

Endometriyum Kanserinde Radyoterapi

Dr. Merdan Fayda

11 Mayıs 2018

Küratif RT
Medikal inop.

Cerrahi

Radyoterapi
Postop
-Eksternal
-Braki
-Ekst+Braki

Kemoterapi



Evre 1-2 Endometriyum kanserinde

- Her hastanın RT ye ihtiyacı var mı
- Evreleme yapılmamış hasta (tesadüfi kanser)
- Nasıl (Eksternal mi braki mi ikisi de mi)

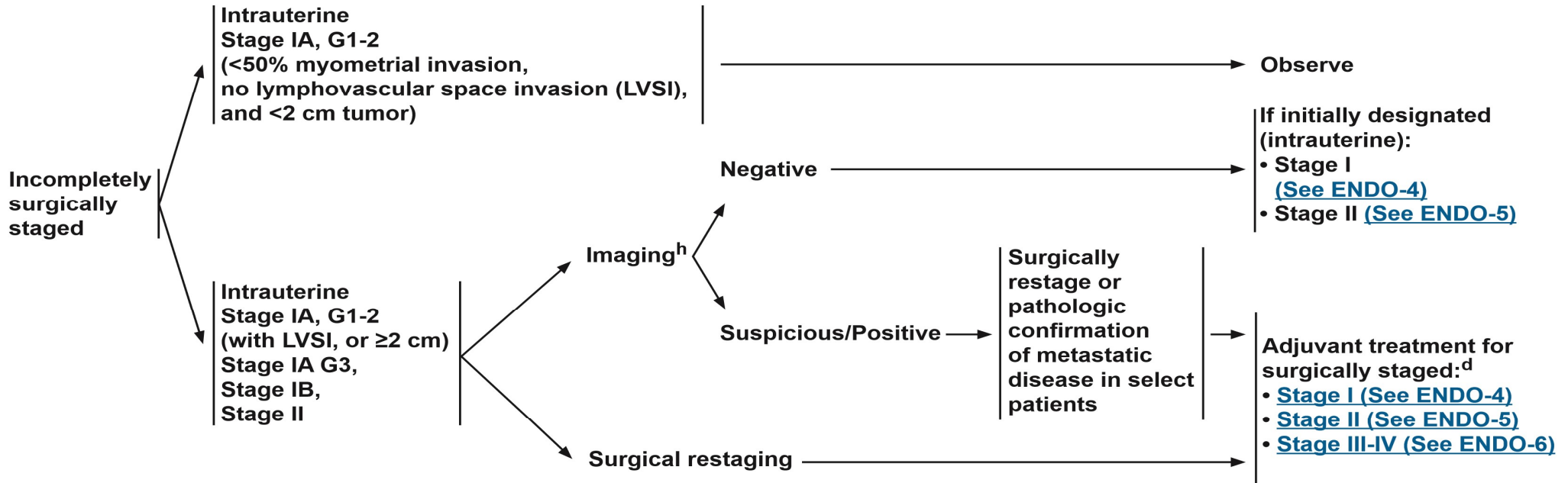
Evre 3-4

Kemoterapi ile nasıl kombine edelim RT'yi

Tam cerrahi evreleme herkese gerekli mi

CLINICAL INTRAUTERINE FINDINGS

ADJUVANT TREATMENTⁿ



Evre I postop RT

All staging in guideline is based on updated 2010 FIGO staging. (See ST-1)

CLINICAL FINDINGS

ADVERSE RISK FACTORS^l

HISTOLOGIC GRADE/ADJUVANT TREATMENT^{f,g,n,o}

G1

G2

G3

CLINICAL FINDINGS	ADVERSE RISK FACTORS ^l	HISTOLOGIC GRADE/ADJUVANT TREATMENT ^{f,g,n,o}			
		G1	G2	G3	
Surgically staged: Stage I ^d	Stage IA (<50% myometrial invasion)	Adverse risk factors not present	Observe	Observe or Vaginal brachytherapy	Observe or Vaginal brachytherapy
		Adverse risk factors present	Observe or Vaginal brachytherapy	Observe or Vaginal brachytherapy and/or EBRT (category 2B for EBRT)	Vaginal brachytherapy and/or EBRT ± systemic therapy (category 2B)
	Stage IB (≥50% myometrial invasion)	Adverse risk factors not present	Observe or Vaginal brachytherapy	Observe or Vaginal brachytherapy	Vaginal brachytherapy and/or EBRT ± systemic therapy (category 2B)
		Adverse risk factors present ^m	Observe or Vaginal brachytherapy and/or EBRT	Observe or Vaginal brachytherapy and/or EBRT	EBRT and/or vaginal brachytherapy ± systemic therapy ^p

Evre I-II postop RT

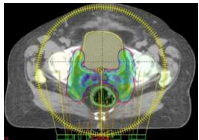
- IB – IC – occult 2 (FIGO 1988), n= 392
- TAH + BSO + pelvik/Paraortik lenfadenektomi + pelvik yıkantı

Gözlem

~

Ext RT

50.4 Gy/ 28fr



GSK	2y LBY	Orta-Yüksek risk alt grup = Grad 2/3 + LVI + MI 1/3 dış inv 50-70 yaş = yukardakilerin ikisi > 70 yaş = yukarıdakilerden biri	Düşük-orta riskli grupta
		LBY	LBY
% 92	% 12	% 26	% 6
% 86 anlamsız	% 7 p=0.007	% 6 P= anlamlı	% 2

GOG-99, Keys, GO, 2004



Evre I-II postop RT

- IB grad 2-3 ve – IC grad 1-2 (FIGO 1988), n= 714
- % 90 grad 1-2 ve %40'ı IB
- TAH + BSO + sadece şüpheli lenf nodlarının örneklenmesi

Gözlem

~

Ext RT

46 Gy

15y takip

Alt grup analizi

Yaş \geq 60

Grad 3

% 50 MI

En az ikisi varsa

LBY

LBY

% 15,5

% 25

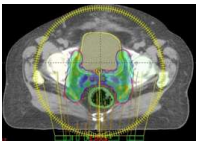
% 6

% 6

P < 0.0001

P < 0.0001

Gözlem kolu nükslerin RT ile başarılı salvajı ve postopRT ile artmış toksisite sebebi ile sadece en az 2 sinin olması durumunda RT



Evre I-II postop RT

- IA/IB grad 3 ve – IC herhangi grad,
- Evre I-II seröz papiller histoloji,
- pelvik lenf nod + ancak serviks stroma - IIIC (FIGO 1988), n= 905

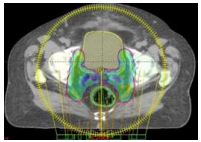
Gözlem
[%50 IKBT]

~

Ext RT
40-46 Gy

5y GSK	5y LBY	Akut toksikite	Geç toksisite
% 84	% 6.1	% 27	% 45
% 84	% 3.2	% 57	% 61

Hedef sağ kalım
arttırmaksa pelvik RT
faydasız.
LBY avantajı toksik



Evre I-II postop RT

- IA/IB grad 1-2 (FIGO 1988), n= 645
- TAH+BSO+büyümüş lenf nodu eksizyonu+batın yıkantı örneklemesi

Gözlem

~
ICBT

Proks 2/3 vajina
18Gy/3fr (satihtan
5mm uzağa)

Vajinal yineleme	Pelvik yineleme	Grad 1 vajinal toksisite	GSK	Gi GÜ tox
% 3.1	% 0.9	% 1.5	farksız	farksız
% 1.2	% 0.3	% 8.8		

İsveç, Sorbe, IJGC, 2009

Evre I-II postop RT

- >60 yaş, IC grad 1-2 **ya da** herhangi bir yaş IB grad 3 **ya da** herhangi yaş II A grad 1-2 **ya da** IIA grad 3 ancak MI < %50 (FIGO 1988) n=427
- TAH + BSO + şüpheli pelvik + PA lenf nodu eksizyonu + batın yıkantısı.

Pelvik RT
46 Gy

~

ICBT

Proks 1/2 vajina
21Gy/3fr (satihtan
5mm uzağa)

Vajinal yineleme	Pelvik yineleme	izole pelvik yineleme	Hasta tarafından raporlanan Hayat kalitesi	GSK	HSK	Grad 1-2 akut Gİ toks
% 1.9	% 0.6	% 1.2		farklı	farklı	% 53
% 0.9	% 3.5 P=0.03	% 0.6	Braki lehine			% 12 p < 0.001

Orta yüksek riskli endometriyumca da brakiterapi daha az toksiktir

Evre I-II postop RT

- Grad 3 **ya da** > %50 MI inv **ya da** DNA anöploidisi (FIGO 1988) en az birini içeren n=527
- TAH + BSO + lenfadenektomi



ICBT

~



Pelvik RT

+



ICBT

Vajinal yineleme	Pelvik yineleme	GSK	Toksisite
% 2.7	% 5.3	farksız	
% 1.9 Anlamsız	% 0.4 P=Anlamlı		Pelvik RT aleyhine

İsveç, Sorbe, IJROBP, 2012

Evre I-II postop RT

- IB – IC – occult 2 (FIGO 1988), n= 392
- TAH + BSO + pelvik/Paraortik lenfadenektomi + pelvik yıkantı

Gözlem

~

Ext RT

50.4 Gy/ 28fr

Yan etki Gr 1-4	Yan etki Ön-arka 4 alan	Hayat kalitesi (üriner inkontinans, diyare, fekal sızıntı)	Lenfödem
% 26			% 2.5
% 4 Anlamlı	% 30 – % 21 P=0.06	Anlamlı kötü p < 0.01	% 5

Evre I hastalıkta RT seçimi

- Erken evrede gözlem – Pelvik RT
 - RT ile SK avantajı yok
 - RT toksik
 - Unutmayalım ki PORTEC -1
 - 8 y kanser dışı ölüm RT'de % 19,7 Kontrol kolunda %15,6 (**diyabet, HT, morbid obezite vs.**)
 - GOG-99 her iki kolda da ölümlerin nerede ise kanser dışı
- PORTEC ve GOG-99
 - Sağkalım için yeterli hasta yok
- MRC-NCIC (pelvik RT – gözlem)
 - Uzak met riskleri farksız

Evre I hastalıkta RT seçimi

- LVI – pelvik lenf nod tutulumunun belirteci mi
 - 366 kişilik bir çalışma
 - LVI varlığı durumunda Lenf nod pozitifliği artar (%38 – %4)
 - MSKCC den Evre IB- IIB (FIGO 1988)
 - LVI özellikle Derin MI ve yüksek gradlı hastalarda lenfatik metastaza yol açar
 - Özellikle lenfadenektomi sonrası pelvik nüks %3 lerde
 - Brakiterapi çoğu hasta için doğru seçim

Evre 1

MI olmadan Grad 1-2

- 103 hastalık bir çalışmada
- Vajinal yineleme yok
- Ek tedavi önerilmez

Evre 1 MI olmadan grad 3

- GOG-33 çalışmasında bu kategoriye uyan 8 hasta
 - Postop RT verilirse nüks olmamış 0/3
 - RT verilmemiş ise 1/5 vajinal yineleme
- Sadece cerrahi ile tedavi edilen başka bir çalışmada
 - 2/8 vajinal nüks
- Bu grup hastada lenf nod met çok yüksek olmadığından
 - Sadece braki **ya da** gözlem önerilebilir.

Evre I

Yüzeyel invazyon < %50 grad 1-2

- Lokal nüks sadece cerrahi ile
 - %3-5
- PORTEC-1 < %50 MI grad 2
 - Sadece cerrahi ile %5
- Pelvik yineleme lenfadenektomi yapılmısa da pelvik nüks
 - % 0 – 1.8
- Evre I sadece cerrahi
 - LVI + ise vjinal yineleme %3 ten %7 ye çıkar
- MSKCC 60 yaş üzeri LVI varsa rutin Brakiterapi
- NCCN kötü prognostik faktörlerin varlığı:
 - Yaş, LVI, tümör boyutu, alt uterin segment tutulumuna göre gözlem ya da brakiterapi öneriyor.

Evre 1

< %50 invazyon grad 3

- PORTEC-1
 - 5 yıl vajinal yineleme
 - Sadece RT ile %14 pelvik RT ile 0
 - Pelvik nüks hiç yok
 - MSKCC brakiterapi öneriyor
- NCCN kötü prognostik faktörlerin varlığı:
 - Yaş, LVI, tümör boyutu, alt uterin segment tutlulumuna göre gözlem ya da brakiterapi ya da pelvik RT öneriyor.

Evre 1

> %50 inv, grad 1-2

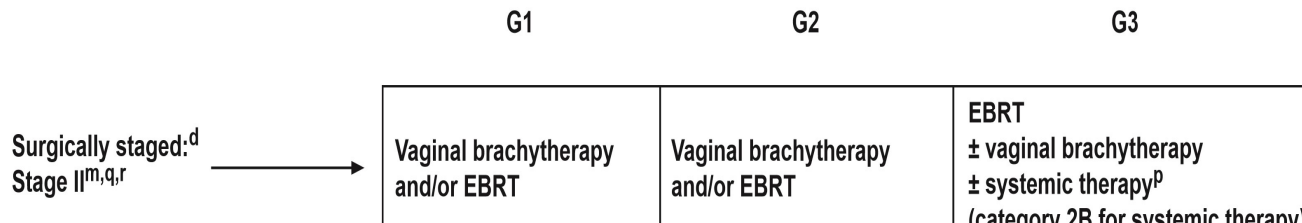
- PORTEC-1
 - Pelvik RT ile grad 1 de %10 dan %1 e grad 2 de %13 den %3
- MSKCC
 - Sadece braki öneriyor.
- NCCN kötü prognostik faktörlerin varlığı:
 - Yaş, LVI, tümör boyutu, alt uterin segment tutlulumuna göre gözlem **ya da** brakiterapi **ya da** pelvik RT öneriyor.

Evre 1 > %50 inv, grad 3

- Pozitif lenf nod iht %28
- Pelvik RT ile
 - 5 yılda %5 vajinal yineleme
 - %8 pelvik yineleme
 - %31 uzak
- MSKCC: GOG-99 orta yüksek risklilere pelvik RT öneriyö
 - Orta-yüksek riske girmeyen ve en az 10 gangliyon çıkmışsa sadece braki
- NCCN pelvik RT **ve/ya da** ICBT

Evre II

- Serviksin gros ya da okkult tutulumu farklı yaklaşımı hak eder
- Gros tutulum parametrium ve lenfatik riskini arttırır.
 - Radikal histerektomi + pelvik diseksiyon
 - Preop Eksternal RT + Braki + basit histrektomi
- Okkult serviks ca
 - Basit histerektomi +/- lenfadenektomi ve adjuvan pevik RT + Braki
 - 120 hasta 5y HSK %68 ve pelvik yineleme %5.8
- MSKKC endoservikal mukoza tutulumu kötü prognostik faktörler yoksa / lenfadenektomi yapılmışsa sadece braki
 - Servikal stroma tut. <%50 grad 1-2 lenfadenektomi yapılmışsa Braki
 - Servikal stroma tut. >%50 ya da grad 3 lenfadenektomiden bağımsız Pelvik RT
- NCCN radikal histerektomi ekstrauterin yayılım yoksa gözlem / braki



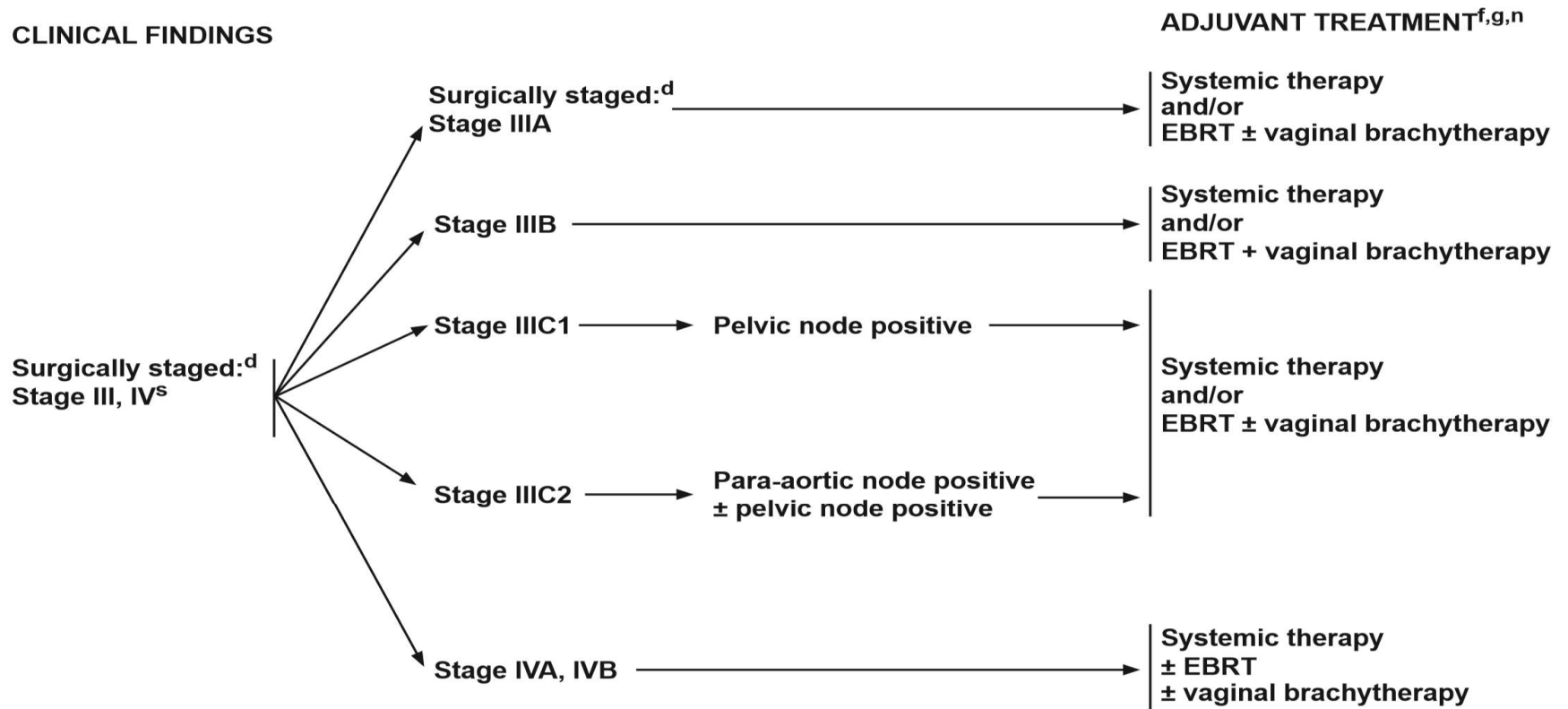
Evre III

- İzole adneks tutulumunda pelvik RT sonuçları görece iyi.
- Postop pelvik RT
 - 5 yıl HSK %70 -%76,5
 - LBY %2,2 Uzak met oranı %26
- İzole seroza tutulumu pelvik RT ile
 - HSK %59.6
 - LBY %14.3
 - Uzak met %33
- Evre IIIC de postop pelvik RT %60-%72 uzun SK olabilir.
- Pelvik ve paraortik + lerde
 - Pelvik + PA RT ile %30-40 sağkalım

Evre III

- Mayo Klinik nod pozitif 122 hasta.
 - Uygunsuz evreleme ve/ ya da pelvik rt yoksa %57 pelvik nüks
 - >10 pelvik nod ve ≥ 5 paraortik nod çıkarılması ve postop pelvik RT ile %10 pelvik nüks
 - UYGUN evreleme yapılsa bilr postop pelvik RT önerilir.
- GOG 122
 - Evre 3 ve 4 hastalıkta 388 hasta tüm batın RT ile doxo ve sisplatin kollarına randomize 5y PSK ve GSK RT ile %38 ve %42 kemoterapi kolunda %50 ve %55
- İtalyan evre IC-II G3 >%50 evre3 ve pelvik RT ile sisplatin, adriya, siklofosamid ile sağkalım farkı yok

Evre III



Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial


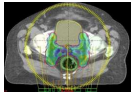
*Stephanie M de Boer, Melanie E Powell, Linda Mileshkin, Dionyssios Katsaros, Paul Bessette, Christine Haie-Meder, Petronella B Ottevanger, Jonathan A Ledermann, Pearly Khaw, Alessandro Colombo, Anthony Fyles, Marie-Helene Baron, Ina M Jürgenliemk-Schulz, Henry C Kitchener, Hans W Nijman, Godfrey Wilson, Susan Brooks, Silvestro Carinelli, Diane Provencher, Chantal Hanzen, Ludy C H W Lutgens, Vincent T H B M Smit, Naveena Singh, Viet Do, Romerai D'Amico, Remi A Nout, Amanda Feeney, Karen W Verhoeven-Adema, Hein Putter, Carien L Creutzberg, on behalf of the PORTEC study group**

PORTEC-3

- Evre 1, endometrioid grad 3 ve derin MI ya da LVI (ya da 2si birden)
- Endometriod evre 2-3 ya da evre 1-3 seröz/clear histoloji



Pelvik RT
48.6Gy/24fr



Pelvik RT + sisplatin
50 mg/m² 2 kür eşz
ve pak+carbo 4 kür

FIGO 2009 stage

Stage IA	39 (12%)	38 (12%)
Stage IB	59 (18%)	59 (18%)
Stage II	80 (24%)	90 (27%)
Stage III	152 (46%)	143 (43%)

Histological grade and type

EEC grade 1	68 (21%)	56 (17%)
EEC grade 2	59 (18%)	73 (22%)
EEC grade 3	90 (27%)	95 (29%)
Serous	53 (16%)	52 (16%)
Clear cell	29 (9%)	33 (10%)
Mixed	17 (5%)	13 (4%)
Other	14 (4%)	8 (2%)

Myometrial invasion

deBoer, Lancet Oncology, 2018

PORTEC 3: Prognostic For Survival

	Patients (n)	Events (n)	5-year overall survival (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Total	660	136	79% (74.8-83.9)
Treatment group	0.075
Radiotherapy	330	75	77% (72.1-81.6)
Chemoradiotherapy	330	61	82% (77.5-86.2)	0.73 (0.52-1.03)	..
Age (years)	<0.0001
<60	268	31	89% (85.0-92.9)
60-69	272	66	75% (69.6-80.6)	2.31 (1.48-3.59)	..
≥70	120	39	67% (58.7-76.3)	3.29 (1.99-5.44)	..
Stage	<0.0001
Stage I and II	365	59	83% (79.1-87.3)
Stage III	295	77	74% (69.3-79.7)	2.41 (1.66-3.51)	..
Histology and grade	<0.0001
Endometrioid grade 1 and 2	258	36	86% (81.9-90.9)
Endometrioid grade 3	213	45	79% (73.0-85.7)	1.76 (1.10-2.81)	..
Serous/clear cell	189	55	71% (65.2-77.4)	2.35 (1.48-3.72)	..
LVSI	0.11
No	271	43	85% (80.5-89.4)
Yes	389	93	75% (70.9-79.9)	1.36 (0.93-1.98)	..
Lymphadenectomy	0.33
No	278	61	77% (71.4-82.1)
Yes	382	75	81% (77.1-85.2)	0.82 (0.55-1.22)	..

Adjusted for participating groups. LVSI=lymph-vascular space invasion.

Table 3: Multivariable analysis of prognostic factors for overall survival

PORTEC 3

Sites of first recurrence



LOYOLA
UNIVERSITY
HEALTH SYSTEM

We also treat the human spirit.®

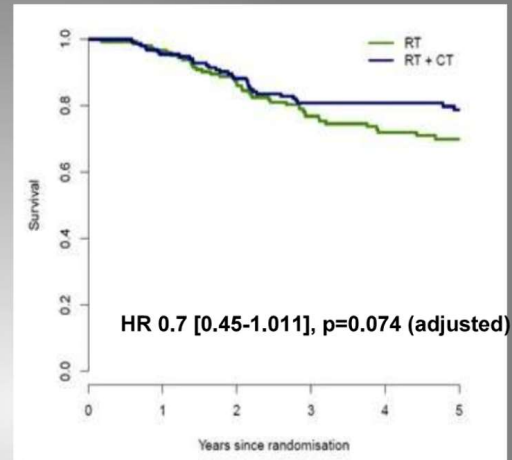
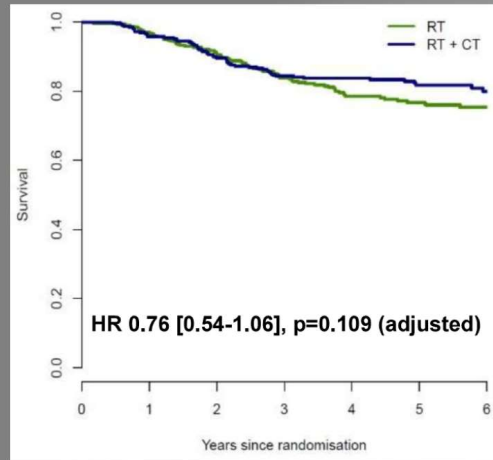
5 years	CRT		RT		HR	<i>P-value</i>
	N	%	N	%		
Vaginal recurrence	1	0.30%	1	0.30%	1	1
Pelvic recurrence	3	0.95%	5	1.5%	0.60	0.478
Distant recurrence	76	22.4%	93	28.3%	0.78	0.108

deBoer, Lancet Oncology, 2018

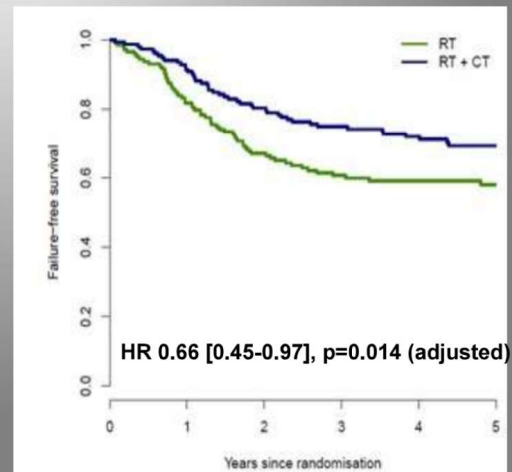
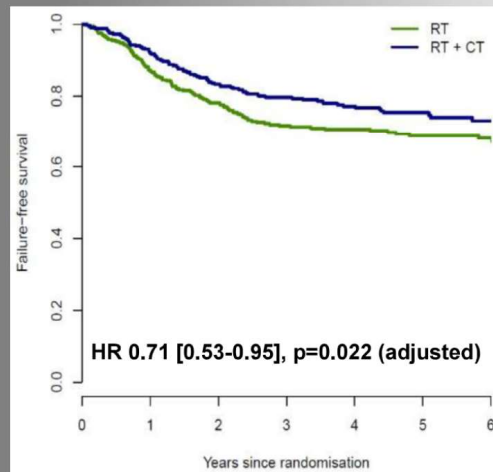
All

Stage III

OS



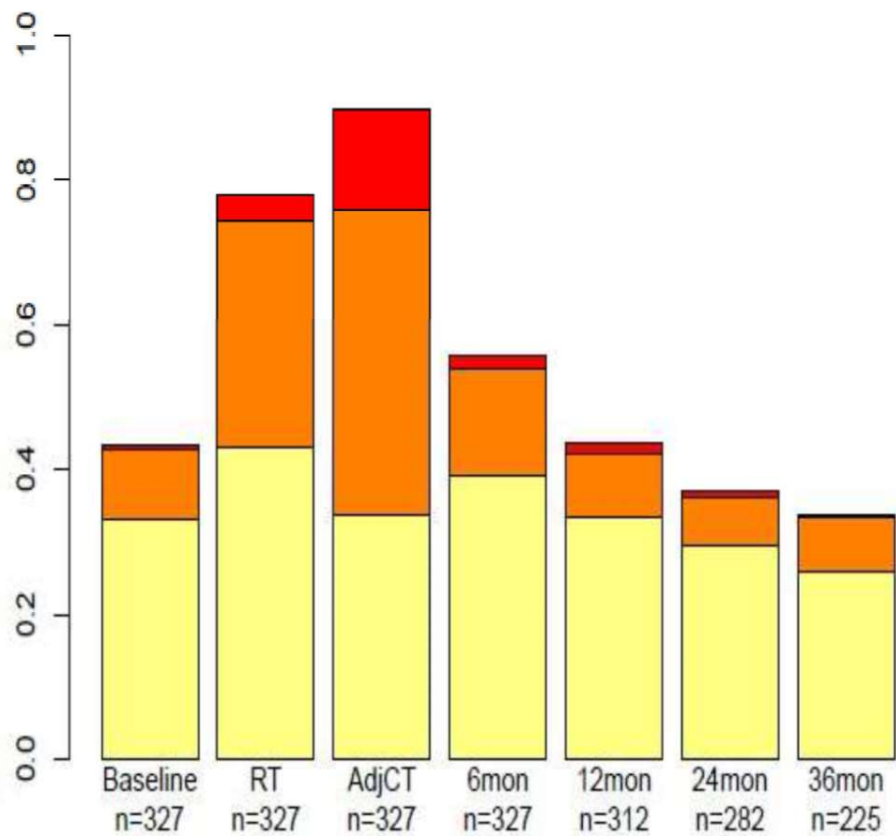
FFS



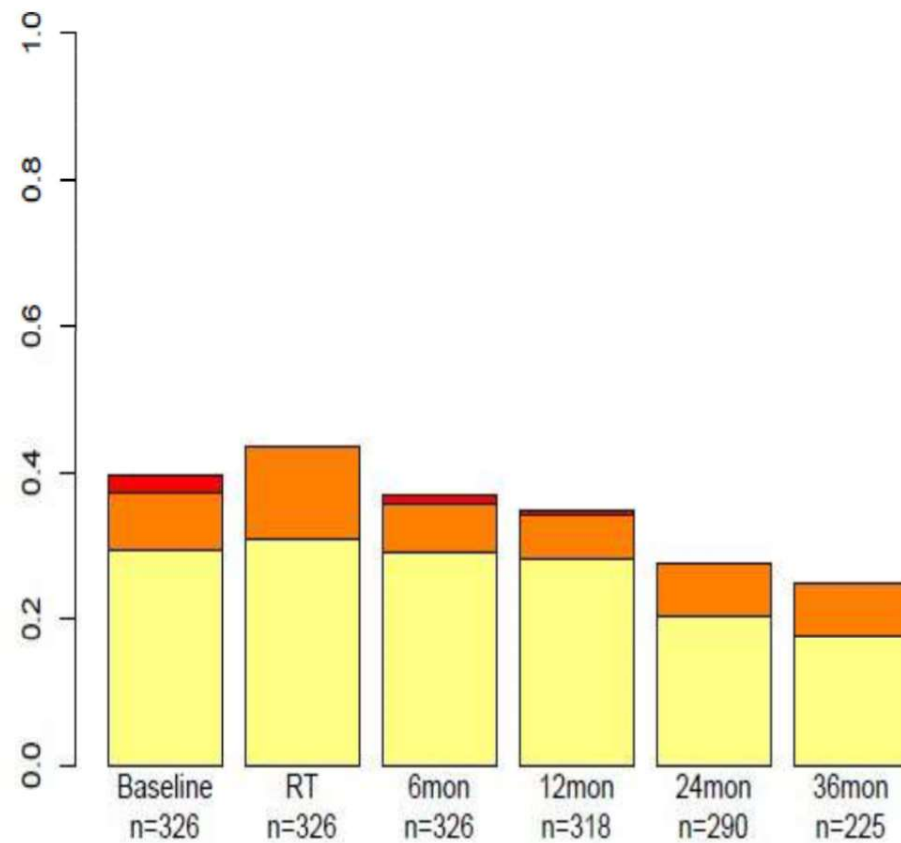
Serous Histology from PORTEC-3

- Serous cancers (>25% serous component)
 - comprised ~16% of population
 - significantly lower overall survival and failure-free survival than the other histological subtypes
 - failure-free survival was
 - 58% (95% CI 42%–70%) with chemoradiotherapy
 - 48% (95% CI 34%–61%) with radiotherapy
 - (HR 0.63, 95% CI 0.36–1.12; p=0.11)

CTR



RT



Grade 2 AE



Grade 3 AE



Grade 4 AE

Conclusions from PORTEC-3

- PORTEC 3 is a trial of Stage I-III high risk endometrial cancer patients that showed
 - ChemoRT followed by chemotherapy had improved failure free survival compared to radiation therapy alone for the entire population and trend for overall survival improvement for Stage III patients
- ChemoRT & RT alone have low rates of pelvic recurrence
- ChemoRT has lower rate of distant metastases
- Addition of chemo increases acute toxicity
- Serous and clear cell histologies have poorer 5 year survival
- ChemoRT is new standard, right?

GOG 258 trial design



LOYOLA
UNIVERSITY
HEALTH SYSTEM

Evre III/IVA (< 2 cm rezidü) uterus ca, evre 1-2 seröz ya da clear cell ve sitoloji+



Pelvic RT 45 Gy +
2x Cisplatin 50mg/m²

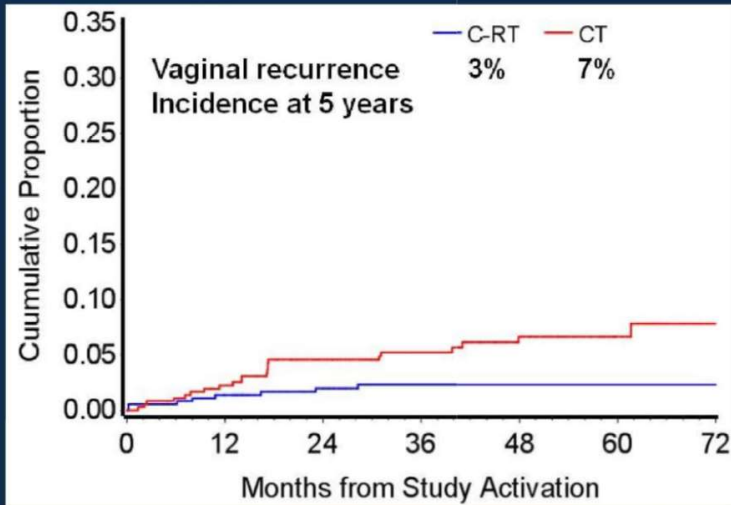


4 x Carboplatin AUC5 Paclitaxel 175mg/m² q
21 days



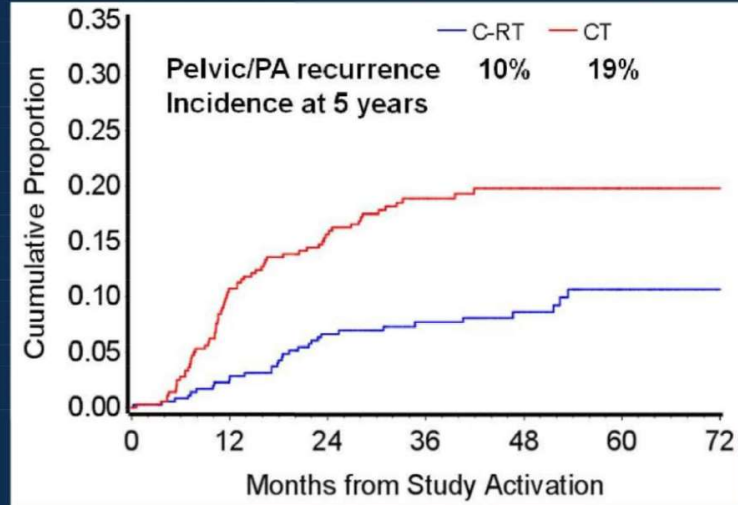
6 x Carboplatin AUC5 Paclitaxel 175mg/m² q 21
days

Vaginal Recurrence



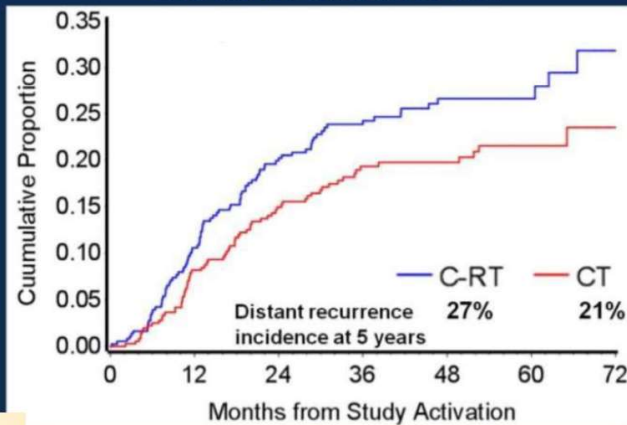
C-RT vs. CT : HR=0.36 (CI: 0.16-0.82)

Pelvic and PA Recurrence



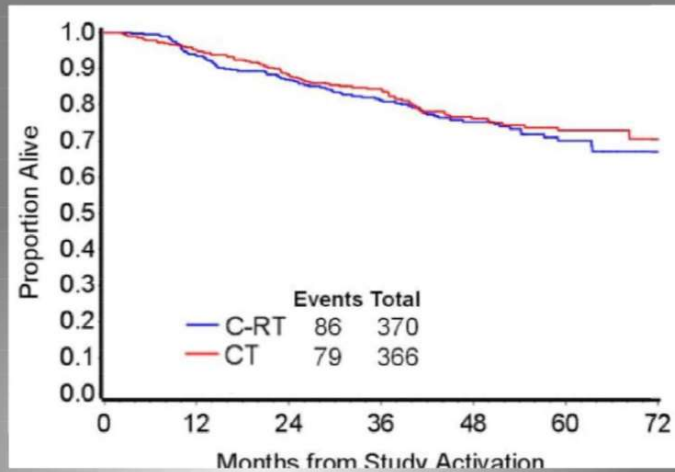
C-RT vs. CT : HR=0.43 (CI: 0.28-0.66)

Distant Recurrence

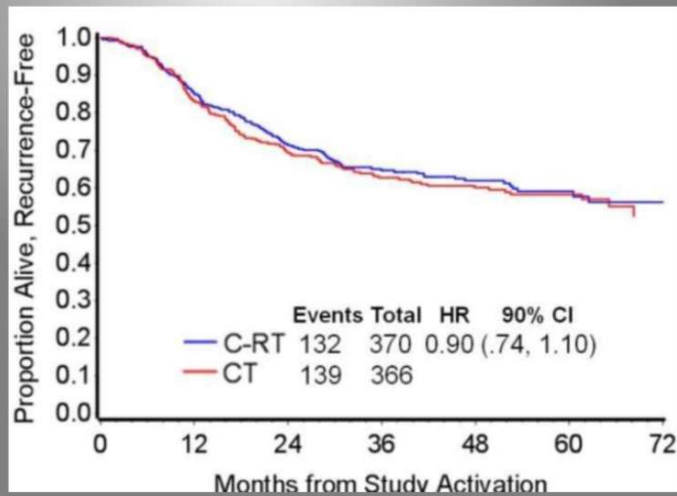


C-RT vs. CT : HR=1.36 (CI: 1.00-1.86)

OS



RFS

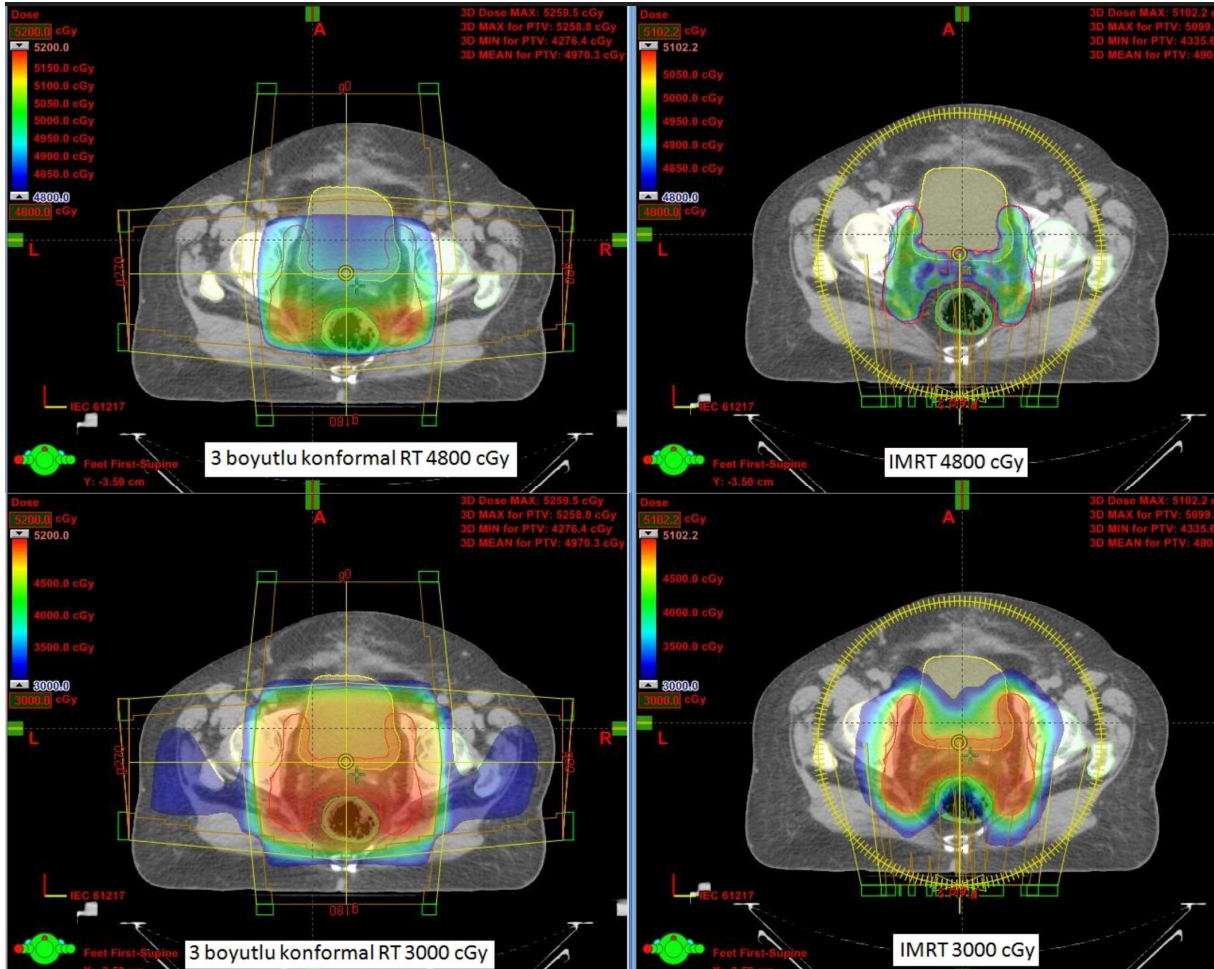


- GOG 258 is a trial of Stage III-IV endometrial cancer patients that showed
 - Chemotherapy alone decreased distant metastasis rate but with increased locoregional failures compared to chemoradiation followed by chemotherapy

Kemoterapi ve radyoterapiyi nasıl kombine ediyorum

- KemoBraki ardından
- Kemo tamamlanınca pelvik RT

Nasıl RT IMRT – 3 B konformal RT



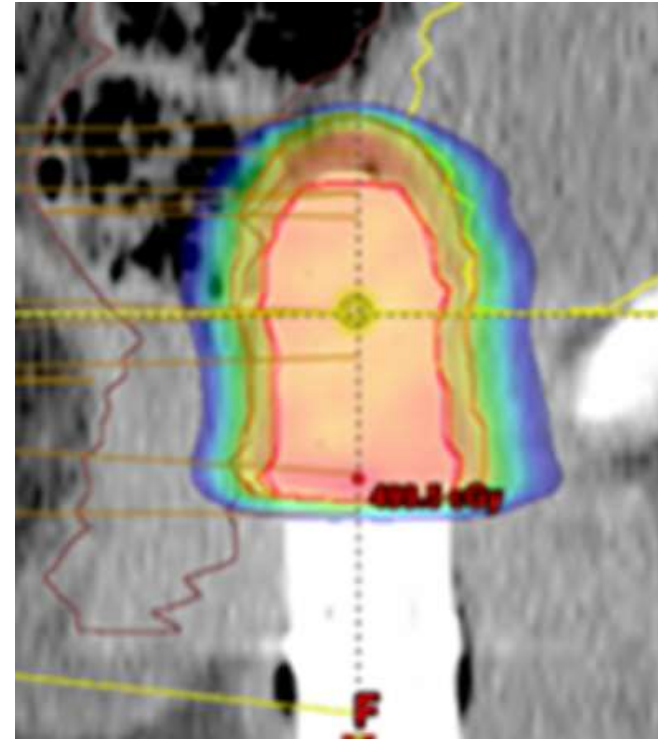
Akut toks Gi Ve GÜ
IMRT ile daha az
 $p=0.04$, HR 0.42

Geç tox IMRT ile daha
az
%16 - %45
 $p=0.04$, HR 0.43

Chen, GO 2015

Nasıl RT

- 3 boyutlu brakiterapi



Kötü histoloji USPC

- Tüm evrelerde lokal ve vajinal kontrole RT nin katkısı var. Özellikle brakiterapi sistemik Kemoterapi ile birleştirilebilir.
- Ana sorun uzak metastaz

Lokal yinelemede RT

- Seçilmiş bazı izole küçük vajinal yinelemeli hastalarda RT küratif olabilir
- 5 yıl lokal kontrol % 42 – % 65
- 5y sağkalım % 32- 53
- PORTEC-1 de pelvik yineleme sonrası 3 yıl SK % 0
- MD Anderson izole vajinal yineleme 91 hasta
 - ERT + braki 5 y LK %75
5 y GSK %43
 - Cerrahi gerektiren komplikasyon (grad 4) % 9

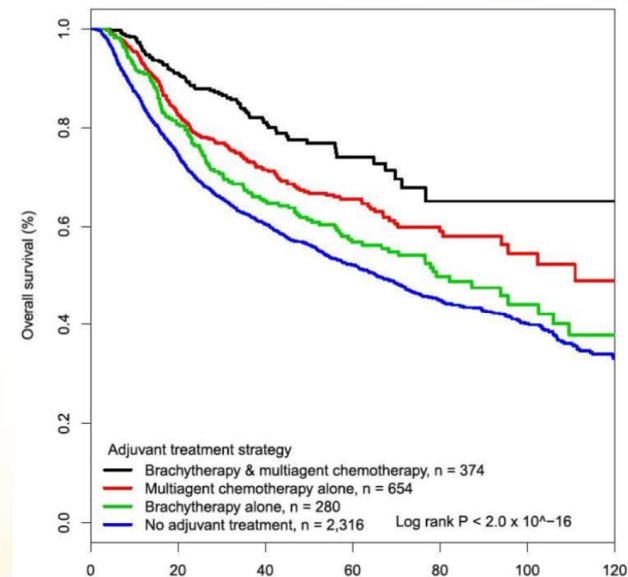
Stage I uterine carcinosarcoma: Matched cohort analyses for lymphadenectomy, chemotherapy, and brachytherapy



Brandon-Luke L. Seagle^{a,*}, Margaux Kanis^{a,1}, Masha Kocherginsky^b, Jonathan B. Strauss^c, Shohreh Shahabi^a

Gynecologic Oncology 145 (2017) 71–77

- National Cancer Database
- 5,614 patients with Stage I CS
 - Improved survival with node dissection
 - ≥ 15 nodes
 - Multiagent chemotherapy with vaginal brachytherapy improved survival



Medikal inop olgularda RT

- Evre 1 grad 1-2 MI yok ve lenf nodu yok ise
Sadece brakiterapi
- Daha olgular
 - ERT + braki
- 250 hastalık bir seri 5 yıl HSK %76,5



Rouanet, IJROBP, 1993