



## İLERİ EVRE SERVİKS KARSİNOMUNDA NEOADJUVANT KEMOTERAPİ

İlknur AKÖZ<sup>1</sup>, Melahat ATASEVER<sup>2</sup>, Seval ADANALI<sup>2</sup>

Bu çalışmada ileri evre yassı epitel hücreli serviks karsinomunda neoadjuvant kemoterapi (NAK)'nin etkinliğini araştırmak ve aynı evredeki olgularda radyoterapi (RT) tedavi sonuçları ile karşılaştırmak amaçlandı. Çalışma; Neoadjuvan Kemoterapi (NAK) ("Quick" VBP şeması; Sisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> ilk gün, Vinkristin 1 mg/m<sup>2</sup> ilk gün, Bleomisin 25 mg/m<sup>2</sup> 1-3gün) sonrasında 2 yıllık izleme süresini tamamlamış 31 hasta (18'i Evre II, 13'ü Evre III) ile yalnızca RT ile tedavi görmüş 80 hasta (46'sı Evre II, 34'ü Evre III) üzerinde yapıldı. Hastalar kemoterapiye verdikleri cevaba göre 4 gruba ayrıldı. Tam ve kısmi tümör cevabı olanlar radikal histerektomi+pelvik lenfadenektomi ve postoperatif pelvik radyoterapi ile, stabil veya progresif hastalığı olanlar ise RT ile tedavi edildiler. NAK'ye cevabın başlangıçtaki tümör çapı ile ilişkili olduğu, ortalama tümör çapı 4 cm. ve altında olanların, kemoterapiye cevabının daha iyi olduğu saptandı. Hastaların %45.2'sine (14/31), NAK sonrasında klinik evreleme cerrahi yapılabilir şekilde gerilediğinden, radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Kemoterapiye tümör cevabı ile servikal lezyon çapı ve lenf nodu tutulumu arasında korelasyon olduğu görüldü. NAK alan grubun kontrol grubuna göre daha yüksek oranda hastaliksız sağkalm süresine sahip oldukları gözlemlendi. Yassı epitel hücreli serviks kanserinin NAK'ye duyarlı olduğu, "Quick" VBP şemasını hastaların kolayca tolere ettiği, NAK'nin daha yüksek oranda hastaliksız sağkalm oranı sağladığı sonucuna varıldı.

*Anahtar kelimeler: Serviks kanseri, neoadjuvant kemoterapi, sağkalm*

### NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED CARCINOMA OF THE CERVIX UTERI

The purpose of this study was to determine the effect of neoadjuvant chemotherapy (NAC) and to compare the efficacy of NAC with that of radiotherapy (R/T) for locally advanced cervical cancer. The trial was performed on 31 patients (18 stage II and 13 stage III) who had completed 2 years of follow-up after treatment with neoadjuvant chemotherapy ("Quick" VBP scheme; Cisplatinum 50 mg/m<sup>2</sup> day 1, Vincristine 1 mg/m<sup>2</sup> day 1, Bleomycin 25 mg/m<sup>2</sup> days 1,2,3.) with 80 patients (46 stage II and 34 stage III) who had given R/T. Four groups of patients operability status, according to tumor response were identified. Complete and partial responders were operated (radical abdominal hysterectomy and pelvic paraaortic lymphadenectomy plus R/T); stable or progressive responders were treated by R/T. The response to NAC is strongly associated with the initial median tumor diameter (MTD). The critical pretreatment diameter was 4 cm. Because of regression of clinical staging, 45.2% of the patients (14/31) in the NAC were operated. The tumor response to NAC correlated with the diameter of the cervical mass and lymph node involvement. NAC group had higher incidences, disease-free survival more than R/T group. We drawn the following conclusions: Squamous carcinoma of cervix uteri is a neoadjuvant chemosensitive tumor. Three courses of Quick VBP scheme was tolerated well by patients. NAC has obtained higher rate disease free survival.

*Keywords: Cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, survival*

Klasik bilgilerimize göre serviks karsinomunun primer tedavisinde cerrahi ve radyoterapi olmak üzere iki seçenek vardır. Radyoterapi hastalığın tüm evrelerinde uygulanabilirken cerrahi tedavi yalnızca Evre I ve IIa hastalıkla sınırlıdır<sup>1</sup>.

Serviks karsinomunda (serviks Ca) tek başına kemoterapinin yeri ise kısıtlıdır. Servikte büyük tümörü olan hastalarda radyasyon tedavisinin etkinliğini artırmak için birçok kemoterapötik ajan kullanılmıştır. Özellikle sisplatinin serviks Ca'da sitotoksik aktivitesi olduğu gösterilmiştir<sup>2</sup>. Son zamanlarda sisplatinin aynı zamanda radyoterapiye duyarlılığı artırdığı ve serviks Ca'da radyasyon tedavisiyle birlikte kullanılırsa tek başına radyasyon tedavisinden daha iyi cevap ve sağkalm oranları sağladığı bildirilmektedir<sup>3</sup>.

Son yıllarda jinekoloji dışı bazı tümörlerde preoperatif kemoterapinin (KT) hastaliksız yaşam süresini artırabildiğinin gösterilmesi üzerine serviks Ca'da da KT'nin etkinliğinin araştırılması gündeme gelmiştir<sup>4,5</sup>. Radikal histerektomi veya RT'den önce tümörü küçültmek

amacıyla yapılan KT uygulaması, Neoadjuvan Kemoterapi (NAK) olarak adlandırılmaktadır.

Bu çalışma, Evre II ve III serviks Ca'lı hastalarda NAK'nin etkinliğini araştırmak amacıyla planlandı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1996-1999 yılları arasında Ankara Onkoloji Hastanesine müracaat ederek Evre IIB ve IIIB yassı epitel hücreli serviks Ca tanısı almış toplam 144 hasta üzerinde yapıldı. Bunlardan 64'ü NAK programına alındı. İki yıllık izleme süresi sonunda 31 vakanın takipleri tamamlandı. Vakaların 18'i Evre II, 13'ü Evre III, ortalama yaş 45.4 (30-69) olarak saptandı. Kontrol grubu olarak yalnızca RT ile tedavi görmüş 46'sı Evre II, 34'ü Evre III ortalama yaş 44.3 olan 80 vaka seçildi.

Hastaların tanı ve takibi aynı ekip tarafından ve aşağıdaki plan dahilinde yürütüldü:

1. Evreleme ve tümör çapının ölçümü,
2. NAK ve toksisite değerlendirilmesi,
3. NAK'ye tümör cevabı,
4. NAK sonrasında cerrahi ve/veya RT'nin uygulanabilirliği,
5. Evrelere göre NAK ve kontrol grubunun karşılaştırılması.

<sup>1</sup>Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>Ankara Onkoloji Hastanesi Kadın Hastalıkları Kliniği



Bütün hastalar genel anestezi altında (GAA) yapılan jinekolojik muayene ile değerlendirildi. Serviks karsinomu FIGO sınıflamasına göre evrelendirildi. Buna göre; klinik evrelemede pelvik duvara fikse, kısalmış endüre fakat nodüler olmayan parametrium evre II b; parametrium pelvik duvara kadar noduler ise Evre III olarak kabul edildi. Tümör kitlesinin çapının değerlendirilmesinde transvaginal ultrasonografi (TVU) ve kolposkopi kullanıldı.

NAK olarak bütün hastalara 10 gün aralarla 3 kür Sisplatin, Bleomycin, Vinkristin (VBP) şeması uygulandı (Tablo I). Kemoterapi (KT) toksisitesinin değerlendirilmesinde, her KT öncesinde rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkiklere ek olarak kreatinin klirensi (sisplatin), akciğer filmi (bleomisin), nörolojik muayene (vinkristin) uygulandı.

**Tablo I.** “Quick” VPB kemoterapi şeması

| İlaç                               | Doz                 | Süre          | Uygulama şekli     |
|------------------------------------|---------------------|---------------|--------------------|
| Sisplatin                          | 50mg/m <sup>2</sup> | 1.gün         | 15 dk.da puşe      |
| Vinkristin                         | 1 mg/m <sup>2</sup> | 1.gün         | puşe               |
| Bleomisin                          | 25mg/m <sup>2</sup> | 1,2,3. günler | 6 saatlik infüzyon |
| <b>10 günlük aralarla 3 siklus</b> |                     |               |                    |

Kemoterapiye cevabın değerlendirilmesinde; servikal kitle çapının ölçümünde TVU, servikal ve vaginal cevabın değerlendirilmesinde kolposkopi, parametrial cevabın tayininde jinekolojik muayene bulguları (endürasyon, elastikiyet) objektif kriter olarak ele alındı.

NAK'ye yanıt 4 grupta sınıflandırıldı. Buna göre, servikste kolposkopide reepitelizasyonun varlığı, TVU ve jinekolojik muayene ile %50 den fazla servikal kitle küçülmesi, vaginal ve rektal palpasyonda parametriumlarda infiltrasyonun saptanmaması Tam Tümör Regresyonu (TTR) olarak sınıflandırıldı.

Kolposkopik olarak ekto serviks yüzeyinde başlangıçtakine göre en az %50 reepitelizasyon varlığı, TVU ve jinekolojik muayene ile servikal kitlenin %50 den az küçülmesi ve parametrial tutulumun azalması Kısmi Tümör Regresyonu (KTR) olarak değerlendirildi.

Eğer hastanın serviks ve parametriumlarla ilgili değerlendirilmesinde KT öncesine göre değişiklik yoksa Stabil Hastalık (SH) olarak kabul edildi.

Hastanın serviks ve parametrium bulgularında başlangıçtaki değerlendirmesine göre artış varlığında ise Progresif Hastalık (PH) olarak sınıflandırıldı.

NAK sonrasında hastaların operabilitesi değerlendirildiğinde; tam ve kısmi cevabı olanlar cerrahi+RT, stabil ve progresif olanlar ise yalnızca RT ile tedavi edildi. Buna göre cerrahi planlanan hastalara son

KT'den 2 hafta sonra radikal histerektomi+pelvik lenf nodu diseksiyonu ve 4-6 hafta sonra RT uygulandı. RT planlanan hastalar ise son KT'den 1 hafta sonra RT ile tedavi edildiler.

NAK ve kontrol grubu hastalar 1. yıl 3 ayda bir, 2. yıl 6 ayda bir yapılan kontrolleri 2 yıllık izleme süresi içinde değerlendirilerek bulgular karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Olguların NAK'ye tümör cevabı değerlendirildiğinde; Evre II olguların (%61.1), Evre III olgulara (%23.3) göre daha iyi cevap oranına sahip olduğu görüldü (Tablo II).

**Tablo II.** NAK'ye tümör cevabı

|     | Evre II (n: 18) |           | Evre III (n: 13) |           |
|-----|-----------------|-----------|------------------|-----------|
|     | Hasta sayısı    | Oranı (%) | Hasta sayısı     | Oranı (%) |
| TTR | 5               | 61.1      | 1                | 23.3      |
| KTR | 6               |           | 2                |           |
| SH  | 5               | 27.8      | 4                | 30.7      |
| PH  | 2               | 11.1      | 6                | 46        |

NAK sonrasında Evre II ve III tüm hastaların %45.2'si (14/31) cerrahi+RT ile, %54.8'i (17/31) yalnızca RT ile tedavi edildi (Tablo III).

**Tablo III.** NAK sonrasında tedavi seçimi

|          | Cerrahi + R/T | R/T           |
|----------|---------------|---------------|
| Evre II  | 11            | 7             |
| Evre III | 3             | 10            |
| Toplam   | 14/31 (%45.2) | 17/31 (%54.8) |

Opere edilen 14 vakanın histopatolojik değerlendirmesinde; KT'ye tümör cevabı ile servikal lezyon çapı ve lenf nodu tutulumu arasında korelasyon görüldü. TTR olan vakalarda 1.5 cm altında servikal lezyon varlığı %16.6 iken, KTR olanların yalnızca %12.5'inde servikal lezyon 1.5 cm.nin altındaydı. Aynı şekilde TTR olanların %16.6'sında lenf nodu tutulumuna karşılık, PTR olanlarda %37.5 oranında lenf nodu tutulumu vardı (Tablo IV).

**Tablo IV.** Histopatolojik bulgular

| Klinik cevap | Servikal lezyon < 1.5 cm |              |           | Lenf nodu metastazı |           |
|--------------|--------------------------|--------------|-----------|---------------------|-----------|
|              | Hasta sayısı             | Hasta sayısı | Oranı (%) | Hasta sayısı        | Oranı (%) |
| TTR          | 6                        | 6/1          | 16.6      | 6/1                 | 16.6      |
| KTR          | 8                        | 8/1          | 12.5      | 8/3                 | 37.5      |

İki yıllık izleme süresi sonunda KT'ye tümör cevabı ile pelvik rekkürrens ve uzak metastaz arasında paralellik olduğu gözlemlendi (Tablo V).

**Tablo V.** İki yıllık izleme süresi sonunda NAK'ye tümör cevabı ile pelvik nüks ve uzak metastaz arasındaki ilişki

| Klinik cevap | Hasta sayısı | Hastalık bulgusu yok | Pelvik met. | Uzak met. |
|--------------|--------------|----------------------|-------------|-----------|
| TTR          | 6            | 5 (%83.3)            | 1 (%17.7)   | -         |
| KTR          | 8            | 5 (%62.5)            | 2 (%25)     | 1 (%12.5) |
| SH           | 9            | 4 (%44.4)            | 3 (%33.3)   | 2 (%22.2) |
| PH           | 8            | 2 (%25)              | 4 (%50)     | 2 (%25)   |



Evrelere göre NAK alan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; NAK grubunun daha yüksek oranda hastaliksız sağkalım süresine sahip oldukları gözlemlendi (Tablo VI).

**Tablo VI.** Evrelere göre, NAK ve kontrol grubunun iki yıllık izleme süresinde hastaliksız sağkalım oranları

|          |              | Hastalık belirtisi yok | Nüks       |
|----------|--------------|------------------------|------------|
| Evre II  | NAK (18)     | 14 (%77)               | 4 (%33)    |
|          | Kontrol (46) | 19 (%41.3)             | 27 (%58.7) |
| Evre III | NAK (13)     | 7 (%53.8)              | 6 (%46.2)  |
|          | Kontrol (34) | 9 (%26.4)              | 25 (%73.6) |

KT öncesi ortalama tümör çapı 4 cm. altında olanların daha büyük olanlara göre KT'ye daha iyi tümör cevabı verdikleri izlendi (Tablo VII).

**Tablo VII.** Kemoterapi öncesi ortalama tümör çapı ile NAK'ye tümör cevabı arasındaki ilişki

| Klinik cevap | Ortalama tümör çapı (cm) |             | Küçülme oranı (%) |
|--------------|--------------------------|-------------|-------------------|
|              | NAK öncesi               | NAK sonrası |                   |
| TTR          | 3.1                      | 1.3         | 58                |
| KTR          | 3.6                      | 2.1         | 41.6              |
| SH           | 4.3                      | 3.4         | 19                |
| PH           | 5.7                      | 4.8         | 15                |

KT'ye bağlı olarak hiçbir hastada renal, hematolojik, ürolojik ve pulmoner toksisite görülmedi. Otuz bir olgudan 6'sında orta ve hafif şiddette gastrointestinal yakınmalar oldu.

## TARTIŞMA

Son yıllarda cerrahi ve RT'deki ilerlemelere rağmen ileri evre serviks Ca'da tedavi sonuçları hala yüz güldürücü değildir. Bu nedenle ileri evre serviks Ca'da yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Tümör volümü ile lenf nodu tutulumu ve survi arasında belirgin bir ilişki olduğu gerçeğinden hareketle; serviks Ca'da tümör volümünü küçültmek, cerrahi veya RT'ye verilecek cevabı artırmak amacıyla NAK kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan değişik çalışmalarda, klinik cevabın %53-94.4 arasında olduğu, NAK sonrasında cerrahi yapılabilen hasta sayısının arttığı ve bu vakalarda yaşam süresinin uzadığı bildirilen yayınlarda<sup>6-10</sup> yazarlar, NAK'nin avantajlarını şöyle sıralamaktadır:

1. Tümör kitlesinin küçülmesi RT'ye duyarlılığı artırmaktadır,
2. İnoperabl tümör rezektabl hale gelebilmektedir,
3. Gizli metastatik hastalığın erken tedavisi olabilmektedir,
4. Cerrahi veya RT ile doku kanlanması bozulmadan yapılan KT'nin ilaç dağılımı daha iyi olmaktadır.

Buna karşılık literatürde serviks Ca'da NAK kullanımı ile ilgili olumsuz yayınlar da mevcut olup bu yazarlar; RT ile

kürabl tedavi görme şansı olan hastaların tedavisinde gecikme, tedavi süresinin uzaması, tümör progresyon ihtimali, KT'ye dirençli klonların ortaya çıkmasına yol açabileceğini savunmaktadırlar<sup>11-13</sup>.

Biz çalışma grubumuz içindeki 31 vakaya Sardi ve ark.'nın<sup>14</sup> "Quick" VPB şemasını uyguladık. Yaklaşık bir aylık bu süreçte, yalnızca 8 vakada NAK etkisiz kalırken, vakaların %74.2'sinde ise tümör çapının gerilediği veya en azından stabil kaldığını tesbit ettik. NAK'nin uygulandığı bu sürenin hastalığın tedavisinde bir gecikme yaratmadığı sonucuna vardık.

Sardi ve ark.<sup>13</sup> serviks Ca'da NAK'de KT'ye tümör cevabında en önemli faktörün başlangıçtaki tümör volümü olduğu ve tedavi öncesi kritik volümün 84 cm<sup>3</sup>'ün altı olduğunu yayınladılar. Biz de kemoterapi öncesinde ortalama tümör çapı 4 cm ve altında olanların daha iyi tümör cevabı verdiklerini saptadık.

NAK sonrasında Evre II ve II tüm hastaların TTR ve PTR cevabı veren 14'ünde (%45.2) klinik evre, cerrahi yapılabilir şekilde gerilemiş olarak tesbit edildi. Parametrial diseksiyon ve vaginal rezeksiyon güçlüğü nedeniyle inoperabl kabul edilen bu hastalara komplikasyonsuz olarak radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi uygulandı.

Chang ve ark.<sup>15</sup> "bulky" erken evre serviks Ca'da, NAK ve sonrasında radikal histerektomi yapılan grupla yalnızca RT alan vakaları karşılaştırdıkları yayınlarda, iki grup arasında hastaliksız sağkalım oranlarında fark bulmadıklarını yayınladılar. Bizim çalışma grubumuzda ise evrelere göre NAK alanları, yalnızca RT alan kontrol grubu vakalarla karşılaştırdığımızda; NAK alan grubun daha yüksek oranda hastaliksız sağkalım süresine sahip olduklarını saptadık. Ancak bizim çalışmamızda NAK grubunda da hastaların hepsi (cerrahi yapılabilenler postoperatif, yapılamayanlar ise kemoterapiden sonra) RT almış oldukları için ileri evre serviks Ca'da yalnızca RT yerine NAK+RT'nin daha iyi sonuçları olduğunu tesbit ettik.

Biz bu çalışmada; yassı epitel hücreli serviks kanserinin neoadjuvant kemoterapiye duyarlı olduğunu, "Quick" VPB şemasının tedavi programında gecikme yaratmadığını, hastaların kolayca tolere ettiğini ve daha yüksek oranda hastaliksız sağkalım süresi sağladığı sonucuna vardık. Halen devam etmekte olan bu çalışmada; NAK'nin lokal ve uzak metastazlardan koruyucu etkinliğinin ve 5 yıllık yaşam süresi ile hastaliksız sağkalım süresine katkısının ne olduğu sorularının cevabını verecek ve daha fazla vaka sayısı ile istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlarımızı yayınlamayı hedeflemekteyiz.



## KAYNAKLAR

1. Kenneth DH. Cervical carcinoma. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA (eds). *Novak's Gynecology*. Baltimore, Williams&Wilkins,1996: 1121-40.
2. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB. A randomized trial of three Cisplatinum dose schedules in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1079-85.
3. Twigg LB, Potish RA, Mc Intrye S, Adcoc LL, Savage JE, Prem KA. Concurrent weekly cisplatinum and radiotherapy in advanced cervical cancer: A preliminary dose escalating toxicity study. *Gynecol Oncol* 1986; 24: 143-8.
4. Schuller DE, Wilson HE, Smith RE, Batley F, James AD. Preoperatif reductive chemotherapy for locally advanced carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1983; 81: 15-9.
5. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Cancer* 1987; 49: 1221-30.
6. Friedlander ML, Atkinson K, Coppleson JVM, et al. The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer: A pilot study. *Gynecol Oncol* 1984; 19: 1-7.
7. Kim DS, Moon H, Kim KT, Hwang Y, Cho S, Kim SR. Two-year survival: Preoperatif adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stages IB and II with bulky tumor. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 225-30.
8. Benedetti PP, Gregg S, Scambia G, et al. High-dose cisplatin and bleomycin neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: Preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 212-6.
9. Sardi J, Sananes C, Giarilo A, et al. Results of the prospective randomised trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 156-65.
10. Scarabelli C, Zarreli A, Gallo A, Visentin MC. Multimodal treatment with neoadjuvant intraarterial chemotherapy and radical surgery in patients with stage IIIB-IVA cervical cancer. *Cancer* 1995; 76: 1019-26.
11. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9: 970-7.
12. Tattersal MHN, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 444 -51.
13. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Maya G, Di Paola G. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 486-93.
14. Sardi J, Di Paola G, Cachau A, et al. A possible new trend in the management of carcinoma cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1988; 25: 139-42.
15. Chang TC, Lai CH, Hong JC, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristin, bleomycin and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1740-7.