

Bölüm 53

Rekurren Over Kanserinde Sekonder Sitoredüksiyon ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

*Dr. Ali Ayhan
Dr. Hüseyin Akıllı*

Epitelyal over kanseri kadınlarda jinekolojik kanserler içinde ikinci sıklıktadır ancak kansere bağlı ölümlere en sık neden olan jinekolojik kanserdir(1). Tanı anında yaklaşık 70 % ileri evredir. Maximal sitoredüktif cerrahi ve platin bazlı kemoterapi ile % 80 remisyon elde edilse bile hastaların çoğunda rekürrens meydana gelmektedir(2). Rekürren hastalar son platin kemoterapisi üzerinden geçen zamana göre platin duyarlı (>6 ay) ve platin resistant (< 6 ay) olarak ikiye ayrılır. Platin resistant hastalarda temel tedavi alternatif kemoteraptik ajanlar (lipozomaldoksorubisin, bevacizumab, gemstabile, topatekan) iken platin duyarlı hastalarda sekonder sitoredüksiyon ve tekrar platin bazlı kemoterapi birer seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sekonder sitoredüksiyon terimi ilk cerrahi sonrası tedavisini almış ve hastalısız bir zaman ardından rekürrens gelişmiş hastalara uygulanan cerrahi olarak kullanılmaktadır. İlk cerrahi sonrası perzistan hastalıkta yada progresif hastalıkta uygun değildir.

Sekonder sitoredüksiyonda amaç tıpkı primerde olduğu gibi maksimal sitoredüksiyondur ,önceleri maksimal (optimal) terimi 0,5cm -1cm rezidü tümör olarak kabul edilmekte iken günümüzde gözle görülmeyen olarak revize edilmiştir(3). Retrospektif seriler incelendiğinde bu oran %9 ile % 100 arasında değişmektedir. Geniş hastalı serilere bakıldığında bile farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Eisenkop,- Harter ve, Sehouli gibi öörler sadece komplet reze-

ksiyon yapılan hastalarda survival üstünlüğü olduğunu göstermekte iken Scarabelli ve Zang 1 cm ve altında rezidü tümör kalan hastalarda da fayda sağlayabileceğini belirtmiştir(4-8). Bunlara paralel olarak Zang ve Chi 'nin serilerinde 0,5 ve 1 cm lik rezidu tumor olan hastalarda bile sağ kalım avantajı gösterilmiştir ancak bu iki seride komplet rezeksiyon oranları % 11 ve % 42 dir.

Almanya'dan yayınlanan retrospektif DESKTOP 1 çalışmasında 265 rekurren over kanseri sitoredüksiyon sonrası incelenmiş ve geride tümör kalmayan grupta(R0) sağ kalım 45,2 ay , gözle görülür tümör kalan grupta(RD) ise 19,2 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ECOG performans durumu, ilk cerrahideki komplet rezeksiyon, asit varlığı ve FİGO evresi hastaların % 79 unda komplet rezeksiyonu (R0) predikte eden faktörler olarak gösterilmiştir. Grup bu bulguları merkezlerinin baş harfleri olan AGO skoru olarak tanımlamıştır(9). 2011 yılında aynı grup avrupanın bir çok merkezinde katılımıyla prospektif DESKTOP II validasyon çalışmasını yayınlamıştır. Bu çalışmada AGO skoru pozitif olan hastalar prospektif olarak toplanmış ve bu hastaların ilk nükslerinde % 76 R0 rezeksiyon sağlanmıştı . Sonraları AGO skorlama sistemi bir çok klinikte uygulanmaya başlanmış ve yayınlarda bu kliniklerde R0 rezeksiyon oranlarının arttığı bildirilmiştir.(10)

Tablo 2: Hipec çalışmaları ve sonuçları

NCT	Ülke	Dizayn	Sayı	Primer Amaç	Durum
02124421	USA	Primer Cerrahi +/- Hipec	48	Güvenlik	Açık
01628380	İtalya	İDS+/- Hipec	94	PFS	Açık
00426257	Hollanda Van Driel	İDS+/- Hipec	280	PFS	Pozitif
02328716	İspanya	Primer veya rekurren OC Cerrahi +/- Hipec	32	PFS	Kapadı Sonuç bekleniyor
01091636	Kore Lim	Primer veya rekurren OC Cerrahi +/- Hipec	170	PFS	Negatif
01539785 HORSE	İtalya	Rekurren sensitif Cerrahi +/- Hipec	158	PFS	Açık
01767675	USA CHİ	Rekurren sensitif Cerrahi +/- Hipec	98	PFS	Açık
	Yunanistan	Rekurren sensitif ve dirençli Cerrahi +/- Hipec			Pozitif ??
01376752	Fransa	Plt-duyarlı nüks 6 x kt sonrası Cerrahi +/- Hipec	444	OS	Açık

Sonuç

Epitelyal over kanserlerinde özellikle peritoneal ve loco-regional hastalık kontrolünü sağlamak amacıyla Hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulamaya başlanmıştır. Farmakokinetik avantajları ve güvenilirliği çeşitli araştırmalarda gösterilmiş olmasına rağmen komplet tümör rezeksiyonu yapılamayan hastalarda HIPEC yararı henüz ortaya konamamıştır.

.Günümüzde HIPEC tedavisi standart bir tedavi olmamakla birlikte özellikle Hollanda çalışması sonrası kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır, ancak hala çoğu otör bu tedaviye kuşkuyla yaklaşmakta ve özellikle istatistiksel yönü kuvvetli iyi randomize edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):363-85.
2. 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. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1248-59.
3. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, Trope CG, Jiang R, Ayhan A, 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):597-604.
4. S.M. Eisenkop, R.L. Friedman, N.M. Spirtos **The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma** *Cancer*, 88 (2000), pp. 144-153
5. P. Harter, A. du Bois, M. Hahmann, et al. **Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial** *Ann Surg Oncol*, 13 (2006), pp. 1702-1710
6. J. Sehouli, R. Richter, E.I. Braicu, et al. **Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients** *J Surg Oncol*, 102 (2010), pp. 656-662
7. C. Scarabelli, A. Gallo, A. Carbone **Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma** *Gynecol Oncol*, 83 (2001), pp. 504-512
8. R.Y. Zang, P. Harter, D.S. Chi, et al. **Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort** *Br J Cancer*, 105 (2011), pp. 890-896
9. P. Harter, A. du Bois, M. Hahmann, et al. **Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeins-**

- chaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial** Ann Surg Oncol, 13 (2006), pp. 1702-1710
10. P. Harter, J. Sehouli, A. Reuss, *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, 21 (2011), pp. 289-295
 11. Coleman RL, Spirito NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, *et al.* Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(20):1929-39.
 12. A.D. Bois, I. Vergote, G. Ferron, *et al.* **Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20** J Clin Oncol, 35 (2017), p. 5501
 13. Steller MA, Egorin MJ, Trimble EL, Bartlett DL, Zuhowski EG, Alexander HR, *et al.* A pilot phase I trial of continuous hyperthermic peritoneal perfusion with high-dose carboplatin as primary treatment of patients with small-volume residual ovarian cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1999;43(2):106-14.
 14. Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefler R, Lentz SS, Levine EA, Loggie BW, Metzinger DS, Miller B, Parker L, Spellman JE, Sugarbaker PH, Edwards RP, Rai SN. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. Int J Gynecol Cancer. 2010 Jan;20(1):61-9.
 15. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, *et al.* Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. Ann Surg Oncol. 2015;22(5):1570-5.
 16. van Driel WJ, Koole SN, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;378(14):1363-4.
 17. Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. J Ovarian Res. 2019;12(1):33.
 18. François Quenet, Dominique Elias, Lise Roca, Diane Goere, Laurent Ghouti, A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA3503 *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 18_suppl