Endometrium Kanserinde Adjuvan Tedavi: Kemoradyoterapi? Kemoterapi?

Doç. Dr. Bülent YILDIZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. ABD 2019 verilerine göre kadınlarda yıllık 61800 yeni vaka ile en sık görülen 4. kanser iken; yıllık 12160 ölüm ile mortalitede 6. sırada yer almaktadır (1). Olguların büyük çoğunluğunu epiteliyal tümörler (sıklıkla endometrioid kanser) oluştururken, sarkomlar olguların %3'ünden sorumludur (2). Son yıllarda olgular tanı anında daha ileri evre, daha agresif histolojik tip (seröz karsinom gibi) ve daha ileri yaşta karşımıza çıktığından mortalite oranları insidansından daha hızlı artmaktadır.

Tanı anında Evre I (%70'i) hastalarda 5 yıllık sürvi %90 civarında iken Evre IV (%8-10'u) olgularda %20'lere düşmektedir (3). Nüxler %80-90 oranında ilk üç yılda ve ¾ oranla vajinal güdükte karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda olguların %15-20'lik kesiminde klinik evreleme ile gerçek hastalık yaygınlığının korele olmadığı gösterilmiştir (4). FIGO evreleme sistemi yıllar içinde revize edilerek 2009'da update edildi ve sonrasında malign epiteliyal tümörler ve sarkomlar ayrılarak son hali 2017'de yayımlandı (5).

Klinik ve patolojik risk faktörleri arasında evre, grade, myometrial invazyon derinliği, yaş, lenf nodu (LN) tutulumu, tümör çapı, lenfovasküler invazyon ve alt uterin segment tutulumu yer almaktadır. Farklı kliniklere göre bu risk tanımlamaları farklılık göstermekle birlikte hastalar risk gruplarına göre ayrıldığında nüx oranları: düşük risk grubunda <%5, intermediate risk grubunda %10-15, high-intermediate risk grubunda %20-25 ve yüksek risk grubunda %30-60 saptanmıştır (6,7).

Cerrahi tedavi (Total abdominal histerektomi + bilateral salphingo-ooferektomi + pelvik/paraaortik LN diseksiyonu) endometrial karsinomunun standart evreleme yöntemidir (8). Erken evrede düşük risk grubunda 2 randomize çalışma ve 1 metaanalizde LN diseksiyonunun PFS ve OS faydası olmadığı gösterilmiştir (9).

Düşük risk grubu hastalar (uterusta sınırlı (Evre IA), grade I-II ve yüksek riske sahip olmayan tümörler)'da LN metastazı riski %5'in altındadır. Bu olgularda postoperatif takip yeterli olup adjuvan sistemik tedavi önerilmemektedir (10). Risk faktörü olan Evre IA hastalarda ve risk faktörü olsun/olmasın Evre IB olgularda adjuvan tedavi verilmesi değerlendirilmelidir (11). Erken evrede postoperatif external beam radyoterapi (EBRT)'nin yeri için 4 çalışma (PORTEC-1, Aalders, ASTEC/EN.5 ve GOG 99) dizayn edilmiştir. PORTEC ve Aalders çalışmalarında hastalar resmen evrelenmedi. ASTEC çalışmasında hastaların yarısı cerrahi olarak evrelenmişken,

GOG 99'da tüm hastalar FIGO 2009 öncesine göre evrelendi. Sonuçta postoperatif EBRT uygulamasının lokal kontrolü arttırdığı (özellikle high-intermediate risk grubunda) ancak sağkalıma katkısı olmadığı tespit edildi. Toksisite RT kolunda izlem koluna kıyasla daha yüksek bulundu (12-15).

High-intermediate risk grubu hastalarda adjuvan tedavide vajinal brakiterapi (VBT) ile EBRT'yi karşılaştıran PORTEC-2 çalışmasında vajinal/lokorejyonel rekürrens (LRR), uzak metastaz ve genel sağkalımda (GS) fark saptanmadı. Toksisite VBT kolunda daha az oranda görülürken (grade 1-2 %54 vs %13), pelvik rekürrens EBRT kolunda daha azdı (%0,9 vs %6,3, p:0.004). Sonuç olarak high-intermediate risk grubunda VBT standart adjuvan tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir (16).

Evre I endometrial kanserde RT'nin etkinliği 8 çalışmanın dahil edildiği Cochrane metaanalizinde değerlendirildi. EBRT ile LRR anlamlı olarak azalmakla birlikte (mutlak fark %6) kanser ilişkili ölüm ve genel sağkalımda herhangi bir anlamlı iyileşme tespit edilmedi. High-intermediate risk grubunda VBT, EBRT kadar vajinal kontrol sağladığı, EBRT alan hastalarda akut ve geç toksisitenin anlamlı olarak arttığı saptandı. Düşük risk grubu hastalarda EBRT ölüm riskini arttırdığı tespit edildi (RR 2.64, 95% CI 1.05-6.66) (17). Sonuçta nüx riski <%5 olan Evre IA grade I-II hastalarda adjuvan RT önerilmemektedir.

Farklı çalışmalarda farklı risk grubu tanımlamaları karışıklığa yol açtığı için ESMO-ESGO-ESTRO 2016'da konsensus raporu ile risk gruplarını tanımladı (18).

- **Low risk:** FIGO IA grade 1-2 ve LVI (-)
- **İntermediate risk:** FIGO IB grade 1-2 ve LVI (-)
- **High-intermediate risk:** FIGO IA grade 3 veya FIGO IA-B grade 1-2 ve LVI (+)
- **High risk:** FIGO IB grade 3 veya Evre II veya evre III (rezidü yok) veya non-endometrioid histoloji
- **Advanced risk:** Evre III (rezidü var) veya Evre IV

High risk hastalarda standart tedavi cerrahi sonrası RT olmakla birlikte lokal nüx ve uzak metastaz riski oldukça yüksektir. Bu hasta grubunda RT ile kemoterapi (KT)'yi karşılaştıran 3 randomize çalışma bulunmaktadır. JGOG 2033 çalışmasında intermediate/high risk 385 Evre IC-III hastada pelvik RT (PRT) ile sisplatin bazlı KT (3 kür CAP) karşılaştırıldı. Hastalıksız sağkalım (HS) ve GS'da iki kol arasında fark yoktu. Ancak Evre IC 70 yaş üzeri veya grade 3 veya Evre II-IIIA (pozitif sitoloji) subgrupta HS (%83.8 vs. %66.2, p:0.024, HR 0.44) ve GS (%89.7 vs. %73.6, p:0.006, HR 0.24) KT kolunda daha uzun tespit edildi (19). Maggi R. ve arkadaşlarının yaptığı İtalyan çalışmasında 345 Evre IC grade 3-III hasta EBRT ile 5

kür CAP KT koluna randomize edildi. HS ve GS'da kollar arasında fark yoktu. RT lokal rekürrensi, KT ise uzak metastazı geciktirmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. KT kolunda erken, RT kolunda ise geç toksisiteler daha sık tespit edildi (20). GOG 122 çalışmasında 396 Evre III-IVA (≤2 cm rezidü) hastada whole-abdominal RT ile 8 kür AC KT'si karşılaştırıldı. Beş yıllık HS (%42 vs %53, p: 0.007) ve GS (%38 vs %42, p:0.004) KT kolunda istatistiksel anlamlı olarak daha uzun saptandı. Pelvik nüx RT kolunda daha az (%13 vs %18) iken uzak metastaz KT kolunda daha az (%22 vs %18) tespit edildi. Akut toksisite KT kolunda daha fazlaydı (21). Extrauterin hastalıkta küratif adjuvan tedavide çoklu KT nin yeri bu çalışma ile belirlenmiş oldu.

High risk hastalarda postoperatif EBRT ile ardışık KT+RT'yi karşılaştıran NSGO/EORTC ve MANGO çalışmasında GS avantajı gösterilemedi (22). High risk grubu hastalarda RT ile ardışık KT+RT karşılaştıran 6 çalışmanın metaanalizinde ise ileri evre olgularda HS (HR 0,54, %95 CI 0,37-0,77) ve GS (0.53, %95 CI 0,36-0,80) KT eklenen kolda istatistiksel anlamlı daha uzunken, erken evre olgularda bu fayda tespit edilemedi (23).

High risk hastalarda RTOG 9708 Faz II çalışmasında (24) eşzamanlı KRT'yi takiben KT alan hastalarda olumlu sonuçlar elde edilmesi üzerine Faz III PORTEC-3 çalışması dizayn edildi. Bu çalışmada Evre I-III high risk veya Evre I-III seröz/clear cell 660 hastada PRT ile KRT sonrası 4 kür PC KT'si karşılaştırıldı. Beş yıllık HS (% 69 vs %76, p:0.016) ve GS (%76 vs %81, p:0.034) eşzamanlı KRT alan kolda istatistiksel anlamlı daha uzundu. High risk Evre I-II'de GS'da fark saptanmazken en fazla fayda Evre III ve seröz karsinom olgularında tespit edildi. Toksisite (grade 3-4) eşzamanlı KRT kolunda daha fazlaydı (%12 vs %60, p:<.0001) (25).

Faz III randomize çalışma olan GOG 258'de ise Evre III-IVA (<2cm rezidü) ya da Evre I-II seröz/clear cell 707 hastada 6 kür PC KT'si ile KRT sonrası 4 kür PC KT'si karşılaştırıldı. KRT kolunda 5 yıllık vajinal rekürrens daha az % 7 vs %2 (HR 0.36; 95% CI, 0.16-0.82), pelvik/paraaortik LN rekürrensi daha az %20 vs %11 (HR 0.43; 95% CI, 0.28-0.66) saptanırken uzak metastaz daha fazla %21 vs %27 (HR 1.36; 95% CI, 1.00-1.86) tespit edildi. Relapssız sağkalım her iki kolda benzerdi (26).

Sonuç olarak düşük risk (IA grade1-2 ve LVI(-)) hastalarda adjuvan tedaviye gerek yoktur. İntermediate risk (IB grade1-2 ve LVI(-)) olgularda VBT, high-intermediate risk (IA grade3 veya IA,B grade 1-2 ve LVI(+)) hastalarda ise VBT veya EBRT uygulanabilir. High risk (IB grade3, II,III) hastalarda ise RT'ye KT eklenmesi fayda sağlamaktadır. Adjuvan KT Evre I risk faktörü olan veya Evre II ve III hastalarda fayda sağlamaktadır. Adjuvan KT için grade 3 hastalık, LVI olması ve seröz/clear cell histoloji önemli birer endikasyondur. Triplet rejimler tercih edilmemekle birlikte en çok Carboplatin-Paclitaxel kombinasyonu tercih edilmektedir.

Referanslar:

- Siegel RL[1], Miller KD[2], Jemal A[3]. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019; 69(1):7-34.
- D'Angelo E[1], Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecol Oncol. 2010;116(1):131-9.
- Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. Obstet Gynecol. 2010;116(5):1141.
- Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, et al. Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. 1985;66(3):413-6.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed. New York: Springer; 2017.
- Doll KM[1], Tseng J[2], Denslow SA[3], et al. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. Gynecol Oncol. 2014 Jan;132(1):44-9.
- Benedetti Panici P[1], Basile S[2], Salerno MG[3], et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 2014 Apr;210(4):363.e1-363.e10.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(2):103.
- Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 2;10:CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub4. Review.
- Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? Am J Obstet Gynecol. 1997;176(4):777.
- Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ,et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. Gynecol Oncol. 2002;84(2):194.
- Creutzberg CL[1], van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial

carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet. 2000;355(9213):1404-11.

- Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol. 1980;56(4):419-27.

- ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9658):137-46.

- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL,F. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004;92(3):744.

- Wortman BG[1], Creutzberg CL[1], Putter H[2] ,et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. British Journal of Cancer (2018) 119:1067–1074.

- Kong A[1], Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;(4):CD003916. doi: 10.1002/14651858.CD003916.pub4.

- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016; 26(1): 2–30.

- Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R; Japanese Gynecologic Oncology Group.Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2008;108(1):226-33.

- Maggi R[1], Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. Br J Cancer.2006;95(3):266-71.

- Randall ME[1], Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III

trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2006;24(1):36-44.

- Hogberg T[1], Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer. 2010;46(13):2422-31.

- Park HJ[1], Nam EJ, Kim S, et al. The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170(1):39-44.

- Greven K[1], Winter K, Underhill K, et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2006;103(1):155-9.

- de Boer SM[1], Powell ME[2], Mileshkin L3, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(9):1273-1285.

- Matei D[1], Filiaci V[1], Randall ME[1], et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2019;380(24):2317-2326.

3. ULUSAL ÜROGENİTAL KANSERLER KONGRESİ

24-27 EKİM 2019 **K.K.T.C.** CRATOS HOTEL

www.onkolojiarastirmalaridernegi.org www.urogenital2019.org



3. ULUSAL ÜROGENİTAL KANSERLER KONGRESİ

24-27 Ekim 2019 / Cratos Hotel **K.K.T.C.**

TEŞEKKÜR BELGESİ

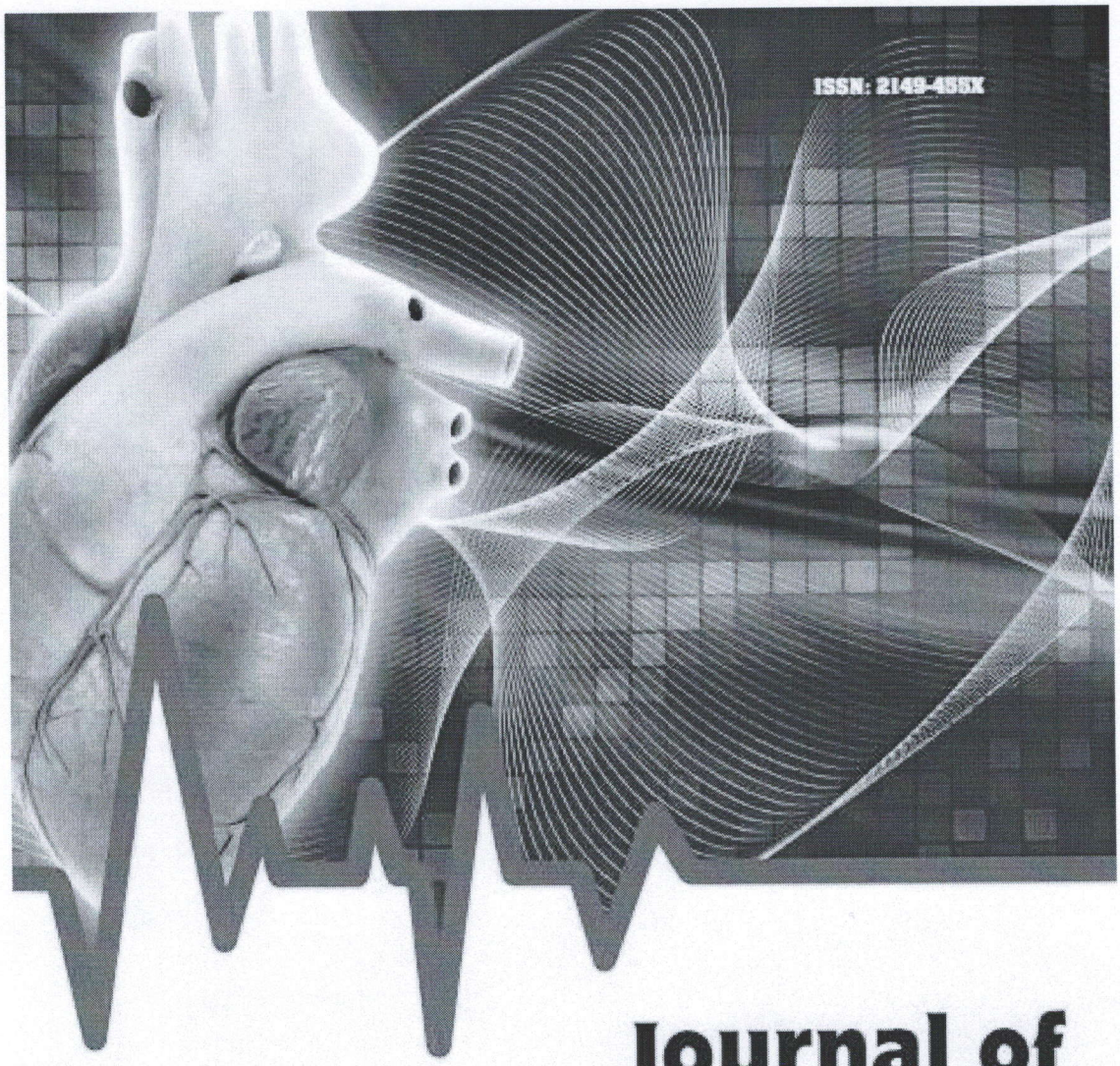
Sn. Bülent YILDIZ

*24-27 Ekim 2019 Tarihinde Cratos Otel K.K.T.C.'de düzenlenen "**3.Ulusal Ürogenital Kanserler Kongresi**" 'ne katkı ve destekleriniz için teşekkür eder, saygılarımızı sunarız.*

Kongre Başkanı
Prof. Dr. Şuayib YALÇIN

Kongre Bilimsel Sekreteri
Prof. Dr. Bülent ORHAN

Journal of Human Rhythm 2020
KONGRE ÖZEL SAYISI



Journal of Human Rhythm

e-ISSN: 2149-455X

Journal of Human Rhythm

Cilt / Vol: 6

Sayı / Issue: KONGRE ÖZEL SAYISI

2020