da nüks hastalığı saptamada BT ve ultrasonografiye göre daha üstün bir görüntüleme yöntemidir.

2.7 Over Kanserinde Histoloji ve Patoloji

Over kanseri köken aldığı dokuya göre epitelyal, germ hücreli, seks kord-stromal ve meastatik olmak üzere dört ana grupta değerlendirilmektedir. Büyük çoğunluğu epitelyal tip kanserler oluşturmaktadır [21]. Epitelyal over kanserleri arasında ise en sık görüleni seröz tiptir.

Over kanseri hematogen, lenfatik ve peritoneal kaviteye hücrelerin dökülmesi şeklinde üç farklı yol ile yayılabilmektedir. En sık yayılım direkt olarak peritoneal bölgeye hücrelerin dökülmesi ile olmaktadır. Hücreler periton sıvısı ile hareket etmekte ve bu nedenle metastazlar en sık douglasta, karaciğer kapsülünde, diyafragmada, parakolik bölgede, omentumda, ve ince barsak mezenterinde görülmektedir.

Lenfatik yayılım ise hastalığın daha çok ilerleyen evrelerinde pelvik ve paraaortik

bölgede görülmektedir. Diğer bölgelere lenfatik metastaz nadir görülmektedir [38].

Hematojen yayılım ise daha nadirdir ve yaklaşık olarak % 3 vakada görülür. Hematojen yolla yayılım beklenen organlar özellikle akciğer ve karaciğer parankimidir.

2.8 Over Kanserinde Prognostik Faktörler

Over kanserinde prognozu etkileyen faktörler arasından ilk olarak tümörün histopatolojik özelliklerini değerlendirmek önemlidir. Hücrelerin farklılaşma derecesi yani histolojik grade prognoz açısından önemlidir. İyi diferansiye olgularda prognoz daha iyi iken diferansiyasyon derecesi azaldıkça prognoz kötüleşmektedir [39, 40].

Histolojik tipe bakıldığında ise erken evre over kanserlerinde (Evre 1 - 2) histolojik tipin prognozu etkilemediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İleri evre kanserlerde ise müsinöz ve berrak hücreli kanserlerin diğer histolojik alt tiplere göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [41].

Over kanserlerinde prognozu etkileyen en önemli kriter ise evredir. Evre arttıkça sağ kalım oranları ters orantılı olarak düşmektedir. FIGO evrelerine göre evre 1 hastalıkta beş yıllık sağ kalım oranları % 93 civarında iken evre 4 hastalıkta bu oran % 25'lere kadar düşmektedir [42, 43].

Hastaya ait faktörler de prognozu etkilemektedir. Genç ve komorbid hastalığı olmayanlarda prognoz daha iyi seyretmektedir. Bu hastalarda gerek histolojik olarak daha iyi diferansiye tümöre sahip olmalarından ötürü gerekse kemoterapiye bağlı komplikasyonları daha iyi tölere etmelerinden dolayı sağ kalım oranları daha iyidir.

Prognostik faktörler arasında yapılan cerrahi sonrasında kalan tümör boyutu da yer almaktadır. Over kanseri hücresel boyutta yayılım gösteren bir paterne sahip olmasından ötürü tam rezeke edilmesi mümkün olmamaktadır fakat mümkün olan ölçüde tümör yükünün azaltılması prognozu etkilemekte ve verilen kemoterapinin yararını arttırmaktadır. Cerrahi sonrasında 1 cm'den büyük odak kalmamasına optimal, 1 cm'den büyük odak bulunmasına ise suboptimal sitoredüksiyon tanımlaması kullanılmaktadır. Fakat yapılan çalışmalarda optimal ve suboptimal sitoredüksiyon arasında sağ kalım açısından belirgin fark olmadığı görülmektedir [44]. Bu nedenle optimal sitoredüksiyon kavramının daha katı bir

tanım alması gerekmektedir [45, 46]. Bu görüşü destekleyen ilk randomize kontrollü çalışmalardan biri olan Vergote ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışma gösterilebilir. Bu çalışmada en önemli prognostik faktörün cerrahi sonrası rezidü tümör boyutu olduğu vurgulanmıştır. Çalışmaya göre primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastaların sağ kalım oranları; rezidü tümör kalmayan hastalarda 45 ay, 1 ile 10 mm arasında rezidü tümör kalanlarda 32 ay, 10 mm ve üzeri rezidü tümör kalanlarda ise 26 ay olarak tesbit edilmiştir. Bu rakamlar neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda da benzer şekilde azalış göstermektedir; 38, 27 ve 25 ay [47]. Benzer şekilde 2019 yılında Bois ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada rezidü tümör bulunmayan hastaların üç yıllık sağ kalım oranları % 72,4 iken 1 cm altında rezidü tümör bulunan hastalarda bu oran % 65,8'e, 1 cm üzerinde rezidü tümör bulunan hastalarda ise % 45,2'ye düşmektedir [48].

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması

A) Epitelyal Over Tümörleri
<ol style="list-style-type: none"> 1. Seröz Adenokarsinom 2. Müsinöz Adenokarsinom 3. Endometrioid Adenokarsinom 4. Berrak Hücreli Karsinom 5. Malign Brenner Tümörü 6. Mikst Karsinom 7. Undiferansiye Karsinom
B) Germ Hücreli Over Tümörleri
<ol style="list-style-type: none"> 1. Disgerminom 2. Yolk Sac (Endodermal Sinüs) Tümörü 3. Teratom 4. Poliembriyoma 5. Monodermal Teratomlar 6. Embriyonal Karsinom 7. Overyan Koryokarsinom 8. Mikst Germ Hücreli Tümörler
C) Seks Kord Stromal Tümörler
<ol style="list-style-type: none"> 1. Granülosa - Stromal Hücreli Tümör <ul style="list-style-type: none"> • Granülosa Hücreli Tümör • Tekoma • Fibroma 2. Sertoli – Leyding Hücreli Tümör
D) Metastatik Tümörler

2.9 Over Kanserinde Evreleme

Over kanserinde sağ kalım üzerine en önemli etken hastalığın evresidir. Hastaya verilecek tedavinin planlanması açısından cerrahi olarak yapılacak evreleme önemlidir. Evreleme cerrahisi total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, omentektomi ve şüpheli lezyonlardan biyopsileri içermelidir.

Evreleme 2014'de yayınlanan FIGO evreleme sistemine göre yapılmaktadır [49].

Tablo 4. FIGO Over Kanseri Evrelemesi

Evre 1: Tümör over dokusunda sınırlı	
1A	Tümör tek overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkama sıvısı negatif
1B	Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkama sıvısı negatif
1C	Tümör tek veya iki overde sınırlı
1C1	Cerrahi sırasında kapsül rüptüre oldu ise
1C2	Cerrahi öncesinde kapsül rüptüre veya over yüzeyinde tümör var ise
1C3	Asit veya yıkama sıvısında malign hücre var ise
Evre 2: Pelvik yayılım	
2A	Uterus ve/veya tubalara yayılım
2B	Diğer pelvik dokulara yayılım
Evre 3: Pelvis dışı yayılım	
3A	Pelvis dışı mikroskobik yayılım veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3A1	Sadece retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3A1(i)	Metastaz 10 mm veya daha küçük boyutta
3A1(ii)	Metastaz 10 mm'den büyük
3A2	Mikroskobik pelvis dışı yayılım, retroperitoneal lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın
3B	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım 2 cm'den küçük boyutta. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
3C	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım 2 cm'den büyük boyutta. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
Evre 4: Uzak metastaz	
4A	Pozitif plevral efüzyon
4B	Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı, abdomen dışı organlara metastaz

2.10 Over Kanserinde Tedavi

Over kanserinde temel tedavi primer sitoredüksiyon ve platin bazlı kemoterapötik ajanlardır. Sitoredüksiyonun hasta sağ kalımı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Primer sitoredüksiyon ile amaçlanan ise optimal cerrahi uygulamak yani 1 cm'den büyük tümör dokusu bırakmamaktır.

Optimal sitoredüksiyon ile hedeflenen ise kemoterapinin etkinliğini arttırmaktır. Optimal cerrahi sonrasında hastanın tümör yükü azalacak, tümör dokusuna bağlı asit ve bası etkisi ortadan kalkacak, mutasyon oranı azalmasına bağlı kemoteropatik direnç oranları azalacaktır. Böylelikle hastaya uygulanacak kemoterapi dozu azalacak dolaylı olarak kemoterapi yan etkilerine bağlı görülen sorunlar da azalacaktır [50, 51].

Optimal sitoredüksiyonun uygulanabilirliği, işlemin yapan cerrahın tecrübesine ve işlemin yapıldığı merkezin olanaklarına bağlıdır. Yapılan çalışmalarda optimal sitoredüksiyona ulaşma oranları % 42 ile % 87 arasında değişmektedir [52, 53]. Aynı merkezde yapılan optimal sitoredüktif cerrahinin zaman ve tecrübe ile başarı oranlarının arttığı gösterilmiştir.

2.10.1 Erken Evre Over Kanserinde Tedavi

Klinik olarak, overde sınırlı bir malignitesi olan yani Evre 1A veya Evre 1B, grade 1 ya da 2 hastalarda cerrahi rezeksiyon ve evreleme yapılması, ameliyat sonrasında kemoterapi verilmesi yeterli olacaktır.

Cerrahi olarak ise bu hastalarda total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingo-ooferektomi (BSO), bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, infrakolik omentektomi, intraperitoneal yıkama sitolojisi ve peritoneal biyopsiler alınması yeterlidir. Batın insizyonu metastazları atlamamak için üst karın eksplorasyonunu da sağlayabilecek şekilde yapılmalıdır. Operasyon eğer var ise serbest batın sıvısını örnekleyerek yok ise periton yıkama sıvısını örnekleyerek başlar ve tüm periton yüzeyinin incelenmesi ve palpe edilmesi ile devam eder. Daha sonra ise infrakolik omentektomi, basit histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi, şüpheli bölgelerden biyopsi alınması, bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu ile tamamlanır. Bu işlemlerin tamamı laparoskopik cerrahi ile de tamamlanabilir [54]. Özellikle evrelenmemiş hastaların evrelemesinin yapılmasında

değerlidir. Avantajları arasında daha kısa hastanede kalış süresi ve daha hızlı iyileşme süresi gösterilmektedir. Fakat deneyim gerektiren bir teknik olması, batın eksplorasyonunun sınırlı olması, çıkarılan lenf nodu sayısının azlığı gibi dezavantajları bulunmaktadır [55].

Erken evre over kanseri olan hastaların yaklaşık olarak % 10 kadarı kırk yaşın altındadır. Bu hastaların bir kısmında fertilitate isteğinin devam etmesinden ötürü fertilitate koruyucu cerrahi seçeneği gündeme gelmektedir. Fertilitate koruyucu cerrahi hastalık yalnızca bir overde sınırlı olduğunda, seçilmiş hasta grubunda uygulanabilir bir yöntemdir. Bu grup hastalarda fertilitate yeteneklerinin korunduğu ve terme ulaşan gebelikler gösterilmiştir [56].

Cerrahi sonrasında hastalara hastalığın evresine göre kemoterapi verilmesi gerekmektedir. Kemoteröpatik ajan olarak karboplatin ve paklitaksel tercih edilmelidir. Genel olarak, evre 1A veya 1B, grade 3 ve evre 1C ve tüm evre 2 tümörü olan hastalara üç ile altı doz arasında kemoterapi verilmelidir. Üç doz kemoterapinin daha az toksisite oranları ile birlikteliği gösterilse de rekürrens oranları açısından altı doz verilenlere göre daha kötü klinik gidişe sahiptir. Yani altı doz kemoterapi alan gruplarda rekürrens riski daha azdır.

Her ne kadar erken evre hastalıktan da bahsedilse cerrahi ve kemoterapi sonrasında hastaların yaklaşık olarak % 20'sinde hastalık beş yıl içinde nüks etmektedir.

2.10.2 İleri Evre Over Kanserinde Tedavi

Over kanseri olan olguların büyük çoğunluğu ileri evre hastalığa sahipken tanı almaktadır yani evre 3 veya evre 4 hastalık daha sık görülmektedir. İleri evre hastalık da olsa optimal tedavi primer sitoredüktif cerrahi ve sonrasında platin bazlı kemoteröpatik ilaç uygulamasıdır. Fakat bütün hastalar bu protokole uygun tedavi edilememektedir. Hastaların klinik durumu, tümör boyutu, tümörün çıkarılabilir olmaması başlıca sebepler arasındadır. Bu grup hastalara cerrahi öncesi kemoteröpatik ilaç uygulanmakta yani neoadjuvan kemoterapi verilmektedir.

Primer sitoredüktif cerrahide amaç mümkün oldukça tümör yükünü azaltmak ve cerrahi sonrasında verilecek olan kemoterapinin etkinliğini arttırmaktır. Optimal ve suboptimal olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. İki grubun ayrımında cerrahi sonrasında kalan tümör dokusunun boyutu kullanılmaktadır. Optimal sitoredüksiyon rezidü tümör

kalmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda optimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda sağ kalım oranlarının belirgin derecede arttığı gösterilmiştir [44, 48, 57]. Yapılan bazı çalışmalarda ise optimal ve suboptimal sitoredüktif cerrahi yapılan hastalar karşılaştırılmış olup sağ kalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır, fakat aynı çalışmada 0,1 cm'nin altında rezidü tümörü olan hastaların sağ kalım oranlarının belirgin ölçüde iyi olduğu vurgulanmıştır [44, 45].

Primer sitoredüktif cerrahi sonrasında hastalara platin bazlı kemoteropatik ilaçlar uygulanır. Platin içeren ilaçlarla birlikte genellikle paklitaksel kombine edilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda karboplatin ve paklitaksel kombinasyon tedavisinin diğer ajanlara ve sadece karboplatin tedavisine göre üstün olduğu yönündedir [58].

Bir grup hasta ise genel durumları cerrahiye uygun olmaması veya cerrahiye bağlı morbidite ve mortalite riskinin fazla olması nedeniyle neoadjuvan kemoterapi almaya adaydır [59]. Neoadjuvan kemoterapide amaç cerrahiye bağlı riskleri azaltmak ve optimal sitoredüksiyona ulaşma şansını artırmaktır. Bu görüş 2010 yılında Vergote ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize kontrollü çalışma sonrasında popülerite kazanmıştır. Bu çalışma 670 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmadır. Hastalar primer sitoredüktif cerrahi sonrası platin bazlı kemoterapi ve neoadjuvan kemoterapi sonrasında sitoredüktif cerrahi yapılan iki gruba ayrılmış ve sağ kalım oranlarını ve hastalıksız yaşam sürelerini karşılaştırılmak amaçlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında sağ kalım oranları primer cerrahi grubunda 29 ay, neoadjuvan kemoterapi grubunda 30 ay; hastalıksız yaşam süresi ise her iki grup için de 12 ay olarak tespit edilmiştir. Vergote ve arkadaşları bu sonuçlar ile neoadjuvan kemoterapi seçeneğinin primer sitoredüktif cerrahiden daha kötü sonuçları olmadığını vurgulamıştır [47]. Fakat bu çalışma yayınlandıktan kısa süre sonra Chi ve arkadaşları bu sonuçları eleştirerek primer cerrahinin önemini vurgulamıştır. Bu konuda ki temel iddiaları ise Vergote ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastaların sadece % 41,6'sında 1 cm altında rezidü tümör tespit edilmiş olması, yani cerrahi uygulamanın yetersiz olduğudur [60]. Tüm bu belirsizlikler ve tartışmalar devam ederken, eldeki verilerin yetersizliği ve net olmaması da üzerine eklenince durum klinikleri kendi yaklaşımlarını uygulamaya itmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Ocak 2010 tarihinden Ağustos 2019'a kadar geçen süre içerisinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda jinekolojik onkoloji konseyinde ileri evre over kanseri tanısı koyulan ve ameliyat edilen veya biyopsi ile doku tanısı koyulan 223 vaka dahil edildi ve araştırma için Üniversite Etik Kurulu'ndan 22.10.2018 tarih ve 25403353-050.99-E.110590 karar sayısı ile izin alındı.

Hastalara ait bilgiler, hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden edinilip, retrospektif olarak değerlendirildi. Bu incelemede hasta yaşı, gravidası, paritesi, yaşayan sayısı, kronik hastalık öyküsü, malignite öyküsü, serum CA-125, CEA, CA-19-9, AFP değerleri, klinik evre, tümörün histopatolojik tipi ve sınıfı, intaoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, kan ürün transfüzyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi, hastalısız yaşam süresi ve toplam yaşam süresi kayıt edildi. Hastaların tümüne tedavi metodu seçilmeden önce detaylı pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi, gerekli laboratuvar testleri uygulanmıştır. Hastalara iki farklı tedavi protokolü uygulanmıştır, bir gruba neoadjuvan kemoterapi, diğer gruba ise primer sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Hastalara uygulanacak tedavi protokolü jinekolojik onkoloji ekibi tarafından kararlaştırılmış olup; genellikle yaşlı, performans skoru kötü, metastazlar (süperior mezenterik arter veya porta hepatis çevresinde tümör, intrahepatik metastaz, ekstraabdominal metastazlar(çıkarılabilir inguinal lenf nodları hariç), kısa barsak sendromuna neden olabilecek boyutta barsak tutulumu, ince barsak mezenterinin diffüz tutulumu, ekstra abdominal metastazlar) nedenli optimal sitoredüktif cerrahi yapılması güç ve morbid olan hastalar neoadjuvan kemoterapi uygulamasına yönlendirilmiştir [59]. Neoadjuvan kemoterapi protokolü uygulanan hastalar üç doz kemoterapi sonrasında tekrar değerlendirildi; optimal sitoredüktif cerrahi yapılabilecek hastalar cerrahiye yönlendirildi diğerlerine ise altıncı doz kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi uygulandı. Hastalar her doz kemoterapi öncesinde detaylı muayene edildi, transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi ve laboratuvar değerleri tekrar gözden geçirildi. Cerrahi tedavi sonrasında çıkarılan materyaller değerlendirilmek üzere üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı'na usulüne uygun biçimde gönderildi. Patoloji raporlarından elde edilen veriler de diğer veriler ile birleştirilerek SPSS 21.0 kullanılarak

bilgisayara kayıt edildi.

Sürekli veriler ortalama \pm Standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare ve Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Toplam yaşam süresi ve hastalısız yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında Yaşam (Survival) analizi kullanılmıştır. Log-Rank çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010 - Ağustos 2019 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda ileri evre over kanseri tanısı koyulan ve ameliyat edilen 223 hasta dahil edildi. Çalışma grubu içerisinde 64 tanesine üç doz neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedavi sonrasında üç doz daha kemoterapi, 159 tanesine ise primer sitoredüktif cerrahi uygulandı.

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 27 ile 76 arasında olup, ortalama yaş 52,6 yıldır. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda ortalama yaş 54,5 yıl, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda ortalama yaş 50,6 yıl olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. (p değeri: 0,013)

Tablo 5. Hastaların yaşlara göre karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	Standart Deviasyon	P değeri
Yaş	Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	54,5	8,24	0,013
	Primer Sitoredüktif Cerrahi (n=159)	50,6	8,86	

Çalışmaya katılan hastaların malignite öykülerine bakıldığında neoadjuvan kemoterapi uygulanan grupta 2 hastada, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta 4 hastada malignite öyküsü bulunmakta olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p değeri: 0,347)

Tablo 6. Hastaların malignite öykülerine göre karşılaştırılması

		Grup		P değeri
		Neoadjuvan Kemoterapi	Primer Sitoredüktif Cerrahi	
Malignite Öyküsü	Var	2 (3,1 %)	4 (2,5 %)	0,347
	Yok	62 (96,9 %)	155 (97,5 %)	

Çalışma grubuna katılan hastaların komorbid hastalıklarına bakıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan grupta 30 hastanın, primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta ise 29 hastanın komorbid bir hastalığı olduğu saptandı.

Tablo 7. Hastaların bilinen hastalık öykülerine göre karşılaştırılması

		Grup		P değeri
		Neoadjuvan Kemoterapi	Primer Sitoredüktif Cerrahi	0,801
Bilinen Hastalık Öyküsü	Var	30 (46,9 %)	79 (49,6 %)	
	Yok	34 (53,1 %)	80 (50,4 %)	

Çalışmaya katılan hastaların tümör markerları (CA-125, CA-19-9, CEA, AFP) çalışılmıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda ortalama CA-125 seviyesi 2018,21 U/mL iken primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastalarda ortalama 1140,76 U/mL olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Neoadjuvan kemoterapi alan grupta ortalama CA-19-9 seviyesi 15,51 U/mL, CEA seviyesi 2,59 ng/mL, AFP seviyesi 7,12 IU/mL; primer sitoredüktif cerrahi uygulanan grupta ise ortalama CA-19-9 seviyesi 16,87 U/mL, CEA seviyesi 5,52 ng/mL, AFP seviyesi 3,32 IU/mL olarak bulundu.

Tablo 8. Hastaların tümör belirteçlerine göre karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	Standart Deviasyon	P değeri
CA-125	Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	2018,21 U/mL	2738,68	0,003
	Primer Sitoredüksiyon (n=159)	1140,76 U/mL	1747,90	
CA-19-9	Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	15,54 U/mL	18,05	0,689
	Primer Sitoredüksiyon (n=159)	16,87 U/mL	18,74	
CEA	Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	2,59 ng/mL	5,89	0,049
	Primer Sitoredüksiyon (n=159)	5,52 ng/mL	19,65	
AFP	Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	7,12 IU/mL	39,15	0,982
	Primer Sitoredüksiyon (n=159)	3,32 IU/mL	9,78	

Hastalar tümör patolojik tipine göre sınıflandırıldığında 205 olgu seröz karsinom, 6 olgu endometrioid karsinom, 10 olgu berrak hücreli karsinom, 2 olgu müsinöz karsinom olarak bulunmuştur. Seröz karsinom olan hastalardan 59 tanesine (28,7 %) neoadjuvan kemoterapi protokolü, 146 tanesine (71,3 %) primer sitoredüktif cerrahi uygulandı. Endometrioid karsinom olan 6 olgudan 5 tanesine primer sitoredüktif cerrahi tedavi diğer olguya ise neoadjuvan kemoterapi uygulandı. Berrak hücreli karsinom olgularından 4 tanesine neoadjuvan kemoterapi, 6 tanesine primer sitoredüktif cerrahi uygulandı. Müsinöz karsinom olarak tespit edilen 2 olguya ise primer sitoredüktif cerrahi uygulandı.

Tablo 9. Hastaların tümörün patolojik tipine göre karşılaştırılması

	Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	Primer Sitoredüktif Cerrahi (n=159)	Toplam
Seröz Karsinom	59 (92,1 %)	146 (91,8 %)	205
Endometrioid Karsinom	1 (1,6 %)	5 (3,2 %)	6
Berrak Hücreli Karsinom	4 (6,3 %)	6 (3,8 %)	10
Müsinöz Karsinom	0	2 (1,2 %)	2

Hastalar FIGO evreleme sistemine göre sınıflandırıldığında 144 hasta FIGO Evre 3; 79 hasta ise FIGO Evre 4 olarak sınıflandırılmıştır. FIGO Evre 3 olan hastalardan 15 tanesine neoadjuvan kemoterapi protokolü uygulanırken, 129 tanesine primer sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. FIGO Evre 4 olan hastalar arasında ise 49 tanesine neoadjuvan kemoterapi protokolü uygulanmış olup, 30 hastaya ise primer sitoredüktif cerrahi tedavi uygulanmıştır. FIGO evreleme sistemine göre Evre 3 ve 4 hastalığa sahip olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi uygulanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p değeri: <.001)

Tablo 10. Hastaların cerrahi evrelerine göre karşılaştırılması

		Grup		P değeri
		Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	Primer Sitoredüktif Cerrahi (n=159)	
FIGO Evrelemesi	Evre 3	15 (23,4 %)	129 (81,1 %)	<.001
	Evre 4	49 (76,6 %)	30 (18,9 %)	

Çalışmaya katılan hastalar patolojik grade açısından karşılaştırıldığında 5 hastada Grade 2 tümör, 218 hastada Grade 3 tümör saptanmıştır. Hastaların tedavi protokolü açısından karşılaştırılmasında patolojik grade'in istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. (p değeri: 0,926)

Tablo 11. Hastaların intraoperatif komplikasyon oranlarının karşılaştırılması

		Grup		P değeri
		Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	Primer Sitoredüktif Cerrahi (n=159)	
İntraoperatif Komplikasyon	Var	11 (17,2 %)	20 (12,5 %)	0,759
	Yok	53 (82,8 %)	139 (87,5 %)	

Tablo 12. Hastaların postoperatif komplikasyon oranlarının karşılaştırılması

		Grup		P değeri
		Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	Primer Sitoredüktif Cerrahi (n=159)	
Postoperatif Komplikasyon	Var	4 (6,2 %)	3 (1,8 %)	1
	Yok	60 (93,8 %)	156 (98,2 %)	

Her iki grup arasında intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından yapılan karşılaştırmalarda neoadjuvan kemoterapi alan grupta 11 hastada intraoperatif, 4 hastada

postoperatif komplikasyon; primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastalardan 20 tanesinde intraoperatif, 3 tanesinde postoperatif komplikasyon saptanmıştır. İki grup arasında intraoperatif ve postoperatif komplikasyon açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 13. Hastaların postoperatif transfüzyon ihtiyacına göre karşılaştırılması

		Grup		P değeri
		Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	Primer Sitoredüktif Cerrahi (n=159)	
Postoperatif Transfüzyon	Yapıldı	14 (21,8 %)	46 (28,9 %)	0,641
	Yapılmadı	50 (78,2 %)	113 (71,1 %)	

Çalışma grupları postoperatif transfüzyon ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. (p değeri: 0,641) Her iki gruptaki 223 hastadan 60 tanesine postoperatif dönemde transfüzyon yapılmış olup bunlardan 14 tanesi neoadjuvan kemoterapi alan grupta iken 46 tanesi primer sitoredüktif cerrahi grubunda yer almaktadır.

Tablo 14. Hastaların hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması

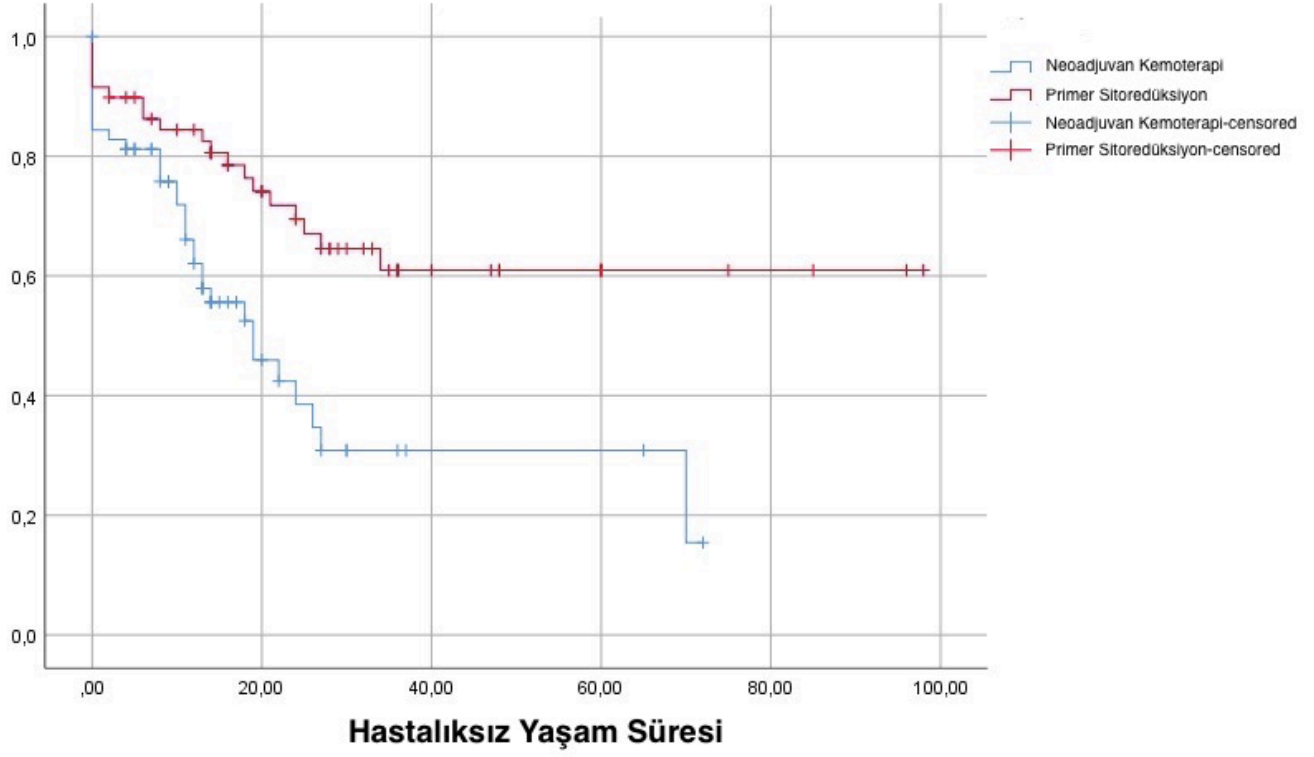
	Grup		P değeri
	Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	Primer Sitoredüktif Cerrahi (n=159)	
Hastanede Yatış Süreleri (gün)	5,92	5,66	0,608

Her iki hasta grubu hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldığında neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda ortalama yatış süresi 5,92 gün, primer sitoredüktif cerrahi yapılan hasta grubunda 5,66 gün olarak bulunmuştur. İki grup arasında hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur. (p değeri: 0,608)

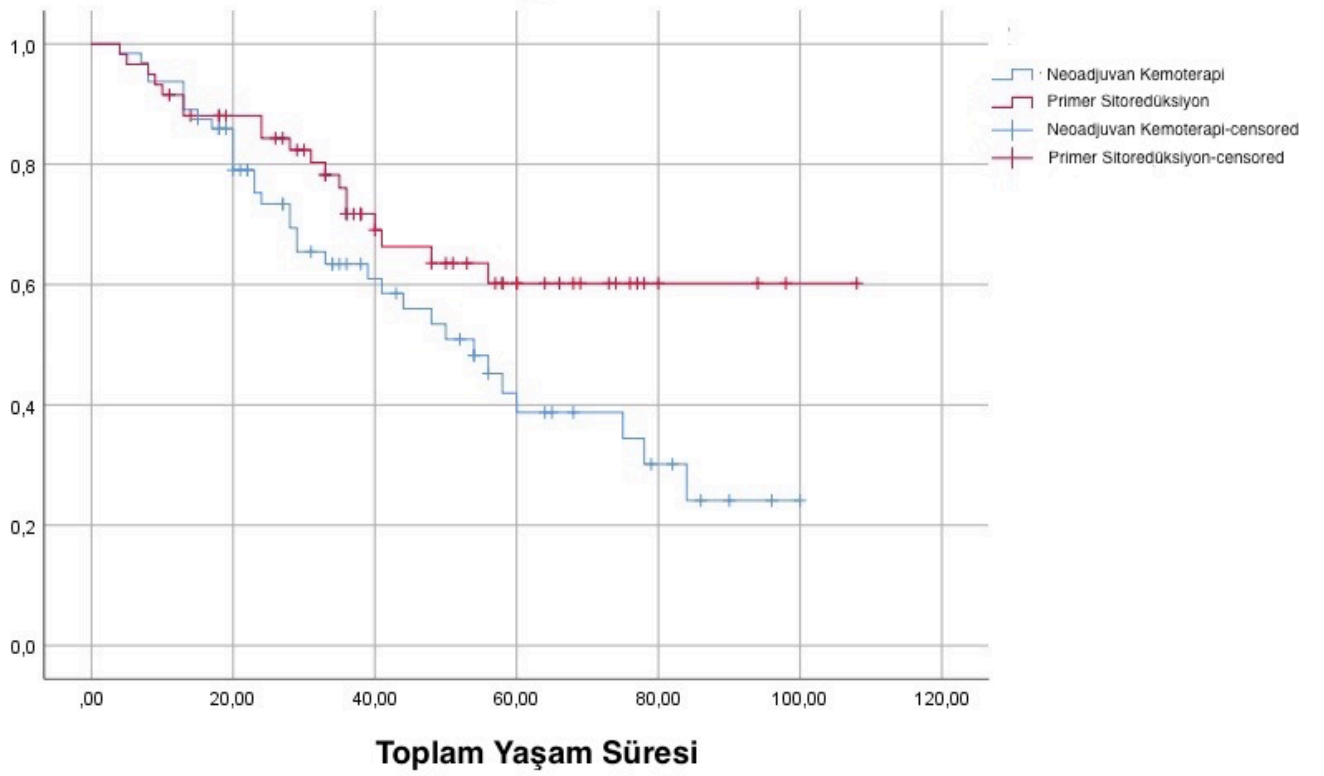
Tablo 15. Hastaların optimal-suboptimal cerrahi açısından karşılaştırılması

	Grup		P değeri
	Neoadjuvan Kemoterapi (n=64)	Primer Sitoredüktif Cerrahi (n=159)	
Optimal	50 (78,1 %)	114 (71,7 %)	0,498
Suboptimal	14 (21,9 %)	45 (28,3 %)	

Hastalar optimal sitoredüksiyon oranları açısından değerlendirildiğinde neoadjuvan kemoterapi alan 64 hastadan 50 tanesinde optimal sitoredüksiyon sağlanırken, 14 tanesinde suboptimal sitoredüksiyon yapılabildiği görülmüştür. Primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastalardan ise 114 tanesinde optimal, 45 tanesinde suboptimal sitoredüksiyon sağlanabilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. (p değeri: 0,498)



Şekil 1. Hastaliksız Yaşam Süresi Grafiği



Şekil 2. Toplam Yaşam Süresi Grafiği

Hastaliksız yaşam süreleri açısından karşılaştırıldığında primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastaların hastaliksız yaşam sürelerinin neoadjuvan kemoterapi verilen hastalara göre belirgin derecede fazla olduğu görülmektedir. (Şekil 1) Benzer şekilde her iki grubun toplam yaşam süreleri açısından karşılaştırılmasında primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastaların toplam yaşam sürelerinin daha fazla olduğu görülmektedir. (Şekil 2)

5. TARTIŞMA

Over kanseri; kadınlarda en sık görülen beşinci, jinekolojik kanserler arasında ise ikinci en sık kanserdir. Jinekolojik kanserler arasında ise ölümün en sık sebebidir [2, 3]. Kullanılabilir bir tarama programının olmaması, hastaların ileri evrede tanı alması, gelişen cerrahi tekniklere ve teknolojik gelişmelere rağmen sağ kalım oranlarının arttırılamaması over kanserini jinekolojik kanserler içerisinde en önemli ölüm sebebi yapmaktadır.

Over kanserinde temel tedavi cerrahi sitoredüksiyon sonrasında platin bazlı kemoterapi uygulanmasıdır. Fakat hastaların genellikle ileri yaşta olması ve morbidite yaratacak ek hastalıklara sahip olması, ileri evrede tanı alması, tanı anında tümörün optimal şekilde çıkarılamayacak olması cerrahi müdahaleyi kısıtlayan faktörlerdir [61]. Bu nedenlere bağlı olarak bazı hasta gruplarında neoadjuvan kemoterapi sonrasında sitoredüktif cerrahi uygulaması bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Fakat neoadjuvan kemoterapi için hasta seçimi konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızın temel amacı primer sitoredüksiyon uygulanan hastalar ile neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi uygulanan hastaların sağ kalım süreleri arasında farklılık olup olmadığını tespit etmektir.

Çalışmamızda iki grup arasında yaş ortalaması açısından farklılık bulunmuştur. Neoadjuvan kemoterapi alan grupta yaş ortalaması daha yüksektir, fakat neoadjuvan kemoterapi uygulanacak olan hastaların seçiminde yaş göz önünde bulundurulmamıştır, hastanın performansı ve tümörün yaygınlık durumu göz önüne alınmıştır. Nitekim yaş grubu yüksek hastalarda tümörün daha yaygın ve performansın ise daha düşük olması beklenen bir sonuç olarak yorumlanmıştır. Gruplar arasında malignite öyküsü ve komorbid hastalıklar açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Her iki grup arasında CA-125 düzeyi açısından yapılan karşılaştırılmada, neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda ortalamanın primer sitoredüksiyon yapılan gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Neoadjuvan kemoterapi alan grupta hastalığın daha yaygın olduğu düşünüldüğünde bu farkın beklenen bir sonuç olduğu ortadadır.

Hastalar FIGO evreleme sistemine göre karşılaştırıldığında ise 144 hastanın üçüncü evre, 79 hastanın ise dördüncü evre hastalığa sahip olduğu görülmektedir. Üçüncü evre hastalığa sahip olan hastaların % 89,5'ine primer sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastaların ise % 76,5'i dördüncü evre hastalığa sahiptir.

Hastalar intraoperatif ve postoperatif komplikasyon ve transfüzyon ihtiyacı açısından değerlendirilmiş iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar tümör boyutu büyük, intraoperatif komplikasyona yol açabilecek tümörü olan hastalara neoadjuvan kemoterapi uygulanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastaların büyük çoğunluğunun üçüncü evre hastalığa sahip olması nedeniyle bu oranların düşük olduğu düşünülmektedir. Yani dördüncü evre hastalığı olan hastalara primer sitoredüktif cerrahi uygulanmış olsaydı bu parametrelerde artış olması kaçınılmaz bir sonuç olarak karşımıza çıkacaktı. Yapılan çalışmalara bakıldığında; Hou ve arkadaşlarının 2007 yılında 172 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan grup ile primer sitoredüktif cerrahi yapılan grup arasında transfüzyon ihtiyacı ve postoperative komplikasyon açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır [62].

Over kanserinde tedavide temel amaç cerrahi olarak mümkün olduğunca fazla tümör dokusu çıkartmak yani optimal sitoredüksiyonu sağlamak ve böylelikle cerrahi sonrası kullanılan kemoteröpatik ajanın etkinliğini arttırmaktır. Günümüzde optimal sitoredüksiyon ifadesi ile rezidü tümör dokusu kalmamış olması anlatılmaktadır. Bizim çalışmamızda da optimal sitoredüksiyon ifadesi rezidü tümör dokusu kalmayan hastalar olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 223 hastadan 164 (% 73,5) tanesinde optimal sitoredüksiyon sağlanmıştır. İki grubu karşılaştırdığımızda ise neoadjuvan kemoterapi alan hastalar ile primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastalar arasında optimal sitoredüksiyon oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. 2005 yılında Hegazy ve arkadaşları tarafından yapılan 59 hastanın dahil edildiği çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda optimal sitoredüksiyon oranı % 72 saptanırken, primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastalarda % 62 saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır [63]. Fakat yapılan diğer çalışmalara bakacak olursak neoadjuvan kemoterapinin optimal sitoredüksiyon açısından

avantajlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların başında Kehoe ve arkadaşlarının yaptığı 550 hastayı kapsayan CHORUS çalışması gelmektedir. Bu çalışmada 276 hastaya primer cerrahi, 274 hastaya primer kemoterapi verilmiştir ve optimal sitoredüksiyon oranı kemoterapi grubunda % 73 iken cerrahi grubunda % 41 olarak bulunmuştur. Fakat çalışmaya dahil olan hastarın tamamında optimal cerrahi oranı % 56'dır [64]. Kuhn ve arkadaşlarının yaptığı 63 hastayı kapsayan çalışmada ise primer cerrahi yapılan hastalarda optimal sitoredüksiyon oranı % 63, neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalardaki oran ise % 84 olarak saptanmış ve fark anlamlı bulunmuştur. Fakat bu çalışmada optimal sitoredüksiyon sınırı olarak iki santimetreden büyük tümör dokusu sınır alınmıştır [65]. Benzer şekilde 2007 yılında Hou ve arkadaşları tarafından yapılan 172 hastayı içeren çalışmada ise neoadjuvan kemoterapi grubunda optimal sitoredüksiyon oranı % 95, primer cerrahi grubunda ise % 71 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu şeklinde yorumlanmıştır [62].

Neoadjuvan kemoterapi uygulamasında asıl amaç mümkün oldukça fazla tümör dokusu çıkarmak ve optimal sitoredüktif cerrahi oranlarını arttırmak böylelikle hastalısız yaşam süresini ve sağkalım süresini uzatmaktır. Neoadjuvan kemoterapi uygulamasının popülarite kazanması 2010 yılında Vergote ve arkadaşları tarafından yapılan; neoadjuvan kemoterapinin primer sitoredüktif cerrahiye göre daha kötü sonuçları olmadığını gösteren çalışmadır [47]. Fakat çalışma yayınlandıktan kısa süre sonra Chi ve arkadaşları tarafından düşük cerrahi başarı oranları nedeniyle eleştirilmiş ve primer cerrahi tedavinin önemi vurgulanmıştır [66]. Buna karşı Vergote ve arkadaşları tarafından yapılan eleştirinin temelinde ise Chi ve arkadaşlarının yüksek gözükten başarı oranlarının arkasında FIGO Evre 4 hasta grubunun kendi çalışmalarına göre daha az olması, çalışmanın retrospektif olması ve metastaz boyutları açısından bilgi bulunmaması var idi, üstelik Chi ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi sonrası rezidü tümörsüz hasta oranının kendi çalışmalarından çok da farklı olmayan şekilde, minimal derecede daha iyi olduğunu vurgulamışlardı [67]. Chi ve arkadaşları ise neoadjuvan kemoterapinin bir kaçış ve cerrahi başarısızlığı gizleme çabası olduğunun arkasında durmaya devam ediyordu [60]. Tüm bu tartışmalar devam ederken verilerin net olmaması ve belirsizlik klinikleri kendi yaklaşımlarını uygulamaya yöneltti.

Bizim çalışmamızda primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda sağ kalım süresi ve hastalısız yaşam süresi neoadjuvan kemoterapi alan hastalara göre belirgin derecede iyi

bulunmuştur. Primer sitoredüktif cerrahi yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 42,9 ay iken neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda bu süre 39,1 ay olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Chi ve arkadaşları tarafından yapılan 342 hastanın incelendiği çalışmada primer cerrahi grubunda ortalama sağ kalım süresi 50 ay iken neoadjuvan kemoterapi grubunda 37 ay olarak tespit edilmiştir [66]. Hegazy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan grupta ortalama sağ kalım 25 ay bulunurken primer sitoredüktif cerrahi yapılan grupta 28 ay olarak bulunmuştur [63]. Kayıkçioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ortalama yaşam süresi neoadjuvan kemoterapi alan grupta 27 ay olarak bulunurken, primer sitoredüktif cerrahi yapılan hasta grubunda 28 ay olarak bulunmuştur [68]. Bu çalışmalarda da olduğu gibi ortalama yaşam süreleri primer cerrahi uygulanan hastalarda çalışmamıza benzer şekilde daha fazla bulunmuştur. Öte yandan çalışmamızın aksine neoadjuvan kemoterapi alan gruplarda sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğunu veya birbirine üstün olmadığını ortaya koyan çalışmalar da vardır. Bu çalışmaların başında ise Vergote ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayınlanan 670 hastayı içeren randomize kontrollü çalışma gelmektedir. Bu çalışmada primer cerrahi yapılan hastaların ve neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastaların ortalama sağ kalım süreleri ve hastaliksız yaşam süreleri açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir [47]. Kuhn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda ortalama sağ kalım süresi 42 ay olarak bulunurken, primer cerrahi yapılan hastalarda 23 ay olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmiştir [65]. Kehoe ve arkadaşları tarafından yapılan CHORUS çalışmasında ise her iki grubun sağ kalım oranlarının benzer olduğu belirtilmiştir. Fakat bu çalışmada neoadjuvan kemoterapinin düşük performans skoru olan hastalarda ilk tercih olarak seçilmesinin avantajlı olduğu savunulmuştur [64]. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi örgütü tarafından yapılan araştırmada (EORTC 55971) ise 670 ileri evre over kanserli hasta incelenmiş olup bu çalışmanın sonucunda FIGO Evre 3C tümörü ve daha az metastazı olan hastalarda primer sitoredüktif cerrahi yapmanın, Evre 4 hastalarda ise neoadjuvan kemoterapi uygulamasının sağ kalım oranlarını arttırdığı bulunmuştur [69]. Chorus ve EORTC 55971 çalışmalarını bir araya getiren Vergote ve arkadaşları ise neoadjuvan kemoterapi ve primer sitoredüktif cerrahinin benzer sağ kalım oranlarına sahip olduğu, fakat Evre 4 hastalar değerlendirildiğinde neoadjuvan kemoterapinin sağ kalım oranlarını arttırdığını savunmuştur [70]. Fakat bütün bu çalışmaların ortak kısıtlılığı olarak; hasta yaş gruplarının oldukça ileri olması ve gruplar arasında performans skorlarının, komorbidite yaratacak hastalıklarının

farklılık göstermesi gündeme gelmektedir. Hastaların çalışma gruplarına rastgele atanmamış olması; yani kötü performans skoru olan hastaların ve cerrahi açıdan komorbidite yaratacak hastalıkları olan hastaların neoadjuvan kemoterapiye yönlendirilmesi gruplar arasında farklılığa yol açmakta ve sağ kalım sürelerini etkileyebileceği için yanlış sonuçlara yol açabilmektedir. Rauh-Hain ve arkadaşları tarafından, farklılık yaratabilecek faktörleri ortadan kaldıran bir çalışma yayınlandı. Bu çalışma için Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanseri Veri Tabanı kullanılmış ve 22,962 over kanseri tanısı almış hastadan demografik özellikleri arasında istatistiksel fark bulunmayan iki grup oluşturulmuş, neoadjuvan kemoterapi alan 2935 hasta ve primer sitoredüktif cerrahi yapılan 2935 hasta. Çalışma sonucunda ise 70 yaş altı kadınlarda primer sitoredüktif cerrahinin neoadjuvan kemoterapi ile karşılaştırıldığında sağ kalım oranlarını arttırdığı belirtilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alan grupta ortalama yaşam süresi 32,1 ay iken primer sitoredüktif cerrahi yapılan grupta bu süre 37,3 ay olarak bulunmuştur [71]. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları destekler niteliktedir.

Yapılan çalışmalardan da görüleceği üzere her iki tedavi rejimini savunan ve birbirine karşı üstünlüklerini vurgulayan çalışmalar literatürde mevcuttur. Fakat çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda; homojen gruplar içerisinde yapılacak değerlendirmede optimal sitoredüksiyon sağlandığı sürece primer cerrahi tedavi uygulamanın hastaların sağ kalım sürelerini arttırdığını savunmak mümkündür. Fakat bu çalışmada neoadjuvan hasta grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu, CA-125 düzeyi ve CEA düzeylerinin daha yüksek olduğu, neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunun ağırlıklı olarak Evre 4 hastalığı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Over kanseri agresif seyreden ve jinekolojik kanserler içerisinde en sık ölüme sebep olan kanserdir. Herhangi bir tarama yönteminin olmaması, hastalığın bulgu vermeden ilerlemesi, genellikle ileri yaşlarda görülmesi ve tanı anında birçok hastanın ileri evre hastalığa sahip olması tedavi seçeneklerini kısıtlamakta ve zorlaştırmaktadır.

Over kanserinde primer tedavi sitoredüktif cerrahidir. Cerrahi öncesi kemoterapi uygulaması cerrahiye uygun olmayan seçilmiş hasta gruplarında yapılmalıdır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hastaların sağ kalım süreleri neoadjuvan kemoterapi uygulananlara göre daha uzun bulunmuştur. Bu sonuç neoadjuvan kemoterapi seçeneğinin dikkatli uygulanması gerektiğini, mümkün ise öncelikli tercihin sitoredüktif cerrahi lehine kullanılmasının hastaların avantajına olacağını göstermektedir. Fakat elde ettiğimiz bu sonuca rağmen, neoadjuvan kemoterapinin bazı hasta gruplarında optimal sitoredüksiyonun sağlanmasında olan faydasını gözardı etmek mümkün değildir.

Çalışmamızda hastaların intraoperatif ve postoperatif komplikasyon, postoperatif transfüzyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi açısından iki tedavi yönteminin birbirine üstünlüğü saptanmamıştır. Bu sonuç göz önüne alındığında tedavi şeklinin belirlenmesinde komplikasyon oranını azaltmak için neoadjuvan kemoterapiye yönelmek doğru olmayacaktır.

Fakat bu çalışmada neoadjuvan hasta grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olması, CA-125 düzeyi ve CEA düzeylerinin daha yüksek olması, neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunun ağırlıklı olarak Evre 4 hastalığı olması, yani grupların homojen olmaması çalışmanın kısıtlayıcı yönlerindedir.

Primer sitoredüktif cerrahi ve neoadjuvan kemoterapinin karşılaştırılmasında yapılacak yeni ve geniş tabanlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak mevcut veriler ile primer sitoredüktif cerrahinin over kanserinde ilk değerlendirilmesi gereken tedavi şekli olduğunu söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Webb, P.M. and S.J. Jordan, Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2017. 41: p. 3-14.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2017. 67(1): p. 7-30.
3. Torre, L.A., et al., Ovarian cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018.
4. Gültekin, M. and G. Boztaş, Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014. 43.
5. Lacey, J. and M. Sherman, Ovarian neoplasia. *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. 2nd ed. Oxford. Expert consult editorial, 2009: p. 601-3.
6. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015. 65(1): p. 5-29.
7. Everett, E.N., et al., Initial chemotherapy followed by surgical cytoreduction for the treatment of stage III/IV epithelial ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2006. 195(2): p. 568-574.
8. Bookman, M.A., B. Greer, and R. Ozols, Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5. *International journal of gynecological cancer*, 2003. 13(6): p. 735-740.
9. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015. 65(2): p. 87-108.
10. Howell, E.A., et al., Racial disparities in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology*, 2013. 122(5).
11. Schorge, J.O., et al., SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecologic oncology*, 2010. 119(1): p. 7-17.
12. Lynch, H.T., et al., Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer*, 1991. 67(5): p. 1460-1466.
13. Lancaster, J.M., et al., Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. 2007, Elsevier.
14. Purdie, D.M., et al., Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *International journal of cancer*, 2003. 104(2): p. 228-232.
15. Riman, T., et al., Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study. *American journal of epidemiology*, 2002. 156(4): p. 363-373.
16. Yen, M.-I., et al., Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case-control study in a low-incidence population. *Gynecologic oncology*, 2003. 89(2): p. 318-324.

17. Hankinson, S.E., et al., Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer: a prospective study. *Jama*, 1993. 270(23): p. 2813-2818.
18. Schildkraut, J.M., E. Bastos, and A. Berchuck, Relationship Between Lifetime Ovulatory Cycles and Overexpression of Mutant p53 in 932 Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997. 89(13): p. 932-938.
19. Gertig, D.M., et al., Prospective study of talc use and ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000. 92(3): p. 249-252.
20. Rosenblatt, K.A., et al., Genital powder exposure and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes & Control*, 2011. 22(5): p. 737-742.
21. Matz, M., et al., The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2). *Gynecologic oncology*, 2017. 144(2): p. 405-413.
22. Berek, J.S., N.F. Hacker, and T.C. Hengst, *Practical gynecologic oncology*. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
23. Piek, J.M., et al., BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecologic oncology*, 2003. 90(2): p. 491.
24. Soliman, P.T., et al., Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecologic oncology*, 2004. 94(2): p. 456-462.
25. Zaino, R.J., et al., Advanced stage mucinous adenocarcinoma of the ovary is both rare and highly lethal. *Cancer*, 2011. 117(3): p. 554-562.
26. Al-Barrak, J., et al., Exploring palliative treatment outcomes in women with advanced or recurrent ovarian clear cell carcinoma. *Gynecologic oncology*, 2011. 122(1): p. 107-110.
27. Quirk, J.T. and N. Natarajan, Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecologic oncology*, 2005. 97(2): p. 519-523.
28. Fotopoulou, C., et al., Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecologic oncology*, 2010. 119(2): p. 285-290.
29. Leung, D.T., P.J. Fuller, and S. Chu, Impact of FOXL2 mutations on signaling in ovarian granulosa cell tumors. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2016. 72: p. 51-54.
30. Shah, S.P., et al., Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *New England Journal of Medicine*, 2009. 360(26): p. 2719-2729.
31. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstetrics and gynecology*, 2009. 113(4): p. 957.
32. Partridge, E., et al., Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*, 2009. 113(4): p. 775.
33. Lu, K.H., et al., A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer*, 2013. 119(19): p. 3454-3461.

34. Goff, B.A., et al., Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *Jama*, 2004. 291(22): p. 2705-2712.
35. Kozak, K.R., et al., Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer. *Proteomics*, 2005. 5(17): p. 4589-4596.
36. Mor, G., et al., Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005. 102(21): p. 7677-7682.
37. Havrilesky, L.J., et al., Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecologic oncology*, 2008. 110(3): p. 374-382.
38. Lengyel, E., Ovarian cancer development and metastasis. *The American journal of pathology*, 2010. 177(3): p. 1053-1064.
39. Barber, H., et al., Histologic and nuclear grading and stromal reactions as indices for prognosis in ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1975. 121(6): p. 795-807.
40. Sorbe, B., B. Frankendal, and B. Veress, Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstetrics and gynecology*, 1982. 59(5): p. 576-582.
41. Chan, J.K., et al., Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 2008. 112(10): p. 2202-2210.
42. Benedet, J., et al., FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet*, 2000. 70(2): p. 209-262.
43. Holschneider, C.H. and J.S. Berek. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. in *Seminars in surgical oncology*. 2000. Wiley Online Library.
44. Vergote, I., F. Amant, and K. Leunen, Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: what kind of evidence is needed to convince US gynaecological oncologists? *Gynecologic oncology*, 2010. 119(1): p. 1-2.
45. Schorge, J.O., et al., Primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: are you a believer or a dissenter? *Gynecologic oncology*, 2014. 135(3): p. 595-605.
46. Winter, W.E., et al., Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(24): p. 3621-3627.
47. Vergote, I., et al., Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363(10): p. 943-953.
48. du Bois, A., T. Baert, and I. Vergote, Role of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(27): p. 2398-2405.
49. Prat, J. and F.C.o.G. Oncology, Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2014. 124(1): p. 1-5.
50. Berek, J.S., et al., Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2018. 143: p. 59-78.

51. Hacker, N.F., et al., Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 1983. 61(4): p. 413-420.
52. Piver, M.S., et al., The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1988. 6(6): p. 983-989.
53. Hoskins, W.J., Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecologic oncology*, 1994. 55(3): p. S91-S96.
54. Chi, D.S., et al., The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2005. 192(5): p. 1614-1619.
55. Tozzi, R., et al., Laparoscopic treatment of early ovarian cancer: surgical and survival outcomes. *Gynecologic oncology*, 2004. 93(1): p. 199-203.
56. Schilder, J.M., et al., Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecologic oncology*, 2002. 87(1): p. 1-7.
57. Elattar, A., et al., Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, 2011(8).
58. Parmar, M., et al., Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet (London, England)*, 2003. 361(9375): p. 2099-2106.
59. Vergote, I.B., E. Van Nieuwenhuysen, and A. Vanderstichele, How to select neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in patients with stage IIIC or IV ovarian carcinoma. 2016, American Society of Clinical Oncology.
60. Chi, D.S., et al., Is the easier way ever the better way. *J Clin Oncol*, 2011. 29(31): p. 4073-5.
61. Wright, A.A., et al., Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Gynecologic oncology*, 2016. 143(1): p. 3-15.
62. Hou, J.Y., et al., Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecologic oncology*, 2007. 105(1): p. 211-217.
63. Hegazy, M.A., et al., Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World journal of surgical oncology*, 2005. 3(1): p. 57.
64. Kehoe, S., et al., Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, 2015. 386(9990): p. 249-257.
65. Kuhn, W., et al., Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2001. 92(10): p. 2585-2591.

66. Chi, D.S., et al., An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecologic oncology*, 2012. 124(1): p. 10-14.
67. Vergote, I., K. Leunen, and F. Amant, Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges? *Gynecologic oncology*, 2012. 124(1): p. 1-2.
68. Kayikcioglu, F., et al., Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2001. 11(6): p. 466-470.
69. Van Meurs, H.S., 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. *European Journal of Cancer*, 2013. 49(15): p. 3191-3201.
70. Vergote, I., 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. *The Lancet Oncology*, 2018. 19(12): p. 1680-1687.
71. Rauh-Hain, J.A., et al., Overall survival following neoadjuvant chemotherapy vs primary cytoreductive surgery in women with epithelial ovarian cancer: analysis of the National Cancer Database. *JAMA oncology*, 2017. 3(1): p. 76-82.

