

İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi Ve İnterval Sitoredüktif Cerrahi

Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery in Advanced Stage Epithelial Ovarian Cancer

Murat ÖZ¹, İlker SELÇUK¹, Zeliha Fırat CÜYLAN¹,
Hüseyin AKILLI², Ali AYHAN²

Özet

Epitelyal over kanseri (EOK), fallop tüpü kanseri (FTK) ya da primer peritoneal kanser (PPK) hastalarının büyük bölümü ileri evrede tanı almaktadır. İleri evre hastalıkta standart yaklaşım primer sitoredüktif cerrahi (SRC) ve takibinde platin tabanlı intravenöz kemoterapidir. NAKT- interval SRC'den esas beklenti onkolojik sonuçları değiştirmeden azalmış tümör yüküne bağlı olarak cerrahi morbiditeyi ve agresif üst batin cerrahisi ihtiyacını azaltabilmektedir. Bu derlemede ileri evre EOK yönetiminde NAKT ile ilgili çalışmalar yöntemin etkinliği, hasta seçim yöntemleri, yaşam kalitesi ve maliyet etkinlik konularında irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: epitelyal over kanseri, neoadjuvan kemoterapi, interval cerrahi

Abstract

The patients with epithelial ovarian cancer (EOC), fallopian tube cancer (FTC) and primary peritoneal cancer (PPC) are diagnosed predominantly in advanced stages. The mainstay of the treatment is primary cytoreductive surgery (SRS) followed by platinum based intravenous chemotherapy. The main purpose of neoadjuvant chemotherapy (NACT) and interval debulking surgery is decreasing surgical morbidity and the need for upper abdominal surgical procedures due to diminished tumor burden. In this review, we evaluated the studies about NACT in regards of effectiveness of the method, patient selection criteria, quality of life issues and cost-effectiveness analysis.

Keywords: epitelyal over kanseri, neoadjuvan kemoterapi, interval cerrahi

Geliş Tarihi: -

Kabul Tarihi: -

¹SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Jinekolojik Onkoloji Kliniği

İletişim: Dr. Murat ÖZ

SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Tel: 0312 3065374

E-posta: ozmurat@gmail.com

Giriş

Epitelyal over kanseri (EOK), fallop tüpü kanseri (FTK) ya da primer peritoneal kanser (PPK) hastalarının büyük bölümü ileri evrede tanı alır. İleri evre hastalıkta standart yaklaşım primer sitoredüktif cerrahi (SRC) ve takibinde platin tabanlı intravenöz kemoterapidir (1) ve sağkalımın en önemli belirteci primer cerrahi sonrası rezidüel hastalıktır (2). Ancak şimdiye kadar birçok retrospektif ve non-randomize çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi (NAKT) ve akabinde interval SRC'nin etkinliği araştırılmıştır (3). NAKT-interval SRC'den esas beklenti onkolojik sonuçları değiştirmeden azalmış tümör yüküne bağlı olarak cerrahi morbiditeyi ve agresif üst batın cerrahisi ihtiyacını azaltabilmektir. Gözlemsel çalışmaların sonuçlarında NAKT sonrası yapılan SRC'lerde onkolojik sonuçlar değişmeden komplet sitoredüksiyon oranları artarak cerrahiye bağlı morbidite azalmış gibi görünmektedir (4, 5). Ancak non-randomize retrospektif çalışmaların iki meta-analizinde bu konuda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (3, 6).

Bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü çalışma "European Organization for Research and Treatment of Cancer and Gynecological Cancer Group" kollaboratif çalışmasıdır (7). Bu çalışmada ileri evre (Evre 3C ve 4) EOK, FTK ve PPK hastaları primer SRC sonrası 6 siklus platin tabanlı kemoterapi ya da 3 siklus NAKT sonrası interval SRC ve takibinde, eğer NAKT sırasında progresyon yoksa, 3 siklus platin tabanlı kemoterapi almak üzere iki gruba randomize edildi. Primer SRC grubu ile karşılaştırıldığında interval SRC yapılan hastalarda optimal sitoredüksiyon oranları anlamlı olarak yüksekti (80.6% ve 51.6%, $p<0.05$). Ancak interval cerrahi grubundaki hastalarda daha yüksek optimal sitoredüksiyon oranlarına rağmen her iki gruptaki hastalarda da benzer hastaliksız ve genel sağkalım oranları izlendi. Bu çalışmada yazarlar her iki gruptaki perioperatif ve postoperatif morbidite ve komplikasyon oranlarını karşılaştırmadı. Multivariate analizlerde genel sağkalım için en önemli prognostik faktör hem primer SRC hem de interval SRC sırasındaki sitoredüksiyon başarısı olarak bildirildi. Primer SRC sonrası mikroskopik rezidü kalan hastalarda, <10 mm rezidü kalan hastalarda ve ≥ 10 mm rezidü kalan hastalarda genel sağkalım sırası ile 45, 32 ve 26 olarak belirtilirken, NAKT-interval SRC sonrası genel sağkalım rezidüel hastalığın boyutuna göre sırası ile 38, 27 ve 25 ay olarak bulundu ($p>0.05$).

Ancak bu çalışma birçokları tarafından özellikle primer cerrahi yapılan hastalardaki düşük optimal cerrahi oranları ve bu nedenle kısa sağkalımları nedeniyle yaygın biçimde eleştiri aldı (8, 9). Vergote ve ark. bu durumun hastaların büyük bölümünün ileri evrede bulky

tümörü olduğuna ya da evre 4 hastalığa sahip olmalarına yorumladı (10). EORTC çalışmasının sonuçları yaylandıktan sonra konsey üyelerinin büyük bölümü, seçilmiş ileri evre 3C ya da 4 hastalığa sahip EOK hastalarında NAKT ve interval SRC'nin primer SRC'ye alternatif bir yöntem olduğunu savundular.

EORTC çalışmasının ardından Chi ve ark. EORTC çalışmasının metodolojisini kendi retrospektif kohortlarına uyarladı (8). Ancak bu çalışmada EORTC çalışmasına tezat bir şekilde NAKT-interval SRC uygulanan hastaların sağkalımları primer SRC uygulanan hastalara göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla 37 ay ve 50 ay, $p<0.05$). Çalışmanın sonuçlarının yayınlanmasının ardından özellikle Vergote ve ark. (11), tarafından tek merkezli retrospektif çalışmanın sonuçlarının (8) uluslararası çok merkezli randomize prospektif bir çalışmanın sonuçları ile karşılaştırılmayacağı konusunda eleştiriler geldi.

Bu konudaki ikinci randomize prospektif çalışma non-inferiority dizaynına sahip olan CHORUS çalışmasıdır. Bu çalışmada da önceki EORTC çalışmasına benzer biçimde 552 ileri evre (evre 3C ve 4) EOK hastası primer SRC sonrası 6 kür platin tabanlı kemoterapi ya da 3 siklus NAKT sonrası interval SRC ve ardından 3 siklus kemoterapi alacak şekilde iki gruba randomize edildi (12). Ortanca sağkalımlar primer SRC grubunda 23,7 olarak bulunurken interval cerrahi grubunda 25,8 aydı. Her iki grup için de sağkalımın en önemli belirleyicisi cerrahi sonrası rezidüel hastalık volümüydü. NAKT grubunda, primer SRC grubuna kıyasla daha yüksek optimal sitoredüksiyon oranları vardı (sırasıyla %73 ve %41, $p=0.0001$). Aynı zamanda NAKT grubunda ciddi morbidite oranları da daha düşük gözlendi (sırasıyla %14 ve %24, $p=0.007$). Ancak CHORUS çalışmasında özellikle primer SRC grubundaki hastaların optimal cerrahi çaba ile opere edilmedikleri ve bu yüzden sağkalımların düşük olduğu yönünde ciddi eleştiriler geldi (13). Örneğin primer cerrahi grubundaki hastaların %27'sinde bilateral ooforektomi, %24'üne ise histerektomi yapılmamıştı. Ayrıca CHORUS çalışmasındaki hastaların hemen tamamı bulky evre 3C ya da 4 hastalığa sahip olmasına rağmen primer SRC grubundaki hastaların %80'ine üst batın cerrahisi uygulanmadı (13).

Hem EORTC hem de CHORUS çalışmalarının sonuçlarından sonra özellikle Avrupa'daki jinekolog onkologlar arasında ileri evre EOK yönetiminde NAKT yönüne doğru artmış bir eğilim olmaya başladı (14).

NAKT için hasta seçimi

İleri evre hastalığa sahip bir hastada mümkün olan en etkin tedavi şeklini hasta ile tartışırken hangi hastaların hangi tedavi şekline daha çok yarar göreceğini

bilmek gerekmektedir. Mevcut durumda birçok merkez NAKT kararı verirken standart skorlama sistemleri kullanılmamaktadır. Jinekolog onkologlar genellikle yaşlı, performans skoru kötü ve bulky metastazları nedeniyle optimal SRC yapılmasının güç ve morbid olan hastaları NAKT protokollerine yönlendirmektedir. Aslında yüksek tümör yükü olan hastalar (özellikle evre 4 hastalık), 75 yaş üzerindeki hastalar, ASA skoru 3 ve üzeri olanlar ve/veya preoperatif serum albumin düzeyleri ≤ 3 g/dl olan hastalar radikal sitoredüksiyon operasyonları için yüksek morbidite riskine sahiptir, tam bir SRC şansı düşüktür ve radikal SRC'nin avantajları, beraberinde getirdiği morbiditeden daha fazla değil gibi görünmektedir (15). Literatürde komplet sitoredüksiyonu öngörebilmek için görüntüleme yöntemlerini (16), CA 125 gibi tümör belirteçlerini (17, 18) ve laparoskopik skorları (19) kullanan çalışmalar mevcuttur. Üzerinde en çok çalışılan tümör belirteci CA 125'tir. Chi ve ark. preoperatif >500 U/ml serum CA 125 düzeylerinin suboptimal sitoredüksiyonla ilişkili olduğunu öne sürdü (20). Ancak tek bir kritere göre hasta seçimi çok sayıda primer cerrahiden fayda görebilecek hastayı bu şanstın mahrum bırakacaktır. Bu nedenle birden fazla değişken kullanılarak oluşturulan skorlama sistemlerinin kullanılması primer cerrahinin başarısı konusunda daha çok yol gösterici olacaktır (21). İlk defa Vergote ve ark. primer SRC ya da NAKT kararını vermek için Leuven kriterleri olarak bilinen bir skorlama sistemi önerdiler (22). Leuven kriterlerine göre superior mezenterik arter, porta hepatis, karaciğer parankim tutulumu, rezeksiyon yapılamayacak ekstra-abdominal hastalık varlığında, maksimal cerrahi çabayı tolere edemeyecek kadar düşkün genel durum olması, tam bir sitoredüksiyon için birden fazla barsak segmentinde rezeksiyon ihtiyacı olması durumunda hastaların NAKT'ye yönlendirilmesi önerildi. Ancak, bu kriterlerin uygulanması, evre 3C-4 hastalığa sahip hastaların yarısına NAKT verilmesine neden olmaktadır. Diğer bir skorlama sistemi olan Essen kriterleri Leuven kriterlerinden oldukça farklıdır (23). En önemlisi Leuven kriterleri preoperatif bulgulara dayanırken ve laparoskopiyi yalnızca diagnostik olarak kabul ederken, Essen kriterleri primer SRC'den fayda görebilecek maksimum sayıda hastayı yakalayabilmek için intraoperatif bulgulara dayanır. Bu kriterlerin kullanımına rağmen başarısız sitoredüksiyon girişimleri halen ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Mevcut skorlama sistemlerinin modifikasyonu ya da kombinasyonu ile primer sitoredüksiyon yapılamayacak hastaların preoperatif seçimi sonucunda başarısız sitoredüksiyon girişimleri azaltılabilecektir.

Aslında evreleme laparotomisi rezektabiliteyi en iyi değerlendiren yöntem olmasına rağmen tanısal amaç-

la yapılamayacak kadar invaziv bir işlemdir (24). İleri evre EOK hastalarının triyajında diagnostik laparoskopi kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte (19, 25) bazı merkezlerde ileri evre EOK'nin yönetiminde standart hale geldi (26). Ancak, laparoskopinin avantajları işlemin kendisine ya da genel anesteziye bağlı komplikasyon riskleriyle birliktedir. Port yeri metastazı ise ayrı bir çekince konusudur; ileri evre EOK'nde insidans yaklaşık %17'dir (27). Yakın zamanlarda yapılan yedi çalışmanın ele alındığı bir Cochrane derlemesinde preoperatif değerlendirme sonucunda hastaların %27-64'ü primer cerrahi için uygun bulunmazken diagnostik laparoskopi yapıldığında %36-73'ü primer cerrahiye uygun bulundu (24). Laparoskopinin yanlış pozitifliği nin (laparoskopi sonrasında primer cerrahi için çok ileri evre hastalık olarak belirlenip de laparotomi yapıp tam sitoredüksiyon sağlanan hastalar) tespit edilmesi çok zordur çünkü laparoskopi pozitif hastalar hemen daima NAKT almaktadır ve bu hastaların primer sitoredüksiyon başarıları hakkında veri yoktur. Laparoskopinin negatif prediktif değeri (laparoskopi sonucunda optimal sitoredüksiyon yapılabileceği belirlenip laparotomi sonrası optimal sitoredüksiyon yapılabilenler) %75-96 arasında değişmektedir (24).

2013 yılında hangi hasta grubunun primer SRC'den, hangi hasta grubunun ise NAKT'den daha fazla fayda görebileceğini bulabilmek için araştırmacılar EORTC çalışmasının yeniden analizini yaptı (28). EORTC çalışmasının tüm hasta grupları açısından sonucu NAKT seçeneğinin onkolojik sonuçlarının primer SRC grubu ile benzer olduğuydu. Ancak bazı hasta grupları için NAKT seçeneğinin daha avantajlı, bazı hasta grupları için de primer SRC'nin daha avantajlı olduğu aşikardır. Subgrup analizlerine göre evre 4 hastalığı olanlar ve en büyük metastatik tümör implantı >45 mm olan hastalar NAKT - interval SRC seçeneğinden daha fazla fayda gördükleri ortaya çıkarıldı (5 yıllık sağkalım %23 ve %2, NAKT lehine). Benzer biçimde evre 3C hastalığa sahip olup da en büyük metastatik implantın çapı <45 mm olan hastalar için primer SRC seçeneği daha avantajlıydı (5 yıllık sağkalım %45 ve %17, primer SRC lehine). Evre 3C olup da en büyük metastatik implantın >45 mm olan hastalar ile evre 4 olup da en büyük metastatik implantın <45 mm olan hastalar için her iki seçeneğin de onkolojik sonuçları benzer bulundu (28). Ancak bu sonuçlar henüz bağımsız bir eksternal kohort kullanılarak doğrulanmadı.

Preoperatif skorlama sistemlerini araştıran çalışmaların çoğu retrospektif dizaynları, küçük hasta grupları ve sitoredüksiyon konusunda standardize olmaması nedeniyle kısıtlı değere sahiptir. Yakın zamanda yayınlanmış retrospektif bir çalışmada yazarlar preoperatif

görüntüleme yöntemlerini, serum CA 125 düzeylerini, hasta yaşını ve ASA skorunu kullanarak oluşturulan bir "prediktif değerlendirme skoru" öne sürdü (29). Bu skorlama sisteminde ≥ 60 yaş, CA 125 >500 U/mL, >1 cm boyutunda renal seviyenin üzerinde retroperitoneal lenf nodu bulunması ve yaygın ince barsak adezyonu/kalınlaşması kriterlerinin her biri için 1 puan verilir. >1 cm perisplenik lezyon, >1 cm ince barsak mezenter lezyonu, >1 cm SMA kökü lezyonu kriterlerinden her biri için 2 puan verilir. ASA 3-4 için 3 puan, >1 cm lesser sak lezyonu için 4 puan verilir. Bu skorlama sistemi kullanıldığında prediktif değerlendirme skoru 0 olan hastalarda suboptimal sitoredüksiyon oranları yalnızca %5'ken, skorun ≥ 9 olduğu hastalarda ise suboptimal sitoredüksiyon oranları %74 olarak saptandı (29).

İnterval cerrahi öncesi kaç siklus kemoterapi verilmeli?

İnterval cerrahinin zamanlaması konusunda net bir görüş birliği olmamasının yanında, literatürde de interval cerrahiden önce kaç siklus NAKT verileceğine dair kuvvetli kanıtlar bulunmamaktadır. Henüz farklı sayıdaki NAKT sikluslarının etkinliğini karşılaştıran randomize prospektif bir çalışma dizayn edilmedi, mevcut bilgiler retrospektif gözlemlere dayanmaktadır. Hemen hemen tüm araştırmacılar NAKT protokollerinde karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu kullanmaktadır. NAKT konusundaki en büyük endişelerden birisi teorik olarak interval cerrahiden önce verilen kemoterapi siklus sayısına bağlı olarak platin dirençli klonların oluşmasına neden olabilemesidir (30, 31). Bristow ve ark. yaptığı 22 çalışmanın meta analizinde NAKT siklus sayısı ile sağkalım arasında zıt bir korelasyon buldular, özellikle 3. siklus sonrası verilen her bir NAKT siklusu için genel sağkalımda 4 aylık azalma olduğunu bildirdiler (6). Ancak bu çalışmaların hepsinin retrospektif dizayna sahip olduğu, bulky tümörlerde ya da platin düşük yanıt veren kötü prognostik davranışa sahip tümörlerde yüksek siklus sayısına ulaşılacağı aşıkardır. Bu da ciddi bir hasta seçim biasına neden olmaktadır. Daha sonra Colombo ve ark. yaptığı çalışmada hastalığın evresi, WHO performans skoru ve cerrahi sonrası rezidüel hastalığın boyutundan bağımsız olarak 4 siklus üzerinde verilen her bir siklus NAKT'nin sağkalıma olumsuz etki ettiğini gösterdi (32). Bu sonuçlara rağmen iki benzer retrospektif çalışmada interval cerrahinin güvenli bir şekilde 6 siklus kemoterapi sonrasına ertelenebileceği belirtildi (33, 34). Kang ve ark. da yayınladıkları 21 çalışmanın meta analizinde NAKT siklus sayısının sağkalımla ilişkili olmadığı sonucuna vardı (3).

NAKT yanıtının kantitatif olarak değerlendirilmesi

NAKT ve interval SRC sonrası sağkalımın en önemli belirleyicisi cerrahi sırasında tam bir sitoredüksiyon yapılmasıdır (35). Birçok merkez ve araştırmacı tarafından NAKT protokollerinde ampirik olarak karboplatin paklitaksel kombinasyonu kullanılmaktadır. Ancak NAKT sırasında optimal yanıt alınamayan hastaların interval cerrahi sonrasında platin dirençli hastalık geliştirmesi nedeniyle düşük sağkalım süreleriyle karşılaşmaları muhtemeldir (36). Böhm ve ark. interval cerrahi sırasında eksize edilen omentumun histopatolojik incelemesi sırasında değerlendirilmek üzere 3 basamaklı bir "kemoterapi yanıt skoru" (KYS) oluşturulmasını önerdi (37). Bu skorlama sistemine göre KYS 1, kemoterapiye hiç yanıt olmadığını, KYS 3 ise tam ya da tama yakın yanıt olduğunu ifade etmekteydi. Aynı çalışmada NAKT sonrası alınan CA 125 yanıtlarının başarılı bir sitoredüksiyon için belirleyici olmadığı ifade edildi. Bu skorlama sistemini kullanılması ile platin dirençli hastaların interval cerrahi öncesinde belirlenerek interval cerrahi sonrası alternatif rejimler seçilerek sağkalım avantajı sağlanması hedeflenmektedir. Ancak literatürde bu hipotezi destekleyecek veri henüz oluşmadı. Aslında kemoterapi duyarlılığı, yani tümör biyolojisi EOK için post operatif rezidüel hastalık miktarından daha önemli görünmektedir.

Yaşam kalitesi hesaplamaları

NAKT uygulamasının hedeflerinden birisi de ileri evre hastalığı olan kişilerde onkolojik sonuçları değiştirmeden daha iyi bir yaşam kalitesi sunabilmektir. Malesef, NAKT konusunda yapılan klinik araştırmalarda yaşam kalitesi konusu ikincil amaç olarak ele alınmıştır.

Greimel ve ark. EORTC randomize kontrollü faz III çalışmasındaki hastaları yaşam kaliteleri yönünden değerlendirdi ve hem NAKT hem de primer cerrahi grubunda benzer sonuçlar buldu (38). Ancak ilginç bir sonuç daha ortaya koydular; o da hastaların yönetildiği ilgili kurumun yaşam kalitesiyle doğrudan ilişkili olduğuydu (38).

CHORUS çalışmasından çıkarılan sonuçlara göre NAKT alan hastaların altıncı ve onikinci aylardaki yaşam kalitesi skorları primer cerrahi yapılan hastalardan bir miktar daha iyiydi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (12).

Worley Jr ve ark. NAKT alan 70 yaş üzerindeki hastalarda primer cerrahiye kıyasla daha az hastane geri yatışı olduğunu ifade etti. Bu retrospektif çalışmada primer cerrahi grubunda hastane geri yatış oranları %14,2 ve interval cerrahi grubunda ise %2,5 olarak bulundu (39). Bu bulgular özellikle ileri evre EOK olan

yaşlı hastalar için NAKT uygulamasının daha iyi yaşam kalitesi sunabileceğini göstermektedir.

NAKT'nin maliyet-etkinliği

Primer SRC'de mortalite ve morbiditenin en güçlü belirteçleri hasta yaşı ve yapılan cerrahinin karmaşıklığıdır (40). NAKT ve primer SRC'nin 65 yaş üzeri ileri evre EOK hastalarında maliyet-etkinliğini araştıran bir çalışmada NAKT uygulamasının primer SRC yapılan hastalarla aynı sağkalım oranları ve literatürdeki morbidite oranları hesaba katıldığında hasta başına 5616 Amerikan Doları daha az maliyetle ilişkili olduğu ifade edildi (41). Ancak bu çalışmanın birçok zayıf noktası mevcuttur. Bu çalışmada yazarlar maliyet analizi için farklı birçok çalışmayı kullandılar ve sağkalım analizleri ise EORTC çalışması sonuçlarına göre uyarlanmıştı. Dahası, yaşam kalitesi analizleri ise sub-optimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda sekonder SRC'yi değerlendiren GOG-152 çalışmasından alınmıştı (42). En doğru maliyet etkinlik analizi yapabilmek için maliyetleri ve etkinlik düzeylerini prospektif çalışmalara uyarlamak gerekmektedir (43).

Sonuç olarak NAKT'nin onkolojik sonuçları kötüleştirmeden mortalite ve morbidite oranlarını azalttığı bir hasta grubunun olduğu aşıkardır. NAKT uygulamasındaki belki de en önemli nokta bu hasta grubunun objektif ve kanıta dayalı olarak belirlenebilmesidir. Bu amaçla birçok biyokimyasal belirteç, görüntüleme yöntemi, invaziv girişim ve bunların kombinasyonlarından oluşan skorlama sistemi tarif edilmiştir. Belirtilen kurallar ışığında dikkatli olarak seçilmiş hastaların dışında ileri evre over kanserinde primer tedavi şekli maksimum sitoredüktif çabanın gösterilmesidir.

Kaynaklar

1. Salani R, Bristow RE. Surgical management of epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):75-95.
2. 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 Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.
3. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2315-20.
4. Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):211-7.
5. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol.* 1998;71(3):431-6.
6. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1070-6.
7. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-53.
8. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, 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). *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):10-4.
9. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4073-5.
10. Vergote I, Trope CG, Amant F, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4076-8.
11. Vergote I, Leunen K, Amant F. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges? *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):1-2.
12. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, 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(9990):249-57.
13. Kang S. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: do we have enough evidence? *Lancet.* 2015;386(9990):223-4.
14. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, O'Cearbhaill RE, Alvi FA, El Haraki A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol.* 2016.
15. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 2011;120(1):23-8.
16. Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in pre-

- dicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer*. 2004;101(2):346-52.
17. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, Myriokefalitaki E, Katsoulis M, Kalinoglou N, et al. Can the preoperative CA-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):11-5.
 18. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2010;101(1):13-7.
 19. 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(8):1156-61.
 20. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000;77(2):227-31.
 21. Cliby W, Aletti G, Chi D, Bristow R. Re: defining the limits of radical cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):509-10; author reply 8-9.
 22. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47 Suppl 3:S88-92.
 23. 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(1):6-11.
 24. Rutten MJ, Leeftang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD009786.
 25. 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(3):354-9.
 26. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Awtrey C, Hummer A, Venkatraman ES, et al. Ten-year experience with laparoscopy on a gynecologic oncology service: analysis of risk factors for complications and conversion to laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1138-45.
 27. Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(5):776-9.
 28. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, 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(15):3191-201.
 29. 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(3):455-61.
 30. Rauh-Hain JA, Nitschmann CC, Worley MJ, Jr., 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(1):63-8.
 31. Ren Y, Shi T, Jiang R, Yin S, Wang P, Zang R. Multiple Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Poor Survival in Bulky Stage IIIC and IV Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(8):1398-404.
 32. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):223-30.
 33. Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):629-36.
 34. da Costa Miranda V, de Souza Fede AB, Dos Anjos CH, da Silva JR, Sanchez FB, da Silva Bessa LR, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):287-91.
 35. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD005343.
 36. Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutati V, Ercoli A, et al. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):632 e1-8.
 37. Bohm S, Faruqi A, Said I, Lockley M, Brockbank E, Jayarajah A, et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2457-63.
 38. Greimel E, Kristensen GB, van der Burg ME, Coronado P, Rustin G, del Rio AS, et al. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study

- comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2013;131(2):437-44.
39. Worley MJ, Jr., Guseh SH, Rauh-Hain JA, Williams KA, Muto MG, Feltmate CM, et al. Does neoadjuvant chemotherapy decrease the risk of hospital readmission following debulking surgery? *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):69-73.
40. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Neugut AI, et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):467-73.
41. Rowland MR, Lesnock JL, Farris C, Kelley JL, Krivak TC. Cost-utility comparison of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery for treatment of advanced-stage ovarian cancer in patients 65 years old or older. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):763 e1-8.
42. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2489-97.
43. Salani R. Neoadjuvant chemotherapy vs primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. What is the debate regarding the ideal treatment: approach? age? or cost? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):695-6.