

Bölüm 18

NÜKS OVER KANSERİNDE CERRAHİ ve HİPEC TEDAVİSİ

Selçuk YETKİNEL
Gonca ÇOBAN ŞERBETÇİOĞLU

GİRİŞ

Over kanseri tanısı, zor bir prognozu da beraberinde getirir. Tüm jinekolojik maligniteler içerisinde en yüksek vaka/mortalite oranına sahip hastalıktır. Hastaların %75'i tanı anında ileri evrededir. Vakaların %75'i tedaviye tam yanıt vermesine rağmen, yine vakaların %75'i 2 yıl içerisinde nüks edecektir (Grette, Long, Finan, & Rocconi, 2019).

Rekürren hastalıklarda tedavi seçenekleri platin bazlı tedavi sonrası geçen hastalısız sürece göre planlanır. Hastaların platin bazlı tedavi sonrası rekürren hastalık tanısına kadar geçen süresi 6 aydan kısa ve daha uzun olmasına göre platin-dirençli ve platin-sensitif olarak ikiye ayrılır. Bu ayrım ikincil tedavi seçenekleri için önem teşkil eder.

Platin rezistan relaps vakalarının %39'u lenf nodu, %33'ü ise peritoneal nüks şeklinde olup bu nüksler peritoneal karsinomatozise kadar uzanan bir yelpazede olabilir. Over kanserinde ekstra abdominal nüksler sık izlenmez. 2015 yılında yapılan bir çalışmada izole nüksler lenf nodları veya peritoneal yerleşimli ise sekonder sitoredüktif cerrahinin etkin olduğu gösterilmiştir (Musella et al., 2015).

2009 yılında Bristow ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analizde sekonder sitoredüktif cerrahi geçiren nüks over kanseri hastalarının çoklu prognostik faktörleri bildirilmiştir. Meta-analiz sonucu regresyon modeli analizinde median kohort yaşam süresi (ST) 19-48 ay arasında saptanırken, komplet sekonder sitoredüktif cerrahinin, hastaların yaşam süresini %0'dan %100'e kadar arttırabildiği gösterebilmiştir (median kohort yaşam süresi artışı 3 ay, tüm hastalara oranlandığında %10'luk artış saptanmıştır) (Bristow, Puri, & Chi, 2009).

litaxelin ise 1000 kat fazla konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen intraperitoneal ilaçların yüzeysel hücre katlarını geçememeleri nedeniyle intraperitoneal tedavi makroskopik rezidüel hastalıklarda intravenöz tedaviye üstünlük sağlayamamaktadır (Tewari et al., 2015).

Cerrahi sırasında intraperitoneal kemoterapi hipertermik intraperitoneal kemoterapi adı verilen hipertermik koşullarda uygulanabilir. Hipertermi kemoterapinin peritoneal yüzeylere penetrasyonunu artırır, kemoterapinin DNA hasarı sensitivitesini artırır. Apoptozisi indükler ve ısı-şok proteinlerini aktive ederek natural killer hücrelerine reseptör olmalarını sağlar. Anjiogenezisi inhibe eder ve protein denaturasyonu ile direk sitotoksik etkiye neden olur (Panteix et al., 2002).

Evre III over kanseri hastalarında primer sitoredüktif cerrahi sonrası intravenöz ve intraperitoneal kemoterapi kombinasyonu verilmesinin, toplam yaşam süresini (overall survive) uzattığı gösterilmiştir (Wright et al., 2015). 2018 yılında yayınlanan bir başka çalışmada komplet ya da optimal interval sitoredüktif cerrahi sonrası, kemoterapinin yanında cerrahi sırasında HIPEC uygulanmasının hastalık rekürrensini ortalama 3,5 ay, ortalama yaşam süresini (overall survive) 11.8 ay uzattığı gösterilmiştir (van Driel et al., 2018). Çalışmalarda bu üstünlüğüne rağmen klinisyenler intraperitoneal tedaviden yüksek toksisite, uygulama zorlukları, katater komplikasyonları, gastrointestinal ve renal yan etkileri nedeniyle kaçınılmaktadırlar. Çalışmalarda hastaların büyük kısımları tedavilerini toksisite ve diğer komplikasyonlar nedeniyle tamamlayamamaktadırlar. Terapötik avantajı ulaşmak için gereken intraperitoneal tedavi siklus sayısı net değildir, ayrıca gereksiz toksisiteden kaçınmak için gereken minimum siklus sayısı da bilinmemektedir. İntraperitoneal tedaviyi tolere edebilecek hastalar ya da bu tedaviden daha çok fayda görülebileceği düşünülen hastalarda ilgili demografik ve klinikopatolojik karakteristik içeren çalışmalar da bulunmamaktadır (Tewari et al., 2015; Wright et al., 2015).

Kaynaklar

- Bristow, R. E., Puri, I., & Chi, D. S. (2009). Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*, 112(1), 265-274.
- Fleming, N. D., Cass, I., Walsh, C. S., Karlan, B. Y., & Li, A. J. (2011). CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 121(2), 249-252.
- Gemignani, M., Chi, D., Gurin, C., Curtin, J., & Barakat, R. (1999). Splenectomy in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 72(3), 407-410.
- Grette, K., Long, B., Finan, M. A., & Rocconi, R. P. (2019). Intraperitoneal (IP) port cytology after completion of primary therapy for advanced stage ovarian cancer: A novel approach to a "second look". *Gynecologic oncology*.
- Hoppenot, C., Peters, P., Cowan, M., Moore, E. D., Hurteau, J., Lee, N. K., & Yamada, S. D. (2019). Malignant bowel obstruction due to uterine or ovarian cancer: Are there differences in outcome? *Gynecologic oncology*.

- Lee, C. K., Lord, S., Grunewald, T., Gebiski, V., Hardy-Bessard, A.-C., Sehouli, J., . . . Vergote, I. (2015). Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: analysis of the CALYPSO trial. *Gynecologic oncology*, 136(1), 18-24.
- Luvero, D., Plotti, F., Montera, R., Terranova, C., De Cicco, N. C., Scaletta, G., . . . Capriglione, S. (2019). Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice. *Critical reviews in oncology/hematology*.
- Manci, N., Bellati, F., Muzii, L., Calcagno, M., Alon, S. A., Pernice, M., . . . Panici, P. B. (2006). Splenectomy during secondary cytoreduction for ovarian cancer disease recurrence: surgical and survival data. *Annals of surgical oncology*, 13(12), 1717-1723.
- Merideth, M. A., Cliby, W. A., Keeney, G. L., Lesnick, T. G., Nagorney, D. M., & Podratz, K. C. (2003). Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*, 89(1), 16-21.
- Musella, A., Marchetti, C., Palaia, I., Perniola, G., Giorgini, M., Lecce, F., . . . Monti, M. (2015). Secondary cytoreduction in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: A single-institution experience. *Annals of surgical oncology*, 22(13), 4211-4216.
- Panteix, G., Beaujard, A., Garbit, F., Chaduiron-Faye, C., Guillaumont, M., Gilly, F., . . . Bressolle, F. (2002). Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer research*, 22(2B), 1329-1336.
- Papadia, A., & Morotti, M. (2013). Diaphragmatic surgery during cytoreduction for primary or recurrent epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*, 287(4), 733-741. doi:10.1007/s00404-013-2715-1
- Roh, H.-J., Kim, D.-Y., Joo, W.-D., Yoo, H.-J., Kim, J.-H., Kim, Y.-M., . . . Nam, J.-H. (2011). Hepatic resection as part of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer involving the liver. *Archives of gynecology and obstetrics*, 284(5), 1223-1229.
- Rustin, G., Van Der Burg, M., Griffin, C., Qian, W., & Swart, A. M. (2011). Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *The Lancet*, 377(9763), 380-381.
- Tewari, D., Java, J. J., Salani, R., Armstrong, D. K., Markman, M., Herzog, T., . . . Chan, J. K. (2015). Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 33(13), 1460-1466. doi:10.1200/jco.2014.55.9898
- van de Laar, R., Zusterzeel, P. L., Van Gorp, T., Buist, M. R., van Driel, W. J., Gaarenstroom, K. N., . . . Pijnenborg, J. M. (2014). Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomised controlled study. *BMC cancer*, 14(1), 22.
- van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J. H., Schreuder, H. W. R., Hermans, R. H. M., . . . Sonke, G. S. (2018). Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 378(3), 230-240. doi:10.1056/NEJMoa1708618
- Wright, A. A., Cronin, A., Milne, D. E., Bookman, M. A., Burger, R. A., Cohn, D. E., . . . Levenback, C. F. (2015). Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), 2841.
- Yoon, S. S., Jarnagin, W. R., Fong, Y., DeMatteo, R. P., Barakat, R. R., Blumgart, L. H., & Chi, D. S. (2003). Resection of recurrent ovarian or fallopian tube carcinoma involving the liver. *Gynecologic oncology*, 91(2), 383-388.