

ERKEN EVRE ORTA RİSKLİ SERVİKS KANSERİNDE CERRAHİ SONRASI ADJUVAN RADYOTERAPİ VE KEMORADYOTERAPİ

Dr. Ömer Dizdar¹, Dr. Özden Altundağ¹, Dr. Ferah Yıldız²

ÖZET

Erken evre serviks kanseri nedeniyle opere olan ve parametrium tutulumu, lenf nodu metastazı ya da cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle "yüksek riskli" kabul edilen hastalarda adjuvan kemoradyoterapinin hem hastaliksız hem de genel sağkalıma katkısı olduğu bilinmektedir. Ancak "orta riskli" kabul edilen olgularda adjuvan radyoterapi ile rekürrensiz sağkalım avantajı sağlanmış olsa da genel sağkalım avantajı gösterilememiştir ve toksisitenin önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir. Bu yazıda primer tedavi olarak radikal cerrahinin tercih edildiği hastalarda "orta risk" grubunun özellikleri ve bu grupta adjuvan radyoterapinin endikasyonları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Serviks Kanseri; Radyoterapi; Orta-Risk Grubu.

ABSTRACT

Adjuvant chemoradiotherapy improves progression-free (PFS) and overall survival (OS) in "high risk" patients with early stage cervical cancer who are operated and have lymph node metastases, parametrial involvement or positive surgical margins. However, adjuvant radiotherapy was shown to improve PFS but not OS in patients with "intermediate risk" disease and toxicity of radiotherapy is of concern in this subgroup. We herein reviewed the characteristics of surgically treated early stage intermediate risk patients and discussed the indications of radiotherapy in these patients.

Key Words: Cervical Cancer; Radiotherapy; Intermediate Risk Group.

Geliş tarihi: 22/09/2011

Kabul tarihi: 13/10/2011

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü ANKARA

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ANKARA

İletişim: Dr. Ömer Dizdar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü ANKARA

Tel: 0312 212 29 12

E-Posta: omerdiz@yahoo.com

Serviks kanseri dünyada kadınlarda 3. en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerin 4. en sık nedenidir. Özellikle Afrika ve Asya ülkelerinin içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde hem sıklık hem de mortalite itibariyle 2. sıradadır (1). Viral karsinogenezin en önemli örneklerinden biri olan serviks kanserinde hastaların %99.7'sinde human papilloma virüs tespit edilmektedir (2). Olguların %80'inde skuamoz hücreli karsinom (SCC), %15'inde adenokarsinom (AC), kalan kısmında adenoskuamoz karsinom (ASC), küçük hücreli karsinom gibi daha nadir histolojiler görülür. Gelişmiş toplumlarda son yıllarda SCC insidansında düşme, AC ve ASC insidansında artma gözlenmektedir. Tarama testlerinin yaygın olarak kullanıma girmesinden sonra mortalite son 50 yılda %75 azalmıştır (3). Prognozu belirleyen en önemli parametre evredir ve klinikte FIGO evrelen-dirmesi kullanılır. En son 2009 yılında güncellenen evrelemede halen klinik muayene esastır, lenf nodu tutulumu dikkate alınmamaktadır ve görüntüleme tetkiklerinin yapılması şart değildir.

Erken evre serviks kanseri FIGO IA, IB1, bulky olmayan IIA1 olgularını içerir ve primer lokal tedavi olarak cerrahi veya radyoterapi (RT) ile elde edilen sonuçlar benzerdir (Landoni 1997) (4). Tedavi seçiminde hastanın yaşı, çocuk doğurma beklentisi, komorbiditeler, hastanın ve hekimin tercihi önemli rol oynar. Özellikle genç hastalarda fertilitate ve cinsel yaşamın korunabilmesi amacı ile cerrahi ön plana çıkmaktadır ancak hasta seçimi çok önemlidir. Cerrahi sonrası patolojik risk faktörleri varlığında sıklıkla adjuvan RT veya kemoradyoterapi (KRT) uygulanmakta, bu durum komplikasyon oranlarını arttırırken yaşam kalitesini düşürmektedir. Radikal cerrahi sonrası adjuvan RT özellikle pelvik nüks riski yüksek hastalara önerilmektedir. Lenf nod metastazı, parametrium invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği yüksek risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Bu patolojik risk faktörleri varlığında sadece radikal cerrahi ile rekürrens riski >%45, 5 yıllık genel sağkalım %50-60 olarak bildirilmektedir. Cerrahiye eklenen RT ile pelvik rekürrens riski %20'lere düşmekte ancak bu hastalarda rekürrensler genellikle uzak metastaz şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu patolojik risk faktörlerinin en az birini bulunduran hastalarda adjuvan RT'ye eklenen eşzamanlı cisplatin bazlı kemoterapi (KT) ile hem hastalısız hem de genel sağkalımda anlamlı artış gösterilmiştir (5,6).

Radikal cerrahi sonrası DSI, LVI ve büyük tümör varlığı hastayı "orta risk" grubuna sokmaktadır. Bu olgularda adjuvan RT'nin yeri halen tartışılmaktadır, RT ile rekürrensiz sağkalım avantajı sağlanmış olsa da genel sağkalım avantajı gösterilememiştir ve toksisitenin önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir. Bu yazıda primer tedavi olarak radikal cerrahinin tercih edildiği hastalarda orta risk grubunun özellikleri ve bu grupta adjuvan RT'nin gerekli olup olmadığı tartışılacaktır.

Delgado ve ark. 1990 yılında yayınlanan çalışmalarında, Jinekolojik Onkoloji Grubunun (GOG) veri tabanında kayıtlı evre I serviks kanseri tanısı olan ve radikal histerektomi+pelvik/para-aortik lenf nodu disseksiyonu yapılmış 732 hastanın sonuçlarını, çeşitli cerrahi-patolojik parametrelerin hastalısız sağkalım üzerine etkisini analiz etmek için incelemişlerdir (7). Hastalardan 87'sinde pelvik lenf nodları dışında gros hastalık olduğu için radikal LND yapılmamış, sadece pelvik ve para-aortik lenf nodlarından biyopsi/örnekleme ve eksplorasyon yapılmıştır. Bu çalışmada pelvik lenf nodu metastazı olmayan 545 hastanın 3 yıllık hastalısız sağkalım (HSK) oranı %86 iken, pelvik LN metastazı olan 100 hastada bu oran %74 bulunmuştur. Çalışmada ayrıca LVI, DSI ve büyük tümör boyutu varlığında rekürrens riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu faktörlerin prognoz ile ilişkisi Tablo 1'de özetlenmiştir. Çok-değişkenli analizde bu 3 faktörden nüks riskini en fazla artıran faktörün DSI olduğu görülmüştür. Stromal invazyon derinliği 3 mm'den 10 mm'e çıktığında nüks riski 21 kat artmaktadır.

Uterusa sınırlı hastalık olup DSI, LVI ve büyük tümör varlığı nedeni ile orta risk grubuna giren hastalarda adjuvan RT'nin yerini araştıran çok merkezli prospektif randomize GOG 92 çalışması 1988 yılında planlanmış ve 2006 yılında 12 yıllık sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmanın hasta alım kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir. RT kolunda radikal histerektomi ve lenf nod disseksiyonu sonrası RT 4-6 hafta içinde başlanmış ve 1.8-2.0 Gy fraksiyonlar halinde toplam 46-50.4 Gy eksternal pelvik RT olarak verilmiştir. Bir haftadan uzun süreli tedavi aksamalarına izin verilmemiştir. Çalışmaya 1988-1995 yılları arasında toplam 277 hasta dahil edilmiş, bunların 137'si RT koluna 140'ı izlem koluna randomize edilmiştir. Çalışmanın ilk sonuçları 1999 yılında yayınlanmış olup, adjuvan RT ile rekürrens oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır (rekürrensiz sağkalım %88 vs %79,

Tablo 1—Delgado ve ark. Çalışmasında Saptanan Prognostik Faktörler ve Bunların 3 Yıllık Hastalısız Sağkalım İle İlişkileri

	3 Yıllık Hastalısız Sağkalım
Stromal İnvazyon Derinliği	
İç 1/3	%94.1
Orta 1/3	%84.5
Dış 1/3	%73.6
Tümör Boyutu	
Okkült tümör	%94.8
≤3 cm	%88.1
>3cm	%67.6
Lenfovasküler İnvazyon	
Yok	%88.9
Var	%77

* p<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul

p=0.008) (8). Oniki yıllık izlem sonuçlarının açıklandığı son analizde ise RT ile hem lokal hem de uzak nükslerde anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir. Adjuvan RT ile lokal rekürrens riski %21 den %14'e, uzak metastaz riski %9 dan %3'e düşmüş progresyonsuz sağkalım ise %63 den %80'e yükselmiştir. Radyoterapi ile genel sağkalımda %6 iyileşme sağlanmıştır (%91 vs %97, HR 0.70, %95 CI 0.45-1.05, p=0.07). Çok değişkenli analizde cerrahiye adjuvan RT eklenmesi ile rekürrens riskinde %46, ölüm riskinde %26 azalma olduğu gösterilmiştir (9).

GOG#92 faz III çalışmasının alt grup analizinde öngörülmemiş bir bulgu olarak AC ya da ASC varlığında RT etkinliğinin daha belirgin olduğu bulunmuştur. Bu olgularda RT kolunda 34 hastanın 3'ünde (%8.8) rekürrens saptanırken, sadece cerrahi yapılan 25 hastanın 11'inde (%44) rekürrens gözlenmiştir. Araştırmacılar bu histoloji için adjuvan RT'nin mutlaka düşünülmesi gerektiğini önermişlerdir (9). AC ve ASC tüm serviks kanserlerinin %20'ini oluşturmakta

Tablo 2—GOG #92 Çalışmasının Hasta Alım Kriterleri

Lenfovasküler İnvazyon	Stromal İnvazyon	Tümör Boyutu
Pozitif	Derin 1/3	Hepsi
Pozitif	Orta 1/3	≥2 cm
Pozitif	Yüzeysel 1/3	≥5 cm
Negatif	Derin ya da orta 1/3	≥4 cm

ve 1990'lı yıllardan sonra özellikle gelişmiş toplumlarda insidansda ciddi artış göstermektedirler (10). Bu histolojik alt grupta lenf nod, over ve hematojen metastaz riski fazladır (11). Prognoz daha kötü olması bu grup hastalıkta adjuvan RT'e KT eklenmesi gerekliliğini de düşündürmektedir ancak bu konuda yapılmış faz III çalışma yoktur.

GOG#92 çalışmasında tedavi ile ilişkili grad 3-4 hematolojik, gastrointestinal ve genitouriner yan etkiler RT kolunda 11 hastada (%6.6) gözlem kolunda 3 hastada (%2.1) görülmüştür (p=0.083). RT alan 1 hastada tedaviye ikincil grad 4 gastrointestinal yan etkiye bağlı toksik ölüm görülmüştür. Burada 2 faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi RT grubunda hastalar daha sık hekim tarafından görüldüğü için yan etkiler daha iyi kaydedilmiş olabilir. İkincisi rekürrens sonrasında gözlem kolundaki hastalarda 2. sıra (kurtarma) tedavileri daha sık uygulanmış ancak bunlara ait toksisite çalışmada verilerine kaydedilmemiştir (9).

GOG 92'nin son güncellemesinin yayınlanmasından üzerinden 6 yıl geçmiş olsa da bu konuda prospektif randomize başka bir çalışma yayınlanmamıştır. 2012 yılında erken evre serviks kanserinde adjuvan radyoterapi ve kemoradyoterapi başlıklı Cochrane analizinde adjuvan radyoterapi ile ilgili sadece 2 çalışma analize konmak için uygun bulunmuştur (12). Bunlardan biri GOG#92 çalışması, diğeri ise 1982 yılında yayınlanmış bir Alman çalışmasıdır. Bu çalışmada SCC tanılı 120 hasta alınmıştır, izlem süresi daha kısadır (44 ay'a karşın GOG#92 de 10 yıl) , daha genç hastalarda ve sadece skuamoz histolojide yapılmıştır (13). Sonuçta radyoterapi ile gözlem arasında fark bulunamamıştır. Ancak heriki çalışmanın sonuçlarının kombine analizinde RT'nin rekürrenssiz sağkalımı uzattığı (RR 0.6, %95 CI 0.4-0.9) ancak genel sağkalıma katkının olmadığı (RR 0.8 %95 CI 0.3-2.4) gösterilmiştir.

Orta riskli hastalarda adjuvan RT uygulamaları ile ilgili retrospektif seriler, bu tür hastalarda farklı merkezlerin yaklaşımları konusunda fikir verebilir. Memorial Sloan Kettering'den Zivanovic ve ark. 2008 yılında yayınladıkları seride evre IB2 serviks kanserli hastaların %30'unun adjuvan kemoradyoterapi, %22'sinin adjuvan RT aldığı görülmektedir (14). Hastaların hiçbirinde parametrial tutulum olmaması ve sadece %7'sinde lenf nodu metastazı olduğu göz önüne alınırsa, adjuvan (kemo)radyoterapi (KRT) alan

hastaların çoğunda temel kriterin (makalenin hastalar ve metod kısmından anlaşıldığı üzere) dış 1/3 servikal stromal tutulumla birlikte LVI varlığı olduğu anlaşılmaktadır. Kore'den yapılan başka bir çalışmada orta risk kriterlerinden (LVI, DSI ve ≥ 2 cm tümör) en az 2 tanesi pozitif olan 172 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve aldıkları tedavilere göre sağkalımları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 34 hastanın (%20) hiç adjuvan tedavi almadığı, 49 hastanın (%28) RT 89 hastanın KRT aldığı görülmektedir. 3 yıllık hastaliksiz sağkalım sadece cerrahi, RT ve KRT kollarında sırasıyla 67.5%, 90.5%, ve 97.5%, ($p < .05$) bulunmuştur. Grad 3-4 hematolojik ve gastrointestinal toksisite ise sırasıyla hastaların %0, %6.1 ve %13.4'ünde görülmüştür (15). Yine Kore kökenli başka bir çalışmada orta risk kriterlerinden en az ikisi pozitif olan hastalarda RT ve KRT karşılaştırılmış ve KRT ile 3 yıllık rekürrensiz sağkalım daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmada da yazarlar günlük uygulamada 2 veya daha fazla orta risk faktörü olan hastalarda 2000 yılından itibaren çoğunlukla adjuvan kemoradyoterapi uyguladıklarını belirtmişlerdir (16).

Gynecologic Cancer Intergroup tarafından yapılan ve üye merkezlerin erken evre serviks kanserinde tedavi eğilimlerinin belirlenmesini hedefleyen bir anket çalışmasında, katılan 34 merkezden 22'si DSI ve LVI varlığını, 14'ü >4 cm tümör boyutunu RT endikasyonu kabul etmişler ve 28'i RT ile eşzamanlı kemoterapi (%80 sisplatin) verilmesini önermişlerdir (17). Yine 2012 yılında American College of Radiologists tarafından erken evre serviks kanseri tedavi önerileri yayınlanmış ve orta risk kriterlerine sahip olgularda adjuvan RT ve KRT uygulanması önerilmiş, tedavisiz izlem yetersiz olarak değerlendirilmiştir (18). Son olarak NCCN kılavuzlarında da erken evre serviks kanserinde 2 ya da daha fazla risk faktörü olan olgularda adjuvan (kemo) radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Ancak kılavuzda bu hastalarda ilaçsız izlem de geçerli bir seçenek olarak kabul edilmektedir (19).

SONUÇ

Erken evre serviks kanserinde orta riskli kabul edilen olgularda adjuvan RT, lokal nüksleri anlamlı olarak azaltmakta ve genel sağkalıma da istatistiksel anlamlılığı sınırda olmak üzere kısmen katkı sağlıyor görülmektedir. Bu nedenle olası yarar ve toksisiteler hasta ile tartışılarak uygulanması jinekolojik onkolo-

jinin önde gelen grupları ve merkezleri tarafından önerilmektedir. Bu grupta KRT'nin etkinliğini gösteren prospektif randomize çalışma yoktur ancak serviks kanserinde erken evre yüksek riskli hastalarda ve lokal ileri evre hastalıkta KRT'nin sağkalım avantajı gösterilmiştir ve buna dayanarak yine bazı merkezlerde orta riskli hastalarda da KRT uygulandığı görülmektedir. Bu hasta grubunda radyoterapi ile KRT'nin karşılaştırıldığı GOG bünyesinde bir faz III çalışma (GOG#0263) halen devam etmekte olup bu çalışmanın sonuçları tedavi seçiminde belirleyici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*; 61(2): 69-90.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-9.
3. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318(7188): 904-8.
4. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al.: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350(9077): 535-40.
5. Monk BJ, Wang J, Im S, et al.: Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3): 721-8.
6. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1606-13.
7. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3): 352-7.
8. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73(2): 177-83.

9. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al.: A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 169-76.
10. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR: The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78(2): 97-105.
11. Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G: Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol*; 116(1): 140-6.
12. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO: Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; 5: CD007583.
13. Bilek K, Ebeling K, Leitsmann H, Seidel G: Radical pelvic surgery versus radical surgery plus radiotherapy for stage Ib carcinoma of the cervix uteri. Preliminary results of a prospective randomized clinical study. *Arch Geschwulstforsch* 1982; 52(3): 223-9.
14. Zivanovic O, Alektiar KM, Sonoda Y, et al.: Treatment patterns of FIGO Stage IB2 cervical cancer: a single-institution experience of radical hysterectomy with individualized postoperative therapy and definitive radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2008; 111(2): 265-70.
15. Ryu SY, Park SI, Nam BH, et al.: Is adjuvant chemoradiotherapy overtreatment in cervical cancer patients with intermediate risk factors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 79(3): 794-9.
16. Song S, Song C, Kim HJ, et al.: 20 year experience of postoperative radiotherapy in IB-IIA cervical cancer patients with intermediate risk factors: impact of treatment period and concurrent chemotherapy. *Gynecol Oncol*; 124(1): 63-7.
17. Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K, et al.: Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among member groups of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 485-90.
18. Wolfson AH, Varia MA, Moore D, et al.: ACR Appropriateness Criteria(R) role of adjuvant therapy in the management of early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*; 125(1): 256-62.
19. Cervical cancer. NCCN Guidelines Version I. 2012., www.nccn.org.