

# Rekürrent ve Persistent Genital Kanserli Olgularda PAC (Cis-Platin-Adriablastin-Siklofosfamid) ile Birlikte Alfa-İnterferon Kullanılmasının Etkinliğin

THE EFFECTIVITY OF THE USE INTERFERON ALFA WITH PAC (PLATİN, ADRIABLASTIN, CYCLOPHOSFAMIDE) IN PATENTS WITH RECURRENT AND PERSISTENT DISEASE

Tayıp ŞİMŞEK\*, Bilal TRAK\*\*, Mine ÜNER\*\*\*, Orhan ERMAN\*\*\*

\* Dr..Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr.Gör..

\*\* Doç.Dr..Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr.Üy.,

\*\*\*P1-ol".Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr.Üy. ANTALYA

## Özet

**Amaç:** Jinekolojik kanserler kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve immunoterapi ile tedavi edilirler. Sisplatin esaslı ke-ntole rupi/si spluluu-adriahlustin-siklofosfamid) birçok jinekolojik kanserde kal/anılmaktadır. Genelde etkili ol-makla beraber bazen yetersiz kalabilmektedir. Diğer taraftan en çok renal ve hematopoetik sistemler üzerine toksiktir. Immunoterapinin rolü tartışmalıdır. İnterferon alfa ise hem biyolojik cevabı iyileştirmekte henule an-titümör özelliği varda: Bu nedenlerle interferon alfanın tedaviye eklenmesinin yararını araştırdık.

**Materyal ve Metot:** Ala/eniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ilde 1995 ve 96 yıllarında dirençli ve rekürren jinekolojik kanserli 4 olguda sisplatin esaslı keuoterapi protokolü ile birlikte alfa interferon kullanıldı ve olguların önce aldıkları keuoterapi kürleri ile karşılaştırıldı, istatistiksel analizler için McNemar leşti kullanıldı vep11.05 istatistiksel anlamlı bulundu.

**Bulgular:** Toplam 26 kür al/a interferon ile birlikte sisplatin esaslı keuoterapi verildi. Hematolojik toksisitede azalma olduğu ve iki("A,50) olgunun klinik komplet remisyona girdiği saptandı. En sık alfu iulerjeroua bağılı rastlanan kotnplikasyon ise ateş idi.

**Sonuç:** Alpi iulerfrouuu platin esaslı kemoterapive eklenmesi tedaviye cevabı iyileştirebilmekle ve sltotoksik ilaçların toksisitesiuu azaltabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Över kanseri, Alfa interferon, Sisplatin

T Klin Jinekoloj Obst 1998, 8:47-50

**Geliş Tarihi:** 03.07.1997

**Yazışımı Adresi:** Dr. Tayıp ŞİMŞEK  
Altındağ Mahallesi 169 Sokak  
Gökkurt Apartman D: 8 ANTALYA

Bu çalışma 23-26 Nisan 1997 tarihinde Antalya'da yapılan XII. Ulusal Kanser Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

## Summary

**Objective:** Gynecologic cancers are treated by surgery, chemotherapy, radiation therapy and immunotherapy. Also, platin based chemotherapy are used to treat a lot of gynecologic cancers. It is usually effective in gynecologic cancers, but sometimes it can be ineffective. On the other hand, the most of toxicity of PAC is on hematopoeic and renal systems. The role of immunotherapy are de-hated. However interferon alfa modified biological re-sponse to cancer cell and has antitumor peculiarity. So we investigated the benefit of adding interferon alfa to PAC therapy.

**Material and Method:** We used interferon alfa with platin based chemotherapy in cases who had recurrent or per-sistant gynecologic cancers in The Department of Obstetrics and Gynecology of Akdeniz University School of Medicine between 1995 to 96. Statistical analysis were made with McNemar test and  $p < 0.05$  was used to be statistical v significant.

**Results:** Total 26 courses of cheinotherapy were given. We established that hematologic toxicity of the chemotherapy reduced and two(50%) cases at a remission. The most of complication was fever.

**Conclusion:** Adding interferon alfa to platin basal chemotherapy may be improved response to the treatment and it is reduced toxicity of the drugs.

**Key Words:** Ovarian cancer, Interferon alfa, Cisplatin

T Klin J Gynecol Obst 1998, 8:47-50

Jinekolojik kanserler kadınlarda hala en önemli kanserden ölüm nedenleri arasındadırlar. Bunlar içersinde prognozu en kötü olan över kanserleridir ve gelişmekte olan ülkelerde de servikal kanser en sık rastlanan kadın genital organ kanseridir.

Sisplatin-adriablastin-siklofosamid kombinasyonlu kemoterapi protokolü başta over kanseri olmak üzere bir çok jinekolojik kanserde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber kemoterapi sonrasında yapılan değerlendirmede mikroskopik hastalık saplanabilmekte veya hasta nüks ile gelmektedir. Bu durumlarda kemoterapi kürü değiştirilebildiği gibi aynı kemoterapi kürüne devam edilebilmekle veya yeni ilaçlar kullanılmaktadır.

Over tümörlerinde kemoterapiye cevabın iyileştirilmesi için çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Tümör genetiği ve biyolojisinin önem kazanması ile biyolojik cevabı değiştirebilen faktörler çeşitli araştırmacılar tarafından denenmiştir (1). Bilindiği gibi vücutta lökositler, epitel hücreleri ve fibroblastlar sitokin salgırlarlar. Bu sitokinler arasında bulunan interferonlar, interlökinler ve tümör nekrotizan faktör tümör hücrelerinin proliferasyonuna engel olmaktadır.

İnterferonlar immunomodulan, antiviral, antiproliferatif özelliklere sahiptir ve tümör stıressör genler ile ilişkilidirler. Antitumor özelliklerini protein kinaz üzerinden gösterirler. Alfa, beta ve gamma olmak üzere başlıca üç tipi vardır. Bu bilgilerin ışığı altında alfa-interferonun PAC protokolüne eklenmesi ile yararını araştırdık.

### Materyel ve Metod

Malign epitelial over tümörü tanısı konulmuş ve daha önce kemoterapi almış, 3 over kanseri olgusu ile serviks kanseri nedeniyle radyoterapi yapılmış bir olguya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği nde cisplatin, siklofosamid ve adriablastin (PAC) ile birlikte alfa interferon verildi (Tablo 1). Olgular toksisite açısından haftalık monitorize edilerek rutin tetkikleri yapıldı. Ca125, CT, kemik sinti-

**Tablo 1.** Kemoterapi protokolü(Dördüncü hafta aryla tekrarlandı).

Cisplatin	5ü mgr/m <sup>2</sup> /G
Siklofosamid	600 mgr/m <sup>2</sup> /G
Adriablastin	50 mgr/m <sup>2</sup> /G
Alfa interferon	6 milyon ünite/G (2.gün)
Parasetamol	500 mgr (2.gün)

grafisi ve pelvik ıltrasonografi bulguları normal olup klinik olarak hastalık bulguları gözlenmeyen olgular klinik komplet remisyona olarak değerlendirildi. Toksikite değerlendirilmesi Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) kriterlerine göre (gradc 1,2 3,4) yapıldı ve önce aldıkları PAC (ilaç dozları aynı) tedavileri ile karşılaştırıldı.

Olguların ortalama yaşı 53.5 (rangc 44-65), ortalama gebelik sayısı 4 (3-5) idi. Bir olgu premenopoz ve üç olguda postmenopozal dönemdedi

istatistiksel veriler için McNemar testi kullanıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Sonuçlar

Malign over tümörü tanısı alan 3 (ikisi seröz, birisi endometrioid tip) olguya daha önce toplam 35 kür PAC uygulanmıştı. İki olgu pelvik bölgede nüks (3 ve 5 yıl sonra) ile geldi. Bir olguda ise second look laparotomi ile mikroskopik hastalık olduğu görüldü ve pelvik lenf nodu tutulumu mevcuttu. Daha önce sitoredüktif cerrahi uygulanan olgulardan ikisi evre III ve bir olgu evre IV over kanseri idi. Bir olgu ise serviks yassı hücreli karsinomu (Stage IIB) nedeniyle radyoterapi almış, postradyasyon laparatomisinde ise tümörün ince bağırsaklara metastaz yaptığı ve pelvik bölgede devam ettiği görüldü. Tüm olgularda tanılar histolojik olarak doğrulandıktan sonra hastalara toplam 26 kür PAC-alfa interferon verildi. İki over CA olgusu klinik komplet remisyona girdi ve bir olguda (Stage IV) ise 5.kürden sonra Ca125 yükselmeye başladı, kemoterapi protokolü değiştirildi. Serviks kanseri olan olguda ise hastalık progresyon gösterdi.

Toplam 26 kürden 5 (%19.2)'inde nütropeni, 3 (%11.5)'ünde anemi, 2 (%7.6)'sinde trombositopeni ve 9 (%34.6)'unda da ateş oldu. Önceki 35 PAC kürlerinde ise; 15 (%42.8)'inde nütropeni, 6 (%17.1)'smda anemi ve 6 (%17.1)'smda trombositopeni gelişmiş idi. Nütropeni ve ateş görülme oranları tedavi kürleri arasında farklılık göstermekteydi ve önceki PAC uygulanması esnasında görülen trombositopeni ile nütropeni şiddeti, alfa interferonun tedaviye eklenmesi ile düşüş göstermişti (Tablo 2).

**Tablo 2.** GOG kriterlerine tedavi kürlerindeki toksisitenin dağılımı.

	PAC				T*	Alta Interferon-PAC			T	P
	1	2	3	4		1	2	3		
Toksosite	1	2	3	4	T*	1	2	3	T	P
Nötropeni		II**		4	15(%42)	1	2	1	5(%19.2)	0.002
Anemi		t.			6(%17.1)		3		3(%11.5)	0.2
Trombositopeni	1	2	--	4	6(%17.1)		2	--	2(%7.6 )	0.1
Ateş		--	--	--	--		9	--	9(%34.6)	

\*: Toplam

\*\*:K.emoterapi kürü sayısı

### Tartışma

Over kanserleri kadınlarda 4.sırada ölüm nedenidirler. Tüm gelişmelere rağmen prognozu iyileştirilememiştir. Çünkü hastalık çoğunlukla erken evrede ya semptom vermemekte yada belirsiz şikayetler nedeniyle çoğunlukla ileri evrelerde yakalanmaktadır.

Over kanserlerinde tedavinin ilk basamağı tümör volumunun minimuma indirilmesidir. Bundan sonrada genellikle hastalara kemoterapi verilir. En çok etkili olan kemoterapötik ajanlar cisplatin, karboplatin ve paklitexdir. Birlikte veya diğer ilaçlarla kombine kullanılırlar. Bu ilaçlar çeşitli sistemler üzerine toksik etkilidirler. Özellikle hematolojik toksisiteyi sık görülmekte ve hasta hayatını tehlikeye sokmaktadır. Bu yan etkiyi düzeltmek amacıyla koloni stimulan faktörler kullanılır (2). Ancak bunlara cevap için süreye ihtiyaç vardır ve bazende bu dönemde hasta kaybedilmektedir.

İleri evre over kanserlerinde hastaların büyük bir kısmı kemoterapi sonrasında nüks ile gelir. Bir kısmında ise ikinci bakış laparatomilerde mikroskobik hastalık saptanır. İşte bu durumlarda hastaların tedavi seçenekleri önem kazanır. Mikroskobik intraperitoneal hastalıkta intraperitoneal fosfor 32, intraperitoneal kemoterapi veya sistemik kemoterapi (aynı tedavi veya değiştirilmiş) uygulanabilir. Son yıllarda popüler olmuş olan taxol ise daha çok sispaltine dirençli olgularda tercih edilir. Ancak maliyeti ise yüksektir. Nüks ile gelen olgularda nüks uzun süre sonra oluşmuş ise yine en iyi seçenek sispaltin esaslı kemoterapidir. Bizim olgularımızdan birisinde second look laparatomide mikroskobik hastalık saptanmış ve iki olgu nüks ile gelmişti. Bu iki olgu tedavi ile klinik komplet remisyona girmiş ve diğer olguda ise 5.kür

sonucunda tedavi protokolünün değiştirilmesi gerekmişti.

Over tümörlerinde immunoterapi yaygın kabul görmüş bir yöntem olmamakla beraber BCG ve Corinabakterium parvum kullanılmıştır. İleri evre ve rekürens gelişmiş olgularda BCG'nin kemoterapi protokolüne eklenmesinin sürveyi anlamlı şekilde uzattığı belirtilmiştir (3). Ancak günümüzde over kanserlerinde immunoterapi amacıyla BCG kullanımı popülaritesini kaybetmiştir ve beklenildiği kadar başarılı değildir.

Son yıllarda kanser genetiği ve biyolojisine yönelik araştırmaların yoğunluk kazanması ile biyolojik tedavi yöntemleri dikati çekmiştir. Ovaryal kanserlerin tedavisinde biyolojik ajanlar potansiyel öneme sahiptir. Peritoneal kavite iyi inflamatuvar yanıt verir ve bu esnada ortaya çıkan maddeler antitumor özelliğe sahiptirler. Bu amaçla kullanılan interlökin II ve lenfokin aktive edici killer hücrelerin sürveyi artırdığı yayınlanmıştır (3).

Alfa interferonun over kanserinde kullanımı daha çok intraperitoneal kemoterapi şeklindedir. Optimal sitoredüksiyon yapılan veya second look laparotomi sonrası mikroskobik hastalığı olan olgularda etkili olduğu görülmüştür. Frasci ve arkadaşları (4) minimal hastalığı kalan evre III 21 hastada ilk basamak kemoterapisi olarak intraperitoneal karboplatin ile beraber alfa interferon kullanmışlardır. Patolojik komplet yanıtı 5mm altında tümör volümü olan olgularda %91, 5mm üstündekilerde ise %70 ve 4 yıllık sağ kalımı %91 bulmuşlardır. Diğer taraftan Ferrari ve arkadaşları (5) platinum esaslı kemoterapi almış 25 olguda second look laparotomi sonrasında karboplatin ile beraber alfa interferon kullanmışlardır. İki cm altında tümörü olanlarda etkili olduğunu, güvenle kullanılabileceğini ve miyelotoksisiteyi azalttığını be-

İjrtmişlerdir. Povvel ve arkadaşları (6) ise invitro över kanser hücre kültürleri üzerinde interferon alfanın silolitik etkilerini göstermişlerdir. Ancak şuda bir gerçektirki invitro uygulamalarla invivo davranışlar farklı olabilmekte veya invitroda kullanılan hücre kültürleri belli bir klorum davranışını yansıtabilmektedir. Olgularımızdan birisinde mikroskopik intraperitoneal hastalık saptanmıştı. Bu olguda intraperitoneal kemoterapi verilebilirdi. Ancak önceden evre 4 olduğu için etkinliği tartışılabilir.

Alfa interferon sistemik amaçlı çeşitli malignitelere (Hairy celi lösem multipli myeloma ve mesane tm) diğer ajanlarla birlikte yaygın kullanılmaktadır. Över kanserlerinde ise sistemik kullanımındaki yeri konusunda literatür bilgisi eksiktir. Çalışmamızda; vaka sayısının sınırlı olması ve farklı kontrol grubu olmaması nedeniyle kemoterapiye cevabın olumlu yönde olduğunu söylemek zordur. Ancak ilaçlar ile uyumsuzluk göstermediği ve hematolojik yan etkilerde azalma olduğu görülmektedir. Özellikle nötropeni doz sınırlaması getirmesi bakımından önemlidir. Olgularımızda ayrıca toksisite şiddetinde azalmanın olması da alfa interferonun yararı olarak görünmektedir.

Alfa interferon antiviral ve antiproliferatif özelliğe sahiptir. Tümör tedavileri dışında çeşitli kullanım alanları vardır. Kronik aktif hepatitler buna örnek oluşturur.

Alfa interferonun sık karşılaşılan komplikasyonları ateş, gripal enfeksiyon benzeri şikayetler ve

hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Bizimde olgularımızda gözlediğimiz en sık komplikasyon ateş idi. İnterferon verilmesinedcn 1 saat önce rutin olarak 500 mgr parasetamol vermemiz bu komplikasyonu fazla etkilememiştir.

Sonuç olarak alfa interferon PAC ile beraber kullanılabilir, tedaviye cevabı iyileştirebilir ve hematolojik toksisiteyi azaltmaktadır. Ancak hem toksisite yönünden hemde tedavi cevabı açısından geniş çalışmalara ihtiyacımız vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Bookman M, Berck JS. Biologic and immunologic therapy of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 941-65.
2. Young RC, Thomas GM. General principles of cancer therapy. In: Berck JS, ed. *Novak's Gynecology*. Hong Kong: Williams & Wilkins, 1996: 1020.
3. Di Saia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. USA: Mosby Year Book. 1993: 395.
4. Frasci G, Tortoriello A, Facchini G, Conforti S, Persico G, et al. Carboplatin and alfa 2b interferon intraperitoneal combination as first line treatment of minimal residual ovarian cancer. A pilot study. *Eur J Cancer* 1994; 7: 946-50.
5. Ferrari E, Maffeo DA, Graziano R, Gallo MS, Pignata S, De Rosa L, Montella M, Pergola M. Intraperitoneal chemotherapy with carboplatin and recombinant interferon alfa in ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1994; 15: 437-42.
6. Powel CB, Manning K, Collins JL. Interferon alfa induces a cytotoxic mechanism in ovarian carcinoma cells through a protein kinase e-dependent pathway. *Gynecol Oncol* 1993; 50:208-14.