

BÖLÜM 5

REKÜRREN EPİTELYAL OVER KANSERİNDE KEMOTERAPÖTİK AJANLAR VE HEDEFLENMİŞ TEDAVİLER

Utku AKGÖR¹

Epitelyal over kanserleri (EOC), tubal ve peritoneal yüzeylerin kanseri benzer biyolojik ve klinik davranışa sahiptirler. Bu nedenden dolayı tanımlanan 3 kanserin hepsi EOC olarak değerlendirilip, tedavi edilmektedir. EOC'nin çok büyük bir kısmı ileri evrede saptanırken, tedavide primer sitoredüktif cerrahi, ardından paklitaksel ve platin bazlı kemoterapi kombinasyonları verilmektedir. Optimal cerrahi yapılamayacak hastalarda cerrahi öncesi verilen neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında yapılacak interval debulking cerrahisi hala tartışmalıdır. Az sayıda randomize klinik çalışma neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında yapılan cerrahi sonuçlarıyla; primer cerrahi ve sonrasında kemoterapi alan hastaların sonuçlarının benzer olduğunu söylemektedir. Birçok çalışma başarılı bir primer cerrahi ve sonrasında verilen kemoterapinin neoadjuvan kemoterapi uygulamalarına üstünlüğünü göstermektedir.

EOC'de platin bazlı birincil kemoterapiye %70-80 oranında tam yanıt görülürken, birçok hasta nüks ve kemoterapi direncine bağlı kaybedilmektedir. EOC'de nüks riski; hastalığın ilk saptandığı andaki yaygınlığına, ilk cerrahi sırasında yapılan sitoredüksiyon başarısına, birincil kemoterapi yanıtına ve ca 125'teki gerilemeye bağlı olarak değişmektedir.

İkincil ve daha sonra verilmesi planlanan kemoterapiler, birincil kemoterapi bitimi sonrası hastaliksız geçen süreye göre belirlenir. Platin bazlı tedavi sonrası ilk 6 ay içinde nüks izlenmeyen EOC'e platin duyarlı hastalık denilmektedir. Tedavi bitimi ilk 6 ay nüks ediyorsa platin dirençli hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tedavi altında ilerleyen platin refrakter grup da platin dirençli hastalık

¹ Uzm. Dr, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, utkuakgor@gmail.com

ilaç şirketleri bu ilaçların EOC'da kullanım endikasyonunu geri çekmişlerdir. Trombosit büyüme faktörleri ve VEGF'i inhibe eden VEGF trap, platin dirençli over kanserinde aktivite göstermektedir fakat bu konu ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalar VEGF trap etkinliğini anlamada faydalı olacaktır. Over kanserinde hedefe yönelik tedaviler içerisinde folat reseptör inhibitörleri, multikinaz inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, vb birçok alanda çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pignata S, Scambia G, Bologna A, Signoriello S, Vergote IB, Wagner U, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017 Oct 10;35(29):3347-53.
2. Hoekstra AV, Hurteau JA, Kirschner CV, Rodriguez GC. The combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is highly active for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2009 Dec;115(3):377-81.
3. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, 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 (London, England)*. 2003 Jun 21;361(9375):2099-106.
4. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Oct 10;24(29):4699-707.
5. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013 Jul 9(7):Cd006910.
6. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, Karbe I, Baumgart A, Thomssen C, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecologic oncology*. 2007 Mar;104(3):612-6.
7. Rose PG, Smrekar M, Fusco N. A phase II trial of weekly paclitaxel and every 3 weeks of carboplatin in potentially platinum-sensitive ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2005 Feb;96(2):296-300.
8. Bozas G, Bamias A, Koutsoukou V, Efstathiou E, Gika D, Papadimitriou CA, et al. Biweekly gemcitabine and cisplatin in platinum-resistant/refractory, paclitaxel-pretreated, ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2007 Mar;104(3):580-5.
9. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Jul 10;28(20):3323-9.
10. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Sep;14(10):1020-6.

11. Morris R, Alvarez RD, Andrews S, Malone J, Bryant C, Heilbrun LK, et al. Topotecan weekly bolus chemotherapy for relapsed platinum-sensitive ovarian and peritoneal cancers. *Gynecologic oncology*. 2008 Jun;109(3):346-52.
12. Ezcurdia L, Jovtis SL, Mickiewicz E, Temperley G, Rondinon M, Blajman C, et al. Paclitaxel in platinum-resistant ovarian cancer patients. Argentine Multicenter Taxol Group. *Seminars in oncology*. 1997 Oct;24(5 Suppl 15):S15-53-s15-56.
13. Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2006 Jun;101(3):436-40.
14. Sehouli J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Jan 10;29(2):242-8.
15. Lortholary A, Largillier R, Weber B, Gladiéff L, Alexandre J, Durando X, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012 Feb;23(2):346-52.
16. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2015 Oct;139(1):10-6.
17. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014 May 1;32(13):1302-8.
18. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017 Jun;18(6):779-91.
19. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018 Dec 27;379(26):2495-505.
20. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecologic oncology*. 2016 Feb;140(2):199-203.
21. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016 Dec 1;375(22):2154-64.
22. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, Shapira-Frommer R, McNeish IA, Swisher EM, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: Integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecologic oncology*. 2017 Nov;147(2):267-75.

