

İLERİ EVRE OVER KANSERİ TEDAVİSİNDE KOMBİNE KEMOTERAPİ UYGULAMALARI Combination chemotherapies in advanced ovarian cancer

İptisam İpek Müderris¹, Ali Ünal², Eray Karahacıoğlu³, Mustafa Çetin⁴, Mustafa Altınbaş⁵

Özet: İleri evre over kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen 25 hasta, klinik evre, uygulanan tedavi ve takip süresi yönünden incelendi. III. Evre, cerrahi rezeksiyon yapılabilmesi ve kombine kemoterapi uygulamaları, iyi prognostik faktörler olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, Kemoterapi

Summary: Twenty five patients with advanced ovarian cancer were investigated according to stage, treatment modality and survival. Survival was found to be prolonged in patients treated with surgical resection and combined chemotherapy on stage third.

Key Words: Ovarian cancer, Chemotherapy

Over kanseri, jinekolojik kanserler içerisinde sessiz seyretmesi ve geç semptom vermesi nedeniyle; erken tanısı ve tedavisi güç kanserlerdendir. Kadınlarda görülen kanserler içerisinde altıncı sırayı alırken, ölüme neden olan kanserler içerisinde ise dördüncü sırayı almaktadır. Over kanseri tedavisinde birinci tercih cerrahi yolla tümör kitlesinin çıkarılmasıdır. Postoperatif kemoterapide cisplatin ihtiva eden tek veya kombine tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Postoperatif olarak tüm batına uygulanan radyoterapi ise seçilmiş vakalarda yararlı olmaktadır (1,2).

Kliniklerimizde ileri evre over kanseri tanısı ile tedavi ve takip edilen hastalar klinik evre, uygulanan tedavi ve takip süresi yönünden değerlendirildi.

MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Ünitesi ve Kadın-Doğum Kliniklerinde 1990-1995 yılları arasında ileri evre (evre III, IV)

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum. Y.Doç.Dr.¹, İç Hastalıkları.
Doç.Dr.², Araş. Gör.Dr.⁴, Y.Doç.Dr.⁵, Radyasyon Onkolojisi.
Y.Doç.Dr.³.

Geliş tarihi: 8 Mart 1996

over kanseri tanısı ile tedavi ve takip edilen 25 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalara CHAP (cyclophosphamide 600mg/m² birinci gün, hexamethylmelamine 200mg/m² 8-22 günler, Adriamycin 25mg/m² birinci gün, platosin 50mg/m² birinci gün) veya CP (cyclophosphamide 600mg/m² birinci gün, Platosin 50mg/m² birinci gün) kombine kemoterapi protokolleri uygulandı. Hastaların klinik evrelendirilmesinde FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage grouping for primary Carcinoma of the Ovary) evrelendirme sistemi, histopatolojik sınıflandırma için ise WHO (World Health Organization Classification of Malignant Ovarian Tumors) sınıflandırması kullanıldı (3,4). Hastalar; klinik evre, uygulanan tedavi, tedaviye cevap ve takip süresi yönünden değerlendirildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 25 hastanın yaş ortalaması 54 (26 ile 70) idi. Cerrahi tedavi olarak hastaların 17'sine total abdominal histerektomi-bilateral salpingooforektomi uygulandı. Sekiz vaka ise inoperabl kabul edilerek asit mayi incelemesi ve periton biyopsisi ile tanı konulmuş ve doğrudan kemoterapi programına alınmıştı.

Hastalar histopatolojik olarak sınıflandırıldığında, vakaların 22'sine (%88) seröz kistadenokarsinom, ikisine (%8) granüloza hücreli tümör, birine (%4) ise mikst mülleryan tümör tanısı kondu (Tablo 1). Hastalar FIGO evrelendirme sistemine göre klinik olarak evrelendirildi. On dokuz (% 76) vaka III. evrede, 6 (% 24) vaka ise IV. evrede idi. Ortalama takip süresi III. evre vakalarda 18.3 ay, IV. evre vakalarda 7.9 ay idi (Tablo 2).

Cerrahi rezeksiyon yapılabilen 17 vakada ortalama takip süresi üç ay ile 36 ay arasında (ort. 19.6 ay) değişirken, inoperabl sekiz vakada ise üç ay ile 18 ay arasında (ort. 7.6 ay) idi (Tablo 3). CHAP tedavisi uygulanan sekiz hastanın ortalama takip süresi 18.5 ay (6-36 ay) bulundu. On yedi hastaya ise CP tedavi protokolleri uygulandı. CP tedavisi uygulanan hastalarda takip süresi ise ortalama 14.5 ay (3-18 ay) bulundu (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların Histopatolojik tanıya göre dağılımı

Histopatolojik Tanı	Sayı	%
1. Seröz kistadenokarsinom	22	88.0
2. Granüloza teka hücreli tümör	2	8.0
3. Mikst mülleryan tümör.	1	4.0
Toplam	25	100.0

Tablo 2. Hastaların klinik evrelerine göre takip süreleri

Evre	Sayı	Takip Süresi (Ay) Ortanca	Range
III	19	18.3	(6-36)
IV	6	7.9	(3-30)

Tablo 3. Cerrahi rezeksiyon durumuna göre takip süreleri

Tedavi	Sayı	Takip Süresi (Ay) Ortanca	Range
Rezeksiyon yapılan	17	19.6	(3-36)
Inoperabl	8	7.6	(3-18)

Tablo 4. Uygulanan Kemoterapi protokolüne göre takip süreleri

Tedavi	Sayı	Takip (ay) Ortanca	Range
CHAP	8	18.5	(6-36)
CP	17	14.5	(3-18)

TARTIŞMA

Over kanserlerinin çoğunluğunu (%80-90) epitelyal hücreli tümörler oluşturur. Ancak % 5'inden azını germ hücreli kanserler oluşturmaktadır. Epitelyal tipte ise %42'sini seröz kistadenokarsinom, %12'sini müsinöz kistadenokarsinom, %15'ini endometrioid karsinom, %17'sini undiferansiye karsinom, %6'sını berrak hücreli kanserler oluşturmaktadır. Over kanserlerinin % 8'ini ise seks kord-stromal hücreli ve germ hücreli kanserler oluşturmaktadır. (1,2,5).

Over kanseri etyolojisinde çevresel faktörler ve diyet yer almaktadır. A vitamini ve posadan zengin diyetle beslenenlerde kanser riski azalmaktadır. Yirmi beş yaş öncesi erken gebelik, erken menopoza, oral kontraseptif kullanımı, ovülasyon sıklığını azalttığından over kanseri için koruyucu faktörlerdir. Buna karşılık, geç menopoza, ilk gebeliği 30 yaşın üzerinde olanlar, over kanseri yönünden risk taşıyan kişilerdir. Over kanseri gelişiminde ailevi faktörlerin de rol aldığı bildirilmektedir. Ayrıca meme, kalın barsak ve endometrium kanseri ile birlikte de görülmektedir(2,3,5). Bizim vakalar, retrospektif olarak incelendiğinden etyolojik faktörler yönünden değerlendirilemedi.

Hastalığın erken evrelerinde, karın ağrısı ve dispepsi gibi nonspesifik hafif semptomlar vardır veya hiç semptom yoktur. İleri evrelerde ise karın ağrısı, kitle, asit gibi semptomlar bulunur. Bu nedenle, gastrointestinal semptomlarla müracaat eden 35 yaş üzeri kadın hastalarda mutlaka pelvik ve vaginal muayene yapılmalıdır. Germ hücreli kanserler, hızla büyür, lenfatik ve hematojen yolla hızla yayılırlar. Alfa fetoprotein, hCG gibi tümör

belirleyicileri artar. Epitelyal tümörler ise daha yavaş büyür ve tümör belirleyicisi CA 125'dir(1,2).

Over kanseri tedavisinde; ilk tercih cerrahi yolla tümör kitlesinin çıkarılması veya kitlenin küçültülmesidir. Bu sırada, paraaortik ve pelvik lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır. Ayrıca, tutulan barsak segmentleri de rezeke edilir. Postoperatif kemoterapide cisplatin ihtiva eden tek veya kombine tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Postoperatif tüm batına uygulanan radyoterapi, seçilmiş vakalarda yararlıdır (9).

Gershenson'un çalışmasında(6), evre III ve IV ileri evre epitelyal over kanserinde cisplatin ve carboplatin ihtiva eden rejimlerle %37.5 komplet, %37.5 parsiyel remisyon olmak üzere toplam %75 klinik cevap elde edilmiştir. Ortalama hastaliksız yaşam süresi 14 ay, ortalama yaşam süresi 32.5 ay bulunmuştur. Hatae ve ark.(7) epitelyal over kanserlerinde cisplatin, epirubicin, cyclophosphamide kombine tedavisi ile tedaviye cevap ve hastaliksız sağ kalımda iyi sonuçlar bildirirken, yaşam süresinin çok az arttığını bulmuşlardır. Kombine kemoterapide cisplatin + cyclophosphamide ihtiva eden tedavi ile % 60 oranında klinik cevap ve beş yıllık yaşam oranı % 15 olarak bildirilmektedir(8). CHAP tedavi protokolleri ile ise % 98 oranında tedaviye cevap ve bunların da % 76' sında tam remisyon bildirilmiştir (2).

Over kanseri tedavisinde postoperatif radyoterapinin yeri tartışmalıdır. Ancak evre III ve IV vakaların cerrahi sonrası kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları ile tedavi edilmesinde yarar vardır. Evre III ve IV vakalarda, cerrahi sonrası kombine kemoterapi uygulanan vakalarda, second look laparotomi yapılması ve 2 cm.

altında rezidüel hastalık tesbit edilenlerde abdomino-pelvik radyoterapi uygulanması önerilmektedir (9) . Munstedt ve ark.(9) over kanseri tedavisinde total batin irradyasyonu ile birlikte kemoterapi (PEC tedavisi) uygulamışlar ve kombine tedaviye cevap oranını % 50.5 bulmuşlardır. Bizim vakaların hiçbirine radyoterapi uygulanmamıştı.

Over kanserinin kemoterapi sonrası takibinde second look laparotomi yapılması ve rezidüel tümör tesbit edildiği takdirde kemoterapinin bir süre daha devam edilmesi önerilmektedir. Hormon tedavisi olarak; Megestrol asetat, medroxyprogesteron asetat veya antiöstrojen (Tamoxifen) kullanılmaktadır. Over kanserinde prognoz, hastalığın evresi ile seçilen tedavi rejimlerine göre değişmektedir. Ancak tüm hastalar göz önüne alındığında; beş yıllık yaşam oranı % 4 ile %70 arasında (ortalama %30) değişmektedir(1,2).

Bizim vakalarımız, takip süreleri yönünden incelendiğinde; Cerrahi rezeksiyon yapılabilen, evre III vakalar ve CHAP tedavisi alanlarda takip süresi, diğerlerinden daha uzun bulundu.

Cerrahi rezeksiyon yapılabilen 17 vakada ortalama takip süresi 19.6 ay (3-36), inoperabl sekiz vakada ise 7.6 ay (3-18) idi. CHAP tedavisi uygulanan hastalarda ortalama takip süresi 18.5 ay (6-36), CP tedavisi uygulanan hastalarda ise ortalama 14.5 ay (3-18) idi. Ortalama takip süresi III. evre vakalarda 18.3 ay, IV. evre vakalarda ise 7.9 ay idi.

Sonuç olarak, over kanserinde tedaviye cevap ve takip süresi, hastalığın erken evrede yakalanması, cerrahi rezeksiyon yapılabilmesi ve seçilen kemoterapi protokolüne göre değişmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gusberg SB, Runowicz CD. Gynecologic cancer. In: Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP(eds), *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology*. First Ed. Atlanta 1991, pp 481-497.
2. Young RC, Fuks Z, Hoskins WJ. Cancer of the Ovary. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer Principles and Practice of Oncology*. (3rd Ed) J.B. Lippincott Co, Philadelphia 1989, pp 1162-1196.
3. International Federation of Gynecology and Obstetrics : Changes in definition of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 236-238.
4. Scully RE. Ovarian tumors. *Am J Pathol* 1977; 87: 686-720.
5. Beral V, Fraser P, Chilvers C. Does pregnancy protect against ovarian cancer? *Lancet* 1978; 2:1083-1086.
6. Gershenson DM, Morris M, Burke TW et al. Combined cisplatin and carboplatin chemotherapy for treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 1995; 58(3):349-55.
7. Hatae M, Onishi Y, Maeda Y et al. Consensus and new development in epithelial ovarian cancer chemotherapy in 1995. Review Japanese. *Japanese J Cancer and Chemotherapy*. 1995; 22:1182-1189.
8. Hatae M, Onishi Y, Maeda Y, et al. Recent advances in ovarian cancer chemotherapy from the survival standpoint. Review Japanese. *Japanese J Cancer and Chemotherapy* 1995; 22: 718-725.
9. Munstedt K, Vahrson H. Radio-Chemotherapeutic treatment of advanced ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1995,16:174-180.