



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**METASTATİK, REKÜRREN VEYA PERSİSTAN
SERVİKS KANSERLİ HASTALARA BİRİNCİ BASAMAKTA
UYGULANAN KEMOTERAPİLERE BEVASİZUMAB
EKLENMESİNİN ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ezgi Tükel Aytacı

İstanbul/2021



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**METASTATİK, REKÜRREN VEYA PERSİSTAN
SERVİKS KANSERLİ HASTALARA BİRİNCİ BASAMAKTA
UYGULANAN KEMOTERAPİLERE BEVASİZUMAB
EKLENMESİNİN ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ezgi Tükel Aytaç

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hatice Odabaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her konuda desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli klinik şefim Prof. Dr. Özcan Keskin'e;

Eğitimimde, tezimin oluşturulmasında desteğini esirgemeyen, tıbbi bilgisiyle ve hekimlik anlayışı ile her daim örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Hatice Odabaş'a, tezimin oluşturulmasında bilgisi ve deneyimleri ile bana yol gösteren Uzm. Dr. Murat Ayhan'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Banu Böyük, Doç. Dr. Seydahmet Akın, Uzm. Dr. Rahmi Irmak, Uzm. Dr. Arzu Cennet Işık, Uzm. Dr. Nazire Başkurt Aladağ, Uzm. Dr. Yasemin Özgür, Prof. Dr. Zerrin Bicik Bahçebaşı, Doç. Dr. Emine Köroğlu, Doç. Dr. M. Engin Tezcan, Uzm. Dr. Güven Yılmaz, Uzm. Dr. Esra Turan Erkek, Uzm. Dr. Ergün Parmaksız, Doç. Dr. Kadriye Aydın Tezcan, Doç. Dr. Serhat Özçelik'e,

Tüm zorluklarına rağmen 4 yıllık asistanlık eğitimimin her aşamasında birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kıymetli uzmanlarıma, kliniğimize emek veren tüm sağlık çalışanı ekibine;

Hayatım boyunca en büyük şansım olduğuna inandığım, attığım her adımda maddi manevi desteğini esirgemeyen, her zaman her zorlukta bana güç veren ve başaracağıma inanan sevgili aileme,

Her konuda anlayışı ve sabrıyla bana destek olan, vizyonu, çalışkanlığıyla bana örnek olan sevgili eşim Sercan Aytaç'a, tüm masumiyetiyle geleceğe umutla bakabilmemi sağlayan en kıymetli parçam, canım oğlum Atlas Aytaç'a ,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ezgi Tükel Aytaç

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇLAR	22
7. KAYNAKLAR	23
8. ÖZGEÇMİŞ	27
9. EKLER	29

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AK	Adenokarsinom
AUC	Area under the ROC Curve
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Confidence Interval
CTCA	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DSI	Derin Stromal İnvazyon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GLOBOCAN	The Global Cancer Observatory
GSK	Genel Sağlıkım
GYO	Genel Yanıt Oranı
HKO	Hastalık Kontrol Oranı
HPV	Human Papilloma Virüs
HR	Hazar Ratio
LNМ	Lenf Nodu Metastazı
LVSI	Lenfovasküler İnvazyon
KT	Kemoterapi
KRT	Kemoradyoterapi

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OKS	Oral Kontraseptif
PY	Parsiyel Yanıt
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PH	Progresif Hastalık
PSK	Progresyonsuz Sağkalım
RECİST	Response Evolution Criteria İn Solid Tumors
RT	Radyoterapi
SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SH	Stabil Hastalık
SHK	Skuamöz Hücreli Karsinom
SK	Serviks Kanseri
SKO	Sağkalım Oranı
TY	Tam Yanıt
TZ	Transformasyon Zonu
VEGF	Vasküler Endotelya Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. FIGO Serviks Kanseri Evreleme Sistemi (2018)

Tablo 2. Hasta Özellikleri

Tablo 3. Tedavi Özellikleri

Tablo 4. Hasta ve Tedavi Özelliklerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkileri

Tablo 5. Hasta ve Tedavi Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkileri

Tablo 6. Birinci Basamak Tedaviye Yanıt Oranlarının Karşılaştırılması

Tablo 7. Yan Etki Dağılımı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tüm Hastalarda Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım

Şekil 2. Bevasizumab Kullanımına Göre Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım

Şekil 3. Sisplatin veya Karboplatin Tercihine Göre Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım



ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı metastatik, rekürren veya persistan serviks kanserli (SK) hastalarda birinci basamakta uygulanan kemoterapilere bevasizumab ilave edilmesinin sağkalım, cevap oranları ve yan etki üzerine etkisini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışma Ocak 2011 ile Ocak 2021 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde tıbbi onkoloji kliniğinde takip ve tedavileri yapılmış, metastatik, rekürren veya persistan SK'li birinci basamak KT uygulanan 77 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Hastalar KT ile birlikte bevasizumab uygulanıp uygulanmamasına göre iki grupta incelendi.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 54 (31-83)'idi. Hastalar sağkalım açısından değerlendirildiğinde bevasizumab uygulananlarda ortanca PSK 15 ay (%95 CI: 6.0-24.0), uygulanmayanlarda ise ortanca PSK 14 ay (%95 CI: 10.0-18.0) idi (p:0.85) idi. Bevasizumab uygulanan hastalarda ortanca GSK 48 ay (%95 CI 33.0-44.0) iken, uygulanmayanlarda ise 30 ay (%95 CI 25.0-42.0) idi (p:0.774). Bevasizumab uygulanan hastalarda hastalık kontrol oranı %66,7 iken bevasizumab almayan hastalarda bu oran %82,4'tü. Bevasizumab uygulanan hastaların %10'unda gastrointestinal veya genitoüriner fistül, %20'sinde hipertansiyon, %3,3'ünde proteinüri tespit edildi.

Sonuç : Metastatik, rekürren veya persistant SK'li hastalarda kemoterapiye 7.5mg/kg bevasizumab ilavesi ile sağ kalımda klinik olarak iyileşme görülmesine rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bevasizumabın 7,5 mg/kg dozda uygulanmasının etkinliğinin değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: bevasizumab, Metastatik serviks kanseri, yanıt oranı, kemoradyoterapi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to examine the effect of adding bevacizumab to first-line chemotherapy on survival, response rates and side effects in patients with metastatic, recurrent or persistent cervical cancer.

Materials and methods: The study was carried out retrospectively on 77 patients with metastatic, recurrent or persistent cervical cancer who underwent primary chemotherapy, followed up and treated in the medical oncology clinic of Health Sciences University (SBU) Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital between January 2011 and January 2021. The patients were divided into two groups according to whether bevacizumab was administered together with chemotherapy.

Results: The median age of the patients was 54 (31-83). When the patients were evaluated in terms of survival, the median PSC was 15 months (95% CI: 6.0-24.0) in those who received bevacizumab, and 14 months (95% CI: 10.0-18.0) in those who did not (p: 0.85). The median GCI was 48 months (95% CI 33.0-44.0) in patients who received bevacizumab, and 30 months (95% CI 25.0-42.0) in those who did not (p: 0.774). While the rate of disease control was 66.7% in patients who received bevacizumab, this rate was 82.4% in patients who did not receive bevacizumab. Gastrointestinal or genitourinary fistulas were detected in 10%, hypertension in 20%, and proteinuria in 3.3% of patients receiving bevacizumab

Conclusion: Although clinical improvement in survival was observed with the addition of 7.5mg/kg bevacizumab to chemotherapy in patients with metastatic, recurrent or persistent cervical cancer, this difference did not reach statistical significance. More comprehensive studies are needed to evaluate the efficacy of bevacizumab at a dose of 7.5 mg/kg.

Keywords: bevacizumab, Metastatic cervical cancer, response rate, chemoradiotherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

SK, 2020 The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) verilerine göre dünya genelinde kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme yol açan dördüncü kanser türüdür (1). 2020'de Dünya çapında tahmini 604.000 yeni SK vakası tespit edilmiş ve yaklaşık 342.000 bin kadının da ölümüne yol açmıştır (1). Dünya genelinde SK ortalama tanı yaşı 53 , ortalama ölüm yaşı ise 59'dur(1).Hastaların yaklaşık % 44'ünde tanı anında lokalize hastalık, % 36'sında bölgesel hastalık ve % 16'sında uzak metastaz vardır (2).

SK'nin histolojik alt tiplerinden en sık skuamöz hücreli karsinom (SHK) (%70-75) ve ikinci olarak adenokarsinom (AK) (%25) görülmektedir (3). SK'de en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir(4). Evre, histolojik tip, histolojik grade, tümör büyüklüğü, derin stromal invazyon (DSİ), lenfovasküler stromal invazyon (LVSI) varlığı, parametrium tutulumu ve lenf nodu metastazı (LNM) diğer prognostik faktörlerdir.

Genel olarak erken evre ve lokal ileri kanserler radikal cerrahi, kemoradyoterapi veya her ikisi ile tedavi edilebilir. Metastatik, persistan veya rekürren hastalığı olanlarda ise sistemik tedavi tercih edilir. Son 30 yılda tümör biyolojisinin anlaşılmasıyla kanser tedavilerinde tümör mikroçevresine ,özellikle neovaskülarizasyona, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) inhibisyonuna odaklanılmıştır. VEBF, doğrudan hastalığın yaygınlığı ve sağkalım ile ters orantılı olan bir süreç olan tümör anjiyogenezinin önemli bir mediyatörüdür (5). Hümanize VEBF- nötröle edici monoklonal antikor olan bevasizumab, metastatik veya rekürren SK'de tek ajan aktivitesine sahiptir (6,7).

Bu çalışmanın amacı metastatik, rekürren veya persistan SK'li hastalara birinci basamakta uygulanan kemoterapilere bevasizumab eklenmesinin sağ kalım, cevap oranları ve yan etki üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Serviks Kanseri Epidemiyolojisi

SK, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda ikinci en yaygın kanser türü (100.000'de 15.7) ve üçüncü en yaygın kansere bağlı ölüm nedenidir (100.000'de 8.3). SK, uterin korpus ve over kanserine göre daha düşük insidansa ve mortalite oranına sahip olmakla beraber Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde jinekolojik kanserler arasında en sık görülen üçüncü kanserdir (8).

Türkiye'de SK yaşa göre insidansı yüz binde 4,3 mortalitesi ise yüz binde 1.7'dir (9). GLOBOCAN 2018 verilerine göre, Türkiye'de 2.356 kadın yeni SK tanısı konmuş olup, 1.280 kişi ise SK nedeni ile vefat etmiştir. SK'nın son 5 yıllık prevalansı 6.683'tür (10).

Küresel insidans ve ölüm oranları kaynak bakımından zengin ülkelerdeki kanser ve prekanser tarama programları ve human papilloma virüs (HPV) aşılmasının varlığına bağlıdır. Bu aşılama ve tarama programları ile gelişmiş ülkelerde istisnalar haricinde SK insidans ve mortalite oranlarında son elli yılda yaklaşık %75 düşüş sağlanmıştır (11).

SK insidansı, gelişmiş ülkelerde 45-69 yaş grubunda en fazla ve mortalite ise 70 yaş ve üzeri yaş grubunda en fazla görülürken, gelişmekte olan ülkelerde insidans ve mortalite en fazla 70 yaş ve üzeri yaş grubunda tespit edilmiştir (12) Bizim ülkemizde ise SK'ların %65'i 40-60 yaş grubunda görülmektedir (13).

SK'ların yaklaşık %46'sı lokal evrede teşhis edilmektedir. SK, daha erken evrede saptandığından 5 yıllık sağ kalım oranı(SKO) %91,5'tir. Uzak organ metastazı olması halinde ise 5 yıllık SKO %16'ya düşmektedir (14).

2. 2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2. 2. 1. HPV Enfeksiyonu ilişkili risk faktörleri

HPV, SK için majör faktördür ve %99,7'sinde tespit edilmektedir(16).

- Cinsel aktivitenin erken başlangıcı – 21 yaş ve üzeri ilk ilişki yaşı ile karşılaştırıldığında, risk 18 ila 20 yaş için yaklaşık 1,5 kat ve 18 yaşından küçükler için iki kat daha fazladır (15).
- Birden fazla cinsel partner – Bir partnerle karşılaştırıldığında, risk iki partnerle yaklaşık iki kat ve altı veya daha fazla partnerle üç kat daha fazladır (15).
- Yüksek riskli bir cinsel partner (örneğin, birden fazla cinsel partneri olan veya bilinen HPV enfeksiyonu olan bir partner).
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü (örn. Klamidya trakomatis, genital herpes).
- İlk doğum yaşının erken olması (20 yaşından küçük) ve artan parite (üç veya daha fazla tam süreli doğum).
- Vulvar veya vajinal skuamöz intraepitelyal neoplazi veya kanser öyküsü (HPV enfeksiyonu aynı zamanda bu durumların etiyojisinde de önemli rol oynamaktadır).
- İmmünosupresyon.

2. 2. 2. HPV İlişkili Olmayan Risk Faktörleri

- Düşük sosyoekonomik düzey
- Oral kontraseptif (OKS) kullanımı
- Sigara kullanımı
- Genetik
- Irk
- Beslenme alışkanlıkları gibi risk faktörlerini içermektedir.

2. 3. Serviks Kanserinin Patogenezi ve Histopatolojik Sınıflaması

SHK, serviks uterin ve kadın genital sisteminin en sık görülen tümörüdür ve servikal karsinomların %70-75'i SHK'dir. AK ise %25 oranında ,diğer histolojik alt tipler nadir görülmektedir(18). Adenoskuamöz tümörler hem glandüler hem de skuamöz farklılaşma gösterir. SHK'ler veya AK'lerden daha kötü bir prognozla ilişkili olabilirler(19).

SHK histopatolojik özelliklerine göre günümüzde modifiye edilmiş Broders sistemi ile sınıflandırılmaktadır; İyi diferansiye (grade 1), orta derecede diferansiye (grade 2) ve az diferansiye (grade 3) olmak üzere üçe ayrılmaktadır (20).

Nöroendokrin veya küçük hücreli karsinomlar da serviksten kaynaklanabilir ancak seyrekir (21). Serviksin rabdomyosarkomu nadirdir; tipik olarak genç hastalarda ortaya çıkar (22). Primer servikal lenfoma ve servikal sarkom da nadirdir (23).

2. 4. Yayılım Yolları

- Komşuluk Yolu ile Direkt Yayılım
- Hematojen Yayılım: SK hematojen yolla yayılımı akciğer, karaciğer ve kemik gibi uzak organ metastazları görülmektedir. Hematojen yolla yayılım hastalığın ileri dönemlerinde görülmektedir.
- Lenfatik Yayılım: Serviks, Uterin arterin gidiş yönünü izleyen zengin bir lenfatik ağa sahip olup bu kanallar çoğunlukla paraservikal ve parametrial lenf nodlarına (LN) drene olmaktadır. SK'de tümöre yakın nod grubuna yayılım olmadan bir üst gruba yayılım olmaz.

2. 5. Semptom ve Bulgular

Asemptomatik hastalarda SK taraması sonucunda veya pelvik muayenede gözle görülür bir lezyon saptanması halinde tesadüfen SK saptanabilir. Başvuru sırasında en yaygın olan semptomlar şunlardır (8):

- Düzensiz veya ağır vajinal kanama; Kanama, lekelenme tarzı kanama ve ciddi vajinal kanama şeklinde olabilir.
- Menstürel sikluslar arasında kanama, normalden uzun ve yoğun seyreden menstürel siklus kanamaları, menopoz sonrası kanamalar
- Postkoital ve ilişki sırasında kanama
- Bazı hastalar sulu, mukoid veya pürülan ve kötü kokulu olabilen vajinal akıntı ile başvururlar. Bu spesifik olmayan bir bulgudur ve vajinit veya servisit ile karıştırılabilir.

2. 6. Tanı

Tanı'da kullanılan yöntemler:

- Fizik muayene
- Sitoloji
- Kolposkopi ve servikal biyopsi
- Radyolojik görüntüleme'dir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT), serviksin genel boyutu hakkında bilgiler sağlar, ancak sınırlı yumuşak doku çözünürlüğü nedeniyle primer servikal tümörün evrelemesinde yararı Manyetik Rezonans Görüntüleme'den (MRG) daha düşüktür, MRG, ilk evreleme ve serviks kanserinin takibi için en hassas ve spesifik görüntüleme yöntemidir (24)

MRG, servisteki hastalığın yaygınlığını ve pelviste tümör yayılımını değerlendirmede doğruluğu oldukça yüksektir dolayısıyla hastalık yönetimini ve seçilecek tedavi yöntemlerini de etkilemektedir. Pozitron Emisyon Tomografisi/BT (PET/BT) evrelemede, tedavi planlamasında ve tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalıdır. Rutin olarak veya MRG'de belirsiz lenf nodları bulunursa, problem çözme yöntemi olarak PET/BT, MRG ile kombinasyon halinde kullanılır. PET/BT, SK hastalarında LNM saptanmasında en yüksek tanı performansına sahiptir (25).

2.7. Serviks Kanseri'nin Evrelemesi

Tablo 3. FIGO Serviks Kanseri Evreleme Sistemi (2018)
<p>Evre I Tümör kesinlikle servikte sınırlıdır. Uterus korpusuna yayılım dikkate alınmamalıdır. Evre IA1 ve IA2 tanısı tercihen konizasyonla çıkarılan, tüm lezyonu kapsayan dokunun mikroskopik incelemesiyle konur.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Evre IA: Tümör sadece mikroskopik olarak görülebilir.^{*a} Evre IA1: Stromal invazyon 3 mm'den küçük ve tümör 7 mm'den geniş değildir. Evre IA2: Stromal invazyon 3- 5 mm arasında ve tümör 7 mm'den geniş değildir.▪ Evre IB: Servikse sınırlı klinik lezyonlar veya Evre IA'dan büyük prelinik lezyonlar.^{*b}Bütün gros lezyonlar yüzeysel invazyon olsa dahi Evre IB kanserlerdir. Evre IB1: 4 cm'den küçük klinik lezyonlar. Evre IB2: 4 cm'den büyük klinik lezyonlar.
<p>Evre II Tümör serviksi aşmış, fakat pelvis duvarına ulaşmamıştır. Vajen tutulumu olabilir ancak alt 1/3'e ulaşmamıştır.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Evre IIA: Belirgin parametrial infiltrasyon yok. Vajenin üst 2/3'üne kadar tutulum.▪ Evre IAB: Belirgin parametrial infiltrasyon vardır, ancak pelvis yan duvarına ulaşmamıştır.
<p>Evre III Tümör pelvik duvara kadar ulaşmıştır. Rektal muayenede tümörle pelvis duvarı arasında serbest aralık yoktur. Tümör vajen alt 1/3 ünü infiltre etmiştir. Hastalarda hidronefroz ve/veya nonfonksiyone böbrek bulguları vardır.^{*c}</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Evre IIIA: Pelvis duvarına ulaşmamıştır, fakat vajen alt 1/3'ü infiltredir.▪ Evre IIIB: Tümör pelvis duvarına ulaşmış veya hidronefroz veya nonfonksiyone böbrek vardır.▪ Evre IIIC Tümörün büyüklüğüne ve boyutuna bakılmaksızın pelvik ve / veya para-aortik lenf nodu tutulumu (r ve p notasyonu ile)^{*c} Evre IIIC1 Sadece pelvik lenf nodu metastazı Evre IIIC2 Para-aortik lenf nodu metastazı
<p>Evre IV Tümör gerçek pelvisi aşmış veya klinik olarak mesane ve/veya rektum mukozası tutulumu vardır.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Evre IVA: Tümörün komşu pelvik organlara yayılımı.▪ Evre IVB: Uzak organlara yayılmış.

Şüphede durumunda, daha düşük evreleme atanmalıdır.

^{*a} Tüm evrelerde tümör boyutuna ve derecesine göre klinik bulguları desteklemek için mümkün olduğunda görüntüleme ve patoloji kullanılabilir.

^{*b} Vasküler / lenfatik boşlukların tutulumu evrelemeyi değiştirmez. Lezyonun lateral boyutu artık düşünülmemektedir.

^{*c} Evreyi IIIC'ye tahsis etmek için kullanılan bulguları belirtmek için r (görüntüleme) ve p (patoloji) notasyonu eklenmesi. <

2. 8. Serviks Kanseri'nde Prognostik Faktörler

2. 8. 1. Evre

SK hastalarında en önemli prognostik faktör tümörün evresidir. Bir çalışmada, Evre I-IIA' daki SK hastalarının 5 yıllık sağ kalım oranlarının, evre IIB-IV' ten daha yüksek olduğu belirlenmiş, bu da ileri evre SK olan hastaların kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir (26).

2. 8. 2. Histolojik Tip

Serviksin SHK ve AK histolojik tiplerinin prognoz üzerine etkisi netleştirilmemiştir (27). Çalışmalarda AK'lerin ölüm oranlarının yüksek olduğu ve AK'deki prognozun SHK'lere daha kötü olduğu gösterilmiştir (28).

2. 8. 3. Tümör Boyutu

Bir çalışmada tümör boyutu 4 cm'den büyük olanlarda LNM oranında artış izlenmiş, 5 yıllık SKO'da azalma olduğu saptanmış ve tümör boyutunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (29). Başka bir çalışmada ise büyük tümör boyutu; LVSI, parametrial invazyon ve LNM için risk faktörü olabileceğinden kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (30).

2. 8. 4. Cerrahi Sınır

Cerrahi sınır pozitifliğinin, hastalığın nüks riskini artıracığından prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Nüks oranları yakın cerrahi sınırı olanlarda %24, olmayanlarda ise %9 olarak kaydedildi. Ayrıca yakın cerrahi sınırı olan hastaların daha büyük tümör boyutlarına sahip olduğu ve LVSI, LNM oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (31).

2. 8. 5. Lenf Nodu Metastazı

LNM , SK'de sağkalım için en önemli risk faktörüdür ve nüks riskini %25-30 artırmaktadır (32). SK'de ana metastaz yolu, lenfatik yayılımdır (33,34). 2018 FIGO sınıflandırmasında LNM evrelemeye dahil edilip sadece pelvik lenf nodu tutulumu olan hastaları evre IIIC1 ve para-aortik lenf nodu tutulumu olan hastaları evre IIIC2 olarak sınıflandırılmıştır (35).

2. 8. 6. Parametrial İnvazyon

Hastalık prognozunun önemli bir öngörücüsü olan parametrial invazyon varlığı, kanser evrelemesinde ve tedavi planlanmasında da belirleyici faktörlerden biridir (36).

2. 8. 7. Lenfovasküler Stromal İnvazyon

Tümör stromanın derinliklerini invaze ettikçe vasküler ve lenfatik kanallara girer ve LVSI olarak adlandırılır. LVSI'nın erken evre SK'de bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışmalıdır. Bazı çalışmalar LVSI'nın, cerrahi tedavi sonrası lokal nüks ve uzak metastaz ile ilişkili olan LNM için yüksek bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (37, 38).

2. 8. 8. Derin stromal invazyon

çalışmalarda rölatif nüks riski ile stromal invazyon derinliği arasında ilişki olduğunu ve hastalısız SKO'ların yüzeysel stromal invazyonda 94,1, orta derin stromal invazyonda %84,1, derin stromal invazyonda %73,6 olduğu gösterilmiştir (36).

2. 9. Serviks Kanseri Tedavisi

2. 9. 1. Erken Evre Serviks Kanseri'nde Tedavi

Bu hastalar için birincil tedavi seçenekleri arasında histerektomi (yani, ekstrasfasyal, modifiye radikal, radikal), fertilitiyi koruyucu cerrahi (yani, konizasyon, trakelektomi), kemoradyoterapi (KRT) veya kemoterapi (KT) yer alır. Tedavi seçimi, mevcut sağlık sistemi kaynaklarının yanı sıra tümör ve hasta faktörlerine bağlıdır.

Evre IA1 hastalar için standart tedavi servikal konizasyon veya total (tip1) histerektomidir. Düşük riskli ve evre IA2-IB1 tümörler için fertilitiyi koruyucu cerrahiler de uygulanabilir (38).

Erken evre IB servikal karsinomlar kombine eksternal radyoterapi (RT) ve brakiterapi ile ya da radikal histerektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi ile tedavi

edilebilir. Radikal histerektomi ile tedavi edilen, yüksek risk faktörlerine sahip hastalar ise postoperatif RT ve KRT'den fayda görürler (32, 41).

2. 9. 2. Lokal İleri Serviks Kanseri'nde Tedavi

RT lokal ileri evre SK için primer lokal tedavidir. Eksternal pelvik RT primer servikal tümör ve bölgesel yayılım potansiyeli olan alanlara homojen bir ışınlama sağlar ve bulky tümörün küçültülmesi ile sonrasında uygulanacak intrakaviter brakiterapinin etkinliğini artırır. Lokal ileri hastalıkta brakiterapiyi kolaylaştırmak için tedavi eksternal RT ve eş zamanlı KT ile başlar.

Brakiterapi, radyasyonun servikse/vajinaya lokal olarak uygulanmasıdır. Lokal ileri SK tedavisinin temel bir bileşenidir ve çevreleyen normal dokuyu korurken servikse daha yüksek dozda RT uygulanmasına olanak tanır.

1990ların sonunda, yayınlanan bir dizi prospektif randomize çalışmada tedaviye standart RT'ye ilave olarak sisplatin içeren KT'nin eklenmesinin hastalık rekürrensini %50 kadar azalttığı bildirilmiştir (42-44).

2. 9. 3. Rekürren veya Metastatik Serviks Kanseri Tedavi

2. 9. 3. 1. Rekürren Serviks Kanseri

Serviks veya vajene sınırlı lokal nüks ile başvuran kadınlarda küratif amaçlı nüks bölgesine yönelik tedavi yapılabilir. Tedavi seçimi hastanın önceki tedavisine bağlıdır ve daha önce RT almış hastalarda histerektomi veya pelvik ekzenterasyon, RT almamış veya cerrahi tedavi adayı olmayan hastalarda ise RT değerlendirilir. Duvar invazyonu ve hastalığa bağlı hidronefrozu olmayan, hastaliksız intervali uzun olan ve nüks tümör boyutu 3 cm'den küçük olan hastalar cerrahiden en fazla yarar gören hastalardır (46).

Primer tedavide RT uygulanan hastalarda lokal nüks yönetimi için radikal histerektomi veya pelvik ekzenterasyon tercih edilen yaklaşımdır ve %30-40 5 yıllık sağkalım oranları ile ilişkilidir (47).

Cerrahi rezeksiyon veya kurtarma RT'si için aday olmayan hastalar için kemoterapi tek seçenektir. KT'nin SK tedavisi için etkinliği vardır, ancak daha önce ışınlanmış bir bölgede nüks gelişmişse tedavi başarısı azalmaktadır.

2. 9. 3. 2. Metastatik Serviks Kanseri

Metastatik SK'nin tedavisi hastalık prezentasyonun derecesine bağlıdır. Sınırlı metastatik hastalığı (paraaortik lenf nodu ve soliter akciğer metastazı) olan hastalarda tedavi nüks alanına yönelik RT'yi veya seçilmiş vakalarda cerrahi içermektedir. Bununla birlikte, daha yaygın hastalığı olan kadınlar için KT tek tedavi seçeneğidir.

Metastatik hastalığı olan ve lokal tedavi yaklaşımı için aday olmayan hastaların çoğuna kemoterapi uygulanmaktadır. Birinci basamakta tedavi gören kadınlar için tek başına kemoterapi yerine kemoterapiye bevasizumab ilave edilmektedir. Bevasizumab içeren tedavinin bu hastalarda GSK'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (58).

Metastatik, rekürren veya persistan SK'li hastalar için sisplatin kemoterapide en yaygın kullanılan ajandır (49). Birinci basamak tedavi de platin bazlı kombinasyonlar önerilmektedir. Veriler tek ajan sisplatin yerine platin bazlı kombinasyonların kullanımını desteklemektedir. Kombinasyon tedavisinde özellikle sisplatin ve paklitaksel kombinasyonu tercih edilmektedir (39)

2. 9. 3. 3. Metastatik, Rekürren veya Persistan Serviks Kanseri Anti-VEBF Monoklonal Antikorların Kullanımı

Son 30 yılda tümör biyolojisinin anlaşılmasıyla kanser tedavilerinde tümör mikroçevresine, özellikle neovaskülarizasyona, VEGF inhibisyonuna odaklanılmıştır. VEBF inhibisyonu için en iyi araştırılmış ajan bevasizumabdır. Bevasizumab, hümanize anti-VEBF monoklonal antikordur ve VEBF'nin indüklediği hücre proliferasyonu, permeabilite, nitrik oksit üretimi, migrasyon ve doku faktörü üretimini inhibe eder. Bevasizumabın tümör damarları üzerine diğer bir önemli etkisi de tümör dokusundaki bozulmuş kan akımının düzenlenmesidir. Böylece KT ilaçlarının tümörlü dokuya daha iyi penetre olmasını sağlar (50).

Metastatik, rekürren veya persistan SK 'li 452 kadın arasında yapılan GOG 240 çalışmasında KT'ye bevasizumab eklenmesinin GSK ve PSK oranlarının arttığı görülmüştür(51). Ancak çalışmalarda bevasizumab uygulanan hastalarda hipertansiyon, fistül gelişimi, tromboemboli, nötropeni gibi yan etkiler daha fazla görülmüştür(52)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Metastatik, rekürren veya persistan SK'li hastalara birinci basamakta uygulanan KT' lere bevasizumab eklenmesinin SKO, cevap oranları ve yan etki üzerine etkisinin değerlendirilmesinin amaçlandığı retrospektif bir çalışmadır.

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışma Ocak 2011 ile Ocak 2021 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde tıbbi onkoloji kliniğinde takip ve tedavileri yapılmış, metastatik, rekürren veya persistan SK'li ve birinci basamak KT uygulanan 77 hasta üzerinde yapılmıştır. Hasta dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Birinci basamak tedavi olarak sadece destek tedavisi ile izlenmiş ve izlenmekte olan hastalar dahil edilmemiştir. Hastaların klinik, patolojik özellikleri, radyolojik bulguları, uygulanan tedaviler hastane kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hastaların performans durumları Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorlamasına uygun bir şekilde 0-4 arasında derecelendirilmiştir.

Hastalar KT ile birlikte bevasizumab uygulanıp uygulanmamasına göre iki grupta incelendi. Hastalara KT olarak paklitaksel 175 mg/m², sisplatin 75mg/m² veya karboplatin area under the ROC curve (AUC) 5 dozlarında 21 günde bir uygulanmıştır. Sisplatin veya karboplatin seçimi hasta komorbiditelerine, hastaların renal fonksiyonlarına ve hekim tercihinine göre yapılmıştır. Bevasizumab 7.5 mg/kg dozunda 21 günde bir uygulanmıştır. Mevcut sağlık sistemimizde SK'de 7,5 mg/kg dozunda, 21 günde bir uygulanmasına izin verildiğinden dolayı bevasizumab bu dozda ve bu aralıkta uygulanmıştır.

PSK oranı birinci basamak tedavi başlangıcı ile progresyon gelişinceye kadar geçen süre olarak belirlendi. GSK oranı ise hastaların birinci basamak tedavi başlangıcı ile yaşayan hastaların son vizit tarihi, ex olan hastaların ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Hastaların tedavi yanıtları Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri'ne (Response Evolution Criteria İn Solid Tumors, RECIST) göre değerlendirilmiştir. Hastaların tedaviye yanıtlarını değerlendirmek

üzere MRG, BT ve PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Hastalar kemoterapi 3.siklus bitiminde ve 6.siklus bitiminde, tedavi tamamlandıktan sonra ise ilk 2 yıl 3 aylık, 3.yıldan itibaren 6 aylık periyodik kontrollerde tedavi cevabı açısından bu görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Yanetki değerlendirmede ise Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) kullanılmıştır.

3. 2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağkalım analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Risk faktörlerinin cumulative survival ve disease free survival üzerine etkileri Cox regression analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. 3. Etik Kurul İzni

Çalışma 06.12.2019 tarihinde SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2019/514/167/30 Karar No'lu onayı alınarak gerçekleştirildi. Etik kurul onayı ekte sunulmuştur.

Bu tez çalışması 'STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies' kılavuzuna uygun olarak hazırlanmıştır ve çıkar çatışması bulunmamaktadır (53).

4.BULGULAR

Çalışmamız 2011–2021 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi’nde, tıbbi onkoloji kliniğinde takip ve tedavileri yapılmış metastatik, rekürren veya persistan SK’li 77 olguyla yapılmıştır.

4. 1. Hasta Özellikleri

Hastaların ortanca yaş 54 (31-83) idi. En sık görülen histolojik alt tip SHK idi (%88,7). Hastaların %81,8’i (n=63) metastatikti. Hastaların % 20,8’inde (n=16) pelvik, %13’ünde (n=10) uzak organ metastazı mevcuttu (Tablo 2).

		Toplam n(%)	KT n(%)	KT +Beva n(%)	P
Yaş	Medyan (Min-Maks)	54 (31-83)	50 (34-83)	55,5 (31-76)	
	≤50 Yaş	30 (39,0)	8 (47,1)	22 (36,7)	0,438
	>50 Yaş	47 (61,0)	9 (52,9)	38 (63,3)	
ECOG	0	58 (75,3)	13 (76,5)	45 (75,0)	1,000
	≥1	19 (24,7)	4 (23,5)	15 (25,0)	
Histoloji	SHK	68 (88,3)	17 (100,0)	51 (85,0)	0,194
	Diğer	9 (11,7)	0 (0,0)	9 (15,0)	
Grade	Grad I	7 (14,6)	1 (11,1)	6 (15,4)	0,886
	Grad II	18 (37,5)	4 (44,4)	14 (35,9)	
	Grad III	23 (47,9)	4 (44,4)	19 (48,7)	
Evre	Metastatik	63 (81,8)	15 (88,2)	48 (80,0)	0,862
	Persistan	5 (6,5)	1 (5,9)	4 (6,7)	
	Rekürren	9 (11,7)	1 (5,9)	8 (13,3)	
Hastalık bölgesi	Pelvik	16 (20,8)	2 (11,8)	14 (23,3)	0,320
	Uzak organ	10 (13,0)	1 (5,9)	9 (15,0)	
	Kombine	51 (66,2)	14 (82,4)	37 (61,7)	
LNM	Var	60 (77,9)	14 (82,4)	46 (76,7)	0,749
	Yok	17 (22,1)	3 (17,6)	14 (23,3)	
Akciğer metastazı	Var	17 (22,1)	4 (23,5)	13 (21,7)	1,000
	Yok	60 (77,9)	13 (76,5)	47 (78,3)	
Karaciğer metastazı	Var	9 (11,7)	2 (11,8)	7 (11,7)	1,000
	Yok	68 (88,3)	15 (88,2)	53 (88,3)	
Periton metastazı	Var	8 (10,4)	1 (5,9)	7 (11,7)	0,676
	Yok	69 (89,6)	16 (94,1)	53 (88,3)	
Diğer metastazlar	Var	11 (14,3)	2 (11,8)	9 (15,0)	1,000
	Yok	66 (85,7)	15 (88,2)	51 (85,0)	

Kısaltmalar. SHK: skuamöz hücreli karsinom, LNM: Lenf Nodu Metastazı, KT: Kemoterapi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

4. 2. Tedavi Özellikleri

Hastaların %77,9'u (n=60) kemoterapiyle birlikte bevasizumab almıştı. Bevasizumab uygulanan hastaların %18,3'ü (n=11) idame tedavi almıştı. Birinci basamak tedavide hastaların %61'i (n=47) sisplatin, %39'u (n=30) karboplatin almıştı. Uygulanan ortalama kemoterapi sayısı 6 (3-16) idi. Hastaların %26'sı (n=20) daha önce lokal tedavi almıştı. Bevasizumab uygulanan ve uygulanmayan hastaların genel ve tedavi özellikleri benzerdi (Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi Özellikleri					
		Toplam n (%)	KT n (%)	KT+Beva n (%)	P
KRT alma öyküsü	Var	68 (89,5)	16 (94,1)	52 (88,1)	0,675
	Yok	8 (10,5)	1 (5,9)	7 (11,9)	
Platin cinsi	Sisplatin	47 (61,0)	2 (11,8)	45 (75,0)	0,001**
	Karboplatin	30 (39,0)	15 (88,2)	15 (25,0)	
Kemoterapi uygulanma sıklığı	3 haftada bir	73 (94,8)	16 (94,1)	57 (95,0)	1,000
	Haftalık	4 (5,2)	1 (5,9)	3 (5,0)	
	Ortanca (Min-Maks)	6 (3-16)	6 (3-6)	6 (3-16)	
İdame	Aldı	11 (14,3)	0 (0)	11 (18,3)	0,109
	Almadı	66 (85,7)	17 (100)	49 (81,7)	
	Ortanca (Min-Maks)	6 (2-33)		6 (2-33)	
Lokal tedavi	Uygulandı	20 (26,0)	4 (23,5)	16 (26,7)	1,000
	Uygulanmadı	57 (74,0)	13 (76,5)	44 (73,3)	
Lokal tedavi şekli	Cerrahi	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1,000
	RT	17 (85,0)	4 (100,0)	13 (81,3)	
	KRT	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	

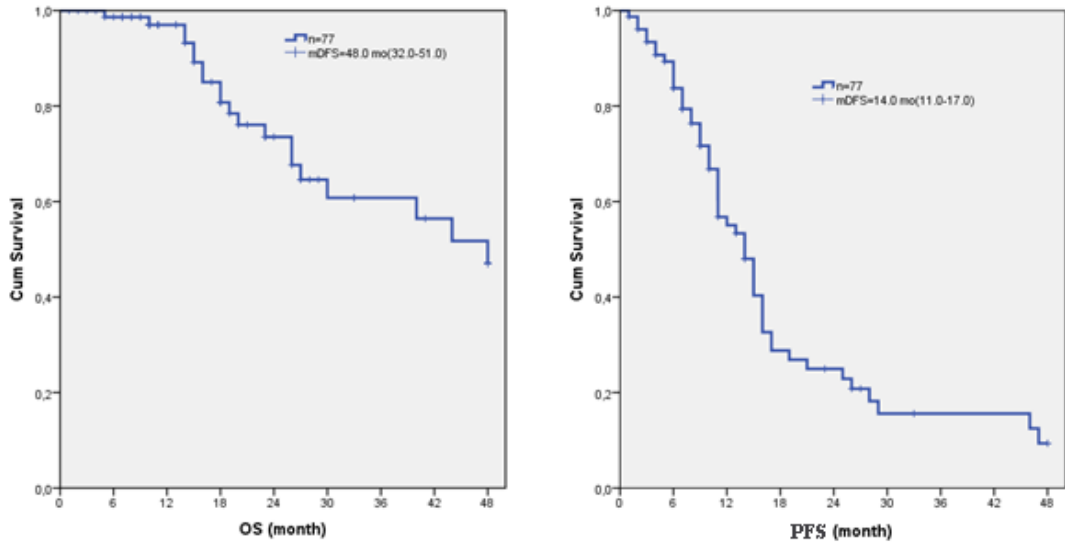
Kısaltmalar, KRT: Kemoradyoterapi, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi

4. 3. Sağ Kalım Oranları

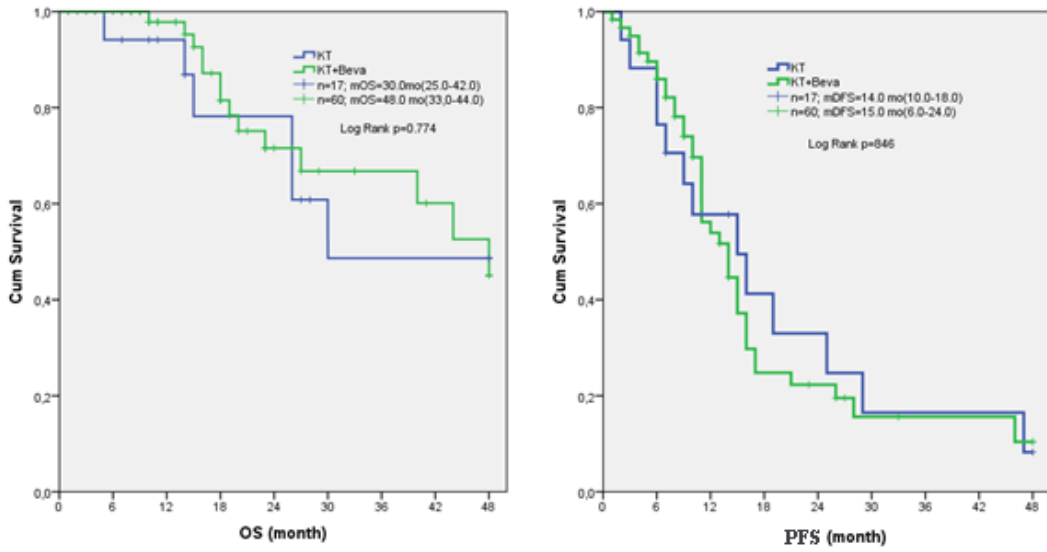
Hastaların ortalama takip süresi 48 ay idi. Takip süresince hastaların %67,5'inde (n=52) progresyon gözlemlendi. Hastaların ortalama PSK süresi 14 ay (%95 CI:11.0-17.0) idi (Şekil 1). PSK açısından değerlendirildiğinde bevasizumab uygulanan hastalarda ortalama PSK 15 ay (%95 CI:6.0-24.0), bevasizumab

uygulanmayanlarda ise ortanca PSK 14 ay (%95 CI: 10.0-18.0) idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0.85) (Şekil 2).

Takip süresince hastaların %26'sında (n=20) ölüm gözlemlendi. Hastaların ortanca GSK 48 ay (%95 CI: 32.0-51.0) idi (Şekil 1). Bevasizumab uygulanan hastalarda ortanca GSK 48 ay (%95 CI: 33.0-44.0) idi. Bevasizumab uygulanmayanlarda ise GSK 30 ay (%95 CI: 25.0-42.0) idi. Aralarında klinik açıdan fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0.774) (Şekil 2).



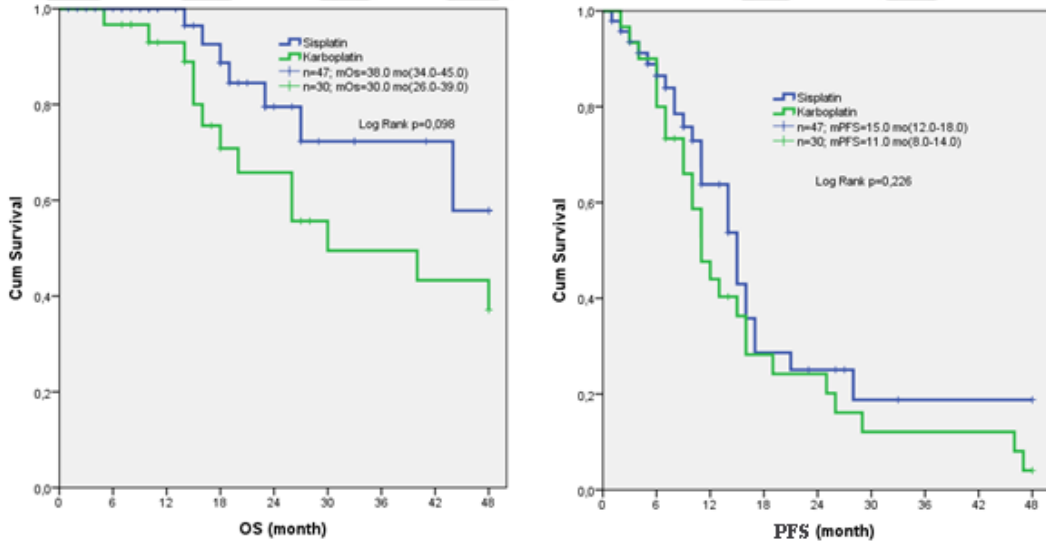
Şekil 1. Tüm Hastalarda Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım



Şekil 2. Bevasizumab Kullanımına Göre Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım

Hasta ve tedavi özelliklerinin, PSK üzerine etkileri değerlendirildiğinde: ECOG düzeyi 1 ve üzerinde olanların progresyon riskinin 2 (%95 CI: 1,03-3,9) kat , birinci basamak KT’de karboplatin uygulananların progresyon riskinin 2,19 (%95CI:1,08-4,43) kat fazla artığı gözlenmiştir (Tablo 4). Birinci basamak tedavide uygulanan platin türünün sağ kalıma etkisi incelendiğinde; birinci basamak tedavide sisplatin uygulanan hastalarda ortanca PSK 15 ay (%95 CI: 12.0-18.0) iken, karboplatin uygulananlarda ise ortanca PSK 11 ay (%95 CI: 8.0-14.0) idi. Aralarında klinik olarak fark olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p:0.23) (Şekil 3).

Hasta ve tedavi özelliklerinin GSK üzerine etkileri değerlendirildiğinde ise: ECOG düzeyi 1 ve üzerinde olanların mortalite riskinin 3,1 (%95 CI: 1-9,56), birinci basamak tedavide sisplatin uygulananlar referans alındığında karboplatin uygulananların mortalite riskinin 5,31 (%95 CI:1,54-18,36), pelvik hastalığı olanların mortalite riskinin 3,41 (%95 CI:1,27-9,20) kat arttığı saptanmıştır (Tablo 5).Sisplatin uygulananlarda ortanca GSK 38 ay (%95 CI: 34.0-45.0) iken, karboplatin uygulananlarda ise ortanca GSK 30 ay (%95 CI: 26.0-39.0) idi. Aralarında klinik olarak fark olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p:0,10) (Şekil 3).



Şekil 3. Sisplatin veya Karboplatin Kullanımına Göre Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 4. Hasta ve Tedavi Özelliklerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkileri				
	<i>p</i>	HR	95,0% CI for HR	
			Lower	Upper
Yaş (>50)	<i>0,354</i>	0,744	0,398	1,391
ECOG (≥1)	<i>0,042*</i>	2,003	1,026	3,909
Evre (rekürren)	<i>0,435</i>	0,681	0,260	1,785
KRT alma (+)	<i>0,505</i>	1,430	0,499	4,096
Platin cinsi (Karboplatin)	<i>0,030*</i>	2,188	1,080	4,431
Bevasizumab (+)	<i>0,192</i>	1,690	0,768	3,719
Hastalık bölgesi (nonpelvik)	<i>0,122</i>	1,646	0,876	3,093

Kısaltmalar. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group KRT:kemoradyoterapi, CI:confidenceinterval, HR: hazard ratio, PSK: Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 5. Hasta ve Tedavi Özelliklerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkileri				
	<i>p</i>	HR	95,0% CI for HR	
			Lower	Upper
Yaş (>50)	<i>0,086</i>	0,387	0,131	1,143
ECOG (≥1)	<i>0,049*</i>	3,102	1,007	9,557
Evre (rekürren)	<i>0,987</i>	1,014	0,193	5,321
KRT alma (+)	<i>0,457</i>	0,556	0,118	2,611
1 Bas. Ted (Karboplatin)	<i>0,008**</i>	5,311	1,536	18,364
Bevasizumab (+)	<i>0,288</i>	1,938	0,572	6,565
Hastalık bölgesi (pelvik)	<i>0,015*</i>	3,411	1,265	9,199

Kısaltmalar. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KRT:kemoradyoterapi, CI: Confidence Interval, HR:Hazard Ratio,, GSK: Genel Sağkalım

4. 4. Kemoterapi Yanıt Oranları

Bevasizumab uygulanan hastalarda genel yanıt oranı (GYO) %35 iken uygulanmayan hastalarda %58,8 idi. Hastalık kontrol oranı (HKO) açısından değerlendirildiğinde ise bevasizumab uygulanan hastalarda %66,7 iken, uygulanmayan hastalarda bu oran %82,4 idi. GYO ve HKO yanıt oranları açısından

değerlendirildiğinde bevasizumab uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0.07, p:0.21 sırasıyla) (Tablo 6).

		Toplam n (%)	KT (n=17) n (%)	Kt+Beva (n=60) n(%)	
Tedaviye verilen yanıt	TY	12 (15,6)	5 (29,4)	7 (11,7)	0,247
	PY	19 (24,7)	5 (29,4)	14 (23,3)	
	SH	23 (29,9)	4 (23,6)	19 (31,7)	
	PH	23 (29,9)	3 (17,6)	20 (33,3)	
Genel Yanıt Oranı (TY+PY)		31 (40,3)	10 (58,8)	21 (35,0)	0,077
Hastalık Kontrol Oranı(TY+PY+SH)		54 (70,1)	14 (82,4)	40 (66,7)	0,212
<i>Kısaltmalar. TY:tam yanıt, PY:Parsiyel yanıt, SH: Stabil Hastalık, PH: Progresif Hastalık,KT:kemoterapi</i>					

4. 5.Yan Etki Dağılımı

Kemoterapiye bevasizumab ilave edilmesi ile hastalarda görülen yan etkilerde artış tespit edildi. Bevasizumab uygulanan hastaların %10'unda (n=6) gastrointestinal veya genitöüriner fistül, %20'sinde (n=12) hipertansiyon, %3,3'ünde (n=2) proteinüri tespit edildi (Tablo 7).

	KT n (%)	KT+Beva n(%)
Bulantı (grade≥2)	2 (11,8)	14 (23,3)
Fistül grade≥3	0 (0)	6 (10,0)
Gastrointestinal fistül	0 (0)	4 (6,7)
Genitöüriner fistül	0 (0)	2 (3,3)
HT grade≥2	2 (11,8)	12 (20,0)
Proteinüri grade≥2	0 (0)	2 (3,3)
Nötropeni grade ≥ 3	4 (23,5)	9 (15,0)
Tromboemboli grade ≥ 3	0 (0)	2 (3,3)
GIS kanama grade≥ 3	0 (0)	3 (5,0)
Nöropati grade ≥ 2	1(5,8)	5(8,3)
<i>Kısaltmalar. KT: Kemoterapi, GIS: Gastrointestinal sistem, HT: Hipertansiyon</i>		

5.TARTIŞMA

Kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme yol açan dördüncü kanser SK' dir (1). Histopatolojik olarak en sık %70 oranında SHK görülmektedir (48).

Çalışmamızda da en sık görülen histopatolojik alt tip %68 oranında SHK idi.

Rekürren SK lokal nüks veya metastatik hastalık olarak ortaya çıkabilir. Genellikle tedavinin tamamlanmasının ilk iki yılında, SK'li kadınların % 15-61'inde metastatik hastalık gelişmektedir (45,54). En sık metastaz bölgesi %62-75 ile pelvik ve paraaortik LN' ları iken ikinci sırada %33-38 akciğer metastazıdır(55). Bizim çalışmamızda da birinci sırada en sık metastaz bölgesi LNM iken ikinci sırada akciğer metastazı idi.

Metastatik hastalığı olan lokal tedavi yaklaşımı için uygun olmayan hastalar KT uygulaması yönüyle değerlendirilir. Metastatik SK' de sisplatin tedavide önerilen en etkili ajandır (59). Sisplatin içeren kombine kemoterapi rejimleri ise bir çok klinik çalışmada araştırılmıştır(6,39,51,60). Bu kombine kemoterapi rejimleri içerisinde sisplatin paklitaksel veya karboplatin paklitaksel, topotekan paklitaksele göre daha az toksiktir (58). Sisplatin ve paklitaksel tek ajan sisplatin ile karşılaştırıldığında GYO' da ve PSK' de artış tespit edilmiştir (39). Kemoterapi kombinasyonlarının tek ajana göre daha etkin olması platin ve taksan kombinasyonunun diğerlerine göre daha az toksik olması nedeniyle kliniğimizde KT rejimi olarak platin ve taksan kombinasyonu tercih edilmektedir.

Metastatik, rekürren veya persistan SK'li hastalarda birinci basamak KT rejimlerine bevasizumab ilave edilmesinin etkinliğinin araştırıldığı GOG 240 çalışmasında, sisplatin ve paklitaksele bevasizumab ilave edilen hastalarda ortalama PSK 8,2 ay iken, ilave edilmeyen hastalarda ortalama PSK 5,9 ay olarak saptanmıştır. Sisplatin ve paklitaksele bevasizumab ilave edilen hastalarda ortalama GSK 17,5 iken, ilave edilmeyen hastalarda ortalama GSK 14,3 ay saptanmıştır (51).

Çalışmamızda ise bevasizumab uygulanan hastalarda PSK 15 ay iken, GSK ise 48 ay, bevasizumab uygulanmayan hastalarda PSK 14 ay iken GSK 30 ay idi.

Çalışmamızda bevasizumab ilavesi ile sağkalım sürelerinde her ne kadar klinik olarak anlamlı iyileşme tespit edilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. Bunun sebebinin uygulanan bevasizumab dozunun daha düşük dozda

uygulanmasından (15 mg/kg yerine 7.5 mg/kg) ve hastaların sadece %18,6'sına idame bevasizumab uygulanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

SK'de taksan bazlı kombine KT'de tercih edilen platinin sağkalım ve tedavi yanıt oranları üzerine etkisi incelendiğinde sisplatin uygulanan hastalarda daha iyi sağkalım bildirilmiştir. Sisplatin uygulanan hastalarda ortalama GSK 14 ay, karboplatin uygulanan hastalarda ise ortalama GSK 11 ay olarak saptanmış (56). Bizim çalışmamızda da sisplatin uygulananlarda ortalama GSK 38 ay, karboplatin uygulananlarda ortalama GSK 30 ay idi. Her ne kadar GSK açısından klinik olarak fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0.23).

Hastaların KT'ye yanıt oranlarını etkileyen faktörler incelenmiş. ECOG 1-2 olanlar , pelvik hastalığı olanlar, KRT parçası olarak daha öncesinde sisplatin uygulananlar veya tanıdan sonraki 1 yıl içerisinde nüks gözlenenler sisplatin bazlı kombine KT'ye daha az yanıt verdiği gözlenmiş (61). Wright ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı çalışmada kemoterapi ile birlikte bevasizumab uygulanan hastalarda GYO %66,7 tespit edildi (57). GOG 240 çalışmasında ise tedaviye bevasizumab eklenen hastalarda HKO %88 olarak saptanmış (51). Çalışmamızda ise bevasizumab uygulanan grupta HKO %66,7 , GYO %35 idi. GOG 240 de bevasizumab uygulanan hastaların %54'ü daha öncesinde KRT almıştı ve %54'ünde pelvik hastalık mevcuttu. Çalışmamızda ise bevasizumab uygulanan hastaların %88,1'i daha öncesinde KRT almıştı ve %61,7'sinde pelvik hastalık mevcuttu. Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda daha düşük yanıt oranlarının görülmesinin sebeplerinin uygulanan bevasizumab dozunun daha düşük olmasının, pelvik hastalığa sahip ve daha önce KRT alan hasta oranımızın daha yüksek olması olabileceği düşünüldü.

Çalışmalarda KT'ye bevasizumab ilave edilmesiyle hipertansiyon, fistül gelişimi, proteinüri, tromboemboli gelişimi gibi yan etkilerde artış saptanmıştır (6,7). GOG 240 çalışmasında da bevasizumab ilavesi ile hastaların %25'inde hipertansiyon, %6'sında fistül gelişimi, %2'sinde proteinüri ve %8'inde tromboemboli görülmüştür(51). Bizim hasta grubumuzda da bevasizumab ilavesi ile benzer toksisitelere artış görülmüştür. Bevasizumab uygulanan hastaların %20'sinde hipertansiyon, %10'unda fistül gelişimi, %3.3'ünde proteinüri ve %3.3'ünde tromboemboli gelişmiştir.

Çalışmamızı sınırlayan bazı faktörler mevcuttur. Bunlar: Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması, hasta sayısının sınırlı olması, uygulanan bevasizumab dozunun standart dozdan daha düşük olması, idame bevasizumab uygulanmamasıdır. Bununla birlikte metastatik, rekürren veya persistan SK'li hastalarda birinci basamak tedaviye standart dozdan daha düşük dozda bevasizumab ilavesinin etkinliğinin araştırılması yönüyle literatüre katkı sağlaması açısından önemlidir.

6. SONUÇ

Bevasizumabın metastatik, rekürren veya persistan SK'li hastalarda kemoterapi ile birlikte uygulanması SK tedavisi için önemli gelişmelerden biri olmuştur. SK'li hastalar için her ne kadar yan etkilerde artışa yol açsa da tolere edilebilir ve etkili bir tedavidir.

Metastatik, rekürren veya persistan SK'de tedaviye 7,5 mg/kg dozunda bevasizumab ilavesi ile her ne kadar klinik olarak sağkalım avantajı görülmesiyle birlikte bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bevasizumabın 7,5 mg/kg dozda uygulanmasının etkinlik bulgularını doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209.
2. Wang Q, Zhang C, Walayat S, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158:330.
3. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States:a 35-year population-based analysis. *J Womens Health*. 2012;21(10):1031–1037.Cancer IC of ES of C.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*.2010;60(5):277–300.
5. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
6. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27: 1069-74.
7. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of ofbevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.
8. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7.
9. Öztürker C, Sönmez G. Endometrium ve Serviks Kanserlerinde Görüntüleme. *Trd Sem* 2015;3:1-11.
10. Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States. *Cancer* 2017; 123:1044.
11. Ortiz AP, Ortiz-Ortiz KJ, Colón-López V, et al. Incidence of Cervical Cancer in Puerto Rico, 2001-2017. *JAMA Oncol* 2021; 7:456.
12. Health WHOR, Organization WH, Diseases WHOC, Promotion H. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. World Health Organization; 2006
13. American CancerSociety (ACS). (2017, January).Cervical cancer [http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide]. Erişim Tarihi 17 Ekim 2017
14. Cronje HS. (2004). Screening for cervical cancer in a developing countries. *Int J Gynecol and Obstet.*, 84:101-8
15. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120:885.
16. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, vd. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12–19. 21.
17. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890.

18. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21:1031.
19. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 63:304.
20. RJ Kurman. (2011). Carcinoma and other tumors of the cervix. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 254-304. Sixth ed. New York: Springer
21. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:34.
22. Behtash N, Mousavi A, Tehranian A, et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2003; 91:452.
23. Dursun P, Gultekin M, Bozdogan G, et al. Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 98:484.
24. S H Kim, B I Choi, H P Lee, S B Kang, Y M Choi, M C Han, and C W Kim, Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990 175:1, 45-51.
25. Pandharipande PV, Choy G, del Carmen MG, Gazelle GS, Russell AH, Lee SI. MRI and PET/CT for triaging stage IB clinically operable cervical cancer to appropriate therapy: decision analysis to assess patient outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. Mar 2009;192(3):802-14.
26. Gai J, Wang X, Meng Y, Xu Z, Kou M, Liu Y. Clinicopathological factors influencing the prognosis of cervical cancer. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. Şubat 2019;24(1):291-5.
27. Hacker NF. Cervical Cancer. In Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical gynecologic oncology*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:365.
28. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu Y-S, vd. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):287–291.
29. Horn L-C, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):310–315.
30. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, vd. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(12):1144-51.
31. McCann GA, Taeye SK, Boutsicaris CE, Phillips GS, Eisenhauer EL, Fowler JM, vd. The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):44–48.
32. 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):1606–1613.

33. Leblanc E, Katdare N, Narducci F, Bresson L, Gouy S, Morice P, et al. Should systematic infrarenal para-aortic dissection be the rule in the pretherapeutic staging of primary or recurrent locally advanced cervix cancer patients with a negative preoperative para-aortic PET imaging? *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):169–175.
34. Huang B, Fang F. Progress in the study of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer. *Curr Med Sci*. 2018;38(4):567–574.
35. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:22–36.
36. 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):352-357.
37. Yan M, Zhang YN, He JH, et al. Influence of lymph vascular space invasion on prognosis of patients with early-stage cervical squamous cell carcinoma. *Chin J Cancer* 2010;29:425–30.
38. Ramirez PT, Pareja R, Rendon GJ, et al. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol* 2014;132:254–9.
39. Moore DH. Chemotherapy for advanced, recurrent, and metastatic cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:53-57
40. Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989;33:265–272.
41. 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;65:169–176.
42. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535–540.
43. Eifel PJ, Jhingran A, Levenback CF, et al. Predictive value of a proposed subclassification of stages I and II cervical cancer based on clinical tumor diameter. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:2–7.
44. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872–880.
45. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 to 2003. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2006.
46. Friedlander M, Grogan M, U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7:342.
47. Maneo A, Landoni F, Cormio G, et al. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9:295.
48. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.

49. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer (Review). *Oncol Lett* 2010; 1:3.
50. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350: 2335, 2004.
51. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:734.
52. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015; 16:301.
53. Sun J CX, Gao P. Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be Used to Determine Gastric Cancer Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease Markers*. 2016;2016:1-10.
54. Surveillance, Epidemiology, and End Results. SEER registry data, 2000 to 2004. <http://seer.cancer.gov/> (Accessed on April 25, 2011).
55. Fulcher AS, O'Sullivan SG, Segreti EM, Kavanagh BD. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations. *Radiographics* 1999; 19 Spec No:S103.
56. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105:199–303.
57. Wright JD, Viviano D, Powell MA, Gibb RK, Mutch DG, Grigsby PW, et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103:489–93.
58. Domenica Lorusso, Fausto Petrelli, Andrea Coinu et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer
59. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al. Cis-platinum treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981;48:899-903.
60. Harry J Long 3rd, Brian N Bundy, Edward C Grendys Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study *J Clin Oncol* 2005 Jul 20;23(21):4626-33.
61. Moore DH, Tian C, Monk BJ, et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2010; 116:44.

