

REKÜRREN EPİTELYAL OVER KANSERİNİN CERRAHİ YÖNETİMİ

SURGICAL MANAGEMENT OF RECURRENT EPITHELIAL OVARIAN CANCER

Murat Öz¹, İlker Selçuk¹, Zeliha Fırat Cüylan¹,
Hüseyin Akıllı², Ali Ayhan²

ÖZET

Epitelyal over kanseri'nin (EOK) standart yönetim şekli primer sitoredüktif cerrahi ve ardından verilen intravenöz platin tabanlı kemoterapidir. İlk tedavi sonrası hastaların büyük bölümünde remisyon görülmesine rağmen ileri evre hastalıkta nihayetinde hastaların tamamına yakını nüksetmektedir. Rekürren EOK'de henüz standartlaşmış bir yönetim şekli yoktur. Nüks hastaların değerlendirilmesi ve tedavi şekli mutlaka bireyselleştirilmelidir. Nüks tanısı alan hastanın önünde iki seçenek vardır. Birincisi platin duyarlılığına göre belirlenecek kemoterapi rejiminin alınması, ikincisi ise sekonder sitoredüksiyon (SSR) girişiminin ardından verilecek adjuvan kemoterapi. Henüz iki yöntem de standart yönetime girmiş değildir, çünkü bu konuya açıklık getirecek kanıtlar henüz olgunlaşmamıştır. Bu derlemede son literatür ışığında rekürren EOK hastalarında SSR girişiminin rasyoneli ve şimdiye dek yapılmış çalışmalar irdelenerek tedavinin bireyselleştirilmesi ve hasta seçimi konusunda güncel yaklaşım oluşturulmaya çalışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Rekürren over kanseri, kemoterapi, Sekonder sitoredüksiyon

ABSTRACT

Primary cytoreductive surgery followed by platinum based intravenous chemotherapy is the mainstay of the treatment in epithelial ovarian cancer (EOC). Most of the patients Show complete remission after the initial therapy. However, patients with advanced stage disease will eventually recur. There is not a standardized management for recurrent EOC. The management and therapeutic options should be highly individualized for recurrent EOC patients. There are two major options for the patients with recurrent EOC: first option is intravenous chemotherapy, which should be established according to the platinum sensitivity of the tumor. Second option is adjuvant intravenous chemotherapy followed by secondary cytoreductive surgery (SCR). Due to lack of high quality evidence, there is not a standard approach for recurrent EOC. In the review article, we evaluated the rationale in the management of recurrent EOC and tried to establish a current approach for individualizing the management and patient selection for SCR in EOC..

Key Words: recurrent ovarian cancer, chemotherapy, secondary cytoreduction

Geliş Tarihi: 25/04/2017

Kabul Tarihi: 10/06.2017

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

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

İletişim: Dr. Murat Öz

SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Tel: 0 312 306 52 02

E-posta: ozmurat@gmail.com

GİRİŞ

Primer tanı alan epitelyal over kanserinin (EOK) standart yönetimi primer sitoredüktif cerrahi ve devamında intravenöz platin tabanlı sitotoksik kemoterapiden oluşmaktadır. Ancak buna rağmen ileri evre hastaların neredeyse tamamı sonunda nüksedecektir (1). Rekürren EOK'de ortalama sağkalım 18-35 ay arasında raporlanmakla birlikte (2, 3) platin dirençli hastalarda sağkalım platin duyarlı hastalardan çok daha kötüdür (4, 5). Nüks hastalıkta cerrahinin hedefi kür sağlamaktan ziyade sağkalımın artırılması, kanser ile ilişkili semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (6). "Sekonder sitoredüksiyon (SSR)" terimi ilk kez 1983'te Berek ve ark. tarafından öne sürülmüştür (7). O dönemden bu yana SSR için öngörülen klinik koşullar, endikasyonları ve beklentiler yıllar içerisinde değişmiş ve olgunlaşmıştır, ayrıca 1980'lerden bu yana SSR yapılan hastaların sağkalımları da progresif olarak artmaktadır (8). Ancak, SSR yapılan hastalarda gözlenen artmış sağkalımın yapılan cerrahiye mi bağlı yoksa zaten iyi prognostik faktörlere sahip hastaların cerrahiye uygun olması nedeniyle oluşan biasa mı bağlı olduğu açık değildir (9).

AGO DESKTOP I retrospektif analizinde (10), SSR sonrası ortalama sağkalım mikroskobik ve makroskopik rezidüel hastalık kalan grupta sırasıyla 45,2 ve 19,7 ay olarak raporlanmıştır (HR 3.71; 95% CI: 2.27– 6.05; $P < 0,0001$). Multivariate analizde sağkalımla ilişkili bulunan diğer faktörler asit miktarının < 500 ml olması ve postoperatif platin tabanlı kemoterapi verilmesidir. Yapılan bir meta analizde rekürren EOK'de cerrahi sonrası sağkalımın en önemli belirtecinin komplet sitoredüksiyon (SR) olduğu belirtilmiştir (8). Çalışmalarda maksimal SR oranlarındaki %10'luk artış ortalama 3 aylık sağkalım artışı olarak yansımaktadır. 2013 yılında yapılan Cochrane derlemesinde multivariate analiz yapılan iki prospektif ve yedi retrospektif çalışma incelenmiş ve rekürren EOK'de mikroskobik rezidüel hastalığa ulaşılması genel sağkalımın (OS) en önemli belirleyicisi olarak bulunmuştur (6). İncelenen çalışmaların hiçbirisi hastaliksız sağkalım (RFS) verisi sunmamıştı. SSR sırasında komplet SR'un başarılamayacağı durumlarda rezidüel hastalığın boyutu sağkalımı etkileyebilir. Zang ve ark. platin duyarlı rekürren EOK hastalarında yapılan SSR sonucunda < 1 cm rezidüel hastalık varlığında ortalama sağkalımın 19 ay, > 1 cm rezidüel hastalık kaldığında ise 8 ay olduğunu belirtmiştir ($p < 0,0001$) (11). Benzer şekilde de CHi ve ark. rekürren EOK nedeniyle SSR yapılan retrospektif kohortlarında 0,5 cm altında rezidüel hastalık kalan grupta, rezidüel hastalığın $> 0,5$ cm kalan hastalara kıyasla ortalama sağkalımın anlamlı derecede arttığını göstermiştir (sırasıyla 56 ay ve 27 ay,

$p < 0,001$) (12). Yakın dönemde Khoon ve ark. Caelyx in Platinum Sensitive Ovarian Patients (CALYPSO) çalışmasındaki platin duyarlı EOK'ne SSR sonuçlarını yayınladı (9). Bu retrospektif analizde SSR sonrası kemoterapi alan hastaların sağkalımları ile yalnızca kemoterapi ile tedavi edilen hastaların sağkalımlarını karşılaştırdı. SSR + kemoterapi grubunda ortalama sağkalım 49,9 ay olarak bulunurken cerrahi yapılmadan direkt kemoterapi alan hastalarda ortalama sağkalım 29,7 aydı (HR 0.49; 95% CI, 0.39 to 0.61; $P < 0,001$), ayrıca bu çalışmadaki maksimal SR oranı %75 gibi yüksek bir orandı. Bu çalışmada 3 yıllık öngörülen sağkalım SSR sonrası rezidüel hastalık boyutuyla doğrudan ilişkili olarak bulundu. Sağkalım için iyi prognoza sahip hastalarda SSR sonrası ölüm riskinde %57, nüks riskinde ise %61'lik bir azalma izlenmiştir. SSR'a atfedilen sağkalım avantajı kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda (Platin dirençli, cerrahi öncesi multiple kemoterapi alan, peritoneal karsinomatöz şeklinde nüksleri olan ve multiple nüksleri olan hastalarda) daha az bulunmuştur. Retrospektif gözlemsel çalışmaların en önemli zayıf noktasının iyi prognoza sahip hastalarda daha fazla oranda cerrahi seçeneğinin kullanılması ile ortaya çıkan hasta seçim biası olduğunu akılda bulundurmak gereklidir.

İzole nodal rekürrenslerde SSR çok mantıklı bir seçenek olabilir çünkü nodal hastalıkta kemoterapinin etkinliği çok sınırlı olmaktadır (13). İzole nodal rekürrense sahip hastaların retrospektif analizinde 73 hastadan 72'sinde komplet SR yapılabildiği ve SSR'un izole nodal rekürrenslerde güvenle uygulanabileceği belirtilmiştir (14). Bu kohortta 50 aylık ortalama takipte SSR sonrası ortalama sağkalım %64 olarak belirtilmiş. Yazarlar bu kohorttaki hastaların hastaliksız sağkalımlarının literatüre göre anlamlı olarak uzun olduğunu ve özellikle az sayıda nodal rekürrens varlığında yapılan cerrahi işlemin daha az agresif ve az morbiditeye sahip olduğu bildirilmiş. Platin dirençli rekürrenslerde SSR'u destekleyen kanıtlar azdır ve bu durumda salvage kemoterapi halen önerilen yönetim şeklidir. Petrillo ve ark. sadece platin dirençli rekürrenslerden oluşan retrospektif kohortlarında SSR'un çok kısıtlı bir avantaj sağladığını ifade etmiştir (5). Çalışmalarında 268 platin dirençli rekürren EOK hastasından soliter nüksü olan 27 hastaya SSR yapmışlar ve tüm hastalarda kemoterapi ya da cerrahi seçeneğinden bağımsız olarak progresif hastalık olduğunu bildirmişlerdir. Buna rağmen ortalama postrekürrens sağkalım SSR grubunda kemoterapi grubuna göre 4 kat daha fazla bulundu (sırasıyla 32 ay ve 8 ay; $p = 0,002$). Hastalığın doğası gereği platin dirençli hastalıkta soliter Nüks nadir görülmektedir ve nükslerin ancak %10'u bu şekilde olmaktadır (15). Petrillo ve ark. yaptığı çalışmada genel sağkalım verisi olmadığı için

bu bulgular tüm platin dirençli rekürrenslere projekte edilemez.

Low-grade EOK rekürrensleri de tedavi şekilleri açısından problemleri bir gruptur çünkü low grade tümörlerin kemoterapiye dirençli olduğu bilinmektedir (16). 41 rekürren low-grade EOK vakasının retrospektif analizinde SSR yapılması hastalısız sağkalımda 50 aylık, genel sağkalımda ise 47 aylık bir avantaj sağlamıştır, ancak bu sağkalım avantajı yalnızca komplet SR yapılan hastalarda (41 hastanın 9 tanesinde) gösterilebilmiştir (17). Bu grup hastalarda tam bir SR başarılamayacaksa SSR sağkalım avantajı sağlamayacaktır. Yani yayınlanan bir Hollanda çalışmasında SSR yapılan rekürren EOK hastalarında komplet SR'un önemi vurgulanmıştır. Bu çalışmada komplet SR yapılan grupta (n=295) ortalama sağkalım 57 ay bulunurken sub-optimal SR yapılan hastalarda ortalama sağkalım 28 ay olarak bulunmuş (p<0.001) (18).

Rekürren EOK'ta Cerrahinin Rasyoneli

Goldie ve Coldman sitotoksik ilaçların tümör hücreleri üzerindeki etkisini ve ilaç direncinin gelişme mekanizmasını açıklamak için matematiksel bir model önerildi (19). Bu modele göre verilen her siklus kemoterapi sabit sayıda tümör hücrelerini öldürmektedir ve 10^5 hücreden oluşan tümöral doku için teorik olarak kür sağlanabilir, ancak 1 cm^3 hacmindeki bir doku ortalama 10^6 - 10^7 hücre içermektedir. Bu modele göre SSR sonrasında mikroskobik rezidüel hastalık sağlandığında kemoterapiden maksimum fayda sağlanacaktır, ayrıca total tümör hücre klonları azalacağından ilaç direnci gelişme riski de teorik olarak azalacaktır. En büyük tümör kitlesinin küçültülmesi sonucunda kitledeki hücreler daha büyük oranda G0 fazından çıkıp tümörün büyüme fraksiyonu artacaktır. Vasküler beslenmesi bozuk olan nekrotik tümöral dokunun uzaklaştırılması sonucunda geriye iyi kanlanması olan, büyüme fraksiyonu yüksek ve sitotoksik kemoterapiye duyarlı tümör dokusu kalacaktır. Ayrıca tümör yükünün azaltılması sonucunda konak immünesinin iyileştiğine dair kuvvatlı kanıtlar mevcuttur (20). Bütün bu bilgiler ışığında başarılı bir SSR girişimi rekürren EOK hastalarında sağkalım artışı sağlayabilecektir (9).

SSR için Hasta Seçimi ve Risk Modellerinin Oluşturulması

SSR için uygun hastanın seçilmesi çok önemlidir. EOK'de primer sitedüksiyon sonrası rezidüel tümör çapı ile sağkalım arasındaki ters ve güçlü ilişki bilinmektedir (21). Aynı ilişki rekürren EOK için yapılan SSR operasyonu için de geçerli gibi görünmektedir (22). Ancak özellikle komplike vakalarda komplet SR'un başarılabilmesi zor olabilmektedir. Literatürde SSR için

kümülatif komplet SR oranı %52.2 olarak belirtilmiş (8) ve çok iyi seçilmiş kohortlarda bile %40-78 arasında değişmektedir (10, 22-26). CALYPSO çalışmasındaki hastaların retrospektif analizinde iyi prognostik faktörlere sahip hastalarda yapılan SSR ile ölüm oranları %57 azaltılmış ve 3 yıllık sağkalım %88 oranında iyileştirilmiştir. Bu bulgular göstermektedir ki iyi prognostik faktörlere sahip hastalar SSR'dan fayda görmektedir (9). Aslında rekürren EOK'ta çok fazla klinik ve biyolojik değişken olması nedeniyle komplet sitedüksiyonu öngörebilmek çok zordur (8).

Anlamlı bir sağkalım avantajı sağlayabilmek amacıyla optimal SR'un başarılabileceği hasta popülasyonunu belirleyebilmek için çok çeşitli kriterler tanımlanmıştır. Önceki retrospektif gözlemlere dayanarak SSR sonrası makroskopik rezidü kalmayan hastaların sağkalımlarının makroskopik rezidü kalanlara göre anlamlı derecede iyi olduğunu bilmekteyiz (4-6, 9, 24, 27-32). AGO DESKTOP I çalışmasında SSR'dan hangi hastaların en fazla fayda görebileceğini belirleyebilmek için bir skorlama sistemi (AGO skoru) geliştirildi (10). Multivariate analizlerde aşağıdaki faktörler komplet SSR için anlamlı bulundu: (1) asit (<500 ml ve >500 ml: OR 5.08; %95 CI: 1.97-13.16; P < 0.001), (2) performans durumu (ECOG 0 ve >0: 1.97-13.16; P < 0.001), (3) primer SR'da komplet SR yapılmış olması (rezidü tümör olmayanlarda ve rezidü tümör kalanlarda OR 2.46; 95% CI: 1.45- 4.20; P < 0.001) ya da ilk tanı anında erken evrede olması (FIGO evre I/II). Eğer hasta bu üç kriterin tamamını karşılıyorsa AGO skoru pozitif olarak kabul edilir ve SSR başarı oranı %79'dur.

AGO DESKTOP II çalışmasında yazarlar AGO skorunu prospektif olarak doğrulamışlardır (25). AGO DESKTOP II kohortunda AGO skoru pozitif hastaların %76'sında komplet SR başarılmıştır. Ancak bu çalışmada yazarlar preoperatif bulgularla intraoperatif bulguların çok farklı olabileceğini söylemişlerdir. Örnek olarak hastaların yaklaşık yarısında görüntüleme tespit edilen çok daha yaygın hastalıkla karşılaşıırken, hastaların dörtte birinde görüntüleme tarif edilenden daha sınırlı hastalıkla karşılaşılmıştır.

Daha sonra yayınlanan, Tian ve ark.'nın 1075 platin duyarlı EOK hastasını inceledikleri bir çalışmada FIGO evresi, ilk cerrahiden sonraki rezidüel hastalık düzeyi, progresyonsuz sağkalım süresi (PFI), ECOG performans durumu, Nüks sırasındaki serum CA 125 düzeyi ve asit miktarını içeren bir modifiye skorlama sistemi tanımlamıştır (23). Komplet SR'un en önemli belirleyicileri PFI>16 ay ve ECOG performans durumunun <2 olmasıydı. Toplam skora göre hastalar düşük ve yüksek riskli gruplara ayrıldıktan sonra bu modelin başarılı bir SSR'u öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %83 ve %58 olarak raporlanmıştır.

Hem AGO hem de Tian skorlaması son yıllarda yapılan bir Hollanda çalışmasında verifiye edilmiştir (33). AGO skoru ile karşılaştırıldığında Tian skorlaması daha fazla hastayı SSR'a yönlendirmektedir (sensitivite-leri sırası ile %84 ve %45). Her iki skorlama sisteminin de mükemmel olmadığı aşıkardır; yanlış negatiflik (örneğin AGO skoru düşük ya da Tian yüksek risk olup da komplet SSR yapılan hastalar) oldukça fazladır (33).

Minaguci ve ark. da SSR için birtakım prognostik faktörler tanımlamıştır. Bunlar: (1) platinsiz interval >12 ay, (2) uzak metastaz olmaması, (3) soliter Nüks (4) ECOG performans durumu=0 (22). Eğer hastada bu iyi prognostik faktörlerin en az üç tanesi varsa yazarlar SSR önermektedir. Rekürren EOK'ta rezektabilitenin değerlendirilmesinde laparoskopik yaklaşımla ilgili veri azdır (34). Aslında laparoskopi de komplikasyon oranı %1-5 arasında olan invaziv bir girişimdir ve genel anestezi gerektirir (35, 36). Ayrıca ileri evre EOK'de laparoskopi yapılan hastalarda %17'ye varan oranda port yeri metastazı rapor edilmiştir (37).

Rekürrenlerin semptomatik olup olmaması da SSR başarısını etkileyebilir. Tanner ve ark. asemptomatik rekürrenleri olan hastalarda semptomatik rekürrenlere oranla daha iyi SSR başarısı olduğunu ifade etmektedir (sırasıyla %90 ve %57, $p=0,053$). Aynı zamanda asemptomatik grupta SSR sonrası genel sağkalım semptomatik olan hastalardan daha iyiydi (sırasıyla 45 ay ve 29,4 ay, $p=0,006$) (38). Bu bulgular primer SR sonrası asemptomatik rekürrenleri yakalayabilmek için hekimleri radyolojik takip yönünden cesaretlendirebilir.

Teorik olarak erken saptanan rekürrenlerde daha yüksek sitoreduksiyon başarısı nedeniyle sağkalımların artacağı düşünülebilir. Genellikle klinik olarak gösterilebilen rekürrensten yaklaşık üç ila beş ay öncesinde serum CA 125 düzeyleri yükselmeye başlar (39, 40). Ancak CA 125 yüksekliği nedeniyle erken kemoterapi başlanan hastalarda sağkalım avantajı gösterilememiştir (39, 41).

Primer cerrahi öncesi SR başarısını öngörebilmek için HE4 ile ilgili çalışmalar yapılmış ve CA 125'ten daha kullanışlı olduğu belirtilmiştir HE4 (42). Angioli ve ark. HE4, Ca 125 ve asit varlığını kullanarak SSR başarısını öngören deneysel bir model öne sürmüşlerdir (SeC-skoru) (43). AGO skoru ve Tian algoritması ile karşılaştırıldığında modele HE4 eklenmesi sensitivite ve spesifisiteyi artırmaktadır (sırası ile %82 ve %83). Ancak bu çalışmanın fazlaca zayıf noktası bulunmaktadır; çalışma tek merkezli bir çalışmadır ve henüz bulguları bağımsız bir kohort tarafından doğrulanmamıştır.

İleri düzey görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve yaygınlaşması ile araştırmacılar SSR başarısını öngörebilmek için 18F FDG PET/BT gibi yöntemler üzerinde çalışmışlardır. Metabolik tümör volümü (MTV) total

lezyon glikolizi (TLG) yeni tanı alan EOK'de rekürrens riski ile ilişkili olabilecek kantitatif parametrelerdir (44, 45). Benzer şekilde Kim ve ark. da rekürren EOK'ta hem SSR + kemoterapi uygulanan hastalarda hem de yalnızca kemoterapi alan hastalarda MTV ve TLG parametrelerinin rekürrens sonrası sağkalımla ilişkili olabileceğini göstermiştir (46). Yakın gelecekte metabolik görüntüleme yöntemleri skorlama algoritmalarına daha fazla entegre olacaktır, ancak günümüzde bu yöntemler için çok kesin yorumlar yapmak için yeterli kanıt mevcut değil.

Rekürren EOK Hastalarında Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Rekürren EOK hastaları hem cerrahi hem de kemoterapiyi genellikle iyi tolere eder (47). Şimdiye kadar SSR + kemoterapi alan ve yalnızca kemoterapi alan hastaları yaşam kalitesi yönünden karşılaştıran tek bir çalışma yapıldı (48). Bu çalışmada A grubundaki hastalar rekürrens sonrası SSR ve adjuvan kemoterapi alırken B grubundaki hastalar yalnızca kemoterapi aldılar. Makroskopik rezidüel hastalığı olanlar beklendiği üzere kötü prognozları nedeniyle yaşam kaliteleri düşük olduğundan çalışmadan çıkarıldı. Tedavi sonrası üçüncü ayda A grubundaki hastalarda kabızlık ve ağrı skorlarının daha yüksek olması dışında gruplar arasında fark bulunmadı. Ayrıca bu fark altıncı aydaki değerlendirmede ortadan kalkmıştı. Üstelik A grubundaki hastaların rekürrensiz sağkalımları 22 ay olurken, B grubunda bu süre 12 ay olarak bulundu ($p<0,05$). Aslında B grubundaki hastaların daha büyük bölümü anrezektabelle rekürrenlere sahip olması bu çalışmadaki en büyük biası oluşturmaktadır. Wenzel ve ark. ise çok merkezli randomize prospektif çalışmalarında primer tanı alan ileri evre EOK hastalarında 3 siklus neoadjuvan kemoterapi sonrası interval debulking cerrahisi olan ve devamında 3 siklus daha kemoterapi alan hastalarla yalnızca 6 siklus kemoterapi hastaların yaşam kalite endekslerini benzer olarak buldular (49).

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin (HIPEC) Etkinliği

Rekürren EOK'de SSR sırasında yapılan HIPEC işleminin sağkalım avantajını gösteren tek bir randomize prospektif faz 3 çalışması vardır (50). Bu çalışmada toplam 120 hasta SSR + HIPEC + sistemik kemoterapi ve SSR + sistemik kemoterapi olarak randoize edildi. HIPEC uygulanan hastaların sağkalımları uygulanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (26,7 ve 13,4 ay, $p=0,006$). Asıl ilginç olan sonuç HIPEC grubunda platin duyarlı ve platin dirençli hastaların sağkalımları benzerdi (platin dirençli hastalar için ortanca sağkalım 26,6 ay, platin duyarlı hastalar için 26,8 ay, $p=0,287$).

Ancak HİPEC yapılmayan grupta ise platin dirençli hastaların sağkalımları platin duyarlı olanlara göre belirgin olarak daha kötüydü (ortanca sağkalımlar sırasıyla 10,2 ay ve 15,2 ay, $p<0,05$). Daha önceki prospektif ve retrospektif çalışmaların sonuçları da bu çalışmayı doğrular nitelikte. Bakrin ve ark. çok merkezli prospektif çalışmalarında SSR + HİPEC sonrası platin dirençli hastalarda ortanca sağkalımı 48 ay, platin duyarlı hastalarda ise 52 ay olarak raporlamıştır (51). Büyük ölçekli retrospektif Fransız çalışmasında SSR + HİPEC sonrası platin dirençli ve duyarlı hastalarda benzer sağkalımlar raporlandı (ortanca sağkalımlar sırası ile 47,2 ve 51,6 ay) (52). HİPEC'in muhtemel etki mekanizması; tümör hücrelerinde overeksprese olan heat-shock proteinleri üzerinden hücrel fonksiyonları değiştirmesine bağlı olabilir. Sonuç olarak platin dirençli klonlar daha duyarlı hale dönüşüyor gibi görünmektedir. HİPEC sırasında kullanılacak kemoterapötik ajan hakkında bir görüş birliği bulunmamakla birlikte platin duyarlı hastalık için sıklıkla cisplatin ve paklitaksel kullanılırken platin dirençli hastalıkta daha çok paklitaksel, doxorubisin ve mitomisin tercih edilmektedir (52).

SSR Özgü Komplikasyonlar

SSR'na bağlı perioperatif morbiditeyi araştıran retrospektif gözlemsel bir çalışmada yazarlar hasta seçiminin uygun yapıldığı taktirde operasyon zamanının ve ortalama kan kaybının primer SR'dan daha az olduğunu, yoğun bakım ihtiyacının genel intraoperatif komplikasyon oranlarının ise primer SR cerrahisi ile benzer olduğunu vurgulamaktadır (53). Ancak SSR yapılan hastalarda barsak yaralanması (3/48 ve 0/174) ve uzamış sub-ileus epizodlarının (3/48 ve 2/174) primer cerrahi yapılan hastalara göre daha sık görüldüğü ifade edilmiştir. Bunun en olası nedeni primer cerrahinin ardından gelişen yaygın intestinal adezyonlardır. Genel itibari ile SSR yapılan hastaların mortalite ve morbidite oranları primer cerrahi yapılanlarla benzerdir (15, 24, 47, 54).

AGO DESKTOP II çalışmasında SSR yapılan hastaların %33'ünde en az bir komplikasyon gözlenmiştir. Post operatif yoğun bakım ihtiyacı %44, kan transfüzyonu ihtiyacı ise %52 olarak raporlandı (25). Çalışmaların büyük bölümünde komplikasyonların standart ve uniform şekilde raporlanmaması nedeniyle çalışmalarındaki komplikasyon oranlarını kıyaslamak pek mümkün değildir.

Tersiyer ve Daha Yüksek SR Girişimleri

Terisyer sitoredüksiyon (TSR) girişimleri sağkalımı artırmaktan ziyade ileus, bası semptomları gibi tümöre bağlı ciddi semptomların hafifletilmesi amacıyla gerçekleştirilir. Primer SR ve SSR sonucundaki rezidü tümör durumunun sağkalıma etkisi yukarıda tartışıl-

dı. Benzer yönde bir etkinin TSR ve daha yukarısı için geçerli olması kuvvetle muhtemeldir ancak bu konuda literatürde yeterli veri yoktur. Ancak her bir SR denemesinde başarı şansının bir önceki denemeden daha düşük olduğu (25), mortalite ve morbidite oranlarının her cerrahiden sonra giderek arttığı unutulmamalıdır (55).

Fotopoulou ve ark. retrospektif gözlemsel çalışmalarında TSR sonrası sağkalımın tek ve en önemli belirtecinin rezidü tümör kitlesi olduğunu ve başarısız SR girişimlerinin en önemli belirtecinin üst abdomende yaygın tümör varlığı ve peritoneal karsinomatozis olduğunu belirtti (55). TSR konusunda yayınlanmış diğer retrospektif analizlerde de benzer sonuçlar rapor edilmiştir (56, 57).

Şimdiye dek yayınlanmış TSR konusundaki en geniş uluslararası çok merkezli retrospektif gözlemde yazarlar 406 hastanın sonuçlarını yayınladı (58). Bu çalışmada TSR sonrası komplet SR oranı %54 olmakla birlikte komplet SR yapılan hastaların ortanca sağkalımı 49 ay olurken gros rezidüel hastalıkta ortanca sağkalım 12 aya düşmekteydi ($p<0,001$). Ayrıca bu çalışmada TSR'ye bağlı majör morbidite %25,9 olarak belirtildi. Yazarlar bu çalışmada net bir dahil edilme kriteri belirtmemiş olsa da hastaların büyük bölümü kötü prognostik faktörlere sahipti. İnkomples SR için en önemli belirteçler: platin direnci, ilk cerrahide lenf nodu pozitifliği, SSR sonrası komplet SR başarılamamış olması, üst abdomende yaygın tümör bulunması ve peritoneal karsinomatozis olmasıdır. Bu çalışmada TSR yapılan hastalar ile sadece kemoterapi alan hastalar arasında bir karşılaştırma yapılmadı. Bahsedilen çalışmalarda çok iyi seçilmiş hasta popülasyonlarında yapılan TSR'ların sağkalıma katkı sağlayabileceği belirtilmiş olsa ikinci kez nükseden EOK hastalarına TSR önermeden önce daha kuvvetli kanıtlara ihtiyaç vardır.

Kuarterner sitoredüksiyon (KSR) konusunda çok daha az data var, olanlar da iyi dizayn edilmemiş ya da çok az hasta sayısına sahip retrospektif gözlemsel çalışmalardan gelmektedir (59, 60). Bu çalışmalarda yine SSR ve TSR başlıklarında belirtildiği gibi komplet SR'un başarılması halinde sağkalım katkısı olabileceği belirtilmektedir. Bunun yanında Fotopoulou ve ark.'nın yaptığı çalışmada KSR sonrası adjuvan tedavi alan hastalarda tedavi almayanlara göre önemli bir sağkalım avantajı olduğu belirtilmiştir (sırasıyla 40,5 ay ve 12,3 ay, $p<0,001$). Bu bulgular tekrarlayan SR girişimlerinin kemosenstizan bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Rekürren EOK yönetiminde SSR'un etkinliğini konu alan çalışmaların büyük bölümü retrospektif dizayna,

hasta seçim biasına, uzun çalışma periyoduna ve standart olmayan kemoterapi protokollerine sahiptir. Rekürren EOK'de cerrahi girişimin etkinliği konusunda üst düzey kanıtlar henüz oluşmadı (61, 62). Mevcut meta-analizlerin (8) ve retrospektif çalışmaların ışığında, iyi seçilmiş rekürren EOK hastaları için SSR etkin ve güvenilir bir yönetim şeklidir. Rekürren EOK hastalarında tedavi seçenekleri çok detaylı klinik değerlendirmelerin sonucuna göre ileri derecede bireyselleştirilmelidir.

Dördüncü over kanseri konsensüs konferansında rekürren EOK hastalarında cerrahinin etkinliğini araştırmak üzere acilen prospektif randomize kontrollü faz III çalışmaların dizayn edilmesi gerektiği vurgulandı (62). Bunun üzerine Hollanda'da platin duyarlı EOK hastalarında SSR + platin tabanlı kemoterapinin hastalıklı sağkalım üzerine etkisini araştırmak için dizayn edilen randomize kontrollü faz III çalışmanın (SOCceR çalışması) duyurusu yapıldı (63). Bu çalışmada hastalar SSR + en az 6 siklus platin tabanlı kemoterapi ve yalnızca 6 siklus platin tabanlı kemoterapi olacak şekilde randomize edildi. AGO grubu ise yine benzer şekilde pozitif AGO skoruna sahip platin duyarlı rekürren EOK hastalarını SSR + platin tabanlı kemoterapi ve yalnızca kemoterapi olarak randomize etti. Son olarak GOG 213 çalışmasında platin duyarlı rekürren EOK hastalarında SSR sonrası karboplatin-paklitaksel kombinasyonuna adjuvan bevacizumab eklenmesinin sağkalıma katkısı araştırılmaktadır. Bahsedilen bu üç çalışmanın sonuçlarının SSR konusundaki tartışmalara açıklık getireceği beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1248-59.
2. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, 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*. 2003;361(9375):2099-106.
3. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2039-45.
4. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: non-responders to first-line therapy. *Gynecologic oncology*. 1989;33(1):1-5.
5. Petrillo M, Pedone Anchora L, Tortorella L, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with isolated platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis. *Gynecologic oncology*. 2014;134(2):257-61.
6. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:CD008765.
7. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology*. 1983;61(2):189-93.
8. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2009;112(1):265-74.
9. Lee CK, Lord S, Grunewald T, GebSKI V, et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: analysis of the CALYPSO trial. *Gynecologic oncology*. 2015;136(1):18-24.
10. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(12):1702-10.
11. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, et al. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Journal of surgical oncology*. 2000;75(1):24-30.
12. Chi DS, McCaughey K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(9):1933-9.
13. Gadducci A, Cosio S, Zola P, et al. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. *Gynecologic oncology*. 2010;116(3):358-63.
14. Ferrero A, Ditto A, Giorda G, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: a multicenter study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(7):891-8.
15. Petrillo M, Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Ovarian cancer patients with localized relapse: clinical outcome and prognostic factors. *Gynecologic oncology*. 2013;131(1):36-41.
16. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, Coleman RL, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecologic oncology*. 2009;114(1):48-52.
17. Crane EK, Sun CC, Ramirez PT, Schmeler KM, Malpica A, Gershenson DM. The role of secondary cytoreduction in low-grade serous ovarian cancer or peritoneal cancer. *Gynecologic oncology*. 2015;136(1):25-9.
18. van de Laar R, Kruitwagen RF, Int'Hout J, Zusterzeel PL, Van Gorp T, Massuger LF. Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer in the Netherlands: A Population-Based Cohort Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2015.

19. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep.* 1979;63(11-12):1727-33.
20. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology.* 2000;78(3 Pt 1):269-74.
21. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1994;170(4):974-9; discussion 9-80.
22. Minaguchi T, Satoh T, Matsumoto K, et al. Proposal for selection criteria of secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Int J Clin Oncol.* 2015.
23. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Annals of surgical oncology.* 2012;19(2):597-604.
24. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, et al. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2006;194(1):49-56.
25. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2011;21(2):289-95.
26. Benedetti Panici P, Perniola G, Angioli R, et al. Bulky lymph node resection in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: impact of surgery. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2007;17(6):1245-51.
27. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer.* 1992;70(8):2129-36.
28. Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecologic oncology.* 1995;57(1):61-5.
29. Cormio G, di Vagno G, Cazzolla A, et al. Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: report of 21 cases and a review of the literature. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 1999;86(2):185-8.
30. Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo Genazzani A. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology.* 2000;79(3):344-9.
31. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *British journal of cancer.* 2005;92(6):1026-32.
32. Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Annals of surgical oncology.* 2007;14(3):1136-42.
33. van de Laar R, Massuger LF, Van Gorp T, Int'Hout J, Zusterzeel PL, Kruitwagen RF. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology.* 2015;137(2):210-5.
34. Rutten MJ, Leeftang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014;2:CD009786.
35. Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbos-Kemper T, Hermans J, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(5):595-600.
36. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. Ten-year experience with laparoscopy on a gynecologic oncology service: analysis of risk factors for complications and conversion to laparotomy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2004;191(4):1138-45.
37. 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. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2005;15(5):776-9.
38. Tanner EJ, Chi DS, Eisenhauer EL, Diaz-Montes TP, Santillan A, Bristow RE. Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: survival impact or lead-time bias? *Gynecologic oncology.* 2010;117(2):336-40.
39. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 1996;7(4):361-4.
40. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(20):4054-7.
41. Parker PA, Kudelka A, Basen-Engquist K, Kavanagh J, de Moor J, Cohen L. The associations between knowledge, CA125 preoccupation, and distress in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology.* 2006;100(3):495-500.
42. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecologic oncology.* 2013;128(3):579-83.
43. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, et al. A Predictive Score for Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer (SeC-Score): A Single-Centre, Controlled Study for Preoperative Patient Selection. *Annals of surgical oncology.* 2015;22(13):4217-23.
44. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Annals of surgical oncology.* 2012;19(6):1966-72.

45. Lee JW, Cho A, Lee JH, et al. The role of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on (1)(8)F-FDG PET/CT in the prognosis of epithelial ovarian cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(10):1898-906.
46. Kim CY, Jeong SY, Chong GO, et al. Quantitative metabolic parameters measured on F-18 FDG PET/CT predict survival after relapse in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2015;136(3):498-504.
47. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2004;95(2):273-80.
48. Plotti F, Scaletta G, Aloisi A, et al. Quality of Life in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: Chemotherapy Versus Surgery Plus Chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(7):2387-94.
49. Wenzel L, Huang HQ, Monk BJ, Rose PG, Cella D. Quality-of-life comparisons in a randomized trial of interval secondary cytoreduction in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5605-12.
50. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(5):1570-5.
51. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(13):4052-8.
52. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(12):1435-43.
53. Woelber L, Jung S, Eulenburg C, et al. Perioperative morbidity and outcome of secondary cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2010;36(6):583-8.
54. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*. 2007;109(4):685-91.
55. Fotopoulou C, Richter R, Braicu IE, et al. Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(1):49-57.
56. Leitao MM, Jr., Kardos S, Barakat RR, Chi DS. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2004;95(1):181-8.
57. Karam AK, Santillan A, Bristow RE, et al. Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: selection criteria and survival outcome. *Gynecologic oncology*. 2007;104(2):377-80.
58. Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M, et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(4):1348-54.
59. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM, Jr. Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecologic oncology*. 2010;116(3):364-9.
60. Fotopoulou C, Savvatis K, Kosian P, et al. Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter? *British journal of cancer*. 2013;108(1):32-8.
61. Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(6):CD007822.
62. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(4):771-5.
63. van de Laar R, Zusterzeel PL, Van Gorp T, et al. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomised controlled study. *BMC Cancer*. 2014;14:22.