

OVER KANSERİ SEKONDER SİTOREDÜKTİF CERRAHİDE SON DURUM: *GOG 213 ve Dekstop 3'ün değerlendirmesi*



Dr. Selim KANDEMİR

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ/ TIP FAKÜLTESİ

/JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ BİLİMDALI/ YANDAL ASİSTANI

ARKA PLAN

Over kanserinde tanı genellikle ileri evrelerde konulur[1]. Over kanserinin primer tedavisi cerrahi ve platin bazlı kemoterapidir. Operasyon sonrası rezidü tümör büyüklüğü en önemli prognostik faktördür[2]. Over kanserinde primer sitoredüktif cerrahinin faydalı olduğu yaygın kabul görmektedir ve metaanalizler bu eğilimi desteklemektedir. Cerrahinin olası faydaları için üretilen hipotezler şunlardır;

- 1) Kanlanması kötü olduğu için terapötik ajanların yeterince etki etmediği kitlenin çıkarılması
- 2) Tümör hücrelerini plato fazından çıkararak kemoterapötiklerin daha iyi etki yapabildiği yüksek bölünme fazına sokulması[3]
- 3) Tümör miktarını azaltarak kemoterapi siklüs sayısının azaltılması ve kemoterapötiklere karşı direnç gelişiminin önlenmesi
- 4) Bulky tümörlerin çıkarılması ile konakta immün yanıtın artması

Over kanserinin primer tedavisi bittikten sonra hastaların %60'ı 5 yıl içinde tekrarlar [4]. Platin Sensitif Rekürren Over Kanseri için (ROK) kemoterapi çoğu klinikte standart tedavidir. Primer tedavi sonlandıktan ve hasta remisyona girdikten sonra hastalığın tekrarlaması durumunda rekürren tümörleri çıkarmak amacıyla yapılan cerrahiye Sekonder Sitoredüktif Cerrahi (SSC) denir. Cerrahinin olası faydaları ROK'da da geçerli olmasına rağmen, uygulanacak cerrahinin kompleks olması ve SSC faydası hakkında bazı soruların cevabının net olmaması nedeni ile standart tedavi seçeneği değildir.

SSC terimi ilk olarak Berek tarafından 1983 yılında tarif edilmiş ve sonrasında retrospektif çok sayıda çalışma yapılmıştır[5]. Retrospektif çalışmaların sayısı artıkça SSC'nin başarılı olması için gerekli şartlar belirlemeye başlamıştır.

Platin duyarlı olmayan ve ilk tedavi sonucunda tam remisyona girmeyen hastaları içeren çalışmalarda, hastalar için beklenen sürvinin kısa olması, cerrahi morbidite ve mortalitenin fazla olması sebebi ile cerrahi tercih edilen tedavi seçeneği değildir. SSC için platinsiz geçen süre PFI (platin free interval) çok önemli olup güncel NCCN kılavuzlarında 6 ay ve daha uzun PFI varlığında SSC önerilebilir denmektedir. Bunun yanında SSC başarısı için rezidü tümör boyutu önemlidir. İlk zamanlarda over kanserinin primer cerrahisinde optimal sitoredüksiyon 1 cm ve daha küçük boyutta rezidü tümör olan vakalara denmiş ve sağkalım için ideal olarak tanımlanmıştır ancak günümüzde gözle görülür tümör kalmayacak şekilde yapılan maksimum sitoredüksiyon en büyük sağkalımla ilişkili

bulunmuştur[6]. SSC en fazla fayda görecektir rezidü tümör boyutunu değerlendiren çalışmalar çıkmaya başlamıştır.

Eisenkop 106 hastalık çalışmasının sonucunda komplet sitoreduksiyonun (KS) en önemli faydayı sağladığını vurgulamıştır[7].

DESKTOP I çalışmasında 267 hasta değerlendirilmiş ve KS olan hastalarda sağkalımın uzadığı ve SSC'nin başarı sağlandığını vurgulamıştır[8].

Scarabelli ve Zang tarafından yapılan iki farklı çalışmada optimal sitoreduksiyonunda başarılı olduğu vurgulanmış. Başka bir araştırmacı optimal sitoreduksiyonun yeterli olmadığını SSC için amacın 0,5 cm'den küçük rezidü tümör gerektiğini savunmuştur[9, 10]. Literatürdeki veriler değerlendirildiğinde SSC'da amaç KS olmalıdır, yapılamadığı durumda 1cm ve daha küçük boyutta rezidü tümör amaçlanmalıdır, bunun dışında yapılan tüm tümör cerrahileri **palyatif cerrahi** olarak kalacağı unutulmamalıdır[11].

Çalışmalar SSC için KS amaçlanması gerekliliğine yönelik çalışmalar artmaya başladıktan sonra, araştırmacılar preoperatif değerlendirme yöntemleri ile bu amaca nasıl daha fazla ulaşılabiliriz sorusuna yönelmişlerdir. Bu amaçla bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. AGO Skoru, Tian Model ve Memorial Sloan-Kettering modeli en fazla çalışma yapılan bazı skorlama sistemleridir.

AGO SKORU

AGO-OVAR DESKTOP çalışması 25 farklı ülkeden SSC yapılan ve yaklaşık %50'si KS sonuçlanan 260 hastanın verilerinin değerlendirilmesi sonucunda AGO skorunu belirlemiştir. AGO skorunun parametreleri şunlardır;

- ECOG sınıflamasına göre iyi performans statüsü (ECOG 0)
- İlk cerrahi sırasında rezidü tümör olmaması
- Asit olmaması / varsa <500 ml olması

Hasta 3 parametrenin hepsini sağlaması halinde AGO skoru pozitif olarak isimlendiriliyor. Bu skorun validasyonu için yapılan DESKTOP II çalışmasında 516 hasta 19 ay boyunca takip edilmiştir. Bu hastaların %51'nin AGO skoru pozitif saptanmıştır. AGO skoru pozitif hastalar içinden 129 hastaya, hastalığın ilk tekrarında %76 KS oranı ile SSC yapılmıştır[12]. Çalışmaya göre AGO skoru pozitif hastalarda KS ulaşmak için başarı oranına yüksek diyebiliriz ancak **AGO skoru negatif hastalar KS olamaz diyemeyiz**. Örneğin 192 hastayı kapsayan bir çalışmada AGO pozitif olan 102 hastanın 86'sında %84,3'de KS yapılabilmektedir. Aynı çalışmada AGO negatif olan 90 hastanın 58'inde %64,4'de KS yapılabilmektedir.

TİAN MODEL (İ MODEL)

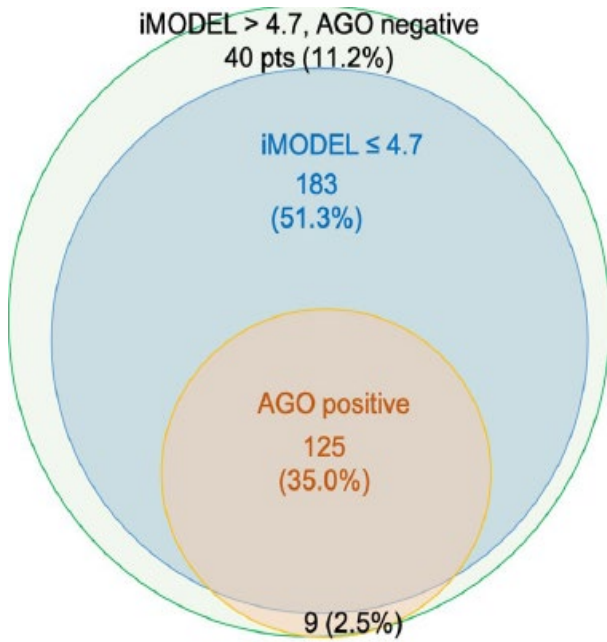
Tian model 2012 yılında Tian ve arkadaşları dünyadaki 7 farklı merkezden topladıkları 1027 hastanın verilerini değerlendirerek SSC başarısı üzerine etki eden faktörleri değerlendirmiştir. Bu değerlendirme sonrasında bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Skorlama sistemi sonucunda hastalar düşük risk ve yüksek riskli grup olarak ikiye ayrılmaktadır. Düşük riskli grupta SSC başarısının fazla olduğunu vurgulamışlardır.[13]

Etki eden faktör	Skor					
	0	0,8	1,5	1,8	2,4	3
1) Figo evresi	I/II	III/ IV				
2) İlk cerrahi sonrası rezidü hastalık	0		<0			

3) İlerlemesiz sağkalım süresi (PFS)	≥16				<16	
4) ECOG performans durumu	0-1				2-3	
5) Rekürrens sırasında Ca 125 seviyesi (IU/ml)	≤105			>105		
6) Asit varlığı	Yok					Var

Düşük risk: ≤4.7; yüksek risk>4.7

SOC-1 çalışmasına dahil edilen 357 hastaya hem i AGO Skoru hem i MODEL uygulanmış grafiği görmektedir. Çalışmanın cerrahi kolunda %78,4 RO başarı oranı vardır. Bu çalışmada hastalar i model ve pet ct kullanılarak seçilmiştir. Eğer çalışmaya katılım için AGO skoru kullanılmış olsaydı, hastaların sadece %35'i çalışmaya dahil olabilecekti.



MEMORIAL SLOAN-KETTERİNG KANSER MERKEZİ RİSK FAKTÖRLERİ

Uptodate sitesinin ROK'da cerrahi tedavi başlığına göz atığımızda uygun hasta seçimi için Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinin risk faktörlerini kullandığı görmektedir. 2006 yılında Dennis S. Chi tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada SSC yapılan 153 hasta verilerini değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda SSC'den fayda görmesi için rezidu tümör boyutunun ≤ 0,5 cm olması ve cerrahi önerilecek hastaları seçerken hastalıksız sağ kalım süresi ve rekürrens yerlerinin sayısının kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir.[14]

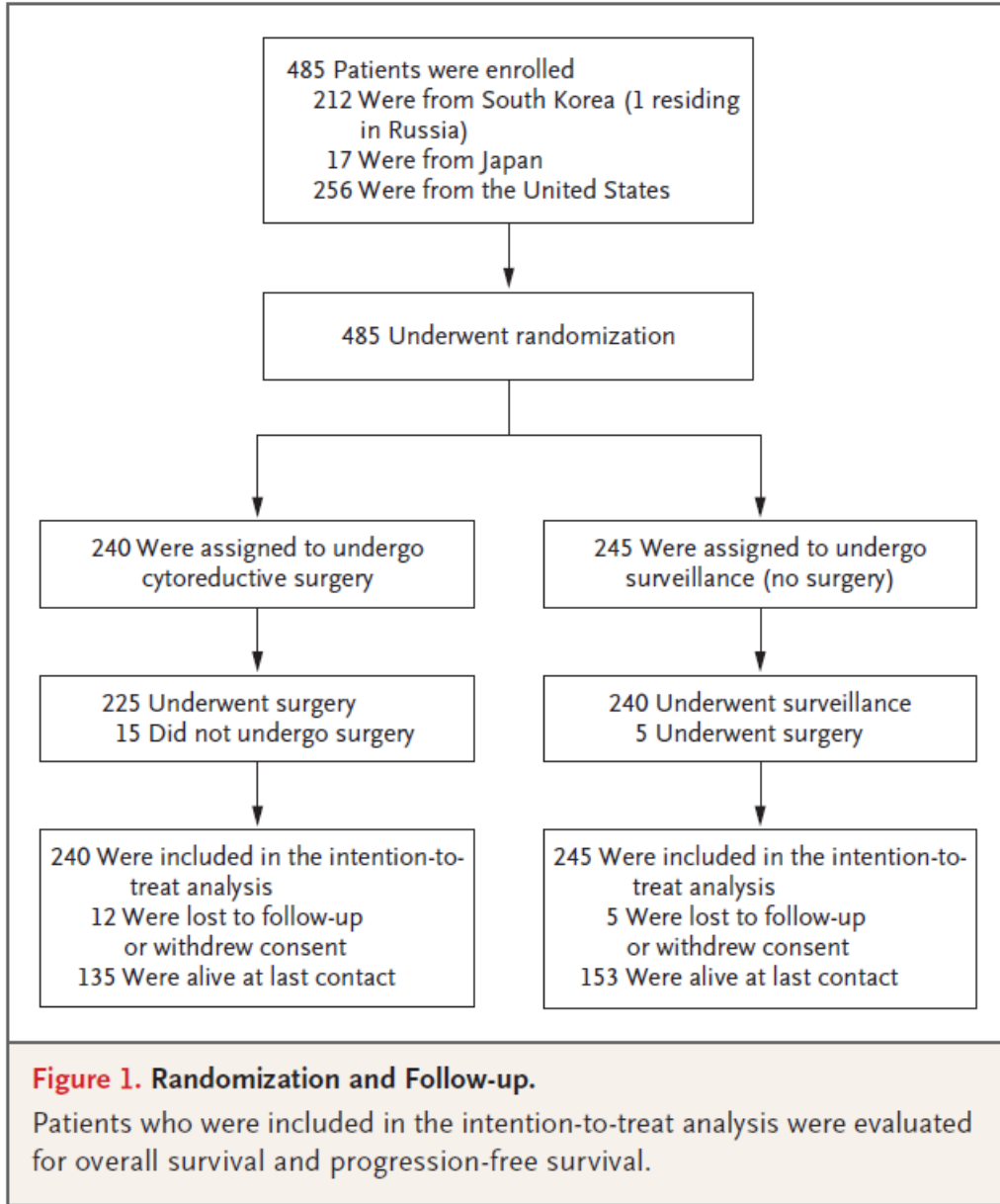
Hastalıksız Sağ Kalım Süresi (DFI)	Tek Bölgede Nüks	Birden Çok Bölgede Nüks Var Ama Karsinomatoz Yok	Karsinomatoz var
6-12	SSC Öner	SSC Düşünülebilir	SSC Önerme
12-30	SSC Öner	SSC Öner	SSC Düşünülebilir
>30	SSC Öner	SSC Öner	SSC öner
Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinin Risk Faktörlerini[14]			

REKÜRREN OVER KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ BAŞARILI MI?

Platin sensitif ROK cerrahi tedavisi için yapılacak cerrahide rezidü tümör boyutu ve cerrahi için ideal hasta seçimi için kullanılacak yöntemlerin geliştirilmesinden sonra SSC bir tedavi yöntemi olarak kılavuzlara girdi. SSC yapılabilecek hastalar için cerrahi mi yoksa kemoterapi mi daha iyi sorusunun cevabı için prospektif randomize çalışmalar tasarlandı. Bu çalışmalardan 1 tanesinin nihai ve 1 tanesinin ara sonuçları 2020 ASCO'da sunuldu. ROK ile tarafımıza başvuran hastalarda SSC veya kemoterapi önermeden önce bu çalışmalara daha yakından bakmak gerekir.

GOG 0213

Uluslararası, çok merkezli randomize kontrollü faz III çalışmasıdır. Çalışmaya USA öncülüğünde, Güney Kore ve Japonya'dan merkezler dahil olmuştur. 6 Aralık 2007- 9 Haziran 2017 tarihleri arasında Platin sensitif ROK hastalardan cerrahi için uygun olan 485 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. PFI ortalama 20,4 aydır. Hastaların cerrahiye uygun olup olmadığına karar verirken belli bir skarlama sistemi kullanılmamış, operasyonu yapacak olan araştırmacı görüntüleme yöntemleri ve fizik muayene ile karar vermiştir.

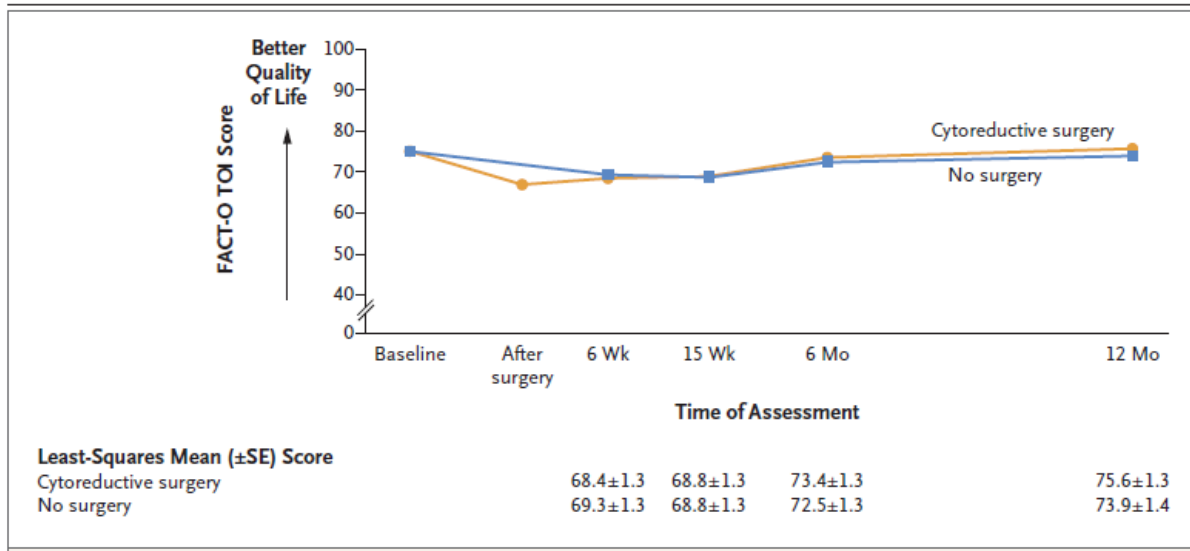


Hastalar şekildeki gibi randomize edilmiştir. Cerrahi grubundaki 240 hastadan 15'i cerrahiye kabul etmemiş. Opere olan 225 hastanın 221'inin (4 tanesinin operasyon raporu tam tamamlanamadığından) operasyon raporlarından rezidü tümör boyutunu değerlendirmiştir. Araştırmacılar opere edilen 225 hastanın 150 tanesinde (%68) komplet rezeksiyon hedefine ulaşılabilmişlerdir. Bu oran Kore grubunda %65'tir. Cerrahi işlem ve hasta özellikleri tablo 2 de görülmektedir.

Table 1. Characteristics of Surgical Procedure and Surgical Patients.

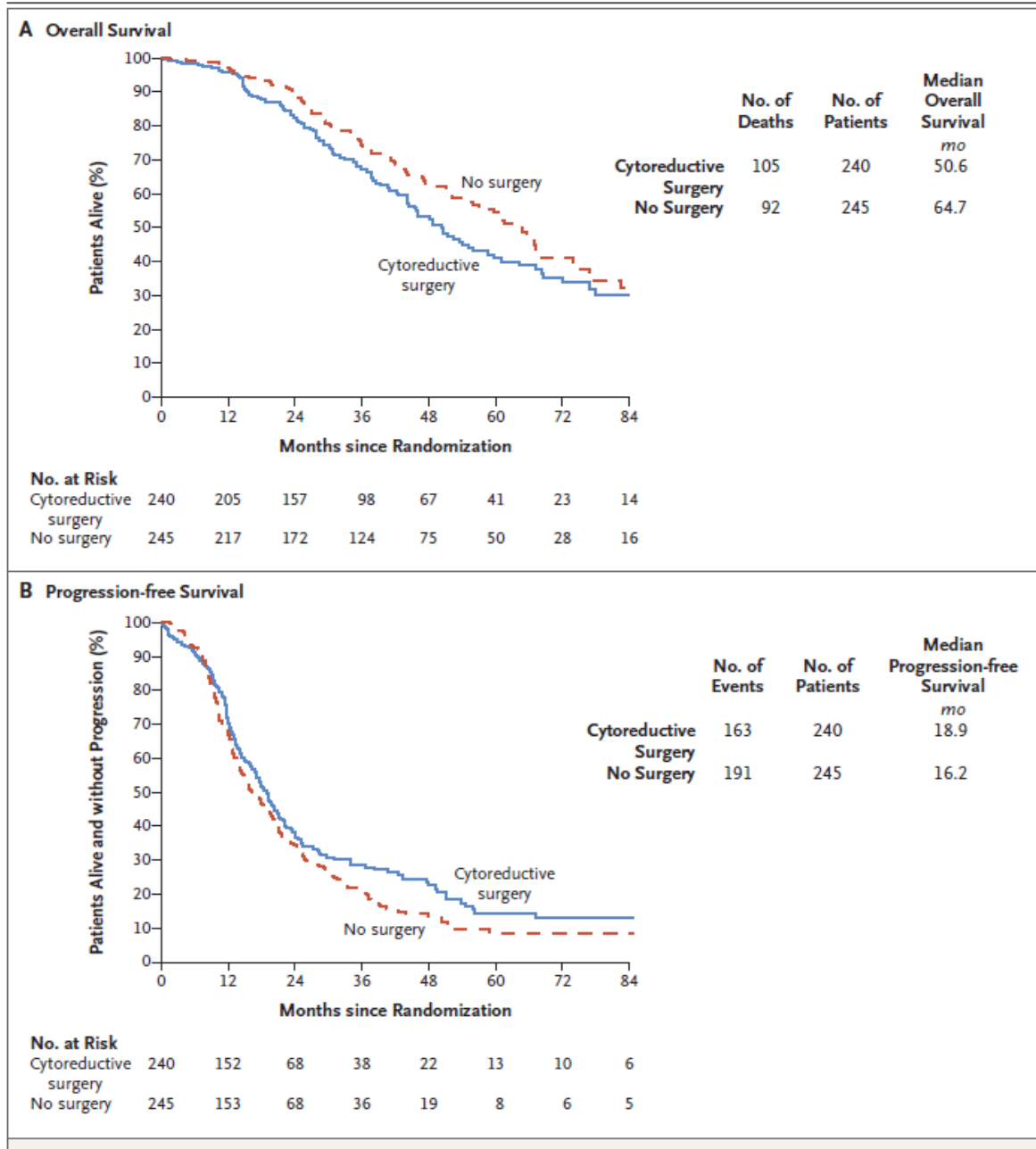
Characteristic	Value
Estimated blood loss	
Patients included in analysis — no.	192
Median (interquartile range) — ml	200 (100–498)
Range — ml	5–3900
Transfusion — no./total no. (%) [*]	17/215 (8)
Bowel resection — no./total no. (%)	62/221 (28)
Stoma — no./total no. (%)	4/221 (2)
Perioperative thrombosis — no./total no. (%) [†]	3/225 (1)
Procedure aborted — no./total no. (%)	8/221 (4)
Surgery-related adverse events at 30 days — no./total no. (%) [†]	20/225 (9)
Death at 30 days — no./total no. (%)	1/225 (0.4)
Repeat laparotomy — no./total no. (%)	0/225

Cerrahi sırasında morbite %9'dur ve cerrahi sonrasında 1 adet ölüm gerçekleşmiştir. Cerrahi sonrasında ortalama 40 gün (28 ile 51 gün arasında değişen sürelerde) içinde kemoterapi başlanmıştır. Cerrahi uygulanmayan grupta ise bu süre ortalama 7 gündür (4 ile 11 gün arasında değişen sürelerde). Kemoterapi rejimi olarak hastaların %69'unda (337 /485) platin bazlı tedaviye ek paklitaksel tercih edilmiştir. Hem tedaviye ek hem de idame olarak hastaların %84'ü (408/485) bevacizumab kullanılmıştır.



Operasyona bağlı olarak hastaların hayat kalitesinde bir miktar düşüş izlenmiş, sonrasında bu düşüş ortadan kaybolmuştur.

24 Nisan 2019 da veriler analiz edilmiş ve OS ve PFS süreleri grafikte verilmiştir.



Sonuç olarak ne OS ne de PFS (*cerrahi grubunda sayısal olarak fazla olsa da*) istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Bu çalışmayı değerlendirirken 3 farklı noktayı dikkatli değerlendirmek gerekir. Birincisi cerrahi araştırmalarda hasta seçiminde biası önlemek çok zordur. Çalışmada araştırmacılar KS yapabileceklerinden emin olmak istemişlerdir. Bundan dolayı çalışmaya dahilen edilen hastaların yaklaşık yarısından fazlasında iki veya daha az bölgede (tümör boyutları belirtilmemiş) rekürren tümör vardır. Bunun yanı sıra çalışmaya dahil edilen hastalar platin sensitif (PFI 20.4 aydı) hastalardır. Dolayısı ile bu iki faktör yüzünden aslında var olan bir cerrahi etki maskelenmiş olabilir.

İkincisi daha önceki çalışmalarda PFS ve OS üzerine etkisi kanıtlanmış bevacizumabın olguların %84'ünde kullanılmasıdır.

Üçüncüsü ise bu çalışma sonucunda hesaplanan OS, çalışma dizayn edilirken tahmin edilen OS'den yaklaşık 3 kat daha uzundur. Bunun tam olarak nedeni bilinmese de klinik bakımda meydana gelen

iyileşmeler ve daha efektif tedavilerin kullanılması (örneğin BRCA1 veya BRCA2, pozitif hastalarda PARP inhibitörlerinin kullanımı) olabilir. Ayrıca Uzun OS süreleri, PFS süresinin etkisini maskeleyebilir.

GOG 0213 için gelen eleştiriler Asya ülkelerinden katılımın fazla olması ve bu katılımcıların daha önceki yayınlarında SSC hakkında yazılarının olmamasıdır. Yazar buna açıklık getirirken Hem USA hemde Güney Koreli araştırmacıların komplet rezeksiyon oranlarının benzer olduğunu vurgulamaktadır. Alt grup analizlerinde bir fark saptanmadığını vurgulamaktadır.

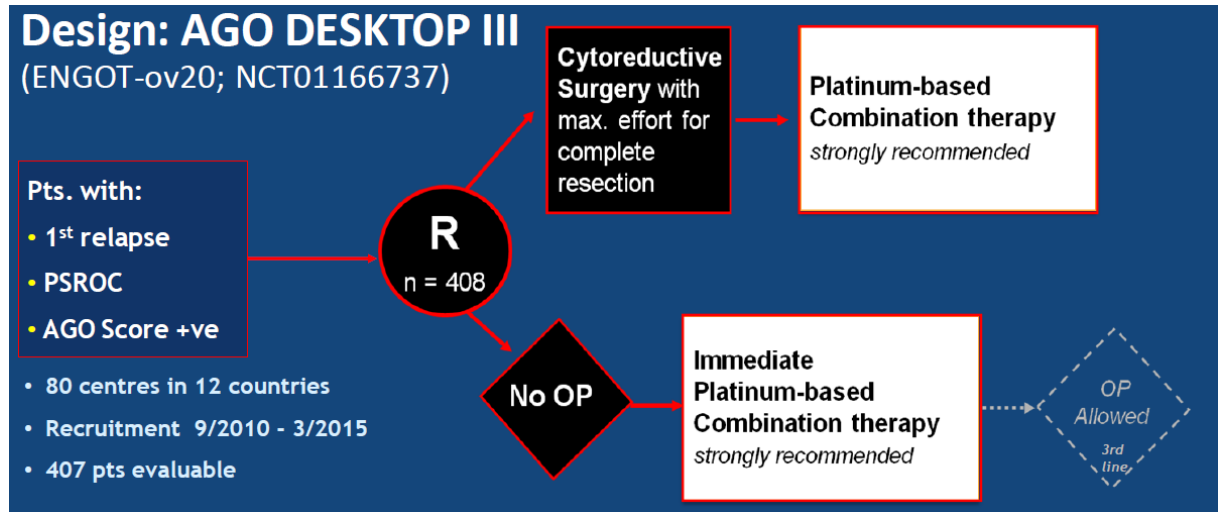
Herhangi bir skorum sistemi kullanmadıkları için KS oranları beklenenden daha düşük kalmıştır. (AGO pozitif hastalarda bu oran %78 ve üzerine çıkabilmektedir) Bu çalışma sponsorları arasında bevacizumab üreticisinin olması ve ilacın %84 hastada kullanılmasından dolayı eleştiriler almıştır. Ancak sponsorların veri toplama ve işleme konusunda çalışmaya müdahil olmadıkları vurgulanmıştır.

AGO DESKTOP III / ENGOT ov20

Almanya öncülüğünde 12 ülkeden ve 80 merkezden katılımcıların olduğu prospektif randomize faz III çalışmasıdır. Amacı ROK'ta SSC ve kemoterapi etkisini karşılaştırmaktır.

Çalışmanın sonucunda toplam sağ kalım (OS) süreleri karşılaştırılacaktır. Çalışmaya primer tedavi sonrası ilk kez nüks eden over, tuba veya periton kanseri olan hastalardan platin sensitif (≥ 6 ay platinsiz dönem olan) ve AGO skoru pozitif olan hastalar dahil edildi. Komplet rezeke edilebilirliği değerlendirmek için AGO skoru kullanılmıştır. Çalışmaya hasta alımı Eylül 2010'da başlamış ve Mart 2015'te sonlandırılmıştır. Toplam hasta sayısı 408'dir. Hastalar 1:1 randomize edilmiştir.

Çalışma düzeni şekildeki gibidir.



Her iki gruba dahil edilen hasta özellikleri şekildeki gibidir. Yaş ortalamalarının 60 üzerinde olması ve platiniz dönem hastaların %75'inde 12 ay ve üzerinde olmasına dikkatimizi çekmektedir.

	No surgery	Surgery	P-value
Pts. (n)	201	206	
Age (median, yrs)	62.2	60.8	0.37
Initial FIGO stage IIIB-IV	147 (73.1%)	155 (75.6%)	0.57
Histology G2/3 serous	155 (77.1%)	173 (84.0%)	0.08
Prior platinum	199 (99.0%)	204 (99.0%)	0.98
Prior taxane	180 (89.6%)	193 (93.7%)	0.13
Pt-free-Int. > 12 months	151 (75.1%)	155 (75.2%)	0.99
Median Pt-free-Interval	18.7 months	21.1 months	0.40

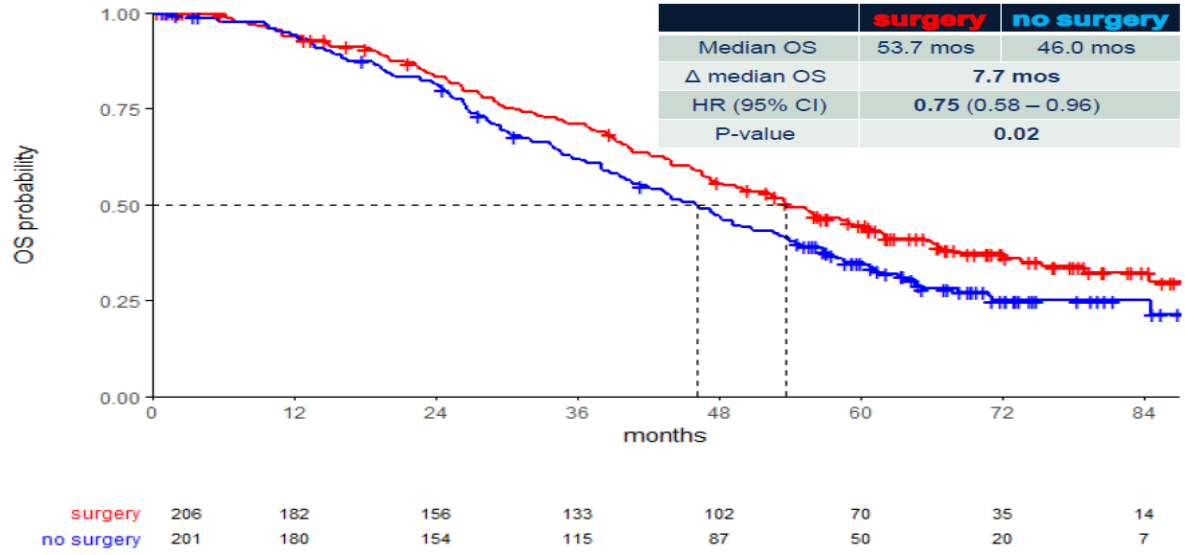
Randomizasyon sonrası verilen tedavi özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Bevacizumab olguların %23'ünde kullanılmıştır. (GOG 213'te bevacizumab kullanımı %84'tür.)

	No surgery	Surgery	P-value
Non compliant with random arm	8 (4.0%) with OP	14 (6.8%) w/o OP	0.21
Post-random chemotherapy:			
Platinum containing therapy	181 (90.0%)	183 (88.8%)	0.25
Non-platinum	9 (4.5%)	5 (2.4%)	
None / missing data	11 (5.5%)	18 (8.7%)	
Bevacizumab	47 (23.4%)	47 (22.8%)	0.89
PARP Inhibitors (or placebo in PARP-studies)	12 (6.0%)	8 (3.9%)	0.33

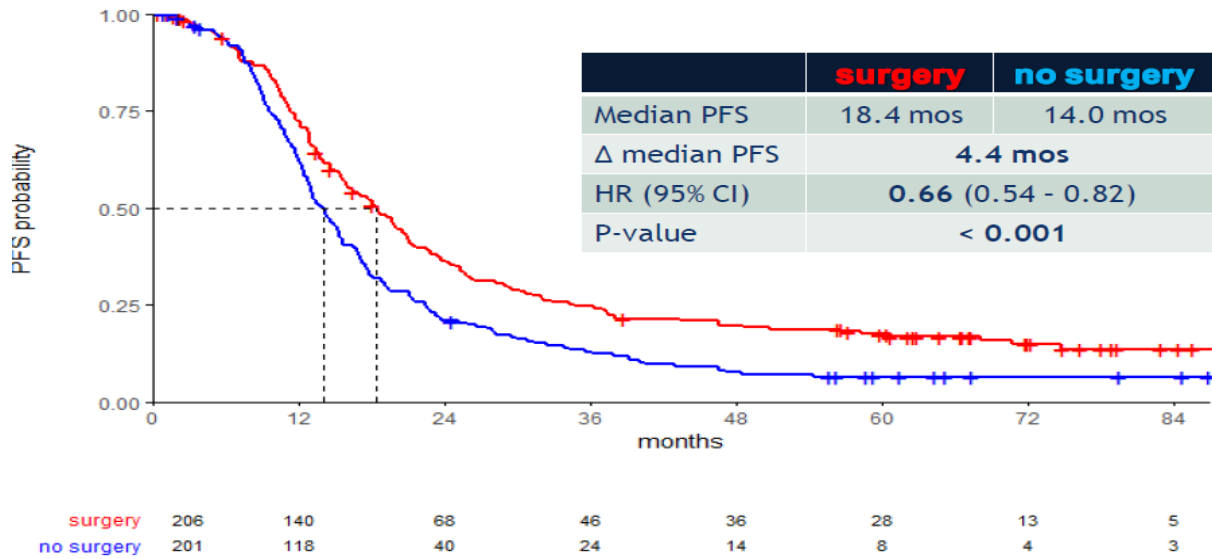
Cerrahi tedavi sonrası oluşan komplikasyonlara baktığımızda cerrahiye bağlı ölüm ilk 30 günde izlenmemiştir. R0 başarı oranı %74,2'dir. (AGO pozitif hastalarda hedeflenen orana yaklaşıktır. GOG 213 çalışmasında bu oran %68'dir)

Duration of surgery (minutes; median / quartiles)	222 (150 - 300)
GI-tract resection	35.8%
Stoma diversion temporary / permanent	3.7% / 4.2%
Blood loss (ml; median / quartiles)	250 (50 - 500)
RBC transfusion	17.6%
post-OP fever > 38 °C	4.8%
Antibiotics (mainly for urinary tract infections)	19.7%
Re-laparotomy rate	3.7%
30- / 90- days mortality	0 / 1 pat. (0.5%)
Macroscopic complete resection rate	74.2%

Çalışma sonuçlarına baktığımızda cerrahi grubunda ortalama OS süresi 53,7 ay olarak bulunmuş ve bu süre 46 ay olan kemoterapi grubundan anlamlı olarak farklıdır.

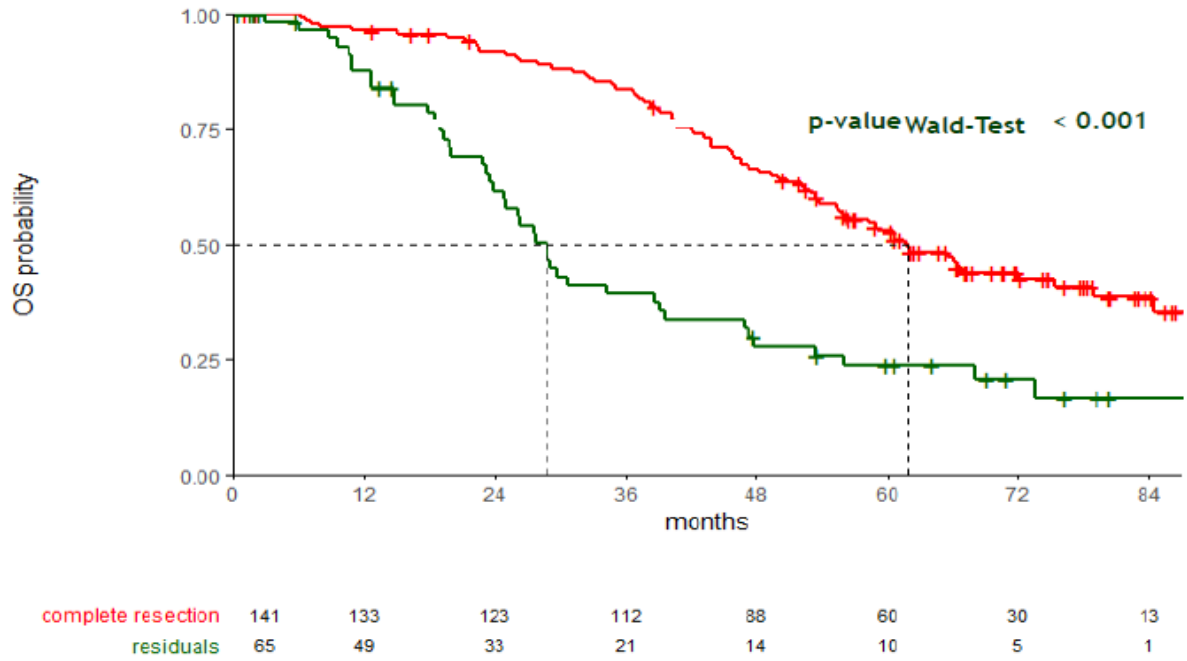


Aynı zamanda PFS cerrahi yönünde anlamlı bulunmuştur.



Cerrahi grubun alt grubuna baktığımız analizde R0 olarak cerrahisi tamamlanan hastaların OS daha iyi olarak bulunmuştur. Çalışmanın yazarı doğru hasta seçimi ve doğru merkezin R0 oranını artıracaklarını vurgulamaktadır.

post-OP status	Median OS [mos]	Δ OS [mos]	HR (95% CI)
with residual tumor	28.8		1
complete resection	61.9	+33.1	0.40 (0.28-0.59)



Du-Bios'in Desktop 3 çalışmasının sonuçlarının kliniğe yansımalarının yönündeki açıklamasında, Platin sensitif ROK hastalarının SSC için uygunluğu değerlendirilirken AGO Skorundan, görüntüleme yöntemlerinden, hastanın ve tümörün karakteristik özelliklerinden faydalanılması gerektiği vurgulanmıştır. Altı ayın üstünde hastalıksız dönemi olan ROK hastalarının yaklaşık %50'sinde AGO Skoru pozitifdir. AGO skoru pozitif olan hastaları opere ettiğimizde yaklaşık %75'inde operasyonu R0 olarak tamamlayabiliriz. R0 olarak tamamlanan SSC sonrası ortalama 12 ayın üstünde sağkalım avantajı elde edilir. Dolayısı ile SSC için uygun hastalar belirlenmeli ve gerekirse bu konuda deneyimli merkezlere konsulte edilmelidir.

SOC-1 (SGOG OV2)

Çin jinekoloji onkoloji grubu tarafından tasarlanan prospektif randomize faz III çalışmasıdır. Amacı ROK'ta SSC ve kemoterapi etkisini karşılaştırmaktır.

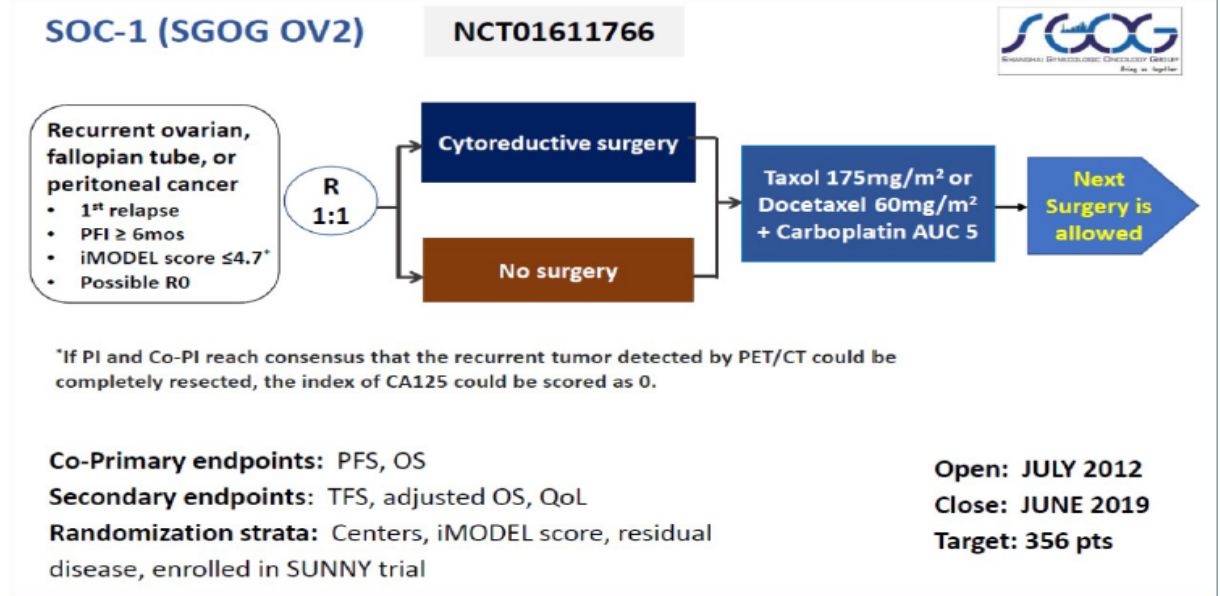
Çalışmanın nihai sonucunda PFS ve OS süreleri karşılaştırılacaktır.

Çalışmaya, rekurren over, tuba veya periton kanseri olan, ≥ 6 ay platinsiz dönem olan, İMODEL Skoru ≤ 4.7 olan ve 2 farklı uzman tarafından değerlendirilip R0 yapılabilineceğine ortak karar verilen hastalar dahil edilmiştir. Örneğin PET CT sonucuna göre primer ve yardımcı araştırmacı cerrahi yapılabilir kararı verirse Ca 125 indeksi 0 olarak kabul edilmiş.

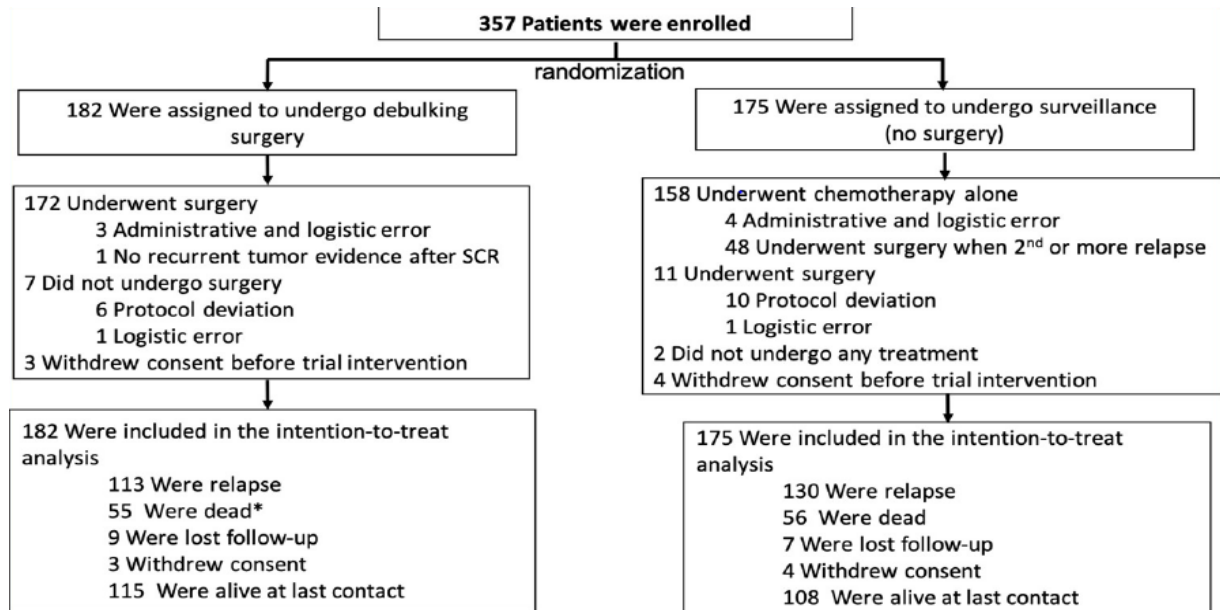
Borderline ve epitel dışı over kanseri olanlar, Interval-debulking , 3. Cerrahi, palyatif cerrahi planlananlar, öncesinde birden fazla kemoterapi alanlar, platinsiz sürenin <6 ay olması, rezeke

edilebilirliği değerlendirilemeyen veya İMODEL skoru hesaplanamayanlar, ameliyat ve kemoterapi için kontraendike durumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya hasta alımı TEMMUZ 2012’de başlamış ve HAZİRAN 2019’da sonlandırılmıştır. Hedeflenen hasta sayısı 356’dır.hastalar 1:1 randomize edilmiştir. Çalışma düzeni şekilde gösterilmiştir.



İlk ara sonuçları 2020 ASCO da yayınlanmıştır hasta dağılımı aşağıdaki gibidir.



Hasta özelliklerine baktığımızda görece daha genç hasta popülasyonu olduğunu fark ediyoruz. (desktop ııı ortalama yaş >60,)

	Surgery	No-surgery	P-value
Age, median, yrs	55.2	53.1	0.011
Patients' prefer: surgery	45.6%	41.1%	0.740
FIGO III-IV	81.3%	83.4%	0.676
Histology, serous	86.8%	82.9%	0.297
iMODEL score ≤ 4.7	89.0%	83.4%	0.307
Median PFI, mos	16.25	16.0	0.277
1-3 recurrent lesions by image	32.4%	26.9%	0.156
gBRCA pathogenic mutation*	20.5%	25.0%	0.786

Hastaların preoperatif görüntüleme yöntemleri ile nüks bölgesi belirlenmiş ve operasyon sırasında doğrulukları kontrol edilmiştir. Yaygın hastalığı belirlemede görüntüleme yöntemleri başarılı görülmektedir. 1-3 bölgede lokalize hastalığı olan hastaların operasyon sırasında daha fazla bölgede nüksü olduğu saptanmıştır.

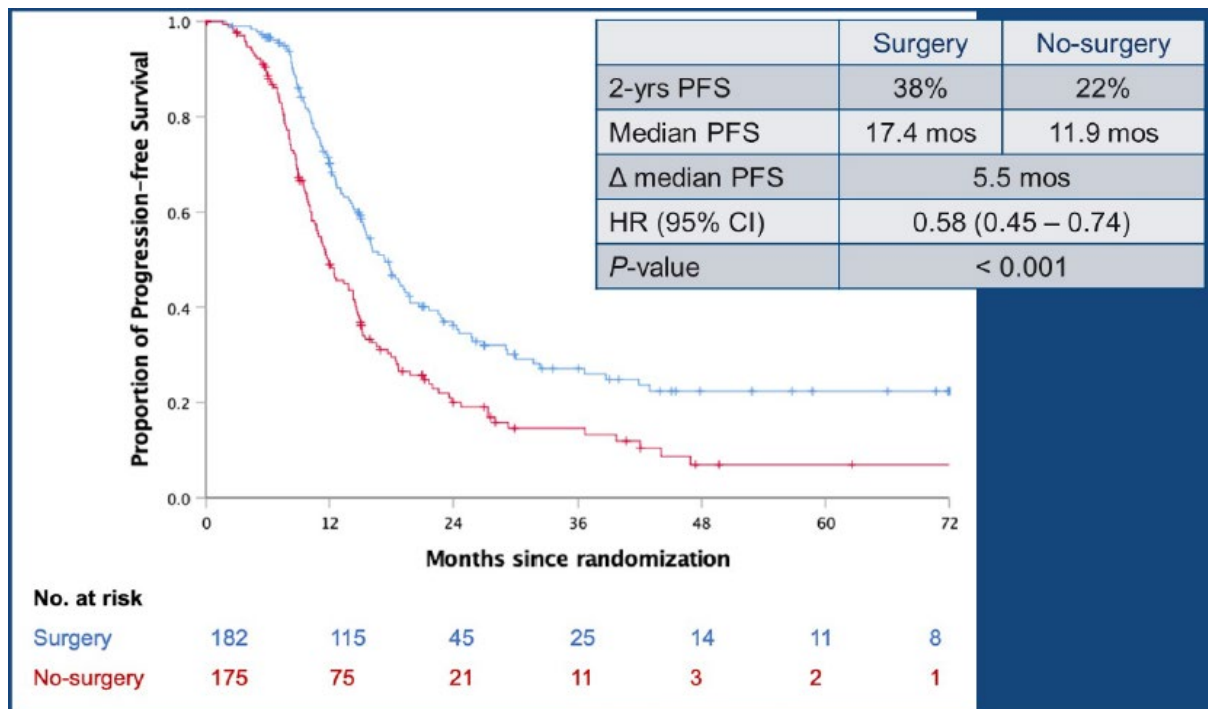
Number of recurrent lesions, PP population	By image	During operation	Δ
1-3 (Localized)	59 (34.3)	45 (26.2)	
4-19 (Localized)	40 (23.3)	53 (30.8)	
≥ 20 (Carcinomatosis)	73 (42.4)	73 (42.4)	
No evidence of tumor	NA	1 (0.6)	

Ameliyat sırasında tümör dağılım yerleri artıkça R0 yapılabilme yüzdesi düşmekte ve karsinomatoz durumunda bile R0 yapabilmişler. Ortalama %76 hasta R0 yapılabilmiştir.

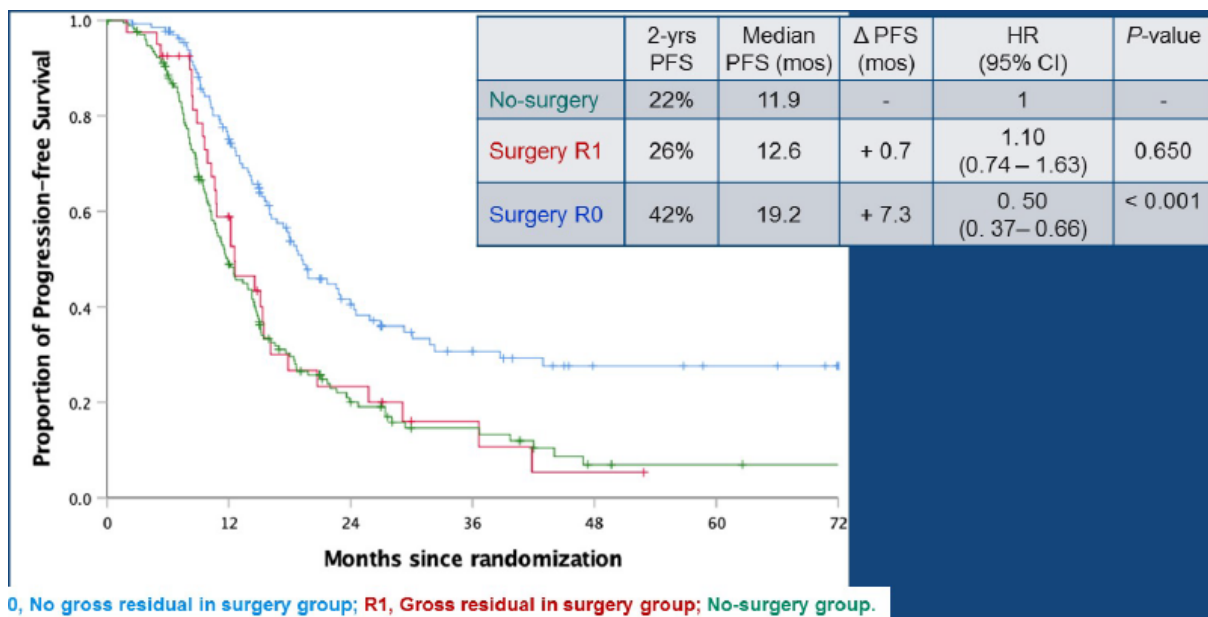
Number of Recurrent Lesions, PP	R0 Rate no. (%)
1-3 (Localized)	55 (93.2)
4-19 (Localized)	33 (82.5)
≥ 20 (Carcinomatosis)	44 (60.3)
Total	132 (76.7)
95.3% of 172 patients were diagnosed by PET-CT .	

Cerrahi sonrası 60 günde hiç ölen hasta olmamıştır. İlk 30 günde grade 3 ve üzeri cerrahi morbidite oranı (9 /172) %5,2'dir.

PFS oranına baktığımızda cerrahi kolunda ve istatistik olarak anlamlı ve 5,5 ay daha iyi olduğunu görmekteyiz.



Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi R0 olan hastalarda PFS daha iyi olmakla beraber, R1 hastalarında PFS cerrahi olmayan gruptan sayısal olarak iyi olsa da anlamlı değildir.



3 ÇALIŞMANIN KARŞILAŞTIRILMASI:

	GOG-213	AGO Desktop III	SGOG SOC-1
Age	57 years	60.5 years	54 years
Initial Stage III-IV	86%	74.6%	82%
Selection criteria	Individualized for CGR	AGO model	iMODEL + PET-CT
Histology: Serous	86%	85%	81%
Median Platinum-Free Interval	19.7 mos	19.9 mos	16.1 mos
Cross-over to surgery (Control Violation)	2%	4%	6.3%
Complete Gross Resection	67%	74.2	76.7%
Mortality	30-day: 0.4%	90-day: 0.5%	60-day: 0%
Subsequent Surgery in Control Arm after Relapse	NA	11.0%	36.9%
Platinum-based Combination Therapy	100%	89%	? (100%)
The 2 nd line bevacizumab	84%	23%	1%
The 2 nd line PARPi maintenance	NA	<5%	10%

GOG 213' te cerrahi ve kemoterapi kolu arasında anlamlı farklılık çıkmamış, DESKTOP III çalışmasında cerrahinin OS katkısı anlamlı bulunmuştu. Ara sunumu yapılan SOC-1 çalışmasında cerrahi kolunda PFS katkısı bulunmuştur. GOG 213 çalışması hasta seçiminde belli kriterleri olmaması, R0 yüzdesi ve bevacizumab tedavisine %84 oranı eklenmesi ile eleştirilmiştir. Ayrıca GOG 213'te hastaların yarısından fazlasında az sayıda nüks vardı. Çalışmaya katılanların SSC ile ilgili serileri yoktur. Çin çalışmasında, ROK tedavisinde yerel olarak cerrahi tercih edildiği vurgulanmakta ve kemoterapi kolundaki hastaların 2. tekrarında %36,9 oranında cerrahi yapılmıştır.

	SGOG SOC-1	GOG-0213	AGO Desktop III
Period of enrollment	2012-2019	2007-2017	2010-2014
Primary endpoint(s)	PFS & OS	OS	OS
Selection criteria	iMODEL +PET-CT	By investigator	AGO model
Series of SCR related research	Yes	No	Yes
Local clinical practice/patient's prefer	Surgery	NA	NA
With 1-3 recurrent lesions	29.7%	>50% with 1-2	NA
Decline surgery in surgery arm	3.8%	6.3%	6.9%
SCR in no-surgery arm	6.3%	2.0%	8.9%
SCR in no-surgery arm at the 2nd+ relapses	36.9%	NA	11.0%
Rate of R0, PP	76.7%	67.0%	72.5%
Median PFS (surgery vs. no surgery)	17.4m vs 11.9m	18.9m vs 16.2m	19.6m vs 14.0m
The 2nd line beva maintenance	1.1%	84.1%	20.4%
The 2nd line PARPi maintenance	10.1%	NA	0.2%

Sonuç: Her 3 çalışmanın yazarı da SSC gibi başarı şansının çoklu değişkenlere bağlı olduğu durumlarda eldeki verilerin literatür eşliğinde işlendikten sonra karar verilmesinin başarıyı artıracağını vurguluyorlar. ROK ile başvuran hastanın önce kendi özellikleri (yaşı, performans durumu, cerrahiye bakış açısı vb.), ikincil olarak hastalığın durumu (PFI, ilk tedavide R0 yapılmış mı, ilk tanı evresi, Asit varlığı vb.) , cerrahinin yapılacağı merkezin durumu (bu konuda deneyim var mı, ekip olarak heves ve ilgi var mı), operasyon sırasında cerrahi beceri kabiliyet ve yardımlaşma durumu, post operatif bakım ve kemoterapi verilmesi için uygun şartları sağlanma durumu gibi tüm durumlar değerlendirilmelidir. Böyle ortamlarda SSC'nin R0 olarak tamamlanması halinde hastaların OS katkısı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Berek, J.S., et al., *Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2018. **143**(S2): p. 59-78.
2. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
3. Boente, M.P., D.S. Chi, and W.J. Hoskins, *The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery*. Semin Oncol, 1998. **25**(3): p. 326-34.
4. Suh, D.H., et al., *Surgical management of recurrent ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2016. **142**(2): p. 357-67.
5. Berek, J.S., et al., *Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1983. **61**(2): p. 189-93.
6. du Bois, A., et al., *Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: 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): p. 1234-44.
7. Eisenkop, S.M., R.L. Friedman, and N.M. Spirtos, *The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma*. Cancer, 2000. **88**(1): p. 144-53.
8. Harter, P., et al., *Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(12): p. 1702-10.
9. Scarabelli, C., A. Gallo, and A. Carbone, *Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol, 2001. **83**(3): p. 504-12.
10. Zang, R.Y., et al., *Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits?* Cancer, 2004. **100**(6): p. 1152-61.
11. Bristow, R.E., I. Puri, and D.S. Chi, *Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(1): p. 265-74.
12. Harter, P., 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*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(2): p. 289-95.
13. Tian, W.J., et al., *A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(2): p. 597-604.
14. Chi, D.S., et al., *Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma*. Cancer, 2006. **106**(9): p. 1933-1939.