

Serviks kanserli hastalarda prognostik faktörler

Prognostic factors in cervix cancer

Didem KARAÇETİN, Özlem MARAL, Begüm ÖKTEN
Öznur AKSAKAL, Oktay İNCEKARA

Şiqli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı serviks kanserli hastalarda, Cerrahi ve Radyoterapi sonrası genel sağkalm ve pelvik kontrol oranlarını etkileyen prognostik faktörlerin geriye dönük olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: 1992-2002 tarihleri arasında Şiqli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği Serviks kanseri tedavi protokolüne göre tedavi edilmiş 166 hastadan 6 ay ve daha uzun takip edilen 108'i çalışmaya alınmıştır. Medyan yaş 52(22-80)'dir. Histopatolojik tam 96 olguda skuamöz hücreli, 10 olguda adenokarsinom, 2 olguda küçük hücreli karsinom şeklindedir. 13 olgu evre IB, 14 olgu evre IIA, 25 olgu evre IIB, 6 olgu evre IIIA, 31 olgu evre IIIB, 12 olgu evre IVA-IVB, 7 olgu da başvuru sırasında nüks hastalığıdır. Evre IB-IIA hastalara cerrahi sonrası adjuvant olarak, evre IIB-IVA hastalar ise inop olarak değerlendirilerek Co 60 cihazı ile, 50 Gy (1.8-2 Gy/fır) eksternal radyoterapi yapılmış, ICRT dozu (20 Gy) Brakiterapi Ünitesi bulunan bir merkeze yönlendirilerek tamamlanmıştır. Parametrium tutulumu olan olgularda (n=37) tutulu tarafa boost olarak 10 Gy uygulanmıştır. Seçilmiş vakalarda (n=26) konkomitan kemoterapi (haftalık cisplatin 35 mg/m²) uygulanmıştır.

Sonuç: Evrelere göre genel sağkalm; evreIB' de 47.3 ay, evre IIA, 31.5 ay, evreIIB 26.5 ay, evreIIIA 23.9 ay, evreIIIB 22.3 ay, evre IVA 19 ay, evreIVB 9 ay' dır (p=0.001). 39 olguda takip sırasında pelvik nüks gelişmiştir. Tamı sırasında pelvik lenf nodu tutulumu olan 33 olgunun, 15'inde (%45) takip sırasında nüks gelişmiştir. Nükslerin %41'i lenf nodu tutulumu (+) olan hastalarda gelişmiştir. Tamı sırasında paraaortik lenf nodu tutulumu olan 9 hastanın tamamında tedavi sonrası takipte nüks gözlenmiştir. 6 olguda kemik, 4 olguda karaciğer, 3 olguda akciğer ve 1 olguda kolonda metastaz saptanmıştır.

Tartışma: Başlangıçta lenf nodu tutulum olması pelvik nüks riskini artıran önemli bir prognostic faktördür (p=0.01). Paraaortik lenf nodu tutulumu kötü prognoz ile ilişkilidir. Yaş ve histopatolojik tipin prognoz üzerine etkileri anlamlı değildir.Yüksek riskli hastalarda radyoterapiye cisplatin bazı kemoterapi eklenmesi, tek başına radyoterapi ile kıyaslandığında prognozu olumlu etkilemektedir (p=0.05).

SUMMARY

Purpose: Our aim was to study, in Cervix cancer patients, retrorespectively, the prognostic factors in relation with the ratio between survival and local-recurrence.

Material & Method: Some 108 pateients were chosen, from among 166 who were treated at Sıqli Etfal Hospital between 1992- 2002 and had been followed-up at our clinic for 6 or more months.Median Age: 52 (22-88).Histological Diagnosis: 96 patients were squamous cell ca, 20 patients were adenocarcinoma and 2 patients were small cell Ca.

Stages: 13 patients were stage IB, 14 were stage IIA, 25 were IIB, 6 were IIIA, 31 were IIIB, 12 were IVA-IVB. All patients were received radiotherapy with Co60. Stage IB and IIA patients were received radiotherapy as adjuvant after radical hysterectomy. Stage IIB-IV patients were received radiotherapy alone or concomitant with chemotherapy.External radioterapy was given to 50 Gy (1.8-2 Gy/fır), parametrial boost 10 Gy was given to patients with parametrial invasion (n=37).ICRT (Intracaviter radiotherapy) 20-25 Gy was given after external radiotherapy.

Results: General Survival Rate in relation with stages are: 47.3 months for stage IB, 31.5 months for stage IIA, 26.5 months for stage IIB, 23.9 months for stage IIIA, 22.3 months for stage IIIB, 19 months for stage IVA and 9 months for stage IVB.

39 patients had recurrence at their follow-ups. 41 % of the recurrences happened with patients (+) lymph node. All of 9 patients with paraaortic lymph node metastases at diagnosis had recurrence. 6 patients had bone, 4 patients had liver, 3 patients had lung and 1 patients had colon metastases during follow-up.

Discussion: Pelvic lymph node metastases at diagnosis is the major prognostic factor (p=0.01). Patients with paraaortic lymph node metastases prognosis is worse. Age and hystopatologic type are less important in prognosis. Radiotherapy with concomitant chemotherapy have positive effect on prognosis with high risk patients (p=0.05).

Yazışma Adresi:

Didem Karaçetin
Şiqli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi Kliniği
Tel: (0212) 231 22 05/1324

GİRİŞ

Serviks kanserinde prognozu ve sağkalmı etkileyen faktörler; yaş, genel host faktörleri, hastalığın evresi, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu, stromal invazyon derinliği, parametrial tutulum, tumor boyutu, lenfatik ve vasküler

invazyon. Tümör angiogenesis'i histopatolojik tip, tümör grade'i, DNA içeriği'dir.

Lenfatik tutulum prognozu etkileyen en önemli faktördür. Metastatik lenf nodu sayısı arttıkça nüks oranı artmakta ve prognoz olumsuz etkilenmektedir. 5 yıllık sağkalım oranları evre IB lenf nodu negative olgularda %91 iken, lenf nodu pozitif olgularda %68-75'lere düşmektedir. Aynı oranlar evre IIB için lenf nodu negative olgularda %83, şüpheli ve pozitif olgularda ise % 52'lere düşmektedir (1). Çalışmamızda Serviks kanserli hastalarda prognostik faktör olarak lenf nodu tutulumu irdelendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1992-2002 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği Serviks kanseri tedavi protokolüne göre tedavi edilmiş 166 hastadan 6 ay ve daha uzun takip edilen 108'i çalışmaya alınmıştır.

Medyan yaş 52 olup en genç hasta 22, en yaşlı hasta 80 yaşındadır.

Histopatolojik tanı 96 olguda skuamöz hücreli, 10 olguda adenoakrinosom, 2 olguda küçük hücreli karsinom şeklindedir.

13 olgu evre IB, 14 olgu evre IIA, 25 olgu evre IIB, 6 olgu evre IIIA, 31 olgu evre IIIB, 12 olgu evre IVA-IVB, 7 olgu da başvuru sırasında nüks hastalıklıdır.

Evre IB-IIA hastalara cerrahi sonrası adjuvant olarak, evre IIB-IVA hastalar ise inop olarak değerlendirilerek Co 60 cihazı ile, 50 Gy (1.8-2 Gy/fr) eksternal radyoterapi yapılmış, ICRT dozu (20 Gy) Brakiterapi Ünitesi bulunan bir merkeze yönlendirilerek tamamlanmıştır.

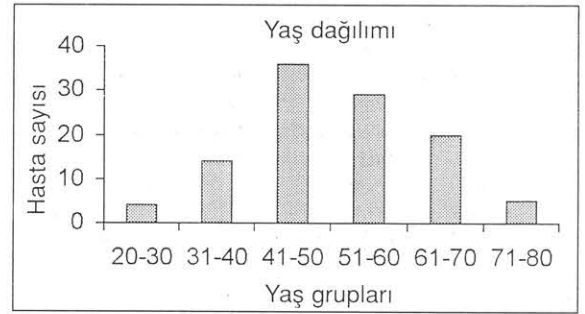
Parametrium tutulumu olan olgularda (n=37) tutulu tarafa boost olarak 10 Gy uygulanmıştır. Seçilmiş vakalarda (n=26) konkomitan kemoterapi (haftalık cisplatin 35 mg/m²) uygulanmıştır.

BULGULAR

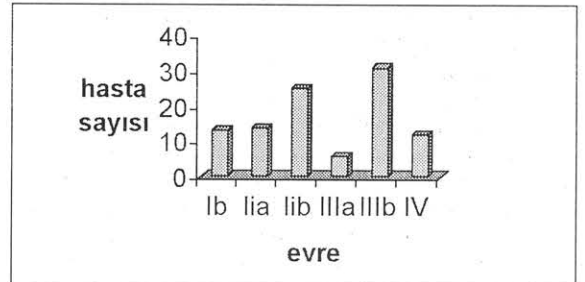
Evrelere göre genel sağkalım; evre IB'de 47.3 ay, evre IIA, 31.5 ay, evre IIB 26.5 ay, ev-

re IIIA 23.9 ay, evre IIIB 22.3 ay, evre IVA 19 ay, evre IVB 9 ay'dır.

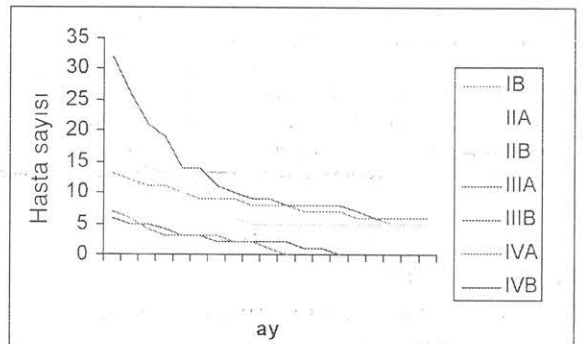
39 olguda pelvik nüks gelişmiştir. Tanı sırasında pelvik lenf nodu tutulumu olan 33 olgunun, 15'inde (%45) takip sırasında nüks gelişmiştir. Nükslerin %41'i lenf nodu tutulumu (+) olan hastalarda gelişmiştir (p=0.01). Nüks gelişen olguların 4'ü (%4.2) evre IB, 11'i (%11.5) evre IIA_B, 17'si (%17.9) evre III, 7'si (%7.3) evre IV'dür. Tanı sırasında paraaortik lenf nodu tutulumu olan 9 hastanın tamamında tedavi sonrası takipte nüks-uzak metastaz gözlenmiştir.



Grafik 1: Yaş gruplarına göre dağılım



Grafik 2: Evrelere göre dağılım



Grafik 3: Evrelere göre sağkalım

6 olguda kemik, 4 olguda karaciğer, 3 olguda akciğer ve 1 olguda kolonda metastaz saptanmıştır.

Kemoterapi uygulanan 6 evre IIA olguda medyan sağkalım %40.5, 16 evre IIB olguda sağkalım %36.3, 4 evre IIIA olguda ise %30.8 bulunmuştur. Tüm evrelerde kemoterapi ile radyoterapinin konkomitant uygulandığı olgularda 2 yıllık sağkalım %36.3 iken kemoterapi verilmeyen olgularda %25.2 bulunmuştur (p=0.05).

TARTIŞMA

Serviks kanseri kadınlarda 4. sıklıkla görülür (Meme, kolorektal, endometrium). Serviks kanserinde tümör evresine bağlı olarak sıklıkla rejyonel lenfatikler yoluyla veya hematogen yayılım gözlenir. Rejyonel lenf nodları, paraservikal, parametrial, hipogastrik, common, eksternal ve internal iliak, presakral ve sacral lenf nodlarıdır. Yayılım her zaman düzenli bir sıra takip etmez. Bazen küçük bir karsinom uzak metastaz yapabilir, pelvik lenf nodlarını, mesane veya rektumu tutabilir. Paraservikal yayılım tümör boyutu, stromal invazyon, lenfatik invazyon, lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir.

Pelvik lenf nodu tutulumu, parametrial tutulum ile ilişkilidir.

Pelvik lenf nod metastaz insidansı, yaklaşık olarak evre IB'de %15, evre IIB'de %25-30 ve evre IIIB'de %50 olarak saptanmıştır (1). Pelvik lenf nodu pozitifliği lokal nüks gelişiminde önemli olup Çalışma grubumuzda ki nükslerin %41'inde başlangıçta lenf nodu tutulumu saptanmıştır.

En sık tutulan lenf nodları; parametrial, obturator, eksternal iliak ve common iliak lenf nodları'dır. Paraaortik lenf nodları tutulumu evre IB-IIA'da %3.3, evre IIB ve III'de %13 oranındadır.

En sık uzak metastaz bölgeleri; akciğerler (%21), paraaortik lenf nodları (%11), mediastinal ve supraklaviküler lenf nodu (%7) ve kemik ile karaciğerdir (2). Çalışmamızda sıklık sırasına göre kemik, karaciğer, akciğer metastazları saptanmıştır.

%90'nın üzerinde serviks tümörleri skuamöz hücreli kanserdir, yaklaşık %7-10'u adenokarsinom ve %1-2'si berrak hücreli tiplerdir. Serviksin küçük hücreli karsinomu, endoservikal hücrelerden, multipotansiyel nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanırlar. Adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom arasında tumor kontrolü ve sağkalım yönünden fark saptanamamıştır (3).

Bizim hastalarımızın da 96'sı (%94.1) skuamöz hücreli Ca olup bunu adeno ca izlemektedir. Çalışma grubumuzda histolojik tip ile prognoz arasında ilişki saptanamamıştır.

Bir grup çalışmaya göre; yaş prognostik faktör değildir, genç ve yaşlı hastaların prognozları arasında farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır. Diğer bir grup çalışmada ise 35-40 yaş altındaki hastalarda, az diferansiye tümör bulunma sıklığı nedeniyle sürvinin kısaldığını bildirmişler (4, 5). Takip ettiğimiz hastalar da yaş-prognoz ilişkisi gösterilememiştir.

Evre ve tümör volümü kadar vasküler ve lenfatik invazyonun varlığı önemli prognostik faktörlerdendir. Uterosakral boşluğu tutan tümörler veya hidronefroza neden olan ve pelvisi aşan tümörlerde sağkalım kısalmış ve lokal nüks ile uzak metastaz insidansı artmaktadır.

Serviks karsinomlu hastaların tedavisinde kullanılan klasik tedavi modaliteleri cerrahi ve radyoterapidir. Kemoterapi mikrometastazların tedavisinde kullanılan (adjuvant) veya yaygın hastalıkta (definitive) veya metastatik hastalıkta (palyatif) kullanılır.

Evre IB ve IIA hastalarda radikal histerektomi sonrası, tek başına veya kemoterapi ile kombine radyoterapi adjuvant tedavi olarak önemlidir (6, 7).

Risk faktörleri yüksek hastalara postoperatif radyoterapi uygulanır. Bu risk faktörleri, pozitif pelvik lenf nodlarını, yakın mikroskobik cerrahi sınırı, derin stromal invazyonu, ve lenfatik veya vasküler tutulumu içerir. Cerrahi sonrası postoperatif radyoterapi gören hastaların pelvik başarısızlık oranlarının, tek başına cerrahi ile tedavi edilen hastalardan daha düşük, sağkalımlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (7).

Evre IIB ve III hastalarda tek başına radyoterapi ile tedavi uygundur. Evre IVA hastalarda ise (mesane ve rektum invazyonu) pelvik ekzanterasyon veya tüm pelvise eksternal radyoterapi, intrakaviter uygulama ve parametriumlara ek radyoterapi ile tedavi edilir. Kliniğimizde takip ve tedavi ettiğimiz serviks Ca'lı olgularda da eksternal radyoterapi AP iki alandan veya lateral alanların eklenmesi ile (Box tekniği) 4 alandan uygulanmış, 1.8-2 Gy/günlük fraksiyonlarla 50 Gy'e tamamlanmıştır. Parametrial tutulum olan bir grupta orta hatta mesane

ve rectum koruması yapılarak 10 Gy boost dozu uygulandıktan sonra hastalar İntrakaviter Radyoterapi tedavisine gönderilmişlerdir.

Konkomitan radyoterapi ve sitotoksik ajanlar ile tedavinin radyosensitizör etkisi gösterilmiştir (8). Çok sayıda randomize çalışmada konkomitan radyoterapi ve kemoterapi ile elde edilmiş olumlu sonuçlar tek başına radyoterapi uygulanan seriler ile karşılaştırılmıştır (6, 9, 10). Çalışmamızda da konkomitant kemoradyoterapi gören grupta sağkalım avantajı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Perez CA. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers, 1998:1733-1834.
2. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterin cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:195-204.
3. Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: lack of evidence for a poor prognosis. Radiother Oncol 1988; 12:289-296.
4. Berkowitz RS, Ehrmann RL, Lavizzo Mourey T, et al. Invasive cervical carcinoma in young women. Gynecol Oncol 1979;8:31F-316
5. Dattoli MJ, Gretz HF, Beller U et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:41-47.
6. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ 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;18:1606-1613.
7. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. 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;73:177-183.
8. Thomas GM. Is neoadjuvant chemotherapy a useful strategy for the treatment of stage IB cervix cancer? Gynecol Oncol 1993;49:153-155.
9. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144-1153.
10. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group Study. J. Clin Oncol 1999;17:1339-1348.