

# İLERİ EVRE EPİTELYAL OVER KANSERİNDE BİRİNCİ BASAMAK KEMOTERAPİNİN İNTRAPERİTONEAL UYGULAMASININ ETKİNLİĞİ\*

Dr. Elif Aylin Taşkın<sup>1</sup>, Dr. Sevgi Tezcan<sup>1</sup>

## ÖZET

**Amaç:** İntraperitoneal kemoterapinin ileri evre over kanserli hastalarda sağkalım avantajı sağlayabileceği son 10 yıldır yapılan birçok çalışmada gösterildiği halde geniş bir uygulama alanı bulunmamıştır. Çok sayıda hasta üzerinde yürütülen ve birbirini destekler nitelikte sonuçlanan randomize faz 3 çalışmalara bu yılın başında Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından yürütülen GOG 172 kodlu çalışma sonuçları da eklenmiş ve intraperitoneal kemoterapinin optimal sitoredüksiyon yapılan Evre 3 epitelyal over kanserli hastalarda 17 aya varan sağkalım avantajı gösterilmiştir ki bu platinlerin ve taksanların ileri evre epitelyal over ca tedavisine girmelerine sebep olan iyileşme ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Bu bulgular Ocak 2006'da Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'nü (NCI) 7 yıl aradan sonra bir duyuru yaparak optimal sitoredüksiyon yapılan Evre 3 epitelyal over kanserli hastalarda intraperitoneal kemoterapi uygulamasını önermeye itmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İntraperitoneal kemoterapi, epitelyal over kanseri, ileri evre.

## ABSTRACT

**Aim:** Although intraperitoneal chemotherapy was demonstrated to bring in survival benefit in advanced stage ovarian cancer patients by many studies conducted in last 10 years, it could not find a large field of application. At the beginning of this year, the study conducted by Gynecologic Oncology Group (GOG), coded as GOG 172, was also added to many other randomized Phase 3 studies conducted on large numbers of patients yielding similar results, and demonstrated survival benefit reaching 17 months in optimally debulked Stage 3 epithelial ovarian cancer patients which is comparable to the utility of taxanes and platines that led them into advanced epithelial ovarian cancer treatment. These findings forced National Cancer Institute (NCI) to make an announcement after 7 years, in January 2006, and recommend intraperitoneal chemotherapy in optimally debulked Stage 3 epithelial ovarian cancer patients.

**Key words:** intraperitoneal chemotherapy, epithelial ovarian cancer, advanced stage.

## GİRİŞ

Ocak 2006'da Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) bir duyuru yaparak optimal sitoredüksiyon yapılan Evre 3 epitelyal over kanserli hastalarda intraperitoneal kemoterapi uygulamasını önerdi. NCI bundan önce böylesi bir duyuruyu en son 1999'da servikal kanserli hastalarda kemoradyoterapinin sadece radyoterapiye kıyasla sağkalım avantajı sağladığını bildirmek üzere yapmıştı (1). 7 yıl sonra NCI'yi bu duyuruyla iten nedir? 1950'lerden

beri kemoterapötiklerin intraperitoneal verilebildiği biliniyor. Son 10 yıldır yapılan birçok çalışmada da ileri evre over kanserli hastalarda intraperitoneal (IP) kemoterapinin sağkalım avantajı sağlayabileceği gösterildiği halde geniş bir uygulama alanı bulunmaması belki bir nedendir. Ancak daha önemlisi çok sayıda hasta üzerinde yürütülen ve birbirini destekler nitelikte sonuçlanan randomize faz 3 çalışmalara Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından yürütülen GOG 172 kodlu çalışmanın sonuçlarının da eklenmesi ve

Geliş tarihi: 10/06/2006

Kabul tarihi: 13/11/2006

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İletişim: Dr. Elif Aylin TAŞKIN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Dikimevi/Ankara

Tel: (0 533) 533 4414033 Faks: (0 412) 320 35 53

E-posta: eclamptic2000@yahoo.com

IP kemoterapinin optimal sitoredüksiyon yapılan Evre 3 epitelyal over kanserli hastalarda belirgin sağkalım avantajı sağladığına işaret etmesidir.

Over kanserinde IP kemoterapi kullanımı, hastaların %75'inin tanıda yaygın peritoneal hastalığının olması, hastalığın kemosensitif olması, primer tedaviye tam yanıt veren hastalarda nüks riskinin yüksek (%30-50) olması ve bu nükslerin çoğunun peritonda çıkması esasına dayanır (2). Primer kemoterapide kullanılan hemen tüm ilaçlar IP kullanım için denense de halen en gözde olan sispilatindir. Sispilatinin intraperitoneal uygulanması ile elde edilen lokal ilaç konsantrasyonları intravenöz uygulamadan 10-20 kat fazladır. İlacın sistemik dolaşıma geçişi de yavaş olduğundan periton bu yüksek ilaç konsantrasyonuna uzun süre maruz kalır. Ancak ilacın tümöre penetrasyon derinliği 1-2 mm olduğundan bahsedilen yüksek ilaç konsantrasyonları ancak milimetrik veya küçük residü tümörlerde elde edilebilir (2).

NHI tarafından yapılan ve optimal sitoredüktif cerrahi yapılmış Evre 3 epitelyal over kanserli hastalarda IV+IP kemoterapinin sağkalım avantajını gösteren 3 geniş ölçekli randomize faz 3 çalışmadan sonuncusunun, yani GOG 172 çalışmasının sonuçları, Armstrong ve ark. tarafından NEJM Ocak 2006 sayısında (3), yine aynı çalışmanın katetere bağlı yan etki sonuçları da Walker ve ark. tarafından Gynecologic Oncology dergisi Ocak 2006 sayısında (4) yayınlanmıştır.

Optimal debulking sağlanmış 429 evre 3 epitelyal over kanseri hastası 2 gruba randomize edilmiştir. Birinci gruba (n=214) 135 mg/m<sup>2</sup>/24 saat IV paklitaksel uygulamasına ek olarak 75 mg/m<sup>2</sup> sisplatin; 2. gruba (n=215) 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatin ve 60 mg/m<sup>2</sup> paklitaksel IP verilmiştir. İkinci gruptaki hastaların sadece %42'si planlanan 6 kürü tamamlayabilmesine karşın hem median progresyonsuz sağkalımda (sırasıyla 18,3 ve 23,8 ay; fark 5,5 ay, p=0,05) hem de median toplam sağkalımda (sırasıyla 49,7 ve 65,6 ay; fark 15,9 ay, p=0,03) IP grubunda iyileşme saptanmıştır (3). Ancak ağrı, metabolik, hematolojik, gastrointestinal, nörolojik yan etkiler IP tedavi grubunda daha sık görülmüştür (p<0.001).

Daha önceki çalışmalardan farklı olarak tedavi boyunca ve sonrasında hayat kalitesi de değerlendirilmiştir. Tedavi süresince IP kolunda hep daha kötü hayat kalitesi sonuçları elde edilmiştir ancak tedavinin bitiminden 1 yıl sonra hayat kalitesi açısından

gruplar arasında fark bulunmamıştır. IP kolunda 40 hasta (%34) kateter komplikasyonları yüzünden tedaviyi bırakmıştır. Katetere bağlı ateş, enfeksiyon riski, karın ağrısı, bulantı ve kusma IP kolunda daha fazladır. Hematolojik, nörolojik ve metabolik toksisiteye de daha fazla rastlanmıştır (4).

Son yayınlar daha çok bu GOG çalışması üzerinde yoğunlaşmış olup sağladığı sağkalım avantajını vurgulamaktadır (5, 6, 7), ancak vurgulanması gereken başka bir nokta da daha önce sispilatinin IP uygulamasıyla sağlanan iyileşmenin taksanlar (bu çalışmada paklitaksel) için de geçerli olduğunu göstermesidir. Taksanlar kompleks moleküller olduğundan peritoneal kaviteden etkin olarak emilmeyecekleri ve yüksek oranda kateter komplikasyonuna yol açabilecekleri düşünülüyordu.

NHI tarafından daha önce yapılmış benzer nitelikli 2 çalışmanın ilki 1996'da Alberts ve ark. tarafından (8), diğeri ise 2001 yılında Markman ve ark. tarafından (9) yayınlanan GOG 104 ve GOG 114 kodlu çalışmalarıdır.

İlk çalışmaya dahil edilen 546 hasta 2 gruba randomize edilerek 600 mg/m<sup>2</sup> siklofosamid IV tedavisine ek olarak 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatin ya IP (n=267) ya da IV (n=279) olarak verilmiştir. Tam cerrahi yanıt IV kemoterapi kolunda %36 iken IP kemoterapi kolunda %47 oranında elde edilebilmiştir. Median toplam sağkalım IV uygulamada 41 ay ve IP uygulamada 49 ay (p=0.02, HR 0,76) olarak bulunmuştur ki median sağkalımda %20 iyileşme anlamına gelir (8). Ancak planlanan HR elde edilememiştir. Göz önünde tutulması gereken bir nokta da bu çalışmanın IV kolunda elde edilen tam cerrahi yanıt oranının aynı tedavi protokollerinin kullanıldığı diğer çalışmalardan düşük olmasıdır (10). Bu çalışmaya yöneltilen bir eleştiri de, erken bir analizde IP kemoterapi lehine bulgu saptanmayan residü tümörün 0,5 cm'den küçük olduğu kohortun hasta sayısının artırılması yoluna gidilmesidir.

Diğer çalışmada ise bir gruba (n=235) paklitaksel 135 mg/m<sup>2</sup> IV+ 75 mg/m<sup>2</sup> sisplatin IV; diğer gruba ise (n=227) 2 kür IV 9 AUC karboplatini takiben 6 kür IV 135 mg/m<sup>2</sup> paklitaksel + 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatin IP verilmiştir. Progresyonsuz sağkalım sırasıyla 22 ve 28 ay (Rölatif risk 0,78; p=0,02) ve median toplam sağkalım sırasıyla 52 ve 63 ay (Rölatif risk 0,81; p=0,05) olarak bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak sınırda olsa da klinik olarak anlamlıdır (9). IP koluna 6 siklus tak-

Çalışma	Toplam hasta sayısı	IP tedavi alan hasta sayısı	IV tedavi alan hasta sayısı	Hastalığın evresi	Tedavi rejimleri	Toplan sağkalm (IP)	Toplam sağkalm (IV)	P	Progressyonsuz sağkalm (IP) (ay)	Progressyonsuz sağkalm (IV) (ay)	P	Planlanan tedavi (IP)
Markmann 2001 GOG 114 (9)	462	235	227	III	IV: paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> + sisleptin 75 mg/m <sup>2</sup> IP: IV karboplatin 2 kür+ IV paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> + IP sisleptin 100 mg/m <sup>2</sup>	63	52	NS	28	22	0,01	%71
Alberts 1996 GOG 104 (8)	546	267	279	III	IV: Sisleptin 100 mg/m <sup>2</sup> IV + siklofosamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV IP: Sisleptin 100 mg/m <sup>2</sup> IV + siklofosamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV	49	41	0,02	?	?	?	%58
Armstrong 2006 GOG 172 (3)	415	205	210	III	IV: Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> IV + sisleptin 75 mg/m <sup>2</sup> IV IP: Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> IV + sisleptin 100 mg/m <sup>2</sup> IP + paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> IP	65,6	49,7	0,03	23,8	18,3	0,05	%42
Kirmanı 1994 (15)	87	29	32	IIC-III	IV: Sisleptin 100 mg/m <sup>2</sup> IV + siklofosamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV IP: sisleptin 200 mg/m <sup>2</sup> IP + etoposid 350 mg/m <sup>2</sup>							%48
Gadducci 2000 (14)	100	46	54	II-IV	IV: sisleptin 50 mg/m <sup>2</sup> IV + epidoksozubisin 60 mg/m <sup>2</sup> IV + sisklofosamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV IP: sisleptin 50 mg/m <sup>2</sup> IP + epidoksozubisin 60 mg/m <sup>2</sup> IV + sisklofosamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV	67	51	0,14	42	25	0,13	%57
Polyzos 1999 (13)	90	44	46	II	IV: Karboplatin 350 mg/m <sup>2</sup> IV + siklofosamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV + epidoksozubisin 60 mg/m <sup>2</sup> IV IP: Karboplatin 350 mg/m <sup>2</sup> IP + siklofosamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV + epidoksozubisin 60 mg/m <sup>2</sup> IV	26	25	NS	18	19	NS	?
Yen 2001 (12)	118	63	55	III	IV: sisleptin 50 mg/m <sup>2</sup> IV + siklofosamid 500 mg/m <sup>2</sup> IV + adriamisin veya epirubisin 50 mg/m <sup>2</sup> IV IP: sisleptin 100 mg/m <sup>2</sup> IP + siklofosamid 500 mg/m <sup>2</sup> IV + adriamisin veya epirubisin 50 mg/m <sup>2</sup> IV	48	43	0,469	?	?	?	%25

**Tablo 1.** IP kemoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği bazı önemli çalışmaların özellikleri ve sonuçları.

Not: Sitedüktif cerrahiye takiben taksan+platin içeren primer kombine kemoterapi ile median toplam sağkalm residü tümörün <1 cm olduğu hastalarda 49, > 1cm olduğu hastalarda 37 aydır (16).

san + platin öncesinde intraperitoneal tümör hacmini küçültmek ve ilacın difüzyonunu arttırmak amacıyla 2 kür karboplatin (9 AUC) verilmesi hem hastaliksız sağkalımda hem de toplam sağkalımda avantaj sağlamış olabilir. Bununla birlikte sebep olduğu özellikle hematolojik yan etkiler nedeniyle IP kemoterapi kolundaki hastaların %18'i 2 veya daha az siklus IP sisp-latin alabilmişlerdir. Yazarlar da bu rejimin "standart klinik uygulama" olmadığını, ancak rejyonel tedavilere yönelik bilgi toplamak amacıyla kullanıldığını bildirmişlerdir. Akılda tutulması gereken bir nokta da sağkalımın bu çalışmada kontrol edilmeyen salvage tedavilerden etkilenmiş olabileceğidir. Ayrıca klinik progresyondan önce (marker relapsı) uygulanan salvage tedaviler de progresyonsuz sağkalımı etkilemiş olabilir (10).

Bu konuda Ocak 2006'da 8 randomize kontrollü çalışmanın katıldığı bir Cochrane derlemesi yayınlanmıştır. Bu çalışmalara toplam herhangi bir evre epitelyal over kanserli 1819 hasta dahil edilmiş ve primer sitoredüktif cerrahiye takiben standart IV kemoterapi ile en az bir bileşenin IP verildiği kemoterapi protokolleri etkinlik ve yan etki profili açısından karşılaştırılmıştır (11). Sonuçta kemoterapötiklerin en az birinin IP yolla verilmesinin hem toplam sağkalımı (HR 0.79 (95%CI 0.70 to 0.90)), hem de hastaliksız sağkalımı (HR 0.79 (95% CI 0.69 to 0.90)) arttırdığı gösterilmiştir.

## YORUM

Bu çalışmalar ışığında ileri evre over kanserlerinde birinci basamak kemoterapide en az bir ajanın IP kullanılmasının toplam ve hastaliksız sağkalımı uzattığı söylenebilir. Bahsedilen çalışmalarda 17 aya varan sağkalım avantajı gösterilmiştir ki bu platinlerin ve taksanların ileri evre epitelyal over kanseri tedavisine girmelerine sebep olan iyileşme ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Paklitaksel de sisp-latin gibi IP kullanılabilir. Ancak hangi ajanın ne dozda kaç kür ve nasıl verilmesi gerektiği ileriki çalışmaların konusudur. Katatere bağlı veya ilaç toksisitesine bağlı komplikasyonlar IP uygulama ile daha sık görülüyor olsa da bu açıdan çalışmalardan gelen veriler oldukça heterojen olduğundan (farklı ajanlar farklı, genellikle IV uygulamadan daha yüksek dozlarda kullanıldığından) kesin bir yargıya varılamaz. Ancak IP kemoterapi verilmesi planlanan hastalarla bu konu da konuşulmalıdır. IP yolun neoadjuvan veya konsolidasyon kemo-

terapilerinde kullanımına dair çalışmalar da mevcuttur, ancak daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Benzer şekilde epitelyal olmayan over kanserlerinde ve rekürren hastalıkta kullanımına dair de yeterli bilgi yoktur.

Bu derleme NCI'ı bu duyuru noktasına getiren süreci anlamayı ve bu duyuruyu jinekolojik onkoloji ile ilgilenen Türk hekimlerinin gündeminde tutmayı amaçlamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. www.cancer.com
2. Tournigand C. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: who and when? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:83-86
3. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):34-43
4. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, Clarke-Pearson D. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006 Jan;100(1):27-32.
5. Editorial. Intraperitoneal chemotherapy for women with advanced epithelial ovarian carcinoma *Gynecol Oncol* 2006;100: 3-4.
6. Cannistra SA. Intraperitoneal chemotherapy comes of age. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1): 77-9.
7. Senior K. Intraperitoneal treatment lengthens survival in ovarian cancer *Lancet Oncol*. 2006 Feb;7(2):107
8. Alberts D, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B, Adelson MD, Hoskins WJ. Intraperitoneal Cisplatin Plus Intravenous Cyclophosphamide Versus Intravenous Cisplatin Plus Intravenous Cyclophosphamide For Stage III Ovarian Cancer *N Engl J Med* 1996;335:1950-5
9. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:1001-1007
10. McGuire WP. Intraperitoneal Therapy for Ovarian Cancer: A Sacrifice Bunt. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 921-3.
11. Jaaback K; Johnson N Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian

- cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005340. Review.
12. Yen MS, Juang CM, Lai CR, Chao GC. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:55–60.
  13. Polysos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999; 56:291–296.
  14. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, Burnetti I, Tanganelli L, Romanini A, Bruzzone M, Conte PF. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000; Feb 76(2): 157-62.
  15. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, Saltzein SL, Plaxe SC, Kim S, Cates C, Howell SB. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; Sept 54(3): 338-44.
  16. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *Cancer of the ovary. N Engl J Med* 2004; 351: 2519-29.