

Radyoterapi Uygulanan Serviks Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Dr. Cenk Ahmet Şen • Prof. Dr. Melek Gamze Aksu



Radyoterapi Uygulanan Serviks Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Dr. Cenk Ahmet Şen

Prof. Dr. Melek Gamze Aksu



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozguryayinlari.com

✉ info@ozguryayinlari.com

Radyoterapi Uygulanan Serviks Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Dr. Cenk Ahmet Şen - ORCID ID: 0000-0003-1043-8105

Prof. Dr. Melek Gamze Aksu - ORCID ID: 0000-0001-9146-2531

Language: Turkish

Publication Date: 2025

Cover paint by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-975-447-854-9

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub725>

OPEN ACCESS



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Şen, C. A., Aksu, M. G., (2025). *Radyoterapi Uygulanan Serviks Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Prognostik Faktörlerin İncelenmesi*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub725>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozguryayinlari.com/>



Bu kitap 2009 tarihinde Akdeniz Üniversitesinde yapılan “Radyoterapi uygulanan serviks kanserli hastalarda tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin incelenmesi” başlıklı doktora tezine dayanmaktadır.

İçindekiler

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
1. Giriş, Metodolojik Çerçeve	1
2. Genel Bilgiler	3
Embriyoloji	6
Mikroskopik Anatomi	7
Risk Faktörleri	10
Prognostik Faktörler	10
Patolojik Sınıflama	13
Evreleme	14
Genel Tedavi Yaklaşımları	16
Radyoterapi Tekniği	18
Pelvik Radyoterapi Yan Etkileri	21
3. Gereç ve Yöntem	31
Hasta Özellikleri	31
Tedavi Özellikleri	35
İzlem	39
İstatistiksel Analiz	39

4. Bulgular	41
Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Tüm Hastalar	41
Adjuvan Radyoterapi Uygulanan Hastalar	51
Definitif Radyoterapi Uygulanan Hastalar	56
Yan Etki Değerlendirmesi	60
Uzak Metastaz Değerlendirmesi	61
5. Tartışma	63
6. Sonuçlar	71
7. Özet	73
8. Kaynaklar	75

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AP	Anterioposterior
cGy	cantyGray
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GIS	Gastrointestinal sistem
Gy	Gray
HDR	High Dose Rate
HPV	Human Papilloma Virüs
KT	Kemoterapi
LDR	Low Dose Rate
OR	Odds Ratio
PA	Posteroanterior
RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCJ	Skuamokolumnar bileşke

1.Giriş, Metodolojik Çerçeve

Serviks karsinomu kadınlarda ikinci sıklıkta görülen malign tümör olup, tarama programlarıyla görülme oranı ve ölüm riskinde belirgin azalma sağlanabilmektedir. Erken evrelerde tanı konulduğunda, radikal cerrahi ya da radikal radyoterapi (RT) ile tedavi yapılabilmekte, yüksek sağkalım oranları ve tümör kontrolü elde edilmektedir (1). Opere edilen yüksek riskli hastalarda da postoperatif olarak adjuvan RT gerekmektedir. Lokal ileri evre serviks karsinomlarında ise başlıca tedavi yöntemi RT' dir.

Lokal ileri evre serviks karsinomu tedavisinde radyoterapinin başlıca amacı, düşük yan etki ve artmış yaşam kalitesi ile birlikte maksimum tümör kontrolünü sağlamaktır. Radyoterapi dozlarının yükseltilmesi ile tedavi başarısı artmaktadır. Yalnız eksternal radyoterapi ile yüksek dozlara çıkılamazken, brakiterapinin eksternal radyoterapiye eklenmesiyle daha az yan etkiyle daha yüksek tümör dozlarına ulaşılabilmesi mümkün olmaktadır.

Radyoterapi ile tedavi edilen lokal ileri evre serviks karsinomunun prognozunu etkileyen pek çok faktör

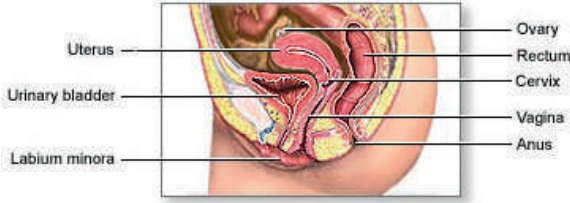
bildirilmektedir. Klinik evre, tümör volümü, histoloji, lenf bezi yayılımı gibi tümöre ait faktörlerin yanında, yaş, hemogloblin değeri, komorbid hastalıklar gibi hastaya ait faktörler de prognozda önem taşımaktadır (2,3).

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda serviks karsinomu tanısıyla definitif veya adjuvan RT uygulanmış olan serviks karsinomlu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tedaviye bağlı yan etkiler ile lokal kontrol ve sağkalımda etkili prognostik faktörler incelendi.

2.Genel Bilgiler

2.1. Anatomi

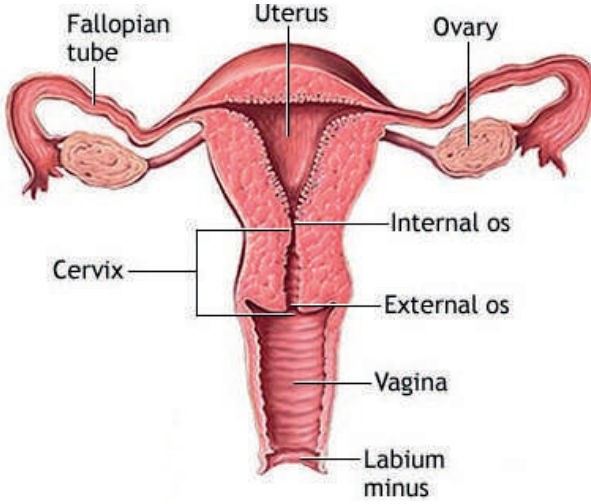
Uterus pelvis boşluğunda, mesane arkasında, rektumun önünde ve vaginanın üzerinde yer alan kas dokusu ağırlıklı bir organdır. Anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir (4,5). Serviks erişkinlerde, uterusun alt bölümünü oluşturan 3–4 cm uzunluğunda, 2–3 cm çapında silindirik şekilli bir organdır (Şekil 2.1). Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Boşluk koronal kesitte üçgen, sagittal kesitte ise bir yarık şeklindedir. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vaginaya açılır.



Şekil 2.1. Serviksin sagittal kesitte anatomik lokalizasyonu ve organ komşulukları (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/1112.htm>)

Erişkinde uterusun alt 1/3 kısmını oluşturan serviks uteri yaklaşık 2–4 cm’ dir. Çapı apekte 2,5 cm, tabanda 3 cm’ dir. Yaşa, doğum sayısına ve hormonal durumuna bağlı olarak büyüklüğü ve şekli değişmekle birlikte genellikle silindirik şeklindedir. Serviksin vajinanın içine doğru çıkıntı yapan kısmına “portio vaginalis”, vajinanın üstünde kalan kısmına ise “portio supravaginalis” denir.

Serviks ile korpus arasında kalan bölüm “istmus”tur ve 0,5 cm uzunluktadır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vajinaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Endoserviksi uçtan uca geçen endoservikal kanal internal os ile uterusu, eksternal os ile vajinaya açılır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Serviks ve diğer genital organların koronal kesitte görünümü (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19263.html>)

Serviksin stroması; içinden serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin geçtiği yoğun fibromusküler bir dokudan oluşur.

Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır. “Ligamentum latum uteri (broad ligament)” uterusu çepeçevre saran peritondan oluşup uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayıp parietal periton ile devam eder. Periton ile diafragma pelvis arasında bağ dokusunun doldurduğu parametrium bulunur. “Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri)” uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun subkutan dokusuna karışır. “Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı)” serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir fibromusküler yoğunluğudur.

“Ligamentum uterosakrale” serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromusküler dokudur. “Ligamentum puboservikale” ise uterusu alttan destekleyen bağıdır.

Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterlerden gelen uterin arterlerle beslenir. Uterin arter vaginal arter ile anastomoz yapan desenden ve ovarial arter ile anastomoz yapan asendan dallarına ayrılır. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Serviksin arterleri uterin arterin servikal ve vajinal dallarından köken alır ve serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda inerler. Venler arterlere paralel seyreder ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar.

Uterus lenfatik ağdan zengindir, drenajı temel olarak paraservikal lenf nodlarına buradan da eksternal iliak, obturator ve hipogastrik lenf nodlarına olur (6). Fundusun lenfatikleri ovarial arter boyunca giderek birinci lumbal vertebra hizasında paraaortik nodüllere dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodüllerine dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyal lenf nodüllerine dökülür (7). Jinekolojik malignitelerin tedavisinde yoğunluk ayarlı ve görüntü rehberli radyoterapi cihazlarının (IMRT/IGRT) kullanımının giderek artmasıyla birlikte pelvik anatomik yapıların ve lenf nodlarının görüntülenmesi tedavi planlamasında önem kazanmıştır (8).

2.2. Embriyoloji

İntrauterin hayatın 6.-7. haftalarında müllerian kanalın birleşmesi ile alt genital kanal meydana gelir ve aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitelle döşelidir. İntrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli

skuamoz metaplazi ile skuamoz epitele dönüşmeye başlar (9). Bu dönemdeki kolumnar epitel ve yassı epitel sınırına orijinal skuamokolumnar bileşke (SCJ) denir. Doğumdan sonra (özellikle menarşdan sonra) uyarılara (travma, hormonal faktörler, PH değişiklikleri, enfeksiyonlar vs.) yanıt olarak skuamoz metaplazi oluşur. Bu yeni oluşmuş sınıra da fizyolojik SCJ denir. İşte orijinal ve fizyolojik SCJ arasındaki bu sürekli değişim bölgesine transformasyon zonu denir ki; serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'ının bu bölgeden oluştuğu bilinmektedir (10–12).

2.3. Mikroskobik Anatomi

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır: SCJ'de birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epitel. Skuamoz epitel ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çoklu hücre (13–18) tabakasından oluşur. Gözle muayenede soluk ve pembe renkli görünür (Şekil 2.3). Koyu boyanan, büyük çekirdekli ve küçük sitoplazmalı, yuvarlak bazal hücrelerden oluşan tek tabakalı bir bazal membran içerir. Bazal membran, epiteli altındaki stromadan ayırır. Bazal hücreler parabazal, intermediate ve süperfisyal tabakaları oluşturmak için bölünür ve farklılaşırlar. Bazal tabakadan süperfisyal tabakaya doğru gittikçe hücreler, sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinin büyüklüğünde küçülme, böylece de protein içeriklerinde azalma gösterirler. Asetikasit, geri dönüşlü olarak hücrel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetikasit uygulanması, süperfisyal hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimine neden olmaz. Intermediate ve süperfisyal tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, Lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi veya siyah renge boyanır. Postmenopozal dönemde, skuamoz epitel hücreleri parabazal tabakadan sonrasına hastanlaşamazlar, böylece skuamoz epitel ince ve atrofik hale gelir.

Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir. Gözle muayenede damarlı, kırmızı renkli görünür, çünkü; tek katlı hücre tabakası alttaki stromanın renginin kolayca görünmesini sağlar. Servikal stromaya, endoservikal kript oluşumu ile sonuçlanan çok sayıda invajinasyonlar olur. Kolumnar hücreler serviks ve vajinayı ısıtatan mukus salgırlar. Üst sınırında, endometrial epitel ile alt sınırında ise skuamokolumnar bileşkede skuamoz epitel ile karşılaşır. SCJ; çok katlı yassı epitel ile kolumnar epitelin birleştiği yerdir ve keskin bir sınır olarak görünür. Eksternal osa göre yeri yaş, hormonal durum, gebelik gibi çeşitli fizyolojik durumlara bağlı olarak değişir. Çocuklukta ve perimenarşta, eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberte sonrası ve reproduktif dönemde kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Böylece serviks büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, ektoservikste kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna yol açar ve ektropiyon ile sonuçlanır. Bu nedenle, reproduktif çağda ve gebelikte SCJ ektoservikste ve eksternal osa uzak yerleşmiştir. Dışa dönen kolumnar epitel, asidik vajen ortamı ile karşılaştığında, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamoz epitel tarafından yerinin alınmasına yol açar. Bir kadın reproduktif yaşamında perimenopozal yaş gurubuna doğru ilerlerken, SCJ' nin yeri giderek ektoserviksten eksternal osa doğru ilerlemeye başlar. Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks, östrojen eksikliği sonucu küçülür ve bunun sonucu olarak skuamokolumnar bileşkenin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirmesi daha da hızlanır. Postmenopozal kadında SCJ endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve gözle muayenede görülemez (19).



Şekil 2.3. Normal skuamokolumnar bileşke' nin çıplak gözle görünümü

(http://www.uptodate.com/online/content/image.do?imageKey=gyn_pixsqua_moco.htm&title=Squamocolumnar%20junction)

2.4. Epidemiyoloji

Serviks kanseri Dünya’da kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir. Latin Amerika, Afrika, Doğu Avrupa’ da daha yaygın iken, Museviler, Avrupalılar ve Fiji Adaları’ nda yaşayan kadınlarda daha az sıklıkta görülür (20). Dünyada her yıl 493.000 kişi yeni tanı almakta ve serviks kanseri nedeniyle 274.000 insan hayatını kaybetmektedir (21). İnsidansı bölgelere göre değişiklik göstermekte olup, Ortadoğu’da 100.000’de 4,8 iken Doğu Afrika’da 100.000’de 44,3’tür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yılda 13.000 hasta yeni tanı almakta ve 4100 hasta serviks kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir (22). ABD’de tarama olmayan bölgelerde hayat boyu serviks kanseri riskinin %3.67, mortalite oranının %1.26 ve 50 yaşındaki insidansın 100.000’ de 88 olduğu

belirtilmektedir (23). ABD istatistiklerine göre 15–14 yaş arasındaki kadınların smear test ve takibine, yılda 2,9 milyar dolar invaziv serviks kanseri tedavisine 108 milyon dolar ve anogenital siğil tedavisine ise 124 milyon dolar harcanmaktadır (24). Kadın genital kanserleri arasında tarama programı olan ve de bu nedenle önlenabilir bir kanser olan serviks kanseri yine de gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde önemli bir ölüm nedenidir.

2.5. Risk Faktörleri

Serviks kanseri risk faktörleri arasında ilk ilişki yaşının küçük olması (<16 yaş), çok sayıda seksüel partner sayısı, yüksek parite, ırk, düşük sosyoekonomik düzey ve sigara içimi önemli yer tutmaktadır (25,26). Ayrıca serviks kanseri gelişiminde human papilloma virüs (HPV) oldukça etkin bir role sahiptir (27,28). Özellikle HPV tip 16 ve 18'in prognostik önem taşıdığı gösterilmiştir (29,30). Paritenin önemi yaklaşık 150 yıldır bilinmekte olup cinsel temas ve buna bağlı faktörler araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bu nedenle cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve virüsler araştırılmıştır. Öncelikle herpes virüs üzerinde araştırmalar yapılmış ancak kesin bir sonuca ulaşamamıştır. Daha sonraları, 1970'li yıllarla beraber HPV üzerinde çalışmalar başlamış ve pozitif bulgularla beraber günümüzde önemli bir bilgi birikimi elde edilmiştir. Bugün serviks kanseri gelişimi için HPV'nin var olması gerektiği, diğer risk faktörlerinin ya virüsle karşılaşma oranlarını arttırdığı ya da viral persistansın karsinogenik süreci hızlandırdığı için önemli olduğu üzerinde durulmaktadır.

2.6. Prognostik Faktörler

Serviks karsinomu kompleks bir hastalıktır. Tümörün yalnızca anatomik lokalizasyonunun ve evresinin belirlenmesi yeterli değildir. Hücre tipi, lezyonun büyüklüğü,

derin invazyon varlığı, vasküler invazyon, bölgesel lenf ganglionlarında tutulumunun prognostik önemi vardır ve tüm vakalarda değerlendirilmelidir.

2.6.1. Tümörle İlgili Prognostik Faktörler:

En önemli prognostik faktörler arasında evre, tümör boyutu, grade, histolojik tip, lenfatik yayılım, vasküler invazyon, stromal invazyon derinliği, parametrial ve pelvik lenf nodu metastazı sayılmaktadır (31,32,33,34). Ancak birçok çalışmada skuamöz karsinomun diferansiyasyonu veya adenokarsinom histolojisi ile sağkalım ya da tümörün davranışı açısından kuvvetli bir ilişki gösterilememiştir (35,36,37). Takeshi ve arkadaşlarının (113) yaptığı bir çalışmada, maksimum tümör çapı 6 cm'nin altında olan evre III hastalıkta 5 yıllık genel sağkalım %56.6 iken 6 cm'nin üzerindeki tümörlerde bu oranın %38.6'ya indiği gösterilmiştir ($p=0.0009$). Dubben ve arkadaşlarının (38) çalışmasında da yinleme oranlarının anlamlı derecede tümör boyutuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Evre IIB ve IIIB serviks karsinomlu 265 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada da, her iki parametrium tutulumunun da prognozu anlamlı ölçüde etkilediği saptanmıştır (39).

Çeşitli retrospektif çalışmalar, endometrial uzanımı olan primer serviks karsinomlu hastalarda uzak yayılım oranının arttığını ve sağkalım süresinin azaldığını göstermiştir (40,41). Lenf bezi yayılımı da önemli bir prognostik faktördür. Evre IB hastalık için radikal histerektomi ile tedavi edilmiş hastalarda, lenf bezi yayılımı olmayan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranları %85 – 95 iken, lenf bezi yayılımı olan hastalarda bu oran %45 – 55'e düşer (20). Fyles ve arkadaşlarının (42) yaptığı bir başka çalışmada ise paraaortik lenf bezi tutulumunun hastalısız sağkalımda azalma ile sonuçlandığı bulunmuştur.

Derin stromal invazyon varlığı ile parametrial yayılım ve pelvik lenf nodu metastazı varlığı arasında ilişki mevcuttur (43). Anjiyogenez, serviksin yüksek grade servikal displazisi ve invaziv yassı epitel hücreli karsinomu ile birliktedir. Mikrovasküler damarlanma artışı servikal displazili ve tedavi sonrası nüksü olan hastalarda kontrol gruplarına göre daha fazladır (44).

Servikal lezyonun büyüklüğünün pelvik ganglion tutulma sıklığı ve nüks oranı ile ilişkisi tanımlanmıştır. Pelvik ganglionlarda tümör infiltrasyonu saptanan hastalarda ganglionları negatif olan hastalara kıyasla daha düşük sağkalım oranları elde edilmektedir (45). Büyük hücreli keratinize ve nonkeratinize yassı hücreli karsinomlarda RT ile elde edilen sonuçlarda farklılık görülmesine rağmen cerrahi sonrası prognoz ve tümör nüksü yönünden bir farklılık gözlenmemiştir (46).

2.6.2. Hastaya Ait Prognostik Faktörler:

Hemoglobin değeri 10 – 11 gr/dl'nin altında olan hastalarda sağkalım oranının düşük, pelvik yineleme oranının yüksek olduğu pek çok retrospektif çalışmada gösterilmiştir (47). Kan transfüzyonun anemik kanser hastası için çoğunlukla yararlı olduğu ve etkiyi arttırmak için ilk radyasyon dozundan önce verilmesi gerektiği bildirilmektedir (48).

Yaş konusunda tartışmalı sonuçlar olsa da genç yaştan kötü prognostik faktör olarak değerlendirildiği pek çok yayının yanında (42) prognostik öneminin bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (49).

Kesin olmamakla birlikte arteriyel hipertansif hastalarda komplikasyonlar ve pelvik yinelemelerin yüksek oranda görüldüğü de bildirilmektedir.

2.6.3.Tedaviye Ait Prognostik Faktörler:

Toplam radyoterapi dozunun pelvik tümör kontrolü ile direkt ilişkili olduğu, yüksek radyasyon dozları ile lokal kontrol ve sağkalım oranlarında anlamlı artış sağlandığı bildirilmektedir. Perez ve arkadaşları'nın (50) çalışmasında, pelvik yineleme oranı toplam radyoterapi dozu ve lateral parametriumlara verilen doz ile bağlantılı bulunmuş, lateral parametriumlara 50 Gy'den az uygulanan hastalarda, pelvik yineleme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fyles ve arkadaşları'nın (42) 965 hastalık çalışmasında, toplam radyoterapi dozu 85 Gy'in altında olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %53 iken, 85 Gy üzerinde doz uygulananlarda bu oran %62 olarak bulunmuştur.

2.7. Patolojik Sınıflama

Serviks kanserlerinin yaklaşık %90'ı yassı epitel hücreli karsinomdur. %7-10'u adenokarsinom, %1-2'si berrak hücreli, mezonefrik tip kanserlerdir. **Yassı epitel hücreli karsinom**, iki tipe ayrılarak incelenebilir: büyük hücreli keratinize tip ve büyük hücreli nonkeratinize tip. Bunlar diferansiyasyon derecelerine göre de subtiplere ayrılır. **Adenokarsinom**, endoserviksin silindirik mukozasından ya da mukus salgılayan endoservikal bezlerden gelişir ve bazen primer endoservikal adenokarsinomun endometrial tümörden ayrımı zor olabilir. **Adenoskuamöz karsinom**, relatif olarak nadirdir (tüm servikal karsinomların %2-5'i) ve skuamöz komponent sıklıkla nonkeratinizedir. Eğer skuamöz komponent benign neoplazi ise, tümör adenoakantoma olarak adlandırılır. **Adenoid kistik karsinom**, serviksin nadir bir neoplazisidir (<%1), tükrük bezi veya bronşial ağaçtaki karsinomlara benzer. **Glassy cell karsinom**, adenoskuamöz karsinomun kötü diferansiye formu olarak kabul edilir. Cerrahi ya da radyoterapi sonrası sonuçlar

kötüdür. **Mezonefrik karsinom** adenokarsinomların küçük bir grubudur.

Dietilstilbesterol maruziyeti ile ilişkili olmayan **berrak hücreli adenokarsinom** her yaşta görülebilirse de üçte biri 30 yaşından genç kadınlarda oluşur. **Verrüköz karsinom**, iyi diferansiye epidermoid karsinomun bir çeşididir ve lokal yineleme eğilimi ile karakterizedir, uzak yayılım nadirdir. Serviksin **nöroendokrin küçük hücreli karsinomu**, bazı yazarlara göre, endoservikal ajirofilik hücrelerden ya da prekürsörlerden, multipotansiyel nöroendokrin hücrelerden gelişir; bununla birlikte, bazı küçük hücreli tümörler nöroendokrin orijinin morfolojik kanıtını içermez. Lenfatik ve vasküler invazyon, küçük hücreli karsinomda daha yaygındır ve prognozu kötüdür. **Bazaloid karsinom** ya da **adenoid bazal karsinom**, oldukça nadir bir tümördür. Yavaş büyür, sınırlı lokal invazivdir ve lenf bezi yayılımı olasılığı düşüktür. Prognoz çok iyidir.

Serviks yerleşimli leomyosarkom, rabdomyosarkom, stromal sarkom, karsinosarkom gibi primer sarkomlar da görülebilir.

Servikte primer ya da sekonder malign lenfomalar, sporadik vakalar şeklinde rapor edilmiştir. Tedavileri diğer lenfomalar gibi planlanır.

Kolon, meme ya da diğer organların metastatik tümörleri de nadiren serviksi tutabilir (51,52).

2.8. Evreleme

Serviks kanserlerinin evrelemesi, jinekolog onkolog ile radyasyon onkoloğunun beraberce yapması gereken bir değerlendirmedir. Yaygın olarak kullanılan evreleme yöntemi “*International Federation of Gynecology and Obstetrics*” (FIGO) tarafından önerilen klinik evrelemedir (54). FIGO evrelemesi, fizik bakı (inspeksiyon, bimanuel

rekto-vajinal muayene, kolposkopi), akciğer, böbrekler ve iskeletin radyolojik incelemesi, endoservikal küretaj ve biyopsilere dayanılarak yapılmakta, gereken hastalarda bimanuel rekto-vajinal muayenenin genel anestezi altında yapılması önerilmektedir.

FIGO Evreleme Sistemi

Evre I: Uterusta sınırlı servikal karsinom

IA: Yalnızca mikroskopla tanınabilen invaziv kanser

IA1: Stromaya invazyon ≤ 3 mm derinlikte ve ≤ 7 mm yatay yayılım

IA2: Stromada invazyon derinliği > 3 mm ancak < 5 mm, ≤ 7 mm yatay yayılım

IB: Servikte sınırlı makroskopik klinik lezyon veya IA'dan büyük mikroskopik lezyon

IB1: Klinik olarak görülebilen en geniş çapı ≤ 4 cm lezyon

IB2: Klinik olarak görülebilen en geniş çapı > 4 cm lezyon

Evre II: Serviks dışına invaze tümör ama pelvik duvara ya da vajen 1/3 alt kısmına ulaşmamış tümör

IIA: Parametrial invazyon yok

IIB: Parametrial invazyon mevcut

Evre III: Pelvik duvara yayılan veya vajen alt 1/3 kısmına ulaşan tümör veya hidronefroza nonfonksiyone böbreğe neden olan tümör

IIIA: Vajen alt 1/3 tutulumu olan ancak pelvik duvara yayılmamış tümör

IIIB: Pelvik duvar tutulumu veya hidronefroz, nonfonksiyone böbreğe neden olan tümör

Evre IV:

IVA: Mesane mukozasını veya rektumu invaze eden ve/veya gerçek pelvis dışına çıkan tümör

IVB: Uzak organlara metastaz

2.9. Genel Tedavi Yaklaşımları**2.9.1. Karsinoma İnsitu**

Bu gruptaki hastaların tedavisi genellikle vaginal cuff'ı koruyarak ya da çıkararak yapılan toplam abdominal histerektomi şeklindedir. Overlerin tedavi sırasında çıkarılmasına dair karar hastanın yaşına ve overlerin durumuna bağlıdır. Fertilitenin korunmasını isteyen hastalarda konservatif yaklaşım olarak konizasyon, laser tedavisi ya da kriyoterapi uygulanabilir. Özellikle cerrahi açıdan kontrendikasyonları olan vakalarda ya da serviks ve vaginada çok sayıda karsinoma insitu odakları olan hastalarda intrakaviter RT uygulanabilir (54,55,56).

2.9.2. Mikroinvaziv Serviks Kanseri (Evre IA)

Bu gruptaki hastalarda tedavi seçiminde prognostik faktörler ve fertilité çok önemlidir. Erken mikroinvaziv hastalık (Evre IA1) Basit (Tip I) histerektomi ile tedavi edilmektedir. Fertilité korunması istenen seçilmiş hastalarda, yakın takip koşuluyla konizasyonda tercih edilebilmektedir. medikal cerrahi kontrendikasyon olan Evre IA1 hastalarda ise sadece brakiterapi ile % 98-100 oranında 10 yıllık progresyonsuz sağkalım rapor edilmiştir (55,56). Evre IA2 hastalıkta %5 oranında bölgesel hastalık riski vardır. Radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu şeklinde cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Sadece RT ile tedavi edilecek hastalarda da eksternal ve intrakaviter RT kombinasyonu uygulanmaktadır.

2.9.3. Erken Evre Serviks Kanseri (Evre IB-IIA)

Bu evredeki hastalarda küratif RT veya radikal cerrahi seçimi oldukça tartışmalıdır. Her iki tedavi ile sağlanan tümör kontrol ve sağkalım değerleri birbirine eşittir. Genellikle tümör çapı küçük olan Evre IB-IIA serviks kanserlerinde klinik olarak lenf nodu metastazı yoksa cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Overlerin korunma arzusu ve tedavi sonrası vajen fonksiyonelliğinin devamı amacı ile de cerrahi tedavi tercih edilebilir. Bununla beraber over fonksiyonlarının korunması RT uygulanmayan ve yalnız cerrahi ile tedavi edilen hastalarda sadece %50–60 oranında sağlanabilmiştir (57). Cerrahi tedavinin öne sürülen bir diğer avantajı pelvik ve abdominal değerlendirmeye fırsat tanıyıp patolojik evrelemenin tamamlanmasını sağlamaktır. Landoni ve arkadaşları'nın (58) randomize çalışmasında FIGO evre IB-IIA, 4 cm ve altında tümörü olan hastalarda cerrahi ± adjuvan RT ile sadece RT grupları karşılaştırılmış ve 5 yıllık sağkalım oranları arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (%87 ve %90). Tümör çapı 4 cm'den büyük olan evre IB2-IIA hastalarda da 5 yıllık sağkalım oranlarında iki grup arasında fark gösterilememiştir (sırasıyla %70 ve %72). Cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanan hastalarda da morbiditenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Evre IB2 ve daha ileri evre hastalarda sadece cerrahi sonrası pelvik rekürrens riski yüksek olduğundan hastaların çoğunda adjuvan RT gereksinimi olmaktadır. Radikal histerektomi ve adjuvan RT kombinasyonu ile yüksek orandaki morbiditeden kaçınmak için bu hastalarda primer tedavi olarak RT ve eş zamanlı KT tercih edilmektedir (54,58–62).

Cerrahi spesmenin değerlendirilmesiyle tespit edilen aşağıdaki durumlarda postoperatif RT gerekmektedir:

- 1) İki ya da daha fazla sayıda pelvik lenf nodu metastazı
- 2) Pozitif ya da yakın (< 3mm) cerrahi sınır varlığı

3) Derin stromal invazyon varlığı

4) Lenfatik/vasküler tutulum varlığı

Metastatik lenf nodu olan hastalara tüm pelvise dört alan tekniği ile toplam 50 Gray (Gy) RT uygulanır. Pozitif common iliak veya paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda ise paraaortik bölgeye de 50 Gy RT uygulanmalıdır (54)

GOG (Gynecologic Oncology Group)'un çalışmasında evre IB hastalar operasyon sonrası adjuvan RT ve izlem şeklinde randomize edilmiştir. RT grubundaki hastalara 50.4 Gy tüm pelvise RT uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda adjuvan RT uygulanan hastalarda 2 yıllık nüksüz sağkalımda anlamlı artış gösterilmiştir (63).

2.9.4. İleri Evre Serviks Kanseri (Evre IIB-IVA):

Lokal bölgesel ileri evre serviks karsinomunun tedavisinde küratif RT ve eşzamanlı sisplatin temelli KT uygulanmaktadır. KT ile 5 yıllık sağkalım oranlarının tek RT'ye göre daha üstün olduğu 5 randomize çalışmada gösterilmiştir (64-68). Bu çalışmalarda KT ile tek RT'ye göre ölüm riskinde % 30-50 azalma sağlanmıştır. Eşzamanlı olarak optimal KT ajanı cisplatindir.

2.10. Radyoterapi Tekniği

Küratif RT'nin amacı serviksteki kitleyi ve bölgesel lenf nodlarını tedavi etmektir. Bulky kitlesi olan hastalarda eksternal RT, tümörde belirgin küçülme sağlar, ekzofitik tümör hacmini azaltır ve intrakaviter brakiterapi uygulamasını kolaylaştırıp, daha iyi bir brakiterapi doz dağılımı elde edilmesine yardımcı olur.

2.10.1. Tedavi Volümü

İnvaziv serviks karsinomu tedavisinde pelvik lenf nodlarına yeterli RT uygulanması önemlidir. Greer ve arkadaşları radikal cerrahi sırasında yaptıkları intraoperatif retroperitoneal ölçümleri bildirmişlerdir. hastaların %87' sinde kommoniliak bifurkasyon lumbosakral çıkıntının üstündedir. Bundan dolayı pelvik alanın üst sınırı, tüm eksternal iliak ve hipogastrik lenf nodları alana dahil edebilmek için L4–5 arasında olmalıdır. Bu seviye, eğer kommon ilak nodal tedavisi gerekiyorsa L3–4 arası mesafeye çıkarılmalıdır. Obturator fossa seviyesinde pelvis genişliği 12,3 cm, inguinal halka seviyesinde femoral arterler arası uzaklık 14,6 cm' dir. Kardinal ligamentler, pelvik yan duvarlara birleştiği yerde hemen rektumun arkasında yer alır. Bu anatomik hususlar lateral pelvik alanları doğru planlamaya amacıyla akılda tutulmalıdır. Evre IB hasyalar için, yüzeyde 15x15 cm anteroposterior (AP) ve posteroanterior (PA) alanlar yeterlidir (izosantrik yaklaşık 16,5 cm).

Evre IIA, IIB, III ve IV hastalarda kommon iliak lenf nodları ve buna ilave olarak vajinanın ½ üst bölümünün de alana dahil edilmesi için daha büyük alanlar kullanılır (18x15 cm yüzeyde, 20,5x16,5 cm izosantrik). Kemik pelviste 2 cm lateral sınır yeterlidir. Eğer vajinal yayılım yoksa sahanın alt sınırı obturator foramenin alt sınırına yerleştirilir. Vajinal tutulum olduğunda bu organın tamamı introitus'a kadar tedavi edilmelidir. Simulasyon sırasında tümörün distal uzanımını belirlemek önemli olup bu amaçla vajinaya küçük bir radyoopak çubuk yerleştirilir. Bu hastalarda inguinal metastaz ihtimali yüksek olduğundan, sahalarda inguinal lenf nodlarında tedaviye dahil edecek şekilde modifiye edilir. Lateral alanın ön sınırı simfizis pubis korteksine yerleştirilir ve eksternal iliak lenf nodları tedavi sahasına dahil edilir. Arka sınır evre IB tümörlerinde rektumun en az %50' sini dahil edecek şekilde planlanır, daha ileri evrelerde ise sakral kadar

uzanmalıdır. Yan alanların kullanılması ince barsakların alacağı dozu azaltmakta yararlıdır ancak önemli yapıların alana dahil edilmesine dikkat edilmelidir. parametriumlara uygulanan 50–60 Gy sonrasında parametrial tümör sebat ediyorsa 5–6 fraksiyonda toplam 10 Gy ek doz AP/PA küçültülen alanlardan uygulanabilir. Mesane ve rektosigmoidi korumak için orta hat bloğu kullanılmalıdır. Periaortik lenf nodu metastazı varsa veya bu bölge elektif olarak tedavi ediliyorsa periaortik alana 45–50 Gy ve tutulmuş lenf nodlarına 5 Gy boost küçültülmüş lateral veya rotasyonel alanlardan uygulanır (1,8 Gy fraksiyon). Periaortik lenf nodları ya hem bölgeyi hem de pelvisi içine alan genişletilmiş bir sahadan ya da ayrı bir sahadan tedavi edilir. Bu durumda pelvik ve periaortik alanlar arasında gap hesaplaması yapılarak alanların üst üste gelmesi ve ince barsakların fazla doz alması engellenir. Alan üst sınırı T12-L2 arasındadır. Pariaortik alan genişliği (genelde 9–10 cm) BT, lenfanjiogram veya IVP ile ureterleri görerek belirlenebilir. Spinal kord dozu (T12-L2 arası) 45 Gy altında sınırlanmalıdır. Bu da 2 cm genişliğinde ve 5 yarı-değer kalınlığında bloğun 38–40 Gy tümör dozu sonrasında arka plana yerleştirilmesi ile sağlanır. Geniş alan ışınlama ve laparotomi ve özellikle transperitoneal lenfadenektomiden sonra oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmek için her türlü çaba harcanmalıdır (54)

2.10.1.2. Işın Enerjileri

Yüksek enerjili foton ışınları (≥ 10 mV) bu tedavi için uygundur. Daha düşük enerjili fotonlar (Co60 veya 4–6 mV X-ışınları orta hatta aynı tümör dozunu elde etmek (4 alan pelvik box veya rotasyonel teknikler) ve aynı zamanda mesane ve rektumun dozunu azaltmak ve subkutan fibrözden kaçınmak amacıyla daha yüksek maksimum dozları ve daha kompleks alan düzenlemelerini gerektirir. Metalik

protez varlığı lateral alan veya pelvik box RT teknikleri kullanıldığında 25 mV X-ışınında yaklaşık %2 azalmaya yol açarken 10 mV X-ışınında ise %2' lik ve Co60' da %5' lik doz artışına yol açar (54)

2.10.2. Brakiterapi

Brakiterapi değişik aplikatörler kullanılarak intrakaviter teknikler ile uygulanabilir. Bunlar intrauterin tandem ve vajinal kolpostatlardır. Bazen alternatif olarak gerektiğinde vajinal silendirlerde (çoğu afterloading) kullanılır. Yalancı kaynaklar kullanarak filmler çekilir ve böylece aplikatörlerin pozisyonundan emin olunarak aktif kaynaklar yerleştirilebilir. Genellikle uterusu 3–4 Cs137 kaynaklı intrauterin tandem konulur ve vajen tepesine 2 ovoid yerleştirilir ve A noktasına 0,6–0,8 Gy/h doz uygulanır. The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)' ın 38 no' lu raporunda jinekolojik uygulamalarda intrakaviter tedavi bildirimi için gerekli doz ve volüm tanımlamaları açıklanmıştır. A noktasına HDR (High Dose Rate) brakiterapi ile uygulanan doz genelde LDR (Low Dose Rate) dozlarının yaklaşık 0,5–0,6' sı kadardır. Sıklıkla kullanılan doz tüm pelvis dozuna bağlı olarak 4–8 fraksiyonda, 5–7,5 Gy/fraksiyondur (54)

2.11. Pelvik Radyoterapi Yan Etkileri

Kanser hastalarının yaklaşık yarısı tedavileri boyunca radyasyon tedavisine maruz kalmaktadır (69). Radyasyon etkilerine en hassas organ kemik iliği olmakla birlikte GİS ikinci sırada gelmektedir. RT yan etkileri genellikle Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toksisite derecelendirme sistemiyle değerlendirilir (70) (Çizelge 2.1. ve Çizelge 2.2.).

Çizelge 2.1. RTOG akut yan etki derecelendirme sistemi

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Genitoüriner sistem	Değişiklik yok	İdrar sıklığı ve noktüride 2 kat artış, distüri, tedavi gerektirmeyen sık idrara çıkma	Saatte 1 veya daha sıklıkta idrar ve noktürü olması, lokal anestezi gerektiren mesane spazmı distüri, sık idrara çıkma	Saatte 1 veya daha sık idrar noktürü olması, düzenli narkotik analjezik gerektiren distüri/pelvik ağrı/mesane spazmı/pihrlu veya pihatsız gros hematüri	Transfüzyon gerektiren hematüri/pihrl, ülserasyona veya nekroza bağli olmayan akut mesane obstrüksiyonu
Alt gastrointestinal sistem ve pelvis	Değişiklik yok	Barsak alışıklığında ve sıklığında tedavi gerektirmeyen değişiklik, analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık	Parasempatolitik ilaçlar gerektiren ishal, ped gerektirmeyen mukozal akıntı, analjezik gerektiren rektum veya karın ağrısı	Parenteral destek gerektiren ishal, ped gerektiren mukuslu veya kanlı akıntı, karın şişliği/direk grafide distandü barsak segmentleri	Akut veya subakut obstrüksiyon, fistül veya perforasyon, transfüzyon gerektiren kanama, dekompresyon veya barsak diversiyonu gerektiren karın ağrısı
Üst gastrointestinal sistem ve pelvis	Değişiklik yok	Tedavi öncesine göre %5 ve altı kilo kaybına neden olan iştahsızlık, antiemetik gerektirmeyen bulantı, parasempatolitik ilaçlar veya analjezik gerektirmeyen karında rahatsızlık-huzursuzluk	Tedavi öncesine göre %15 ve altı kilo kaybına neden olan iştahsızlık, antiemetik gerektiren bulantı veya kusma, parasempatolitik ilaçlar veya analjezik gerektiren karın ağrısı	Tedavi öncesine göre %15'ten fazla kilo kaybına neden olan veya nasogastrik tüp veya parenteral destek gerektiren iştahsızlık, kusma veya bulantı, tedaviye yanıt vermeyen karın ağrısı hematemez veya melena, karın şişliği (direk grafide distandü barsak segmentleri)	İleus/subakut veya akut obstrüksiyonu perforasyon, transfüzyon gerektiren kanama, dekompresyon veya barsak diversiyonu gerektiren karın ağrısı
Hematolojik					
lökosit (x1000)	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
trombosit (x1000)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25 /spontan kanama
granülosit (x1000)	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5 veya sepsis

Çizelge 2.2. RTOG geç yan etki derecelendirme sistemi

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
İnce-kalın barsak	Değişiklik yok	Hafif diare, hafif kramp, günde 5 defa barsak hareketi, hafif rektal akıntı veya kanama	Orta derecede diare ve kolik, günde 5'ten fazla barsak hareketi, yoğun rektal mukus veya aralıklı kanama	Cerrahi gerektiren obstrüksiyon veya kanama	Nekroz, perforasyon, fistül
Mesane	Değişiklik yok	Hafif epitelial atrofi, hafif telenjektazi, mikroskobik hematüri	Orta derecede idrar sıklığı, yaygın telenjektazi, aralıklı makroskobik hematüri	Ciddi idrar sıklığı ve distüri, ciddi yaygın telenjektazi, sık hematüri, mesane kapasitesinde azalma (<150 cc)	Nekrozis, kontrakte mesane (kapasite <100 cc), ciddi hemorajik sistit

2.11.1. Akut Yan Etkiler

RT uygulanması sırasında ya da RT bitiminden hemen sonra ortaya çıkan etkilere bu etkilere özellikle hızlı bölünüp çoğalan hücrelerin bulunduğu doku ve organlarda (GİS mukozası, kemik iliği, cilt, orofarengeal ve özefagus mukozası) rastlanır. Etkinin şiddeti hücrelerin radyoduyarlılığının yanında tedavi tekniği, toplam radyasyon dozu, fraksiyonasyon özellikleri ve tedavi sahası genişliği ile de ilişkilidir (71).

2.11.1.1. Akut Gastrointestinal Yan Etkiler

Karın ve pelvis bölgelerine radyasyon tedavisi alan hastaların yaklaşık % 0.5-5.2'sinde GIS komplikasyonları gelişmektedir (72,73). Radyasyona bağlı gelişen barsak hasarının yaklaşık %80'nini jinekolojik malignite nedeni ile RT uygulanan hastalar oluşturmaktadır (74). Dozun miktarı arttıkça, enteropati sıklığı ve şiddeti de artmaktadır

(75). Tüm karın bölgesine RT alan hastalarda insidans % 8'e, paraaortik bölgeye RT alanlarda ise %35'e çıkmaktadır (76,77). GİS içersinde duodenum en hassas segment iken, rektum en rezistan segment özelliği göstermektedir (78). RT sonrasında erken dönemde oluşan geçici mukozal atrofide, lamina propria, plazma hücreleri ve polimorfonükleer lökositler tarafından infiltre edilmektedir (79). Mukozal hasarlanmaya bağlı olarak safra tuzları, vitamin B12, yağ ve laktoz malabsorbsiyonu gelişmekte, ayrıca gastrointestinal içeriğin geçiş süresi de kısalmaktadır (80). Erken dönemde kolonda ödem, mukozada hiperemi, artmış mukus salgısı ve rektal spazm saptanmaktadır (81). En sık hasar serviks düzeyinde rektum ön duvarında görülmektedir (82).

Mukozadaki aşırı hiperemi, ödem ve kırılganlık en üst düzeye RT sonrasındaki 4.haftada ulaşmaktadır. Hastaların %75'inde bulantı, kusma ve ishal semptomları (koloreik enteropati) görülür (83,84).

Yüksek doz uygulanan hastalarda rektal kanama ve tenesmus daha sıklıkla görülmektedir. Hastaların %40'a yakınında tedavi süresi boyunca kilo kaybı gözlenmektedir (85). RT altta yatan ülseratif kolit veya divertikülit gibi enflamatuvar hastalıkları da alevlendirmektedir (86). Erken evrede şiddetli reaksiyon gelişen hastalarda geç dönemde de şiddetli reaksiyonların görülme sıklığı artmaktadır (87,88). Radyasyona bağlı akut reaksiyonlar genellikle 6 hafta içinde düzelmektedirler (89). Pelvik RT'ye bağlı bu yan etkilerden en önemlileri; diare, karın ağrısı, rektal rahatsızlık ve bazen geçici enteroproktitten dolayı oluşan rektal kanamadır. Daha önceden hemoroid rahatsızlığı olan hastalarda bu bulgular diğer hastalara göre daha erken dönemde oluşabilir ve acilen agresif semptomatik tedavi gerekebilir. Diare ve abdominal kramplar oral olarak alınan difenoksilat hidroklorid, atropin sülfat (lomotil), lopermid hidroklorür (imodium), opium preparatları ile ve pektin, kaolin gibi

ilaçlar ile kontrol edilebilir. Elemental diyet (yağdan, süt proteininden ve laktozdan fakir diyet uygulaması) gastrik, pankreatik ve safra sekresyonunu azaltmak yolu ile RT sonrasındaki akut evredeki değişikliklere karşı koruyucu rol oynamaktadır (90). Başta diare olmak üzere akut semptomlar, antikolinerjiklere ve opiatlara cevap vermektedir (91). Kolestiramin, safra tuzlarının emilimini azaltarak akut dönem semptomları üzerinde etkili olur ancak bu madde bazı ilaçları bağlayabilmekte ve hastaların %75'inde yağ malabsorbsiyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle dikkatli kullanımı önerilmektedir (92). Proktit ve rektal rahatsızlıklarda hidrokorizonlu lavmanlarla (örneğin proctofoam, cortifoam) ve antiinflamatuvar içeren suppozituarlarla (örneğin bizmut subsalisilat, benzil benzoat, çinko oksit veya peruvian balzam) tedavi yapılabilir. Bazı suppozituarlar kortizon da içerebilir. Balık ve karaciğer yağı içeren bazı lavmanlar da tedavide etkilidir. Yağsız, baharatsız diyet ve dışkıda lif arttıran metamucil ve fibercon gibi preparatlar kullanılarak gastrointestinal semptomlar azaltılabilir. Akut etkiler görüldüğünde günlük fraksiyonun %10 oranında azaltılması semptomlarda büyük oranda gerilemeye neden olmaktadır (93).

Özellikle yüzüstü pozisyonunda ve karın bölgesine dışarıdan kompresyon uygulandığında ve trendelenburg pozisyonunda, ince barsaklar RT alanına daha az girmektedir (94,95).

RT sırasında mesanenin dolu olması da tedavide hastaya verilecek pozisyonun seçilmesinde çeşitlilik sağlamasına karşın hastalar için konforsuz olmaktadır (96).

2.11.1.2. Akut Genitoüriner Sistem Yan Etkileri

Bu yan etkiler sistoüritrite sekonder olup en önemlileri dizüri, pollaküri ve noktüridir. İdrar genellikle temiz olup

bazen mikroskopik ya da gross hematüri saptanabilir. Metanamin mandelat (mandelamine), fenozopridin hidroklorid (pyridium) gibi antispazmotik, flavoksat hidroklorid (ürispas) gibi düz kas gevşeticisi veya hiyoksiamin sülfat (cystospaz) bu semptomları azaltabilir. Günlük sıvı alımı günde en az 2000–2500 ml olmalıdır. Tedavi sırasında üriner sistem enfeksiyonu da gelişebilir. Bu durumda idrar kültürü ile sülfonamidlere ve antibiotiklere olan duyarlılık araştırılıp tedaviye biran önce başlanmalıdır. Akut radyasyon vaginitinin tedavisi; günlük ya da en azından haftada üç kez 1/5 hidrojen peroksit ve su karışımı kullanılarak vaginal duş yapmaktır. Duşa mukozit gerileyene kadar haftalık olarak devam edilmelidir. Vajinanın yüzeyel ülserasyonları; topikal (intravajinal) östrojen kremlerle tedavi edilir. Daha ciddi nekrozlarda haftalık debritleme iyileşme olana kadar ihtiyaç duyulabilir.

2.11.1.3. Akut Cilt Yan Etkileri

Eritem, kuru ya da yaş desquamasyon gözlenir. Ciltteki akut etkiler bazal epitel hücre sayısında azalma ve ödem, inflamasyon ve damar genişleme alanlarında mitotik aktivitede artma ile kendini belli eder. Bazı kemoteropatik ajanlar RT sırasında oluşan cilt eriteminde artışa neden olabilirler. Bu ajanlardan en önemlileri metotreksat, aktinomisin-D ve doksorubisindir (97). Uygun cilt hijyeni ve vazelin veya lanolin gibi topikal uygulamalar semptomları rahatlatılabilir. Çinko oksit kremi veya desitin ve yoğun cilt bakımına daha ciddi vakalarda ihtiyaç duyulabilir.

2.11.2. Geç Yan Etkiler

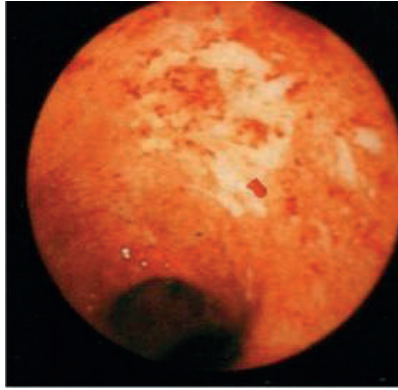
RT'ye bağlı olarak oluşan geç etkiler RT'nin tamamlanmasından aylar sonra ortaya çıkan etkilerdir. Genellikle yavaş proliferen olan hücrelerdeki (sinir sisteminde oligodendroglia, periferik sinir dokusunda schwann

hücreleri, böbrekte tubul epitel, kan damarlarında endotel, ciltte fibroblastlar, kemikte osteoblast ve kondroblastlar) kayıp sonucunda oluşurlar. Geç dönem etkilerin oluşumuna neden olan faktörler; uygulanan RT'nin fraksiyon başına düşen dozu ile toplam RT dozudur. Erken dönem etkilerinin aksine bu yan etkiler genellikle kalıcı etkilerdir. GİS yan etkilerine daha sıklıkla tedavi sonrası ikinci yılda rastlanırken üriner kanal komplikasyonları daha sık olarak üçüncü ve beşinci yıllar arası gözlenir. PRT sonrası geç dönemde oluşan fistülizasyon, stenoz, ciddi kanama ya da sekonder kanserlerin sıklığı tam olarak bilinmese de bu oranın ortalama değeri tedavi sonrasındaki 5–10 yıl içerisinde yaklaşık %4–8 dir (98,99). Bildirilen raporlara göre hastaların yaşam kaliteleri yaklaşık % 6–78 oranında olup bu oran yan etkilerden şiddetle etkilenmektedir (100,101).

2.11.2.1. Geç Radyasyon Proktiti

Geç dönemde oluşan karakteristik değişiklikler; barsak duvarındaki küçük damarlarda meydana gelen obliteratif endarterit, submukozal fibrozis ve lenfatik dilatasyondur (102) (Şekil 2.4.). Geç dönemde barsak serozasında hiyalinize fibrozis saptanmakla birlikte darlık ve nekroz oluşumundaki temel patolojiyi RT'ye bağlı vasküler hasar oluşturmaktadır (103). Proktit barsaklarda en sık görülen (%10–12) radyasyon hasarıdır. Semptomlar kanama, ishal ve tenesmus olmakla birlikte, sıklıkla RT'den sonraki 3 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların %20'sinde klinik bulgulara ağrı da eşlik etmektedir. Proktit genellikle kendini sınırlayıcı olmakta ve semptomatik tedaviye iyi yanıt vermektedir (104). Proktit dışında kolit ve pankolit de görülebilmektedir. Klinik olarak yerleştiğinde radyasyon enteriti progresif ve tedavi edilemeyen bir hal alır (105). Kramp tarzındaki ağrı ince barsak düzeyinde tutulum olduğunun göstergesidir. Ağrı episodik olmakla birlikte oral alımı takiben şiddetlenmektedir.

Uzun dönemde ince barsak hasarının en önemli göstergesi obstrüktif değişikliklerdir (106). Başlangıç tedavisi akut proktite benzer. Eğer semptomlar ve kanama devamlı ise rektal telenjektazilerin ve ülserlerin laserle tedavisi sıklıkla fayda sağlar. Roche ve arkadaşları PRT alan 6 hastada RT'nin neden olduğu hemorajik proktit tedavisi için %4 formaldehidli intrarektal uygulamayı kullanmışlar ve dört hastada ilk uygulamadan sonra kanamada kesilme saptamışlardır. Geri kalan iki hastada da kanama diğer intrarektal uygulamalar ile 3 hafta sonra tamamen kontrol altına alınmıştır (107). Bazı vakalarda ise bu durumda koruma amaçlı kolostomi açılması gerekebilir. Nadirde olsa bazı vakalarda anal inkontinansa rastlanabilir.



Şekil 2.4. Radyasyona bağlı proktititin (submukozal fibrozis ve obliteratif endartrit) endoskopik görünümü
(www.kolonrektum.com/imagesrad_prok.jpg)

2.11.2.2. Fekal İnkontinans

Pelvik RT sonrası geç dönemde oluşan fekal inkontinans oranı %3–53 arasındadır. Bu oran prostat kanseri için tedavi alan hastalarda jinekolojik, mesane ve rektal kanserlerden

dolayı tedavi alan hastalara göre daha düşük seviyede olabilir. Tedavi alan hastanın yaşının 71 yaş üzerinde olması genç hastalara göre RT'ye bağlı inkontinans riskinde artışa neden olmaktadır (108). Tedavi öncesi hastada anal bölge semptomlarının varlığı geç dönem GİS yan etkilerde artmaya neden olmaktadır (109). Tedavide; İntestinal akım inhibitörleri [opiat antagonistleri, antikolinerjikler (trisiklik antidepressanları içeren)], düşük lifli diet, 5HT₃ antagonistleri, antisekretuar ajanlar, düşük yağlı diet, oktreotit, sfinkter uyarıcılar (fenilefrin, sodyum valproate), östrojen yerine koyma tedavisi, cerrahi seçenekler (sfinkteroplasti, grasilis/ gluteus transpozisyonu, yapay sfinkter, sakral sinir uyarısı, kolostomi), diğer yöntemler (hiperbarik oksijen tedavisi ve rektal lavaj) kullanılmaktadır. Destek tedavisinde ıslak bebek mendillerinin, çinko ya da parafin bazlı bariyer kremlerinin kullanılması cildin korunmasına yardımcı olabilir.

2.11.2.3. Geç Dönem Üriner Sistem Komplikasyonları

Pelvik RT alan hastalarda üriner sistem enfeksiyonları sıktır. Prasad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pelvik RT alan 26 hastadan toplanan 216 idrar örneğinde 12 hastanın örneklerinde tedavi başlangıcı ve devamında üriner sistem enfeksiyonuna rastlanmıştır. İdrar örneklerinden en sık olarak izole edilen mikroorganizmalar Esheria Coli ve Enterococcus türleridir (110). Üriner sistem enfeksiyonundan şüphelenilen hastalarda uygun bakterial çalışma ve kültürler yapılmalı antibiyotik tedavisine başlanılmalıdır. Parkin ve arkadaşları da yalnız Pelvik RT ile tedavi edilen serviks kanserli hastalarda ciddi üriner sistem komplikasyon (inkontinans, sık idrara çıkma ve ani idrar hissi) sıklığını %26 olarak saptamışlardır (111). Üreteroarterial fistül nadir olarak meydana gelir ve sıklıkla yüksek ölüm oranı ile birliktedir.

2.11.2.4. Geç Dönem Cilt Reaksiyonları

Bu reaksiyonlar telenjektazi, yoğun cilt fibrozisi, kıl foliküllerinin kaybı, deride bulunan melanin pigmenti miktarında değişim ve cilt ülserasyonunu içerir. RT sırasında fraksiyon başına 2,5 Gy ve üzeri tedavi uygulanması geç toksisiteyi arttırır. Telenjektazi ve nekroz riski artan tedavi volümü ve tedavi dozu ile artar. Geç dönemde cilde ait oluşan yan etkilerin tedavisinde amaç semptomları azaltıp enfeksiyon oluşumunu önlemektir. Bazı kaynaklarda E vitamini ile pentoksifilin kombinasyonunun radyasyona bağlı cilt fibrozisinde faydalı olduğu bildirilmektedir (112). Hiperbarik oksijen, ülserasyonun iyileşmesini destekleyen bir tedavi alternatifi olarak kullanılabilir. Daha ileri vakalarda RT almış bölgeye greft kullanılarak yapılan cerrahi girişimlere en son çare olarak başvurulabilir.

2.11.2.5. Vaginal Stenoz

Servikal kanser nedeni ile RT alan hastalarda gelişen vaginal stenozun sıklığı %1,2 - %88 dir. Bu geniş aralık sadece kanser hücrelerinin histolojik tipi ve verilen radyasyon dozu ile değil aynı zamanda cerrahi herhangi bir tedavinin uygulanıp uygulanmamasına da bağlıdır. En kötü durumdaki vakalar vagenin tamamen oblitere olduğu, muayene ve cinsel birleşmenin mümkün olmadığı vakalardır (113). 188 serviks kanserli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 27 hastada vagende grad 1 toksisite (parsiyel stenoz ya da kısa bir alanda tam olmayan stenoz) ve %11 hastada grad 2 (komple stenoz) saptanmıştır. Stenozların ortalama görülme zamanı tedavinin tamamlanmasından sonra ortalama 7,5 aydır. Vaginal stenozu arttıran tek prognostik faktör hasta yaşının 50 yaş üzerinde olması olarak tespit edilmiştir (114). Tedavide günde birkaç kez uygulanan vaginal dilatatörler etkilidir (115).

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Hasta Özellikleri

1999–2007 yılları arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, serviks karsinomu tanısıyla definitif veya adjuvan radyoterapi uygulanan 142 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların genel özellikleri Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 53 olup 29-78 arasında değişmekteydi. Histopatolojik değerlendirmede 114'si (%80) epidermoid karsinom, 25'i (%18) adenokarsinom, 3'ü ise (%2) diğer histolojilere sahipti. Evrelere göre dağılımlarında; hastaların 31'inin (%21.8) Evre IB, 15'inin (%10.6) Evre IIA, 68'inin (%47.9) Evre IIB, 9'unun (%6.3) Evre IIIA, 11'inin (%7.7) Evre IIIB, 8'inin (%5.6) Evre IVA olduğu tespit edildi.

Tedavi öncesi tüm hastalara; anamnez, fizik muayene (gerekli hastalarda genel anestezi altında), akciğer grafisi, üst batın ultrasonografi, pelvik bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme, rektoskopi (gerekten

hastalarda), sistoskopi (gereken hastalarda), tam kan sayımı, rutin kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki yapılarak evreleme tamamlandı.

Hastaların 55'i (%38.7) premenopozal, 87'si (%61.3) postmenopozal dönemdeydi ve 55 (%38.7) hastada komorbidite vardı. Hastaların %52'sinde 5 ve üzerinde gebelik öyküsü mevcuttu.

Radyoterapi, hastaların 74 (%52.1)'ünde postoperatif adjuvan amaçla, 68 (%47.9)'ünde ise definitif amaçla uygulandı.

Çizelge 3.1. Serviks karsinomu tanısıyla adjuvan ve definitif RT uygulanan tüm hastaların genel özellikleri

Hasta Özellikleri	Hasta Sayısı	%
Yaş Medyan 53 (29-78)		
Histoloji		
Epidermoid karsinom	114	80
Adenokarsinom	25	18
Diğer	3	2
Klinik evre		
IB	31	21.8
IIA	15	10.6
IIB	68	47.9
IIIA	9	6.3
IIIB	11	7.7
IVA	8	5.6
Radyoterapi amacı		
Postoperatif	74	52.1
Definitif	68	47.9
Eşzamanlı KT		
var	114	80
yok	25	18
Hemoglobin değeri		
≤ 10.6	73	51.4
> 10.6	69	48.6
Tümör çapı		
≤ 4 cm	92	64.8
> 4 cm	50	35.2
Lenfovasküler invazyon		
var	50	35.2
yok	92	64.8
Menapozal durum		
premenapozal	55	38.7
postmenapozal	87	61.3
Sigara öyküsü		
var	28	19.7
yok	114	80.1
Doğum sayısı		
<5	68	47.9
≥5	74	52.1
Komorbid hastalık		
var	55	38.7
yok	87	61.3

3.1.1. Adjuvan RT Uygulanan Hastalar

Adjuvan RT uygulanan toplam 74 hastada medyan yaş 49 (29 – 75) olup, 60 hasta (%81.2) epidermoid karsinom, 13 hasta (%17.6) adenokarsinom idi. Hastaların genel özellikleri Çizelge 3.2.'de gösterilmiştir.

Hastaların 31'i (%41.9) Evre IB, 15'i (%20.3) Evre IIA, 24'ü (%32.4) Evre IIB, 3'ü (%4) Evre IIIA, 1'i (%1.3) Evre IIIB olarak evrelendirildi.

Hastaların 38'i (%51.3) premenopozal, 36'sı (%48.6) postmenopozal dönemdeydi ve 21 (%28.4) hastada komorbidite vardı. Hastaların %44.6'sında 5 ve üzerinde gebelik öyküsü mevcuttu.

Çizelge 3.2. Adjuvan RT uygulanan hastaların genel özellikleri

Hasta Özellikleri		Hasta Sayısı	%
Yaş Medyan 49 (29-75)			
Histoloji	Epidermoid karsinom	60	81.2
	Adenokarsinom	13	17.6
	Diğer	1	1.3
Klinik evre	IB	31	41.9
	IIA	15	20.3
	IIB	24	32.4
	IIIA	3	4
	IIIB	1	1.3
Operasyon tipi	Tip III histerektomi	54	73
	TAH+BSO	10	13.5
	TAH+BSO+BPPALND	10	13.5
Tümör çapı	≤ 4 cm	61	82.4
	> 4 cm	13	17.6
Menapozal durum	premenapozal	38	51.3
	postmenapozal	36	48.6
Sigara öyküsü	var	13	17.6
	yok	61	82.4
Doğum sayısı	<5	41	55.4
	≥5	33	44.6
Komorbid hastalık	var	21	28.4
	yok	53	71.6

3.1.2. Definitif RT Uygulanan Hastalar

Definitif RT uygulanan 68 hastada medyan yaş 58 (33 – 77) olup, 54 hasta (%79.4) epidermoid karsinom, 12 hasta (%17.6) adenokarsinom idi. Hasta özellikleri Çizelge 3.3'te gösterilmiştir.

Hastaların 44'ü (%64.7) Evre IIB, 6'sı (%8.8) Evre IIIA, 10'u (%14.7) Evre IIIB, 8'i (%11.8) Evre IVA olarak evrelendirildi. Hastaların 18'i (%26.5) premenopozal, 50'si (%73.5) postmenopozal dönemdeydi ve 34 (%50) hastada komorbidite vardı. Hastaların %59'unda 5 ve üzerinde gebelik öyküsü mevcuttu.

Çizelge 3.3. Definitif RT uygulanan hastaların özellikleri

Hasta Özellikleri		Hasta Sayısı	%
Yaş Medyan 58 (33-77)			
Histoloji	Epidermoid karsinom	54	79.4
	Adenokarsinom	12	17.6
	Diğer	2	2.9
Klinik evre	IIB	44	64.7
	IIIA	6	8.8
	IIIB	10	14.7
	IVA	8	11.8
Tanı şekli	Yeni tanı	60	88.2
	Nüks	8	11.8
Tümör çapı	≤ 4 cm	37	54.4
	> 4 cm	31	45.6
Menapozal durum	Premenapozal	20	29.4
	Postmenapozal	48	70.6
Sigara öyküsü	var	16	23.5
	yok	52	76.5
Doğum sayısı	<5	28	41.2
	≥5	40	58.8
Komorbid hastalık	var	36	52.9
	yok	32	47.1

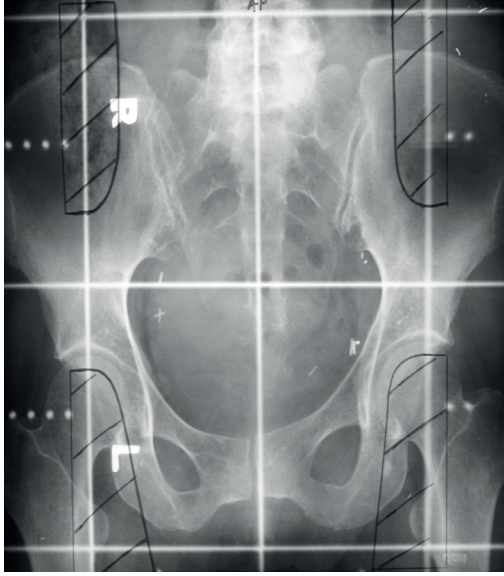
3.2. Tedavi Özellikleri

Hastaların 131'inde eksternal pelvik radyoterapi ve intrakaviter brakiterapi yapılırken 11 hastada ise sadece pelvik radyoterapi uygulandı. Toplam 95 hastada radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi kullanıldı.

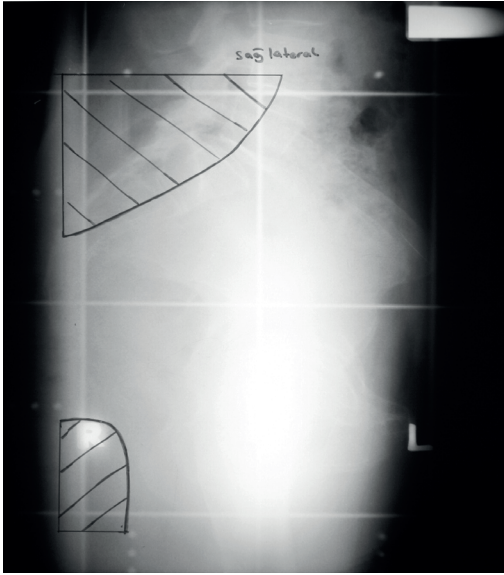
3.2.1. Eksternal Radyoterapi Alanı ve Doz

Hastalara Philips SLS-23 Sim-CT cihazı ile simülasyon yapılarak tedavi alanları belirlendi. Simülasyon sırasında hastalar supin pozisyonunda yatırılmış ve immobilizasyon gereci kullanılmamıştır. AP, PA, sağ ve sol lateral olmak üzere 4 alandan box tekniği ile tedavi planlanmıştır. Tedavi sınırları belirlendikten sonra hasta cildine alan sınırları ve sagittal-koronal-aksiyel eksenlerde lazer işaretleri çizilmiştir. Ayrıca alan merkezi ve 2 köşesine tatuaj yapılmıştır.

Ön-arka alanlarda üst sınır lomber 4-5 vertebral aralığında, alt sınır obturator foramenlerin altından, yan sınırlar kemik pelvisin 1.5-2 cm lateralinden geçecek şekilde planlandı. Alt 1/3 vajinal tutulum varlığında, sahalar tüm vajinayı ve inguinal lenf bezlerini içerecek şekilde modifiye edildi. Yan alanlarda ise ön sınır simfizis pubisin iç yüzünde, arka sınır ise sakral 2. ve 3. vertebra anteriorundaydı. Tümör yerleşimine göre gerekli hastalarda alan sınırları genişletildi. Şekil 3.1. ve Şekil 3.2.'de AP ve lateral pelvik RT simülasyon filmleri gösterilmiştir. Paraaortik lenf nodu veya kommon iliak lenf nodu metastazı olan hastalarda paraaortik bölge de tedavi edildi.



Şekil 3.1. AP simulasyon filmi

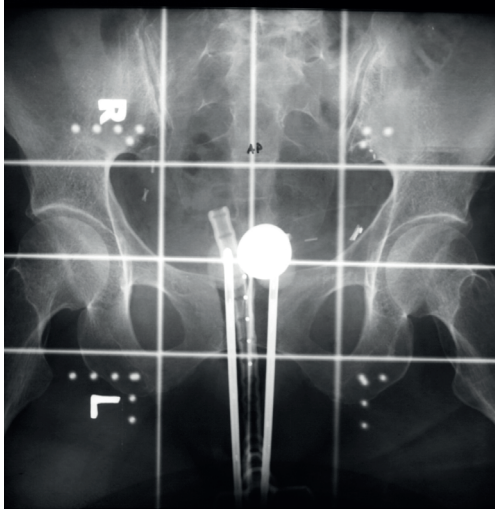


Şekil 3.2. Lateral simulasyon filmi

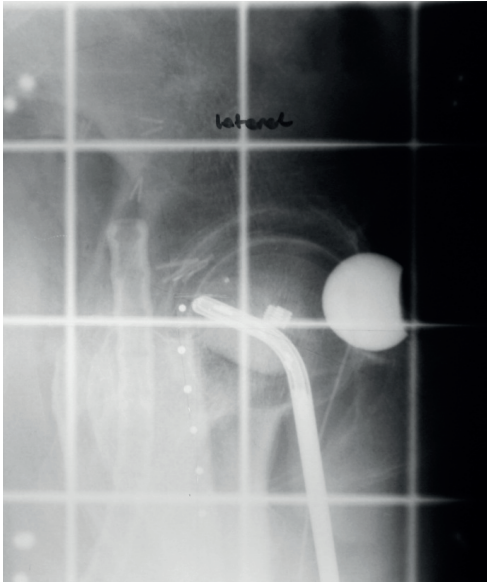
Eksternal radyoterapi günlük 180-200 cGy'lik fraksiyonlarla, haftada 5 gün uygulandı. Toplam doz evre IB2-IIB hastalarda 4600-4680 cGy (parametrium invazyon bulgusu devam ediyorsa 5040 cGy), evre III ve daha ileri evrelerde ise 5000-5040 cGy idi. RT ile eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastalarda, haftalık 35-40 mg/m² Sisplatin kullanıldı.

3.2.2. İntrakaviter Brakiterapi

İntrakaviter brakiterapi uygulamaları Ir¹⁹² MicroSelectron yüksek doz oranlı HDR brakiterapi cihazı ile yapıldı. Fletcher Suit aplikatörleri kullanılarak ovoid $\pm$ tandem yerleştirildi. Ayrıca rektum lokalizasyonunun tanımlanması için rektal marker kullanıldı. Mesane boynunu görüntülemek için foley sondanın balonu 8 cc radyoopak madde ile dolduruldu Şekil 3.3. ve Şekil 3.4.'te bir hastanın AP ve lateral brakiterapi lokalizasyon filmleri görülmektedir. Her brakiterapi uygulamasında simülatörde ortogonal anteroposterior ve lateral grafler alındı ve Nucletron Plato Tedavi Planlama Sistemi'nde her brakiterapi uygulamasında tedavi planı yapıldı.



Şekil 3.3. Brakiterapi AP simulasyon filmi



Şekil 3.4. Brakiterapi lateral simulasyon filmi

İntrakaviter brakiterapiye eksternal RT'nin en az 4000 cGy'i tamamlandıktan sonra genellikle tedavinin son haftası veya tamamlandıktan sonra başlanarak haftada iki fraksiyon olarak uygulandı. İntrakaviter brakiterapi dozu, adjuvan tedavi uygulanan hastalarda 500 cGy fraksiyon dozuyla toplam 1500 cGy, definitif tedavi uygulanan hastalarda ise 600 cGy fraksiyon dozuyla toplam 3000 cGy idi.

3.3. İzlem

Tedavinin tamamlanmasını takiben ilk kontrol birinci ay içinde, daha sonraki kontroller ilk iki yıl boyunca üçer ayda bir, beşinci yıla kadar altı ayda bir, bundan sonra da yıllık olarak yapılmıştır. Hastalar kontrollerinde, ayrıntılı jinekolojik muayeneyi içeren fizik baki, vajinal smear, tam kan analizi, kan biyokimyası, tam idrar tetkiki, akciğer grafisi, batin pelvik ultrasonografi ve gereken hastalarda bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiştir.

Pelvik muayenede servikal veya vajinal bölgede yineleme, ısrarlı ya da ilerleyen parametrial tutulum saptanması ya da tedavi sonrası gelişen hidronefroz lokal progresyon olarak kabul edilmiştir.

Tedavi sonrası paraaortik lenfadenopati gelişimi de dahil olmak üzere, pelvis dışı hastalık gelişimi uzak yayılım olarak kabul edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Version 13.0) kullanıldı. Bu çalışmada lokal - bölgesel kontrol oranları, sağkalım süreleri incelenmiş, lokal kontrol ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Sağkalım süre ve oranları *Kaplan - Meier yöntemi* ile hesaplanmış, gruplar arası sağkalım süre ve oran farkları *log rank testi* ile karşılaştırılmıştır. Bağımsız

grup oranlarının karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizler *Cox regresyon modeli* kullanılarak yapılmış, istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. Bulgular

4.1. Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Tüm Hastalar

Serviks karsinomu tanısıyla definitif ve adjuvan amaçla tedavi edilen tüm hastaların ortalama 30 ay izlem süresi sonunda %66.3'ü hayatta, %.33.8'i ise kaybedilmiştir.

Uygulanan eksternal RT dozu medyan 5040 cGy olup 4000-5040 cGy arasında değişiyordu. Toplam RT süresi medyan 55 gün olarak hesaplandı. Eksternal RT ve brakiterapi sonrası mesane ve rektum için hesaplanan medyan RT dozları Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir.

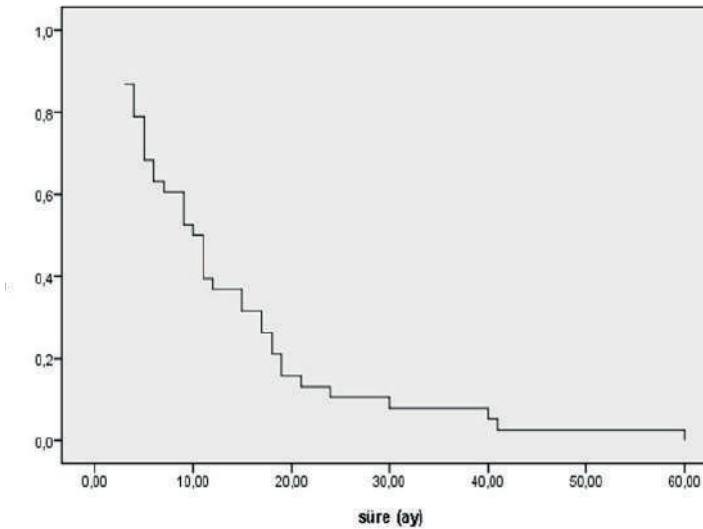
Çizelge 4.1. Definitif ve adjuvan RT uygulanan tüm hastalarda uygulanan eksternal RT dozu ve mesane ve rektum için toplam RT dozları

	Medyan	Aralık
Eksternal radyoterapi dozu (cGy)	5040	4000-5040
Toplam mesane dozu (cGy)	5927	4594-7753
Toplam rektum dozu (cGy)	6529	4680-8834

4.1.1. Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Tüm Hastalar İçin Lokal Progresyonsuz Sağkalım

Definitif ve adjuvan RT uygulanan 142 hastanın birlikte değerlendirilmesinde; 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım %20 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.1). Tedavi sonrası 38 hastada (%27) lokal progresyon saptanmış, lokal progresyon süresi ortalama (3 – 60) 13,5 ay olarak bulunmuştur. Lokal progresyonların %40'ının ilk 24 ay içinde, %67'sinin ise ilk 36 ay içinde geliştiği saptanmıştır.

Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizler sonucu lokal progresyonsuz sağkalıma etki eden kötü prognostik faktörler; genç yaş ($p=0.043$) ve RT sonrası rezidü tümör varlığı ($p=0.003$) olarak tespit edilmişken, Cox regresyon modeli uygulanarak yapılan çok değişkenli analizlerde lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen anlamlı prognostik faktör tespit edilmemiştir (Çizelge 4.2.).



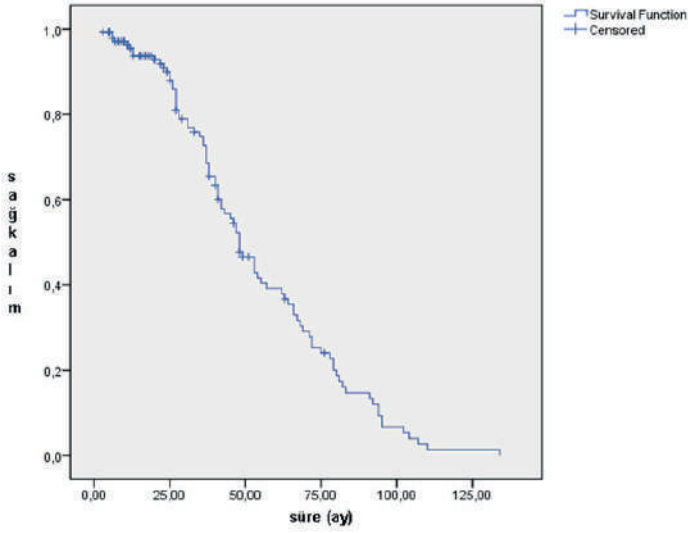
Şekil 4.1. Tüm hastalar için lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi

Çizelge 4.2. Tüm hastalarda 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım oranları

Prognostik faktör	Hasta Sayısı	2 Yıllık Lokal Progresyonsuz Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz "p"	Çok Değişkenli Analiz "p"
Yaş				
≤ 53	73	% 67	<u>0.043</u>	0.070
> 53	69	% 90		
Histoloji				
Epidermoid ca	114	% 62	0.098	0.189
Adenokarsinom	25	% 90		
Klinik evre				
IB	31	% 90	0.172	0.380
II	83	% 100		
III	20	% 100		
IV	8	% 50		
Hemoglobin değeri				
≤ 10.6 gr/dl	73	% 75	0.672	0.404
> 10.6 gr/dl	69	% 100		
Toplam tedavi süresi				
≤ 55 gün	65	% 67	0.172	0.187
> 55 gün	77	% 100		
Egzamanlı kemoterapi				
Var	114	% 80	0.147	0.724
Yok	25	% 90		
Lenfovasküler invazyon				
Var	50	% 50	0.965	0.671
Yok	92	% 100		
Tümör çapı				
≤ 5 cm	92	% 100	0.844	0.820
> 5 cm	50	%75		
RT sonrası rezidü tümör				
Maksimum	45	% 0	<u>0.030</u>	0.227
Minimum	13	% 25		
Bulgu yok	84	% 0		

4.1.2. Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Hastalar İçin Hastalıksız Sağkalım

Definitif ve adjuvan RT uygulanan 142 hastanın birlikte değerlendirilmesinde; 2 yıllık hastalıksız sağkalım %58 olarak hesaplandı (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Tüm hastalar için hastalıksız sağkalım eğrisi

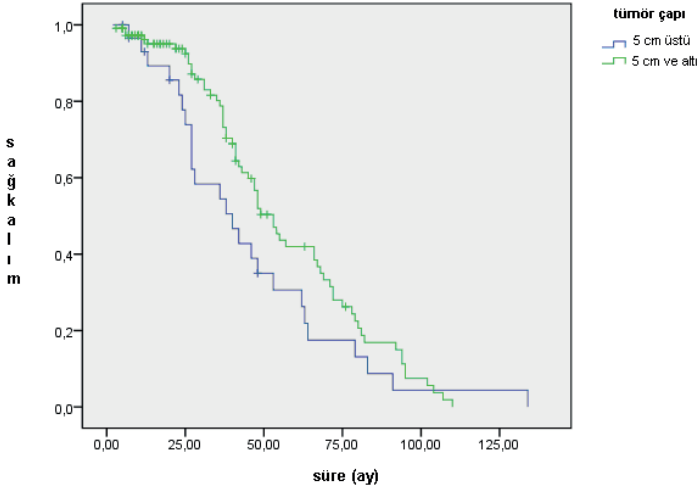
Hastaların 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ve hastalıksız sağkalımda etkisi araştırılan prognostik faktörler Çizelge 4.3.'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Tüm hastalarda 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranları

Prognostik faktör		Hasta Sayısı	2 Yıllık Hastalıksız Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz "p"	Çok Değişkenli Analiz "p"
Yaş	≤ 53	73	% 51	0.918	0.729
	> 53	69	% 55		
Histoloji	Epidermoid ca	114	% 53	0.846	0.812
	Adenokarsinom	25	% 56		
Klinik evre	IB	31	% 61	0.376	0.499
	II	83	% 49		
	III	20	% 56		
	IV	8	% 39		
Hemoglobin değeri	≤ 10.6 gr/dl	73	% 58	0.483	0.472
	> 10.6 gr/dl	69	% 48		
Toplam tedavi süresi	≤ 55 gün	65	% 57	0.183	0.446
	> 55 gün	77	% 46		
Eş zamanlı kemoterapi	Var	114	% 48	0.385	0.858
	Yok	25	% 65		
Lenfovasküler invazyon	Var	50	% 48	0.091	0.272
	Yok	92	% 56		
Tümör Çapı	≤ 5 cm	92	% 39	<u>0.020</u>	0.911
	> 5 cm	50	% 57		
RT sonrası rezidü tümör	Maksimum	45	% 58	0.276	<u>0.004</u>
	Minimum	13	% 89		
	Bulgu yok	84	% 49		

Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizler sonucunda hastalıksız sağkalımı kötü yönde etkileyen prognostik faktörün tümör çapı olduğu saptandı ($p=0.020$).

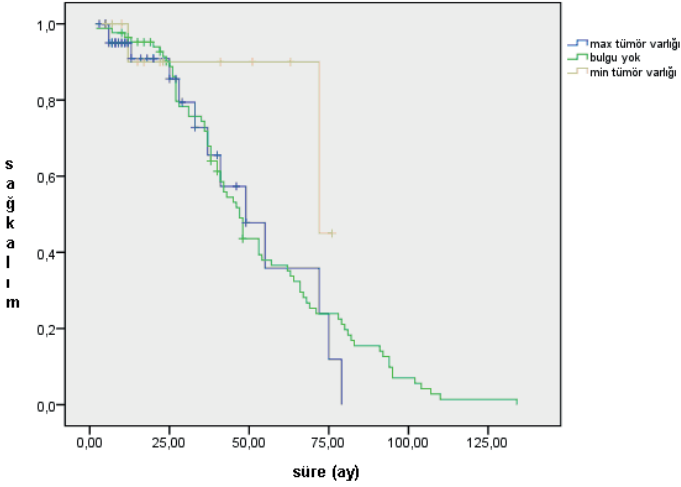
Tümör çapının değerlendirilmesinde operasyon ya da RT öncesi MR görüntüleme ya da genel anestezi altındaki jinekolojik muayene bulguları esas alınmıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Tümör çapına göre hastalıksız sağkalım ($p=0,020$)

Cox regresyon modeli kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde hastalıksız sağkalımı kötü yönde etkileyen prognostik faktörün RT sonrası rezidü tümör varlığı olduğu gözlemlendi. ($p=0.004$).

RT sonrası tümör varlığına göre hastalıksız sağkalım değerlendirildiğinde RT sonrası yüksek tümör yükü bulunan hastaların (maksimum tümör varlığı), tümör yanıtı izlenmeyen hastalara göre (bulgu yok) hastalıksız sağkalım oranı negatif yönde 6 kat daha düşük olarak değerlendirilmiştir (Odds Ratio (OR):6,14) (Şekil 4.5).

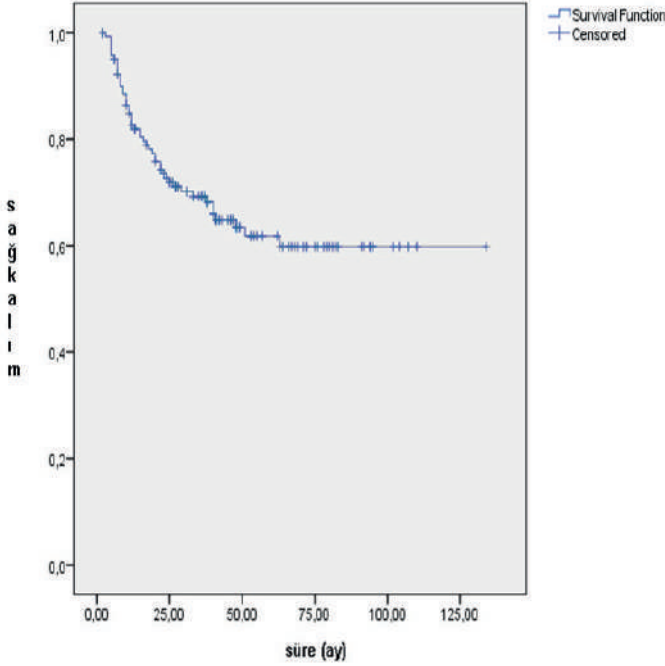


Şekil 4.5. RT sonrası rezidü tümör varlığına göre hastalıksız sağkalım eğrisi ($p=0,004$)

4.1.3. Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Tüm Hastalar İçin Genel Sağkalım

Definitif ve adjuvan RT uygulanan 142 hastanın birlikte değerlendirilmesinde; 2 yıllık genel sağkalım %88’dir (Şekil 4.6). Tek değişkenli analizlerde genel sağkalım üzerine etkisi araştırılan faktörlerden; yaş ($p=0.013$), klinik evre ($p=0.001$) (Şekil 4.7), RT başlangıcındaki hemoglobın değeri ($p=0.015$) (Şekil 4.8), toplam tedavi süresi ($p=0.008$) (Şekil 4.9), RT eş zamanlı KT uygulanması ($p=0,023$), lenfovasküler invazyon ($p=0,032$), tümör çapı ($p=0.053$) ve RT sonrası rezidü durumunun ($p=0,001$) genel sağkalımda etkili olduğu saptandı. Çok değişkenli analizlerde ise, yaş ($p=0,005$) (OR=2,42), klinik evre ($p=0.001$) (OR=13,5), RT başlangıcındaki hemoglobın

değeri ($p=0.002$) ($OR=2,68$), toplam tedavi süresi ($p=0.027$) ($OR=1,99$), lenfovasküler invazyon ($p=0,050$) ($OR=2,73$) ve RT sonrası rezidü tümörün ($p=0,003$) ($OR=12,65$) genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olduğu görüldü.

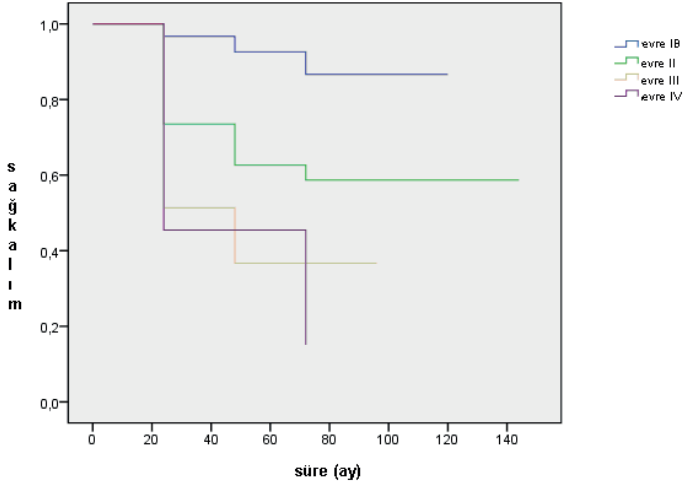


Şekil 4.6. Tüm hastalar için genel sağkalım eğrisi

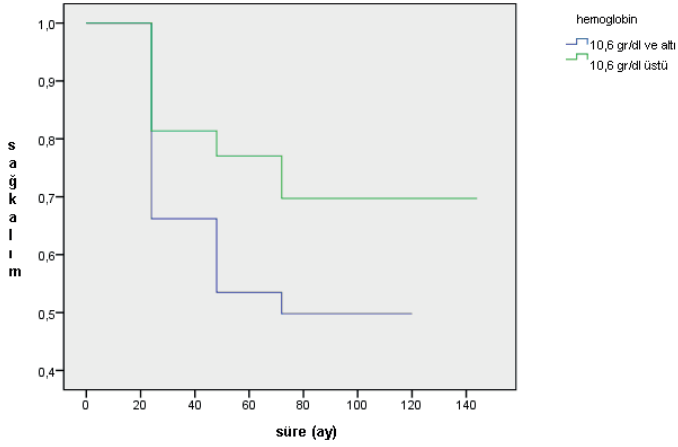
Genel sağkalım üzerine etkisi araştırılan prognostik faktörler Çizelge 4.4.'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Tüm hastalarda 2 yıllık genel sağkalım oranları

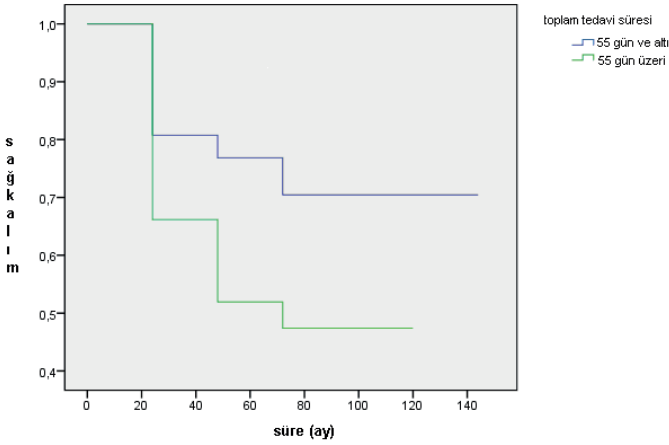
Prognostik faktör		Hasta Sayısı	2 Yıllık Genel Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz "p"	Çok Değişkenli Analiz "p"
Yaş	≤ 53	73	% 56	<u>0.013</u>	<u>0.005</u>
	> 53	69	% 73		
Histoloji	Epidermoid ca	114	% 87	0.409	0.309
	Adenokarsinom	25	% 92		
Klinik evre	IB	31	% 93	<u>0.001</u>	<u>0.001</u>
	II	83	% 63		
	III	20	% 37		
	IV	8	% 45		
Hemoglobin değeri	≤ 10.6 gr/dl	73	% 54	<u>0.015</u>	<u>0.002</u>
	> 10.6 gr/dl	69	% 77		
Toplam tedavi süresi	≤ 55 gün	65	% 77	<u>0.008</u>	<u>0.027</u>
	> 55 gün	77	% 52		
Eşzamanlı kemoterapi	Var	114	% 72	<u>0.023</u>	0.065
	Yok	25	% 50		
Lenfovasküler invazyon	Var	50	% 67	<u>0.032</u>	<u>0.050</u>
	Yok	92	% 83		
Tümör Çapı	≤ 5 cm	92	% 85	<u>0.053</u>	0.837
	> 5 cm	50	% 60		
RT sonrası rezidü tümör	Maksimum	45	% 27	<u>0.001</u>	<u>0.003</u>
	Minimum	13	% 45		
	Bulgu yok	84	% 87		



Şekil 4.7. Evreye göre genel sağkalım eğrileri ($p=0,001$)



Şekil 4.8. Hemogloblin değerine göre genel sağkalım eğrileri ($p=0,002$)



Şekil 4.9. Toplam tedavi süresine göre genel sağkalım ($p=0,027$)

4.2. Adjuvan Radyoterapi Uygulanan Hastalar

Serviks karsinomu tanısıyla adjuvan RT uygulanan hastaların ortalama 30 ay izlem süresi sonunda % 82.4'ü hayatta, % 17.6'sı ise kaybedilmişti.

Uygulanan eksternal RT dozu medyan 5040 cGy olup 4000 – 5040 cGy arasında değişiyordu. Toplam RT süresi medyan 52 gün olarak hesaplandı. Eksternal RT ve brakiterapi sonrası mesane ve rektum için hesaplanan medyan RT dozları Çizelge 4.5.'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Adjuvan RT uygulanan hastalarda eksternal RT ve mesane ve rektum için toplam RT dozları

	Medyan	Aralık
Eksternal radyoterapi dozu (cGy)	5040	4600-5040
Toplam mesane dozu (cGy)	5803	4594-6715
Toplam rektum dozu (cGy)	6321	5501-7023

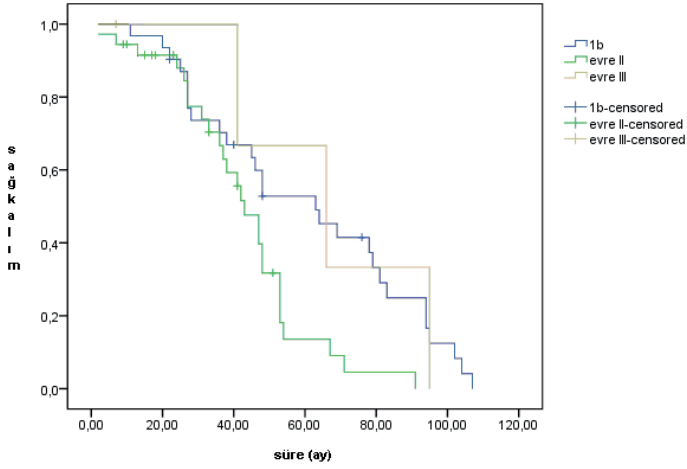
4.2.1. Adjuvan RT Uygulanan Hastalarda Hastalıksız Sağkalım

Adjuvan RT uygulanmış 74 hastanın değerlendirilmesinde; 2 yıllık hastalıksız sağkalım %49 olarak hesaplandı. Hastaların 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi araştırılan olası prognostik faktörler Çizelge 4.6.'da gösterilmiştir.

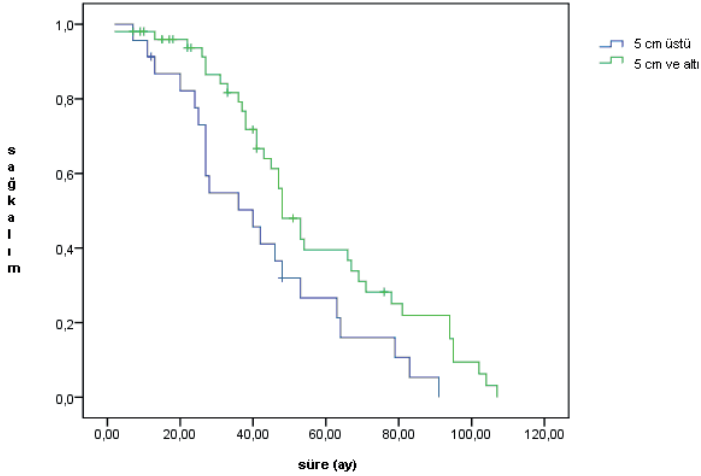
Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizler sonucunda hastaların hastalıksız sağkalımını etkileyen tek prognostik faktörün tümör çapı olduğu saptanmıştır ($p=0.016$). Cox regresyon modeli kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde ise hastalıksız sağkalımı kötü yönde etkileyen prognostik faktörün klinik evre ($p=0.019$) ($OR=6.94$) ve tümör çapı ($p=0.015$) ($OR=2.16$) olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.10 ve Şekil 4.11). Tümör çapı 5 cm'den büyük olan hastalarda hastalıksız sağkalım daha iyi olarak bulundu. Ancak, bu gruptaki hasta sayısı 6'dır. Aynı şekilde evre III hastalarda da 2 yıllık sağkalımın I ve II hastalara göre daha iyi olduğu görülse de evre III hasta sayısı 4' idi.

Çizelge 4.6. Adjuvan RT uygulanan hastalarda 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranları

Prognostik faktör		Hasta Sayısı	2 Yıllık Hastalıksız Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz “p”	Çok Değişkenli Analiz “p”
Yaş	≤ 49	38	% 51	0,389	0,360
	> 49	36	% 48		
Histoloji	Epidermoid ca	49	% 48	0,735	0.928
	Adenokarsinom	24	% 55		
Klinik evre	IB	31	% 60	0.149	<u>0.019</u>
	II	39	% 40		
	III	4	% 67		
Hemoglobin değeri	≤ 10.9 gr/dl	37	% 50	0.712	0.774
	> 10.9 gr/dl	37	% 48		
Toplam tedavi süresi	≤ 52 gün	15	% 53	0.879	0.503
	> 52 gün	59	% 39		
Eşzamanlı kemoterapi	Var	46	% 60	0.320	0.684
	Yok	28	% 42		
Lenfovasküler invazyon	Var	40	% 46	0.574	0.151
	Yok	34	% 53		
Cerrahi sınır	Pozitif	68	% 51	0.601	0.560
	Negatif	6	% 56		
Tümör Çapı	≤ 5 cm	68	% 56	<u>0.016</u>	<u>0.015</u>
	> 5 cm	6	% 37		



Şekil 4.10. Evreye göre hastalıksız sağkalım ($p=0,019$)



Şekil 4.11. Tümör çapına göre hastalıksız sağkalım ($p=0,015$)

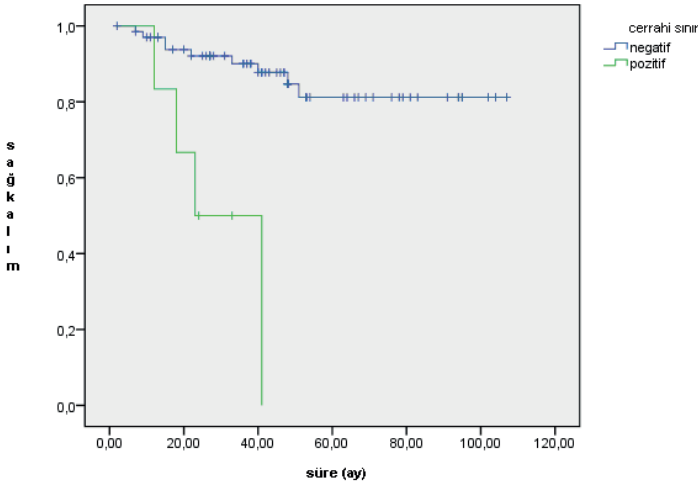
4.2.2. Adjuvan RT Uygulanan Hastalarda Genel Sağkalım

Adjuvan RT uygulanan 74 hastanın değerlendirilmesinde; 2 yıllık genel sağkalım % 83' tür. Hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranları ve genel sağkalım üzerine etkisi araştırılan olası prognostik faktörler Çizelge 4.7.'de gösterilmiştir.

Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizler sonucunda hastaların genel sağkalımını etkileyen tek prognostik faktör cerrahi sınır durumuydu ($p=0.001$). Ancak cerrahi sınır pozitifliği olan hasta sayısı 68' idi. Cox regresyon modeli kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde ise genel sağkalımda etkili faktör bulunamadı.

Çizelge 4.7. Adjuvan RT uygulanan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım oranları

Prognostik faktör		Hasta Sayısı	2 Yıllık Genel Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz “p” Değeri	Çok Değişkenli Analiz “p” Değeri
Yaş	≤□ 49	38	% 84	0,305	0,342
	> 49	36	% 81		
Histoloji	Epidermoid ca	49	% 82	0,750	0.800
	Adenokarsinom	24	% 84		
Klinik evre	IB	31	% 92	0.156	0.475
	II	39	% 76		
	III	4	% 75		
Hemoglobin değeri	≤ 10.9 gr/dl	37	% 72	0.152	0.065
	> 10.9 gr/dl	37	% 91		
Toplam tedavi süresi	≤ □52 gün	15	% 88	0.055	0.122
	> 52 gün	59	% 70		
Eşzamanlı kemoterapi	Var	46	% 82	0.933	0.459
	Yok	28	% 84		
Lenfovasküler invazyon	Var	40	% 77	0.060	0.256
	Yok	34	% 89		
Cerrahi sınır	Pozitif	68	% 38	<u>0.001</u>	0.282
	Negatif	6	% 83		
Tümör Çapı	≤ 5 cm	68	% 95	0.282	0.346
	> 5 cm	6	% 77		



Şekil 4.12. Cerrahi sınır durumuna göre genel sağkalım eğrileri ($p=0.001$)

4.3. Definitif Radyoterapi Uygulanan Hastalar

Definitif RT uygulanan 68 hastanın ortalama 30 ay izlem süresi sonunda %47'si hayatta, %53'ü ise kaybedilmiştir.

Uygulanan eksternal RT dozu medyan 5040 cGy olup 4600- 5040 cGy arasında değişiyordu. Toplam RT süresi medyan 60 gün olarak hesaplandı. Eksternal RT ve brakiterapi sonrası mesane ve rektum için hesaplanan toplam RT dozları Çizelge 4.8.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Definitif RT uygulanan hastalarda mesane ve rektum için medyan RT dozları

	Medyan	Aralık
Eksternal radyoterapi dozu (cGy)	5040	4600-5040
Toplam mesane dozu (cGy)	6335	4594-6715
Toplam rektum dozu (cGy)	7591	5501-7023

4.3.1. Definitif RT Uygulanan Hastalarda Hastalıksız Sağkalım

Definitif RT uygulanan toplam 68 hastada 2 yıllık hastalıksız sağkalım %58 olarak bulunmuştur. Log rank ve Cox regresyon modeli kullanılarak yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde hastalıksız sağkalımı etkileyen istatistiksel anlamlı prognostik faktör bulunamamıştır.

Hastaların 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi araştırılan prognostik faktörler Çizelge 4.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Definitif RT uygulanan hastalarda 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranları

Prognostik faktör	Hasta Sayısı	2 Yıllık Genel Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz "p"	Çok Değişkenli Analiz "p"
Yaş	≤ 58	34	% 55	0,143
	> 58	34	% 37	0,129
Histoloji	Epidermoid ca	54	% 50	0,136
	Adenokarsinom	14	% 31	0,216
Klinik evre	II	44	% 52	0,189
	III	16	% 25	0,184
	IV	8	% 41	
Hemoglobin değeri	≤ 10.2 gr/dl	35	% 37	0,062
	> 10.2 gr/dl	33	% 56	0,066
Toplam tedavi süresi	≤ 60 gün	47	% 49	0,887
	> 60 gün	21	% 41	0,990
Eşzamanlı kemoterapi	Var	49	% 63	<u>0.001</u>
	Yok	19	% 16	0,393
Lenfovasküler invazyon	Var	10	% 32	0,432
	Yok	7	% 52	0,869
Tümör çapı	≤ 5 cm	49	% 54	0,742
	> 5 cm	19	% 45	0,986
RT sonrası rezidü	Maksimum	40	% 28	<u>0.001</u>
	Minimum	4	% 72	<u>0.005</u>
	Bulgu yok	24	% 71	

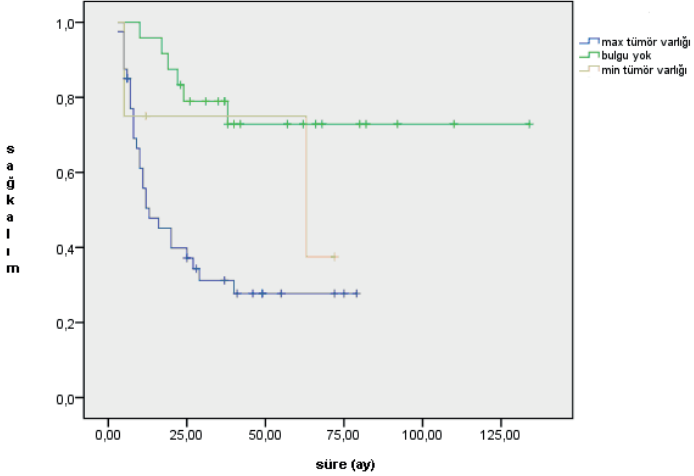
4.3.2. Definitif RT Uygulanan Hastalarda Genel Sağkalım

Definitif RT uygulanan 68 hasta için 2 yıllık genel sağkalım % 46' olarak hesaplanmıştır. Hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranları ve genel sağkalım üzerine etkisi araştırılan prognostik faktörler Çizelge 4.10.' da gösterilmiştir.

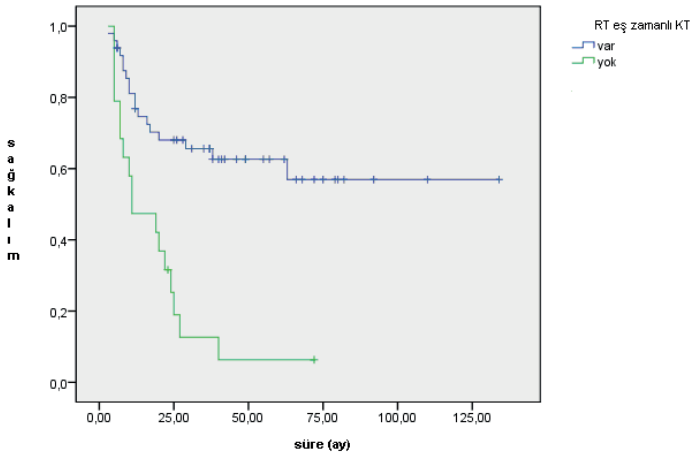
Çizelge 4.10. Definitif RT uygulanan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım oranları

Prognostik faktör	Hasta Sayısı	2 Yıllık Genel Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz "p"	Çok Değişkenli Analiz "p"
Yaş				
≤ 58	34	% 55	0,143	0,129
> 58	34	% 37		
Histoloji				
Epidermoid ca	54	% 50	0,136	0,216
Adenokarsinom	14	% 31		
Klinik evre				
II	44	% 52	0,189	0,184
III	16	% 25		
IV	8	% 41		
Hemoglobin değeri				
≤ 10.2 gr/dl	35	% 37	0,062	0,066
> 10.2 gr/dl	33	% 56		
Toplam tedavi süresi				
≤ 60 gün	47	% 49	0,887	0,990
> 60 gün	21	% 41		
Eşzamanlı kemoterapi				
Var	49	% 63	<u>0.001</u>	0,393
Yok	19	% 16		
Lenfovasküler invazyon				
Var	10	% 32	0,432	0,869
Yok	7	% 52		
Tümör çapı				
≤ 5 cm	49	% 54	0,742	0,986
> 5 cm	19	% 45		
RT sonrası rezidü				
Maksimum	40	% 28	<u>0.001</u>	<u>0.005</u>
Minimum	4	% 72		
Bulgu yok	24	% 71		

Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizler sonucunda genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler; RT sonrası tümör rezidü durumu ($p=0.001$) ve eş zamanlı KT ($p=0,001$); Cox regresyon modeli kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde ise RT sonrası rezidü tümör varlığı ($p=0.005$) olarak bulunmuştur ($OR=6.62$). (Şekil 4.13, Şekil 4.14)



Şekil 4.13. RT sonrası rezidü tümör varlığına göre genel sağkalım
($p=0,005$)



Şekil 4.14.: RT eş zamanlı KT uygulanmasına göre genel sağkalım
($p=0,001$)

4.4. Yan Etki Değerlendirmesi

Hastaların %97'sinde akut gastrointestinal sistem yan etkisi görülmüş olup hastaların %73.9'unda grade 1, %18,3'ünde ise grade 2 derecesindeydi. grade 3 akut gastrointestinal sistem yan etki hiçbir hastada görülmeydi. Genitoüriner sistem yan etkileri ise %83.1 hastada grade 1, %13.4 hastada grade 2 derecesinde olmak üzere toplam 138 hastada gelişti. RT ile eşzamanlı KT alan hastalarda akut toksisite oranı %68, sadece RT alanlarda ise %52.4 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.144$). Grade 3 ve 4 geç komplikasyonlar gözlenmiş olup, intestinal komplikasyon oranı tüm hastalar arasında %3.5, üriner komplikasyon oranı da %3.5 olarak bulunmuştur (Çizelge 4.11). Geç komplikasyonlar; 2 hastada vezikovajinal fistül, 2 hastada mesane kapasitesinde azalma, ciddi idrar sıklığı ve disüri, 1 hastada mesane içi ciddi telenjiyektazi ve hemorajik sistit, 5 hastada ince barsaklarda operasyon gerektirecek sineşi ve/veya ileus tablosu olarak gözlenmiştir. Yine tedavi sırasında görülen akut toksisite ile geç komplikasyonlar arasında da bir ilişki bulunamamıştır.

Adjuvan ve definitif RT uygulanan hastaların karşılaştırmasında akut ve kronik yan etkiler açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Çizelge 4.11. RTOG akut ve geç yan etkiler

	Grade 0 (%)	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Akut gastrointestinal	7.7	73.9	18.3	-	-
Kronik gastrointestinal	43.6	42.2	10.6	3.5	-
Akut genitoüriner sistem	2.8	83.1	13.4	0.7	-
Kronik genitoüriner sistem	36.6	43.6	16.2	2.1	1.4
Akut hematolojik	27.5	50.7	21.8	-	-

4.5. Uzak Metastaz Değerlendirmesi

İzlem süresince 43 hastada (%30.3) uzak metastaz gelişmiş olup, uzak yayılım yeri en sık akciğer (%10.1) ve ikinci sıklıkta kemik (%6.3) idi. Uzak yayılım oranının, lokal progresyon saptanmayan grupta %25.5, lokal progresyonlu grupta ise %18.8 olduğu saptanmıştır. Ayrıca klinik evre ilerledikçe uzak yayılım oranının da arttığı gözlenmiştir (uzak yayılım oranları evre II, III ve IVA için sırasıyla; %18.9, %25.4 ve %47.3, $p=0.021$). Adjuvan RT uygulanan hastalarda uzak metastaz oranı %19'dur. definitif RT uygulanan hastalarda ise %41'dir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

5. Tartışma

Serviks karsinomu erken evrelerde, radikal cerrahi ya da radikal radyoterapi ile tedavi edilebilmekte ve her iki tedavi yöntemi ile de yüksek tümör kontrol ve sağkalım oranları sağlanabilmektedir. Pelvik yineleme ve uzak yayılım riskinin yüksek olduğu lokal ileri evrelerde ise cerrahinin yeri bulunmamakta, radyoterapi standart bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (53–62).

Klinik evrenin radikal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda önemli bir prognostik faktör olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (122,123). Perez ve arkadaşları (116), radikal radyoterapi ile tedavi ettikleri 1499 hastada, lokal yineleme oranlarını evre IB, II, III ve IVA için sırasıyla %12, %20, %41 ve %72 olarak bildirirken, Takeshi ve arkadaşlarının (117) intrakaviter brakiterapi ile kombine eksternal radyoterapi uyguladıkları evre III 265 hasta için bildirdikleri lokal yineleme oranı ise %19.6'dır. Yine Perez ve arkadaşları (118) başarısızlık şekillerini değerlendirdikleri 849 hastalık başka bir çalışmada, lokal yineleme oranlarını evre IB, IIA, IIB ve III için sırasıyla %6.4, %12.5, %17.4

ve %35.8 olarak bildirmişlerdir. Montana ve arkadaşlarının (119) evre III epidermoid karsinomlu 203 hastalık retrospektif serisinde ise, lokal/ bölgesel yineleme oranı evre IIIA için %65 ve evre IIIB için %49 olarak bulunmuştur. Kim ve Trotti (120), erken evre hastalıkta (evre IA, IB ve IIA) pelvik başarısızlık oranını %4.6 – 8.2, ileri evre hastalıkta (evre IIB, III, IVA) %30.1 – 69.2 aralığında saptamışlardır. Eifel ve arkadaşlarının (121) çalışmalarında lokal nükslerin yaklaşık %80'inin ilk iki yıl içinde görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da definitif RT uygulanan hastalarda lokal yineleme oranı evrelere göre incelendiğinde, evre IB, II, III ve IVA için sırasıyla; %15, %27.6, %42.8 ve %57.8 olarak bulunmuştur. Lokal yinelemelerin %40'ının ilk 24 ay, %67'sinin de 36 ay içinde geliştiğı saptanmıştır.

Premprec ve arkadaşları (123) 94 hastalık serilerinde, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarını evre I için %70.2, evre II için %54, evre III için %17 ve evre IV için %0, tüm grupta ise %53.2 olarak bildirmişlerdir. Gynecologic Oncology Group tarafından (124) evre II, III ve IV için FIGO evresi ve progresyonsuz sağkalım oranı arasında anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da klinik evrenin serviks karsinomlu tüm hastalar için genel sağkalımda etkili bir faktör olduğu görülmüştür. Ayrıca adjuvan RT uygulanan hastalarda da hastalıksız sağkalımdaki prognostik etkisi saptanmıştır. Definitif RT uygulanan hastalarda ise evrenin tedavi sonuçlarına etkisi gösterilememiştir.

Histolojinin serviks karsinomunda önemli bir prognostik faktör olduğu ve adenokarsinomların epidermoid karsinoma oranla daha kötü bir prognoz gösterdiği birçok çalışmada bildirilmektedir (125,126). Berek ve arkadaşlarının (127) adenokarsinomlu 118 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, 5 yıllık sağkalım oranları epidermoid karsinoma oranla düşük bulunmuş ancak yineleme için geçen sürenin epidermoid karsinomdan daha uzun

olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, hastalarımızın %80'ini oluşturan epidermoid karsinom için 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %62 ve %53 iken, adenokarsinomlu hastalarda bu oranlar %90 ve %56' idi. Tek ve çok değişkenli analizler sonucunda adjuvan veya definitif RT uygulanan hastalarda histopatolojinin sağkalımda bir etkisi bulunamamıştır.

Yaş ve yaştan hangi sınırının serviks kanserinin prognozunu etkilediği çeşitli yayınlarda araştırılmıştır. Premprece ve arkadaşları (51), 30 yaştan altındaki hastalarda sağkalım oranını düşük ve lokal progresyon oranını yüksek bulmalarına karşılık, Fyles ve arkadaşları (42) 50 yaştan altında hastalıksız sağkalım ve pelvik tümör kontrol oranlarını düşük bulmuşlardır. Lanciano ve arkadaşları (128), 40 yaştan altında komplikasyon riskinde artış bildirirken, Delaloye ve arkadaşları (49) 45 yaştan genç hastalarda ölüm riskinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda 53 yaş ve altındaki hastalarda lokal kontrol ve genel sağkalım sonuçları daha düşük bulunmuştur.

Radyoterapi sırasındaki anemi serviks kanserli hastalarda prognozu kötüleştiren faktörlerden birisidir. Grinsky ve arkadaşlarının (48) çalışmasında hemoglobinin 10 gr/dl altında olduğu hastalarda, lokal/bölgesel başarısızlık riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Takeshi ve arkadaşları (117) hemoglobinin değeri 9 gr/dl'nin altında olan evre III hastalarda, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarının düşük ve uzak yayılım oranının da daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Fyles ve arkadaşları (42) anemi nedeniyle hastalıksız sağkalımın belirgin derecede düştüğünü bildirmiştir. Hastalarımızın tamamında radyoterapi öncesi ve RT sırasında hemoglobinin düzeyleri incelenmiş ve düşük hemoglobinin değerine sahip hastalarda genel sağkalım oranının daha düşük olduğu görülmüştür.

Tümör kontrol oranını etkileyen en önemli faktörlerden biri, toplam tedavi süresidir. Tedavi aralarında klonojenik tümör hücrelerinin akselere repopülasyonunun lokal kontrol oranlarını düşürdüğü düşünülmektedir. Lanciano ve arkadaşları (129), 65.9 Gy ya da üzeri dozlarla tedavi edilen epidermoid serviks karsinomlu 837 hastanın analizi sonucunda, tedavi süresinin uzaması ile sağkalım ve pelvik tümör kontrolünün düştüğünü saptamıştır. Perez ve arkadaşları (130), tedavi süresinin 9 haftadan uzun olmasının evre I ve II'de nedene spesifik sağkalım oranını düşürdüğünü saptarlarken, evre III için anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Fyles ve arkadaşları (131) ise tedavi süresinin 36 günden uzun olmasının hastalıksız sağkalımda belirgin azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Delaloye ve arkadaşları (122), radikal radyoterapi ile tedavi edilmiş evre IB – IIIB hasta gruplarında 60 günün altındaki tedavi süresinin hastalıksız sağkalım oranlarını azalttığını tesbit etmişlerdir. Fyles (42), Grinsky (132) ve Lanciano (129) yayınlarında, evre IIB ve III hastalarda tedavi süresi ile pelvik tümör kontrolünün kaybı arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirirken, Perez ve arkadaşları (130) evre III hastalarda, A noktasına 85 Gy'den yüksek doz verildiği zaman bu ilişkinin daha çarpıcı olduğunu göstermişlerdir. Fyles ve arkadaşları (42), sadece radyoterapi uygulanan 830 hastanın değerlendirmesinde, 30 günün üzerinde uzayan her gün için lokal kontrol oranlarında yaklaşık olarak %1'lik kayıp bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda tüm serviks kanserli hastaların değerlendirilmesinde 8 haftanın üzerindeki tedavi sürelerinin tek ve çok değişkenli analizde 2 yıllık genel sağkalım oranlarını belirgin derecede düşürdüğü izlenirken ($p<0.008$, $p<0.027$), lokal progresyonsuz ve hastalıksız sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Adjuvan ve definitif RT uygulanan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise toplam tedavi süresinin sağkalıma etkisi bulunmamıştır.

Erken evre serviks karsinomunda RT ile oldukça yüksek lokal kontrol oranları elde edilirken, lokal ileri evre serviks karsinomunda, lokal/bölgesel başarısızlık oranlarının yüksek olması, radyoterapiye kemoterapi ilavesini gündeme getirmiştir (64–68). Gerek ardışık, gerekse eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamalarının sonuçlarının incelendiği pek çok çalışma sözkonusudur (140-142). Kumar ve arkadaşları (133), evre IIIB – IVA serviks karsinomlu 184 hastayı randomizasyon ile iki gruba ayırmışlar ve birinci gruba iki kür bleomisin, ifosfamid, cisplatin ardından radyoterapi, ikinci gruba yalnızca radyoterapi uygulamışlar ve iki grup arasında genel ve hastalıksız sağkalımda anlamlı fark bulamamışlardır. Sundfor ve arkadaşları da (134), 3 kür neoadjuvan 5 – fluorourasil, sisplatin sonrası radyoterapi ve sadece radyoterapi uyguladıkları prospektif çalışmalarında, kemoterapi ve radyoterapi uygulaması ile yalnızca radyoterapi uygulanan gruba oranla sağkalım, lokal kontrol ya da uzak yayılım oranlarında iyileşme saptayamamışlardır. Denchy ve arkadaşları (135) ise, yüksek doz eş zamanlı infüzyon kemoterapisi (5 – fluorourasil, mitomisin – C) ve radyoterapinin, düşük doz ardışık bolus mitomisin – C, 5 – fluorourasil ve radyoterapiye üstünlüğünü bildirmişler ancak boluslu ardışık kemoterapi ve radyoterapinin yalnızca radyoterapiye üstünlüğünü gösterememişlerdir. Chiara ve arkadaşları (136), yalnızca radyoterapi ve ardışık cisplatin kemoterapisi ile radyoterapi grubuna randomize ettikleri hastalarda, pelvik kontrol ve sağkalım ile objektif yanıt sürelerinde iki grup arasında fark bulamamışlar ve radyoterapiye kemoterapi ilavesinin morbiditeyi arttırmadığı saptamışlardır. Christie ve arkadaşlarının (137) retrospektif çalışmasında, radyoterapiyle eş zamanlı 5 – fluorourasil, mitomisin – C alan hastalarda, yalnızca radyoterapi veya radyoterapi ve 5 – fluorourasil grubuna oranla medyan sağkalım, relapssız sağkalım ve lokal kontrolde

artış saptanırken, radyoterapiye yalnızca 5 – fluorourasil ilavesinin genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Lipsztein ve arkadaşları (138), cisplatin, mitomisin – C, vincristine ve bleomisin ile neoadjuvan kemoterapi sonrası radyoterapi ile eş zamanlı cisplatin uyguladıkları 10 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, sonuçların mükemmel olduğunu ve tedavinin iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir. Ancak hasta sayısının çok az ve izlem süresinin çok kısa olması nedeniyle sonuçlar tartışılabilir. Bizim çalışmamızda, radyoterapiye eşzamanlı cisplatin eklenmesiyle genel sağkalım oranlarında artış elde edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde ise, radyoterapiye cisplatin eklenmesinin prognostik öneminin olmadığı saptanmıştır.

Çeşitli yayınlarda, uzak yayılım sıklığının evre ile ilişkili olduğu, pelvik / paraaortik lenfadenopati ve / veya adenokarsinom histolojideki hastalarda daha yüksek oranda uzak yayılım gözleendiği ve en sık uzak yayılımın akciğere olduğu bildirilmektedir. Agresif lokal tedavi metodları ile sağlanan yüksek lokal kontrol oranlarına rağmen uzak yayılım sıklığının özellikle lokal ileri evrelerde %56 gibi yüksek oranlara çıkması, radyoterapiye ek olarak sistemik tedavi gerekliliğinin tartışılmasına yol açmıştır. Çalışmamızda, tüm hastalar için uzak yayılım oranı %30.3 olup, evre arttıkça uzak yayılım sıklığının da arttığı saptanmıştır. Lokal yinelemeli hastaların %18.8’inde uzak yayılım görülürken, lokal yinelemesi olmayan hastaların %25.5’inde uzak yayılım gelişmiştir. En sık uzak yayılım yerinin, çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak akciğer (%10.1) olduğu belirlenmiştir.

Serviks karsinomunda eksternal radyoterapi ve intrakaviter brakiterapi ile birlikte yüksek dozlara çıkılıp lokal kontrol oranı artırılırken, yüksek dozlarda akut ve geç yan etkiler de artmaktadır. Takeshi ve arkadaşları (117) evre III 265 hastalık serilerinde, geç komplikasyonlar üzerine

yalnızca radyoterapi dozunun etkili olduğunu göstermişler ve radyoterapi dozunun, rektal komplikasyonlu grupta rektal komplikasyonu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (65.9 Gy'c karşı 63 Gy, $p=0.012$). Lanciano ve arkadaşları (129) 1558 hasta için majör komplikasyon oranını %9.8 olarak bildirmişler ve toplam tümör dozunun yüksek oluşunun majör komplikasyon oranlarını arttırdığını saptamışlardır. Sadece eksternal veya eksternal ve intrakaviter radyoterapi ile tedavi edilen evre III serviks karsinomlu 203 hastanın değerlendirmesi sonucunda (138), eksternal radyoterapiye intrakaviter brakiterapi ilavesinin komplikasyon oran ve şiddetini değiştirmedığı tespit edilmiştir. Perez ve arkadaşlarının (1) sadece radyoterapi uygulanmış 811 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, derece II – III komplikasyon oranı %18 olarak bildirilmiş, aynı çalışmada 80 Gy'in üzerindeki dozlarla komplikasyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Wang ve arkadaşları (139) 240 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, radyoterapi sırasında akut toksisite oranı yüksek olan hastalarda, geç rektal komplikasyon oranının da anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, ciddi (grade 3 ve 4) geç komplikasyon hastaların %7'sinde gelişmiştir. Rektal komplikasyon oranı %3.5 ve üriner komplikasyon oranı %3.5 olup literatürde bildirilen oranlara göre kısmen daha düşüktür. Toplam tümör dozu, radyoterapiye kemoterapi ilavesi, brakiterapi uygulaması ve klinik evre ile geç komplikasyon oranları arasında χ^2 testi ile yapılan karşılaştırmada anlamlı bir bağlantı gösterilememiştir. Yine tedavi sırasında görülen akut toksisite ile geç komplikasyonlar arasında da bir ilişki bulunamamıştır.

6. Sonuçlar

RT serviks karsinomunun tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir. Hastanın evresine göre değişmekle beraber RT, postoperatif veya küratif tedavi seçeneği olarak tek başına uygulanabilir.

Bu çalışmada: adjuvan veya definitif RT alan tüm hastalar ele alındığında yaş, evre, tedavi öncesi hemoglobin değeri, toplam RT süresi, eşzamanlı KT uygulanması, lenfovasküler invazyon durumu, tümör çapı ve RT sonrası rezidü tümör varlığının sağkalımda etkili prognostik faktörler olduğu bulunmuştur.

Postoperatif adjuvan RT uygulanan hastalarda klinik evre ve tümör çapı hastalıksız sağkalımda; toplam tedavi süresi ve cerrahi sınır durumu da genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak tespit edilmiştir. Postoperatif RT uygulanan hastalarda toplam RT süresinin uzaması sağkalımı kötü yönde etkilemektedir.

Definitif RT uygulanan hastalarda eşzamanlı KT uygulanması sağkalımda anlamlı katkı sağlamaktadır. Erken ve geç RT yan etkileri literatürle uyumludur. Adjuvan ve definitif RT uygulanan hastalar arasında RT yan etkileri açısından anlamlı fark görülmemiştir. RT serviks karsinomunun tedavisinde kabul edilebilir komplikasyon oranlarıyla etkili bir tedavi yöntemidir.

7. Özet

Anabilim Dalımızda 1999 – 2007 tarihleri arasında adjuvan ve definitif RT uygulanmış olan evre IB - IVA serviks karsinomlu toplam 142 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların medyan yaşı 53 olup, evrelere göre dağılımda 31'inin evre IB, 15'inin evre IIA, 68'inin evre IIB, 9'unun evre IIIA, 11'inin evre IIIB, 8'inin evre IVA olduğu saptanmıştır.

Hastaların 74'üne postoperatif adjuvan RT, 68'ine definitif RT uygulanmıştır. Ortalama izlem süresi 30 aydır.

Tüm hastalar için 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %20, %58 ve %88 olarak bulunmuştur.

Lokal progresyonsuz sağkalıma etki eden kötü prognostik faktörler tek değişkenli analizlerde; genç yaş ve RT sonrası düşük tümör yanıtı olarak tespit edilmiştir.

Hastalıksız sağkalımı kötü yönde etkileyen prognostik faktörün tek değişkenli analizde tümör çapı olduğu çok değişkenli analizde ise RT sonrası düşük tümör yanıtı olduğu gözlenmiştir.

Yaş, evre, hemoglobin değeri, toplam tedavi süresinin uzun olması ($p=0.008$) (şekil 8), RT eş zamanlı,

lenfovasküler invazyon, tümör çapı, RT sonrası tümör yanıtı genel sağkalımda etkili faktörler olarak bulundu.

Adjuvan RT uygulanan hastalarda 2 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %49 ve %83 idi. Evre ve tümör çapı hastalıksız sağkalımda; toplam RT süresi ve cerrahi sınır durumu da genel sağkalımda etkili faktörlerdi.

Definitif RT uygulanan hastalarda 2 yıllık hastalıksız sağkalım %58, genel sağkalım %46'dır. Genel sağkalımda etkili faktörler eşzamanlı KT ve RT sonrası tümör yanıtı idi.

Grade 3-4 geç komplikasyon hastaların %7'sinde gelişti. Adjuvan ve definitif RT uygulanan hastalar arasında komplikasyon riskinde anlamlı fark yoktu.

RT serviks kanseri tedavisinde tolere edilebilir ve etkili bir tedavi yöntemidir. Yan etkilerin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasında geniş hasta sayıları içeren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Serviks kanseri, radyoterapi, prognostik faktörler.

8. Kaynaklar

1. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, Bedwinek JM, Camel HM, Purdy JA, Walz BJ. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983; 51: 1393-402
2. Prempre T, Patanaphan V, Sewchand W, Scott RM. The influence of patients' age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1983; 51: 1764-71
3. Toita T, Nakano M, Higashi M, Sakumoto K, Kanazawa K. Prognostic value of cervical size and pelvic lymph node status assessed by computed tomography for patients with uterine cervical cancer treated by radical radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 33(4): 843-9
4. Yıldırım M. *Klinik Jinekoloji*, Ankara. 1992:1-8
5. Mattingly RF, Normal pelvic anatomy In: *The Linde's operative gynecology* 1977;25-43
6. Anson BJ, McVay CB. *Surgical Anatomy*, vol.2 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1971:800-835
7. Balfe DM, Peterson RR, Lee JKT. Normal abdominal anatomy. In Lee JKT, Sagel SS; Stanley RJ (eds). *Computed body tomography* 1983.131-165

8. Bouchard M, Nadeau S, Gingras L, Raymond PE, Beaulieu F, Fortin A, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 71(5):1343-1350
9. Patnick J. Cervical cancer control in Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000;5:8-12
10. Patnick J. Cervical screening programme. J Med Screen 1999;6:57.
11. Stilson T, Knight AL, Elsvick RK Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. Journal of Family Practice 1997;45:159-63.
12. Foltz AM, Kelsey SL, Annual Pap test: dubious policy success Mulbank Mem Fund&Health Soc 1978;54:426-62.
13. Sheris JD, Wells ES, TSU VD, Bishop A: Cervical cancer in developing countries, A. Situation analysis. The world bank department of population. Health and Nutrition 1993.
14. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992 CA Cancer Journal Clinic 1992;42:19.
15. Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan T et al. Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. Cancer 1998;83:2150-8.
16. Berek SJ, Adashi EY, Hillard AP. Novak Jinekoloji, 1.baskı 1998;435-458.
17. Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. Int J Gynecol and Obstet 2004;84:101-8.
18. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1099-104.
19. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı.1. baskı. Ankara 2005.
20. Eifel PJ, Berek JS, Thigpen JT. Cancer of the cervix, vagina, and vulva: Cancer Principles and Practice

- of Oncology. 5th Edition (Ed: De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1997; 1433-56
21. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74–108.
 22. Jemal A, Thomas A, Murray T, et. Al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23–47.
 23. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1158–1171.
 24. Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36:11–9.
 25. Cristopherson WM, Parker JE. Relation of cervical cancer to early marriage and childbearing. *N Engl J Med* 1965;273:235-239.
 26. Keighley E. Carcinoma of the cervix among prostitutes in a women's prison. *Br J Venereal Dis* 1968;44:254-255
 27. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Path* 2002;55:244-265.
 28. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994;84:591-597.
 29. Reeves WC, Brinton LA, Garcia M, Brenes MM, Herrero R, Gaitan E. et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N Engl J Med* 1989;320:1437-1441.
 30. Zhang J, Rose BR, Thompson CH, Jarrett C, Russell P, Houghton RS, et al. Associations between oncogenic

- human papillomaviruses and local invasive patterns in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1995;57(2):170-177.
31. 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.
32. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G. et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992;69(7);1750-1758.
33. Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;35(2):130-135.
34. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT. et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989;35(3);314-320.
35. Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001;92(9);2471-2483.
36. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN. et al. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1998;69(2);157-164.
37. Waldenstrom AC, Horvath G. Survival of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix in western Sweden. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(1);18-23.

38. Dubben HH, Thames HD, Beck-Bornholdt HP. Tumor volume: A basic and specific response predictor in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 47: 167-74
39. Oncology B Edition (Ed: Pine JW Jr). Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1997; 2227-61
40. Grimard L, Genest P, Girard A, Gerig L, Prefontaine M, Drouin P, Nair RC, Stats M. Prognostic significance of endometrial extension in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 31(2): 301-9
41. Mitani Y, Yukinari S, Jimi S, et al. Carcinomatous infiltration into the uterine body in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89: 984-989.
42. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, Levin W, Manchul LA, Rawlings GA. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: Results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol* 1995; 35: 107-17
43. Gauthier P, Gore I, Shingleton HM, et al. Identification of histopathologic risk groups in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985;66:569-574.
44. Wiggins DL, Granai CO, Steinhoff MM, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in servical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 56 :353- 356.
45. FiggeDC, Tamimi HK. Patterns of recurrens of carcinoma following radical hysterectomy. *Am. J, Obstet. Gynecol.*140:213,1981.
46. Wentz, WB: Histologic Grade and Survival in Cervical Cancer, *Obstet Gynecol.*18:412,1961.
47. Dusenbery KE, McGuire WA, Holt PJ, Carson LF, Fowler JM, Twiggs LB, Potish RA. Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 29(5): 1079-84

48. Grinsky T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, Campana F, Cosset JM, Petit C, Malaise EP, Haic C, Gerbaulet A, Chassagne D. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of cervix treated by radiation therapy: Results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 16(1): 37-42
49. Delaloye JF, Pampallona S, Coucke PA, De Grandi P. Younger age as a bad prognostic factor in patients with carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64(2):201–205.
50. Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE, Hederman MA. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1988; 12(4): 289-96
51. Curtin J, Lanciano RM, Kudelka AP. Cervical cancer: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach: Medical, Surgical and Radiation Oncology. 1st Edition (Ed: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD). PRR, Huntington, NY, 1996; 142-63
52. Di Saia PJ, Creasman WT. Invasive Cervical Cancer: Clinical Gynecologic Oncology. 5th Edition (Ed: Di Saia PJ, Creasman WT). Mosby-Year Book, Inc, St Louis, Missouri, 1997;51–106
53. Benedet JL, Bender H, Jones 3rd, Ngan HY, Pecorelli C. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Aug;70(2):209-62.
54. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition 2008;1546–1609
55. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: satage IA

- and carcinoma in situ. *Int J radiation Oncol Biol Phys* 1991;21:375–378.
56. Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage 1A1 and 411 patients with stage 1A2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989;33:265–272.
 57. Webb GA. The role of ovarian conservation in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:476–484.
 58. Landoni F, Manco A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage 1B-2A cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535–540.
 59. Siebel M, Freeman MG, Graves WL. Carcinoma of the cervix and sexual function. *Obstet Gynecol* 1979;55:484–487.
 60. Petres 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.
 61. Wharton JT, Jones HW 3rd, Day TG Jr, et al. Preirradiation celiotomy and extended field irradiation for invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977; 49:333–338.
 62. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, et al. A prospective surgical pathological study of stage 1 squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 314–320.
 63. 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 May;73(2):177-83.

64. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1154-1161
65. Morris M, Eifel PJ, Lu JD, Grigsby P, Stevens R, Rotman M, Gershenson D, Mutch D, Levenback C. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-1143
66. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ II, 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
67. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al: A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17: 1339-1348
68. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB. Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer *N Engl J Med*,1999,340:1144-1153
69. William H. McBride, H. Rodney Withers. *Cancer Biology*. Ed: Carlos A.Perez, Luther W.Brady, Edward C.Halperin, Rupert K.Schmidt-Ullrich. Principles and practice of radiation Oncology. 4th Edition, pp. 96-136, USA 2004.
70. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment

- Group (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1341-1346.)
71. Poddar PK, Bauer J, Gelerent I, et al. Radiation injury to the small intestine. *Mt Sinai J Med* 1982; 49: 144-9.
 72. Fischer L, Kimose HH, Spjeldnaes N, et al. Late radiation injuries of the small intestine management and outcome. *Acta Chir Scand* 1989; 155: 47-51.
 73. Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, et al. Radiation injury of the rectum: evaluation of surgical treatment. *Ann Surg* 1981;194: 716-24.
 74. Galland RB, Spencer J. Natural history and surgical management of radiation enteritis. *Br J Surg* 1987; 74: 742-7.
 75. Potish RA, Jones TK Jr, Levitt SH. Factors predisposing to radiation-related small bowel damage. *Radiology* 1979; 132: 479-82.
 76. Tewfik HH, Buchsbaum HJ, Latourette HB, et al. Para-aortic lymph node irradiation in carcinoma of the cervix after exploratory laparotomy and biopsy-proven positive aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:13-8.
 77. Loludice T, Baxter D, Balint J. Effects of abdominal surgery on the development of radiation enteropathy. *Gastroenterology* 1977;73:1093-7.
 78. Trier JS, Browning TH. Morphological response of the mucosa of the human small intestine to x-ray exposure. *J. Clin Invest* 1966;45:194-204.
 79. Yeoh E, Horowitz M, Russo A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: A prospective longitudinal study. *Am J Med* 1993;95: 397-406.
 80. Jao SW, Beart RW Jr, Gunderson LL. Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum. *Am J Surg* 1986; 151: 272-7.
 81. Shamblin JR, Symmonds RE, Sauer WA, et al. Bowel obstruction after pelvic and abdominal radiation:

- factitious enteritis or recurrent malignancy. *Ann Surg* 1964; 160: 81-9.
82. Sher ME, Bauer J. Radiation-induced enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 121-8.
83. Hatcher PA, Thompson HJ, Ludgate SN, et al. Surgical aspects of intestinal injury due to pelvic radiotherapy. *Ann Surg* 1985; 201:470-5.
84. Kawarada Y, Brady L, Matsumoto T. Radiation injury to the large and small intestines. *Am J Proctol* 1974;25: 49-53.
85. Schofield PF, Holden D, Carr ND. Bowel disease after radiotherapy. *J R Soc Med* 1983; 76: 463-6.
86. Morgenstern L, Hart M, Lugo D, et al. Changing aspects of radiation enteropathy. *Arch Surg* 1985;120:1225-8.
87. Russell JC, Welch JP. Operative management of radiation injuries of the intestinal tract. *Am J Surg* 1979; 137: 433-42.
88. Newman A, Katsaris J, Blendis LM, et al. Small intestinal injury in women who have had pelvic radiotherapy. *Lancet* 1973;2:1471-3.
89. McArdle AH, Reid EC, Laplante MP, et al. Prophylaxis against radiation injury: the use of elemental diet prior and during radiotherapy for invasive bladder cancer and early postoperative feeding following radical cystectomy and ilealconduit. *Arch Surg* 1986; 121:879-85.
90. McArdle AH, Wittnich C, Freeman CR, et al. Elemental diet as a prophylaxis against radiation injury. *Arch Surg* 1985; 120: 1026-32.
91. Yeoh EK, Horowitz M. Radiation enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165: 373-9.
92. Heusinkveld RS, Manning MR, Aristizabal SA. Control of radiation-induced diarrhea with cholestyramine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*1978; 4:687-90.

93. Zentler-Munro PL, Bessell EM. Medical management of radiation enteritis-an algorithmic guide. *Clin Radiol* 1987; 38:291-4.
94. Bloomer WD, Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. *N Engl J Med* 1975; 293:80-3.
95. Green N, Iba G, Smith WR. Measures to minimize small intestine injury in the irradiated pelvis. *Cancer* 1975; 35:1633-40.
96. Caspars RJL, Hop WCJ. Irradiation of true pelvis for bladder and prostatic carcinoma in supine, prone or Trendelenburg position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:589-593.
97. Gunderson LL, Russell AH, Liewellyn HJ, et al. Treatment planning for colorectal cancer: radiation and surgical techniques and value of small-bowel films. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1379-93.
98. Louis S. Constine, Jacqueline P. Williams, Monica Morris, Philip Rubin, Paul Okunieff. Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues. Ed: Carlos A.Perez, Luther W.Brady, Edward C.Halperin, Rupert K.Schmidt-Ullrich. Principles and practice of radiation Oncology. 4th Edition, pp. 357-390, USA 2004.
99. Denton A, Bond S, Matthews S, et al. National audit of the management and outcome of carcinoma of the cervix treated with radiotherapy in 1993. *Clin Oncol* 2000;12:347-353.
100. Nostrant T. Radiation injury. In: Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F, eds. Textbook of gastroenterology. 3rd edn. JB Lippencott, Philadelphia, 2000. p. 2605-2616.
101. Kollmorgen C, Meagher A, Wolff B, et al. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994;220:676-682.

102. Kozelsky T, Meyers G, Sloan J, et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:1669–1674.
103. Wellwood JM, Jackson BT. The intestinal complications of radiotherapy. *Br J Surg* 1973; 60:814–8.
104. DeCosse JJ, Rhodes RS, Wentz WB, et al. The natural history and management of radiation induced injury of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1969; 170:369–84.
105. Nance FC, Persson AV, Piker JF. Radiation injuries to the lower gastrointestinal tract. *Am Surg* 1968;34: 21–5.
106. Harling H, Balslev I. Long-term prognosis of patients with sever radiation enteritis. *Am J Surg* 1988; 155: 517–9.
107. S. Putta, H. J. N. Andreyev. Faecal Incontinence: A Late Side-effect of Pelvic Radiotherapy. *Clinical Oncology* 2005; 17: 469–477.
108. Roche B, Chautems R, Marti MC. Application of formaldehyde for treatment of hemorrhagic radiation-induced proctitis. *World J Surg* 1996;20:1092–1094.
109. Al-Abany M, Helgason A, Cronqvist A, et al. Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields. *Acta Oncol* 2002;41:532–542.
110. Borghede G, Hedelin H. Radiotherapy of localised prostate cancer. Analysis of late treatment complications. A prospective study. *Radiother Oncol* 1997;43:139–146.
111. Prasad KN, Pradhan S, Datta NR. Urinary tract infection in patients of gynecological malignancies undergoing external pelvic radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1995;57:380–382.

112. Parkin DE, Davis JA, Saymonds RP. Urodynamic findings following radiotherapy for servical carcinoma. *Br J Urol* 1998;61:213–217.
113. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoifylline and tocopherol. *J Clin Oncol* 1999;17:3283–3290.
114. Abitbol MM, Davenport JH. Sexual dysfunction after therapy for cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:181–9.
115. A.H. Brand, C.A. Bully & B.Cakır. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16: 288–293.
116. Perez CA, Grigsby PW, Chao KSC, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. . *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41(2): 307-17
117. Takeshi K, Katsuyuki K, Yoshiaki T, Teppei S, Tadayoshi M, Akira M, Katsumi M. Definitive radiotherapy combined with high – dose – rate brachytherapy for stage III carcinoma of the uterine cervix: Retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41(2):319-27
118. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, Bedwinek JM, Camel HM, Purdy JA, Walz BJ. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983; 51: 1393-402
119. Montana GS, Fowler WC, Varia MA, Walton LA, Mack Y, Shemanski L. Carcinoma of the cervix, stage III. Results of radiation therapy. *Cancer* 1986; 57: 148-54
120. Kim RY, Trotti A, Wu CJ, Soong SJ, Salter MM. Radiation alone in treatment of cancer of the uterine cervix: analysis of pelvic failure and dose response

- relationship. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 17(5): 973-8
121. Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990; 65: 2507-14
122. Delaloye JF, Coucke PA, Pampallona S, De Grandi P. Effect of topoplasm treatment of time on event free survival in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1996; 60(1): 42-8
123. Prempreet T, Patanaphan V, Sewchand W, Scott RM. The influence of patients' age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1983; 51: 1764-71
124. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the Cervix Treated With Radiation Therapy I. A Multi-Variate Analysis of Prognostic Variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67: 2776- 85
125. Hsu HC, Leung SW, Huang EY, Wang CJ, Sun LM, Fang FM, Chen HC. Impact of the extend of parametrial involvement in patients with carcinoma of the uterine cervix. . *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40(2): 405-10
126. Hong JH, Tsai CS, Chang JT, Wang CC, Lai CH, Lee SP, Tseng CJ, Chang TC, Tang SG. The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. . *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41(4): 823-30
127. Berek JS, Castaldo TW, Hacker NF, Petrilli ES, Lagasse LD, Moore JG. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1981; 48: 2734-41
128. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with

- improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991; 20(4): 667-76
129. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GH. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns of care study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 25(3): 391-7
 130. Perez CA, Grigsby PW, Castro-vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. . *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 32(5): 1275-88
 131. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1993; 28(2): 179-80
 132. Grinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, Chassagne D. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 27(5): 1051-6
 133. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kumar S, Kriplani A, Singh R, Rath GK, Kochupillai V. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol* 1994; 54(3): 307-15
 134. Sundfor K, Trope CG, Högberg T, Onsrud M, Koern J, Simonsen E, Bertelsen K, Westberg R. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996; 77: 2371-8
 135. Denchy TR, Eastman R, SanFilippo L, Gregori CA, Breen JL. Bolus mitomycin C and 5-FU with sequential

- radiation for poor-prognosis locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 1996; 60: 64-71
136. Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, Bruzzi P, Rosso R, Franzone P, Orsatti M, Vitale V, Foglia G, Odicino F. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group) *Am J Clin Oncol* 1994; 17(4); 294-7
137. Christie DRH, Bull CA, Gebiski V, Langlands AO. Concurrent 5-fluorouracil, mitomycin C and irradiation in locally advanced cervix cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1995; 37: 181-9
138. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage IIIB cervix cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991; 20(1): 95-100
139. Wang CJ, Leung SW, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Huang YH, Hsiung CY, Changchien CC. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: Evidence suggestive of cosequential late effect (CQLE). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40(1): 85- 91
140. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-1161.
141. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
142. 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;18:1606-1613.

Radyoterapi Uygulanan Serviks Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Dr. Cenk Ahmet Şen
Prof. Dr. Melek Gamze Aksu

 **ÖZGÜR**
YAYINLARI

