



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**SERVİKS KANSERİ TANILI HASTALARDA 3 BOYUTLU
KONFORMAL BRAKİTERAPİ UYGULANAN HASTALARIN
LOKAL KONTROL VE TOKSİSİTE SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ
DR. SALİHA EZGİ OYMAK

ADANA, 2012



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**SERVİKS KANSERİ TANILI HASTALARDA 3 BOYUTLU
KONFORMAL BRAKİTERAPİ UYGULANAN HASTALARIN
LOKAL KONTROL VE TOKSİSİTE SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. SALİHA EZGİ OYMAK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HÜSEYİN CEM ÖNAL

ADANA, 2012

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Erkan Topkan'a, Prof. Dr. Aydın Yavuz'a, Prof. Dr. Melek Nur Yavuz'a,

Asistanlığımın ve tezimin her aşamasında yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Cem Önal'a,

Tezimin tedavi planlama ve dozimetrik ölçümler sırasındaki destekleri için Radyoterapi Fiziği uzmanlarına, dozimetristlere, asistan arkadaşlarıma,

Radyasyon Onkolojisi'ni tercih etmeme vesile olan Prof. Dr. Özgür Özyılkan'a,

Destekleri daim anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.



ÖZET

Lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde brakiterapi (BRT) vazgeçilmez bir tedavi seçeneğidir. Konvansiyonel BRT’de tümör ve riskli organ (organs at risk; OAR) dozlarını değerlendirmek amacıyla International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) referans noktalarına başvurulmaktadır. Çalışmalar ICRU dozlarının tümör dozlarını olduğundan yüksek, riskli organ dozlarını ise olduğundan düşük gösterdiğini bildirmektedir. Konformal BRT planlaması ile tümördeki ve riskli organlardaki doz dağılımlarını görmek mümkündür. Doz-volüm histogramlarında (DVH) tümöre ve OAR’a ait öne çıkan parametrelerin lokal kontrol (LK) ve radyoterapiye (RT) bağlı geç komplikasyonlar üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Ocak 2008 – Mayıs 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’na başvuran evre IB-IVA serviks kanseri tanımlı hastalardan 3 boyutlu konformal BRT uygulanan 55 hasta değerlendirilmiştir.

Ortalama 20.7 ay takip sonucunda 2 yıllık beklenen genel sağkalım (GS) %62.4, LK %84.8 olarak bulunmuştur. Görülen tümör volümü (gross tumor volume; GTV) ve klinik tümör volümü (clinical tumor volume; CTV) nüks gelişen hastalarda belirgin olarak büyüktür ($p=0.04$). GTV DVH parametreleri D100 (hedef hacmin %100’ünün aldığı minimum doz) ve D90 dozları, LK sağlanan hastalarda daha yüksektir ($p<0.001$). CTVD100, D98, D90 ve D50 dozları lokal kontrol açısından anlamlı bulunmamıştır. Geç gastrointestinal sistem (GİS) ve genitoüriner sistem (GÜS) toksisitesi görülen hasta sayısı 23’tür (%41.8). 11 hastada (%20) grad 3-4 GİS toksisitesi, 2 hastada (%3.6) grad 3 GÜS toksisitesi meydana gelmiştir. Geç GİS toksisite gelişen hastalarda rektum D0.1cc (0.1cc’lik hacmin aldığı minimum doz), D1cc ve D2cc dozları, toksisite gelişmeyen hastalara göre belirgin olarak yüksektir (sırasıyla $p=0.04$, $p=0.02$, $p=0.01$).

LK’un ve tedavi toksisitesinin öngörülmesinde GTV, CTV ve OAR DVH parametrelerinin klinik önemi vardır. Doz optimizasyonunda yeterli deneyim kazanıldığında CTV dozlarını yüksek tutarak OAR dozlarının düşürülmesi, yüksek LK başarısı ile daha az toksisitenin gelişmesini sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Serviks kanseri, 3 boyutlu planlama, brakiterapi, lokal kontrol, geç toksisite.

ABSTRACT

Local Control and Toxicity Results in Cervical Cancer Patients Treated with 3D Conformal Brachytherapy

BRT is an essential option in the treatment of locally advanced cervical cancer. In order to assess the doses of the tumor and OAR, ICRU reference points are used. Studies have shown that this indirect evaluation fails to be true more often than not; tumor doses are overestimated while OAR doses are underestimated. With conformal BRT, it is possible to see the dose distribution in tumor and OAR. Evaluating the effect of DVH parameters regarding tumor and OAR on local control and late toxicities due to RT was aimed in this study.

Of the patients referred to Başkent University Department of Radiation Oncology with stage IB-IVA cervical cancer between January 2008 – May 2011, 55 patient treated with 3 dimensional conformal brachytherapy were included for assessment.

After a mean follow-up of 20.7 months, 2 year actuarial overall survival(OS) and LC were 62.4% and 84.8%, respectively. GTV and CTV are significantly larger in patients with recurrence ($p=0.04$). DVH parameters for GTV, D100 (the minimum dose received by 100% of the target volume) and D90 were higher in the patients who achieved local control ($p<0.001$). CTVD100, D98, D90 and D50 doses were not found to be significant for local control. Late gastrointestinal system (GIS) and genitourinary system (GUS) toxicity was seen in 23 (41.8%) patients. 11 (20%) patients had grade 3-4 GIS toxicity and 2 patients (3.6%) had grade 3 GUS toxicity. In patients with late GIS toxicity, rectum D0.1cc (the minimum dose received by 0.1cc), D1cc and D2cc doses were significantly higher than the patients without toxicity($p=0.04$, $p=0.02$, $p=0.01$, respectively).

GTV, CTV and OAR DVH parameters have clinical significance in prediction of LC and treatment related toxicity. With experience in dose optimisation, maintaining high CTV doses while decreasing OAR doses will result in high LC rates with low toxicity in brachytherapy planning.

Keywords: Cervical cancer, 3 dimensional planning, brachytherapy, local control, late toxicity.

İÇİNDEKİLER

Özet	iii
İngilizce özet	iv
İçindekiler dizini	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller dizini	x
Tablolar dizini	xi
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji	3
2.3. Predispozan faktörler	5
2.4. Anatomi	6
2.5. Semptom ve bulgular	9
2.6. Tanı	9
2.7. Histopatolojik sınıflama	13
2.8. Evreleme	13
2.8.1. Görüntüleme	16
2.8.2. Lokal haritalama	20
2.9. Prognostik faktörler	25
2.9.1. Hastaya ait	25
2.9.2. Hastalığa ait	26
2.10. Tedavi seçenekleri	28
2.10.1. Erken evre hastalık	28
2.10.2. Lokal ileri evre hastalık	29
2.10.3 Eksternal radyoterapi teknikleri	30
2.10.3.1. Konvansiyonel radyoterapi	31
2.10.3.2. Konformal planlama	33
2.10.3.3. IMRT planlama	34
2.10.4. Brakiterapi	35
2.10.4.1. Konvansiyonel planlama	42

2.10.4.2. Konformal planlama	45
3. Gereç ve Yöntem	53
3.1. Hastaların özellikleri	53
3.2. Tedavi seçenekleri	54
3.2.1. Eşzamanlı kemoradyoterapi	54
3.2.2. Brakiterapi	55
3.3. İzlem – Sonlanım	56
3.4. İstatistiksel yöntem	58
4. Bulgular	60
4.1. Lokal kontrol	61
4.2. Toksisite	63
4.2.1. Akut toksisite	64
4.2.2. Geç toksisite	65
5. Tartışma	68
6. Sonuç	88
7. Kaynaklar	89
8. Ekler	

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU: 5-Florourasil

ABS: American Brachytherapy Society

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ACR: American College of Radiology

AGC: Atipik glandüler hücreler

AIS: Endoservikal adenokarsinoma in situ

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASC-H: HSIL ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler

ASC-US: Bilinmeyen öneme sahip atipik skuamöz hücreler

BED: Biyolojik eşdeğer doz

BPPLND: Bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu

BRT: Brakiterapi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CA 125: Kanser Antijeni 125

CDDP: Sisplatin

CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

CiS: Karsinoma in situ

COX-2: siklooksijenaz-2

CRT: Konformal radyoterapi

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV: Klinik hedef volüm

D0.1/D0.1cc: 0.1cc'lik volümün aldığı minimum doz

D100: Hedef volümün %100'ünün aldığı minimum doz

DES: Dietilstilbestrol

DisoE: İzoeffektif doz

DVH: Doz-volüm histogramı

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epitelyal büyüme faktör reseptörü

EMBRACE: "An intErnational study on MRI guided BRachytherapy in locally Advanced CERvical cancer"

EQD2: 2Gy/fraksiyon eşdeğeri doz

ERT: Eksternal radyoterapi
FDG: 18F-floro-deoksiglukoz
FIGO: “International Federation of Gynecology and Obstetrics”
GEC-ESTRO: The Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for
Therapeutic Radiology and Oncology
GİS: Gastrointestinal sistem
GOG: Gynecologic Oncology Group
GS: Genel sağkalım
GTV: Görülen tümör volümü
GÜS: Genitoüriner sistem
H-SIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
Hb: Hemoglobin
HDR: High dose rate
HPV: Human papilloma virus
HRCTV: High risk CTV
HS: Hastalıksız sağkalım
HUN: Hidroüreteronefroz
HÜ: Hidroksiüre
ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT: Yoğunluk ayarlıklı radyoterapi
IRCTV: Intermediate risk CTV
IVP: İntravenöz pyelografi
KRT: Kemoradyoterapi
KT: Kemoterapi
L-SIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
LAG: Lenfanjiografi
LDR: Low dose rate
LK: Lokal kontrol
LVSI: Lenfovasküler alan tutulumu
MeV: Mega-elektron Volt
MDR: Medium dose rate
NCI: National Cancer Institute

NCIC: National Cancer Institute of Canada
MR: Manyetik rezonans
OAR: “Organs at risk” Riskli organlar
OKS: Oral kontraseptif
PA: Paraaortik
PALND: Paraaortik lenf nodu diseksiyonu
Pap: Papanicoloau
PDR: Pulse dose rate
PET: Pozitron emisyon tomografi
PLND: Pelvik lenf nodu diseksiyonu
PTV: Planlanan hedef volüm
RR: Relatif risk
RT: Radyoterapi
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group
RVF: Rektovajinal fistül
SCC: Skuamöz hücreli karsinom
SCC-Ag: Skuamöz hücreli karsinom Antijeni
SCF: Supraklaviküler fossa
SEER: Surveillance Epidemiology and End Results
SKB: Skuamokolumnar bileşke
SUVmax: Maksimum standardize tutulum değeri
SWOG: Southwestern Oncology Group
TAH-BSO: Total abdominal histerektomi-bilateral salpingoooferektomi
US: Ultrasonografi
V100: Verilen dozu %100’ünü alan hedef volüm
VRS: Viyana Rektoskopi Skoru

ŞEKİLLER

Şekil 2.2: HPV etkisiyle prekanseröz lezyonlar ve invaziv kanser gelişimi.	4
Şekil 2.4a: Kadın genital organların anatomisi.	6
Şekil 2.4b: Serviksin lenfatik drenajı.	8
Şekil 2.6: Normal servikal skuamöz epitelyum ve servikal intraepitelyal neoplaziler	11
Şekil 2.8.1a: Tanı anında aksiyal ve sagittal MR görüntüleri.	18
Şekil 2.8.1b: Tanı anında PET görüntüleri.	19
Şekil 2.8.2a: Serviks kanserinde jinekolojik muayene çizimleri.	21
Şekil 2.8.2b: EMBRACE çalışmasında tavsiye edilen klinik çizim.	22
Şekil 2.8.2c: Tanı anında Evre IIB hastalık.	23
Şekil 2.8.2d: Eksternal 45 Gy RT sonrası başlangıç evresi IIB hastalık.	23
Şekil 2.8.2e: Tanı anında Evre IVA hastalık.	24
Şekil 2.8.2f: Eksternal 45 Gy RT sonrası başlangıç evresi IVA hastalık.	24
Şekil 2.10.3.1a: AP ve sağ lateral pelvik alanlar.	32
Şekil 2.10.3.1b: PA tedavi alanı simülasyon görüntüsü.	32
Şekil 2.10.3.2: GTV, CTV, mesane, rektum ve CTV-lenfatik konturları.	34
Şekil 2.10.3.3: Pelvik lenfatikler ve primer tümör için IMRT izodoz dağılımları.	35
Şekil 2.10.4.1a: BRT aplikatörleri.	43
Şekil 2.10.4.1b: Viyana aplikatörü.	43
Şekil 2.10.4.1c: ICRU A ve B noktası, rektum ve mesane referans noktaları.	44
Şekil 2.10.4.1d: Radyograf üzerinde A, B, mesane (m) ve rektum (r) noktaları.	45
Şekil 2.10.4.2a: Aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde BRT doz dağılımları.	45
Şekil 2.10.4.2b: Sigmoid, rektum ve mesane için doz-volüm histogramı.	46
Şekil 2.10.4.2c: Farklı tümör hücresi yüküne göre hedef hacimler.	47
Şekil 2.10.4.2d: GTV, IR CTV ve HR CTV için doz volüm histogramları.	48
Şekil 2.10.4.2e: Mesane, rektum ve sigmoid için en çok ışınlanan doku hacminin aldığı minimum dozları gösteren doz volüm histogramları.	50
Şekil 2.10.4.2f: Sagittal kesitte kaynağa yakın en çok ışınlanan doku hacimlerinin rektum, mesane ve sigmoid kolon için şematik görüntüsü.	50
Şekil 2.10.4.2g: Rektum (A), mesane (B) ve sigmoid (C) üzerinde D2cc, D1cc ve D0.1cc.	51
Şekil 4.1a: Lokal kontrol eğrisi.	61
Şekil 4.1b: Tümör boyutuna göre lokal kontrol eğrisi.	62
Şekil 4.2: Rektum RD0.1cc, RD1cc ve RD2cc dozlarının GTV ve CTV ile korelasyonu	64
Şekil 5a: Tedavi öncesi primer tümör SUVmax değerlerine göre genel sağkalım oranları.	74
Şekil 5b: 6 KRT çalışmasında kansere bağlı ölüm riskinde azalma oranları.	78

TABLÖLAR

Tablo 2.6.a: 2001 Bethesda Sistemine göre epitelyal hücre anomalileri.	10
Tablo 2.6.b: 2006 ACOG epitelyal hücre anomalilerinin yönetim kılavuzu.	12
Tablo 2.8: Serviks kanserinde FİGO evreleme sistemi, AJCC 7.nci baskı.	14
Tablo 2.9.2: Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları.	26
Tablo 2.10.2: Lokal ileri serviks kanserinde eşzamanlı KRT çalışmaları.	30
Tablo 2.10.4a: Brakiterapide kullanılan radyonüklitlerin fiziksel özellikleri.	37
Tablo 2.10.4b: ABS'in evrelere göre ERT ve LDR BRTde tavsiye ettiği dozlar.	39
Tablo 2.10.4c: ABS tarafından erken evre serviks kanserinde ERT dozuna göre tavsiye edilen HDR fraksiyon sayısı ve fraksiyon dozları.	40
Tablo 2.10.4d: ABS tarafından ileri evre serviks kanserinde ERT dozuna göre tavsiye edilen HDR fraksiyon sayısı ve dozları.	41
Tablo 3.1: Değerlendirmeye alınan hastaların dağılımları.	53
Tablo 3.3: RTOG CTCAE v3.0'a göre Gİ ve GÜ toksisite derecelendirmesi.	57
Tablo 4.1a: Lokal nüks varlığına göre GTV ve CTV değerleri.	62
Tablo 4.1b: Lokal kontrolü etkileyen faktörler.	62
Tablo 4.1c: Lokal nüks olan ve olmayan hastalarda GTV ve CTV DVH parametreleri.	63
Tablo 4.2: Rektum, mesane ve sigmoid için ortalama D0.1cc, D1cc, D2cc ve D5cc dozları (Gy/fraksiyon).	63
Tablo 4.2.1: Hastaların ERT sırasında akut toksisite dağılımları.	65
Tablo 4.2.2a: Hastaların Geç GİS ve GÜS toksisite dağılımları.	65
Tablo 4.2.2b: Tüm geç GİS toksisitelerine göre RD0.1, RD1 ve RD2 (EQD2 – Gy).	66
Tablo 4.2.2c: Grad 3 ve 4 geç GİS toksisitesi olan ve olmayan hastalarda rektum D0.1, D1 ve D2 dozları.	66
Tablo 4.2.2d: Geç GİS toksisitesi olan ve olmayan hastalarda GTV ve CTV volümleri.	67
Tablo 4.2.2e: Grad 3 ve 4 geç GİS toksisitesi olan ve olmayan hastalarda GTV ve CTV volümleri.	67
Tablo 5a: Patolojik lenf nodlarının lokalizasyonlara göre BT ve PET saptanması.	71
Tablo 5b: BT, MR ve PET görüntülemenin lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivite ve spesifite oranları.	71
Tablo 5c: 3 boyutlu konformal BRT'de lokal kontrol sonuçları.	81
Tablo 5d: 3 boyutlu konformal BRT'de geç GİS toksisite sonuçları.	82

1. GİRİŞ

Lokal ileri evre serviks kanserinde eksternal RT (ERT) sonrası standart BRT uygulanmaktadır[1]. İlk BRT uygulamalarında düşük doz-hızlı (LDR) BRT ile günler süren tedaviler uygulanmakta iken, günümüzde genellikle yüksek doz-hızlı (HDR) BRT uygulamaları tercih edilmektedir. Konvansiyonel BRT planlamasında tümör ve OAR dozları için tümör, rektum ve mesaneyi temsil ettiği düşünülen noktalar belirlenerek, bu noktaların dozları ayarlanmaktadır. Yayınlanan birçok çalışmada 2 boyutlu RT tekniğine dayanarak yapılan BRT planlarının eksikleri tartışılmakta, ICRU referens noktalarının tümör ve OAR dozları hakkında yanıltıcı olabileceği vurgulanmaktadır. Karşılaştırmalarda 3 boyutlu konformal BRT'nin DVH parametrelerinin ICRU nokta dozlarından daha güvenilir olduğu gösterilmiştir[2-6].

Yaklaşık 10 yıldır 3 boyutlu RT planlama teknikleri BRT'de de kullanım alanı bulmuştur. Bu gelişmede özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme tetkiklerinin RT planlamasında girmesinin payı vardır. Serviks kanseri BRT'sinde günümüzde en yaygın olarak BT bazlı BRT planlaması yapılmaktadır. Serviks kanserinde MR görüntülemenin BT'ye üstünlükleri gösterilmiş, takip eden dönemlerdeki tedavilerde MR bazlı planlamalar altın standart haline gelmiştir[7, 8]. Ancak MR görüntüleme birçok RT merkezinde bulunmamaktadır. Bu sebeple BT bazlı konformal BRT uygulamalarının iyileştirilmesine yönelik arayışlara gidilmiştir. Konturlama ve doz optimizasyonuna yönelik kılavuzlar yayınlanmıştır[9-12].

Yakın zamanda birçok merkez 3 boyutlu konformal BRT deneyimlerini ve elde edilen klinik sonuçları yayınlamıştır. Ülkemizde de 3 boyutlu BRT uygulamaları yeni yeni gündeme gelmektedir. Tümör ve OAR değerlendirmesi ortak zemin sağlayacak protokoller ve DVH parametreleri tarif edilmektedir.

Çalışmamızda BT bazlı BRT uygulamasıyla ulaşılabilecek LK ve geç toksisite oranları ve planlama parametrelerinin bu sonuçlarla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Serviks kanseri epidemiyolojik ve etiyolojik olarak en iyi tanımlanmış kanser tiplerinden biridir. Kadınlarda görülen jinekolojik kanserler arasında birinci sırada gelmektedir[13]. Vakaların büyük çoğunluğunda gösterilen ve serviks kanseriyle doğrudan ilişkili olan Human Papillomavirus (HPV) enfeksiyonunun yaygınlığı, bu yüksek insidansı açıklamaktadır. Kanser kayıtlarının iyileştirilmesinin yanı sıra, Papanicolaou (Pap) Smear yöntemiyle erken teşhis olanaklarının yaygınlaştırılması ile dünya çapında serviks kanseri hakkındaki farkındalık artmıştır. Erken evre teşhislerin artması, serviks kanserine bağlı ölümlerin önlenmesinde en büyük rolü oynamaktadır. Buna ek olarak ileri evre hastalıkta farklı cerrahi ve RT ve kemoterapi (KT) tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Özellikle RT alanındaki yenilikler ile tedavi etkinliğini artırmak mümkün olmaktadır. Erken evre hastalıkta %95'lere ulaşan şifa oranları bildirilirken, bu oran evrenin ilerlemesiyle azalmakta ve ileri evre hastalıkta %40'lara düşmektedir.

2.1. Epidemiyoloji

2008 Global Kanser (GLOBOCAN) Verileri'ne göre serviks kanseri dünya çapında kadınlarda yeni tanı alan kanserler sıralamasında %9 ile üçüncü, en sık ölüme yol açan kanserler sıralamasında da %8 ile dördüncü sıradadır[14]. Her yıl yeni tanı alacak serviks kanseri sayısı tüm dünyada 470.000, ve serviks kanserinden kaynaklanan ölümler 288.000 civarında tahmin edilmekte olup, bu ölümlerin yaklaşık %80 kadarı gelişmekte olan ülkelerde beklenmektedir[15]. Oranlar arasındaki bu fark, gelişmekte olan ülkelerde Pap-smear kullanımının gerekenin altında olduğunu göstermektedir. 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde beklenen yeni serviks kanseri sayısı 12.710 iken, serviks kanserine bağlı 4290 ölüm beklenmektedir. Yine Amerikan kanser istatistiklerine bakıldığında, 2004-2008 yılları arasındaki "Surveillance Epidemiology and End Results" (SEER) verilerinde ortalama tanı alma yaşı 48 olarak bildirilmektedir. Hastaların yaklaşık %0,2'si 20 yaşın altında, %14,3'ü 20-34 yaşları arasında, %25,8'i 35-44 yaşları arasında, %23,9'u 45-54 yaşları arasında, %10,6'sı 65-74 yaşları arasında, %6,4'ü 75-84 yaşları arasında ve %2,5'u 85 yaş ve üzerindedir[16]. Yaşa bağlı görülme hızı Amerika Birleşik Devletler için her yıl 100,000'de 8,1 olarak belirtilmiştir.

Nüfusun diğer kesimlerine göre Afrika-Amerikan asıllı ve düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayan kadınlarda serviks kanseri riski en yüksek bulunmuştur.

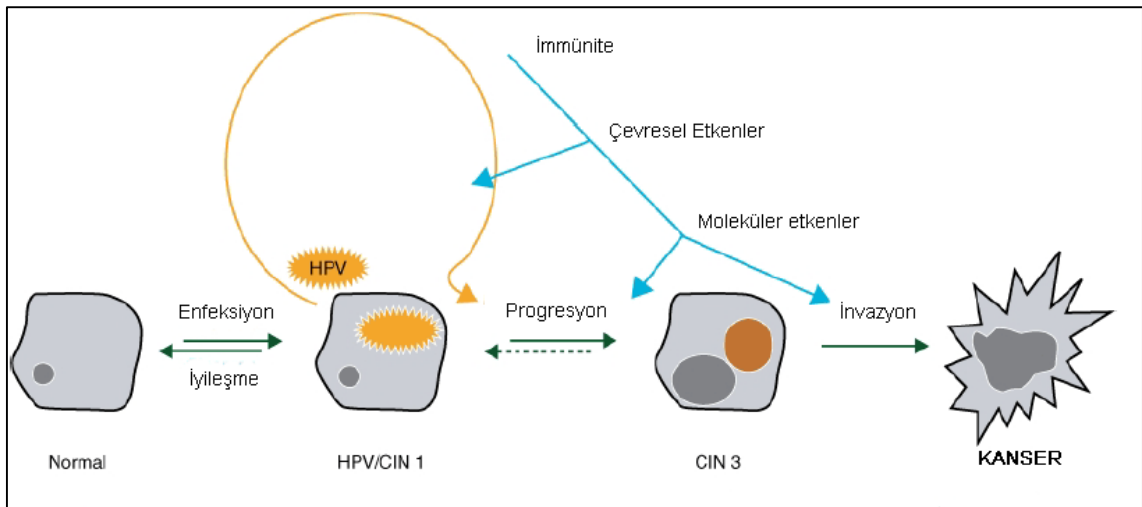
Türkiye’deki kanser istatistiklerine bakıldığında, en son 2005 yılında bildirilen 8 ile ait (Ankara, Antalya, Samsun, Trabzon, Edirne, Eskişehir, İzmir, Erzurum) veriler bulunmaktadır. Bu verilere göre 2005 yılındaki serviks kanseri 100,000’de 4,05 insidansı ile kadınlarda görülen kanserler arasında 10. sırada yer almaktadır [17]. Bu iller arasında en yüksek görülme oranları 100,000’de 8,18 ile Antalya ve 7,95 ile İzmir’dir. Bu oranlarda kanser tanı yöntemleri ve kayıt sistemlerinin etkin kullanımının da etkisi bulunmaktadır.

2.2. Etiyoloji

HPV’nin serviks kanseri için en önemli etiyolojik faktör olduğu uzun yıllardır bilinmektedir [18, 19]. Bu virüs serviks kanseri vakalarının yaklaşık %95’inde izole edilmiştir. Preinvaziv skuamöz intraepitelyal lezyonların ve yıllar sonrasında da invaziv skuamöz hücreli karsinom gelişiminde rol oynamaktadır. 1980’lerde HPV’nin 100’ün üzerinde serotipi olduğu tespit edilmiştir. Anal ve genital yerleşimli olanlar dahil olmak üzere siğil gelişimde HPV’nin birçok serotipi suçlanmaktadır. Düşük riskli olarak belirtilen bu serotiplerin yanı sıra onkojenik özellikleri olan yaklaşık 15 farklı HPV serotipi bulunmaktadır [20]. Serviks kanseri gelişiminde ise izole edilen HPV alttıplerine bakıldığında, %60 vakada HPV16, ve %10 vakada HPV18 sorumlu tutulmaktadır [21-23]. Daha az sıklıkta da HPV31, HPV33, HPV45, ve Asya ülkelerinde öne çıkan HPV58 ve HPV52 serotipleri invaziv kanser gelişiminde rol almaktadır [23]. HPV16, tüm dünyadaki skuamöz hücreli invaziv serviks kanserlerinin %40-70’inde sorumlu tutulmaktadır. İkinci sıklıkta görülen onkojenik HPV18 serotipi, skuamöz hücreli invaziv serviks kanserlerinin yaklaşık %25’inde gösterilmiştir. HPV, adenokarsinomlar ve adenoskuamöz karsinomlu hastalarda daha yüksek oranlarda bulunmaktadır. Hızlı gelişim gösteren, çoğu serviks kanserinde bilinen uzun dönem premalign lezyon süreçleri olmaksızın ortaya çıkan serviks kanserlerinin gelişiminde HPV18’in etkili olduğu düşünülmektedir [24, 25]. Daha çok adenokarsinom veya adenoskuamöz histolojide olan ve genç yaştaki kadınlarda görülen bu tip kanserler, malignite açısından negatif servikal sitolojiyi takip eden 3 yıl içerisinde meydana gelmektedir.

Çoğu kadında HPV enfeksiyon etkeni olarak kendiliğinden yok olurken, çevresel, moleküler etkenler ve hastanın immünitesinin de etkisi ile bu enfeksiyonun sürekli yenilenmesi sonucu servikal epitelyum hücreesindeki değişiklikler, tipik epitelyal karsinogenez basamaklarını sergiler. Epitelyum içinde preinvaziv displazinin gelişmesinden yıllar sonra karsinoma in situ'ya (CiS) ve sonrasında da invaziv karsinoma dönüşüm görülebilmektedir. Literatürde HPV enfeksiyonunda ve CiS'da regresyonlarla beraber invaziv kansere dönüşüm üzerine yapılan çalışmalarda farklı süreler bildirilmektedir. 10 yıl içerisinde %30 CiS invaziv kansere ilerlerken, daha uzun takiplerde bu oran %80'i bulmaktadır [26].

Her HPV enfeksiyonu invaziv kansere dönüşmemektedir. Aksine, spontan regresyonlar ve stabil enfeksiyonlar bildirilmiştir. Yaklaşık olarak HPV enfeksiyonu olan kadınların %10'unda immün mekanizmalar etken virüsü ortadan kaldıramamaktadır. Sürekli enfeksiyona bağlı gelişen servikal epitelyal neoplazilerde de, benzer şekilde stabil seyir ve spontan regresyonlar görülmektedir (Şekil 2.2). 40 yıla varan bir süreçte heterojen tarihsel veriler incelendiğinde intraepitelyal lezyonların (CIN) seyirleri hakkında yaklaşık oranlar ortaya konmuştur[27]. CIN1 lezyonların %60'ında regresyon, %30'unda stabil seyir görülürken, CIN3'e ilerleme %10 ve invaziv kansere dönüşüm %1 oranlarında bulunmuştur. CIN2 için bu oranlar regresyon için %40, stabil seyir için %40, CIN3'e ilerleme için %20 ve invaziv kansere dönüşüm için %5 olarak bildirilmiştir. CIN3 lezyonların regresyon olasılığı %33 iken, invazyona ilerleme %12'nin üzerinde görülmüştür.



Şekil 2.2: HPV etkisiyle prekanseröz lezyonlar ve invaziv kanser gelişimi

Servikal kanseri de diğer tüm kanser çeşitleri gibi multifaktöriyel etiyojolojiye sahiptir. Dolayısıyla tümör patogenezinin sadece viral kaynaklı olmayıp, immünite, hücrenin genetik yapısı ve çevresel etkenler de bu süreçte rol almaktadır.

2.3. Predispozan faktörler

Serviks kanseri gelişiminde demografik, davranışsal ve biyolojik birçok etken rol oynamaktadır. Bunları hastaya ve hastalığa bağlı etkenler olarak ikiye ayırmak mümkündür. Bu risk faktörlerinden önce, Pap-smear tetkikin yapılmamasının serviks kanseri için en büyük riski oluşturduğu belirtilmelidir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerin yanı sıra gelişmekte olan ülkelerin çoğunda Pap-smear tetkiki tarama programlarına dahil edilmiştir[14].

Hastaya bağlı etkenler arasında etnik köken, yaş ve düşük sosyoekonomik durum, Pap-smear taraması yaptırmamış olmak, erken cinsel aktivite, çok sayıda cinsel partner olması, çok sayıda cinsel partneri olan erkek partner olması, yüksek parite, oral kontraseptif kullanımı, sigara içiciliği ve yetersiz beslenme sayılabilir.

İleri yaş, dolaylı olarak serviks kanseri riskini artırmaktadır. Teorik olarak ileri yaşlı kadınlarda, daha erken yaşta kadınlar göre HPV enfeksiyonun persistan hale gelmiştir. Buna ek olarak hücrelerde malign transformasyona neden olabilecek mutasyonların yaş ile arttığı düşünülmektedir. Bu moleküler risk faktörlerinin haricinde, ileri yaşta hastaların jinekolojik kontrollere daha az gittiği göz önüne alındığında, ileri yaşın serviks kanseri için bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

Erken cinsel aktivite, çok sayıda cinsel partner olması ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü de serviks kanseri riskini belirgin oranda artırmaktadır [28]. Bu faktörler aslında cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından birer risk faktörü olup, serviks kanserinin etkeni olan HPV bulaşı ile doğrudan ilişkilidir.

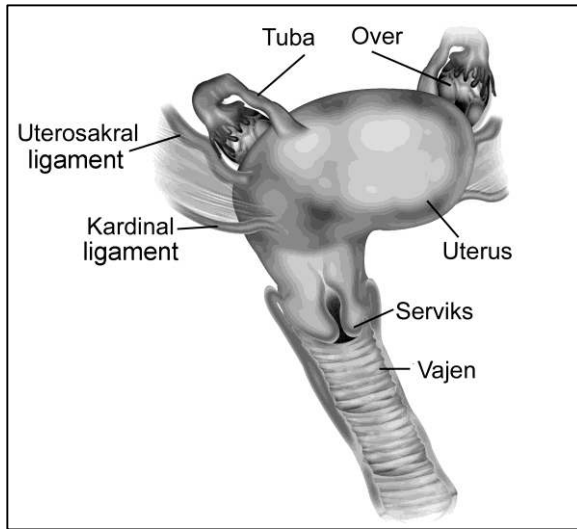
Yüksek paritenin serviks kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Özellikle 7'den fazla doğum yapmış kadınların, hiç doğum yapmamış kadınlar göre 4 kat fazla riskli olduğu bildirilmektedir [29]. Bunun yanı sıra uzun süreli oral kontraseptif (OKS) kullanımının da serviks kanseri açısından bir risk oluşturduğunu düşündüren in vitro çalışmalar bulunmaktadır. Hormon kullanımının sürekli hücre büyümesini uyarması ve östrojenin HPV ile enfekte hücreler üzerinde antiapoptotik etki göstermesi bir neden olarak düşünülmektedir. Servikal HPV DNA pozitif olan ve OKS kullanan kadınlarda, yine HPV DNA pozitif olan ancak OKS kullanmayan kadınlar göre 4 kat artmış risk

söz konusudur [30]. Bunların haricinde prenatal dietilstilbestrol (DES) maruziyeti hem servikal hem de vajinal şeffaf hücreli karsinom gelişimi ile ilişkilidir [31, 32]. DES'in skumaokolumnar bileşkenin gelişimini durdurduğu bilinmektedir.

Aktif ve pasif sigara içiciliği serviks kanseri riskini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur [33-36]. Pasif içicilerde daha düşük oranda olmak üzere, HPV pozitif kadınlarda sigara öyküsü, hem preinvaziv hem de invaziv lezyon gelişme riskini 3 kata kadar artırmaktadır[36]. Sigara ile serviks kanseri arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekle birlikte, bırakılmış olsa dahi sigara içenlerde HPV enfeksiyonunun farklı bir seyir izleyerek, daha düşük iyileşme gösterdiği düşünülmektedir[37, 38].

2.4. Anatomi

Uterus, pelvis içinde rektum ile mesane arasında yer alan bir organdır. İstmus ile korpus ve serviks olarak iki kısma ayrılır. Yetişkin kadında serviks, uterusun alt bölümü istmusun hemen altında, 3-4 cm uzunluğunda, yaklaşık 3 cm çapında, vajene doğru uzanan silindirik şekilli bir organdır (Şekil 2.4a). Yaşa, pariteye ve hormonal değişikliklere bağlı olarak büyüklüğü ve şekli değişir. Vajene doğru uzanan kısmına vajinal bölüm, endoservikal kanalı çevreleyen kısmına supravajinal bölüm denir. Endoservikal kanal internal os ile uterusu, external os ile vajinaya açılır. Eksternal os nullipar kadınlarda küçük ve yuvarlak iken, doğum yapmış kadınlarda enine bir yarık olarak görünür.



Şekil 2.4a: Kadın genital organların anatomisi.

Uterus fundusunu örten periton, posteriora uzanarak üst serviksi ve vajinal forniksi kaplar. Buradan rektum ön yüzüne geçerek, iki yapı arasında rektouterin keseyi (cul-de-sac veya Douglas poşu) oluşturur. Anteriorda ise periton fundus üzerinden mesane posterior kesime geçer. Supravajinal serviks, bu peritoneal katlantı altındadır ve mesane ile arasında çok ince bir bağ dokusu bulunmaktadır. Anterior ve posterior peritoneal katlantılar karşılaştırıldığında, daha kalın olan posterior oluşumların invazyonu daha zor olduğundan, serviks tümörlerinde rektum invazyonu, mesane invazyonundan daha az sıklıkta görülür.

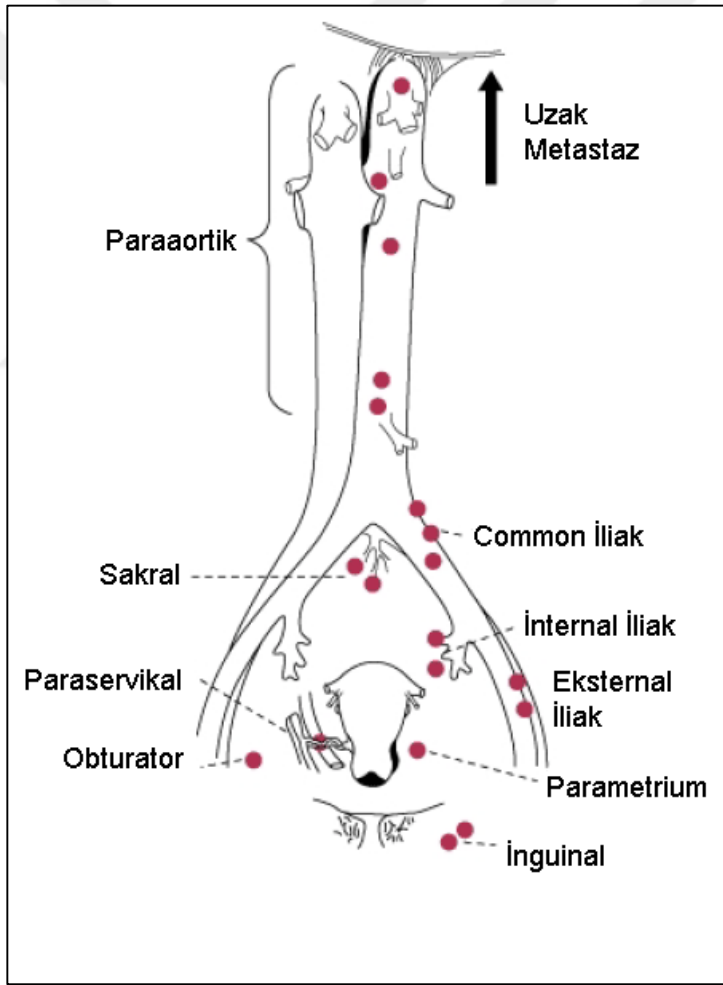
Uterusun ligamentlerinden Kardinal ligamentler, diğer adıyla transvers servikal ligamentler (Mackenrodt bağı), uterusun en kuvvetli bağlarını oluşturmaktadır ve serviks ile pelvik yan duvarlar arasında bağ görevi görmektedir. İçerisinde uterus ait kan damarları bulunmaktadır. Uterusun diğer ligamentlerinden ligamentum latum uteri (Broad ligament) çift katlı periton uzantısıdır. Uterus lateral kenarlarından pelvis yan duvarına ve pelvis tabanına uzanır. Lig. teres uteri veya diğer adıyla Round ligament, uterusun fallop tüpleri ile birleştiği yerden başlar, inguinal kanaldan geçer ve labium majusta sonlanır. Uterusun normal pozisyonu olan antefleksiyon ve anteversiyon pozisyonunda durmasını sağlar. Broad ligamentin uterusu yakın olan kısımlarında pelvik yan duvar ile arasındaki bağ dokusuna parametrium denir. Broad ligamentin iki yaprağı arasında tuba uterina, a. ovarica, üreterler, Round ligament, Mackenrodt ligamenti ile puboservikal ve sakrouterin ligamentler vardır.

Serviks ve vajen intrauterin dönemde müllerian kanalın birleşmesi ile oluşur. Kolumnar epitelle döşeli olan bu kanalın yapısı daha sonra skuamöz metaplazi göstererek vajen ve serviksin skuamöz epiteline dönüşür. Bu süreçteki kolumnar epitelyum ile skuamöz epitelyum arasındaki sınıra skuamokolumnar bileşke (SKB) denir. Oluşan bu ilk sınıra orijinal SKB denir. Çevresel etkenlere (menarş, enfeksiyon, pH değişimleri, vs.) bağlı olarak uyarılan skuamöz metaplaziye bağlı olarak bu sınır yer değiştirir ve fizyolojik bir SKB oluşur. Orijinal ve fizyolojik SKB arasındaki skuamöz metaplazi bölgesine transformasyon zonu denir. Bu bölge serviks kanserlerinin büyük çoğunluğunun kaynaklandığı alanı oluşturmaktadır.

Serviksin stroması, içinden serviksin damar, sinir ve lenfatiklerinin geçtiği yoğun fibromusküler dokudan oluşur. Serviksin arterleri, uterin arterin servikal ve

vajinal dallarından köken almaktadırlar. Venler arterlere paralel seyreder ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar.

Serviksin lenfatikleri, uterin arterleri takip eden bir ağ oluşturmaktadır. İstmusun kenarında üç ana kola ayrılır. Üst dallar uterin arteri takip ederek hipogastrik nodlara dökülürler. Orta dallar obturator nodlara dökülür. Alt dallar ise, posteriorda gluteal, common iliak ve presakral lenfatiklere drene olur. Pelvik lenfatiklerin drenajı common iliaklar aracılığıyla paraaortik (PA) lenf nodlarına doğru ilerlemektedir. Bunların haricinde posterior vajinal duvarı tutan tümörlerde inferior perirektal nodlara drenaj görülebilir. Ayrıca alt vajenin tutulumu durumunda inguinal lenf nodlarına drenajın mümkün olduğu unutulmamalıdır (Şekil 2.4b).



Şekil 2.4b: Serviksin lenfatik drenajı. Kaynak: Williams Gynecology, 2008.

Serviksin sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır. Endoservikste yoğun sempatik ve parasempatik lifler bulunmaktadır, ancak ektoserviksin innervasyonu zayıftır.

Tümöral yayılımın servikal lenfatik drenajı takip etmektedir. Dolayısıyla en sık uzak organ metastazları akciğerde görülmektedir. Bunu daha az sıklıkta karaciğer, kemik ve diğer organ metastazları izler.

2.5. Semptom ve bulgular

Preinvaziv veya erken evre invaziv lezyonları bir kısmı herhangi bir semptom vermeden, rutin taramalar sırasında saptanmaktadır. En sık karşılaşılan semptomlar ise kanlı vajinal akıntı veya anormal vajinal kanamadır. Bu kanamalar aşırı menstrüel kanama, ara kanamalar, postkoital veya postmenopozal kanamalar şeklinde olabilir. Ağrı şikayeti, erken dönemdeki lezyonlarda hemen hiç görülmez. Tüm serviksin tutulumunda, cinsel ilişki sırasında ağrı hissi meydana gelir. Hastalık ilerledikçe çevre doku invazyonlarına bağlı semptomlar görülür. Parametrial ve pelvik yan duvar invazyonlarında, alt ekstremitelerde ödem, siyatik ağrı ve hidroüreteronefroz bir arada görülebilir. Üreteral baskıya bağlı hidroüreteronefroz ve buna bağlı üremi semptomları da ilk görülen semptom olarak klinikte karşılaşılabilen bir durumdur. Daha ileri evre hastalıkta mesane veya rektum invazyonu gelişmesi durumunda idrar veya gaitada kanama, inkontinans gibi şikayetleri görmek mümkündür. Tarama programları ve prenatal kontrollerin yaygınlığı sayesinde geçmişe göre daha erken evrelerde tanı koymak mümkün olduğundan, hastaların çok az bir kısmı makroskopik hematüri veya hematokezya ile başvurmaktadır.

2.6. Tanı

Sadece kontrol amaçlı veya yukarıda bahsedilen şikayetler ile başvuran hastalarda öykü ve sistem sorgulamasının ardından fizik muayene ve ayrıntılı jinekolojik muayene yapılmalıdır. Smear örneğinin bimanuel muayeneye geçilmeden önce alınmasına dikkat edilmelidir.

Servikal kitlenin gerek parametrial, gerek vajinal, gerekse rektal yayılımlarının en iyi şekilde gözlemlenebilmesi amacıyla jinekolojik muayenenin tercihen genel anestezi altında yapılması tavsiye edilmektedir. Kitlenin boyutları ve görünüm özellikleri (infiltratif, ekzofitik, ülseratif, kanamalı vs.), boyutları, lateralizasyonu,

uzanım yönü ve boyutları, servikal osun durumu, anterior ve posterior fornikslerin durumu net olarak gözlenmeli ve palpe edilmelidir. Vajen mukozasının tamamı incelenmeli, infiltrasyon şüphesi olan yerlerden biyopsi alınmalıdır. Bimanuel muayenede anterior rektal duvarda infiltrasyon şüphesi durumunda rektoskopi ile tüm rektum mukozası incelenmeli ve şüpheli odaklardan biyopsi alınmalıdır. Aynı şekilde mesane ve/veya üretra invazyonu düşündüren vakalarda sistoskopi ile muayene yapılmalı ve yine şüpheli odaklardan biyopsi alınmalıdır. Bu şekilde jinekolojik muayene kapsamlı şekilde tamamlandığında bulguların not edilmesi önemlidir. hem evrelemenin yapılmasında hem de tedaviye yanıt değerlendirme basamaklarında başlangıçtaki muayene bulgularına başvurulmaktadır. İleride de ayrıntılı olarak tarif edilen lokal haritalamada (bkz. Bölüm 2.8.1), jinekolojik muayene bulguları görüntüleme tetkik sonuçlarıyla birleştirilmekte ve bulgular objektif şekilde değerlendirilebilir hale gelmektedir.

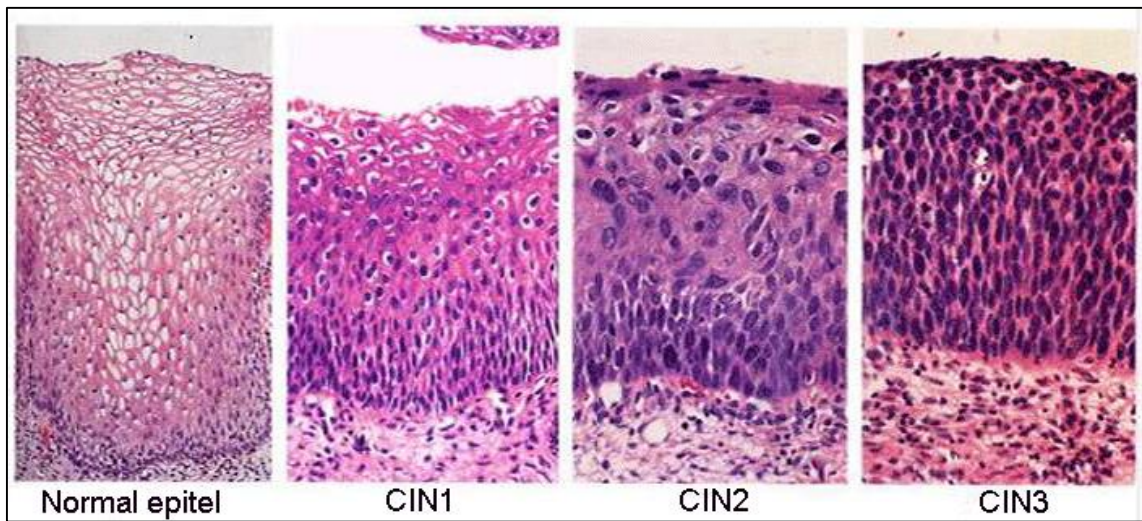
Pap-smear örneklerinin bildirimlerinde bir standart oluşturmak için, ilk olarak 1988 yılında Bethesda Sistemi geliştirildi [39]. İlerleyen dönemlerde 1991 yılında gözden geçirilen sistem, en son 2001 yılında şu an kullanılan halini aldı. Sitolojik olarak servikal epiteli ilgilendiren enfeksiyöz, kanser dışı, prekanseröz ve invaziv lezyonların ayrıntılı tarifi bu sistemde listelenmiştir [40]. Epitelyal hücre anomalileri 2001 Bethesda Sistemi'nin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (Tablo 2.6a).

Tablo 2.6a: 2001 Bethesda Sistemine göre epitelyal hücre anomaliler.

Skumöz hücreler
Bilinmeyen öneme sahip atipik skumöz hücreler: ASC-US
HSIL ekarte edilemeyen atipik skumöz hücreler: ASC-H
Düşük dereceli skumöz intraepitelyal lezyon: L-SIL
Yüksek dereceli skumöz intraepitelyal lezyon: H-SIL
Skumöz hücreli karsinom: SCC
Glandüler hücreler
Atipik glandüler hücreler (endoservikal, endometrial veya belirtilmemiş): AGC
Neoplastik eğilimli atipik glandüler hücreler (endoservikal veya belirtilmemiş)
Endoservikal adenokarsinoma in situ: AIS
Adenokarsinom

En sık görülen sitolojik anomali, skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerini tam olarak karşılamayan hücrelerin ifade edildiği ASC-US'tur. Bu vakaların takiplerinde %5 oranında CIN2 veya CIN3 tespit edilse de, kanser görülme oranı 1-2/1000 civarındadır [40]. Atipik skuamöz hücrelerin %10'unda yüksek derece kriterlerine uymadığı için ASC-H olarak sınıflandırılmaktadır. Bu vakaların da %25'inde takiplerde HSIL ortaya çıkmaktadır.

CIN, diğer genital intraepitelyal neoplaziler gibi epitelyum içerisinde hafif displastik değişikliklerden şiddetli displaziye kadar uzanan hücresel değişiklikleri kapsamaktadır. Epitelyal bazal membranın aşılması intraepitelyal neoplaziler için esastır. Bazal membrandan yukarı doğru tutulmuş olan epitel oranına göre servikal intraepitelyal neoplaziler 3 dereceye ayrılmıştır. Hafif displazi veya CIN1 grubunda anormal hücreler skuamöz epitelin 1/3 seviyesinde bulunmaktadır. Orta displazi veya CIN2 grubunda anormal hücreler epitelin 2/3 seviyesine kadar uzanmaktadır. Şiddetli displazi veya CIN3 grubunda ise üst 1/3'lük seviyeye kadar anormal hücreler görülmekte, epitelin tüm katmanlarının tutulması sebebiyle karsinoma in situ olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1.1a). İleride ayrıntılı bahsedilen 2001 Bethesda sistemine göre düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) olarak tanımlanan lezyonlar artık CIN1 grubuna dahil edilirken, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak tanımlanan lezyonlar displazi derecelerine göre CIN2 veya CIN3 olarak ayrılmaktadır.



Şekil 2.6: Normal servikal skuamöz epitelyum ve servikal intraepitelyal neoplaziler

Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar büyük çoğunlukla HPV enfeksiyonu varlığında gelişmektedir ve HPV enfeksiyonu ile CIN1 lezyonları kapsamaktadır. yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve tüm glandüler epitelyum anomalileri, CIN2 ve CIN3 lezyonları kapsamaktadır. Bu vakalarda CIN2 veya CIN3 görülme oranı en az %70 olarak bildirilmiş, invaziv kanser oranları da %1-2 şeklinde bulunmuştur [41]. Bu bilgiler ışığında “American College of Obstetricians and Gynecologists” (ACOG) tarafından sitolojik anomali bulgularının yönetiminde bir kılavuz geliştirilmiştir (Tablo 2.6b). Skuamöz ve glandüler intraepitelyal lezyonların tamamında kolposkopi yapılması, glandüler hücre anomalilerinde endoservikal küretajın da tanısal testlere eklenmesi önemle vurgulanmaktadır [42, 43].

Tablo 2.6b: 2006 ACOG epitelyal hücre anomalilerinin yönetim kılavuzu.

Epitelyal Hücre Anomalisi	Tavsiye
ASC-US	6 ve 12. ayda sitoloji tekrarı HPV DNA araştırılması Kolposkopi (rekürren anormal sitoloji durumunda)
LSIL	Kolposkopi
ASC-H, HSIL, SCC	Kolposkopi
AGC, AIS, Adenokarsinom	Kolposkop, endoservikal küretaj, AGC için HPV DNA araştırılması

Sitolojik bulgular tek başına tanı koydurucu değildir. Servikal aşikar patoloji görülmemesi durumunda kolposkopik değerlendirme ile mikroskopik lezyonların görülmesi mümkün olmaktadır. Ektoserviksin intakt olduğu ve endoservikal kanaldan kaynaklandığı düşünülen lezyonlarda konizasyon işlemi uygulanabilir. Endoservikal kanalın en az %50'sinin koni şeklinde çıkarıldığı bu işlemde, servikal kanalın kalan kısmının değerlendirilmesi için küretaj yapılmalıdır. Konizasyon sırasında serviksin internal sfinkteri korunur.

Servikte belirgin lezyon görülmesi halinde çoklu biyopsiler alınmalıdır. Lezyonun nekrotik ve ülser alanlarından alınacak biyopsiler canlı tümör dokusu içermeyebilir. Bu sebeple, lezyonun periferinden de örnekleme yapılmalıdır. Ayrıca serviksin dört kadranından ve vajinal şüpheli alanlardan da biyopsiler alınması şarttır. Biyopsilerde invaziv karsinom görülmesi ile serviks kanseri tanısı doğrulanmış olur.

2.7. Histopatolojik Sınıflama

Serviks kanserlerinin %85'ini skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta adenokarsinom görülmektedir. Şeffaf hücreli karsinom nadir görülen bir kanser tipidir.

İnvaziv serviks kanseri başlığı altında şu patolojik tanılar bulunmaktadır: Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, endometrioid adenokarsinom, şeffaf hücreli adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, adenoid kistik karsinom, adenoid bazal hücreli karsinom, nöroendokrin karsinom ve andiferansiye karsinom. Bu patolojilerden skuamöz hücreli karsinom, serviks kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta yaklaşık %10 civarında adenokarsinom ve %1-2 oranında da şeffaf hücreli tip görülmektedir.

Skuamöz hücreli karsinom kendi içinde 3 ana başlıkta toplanır; büyük hücreli keratinize tip, nonkeratinize tip ve küçük hücreli tip. Ardından tümörün diferensiasyonuna göre iyi, orta ve kötü diferensiye şeklinde derecelendirilir. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomun bir çeşidi olan verrüköz karsinom, mitotik aktivitesi düşük olan bir alttip olup, metastaz yapmadan sık lokal nüksler ile gider[44]. Bazaloid karsinom veya diğer adıyla adenoid-bazal karsinom da çok nadir görülen bir alttip olup, çok yavaş bir seyir izler. Bu sebepler hem lokal hem de lenfatik tutulum açısından çok iyi prognoza sahiptir. Diğer taraftan adenoid kistik karsinom lokal olarak agresif ve metastaz oranları yüksek bir serviks kanseri tipidir. Benzer şekilde şeffaf hücreli karsinom da kötü prognoz göstermektedir.

Serviks epitelinden köken alan bu tümörler dışında servikste primer sarkom gelişimi de görülebilmektedir [45]. Daha nadir olarak, primer veya sekonder serviks tutulumu yapan lenfomalar da rapor edilmiştir [46]. Ayrıca çok nadir olmakla birlikte, over, meme ve renal hücreli kanserlerin servikse metastazı bildirilmiştir [47-49]. Bu durumların hepsi ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

2.8. Evreleme

Serviks kanseri evrelemesinde klinik bir evreleme sistemi olan FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evreleme sisteminin kullanılması tavsiye edilmektedir [50]. Buradaki amaç, çoğunluğu cerrahi evrelemeye gitmeyecek olan bu hastaların tedavilerini şekillendirmede birlik sağlanmasıdır. AJCC

(American Joint Committee on Cancer) 7'inci baskısında FIGO evreleme sistemi tekrar gözden geçirilmiştir (Tablo 2.8).

Tablo 2.8: Serviks kanserinde FIGO evreleme sistemi, AJCC 7.nci baskı.

FIGO Evreleri	Açıklama
I	Uterusa sınırlı servikal karsinom (Korpusa uzanım göz ardı edilmeli)
IA	Yalnızca mikroskopik olarak teşhis edilen invaziv karsinom. Epitel tabanından ölçülen maksimum 5.0 mm derinlik ve ≤ 7.0 mm genişlikte horizontal yayımlı stromal invazyon. Venöz veya lenfatik damar tutulumu evrelemeyi değiştirmez.
IA1	Maksimum ≤ 3.0 mm derinlik ve ≤ 7.0 mm genişlikte horizontal yayımlı stromal invazyon
IA2	Maksimum > 3.0 mm ancak < 5 mm derinlik ve ≤ 7.0 mm genişlikte horizontal yayımlı stromal invazyon
IB	Servikse sınırlı klinik olarak belirgin lezyon ve T1a/1A2'den büyük mikroskopik lezyon
IB1	En büyük boyutu ≤ 4.0 cm olan klinik olarak belirgin lezyon
IB2	En büyük boyutu > 4.0 cm olan klinik olarak belirgin lezyon
II	Pelvik duvar veya alt 1/3 vajinaya uzanmayan ve uterusu aşmış servikal kanser
IIA	Parametrial invazyonu olmayan tümör
IIA1	En büyük boyutu ≤ 4.0 cm klinik olarak belirgin lezyon
IIA2	En büyük boyutu > 4.0 cm klinik olarak belirgin lezyon
IIB	Parametrial invazyonlu tümör
III	Pelvik duvara ulaşmış ve/veya vajinanın alt 1/3ünü tutan, ve/veya hidronefroz veya nonfonksiyone böbreğe neden olan tümör
IIIA	Pelvik duvar invazyonu olmadan alt 1/3 vajinayı tutmuş tümör
IIIB	Pelvik duvara ulaşmış ve/veya hidronefroz veya nonfonksiyone böbreğe neden olmuş tümör
IIIB	Bölgesel lenf nodu metastazı var
IVA	Mesane veya rektum mukozasına yayılmış, ve/veya gerçek pelvisi aşmış (büllöz ödem, evre 4 olarak kabul edilmek için yetersizdir) tümör
IVB	Uzak metastaz var (peritoneal yayılım, supraklavikular, mediastinal veya PA lenf nodu tutulumu, akciğer, karaciğer ya da kemik tutulumu)

Serviks kanserinde evreleme yapılırken hem AJCC'nin, hem de FIGO'nun dikkati çektiği bazı hususlar şu şekilde özetlenebilir: Evrelemenin primer tedaviden önce tamamlanması gerekmektedir. Tedavi başladıktan sonra ortaya çıkan durumlara göre evre değiştirilmemelidir. Ayrıca, evre değerlendirmesi sırasında şüpheli bir durum

varsa, küçük evrenin tercih edilmesi tavsiye edilmektedir. İstisnasız her hastaya jinekolog ve radyasyon onkoloğu tarafından bimanuel jinekolojik muayene, tercihen anestezi altında yapılmalıdır. Özellikle erken evre hastalıkta tümörün yerleşimi, uzanımı ve boyutu ayrıntılı şekilde tarif edilmelidir. Sonrasında evreleme amaçlı kolposkopi, endoservikal küretaj, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi, intravenöz ürografi, akciğer ve kemik grafilerinin tamamlanması gerekmektedir. Mesane mukozasında veya rektumda invazyon şüphesi uyandıran alanların biyopsi alınarak histolojik teyidi mutlaka yapılmalıdır. Evreleme yapıldıktan sonra elde edilen bilgilere göre geriye dönük hastalık evre değiştirilmemelidir. Nitekim, büyük cerrahi serilere bakıldığında Evre IIB olarak düşünülen hastaların histerektomi sonrası yaklaşık üçte ikisinde parametriumun tutulu olmadığı gösterilmiştir [51].

FIGO evreleme sistemi birçok yönüyle eleştirilmektedir. Tümör boyutu ve lenf nodu metastazı gibi önemli faktörleri içermediğinden, bazı klinisyenler tarafından yetersiz bulunmaktadır. FIGO evreleme sistemi, karsinoma in situ'yu içermemekte, sadece invaziv kanseröz lezyonların evrelemesinde kullanılmaktadır. 1994'te FIGO, serviksi aşmayan Evre IB tümörler için 4cm sınırını koymuş, 4 cm ve altındaki tümörler için IB1, 4 cm'den büyük tümörler için IB2 ayrımını getirmiştir. Yeni evreleme sisteminde önceki FIGO evreleme sisteminden farklı olarak serviksin dışına çıkmış ancak pelvik yan duvar veya alt 1/3 vajene uzanmamış Evre IIA tümörlerde de yine 4 cm ve altındaki tümörler için IIA1, 4 cm'den büyük tümörler için IIA2 ayrımı getirilmiştir. Pelvik yan duvar olarak belirtilen sınır obturator kaslar olmakla birlikte, pelvik kemiklere uzanım durumunda da hasta Evre IIIB kabul edilir.

FIGO evreleme sisteminde klinik muayene dışında radyolojik bulguların evreyi değiştirdiği üç durum vardır; hidroüreteronefroz (HUN), pelvik ve/veya PA lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı (akciğer, karaciğer, supraklavikuler lenf nodu tutulumu gibi). Tek veya çift taraflı HUNun gösterilmesi durumunda hasta Evre IIIB olarak evrelendirilir. Bunlara ek olarak bölgesel lenf nodu olarak tarif edilen parametrial, obturator, internal iliak (hipogastrik), eksternal iliak, common iliak, sakral veya presakral lenf nodlarında tutulum olması durumunda FIGO evresi IIIB olarak sınıflandırılmıştır. Sadece lenf nodu tutulumunun Evre IIIB olarak sınıflanması konusu halen tartışma konusudur. Bazı merkezler lokal hastalığa göre evrelemeyi yaparken, başka merkezlerde de lenfatik durum göz önüne alınarak evreleme yapılmaktadır.

FIGO evreleme sistemi kullanılırken dikkat edilmesi gereken noktalardan biri de, bu evreleme sisteminin lokal hastalığın yaygınlığını derecelendirmek amacıyla düzenlenmiş olmasıdır. Evreleme yapılırken, tedavi planlamasında yanıltıcı ifadelerden kaçınılması gerekmektedir. Örnek olarak, servikse sınırlı 3 cm çapındaki ekzofitik tümör ve pelvik lenf nodu tutulumu ile sağ hidroüreteronefroza neden olmuş 7 cm çapındaki iki ayrı vaka, yeni evreleme sisteminde FIGO IIIB olarak sınıflandırılmaktadır. Tümör yükü ve yaygınlığı açısından birbirinden çok farklı olan bu iki vakanın tedavi planlaması, özellikle de brakiterapi planlamasını sadece evreye göre yapmak, hatalı tedavi kararlarına neden olacaktır. İleride de ayrıntılı olarak bahsedileceği gibi, serviks kanserinde lokal hastalığın tarifi, jinekolojik muayene ve radyolojik bulgular tedaviyi şekillendirmede hayati öneme sahiptir.

Lenf nodu durumunun aydınlatılmasında cerrahi veya radyolojik yöntemler kullanılabilir. Cerrahi yöntemler arasında ince iğne aspirasyonu, laparoskopik biyopsi veya lenfadenektomi sayılabilir. Radyolojik yöntemler BT, MR, pozitron emisyon tomografisi (PET) veya lenfanjiyografi tekniklerine başvurulabilir. Lenfatik metastaz saptanması durumunda, hangi bölgede yer aldığı (pelvik/paraaortik) ve hangi yöntemin kullanıldığı not edilmelidir. Örnek; FIGO Evre IIB2, sol internal iliak lenf nodu+ (PET). FIGO'nun açık tavsiyesi, merkezlerin hasta bildirimlerinde FIGO evreleme sistemine bağlı kalmalarıdır. Bahsi geçen cerrahi ve radyolojik yöntemlerin her merkezde bulunmadığı veya rutinde kullanılmadığı göz önüne alındığında, bu şekilde evrelenmiş hastaların raporlanmasının karmaşa doğurması kaçınılmaz olacak ve merkezler arasında sağlıklı karşılaştırma yapılmasını engelleyecektir. Bu sebeple tanı, muayene ve görüntüleme tetkik sonuçları ayrıntılı olarak belirtilerek evreleme yapılması önem kazanmaktadır.

2.8.1. Görüntüleme

Abdomene yönelik düz grafilere yumuşak dokuların ve organların ayrımının yapılması mümkün değildir. Bu nedenle serviks kanseri evrelemesinde düz grafilere başvurulmamaktadır. Ancak literatüre bakıldığında kontrastlı düz grafi tekniği olan intravenöz pyelografi (IVP) ile HUN saptanmasının evrelemede kullanıldığı görülmektedir. Bunun yanı sıra akciğer düz grafilere metastaz ile uyumlu parankimal opasitelerin izlendiği hastaların da uzak organ metastazı kabul edilerek evrelendirildiği raporlar da mevcuttur. Metastatik lenf nodlarını belirlemede lenfanjiyografinin (LAG)

yeri giderek azalmıştır. Artık tarihsel denilebilecek bu verilerin ışığında daha ileri görüntüleme yöntemlerinin serviks kanserindeki kullanım alanları araştırılmıştır. Özellikle kontrastlı bilgisayarlı tomografilerin ve manyetik rezonans görüntülemelerin yaygınlaşması ile düz grafilere ve IVP yerini BT, MR ve PET tetkiklerine bırakmıştır.

Ultrasonografi (US), bir kaynaktan (ultrason probu) yayılan ses dalgalarının sıvı ve katı ortamda yayılım hızına göre görüntüleme sağlayan bir tekniktir. Lokal evrelemede kullanılmamakla birlikte bu yöntemle GÜS ile ilgili detaylı bilgi elde edebilmektedir. BRT aplikatörlerinin uygulaması sırasında, doğru yerleştirildiklerinden emin olmak amacıyla transvajinal ve transrektal US kullanılabilir.

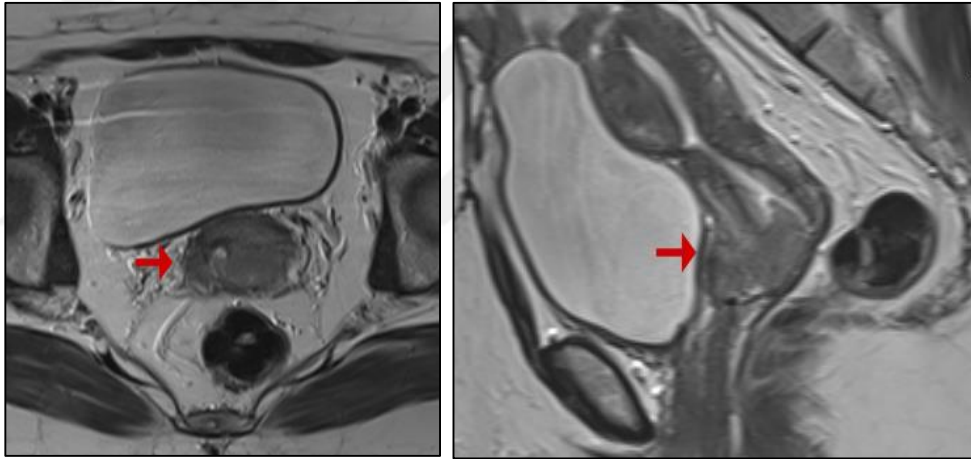
Bilgisayarlı tomografinin onkolojide kullanım alanı bulmasını takiben, jinekolojik onkolojide de sıkça başvurulmuş bir tanı yöntemi haline geldi. BT tetkiklerinin serviks kanserindeki güvenilirliğini araştıran ilk serilerden birinde, Camilien ve ark. pelvik ve PA lenf nodları için BT bulgularını histopatolojik değerlendirme ile karşılaştırmıştır[52]. 61 hastanın incelendiği bu çalışmada BT’de saptanan büyük pelvik nodlardan %75’inde patoloji saptanmış, spesifite oranı ise %95 olarak bulunmuştur. Buna karşın patolojik olarak pozitif olan pelvik nodların çoğunluğu BT kesitlerde fark edilmemiş ve sensitivite oranı %25 olarak belirtilmiştir. PA lenf nodlarında ise BT’nin başarısı daha yüksektir; sensitivite %67, spesifite %100 olarak bulunmuştur.

Klinik muayene ve düz grafilere bağlı sınırlı radyolojiye dayanan FIGO evrelemelerinde düşük evrelendirilerek cerrahiye yönlendirilen hastaların cerrahi sırasında veya sonrasında lokal ileri evre oldukları görülmüştür. Sadece klinik evrelemenin evre III ve IV hastalıkta %65-90 gibi yüksek oranlarda yanıltıcı olduğu gösterilmiştir[53]. Primer hastalığın değerlendirilmesinde parametriumları ve komşu organlar olan mesane ve rektum invazyonlarını olası cerrahi öncesi saptayabilmek amacıyla BT görüntülemeye başvurulmuştur.

Yumuşak dokudaki ayrıntılı görüntü kalitesi ve doğrudan çoklu kesitlerde görüntü elde edilebilmesi nedeniyle MR tekniği, serviks kanseri evrelemesi ve takibinde klinisyenlerin tercihi olmuştur. Nispeten pahalı olması, metal protez, kohlear implant ve pacemaker gibi MR uyumlu olmayan protezi bulunan hastalar için kontrendike olması ve çekim süresinin uzun sürmesi gibi BT’ye göre dezavantajları bulunmaktadır. Buna karşın kontrast madde alerjisi bulunan veya renal yetmezlikler gibi kontrast madde

kullanılmayan durumlarda da MR tercih sebebi olmaktadır. Uygulama açısından bu avantaj ve dezavantajları bir kenara bırakılırsa, yumuşak dokular hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Serviks kaynaklı tümöral patolojilerin değerlendirilmesi, daha çok T2 ağırlıklı MR serileri kullanılır. T1 ağırlıklı kesitlerde tümörler genelde normal serviks dokusuyla aynı yoğunlukta sinyal verirler ve bundan ötürü ayırt edilemeyebilirler. Sıvı içeriğinin ve ödemin yüksek yoğunluklu, yani parlak görünüm sergilediği T2 ağırlıklı kesitlerde normal serviks stroması ile yüksek vaskülarizasyona sahip tümöral doku arasında ayrım yapılabilmektedir[54]. MR görüntüleri özellikle primer tümör ve tümör boyutları, parametrial uzanım, lenf nodlarının durumu, vertikal (intrauterin) uzanım, vezikoüretal ve rektovajinal mesafe tutulumunun değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir (Şekil 2.8.1a).

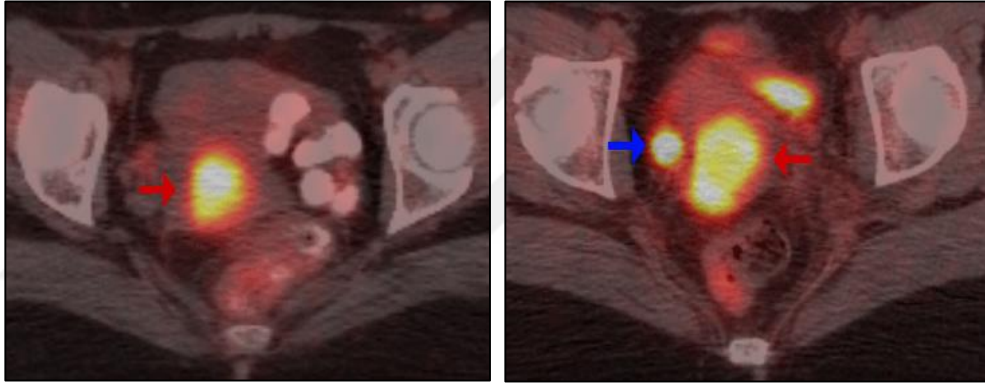


Şekil 2.8.1a: Tanı anında aksiyal ve sagittal MR görüntüleri.

Lokal evreleme açısından başvurulmuş yöntemlerin tek başına etkinlikleri sıralandığında, ilk sırada yine jinekolojik muayene yer almaktadır. En çok tecrübenin ve en yüksek bilgi birikiminin toplandığı klinik evreleme, serviks kanseri evrelemesinde vazgeçilmezdir. Görüntüleme teknikleri arasında ise ilk olarak MR görüntüleme gelmektedir ve BT görüntülemeye göre üstündür. US ise bu sıralamada sona yer almaktadır. Yöntemlerin tek başlarına sıralaması böyle iken radyoloji ile klinik evrelemenin birleştirilmesi daha iyi sonuçlar doğurmakta, FIGO evrelemesine eklenecek lokal görüntülemenin MR tekniği olması tavsiye edilmektedir.

MR görüntülemenin lokal evrelemede yüksek başarısına rağmen, PA lenf nodu metastazları ve uzak organ metastazları tespitinde aynı kesinliği yakalamak mümkün olmamıştır. Bu noktada devreye, onkolojinin diğer dallarında olduğu gibi, pozitron emisyon tomografi (PET) girmektedir.

PET tekniği çoğunlukla 18F-floro-deoksiglukoz (FDG) ve daha az olarak da 11C-metionin (MET) veya 11C-kolin kullanılarak elde edilen ve hücre metabolizmasını ifade eden bir yöntemdir. FDG kullanıldığında, tümör dokusundaki glikolizin bir ölçüsü olarak, FDG metabolizmasının son ürünü olan FDG-6-PO₄ hücrelerde birikmektedir[55]. Neoplastik hücreler içerisinde bu radyoaktif işaretli moleküllerin birikimi sayesinde, normal hücreler ile neoplastik hücreler arasında ayırım yapmak mümkün olmaktadır (Şekil 2.8.1b).



Şekil 2.8.1b: Tanı anında PET görüntüleri. Servikte hipermetabolik tutulum (kırmızı ok), pelvik lenf nodunda hipermetabolik tutulum (mavi ok).

PET görüntülemenin serviks kanserindeki yerini araştıran ilk yayınlardan biri olarak 1999’da Rose ve ark., 32 lokal ileri serviks kanseri tanılı hastanın PET bulgularının incelemiştir[56]. Primer tümör için FDG tutulum oranını %91 olarak ölçmüş ve PA lenf nodu metastazını saptamada %72 sensitivite ve %92 spesifiteye sahip olduğunu belirtmiştir.

PET görüntülemenin bazı dezavantajları bulunmaktadır. BT ve MR tetkiklerinde göre FDG-PET görüntülemenin maliyeti oldukça yüksektir. Ayrıca tümör hücrelerinin normal dokulara göre artmış glikoliz yapması prensibine dayandığından, kan şekeri seviyelerinden etkilenmekte ve diyabetik hastalarda yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Fonksiyonel bir görüntüleme olması ve mevcut teknolojiye BT ve MR görüntülemenin anatomik çözünürlüğüne sahip olmaması nedeniyle, PET görüntülemede mikroskopik

hastalığın ayrımını yapmak güç olmaktadır. Bu noktada PET bulgularının özellikle MR bulguları ile birlikte değerlendirilmesi, başta PA lenf nodu metastazı olmak üzere ekstrapelvik hastalığın tespitinde ve doğru tedavi kararı alınmasında önem kazanmaktadır[57].

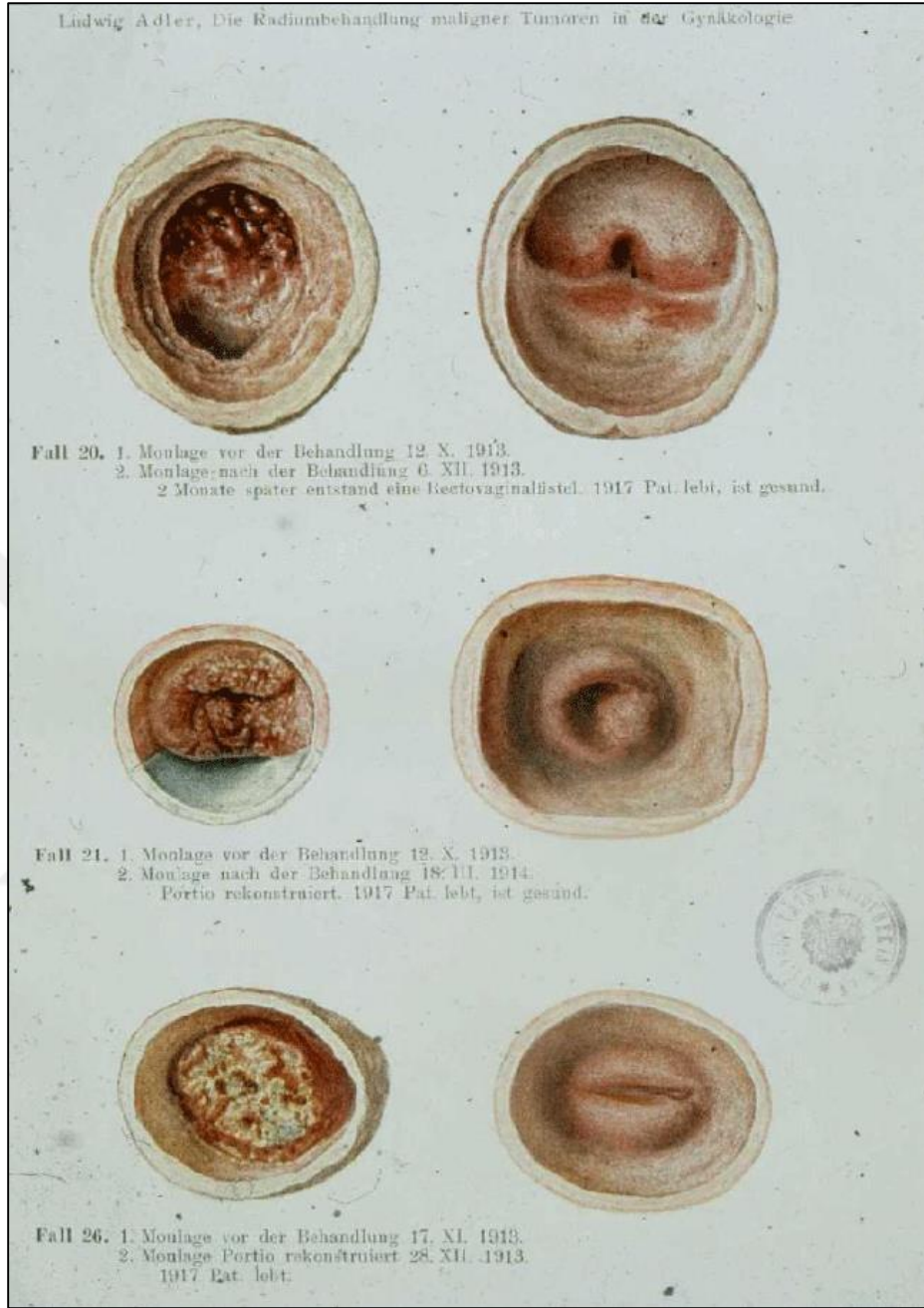
Tedavi sonrası takip ve yanıt değerlendirmede MR ve PET görüntüleme ön plana çıkmaktadır. Karşılaştırmalı MR değerlendirmelerde primer tümörün cevabını anatomik olarak ölçmek mümkün olmaktadır. PET ile yapılan yanıt değerlendirmelerde ise primer hastalığın metabolik aktivitesinde değişiklikler üzerinden yorum yapılır. Tam metabolik yanıt elde edilen hastaların takip eden kontrol görüntülemelerinde MR tercih edilmektedir.

2.8.2. Lokal Haritalama

Yukarıda özet geçen görüntüleme teknikleri ve teknolojiyle birlikte hızla ilerleyen yeni tetkik yöntemlerinin giderek yaygınlaşmasına rağmen, jinekolojik muayene kadın genital kanserlerde en önemli tanı yöntemi olarak yerini hep korumaktadır. Gerçekten de tarihi serilerden başlayarak klinisyenlerin muayene bulgularını çizime döktükleri görülmektedir (Şekil 2.8.2a).

Jinekolojik muayenenin hususları dikkate alındığında, yapılan çizimlerin normal ve patolojik bulguların tamamını yansıtmaları gerekmektedir. Ancak her klinisyenin kendi çiziminde farklı bakış açıları ve öncelikler yer aldığından, objektiflikten uzak kalmaktadırlar. Başlangıç muayene bulgularının aynı hekim tarafından tedaviye yanıt amaçlı geriye dönük incelenmesi, yani tedaviye yanıtın belirlenmesi, jinekolojik muayene çizimlerinin önemini gösteren konulardan ilkidir. Bunun yanı sıra, farklı hekimler, farklı merkezler ve hatta farklı zaman dilimlerinde yapılacak değerlendirmelerde herkesin aynı kaniya varması amacıyla çeşitli merkezlerde ortak muayene çizim protokolleri geliştirilmiştir.

Tanı yöntemleri arasında giderek artan önem kazanan görüntüleme teknikleri, özellikle de yumuşak doku hakkında ayrıntılı bilgiler sunan ve BRT planlamasında altın standard olarak kabul edilen MR görüntülerinden elde edilen bulgular da serviks kanseri evrelemede ve tedavi kararlarında başvuru verileridir. Bu sebeple birçok hekim tarafından muayene ve görüntüleme bulguları bir arada değerlendirilmektedir.



Şekil 2.8.2a: Serviks kanserinde jinekolojik muayene çizimleri. (Ludwig Adler, Viyana Üniversitesi, 1919: Die Radiumbehandlung maligner Tumoren in der Gynäkologie. R. Pötter'in izniyle)

Jinekolojik muayene ve görüntüleme bulgularının tarifinde ortak bir dil ve standardizasyon sağlanması adına çeşitli atılımlar mevcuttur. Nitekim bunların en kapsamlı ve yaygın olanlarından biri olarak, yakın zamanda başlatılan ve çok merkezli prospektif bir çalışma olan EMBRACE çalışmasındaki klinik çizimler iyi bir örnek teşkil etmektedir[58]. Bu çalışmanın bir kriteri olarak katılan merkezlerin her hasta için

tanı anında ve BRT anında doldurmaları gereken jinekolojik muayene formları hazırlanmıştır (Şekil 2.8.2b).

Clinical Drawing

Patient: _____

At Diagnosis ☐ At Brachytherapy ☐ EBRT _____ Gy

Infiltrative Exophytic

Cervix ● ●

Vagina ● ●

Parametria ● ●

Rectum or Bladder ● ●

dd/mm/yy _____

Signature _____

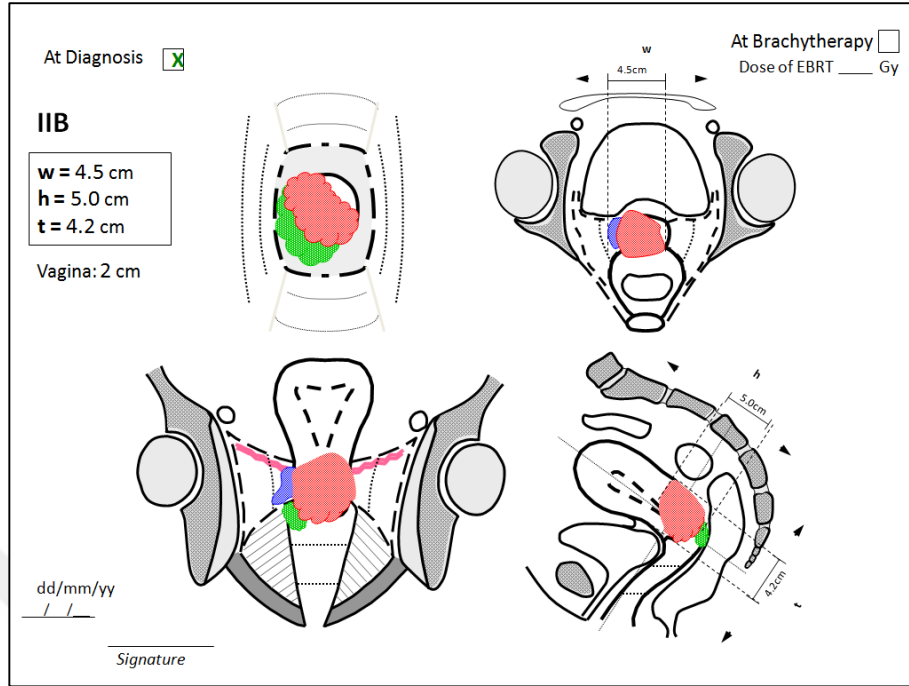
w = _____ cm
h = _____ cm
t = _____ cm

Vagina Involvement = _____ cm

Şekil 2.8.2b: EMBRACE çalışmasında tavsiye edilen klinik çizim.

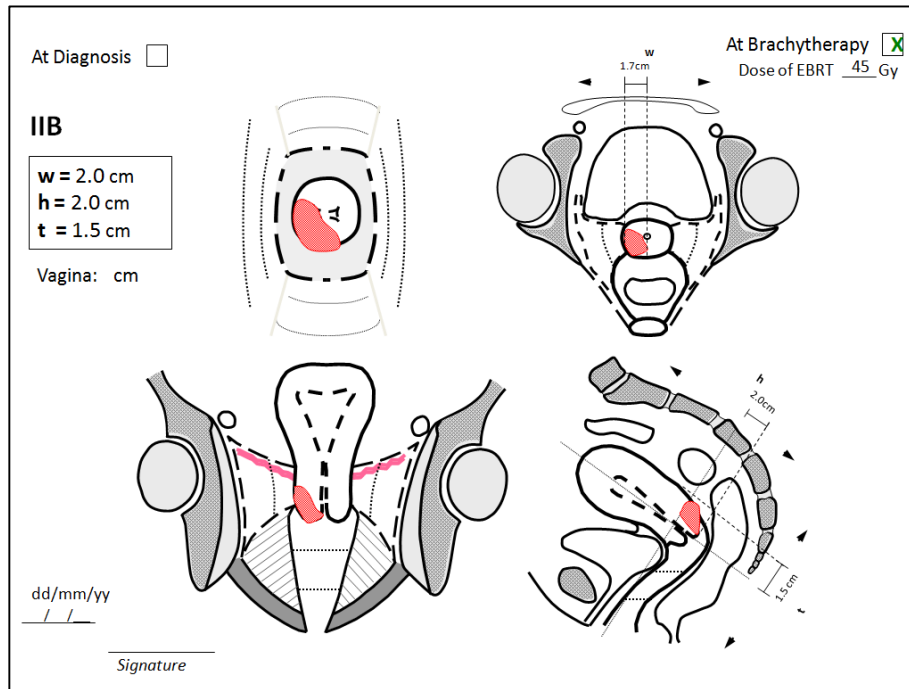
Şekilde görüldüğü üzere, inspeksiyon bulgularının yanına aksiyel, sagittal ve koronal olmak üzere 3 kesitteki MR görüntülerini temsil eden çizimler eklenmiştir. Servikte tespit edilen kitlenin karakterini belirtmek amacıyla infiltratif veya ekzofitik uzanımına karşılık gelen şekiller belirlenmiştir. Vajen mukozasının her dört duvarı için 1/3'lük mesafeleri belirtilmiş, ve vajinal uzanımların parametrial uzanımlardan ayrılabilmesi amacıyla farklı bir renkle işaretlenmiştir. Aksiyel kesitte bilateral parametriumlara karşılık gelen pelvik duvarda obturator kasa kadar olan mesafe ikiye bölünmüş, mesane ve rektum tutulumlarının belirtilmesi için ayrı bir renk tayin edilmiştir. Sagittal kesitte bunlara ek olarak servikal kitlenin uterus tutulumunun gösterilmesi mümkündür. Hem aksiyel hem de sagittal kesitlerde kitlenin boyutlarının yazılması istenmiştir. Koronal kesitte önceki maddelere ek olarak uterin arterin durumu da belirtilebilmektedir. Bu açıklamalara bağlı kalarak evreleme örnekleri şu şekilde verilebilir.

1- Evre IIB hastalık – Tanı anında (Şekil 2.8.2c):



Şekil 2.8.2c: Tanı anında Evre IIB hastalık. Ekzofitik karakterli kitlenin servikste lateralizasyonu ve sağ anterolateral vajen üst kesimine uzanımı kırmızı ve yeşil renklerle belirtilmiştir. Kitle boyutları 4,5x5,0x4,2 cm bulky hastalık boyutlarındadır. Aksiyel ve koronal kesitler mavi renkle sağ parametriumun 1/2'sinden az tutulum ifade edilmiştir, vajen uzanımı 2 cm olarak ölçülmüştür.

2- Evre IIB hastalık – BRT anında (Şekil 2.8.2d):



Şekil 2.8.2d: Eksternal 45 Gy RT sonrası başlangıç evresi IIB hastalık. Serviksin sağ posterolateral kesiminde rezidüel 1,7 cm kitle görülmektedir. Tedavi sonrası vajinal ve parametrial tutulumlarda tam regresyon mevcut olup tedaviye iyi yanıt olarak değerlendirilebilir.

3- Evre IVA hastalık – Tanı anında (Şekil 2.8.2e):

At Diagnosis ☒

IVA - Bladder

w = 8.0 cm
h = 6.0 cm
t = 6.5 cm

Vagina: 5 cm

dd/mm/yy
/ /

Signature

At Brachytherapy ☐
Dose of EBT ____ Gy

w 8.0cm

h 6.0cm

t 6.5cm

Şekil 2.8.2e: Tanı anında Evre IVa hastalık. Serviksin tamamını ve forniksleri dolduran bulky kitle, anterior vajen duvarında orta 1/3 kesimi infiltrate etmektedir. Vajinal uzanım 5 cm olarak ölçülmüştür. Aksiyel ve koronal kesitlerde sağ parametrium tamamen, sol parametrium ise 1/2'nin hafif üzerinde infiltratedir. Sağ uterin arter tutulu olup sol intaktır. Mesane posterior duvarın aksiyel ve sagittal kesitlerde gösterildiği üzere tutulmuştur. Kitle boyutları 8x6x6,5 cm olarak ölçülmüştür.

4- Evre IVA hastalık – BRT anında (Şekil 2.8.2f):

At Diagnosis ☐

IVA - Bladder

w = 7.0 cm
h = 5.0 cm
t = 5.0 cm

Vagina: 2.5 cm

dd/mm/yy
/ /

Signature

At Brachytherapy ☒
Dose of EBRT 45 Gy

w 7.0cm

h 5.0cm

t 5.0cm

Şekil 2.8.2f: Eksternal 45 Gy RT sonrası başlangıç evresi IVA hastalık. Servikste, fornikslerde, anterior vajen 1/3 kesimde infiltrasyonların sebat ettiği gösterilmiştir. Parametrial tutulumlar sağda ½'ye ve sol tarafta ise proksimal kesime kadar gerilemiştir. MR bulgularında mesane posterior duvar infiltrasyonu devam etmekte olup, bu haliyle tedaviye az yanıt olarak değerlendirilebilir.

2.9. Prognostik faktörler

Günümüzde serviks kanserinde prognostik öneme sahip olduğu kesin olarak bilinen faktörlerin yanı sıra, halen klinik anlamlılıkları araştırılan hususlar da bulunmaktadır. Genel olarak bu faktörleri hastaya ve hastalığa bağlı faktörler olarak iki başlıkta inceleyebiliriz.

2.9.1. Hastaya ait

Yaşın serviks kanseri tanılı hastalarda prognostik önemi açısından zıt sonuçlar bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar 40 yaş altında tanı alan hastaların daha kötü prognoz gösterdiğini savunmaktadır [59, 60]. Bunun aksine erken yaşın iyi prognozu işaret ettiğini ve diğer majör prognostik faktörlerin arkasından geldiğini, ancak tek başına erken yaşa bakılarak tedavi protokollerinde değişiklik yapılmaması gerektiğini vurgulayan yayınlar da mevcuttur [61-64].

HPV bulaşı ve serviks kanseri gelişimi açısından predispozan faktörler başlığı altında incelenen sigara içiciliğinin, hastalık prognozu üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Kucera ve ark. serviks kanseri tanılı hastalarda nikotin tüketimine göre gruplama yapmıştır[65]. Evre I-II hastalar arasında sigara içenlerin 5 yıllık sağkalım oranı %53,9 iken sigara içmeyenlerde %63,4 bulunmuştur. Aradaki sağkalım farkı ileri evrelerde daha belirgin hale gelmektedir. Evre III-IV hastalarda ise sigara içen grupta %20,1 iken, bu oran sigara içmeyenlerde %33,9 olarak belirtilmiştir ($p < 0,01$).

Anemi, kanser hastalarında sık görülen bir durumdur. Meta-analizlerde, serviks kanserinin yanı sıra akciğer, baş-boyun, lenfoma, multiple myelom, ve prostat kanserlerinde anemi, düşük sağkalımla ilişkili olan bağımsız bir prognostik faktör olarak öne çıkmaktadır[66]. Serviks kanseri prognozunda tedaviden önceki hemoglobin (Hb) değerleri ile tedavi süresindeki Hb değerlerinin klinik önemi açısından farklı çalışmalar yapılmıştır. Girinski ve ark tarafından RT tedavisi öncesi Hb düşüklüğünden ziyade tedavi süresinde <10 g/dL Hb değerlerinin artmış lokorejyonel nüks taşıdığı bildirilmiştir[67]. Benzer sonuçları Grogan ve ark. tarafından daha ayrıntılı bir çalışmada gösterilmiştir[68]. Tedavi öncesi Hb değerleri ile tedavi süresince ortalama

haftalık en düşük Hb değerleri karşılaştırıldığında, ortalama Hb değerleri ≥ 12 g/dL, 11-11,9 g/dL ve <11 g/dL olan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %74, %52 ve %45 olarak ortaya konmuştur ($p<0.0001$). Bu hastalar arasında pelvik ve uzak nüksler açısından da anlamlı farklılık görülmüştür. Yalman ve ark.nın yakın tarihli serisinde de başlangıç Hb değerinin hastalısız ve genel sağkalım açısından prognostik olduğu belirtilmiştir[69].

Yüksek trombosit düzeyleri, hipertansiyon, CA 125 düzeylerinin de serviks kanserinde prognostik olduğunu savunan bazı çalışmalar mevcuttur[70-72]. Ancak trombositozun değerinin prognostik öneminin olmadığı gösterilmiştir[73].

2.9.2. Hastalığa ait

Serviks kanserinde prognozu belirleyen faktörler ve bu faktörlerin sağkalım ile ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. Çalışmaların büyük çoğunluğunda önem sırası değişmekle birlikte tümör boyutu, pelvik ve PA lenf nodu metastazı ve klinik evrenin LK ve sağkalım açısından kötü prognostik faktör olduğu konusunda fikir birliği vardır[74-79].

Evre, serviks kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktördür[78, 80-82]. Erken evrelerde %100'e ulaşan sağkalımlar, ilerleyen evre ile birlikte düşmektedir (Tablo 2.9.2).

Tablo 2.9.2: Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları.

Evre	5 yıllık sağkalım (%)
IA	100
IB	88
IIA	68
IIB	44
III	18-39
IVA	18-34

Tümör boyutu, servik kanserine bağlı ölümleri belirleyen önemli prognostik faktörlerden biridir[64, 78]. Tümör boyutu olarak jinekolojik muayenede görülen ve palpe edilebilen en büyük çap verilmelidir. Parametrial veya vajinal uzanımları olan tümörlerin ölçümü zor olacağına, radyolojik yöntemlerle elde edilen boyut belirtilmelidir.

Lenf nodu metastazı, serviks kanserinde sağkalımı negatif etkileyen diğer bir prognostik faktördür. Tutulan lenf nodu büyüklüğü veya sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir[76, 77, 83-86]. Tek lenf nodu metastazı olan hastalar birden fazla sayıda metastatik lenf nodu olan hastalardan daha uzun sağkalıma sahiptir. PA lenf nodu tutulumu, tek başına pelvik lenf nodu tutulumu olmasından daha kötü sağkalıma sebep olmaktadır[87-90]. Geniş alan RT uygulanması ile bu hasta grubunda tedavi başarısı artmıştır[91-94].

Tümörün çevre yapılara uzanımları da prognozu etkilemektedir. Parametrial ve/veya vajen uzanımı olan hastalarda sağkalım düşmektedir[77, 79].

Lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), serviks kanserinde prognozu etkileyen faktörlerden biridir. LVSI pozitif olan hastalarda sağkalım oranları düşmektedir[64, 77].

Özetlemek gerekirse evre, tümör boyutu ve invazyon derinliği, PA lenf nodu metastazı, pelvik lenf nodu metastazı ve LVSI serviks kanserinde kötü prognostik faktörlerdir.

Fizyolojik bir görüntüleme olan PET tetkikinin prognostik önemi iki alanda öne çıkmaktadır. Yukarıda da bahsedildiği gibi serviks kanseri prognozu için belirleyici olan lenf nodu metastazının belirlenmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine nispetle PET ile araştırılmasının prognostik olduğunu ifade eden çok sayıda yayın bulunmaktadır[95-98]. PET ile yapılan lenf nodu evrelemesinin, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için en önemli prognostik faktör olduğunu belirtilmiştir.

PET görüntülemenin diğer prognostik önemi ise, primer tümörün FDG tutulum oranını ifade eden maksimum standardize tutulum değerinin (SUVmax) tedavi sonuçları açısından belirleyici olmasıdır. İlk olarak baş-boyun ve akciğer kanserlerinde önemi fark edilen SUVmax değerinin, bu hasta gruplarında kötü prognozu işaret ettiği gösterilmiştir[99-101].

Tümöre ait biyolojik özelliklere bakıldığında hipoksi, anjiogenez, siklooksijenaz-2 (COX-2), serum skuamöz hücreli kanser antijeni (SCC-Ag) seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu, bu faktörlere ek olarak epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) sinyal yolu ile ilişkili belirteçlerin ayrıca kemoradyoterapiye (KRT) düşük yanıtı işaret ettiğine dair yayınlar bulunmaktadır[102]. Tümör hipoksisini azaltmaya yönelik kimyasallardan biri olan mizonidazolun ise lokal

ileri evre serviks kanserinin tedavisinde KRTye bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir[103-105].

2.10. Tedavi seçenekleri

2.10.1. Erken evre hastalık:

Evre IA1 ile IIA1'e kadar olan serviks kanserleri erken evre olarak nitelendirilebilir. Bu grup hastalıkta cerrahi tedaviler öne çıkmaktadır. En sık uygulanan yöntem histerektomidir ve üç tipte sınıflandırılır. Tip I histerektomide sadece uterus, serviksin tamamı ve bir miktar parametrium eksize edilir ve bu tip cerrahiye aynı zamanda basit veya ekstrasfasiyal histerektomi de denmektedir. Tip I histerektomi daha çok erken evre IA hastalıkta tercih edilmektedir. Tip II histerektomi ise modifiye radikal histerektomi olarak da isimlendirilmektedir. Bu basamakta serviks, 2-3 cm'e kadar proksimal vajen, parametrial ve paraservikal dokuların eksizyonu yapılmaktadır. Tip II histerektomi küçük evre IB hastalıkta başvuru bir yöntemdir. Tip III histerektomi veya diğer adıyla radikal histerektomide ise tip II histerektomiden farklı olarak kardinal ligamentin medial yarımı değil tamamını alacak şekilde parametrial dokular pelvik yan duvara kadar rezeke edilir, proksimal vajenin en az 3 cm'lik kısmı çıkarılır. Evre IB2 ve daha ileri hastalıkta bu yöntem tavsiye edilmektedir.

Evre IA1 tümörler mikroinvazif servikal kanser olarak da adlandırılmaktadır ve lenf nodu metastazı oranları çok düşüktür. Stromal invazyonun derinliğine göre bakıldığında, invazyon derinliği <1 mm olan hastalarda lenf nodu metastazı %1 oranında görülmektedir. İnvazyon derinliği 1-3 mm arasında olan hastalarda bu oran %1,5 olarak bilinmektedir [106]. Histopatolojik incelemede LVSI yokluğunda, bu hastalara konservatif yaklaşmak daha doğrudur. Nitekim, doğum yapma isteği olan hastalarda organ koruyucu bir yöntem olarak konizasyon tercih edilebilir. İleri yaş hastalarda total intrafasiyal histerektomi yapılması tavsiye edilmektedir. LVSI varlığında ise lenf nodu metastaz oranı %5'e çıkmaktadır. Dolayısıyla bu hasta grubunda tip 2 histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu tavsiye edilmektedir.

Evre IA2 hastalıkta ise lenf nodu metastaz riski %7 ve rekürrens riski <%4'tür. Daha erken evre hastalığa göre bu artmış risk nedeniyle bu hasta grubunda radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) tavsiye edilmektedir. İstisna

olarak, < 2 cm tümör boyutu ve doğum isteği olan genç hastalarda, organ ve fertilité koruyucu bir yaklaşıml olarak radikal trakelektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılabilir.

Evre IA hastalıkta tek başına RT etkin bir tedavi seçeneğidir. Bu hasta grubunda 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %100'e ulaşmaktadır.

Evre IB hastalıkta tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Cerrahi sonrası cerrahi sınır pozitifliği veya yakınlığı (<3mm), lenf nodu metastazı veya parametrium invazyonu saptanan hastalar adjuvan RTye yönlendirilmektedir. Bu hasta grubunda yan etkiler daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır. Cerrahiye gidecek hastaların doğru seçilmesinin önemi vurgulanmakta, cerrahi ile RTyi birlikte alan hastalarda morbiditenin artması sebebiyle, tedavi başarısından taviz vermeden tek tedavi modalitesinin tercih edilmesi önerilmektedir. Küçük tümör yükü olan hastalarda tek başına cerrahi yeterli olabilir. Büyük tümör boyutu ve LVSI gibi nedenlerle yüksek risk grubunda olan evre IB2 ve IIA2 hastaların ise definitif KRT ile tedavi edilmesi, komplikasyonların minimumda tutulması açısından daha doğru olacaktır.

2.10.2. Lokal ileri evre hastalık:

Günümüzde, lokal ileri serviks kanserinin standard tedavisi sisplatin ile eşzamanlı KRT'dir. 1999'da yayınlanan 5 prospektif randomize çalışma sonuçlarına dayanarak Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) "serviks kanseri tedavisinde RTye gerek duyulan hastalarda, RT ile sisplatin bazlı KT'nin eşzamanlı kullanımına kuvvetle önem verilmesini" 1999 yılında tavsiye etmiştir [107]. Bu 5 çalışmanın tasarımları, kontrol ve karşılaştırma grupları, ortalama takip süreleri, hastalıksız sağkalım (HS) ve genel sağkalım (GS) oranları ve karşılaştırma kolunda hastalığa bağlı ölüm için relatif risk (RR) değerleri Tablo 2.10.2'de özetlenmiştir.

Meta-analiz sonuçlarının gösterdiği gibi, eşzamanlı KRT kolları sadece RT kollarına göre sağkalım avantajı sağlamıştır. Farklı KT şemaları arasında da sisplatin bazlı şemalar, sisplatin içermeyen KT protokollerinden daha yüksek başarı göstermiştir.

Tablo 2.10.2: Lokal ileri serviks kanserinde eşzamanlı KRT çalışmaları.

	Evre	Hasta sayısı	Takip (ay)	Çalışma kolları	HS (%)	GS (%)
GOG 123[108]	IB2	369	36	RT	63	74
				RT + CDDP	79	83
					$p<0,001$	$p<0,008$
GOG 120[109]	IIB-IVA	526	35	RT + CDDP	67	66,5
				RT + CDDP + 5-FU + HÜ	64	67
				RT + HÜ	47	49,7
					$p<0,001$	$p<0,001$
RTOG 90-01 [110]	IB-IVA	388	43	RT	40	58
				RT + CDDP + 5-FU	67	73
					$p<0,001$	$p<0,004$
GOG 85[111]	IIB-IVA	368	100	RT + HÜ	47	57
				RT + CDDP + 5-FU	59	67
					$p<0,033$	$p<0,018$
SWOG 8797 [112]	postop. IA2, IB, IIA	243	42	RT	63	71
				RT + CDDP + 5-FU	80	81
					$p<0,007$	$p<0,03$

GOG: Gynecologic Oncology Group, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SWOG: Southwestern Oncology Group, CDDP: Sisplatin, 5-FU: 5-florourasil, HÜ: Hidroksiüre, HS: Hastalıklı sağ kalım, GS: Genel sağ kalım, RR: relatif risk.

Sisplatinin yanına eklenen kemoterapötikler ise toksisitelerin artışına neden olmaktadır. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar birleştirilerek bugünkü standard tedavi şekillendirilmiştir. Lokal ileri serviks kanserinin tedavisinde ERT ve eşzamanlı sisplatin sonrası BRT altın standarttır.

2.10.3. ERT teknikleri

Serviks kanserinde ERT iki amaçla uygulanır; risk altındaki lenfatiklerde mikroskopik hastalığı kontrol altına almak ve primer tümörü azami küçülterek BRT’de optimal doz dağılımı sağlamak. Hastaların çoğunluğunda BRT’den önce ERT uygulanır. Merkezler arasında BRT’nin uygulama zamanıyla ilgili farklılıklar olsa da, büyük oranda tercih edilen ERT’den sonra BRT uygulamaktır.

Çoğu hastada mikroskopik hastalığı kontrol etmek için pelvise günlük 1,8-2 Gy/fraksiyon dozları ile 45-50 Gy dozları yeterlidir. Ancak histerektomi sonrası pozitif cerrahi sınırları olan veya lenf nodu diseksiyonunda ekstrakapsüler yayılım görülen

hastalarda bu yüksek riskli bölgelere 55-60 Gy verilmesinde fayda vardır. Bunun yanı sıra pelvik yan duvar ve/veya lenfatik tutulumu olan hastalarda da bu bölgelere yüksek doz uygulanması tavsiye edilmektedir. ERT sonunda parametrial uzanımların sebat etmesi durumunda toplamda 60-65 Gy olacak şekilde ek doz RT uygulanır. Ancak bu durumda toksisitenin yakından takip edilmesi gerekmektedir.

RTdeki teknolojik değişikliklere paralel olarak ilk başlarda konvansiyonel olarak yapılan planlama, sonrasında 3 boyutlu konformal olarak yapılmaya başlanmıştır. Yakın dönemde yoğunluk ayarlıklı RT (IMRT) yönteminin kullanımının yaygınlaşması ile IMRT planlama da mümkündür.

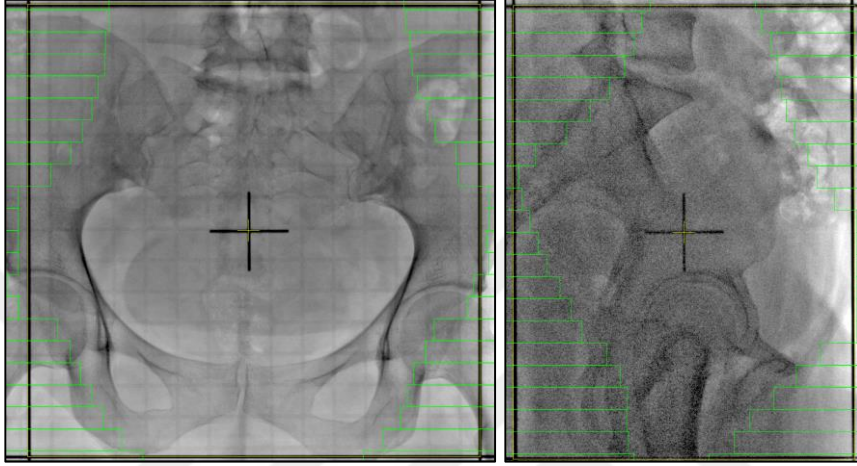
2.10.3.1. Konvansiyonel RT

Pelvik bölgeye ERT uygulanacak hastada tedavi edilmesi hedeflenen yapılar serviks ve tümörün tamamı, paraservikal dokular ile eksternal, internal, common iliak lenf nodları ve presakral lenf nodlarıdır. Alt 1/3 vajen uzanımı olması durumunda inguinal lenf nodlarının da dahil edilmesi gerekmektedir. Posterior vajen duvarı tutulumunda da perirektal lenf nodları dahil edilmelidir.

Günümüzde serviks kanseri RTsinde en çok kullanılan tedavi cihazları lineer hızlandırıcılardır. Hastalar genellikle yüksek enerjili (15 MV ve üzeri) fotonlar ile 2 alan (anteroposterior-AP, posteroanterior-PA) veya 4 alan (AP, PA, sağ lateral, sol lateral) alanlarda tedavi edilmektedir (Şekil 2.10.3.1a). Alt sınır, servikal ve vajinal hastalığı kapsayacak şekilde pubis yarı veya alt kesiminden geçecek şekilde açılır.

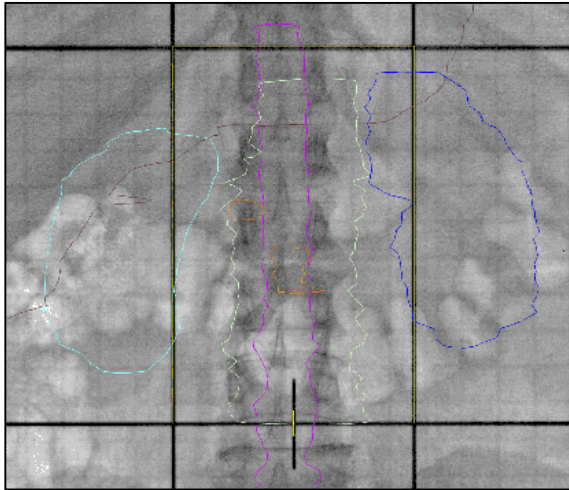
- **AP-PA alanlarda** lateral sınırlar iliak damarların ve gerçek pelvisin kemik sınırının 1,5-2 cm lateraline kadar açılır. Pelvik lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda üst sınır genellikle abdominal aortanın bifurkasyosuna denk gelecek şekilde L4-L5 vertebra arasında olacak şekilde açılır. Pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalarda ise üst sınır, tutulu olan lenf nodlarının en az 4-5 cm superiorundan geçecek şekilde açılır. Bu durumlarda alana dahil olan ince barsak segmentlerine dikkat edilmelidir. İnce barsak dozlarını azaltmak için 4 alan tekniği kullanılabilir. Ancak bu durumda da kemik iliği dozlarının artacağı akıldan tutulmalıdır. Hastanın vücut yapısı, hastalığın uzanımları, tutulu alanlar hep birlikte göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

- **Lateral alanlarda** anterior sınır iliak damarların femoral damarlar olduğu noktadan 1,5-2 cm anterior ve simfizis pubisten 1 cm anteriorda olarak şekilde açılır. Posterior sınır, L4-L5 aralığına kadar genellikle lomber vertebra korpuslarının yarısından geçecek şekilde ayarlanır. L5 vertebradan itibaren vertebra korpusunun ve sakrumun posterior sınırına kadar açılarak serviksin olası posterior hareketleri ve presakral lenf nodları alana dahil edilir.



Şekil 2.10.3.1a: AP ve sağ lateral pelvik alanlar.

PA lenf nodlarında gösterilmiş tutulum mevcut ise, pelvis alanına ek olarak PA bölge de tedavi alanına dahil edilir (Şekil 2.10.3.1b).



Şekil 2.10.3.1b: PA tedavi alanı simülasyon görüntüsü. Sağ böbrek (açık mavi) ve sol böbrek (mavi), karaciğer (kahverengi) ve medulla spinalis (pembe) konturları radyograf üzerinde görülmektedir.

Geniş alan olarak da tanımlanan bu tedavi alanında PA bölgenin üst sınır T11-T12 vertebra arasından geçecek şekilde açılır. AP-PA PA ışınlamalarda bilateral böbreklerin azami korunması gerekmektedir. Konvansiyonel planlamada böbreklerin

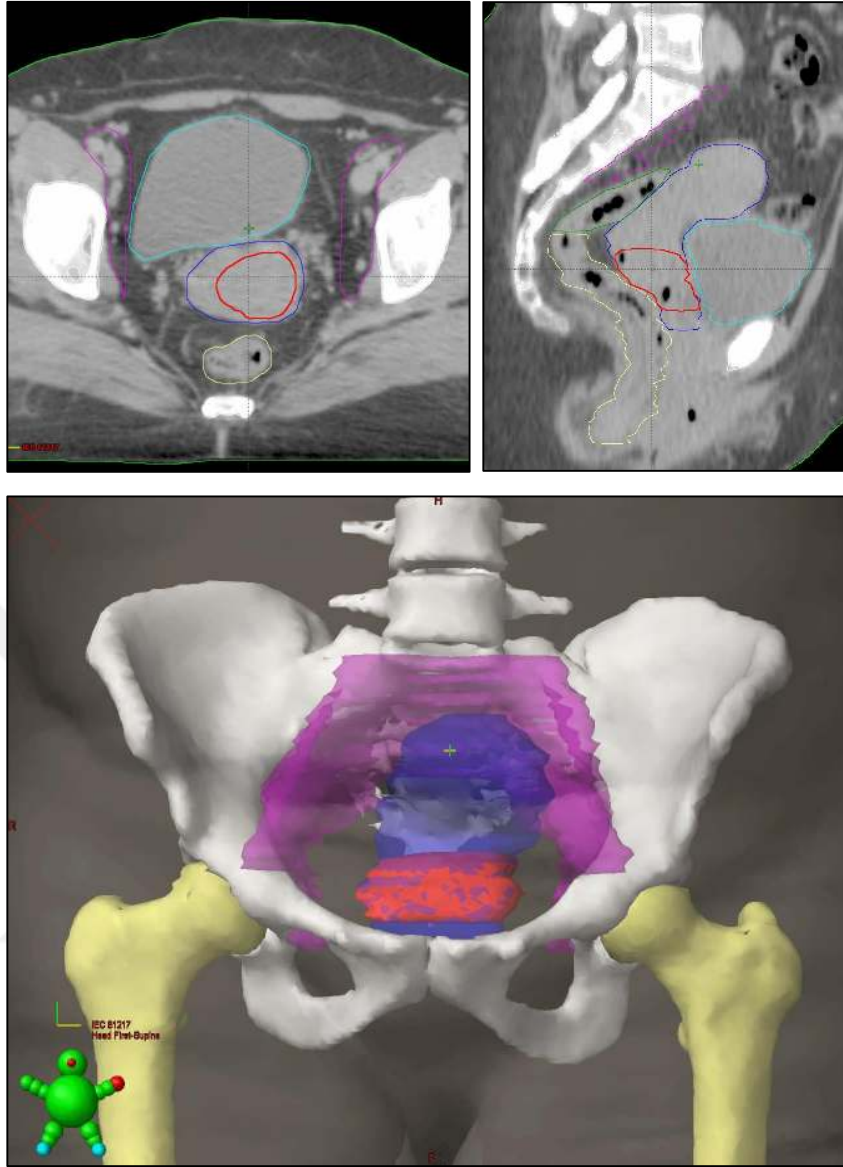
görüntülenmesi için IVP kullanılabilir. PA bölge için tavsiye edilen doz 1,5 Gy/fr ile 45 Gy'dir.

2.10.3.2. Konformal planlama

BT planlamanın RT pratiğine girmesiyle tümör ve ilgili lenfatikleri ile normal doku ve organların 3 boyutlu olarak ortaya konması ve planlama ile her yapının aldığı RT dozlarını görmek mümkün olmuştur. Böylece hedef hacimlerin tam olarak görülmesi ve yeterli doz dağılımı sağlanmaktadır. Ayrıca doz sınırlamasını getiren normal dokularında tolerans dahilinde kalmasına olanak tanımaktadır. Emami tarafından tanımlanan normal doku toleranslarına göre [113], serviks kanseri tedavisinde ince barsaklar, mesane ve rektumun aldığı dozların toleranslarını geçmeyecek şekilde primer tümöre yüksek dozlar uygulanması asıl amaçtır.

3 boyutlu konformal radyoterapinin (CRT) temelini oluşturan hedef tanımları şöyledir: görülen tümör volüm (GTV), görülen primer tümördür. Klinik hedef volüm (CTV), primer tümörün etrafına mikroskopik uzanımları ve tutulum riski olan lenfatikleri ifade eder. Planlanan hedef volüm (PTV) ise organ hareketleri ve hastanın tedavi sırasındaki setup farklılıklarının dahil edilerek tümörün hareketle yer değiştirdiği hacmi ifade eder.

Serviks kanserinde bugün kabul gören hedef hacim tanımları şöyledir[114]: GTV serviksteki primer tümörü içerir. Primer tümörün T2 ağırlıklı MR görüntülerine göre konturlanması tavsiye edilmektedir. CTV ise GTV, serviks (eğer GTV tarafından tamamen kapsanmıyorsa), uterus, bilateral parametriumlar, bilateral overler, vajen ve rejyonel lenfatikleri kapsamalıdır (Şekil 2.10.3.2). Parametriumun tanımı ise, anteriorda mesane arka duvarı, posteriorda mezorektal fasya, lateralde internal obturator kasın medial sınırı, superiorda broad ligament ve inferiorda ürogenital diyafram olarak yapılmıştır. Vajinal uzanım yoksa ve minimal uzanım durumunda vajen üst yarımını CTV'ye dahil etmek yeterlidir. Üst vajen uzanımında vajenin üst 2/3'ünü almak gerekir. Eğer vajende yaygın hastalık varsa tüm vajen CTV'ye dahil edilmelidir. Rejyonel lenfatikler common, internal, eksternal iliak lenf nodları, obturator ve presakral lenf nodlarından oluşmaktadır. PTV için primer tümör CTV'ye 1,5-2 cm, nodal CTV'ye ise 0,7 cm eklenmesi yeterlidir. Risk altındaki organlar (OAR) olarak ince barsaklar, sigmoid kolon, mesane, rektum, kemik iliği ve femur başları belirlenmelidir. PA bölge ışınlamalarında bilateral böbrekler ve medulla spinalis de çizilmelidir.



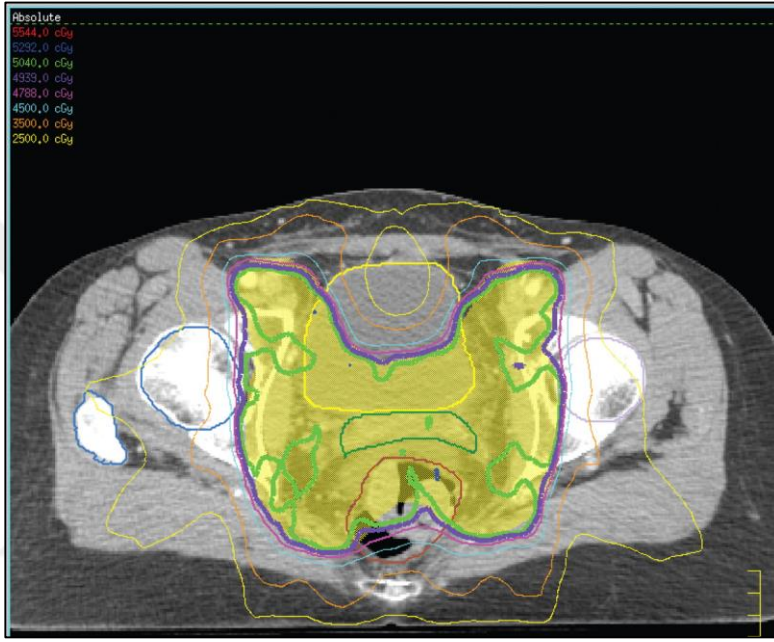
Şekil 2.10.3.2: GTV (kırmızı), CTV (mavi), mesane (açık mavi), rektum (sarı) ve CTV-lenfatik (pembe) konturları. Üstte solda: aksiyel kesit; üstte sağda sagittal kesit; altta hedef hacimlerin pelvis içinde 3 boyutlu görünümü.

2.10.3.3. IMRT planlama

IMRT tekniği 3 boyutlu CRT planlamaya kıyasla daha kesin doz dağılımları sağlamaktadır. Bu sayede OAR dozları düşük tutularak hedefte yüksek dozlara ulaşmak mümkün olmaktadır. CRT'ye göre daha çok alan ve her alanda çok sayıda segment ile hedefte doz yoğunluğu sağlanır. Normal dokularda CRT ile ortaya çıkan yüksek dozlar düşerken, düşük doz alan normal doku alanlarında artış meydana gelmektedir. OAR ile hedef arasındaki doz farkları artmaktadır. Organ yerleşimlerindeki en ufak değişiklikler, OAR'ın yüksek doz alanlarına girme tehlikesini taşımaktadır. Aynı şekilde hedef

hacimlerin de yüksek doz alanlarından çıkıp düşük doz ile tedavi edilmesi riski mevcuttur. Bu nedenlerle hasta ve organ immobilizasyonuna IMRT’de ayrıca dikkat edilmesi gerekmektedir.

3 boyutlu CRT ile IMRT planlama için hedef hacim tanımları aynıdır (Şekil 2.10.3.3). Yapılan çalışmalarda IMRT planlama ile CRT planlamaya göre kemik iliği, mesane, rektum ve ince barsakların daha düşük dozlar alacak şekilde ile tedavi edilebildiği gösterilmiştir [115-117].



Şekil 2.10.3.3: Pelvik lenfatikler ve primer tümör için IMRT izodoz dağılımları.

Serviks kanserinde bir ERT tekniği olarak IMRT’nin yeri araştırılmaktadır. Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) Uygunluk Kriterleri’nde ise belirgin organ hareketleri nedeniyle lokal ileri serviks kanserinin rutin tedavisinde IMRT’nin yeri olamayacağını belirtilmektedir[118]. Tutulu lenf nodlarına ek doz verilmesi amacıyla IMRT’yi tercih eden merkezler bulunmakla birlikte ACR’nin skorlamasında lenf nodu ışınlaması için CRT ile IMRT eş değerde tutulmuştur.

2.10.4. Brakiterapi

Kelime olarak “brakiterapi” Latince “kısa-mesafe tedavi” anlamına gelmektedir. BRT’nin tam karşılığı da budur. Becquerel ve Curie’ler tarafından radyoaktif kaynakların keşfinin hemen ardından, radyoaktif radyum kaynakları tümörlerin içine yerleştirilmiştir. Belirli tümörlerde belli bir dozun uygulanmasında hedefin doğrudan

içerisinden yapılan ışınlama, eksternal olarak yapılan ışınlamadan daha avantajlı olmuştur. BRT sayesinde hedef tümör içerisinde, ERT yöntemleriyle ulaşılamayacak yüksek dozlar elde edilmektedir.

BRT uygulamalarında tümörün yerleşimi, daha doğrusu, tümörün erişilebilirliği bu farkı meydana getirmektedir. İlk BRT denemeleri jinekolojik, prostat ve meme tümörlerinde yapılmıştır. Bugün de bu tümör grupları ve baş-boyun, özefagus ve sınırlı olarak akciğer tümörlerinde kullanımdadır. Serviks kanserinde ilk BRT uygulaması Margaret Cleaves tarafından 1903'te yapılmıştır[119]. O tarihten beri serviks kanseri tedavisinde BRT, ERT ile veya tek başına kullanılmıştır. Yıllar içerisinde aplikatörler ve doz uygulama yöntemleri çarpıcı biçimde değişmiş, daha az rahatsızlık verici ve daha etkili bir hal almıştır.

Kaynağın uygulama yerine göre BRT dört başlıkta toplanır:

- İntrakaviter BRT; vücudun bir kavitesinde yerleşen tümörler için uygundur. Vajinal kavite sonunda yerleşen servikal kanser veya oral kavitedeki tümörler gibi.
- İnterstisyel BRT; cerrahi olarak tümör içine veya tümör yatağına radyoaktif kaynakların yerleştirilebileceği tümörler için uygundur. Meme, ağız tabanı veya dil, prostat tümörleri gibi.
- İntralüminal BRT; lümen vasıtasıyla lüminal bir organı saran tümörler için uygundur. Özefagus, bronşiyal akciğer, biliyer sistem tümörleri gibi.
- Mold BRT; hedef yüzeyin şeklinde kalıp dökülebilecek tümörler için uygundur. Skalp tümörleri gibi.

İntrakaviter BRT'de radyoaktif kaynak, doğrudan uterin ve vajinal kavitenin içerisine yerleştirilir. İlk uygulamalarda Radyum (^{226}Ra) kullanılırken, günümüzde Sezyum (^{137}Cs), İridyum (^{192}Ir), Altın (^{198}Au), İyot (^{125}I), Palladyum (^{103}Pd) ve Kobalt (^{60}Co) gibi radyoaktif maddeler kullanılmaktadır. Bu radyoaktif kaynakların, radyum, sezum ve kobalta göre yarılanma ömürleri çok kısadır (günler-haftalar). Bu sebeple kaynakların düzenli aralıklarla yenilenmesi gerekmektedir. BRT'de kullanılan bu radyonüklidlerin fiziksel özellikleri Tablo 2.10.4a'da özetlenmiştir.

Tablo 2.10.4a: Brakiterapide kullanılan radyonüklitlerin fiziksel özellikleri.

Radyonüklid	Yarı ömrü	Foton enerjisi (MeV)
²²⁶ Ra	1600 yıl	0,83
¹³⁷ Cs	30 yıl	0,66
⁶⁰ Co	5,26 yıl	1,33
¹⁹² Ir	73,8 gün	0,38
¹²⁵ I	59,4 gün	0,028
¹⁰³ Pd	17 gün	0,021
¹³⁸ Au	2,7 gün	0,412

BRT’de kaynaktan çevre dokuya radyasyonun uygulanma şiddeti doz hızı olarak isimlendirilir ve Gray/saat (Gy/h) olarak ifade edilir. BRT tekniklerinde kullanılan doz hızları şöyledir:

- Düşük doz-hızlı (LDR) BRT: 2 Gy/h’in altında doz hızı olan kaynaklar kullanılır[120]. En sık kullanılan kaynakların başında ¹⁹²Ir ve ¹³⁷Cs gelmektedir. LDR BRT daha ziyade oral kavite ve orofarinks tümörleri[121, 122], yumuşak doku sarkomları[123] ve prostat kanserinde[124] kullanılmaktadır.
- Orta doz-hızlı (MDR) BRT: Doz hızı 2-12 Gy/h olan doz uygulamaları şeklindedir[125].
- Yüksek doz-hızlı (HDR) BRT: Doz hızı 12 Gy/h’in üzerindedir. En sık kullanım alanları jinekolojik tümörler[126, 127], özefageal kanser, akciğer ve prostat kanserleridir.
- Puls doz-hızlı (PDR) BRT: LDR BRT etkinliğini artırmak amacıyla, sıklıkla saatte bir olacak şekilde kısa radyasyon pulsları uygulanır. En sık jinekolojik[128] ve baş-boyun tümörlerinde kullanılmaktadır.

Eski tekniklerde, aplikatörler hastaya yerleştirilmeden önce radyoaktif kaynakların yüklemesi yapılmaktaydı. Yeni sistemlerde ise radyoaktif kaynaklar, aplikatör hastaya yerleştirildikten sonra yüklenir. Manuel ve uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli bu iki sistem arasında radyobiyolojik ve fiziksel olarak bir fark yoktur, ancak sonradan yüklemeli sistem uygulayan personelin radyoaktivite maruziyetini ortadan kaldırmaktadır. Toplam tedavi süresinin uzun olması nedeniyle,

hastanın hospitalize edilmesi gerekmektedir. Düşük doz hızı akut reaksiyonların düşük ve geç morbiditenin makul düzeyde kalmasını sağlamaktadır.

Amerikan Brakiterapi Cemiyeti (ABS) 2002 yılında LDR BRT uygulamaları için çeşitli tavsiyelerde bulunmuştur[129]:

- Bu işlem küçük cerrahi işlem olarak kabul edilmektedir.
- Aplikatör uygulamasının genel anestezi altında yapılması önerilmektedir.
- İşlemin uzun sürmesi nedeniyle, derin ven trombozunu önlemek amacıyla pnömotik araçların kullanılması ve düşük doz subkütan heparin uygulanması önerilmektedir.
- İşlem sırasında uterus perforasyon şüphesinde antibiyotik kullanılabilir.
- ABS, özellikle büyük tümörlerde iki fraksiyonda LDR uygulanması önermektedir. İlk uygulama ERTnin 2-4. haftasında, ikinci uygulama ise ilkinde bir veya iki hafta sonra yapılmalıdır. ERT ile birlikte BRT'nin toplam 8 hafta içerisinde bitirilmesine dikkat edilmelidir. Küçük tümörlerde tek LDR uygulanması da mümkündür.
- Serviksin pozisyonu ve vajinal aplikatörlerin yerinin doğru olarak görüntülenmesi için serviks ve komşu organlara (özellikle rektum) radyopak madde konması önerilmektedir.
- Mesaneye Foley kateter konarak, kateter balonu 7 cc kontrast madde ile şişirilmelidir.
- Hasta ve tümör anatomisine en uygun aplikatör seçilmelidir.
- Aplikatörün doğru yerleştirilmesi hastalık kontrolü ve komplikasyon riski açısından azami önem taşımaktadır[130]. Bu sebeple aplikasyon sonrası floroskopi ile aplikatörün yeri kontrol edilmelidir.
- Zor aplikasyon durumunda veya perforasyon şüphesi olması halinde aplikasyonun USG eşliğinde yapılması önerilmektedir.
- Aplikasyon sırasında rektum ve mesanenin, vajinal kaviteye gazlı bez uygulanarak aplikatörlerden mümkün olduğunca uzaklaştırılması gerekmektedir.

Tümöral infiltrasyonlara bağlı olarak aplikasyon sırasında perforasyon oluşması muhtemeldir. En deneyimli klinisyenler dahi infiltre olmuş serviksin dilatasyonu sırasında perforasyona yol açabilirler. Genel olarak serviks kanseri intrakaviter

BRT’inde perforasyon oluşma oranları %3-6 arasında raporlanmaktadır[131, 132]. Fark edilmemesi halinde tümörde düşük dozlara neden olabilecek bu durumun önlenmesi amacıyla, aplikasyonun USG eşliğinde yapılması veya BT ile aplikatör pozisyonunun doğrulanması, gerekirse yeniden aplikasyon yapılması önerilmektedir. Perforasyon durumunda profilaktik antibiyotik verilmelidir[133].

ABS tarafından evrelere göre tavsiye edilen ERT ve LDR BRT dozları Tablo 2.10.4b’de özetlenmiştir.

Tablo 2.10.4b: ABS’in evrelere göre ERT ve LDR BRT’de tavsiye ettiği dozlar (Gy olarak).

Evre	Tüm Pelvis	Pelvik duvar	Parametrial boost	A noktası dozu	A noktası toplam dozu
IA1, IA2, k���� IB1	-	-	-	50-60	50-60
IB1	45	45	-	30-35	75-80
IB2-IIA	45	45	-	40	85
IIB	45	45	9-15	40	85
III-IVA	40-50	45-50	9-15	40	85-90

 ntrakaviter BRT uygulamasında giderek yaygınlaşan bir diğer uygulama şekli de yüksek doz hızlı (high dose rate-HDR) BRT’dir. Personelin radyasyona maruziyeti, uzun tedavi süresi, hospitalizasyon gereği ve tedavi sürecinde aplikatörün hareket etmesi gibi LDR BRT’nin beraberinde getirdiği dezavantajları ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiştir.  lk olarak Japonya ve Avrupa’da yaygınlaşan bu sistem, daha sonraları Amerika’da da kullanıma girmiştir. Başlangıçta potansiyel toksisite nedeniyle tereddüt edilen HDR BRT’nin, LDR BRT ile toksisite ve morbidite profillerinin benzer olduğunu, hatta rektal toksisitenin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[134-141]. HDR’nin LDR BRT’ye göre avantajları şöyle özetlenebilir:

- BRT uygulayan sağlık ekibinin radyasyon maruziyetini ortadan kaldırır.
- Tedavi süresi daha kısadır. Bu sayede;
 -   Uzun yatış süresine gerek olmadığından hastaya daha az rahatsızlık verilir.

- Kardiyopulmoner yetmezlik gibi nedenlerle uzun süre yatırılamayacak hastalarda tedavi olanağı sağlar.
- Tedavi süresince aplikatörün yer değiştirme olasılığını azaltır.
- LDR BRT'ye göre daha küçük kaynaklar kullanılır. Bu sayede;
 - Serviks dilatasyonu, bunun için gereken genel anestezi ihtiyacı ortadan kalkmaktadır.
 - Genel anestezi alamayacak hastalara da uygulanabilir.
 - Aplikatör yerleştirilmesi daha kolaydır.
- Doz optimizasyonuna olanak sağlar.
- ERT ile birlikte toplam biyolojik efektif doz değerlendirmesini mümkün kılar.
- ERT ile BRT birlikte uygulanmasına olanak sağlar ve bu sayede toplam tedavi süresi kısalmaktadır.

ABS, erken ve lokal ileri evre hastalık için ayrı ERT ve BRT dozları önerilmiştir[142]. Erken evre hastalık için tavsiye ettiği ERT ve HDR BRT dozları Tablo 2.10.4c'de özetlenmiştir.

Tablo 2.10.4c: ABS tarafından erken evre serviks kanserinde ERT dozuna göre tavsiye edilen HDR fraksiyon sayısı ve fraksiyon dozları.

ERT (Gy)		
1,8 Gy/fraksiyon	HDR fraksiyon sayısı	HDR fraksiyon dozu
20	6	7,5
20	7	6,5
20	8	6
45	5	6
45	6	5,3

ABS'in lokal ileri evre hastalık için tavsiye ettiği ERT ve HDR BRT dozları Tablo 2.10.4d'de özetlenmiştir.

Tablo 2.10.4d: ABS tarafından ileri evre serviks kanserinde ERT dozuna göre tavsiye edilen HDR fraksiyon sayısı ve dozları.

ERT (Gy)		
1,8 Gy/fraksiyon	HDR fraksiyon sayısı	HDR fraksiyon dozu
45	5	6,5
45	6	5,8
50,4	4	7
50,4	5	6
50,4	6	5,3

Standard planlama ve kaynak yüklemesi ile A noktasına göre plan yapıldığında simetrik armut şeklinde doz dağılımı elde edilmektedir.

HDR BRT’de, mesane dozlarını LDR eşdeğeri 80 Gy ve rektum dozlarını da LDR eşdeğeri 75 Gy’in altında tutmaya özen gösterilir. Genel olarak OAR dozları A noktasına verilen dozu %70’ni aşmayacak şekilde tutulur. Eşdeğer dozları hesaplamak için lineer quadratic model kullanılır ve α/β oranı genellikle 3 kabul edilerek geç etkiler değerlendirilir.

ERT ile brakterapide uygulanan dozlarının toplamda değerlendirmek amacıyla izoeftif doz tanımı yapılmıştır [143]. Hem ERT hem de BRT’de uygulanan dozun 2 Gy/fraksiyon dozundaki eşdeğeri (EQD2) hesaplanır. Biyolojik eşdeğer doz (BED) hesabından yola çıkarak şu parametreler dikkate alınır.

$$BED = nd \left(1 + \frac{gd}{\alpha/\beta} \right)$$

Bu formülde n eşit fraksiyon sayısı, d fraksiyon dozunu ifade eder. g , hücre tamir (repair) mekanizmalarını temsil eder ve hücre tamir yarı zamanı ($T_{1/2}$) ve fraksinasyon ile ilişkilidir. Serviks kanserinde $T_{1/2}$ süresi 1,5 saattir. Dolayısıyla tümör hücrelerinin ERT ve HDR BRT’de dakikaları aşmayan fraksiyonlar sırasında bölünmediği varsayılır ve bu denklemde $g=1$ olarak kabul edilir. LDR BRT’de ise fraksiyonlar uzun olduğundan g değeri, sonuçları etkilemektedir. α/β oranı ise tümör ve erken dönem normal doku toksisitesi için genel olarak tümörlerde 7-10 arası değişmektedir ve serviks kanserinde 10 kabul edilir. Geç dönem normal doku toksisitesi, yani serviks kanseri tedavisinde mesane, rektum ve sigmoid için ise α/β oranı 3 kabul edilmektedir.

Bu değerler kullanılarak BED hesaplandıktan sonra bu dozun 2 Gy/fraksiyondaki eşdeğer doz karşılığı (DisoE veya EQD2) belirlenir.

$$BED = DisoE \left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta} \right)$$

$$DisoE = \frac{BED}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} = EQD2$$

ERT ve HDR BRT'deki dozların ayrı ayrı EQD2 değerleri belirlenerek toplanması gerekmektedir.

$$DisoE_{toplam} = DisoE_{ERT} + DisoE_{BRT}$$

1,8 Gy/fr ile 25 fraksiyonda 45 Gy ERT sonrası 4 fr x 7 Gy HDR BRT uygulandığında tümör için ERT EQD2 karşılığı 44 Gy, BRT için karşılığı 40 Gy olup, toplam EQD2 84 Gy'dir. OAR için bakıldığında ERT için 43 Gy ve BRT için 31 Gy olup, toplamda EQD2 74 Gy olarak bulunur. Bu hesaplamaları yapabilmek için ERT sırasında tümör ve OAR'da homojen doz dağılımı olmasına dikkat edilmelidir.

Bilgisayarlı tomografinin RTde kullanıma girmesinin çok öncesinden beri konvansiyonel BRT uygulamaları yapılmaktadır. Günümüzde ise, hem BT hem de başta MR olmak üzere diğer görüntüleme tekniklerinden faydalanılarak 3 boyutlu BRT planlamaları giderek yaygınlaşmaktadır.

2.10.4.1. Konvansiyonel planlama

1950'li yıllardan bilgisayarlı tomografinin kullanıma girdiği 90'lı yıllara kadar konvansiyonel BRT planlama sistemleri kullanılmaktaydı. İlk olarak Paris sistemi ve hemen arkasından tanımlanan Stockholm sisteminde, radyoaktif kaynak tek kanalla uygulanıyordu.

Takip eden yıllarda, Fletcher-Suit-Delclos aplikatörü geliştirildi[144]. Uterin kavite boyunca uzanan bir tandem ve iki yanında kolpostatlardan oluşan bu aplikatör halen kullanılmaktadır (şekil 2.10.4.1a). Yaygın olarak kullanılan bir diğer aplikatör ise Henschke tarafından 1960'ta geliştirilmiştir [145]. Bu aplikat rde ovoid kolpostatlar yerine tandem'in etrafını saran halka (ring) kolpostat ve posteriorda rektumu kaynaktan uzaklaştırmak amacıyla rektal ekartör bulunmaktadır (şekil 2.10.4.1a). Bu şekilde radyoaktif kaynaklar hem tandem, hem de kolpostatlar içinden yürütülerek doz dağılımları gerekli noktalara yoğunlaştırılabilir.



Şekil 2.10.4.1a: BRT aplikatörleri. Solda Fletcher-Suit-Delclos aplikatörü. Ortada tandem ve iki ovoid kolpostat. Sağda Henschke aplikatörü. Ortada tandem, etrafında halka kolpostat ve posteriorda rektal ekartör.

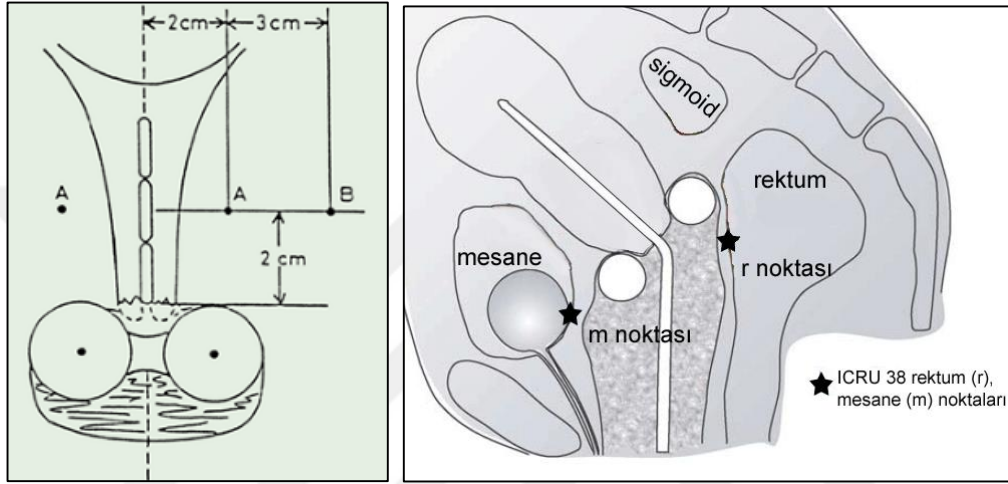
Ring aplikatörün geliştirilmesi ile yakın zamanda Viyana aplikatörü kullanıma girmiştir. İnterstisyel BRT'ye olanak sağlayan bu sistemde halka kolpostat üzerinden 9 adet delik ile serviks ve uterusu doğru perpendiküler kılavuz tel yerleştirilebilmektedir (Şekil 2.10.4.1b).



Şekil 2.10.4.1b: Viyana aplikatörü. Halka kolpostat üzerinde serviks ve uterusu doğru 9 adet kılavuz tel ilerletilebilmektedir.

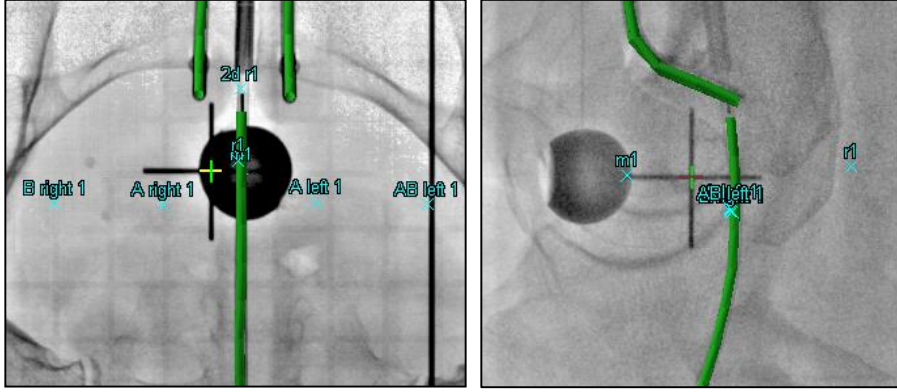
İlk olarak 1938'de Todd tarafından ortaya atılan ve 1953'te Todd ve Meredith tarafından gözden geçirilen Manchester sistemi ile hedefleri temsil eden noktaların

aldığı dozları belirlemek mümkün hale geldi. Yüksek dozlar nedeniyle radyasyon nekrozu izledikleri rektum ve mesaneyi de dikkate alarak, A noktası ve B noktasını tanımladılar. A noktasını, serviksin müköz membranından 2 cm superior ve uterin kanalı 2 cm lateralinde; B noktasını ise parametrial duvara denk gelecek şekilde A noktası ile aynı yatay düzlemde 3 cm lateralinde olacak şekilde tarif ettiler (Şekil 2.10.4.1c).



Şekil 2.10.4.1c: ICRU tarafından tariflenen A ve B noktaları, yanda rektum ve mesane referans noktaları.

Doz dağılımları incelendiğinde, A noktasının ani doz düşüşü olan bir mesafede olduğu fark edildi. Bunun üzerine A noktasının güvenilirliği tartışma konusu oldu. Aplikatör yerleşimindeki en ufak değişiklikler, A noktasında dozda büyük farklara neden olmaktadır. Özellikle kaynaklara yakın alanda hızlı doz azalması nedeniyle, hedef hacimlerde belirgin doz ve doz-hızı değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. kaynağa yaklaştıkça bu etki daha da belirgin hale gelir; A noktası hizasında, kaynaktan 10 mm ile 20 mm arasında uzaklaşıldığında A noktası dozu yaklaşık %200'den %100'e düşmektedir. 20 mm ile 30 mm arasında uzaklaşıldığında ise bu azalma %100'den %60'as kadar olmaktadır. Bu sebeple ICRU 1985'te serviks kanseri tedavisi ve intrakaviter BRT'nin raporlanmasında ortak zemin oluşmasını amaçlayan ICRU 38 raporunu yayınlamıştır[146]. A ve B noktalarına ek olarak mesane duvarı ve rektumu temsil eden noktalar tarif edilmiştir. Lateral radyografıta mesanedeki Foley kateter balonunun arka yüzeyi mesane referans noktası (m), intrauterin kaynağın en alt seviyesinden 5 mm posterior ise rektum referans noktası (r) olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.10.4.1d).

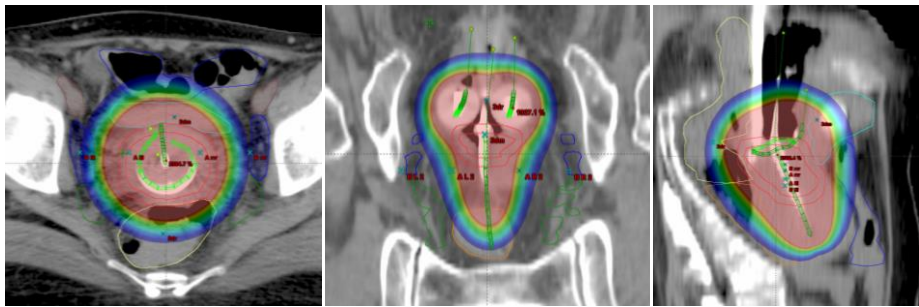


Şekil 2.10.4.1d: Üstte AP radyograf üzerinde A ve B noktaları. Bu düzlemde rektum ve mesane referans noktaları üst üste gelmektedir. Altta lateral radyograf üzerinde mesane (m) ve rektum (r) referans noktaları. Bu düzlemde A ve B noktaları üst üste gelmektedir.

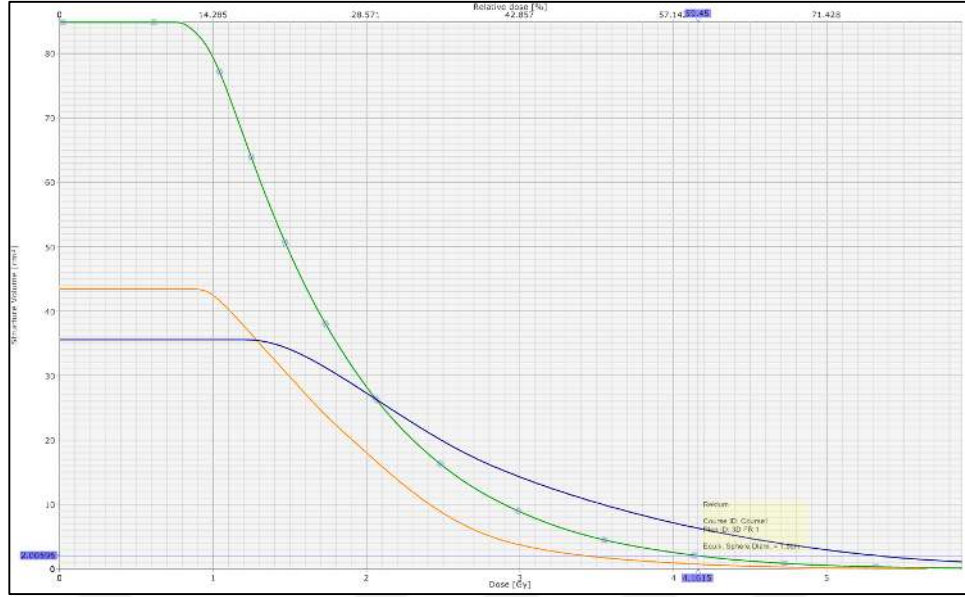
Konvansiyonel BRT temel eksikliği, hedefleri temsil ettiği düşünülen referans noktalarına göre dozların belirlenmesinden kaynaklanmaktadır. Hem primer hastalığa hem de OAR'a ait bu noktalar, tümörün geometrisine veya organların hacim ve yerleşimlerine göre değişmemektedir. Dolayısıyla A ve B noktasına dayalı planlamalar güvenilir değildir. Bu planlamalarda tümördeki düşük dozları veya OAR'da toleransın üstündeki yüksek dozları ve bu kritik noktaların nerede oluştuğunu görmek mümkün olmamaktadır.

2.10.4.2.Konformal planlama

3 boyutlu konformal planlama ile hedef hacimlerin doz dağılımları ve OAR dozlarını görmek mümkündür (Resim 2.10.4.2a). Bu amaçla doz-volüm histogramları değerlendirilir (Resim 2.10.4.2b).



Şekil 2.10.4.2a: Aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde BRT doz dağılımları. CTV'ye verilen doz dağılımı kırmızı ile gösterilmiştir. Ortadaki kesitte standart planlama yöntemiyle elde edilen simetrik armut şeklindeki doz dağılımı görülmektedir.



Şekil 2.10.4.2b: Sigmoid (turuncu), rektum (yeşil) ve mesanenin (mavi) aldığı dozları gösteren doz-volum histogramı.

CRT için ICRU tarafından tanımlanan hedef hacimler GTV, CTV ve PTV BRT için de geçerlidir. Ancak BRT planlamasında GTV ve CTV ön plana çıkmaktadır. Primer tümörün RT planlamasındaki karşılığı olan GTV, serviks kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Standard bir tanım bulunmamaktadır, dolayısıyla merkezler arasında hedef tanımları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Konturlamada ortak dil elde etmek amacıyla yakın zamanda çeşitli kılavuzlar ve tavsiyeler yayınlanmıştır[10, 11, 147, 148].

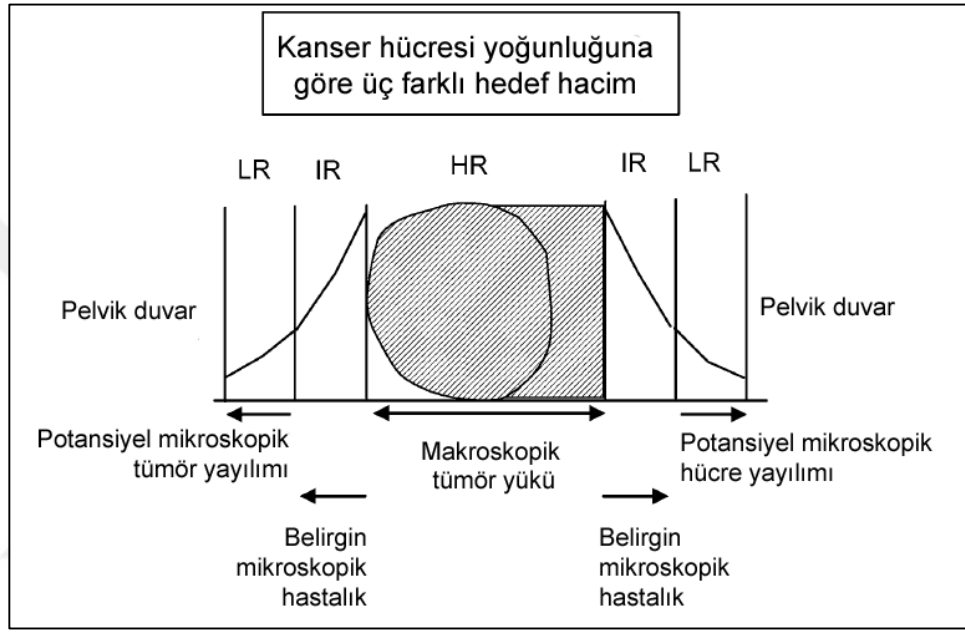
“The Groupe Européen de Curiothérapie and the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology” (GEC-ESTRO) jinekolojik çalışma grubu, hedef hacimlerin çizilmesinde ortaya çıkan farkları ortadan kaldırmak için iki CTV tanımı önermektedir[148]:

- Yüksek riskli CTV (HR-CTV); rezidüel makroskopik hastalığa bağlı olarak lokal rekürrens açısından büyük risk taşıyan hacim. Burada amaç, bütün rezidüel makroskopik tümörü ortadan kaldıracak mümkün olan en yüksek toplam dozu vermektir.
- Orta risk CTV (IR-CTV); BRT sırasında en çok rezidüel mikroskopik hastalık olan ve hastalığın başlangıçtaki makroskopik uzanımlarına karşılık gelen, lokal rekürrens açısından büyük risk taşıyan hacim. Burada amaç,

serviks kanserinde belirgin mikroskopik hastalığı ortadan kaldırmak için yeterli total radyasyon dozu olan minimum 60 Gy dozunu vermektir.

- Düşük risk CTV; cerrahi ve/veya ERT ile tedavi edilen hacimdir. Bu nedenle BRT planlamasında ayrıntılarına girilmemektedir.

Tarif edilen iki CTV'nin çiziminde MR görüntüleri kullanılır. Bu hedef hacimler aynı zamanda farklı tümör yüklerine sahiptirler (Şekil 2.10.4.2c).

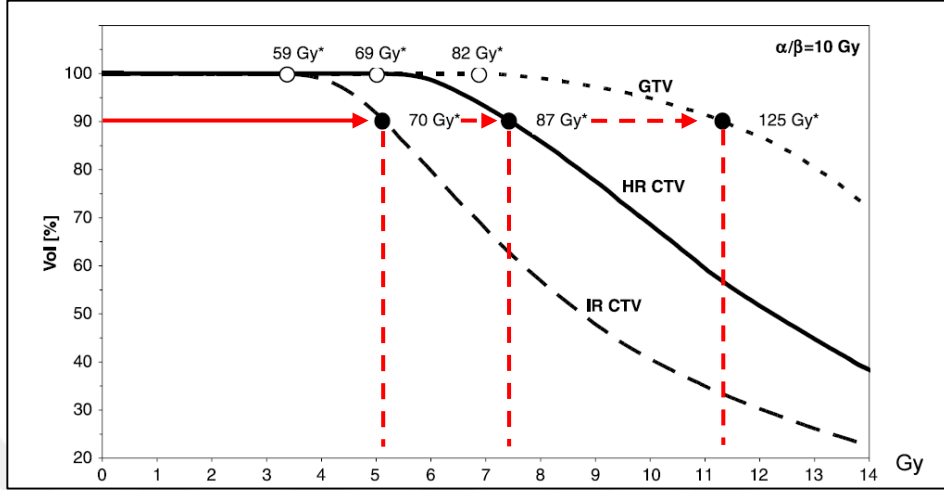


Şekil 2.10.4.2c: Farklı tümör hücresi yüküne göre hedef hacimler. HR: yüksek riskli CTV, IR: orta riskli CTV, LR: düşük riskli CTV (R. Pötter'in izniyle).

Hedef tanımlarında doğal anatomik bariyerlere dikkat edilmelidir. Aşkar bir nedeni olmadığı sürece, mesane duvarı, rektum duvarı, parametrium sınırları ve uterusun yüzeyinin aşılması gerekmektedir.

Kompleks doz heterojenitesini göz önüne alarak yüksek doz alan hacimlerin genel değerlendirmesini yapabilmek amacıyla çeşitli DVH parametreleri tanımlanmıştır[11]. DVH analizinde hedef hacimlere ait bazı doz volüm parametreleri elde edilebilir. GTV ve CTV için DVH'lerde ilgilenilen hacmin %100 dozunu ifade eden bir plato ile başlar. Bu platoda, artan dozla birlikte kapsayan doz yüzdesini gösteren bir düşüş izlenir. Bu eğim üzerinde ilgilenilen hacmin %100 (D100) ve %90'ına (D90) verilen minimum dozu ölçmek mümkündür (Şekil 2.10.4.2d). D90 ve D100, ilgilenilen hacmin (HR CTV, IR CTV, OAR) %90 ve %100'ünün aldığı en az

dozu ifade eder. Buna ek olarak, belli bir EQD2'yi mutlak değer veya yüzde olarak alan hacim de ifade edilebilir; $V(85 \text{ Gy}_{\text{EQD2}})$, $V(60 \text{ Gy}_{\text{EQD2}})$.



Şekil 2.10.4.2d: GTV, IR CTV ve HR CTV için doz volüm histogramları. GTV, IR CTV ve HR CTV için D100 ve D90 dozlarının EQD2 karşılıkları ($\alpha/\beta=10$). (Pötter et al. Radiother Oncol, 2006. R. Pötter'in izniyle)

D100 değeri hedef hacmin delineasyonuna son derece bağlıdır. Öyle ki kontur üzerindeki en ufak düzensizlikler bu değerde büyük sapmalara neden olmaktadır. Buna karşın D90 değeri bu açıdan kontur değişikliklerinden çok etkilenmemektedir ve stabil bir değer olarak kabul edilir. V100 tanımı, verilen dozun %100'ünü alan hacmi ifade eder ve doğal olarak verilen doza göre değişir. Bu sebeple sadece aynı hasta içinde aynı fraksinasyon ve doz hızındaki planların karşılaştırılmasında yeri vardır. Henüz klinik önemi bilinmemekle birlikte, farklı fraksinasyon ve farklı doz-hızlarında da kolaylık sağlaması açısından, IR-CTV için $V60\text{Gy}_{\text{EQD2}}$ ve HR-CTV için $V80\text{Gy}_{\text{EQD2}}$ değerlerinin gelecekte önem kazanması muhtemeldir.

Yüksek dozların bildirilmesinde ise bir fikir birliği olmamakla birlikte V150 ve V200 olarak iki parametre önerilmiştir. RTde verilen dozun 2-3 katı gibi yüksek dozlar BRT'ye özel bir durumdur. Hastaların karşılaştırılmasında yeri olmamakla birlikte, aynı doz-hızlarında ve fraksinasyon şemalarında karşılaştırmaya olanak sağlar.

Akılda tutulması gereken bir diğer noktada aplikatörün oluşturduğu hacimdir. İlgilenilen hacim içerisine (HR-CTV, IR-CTV, mesane, rektum) aplikatörün dahil edilip edilmediğine dikkat edilmelidir.

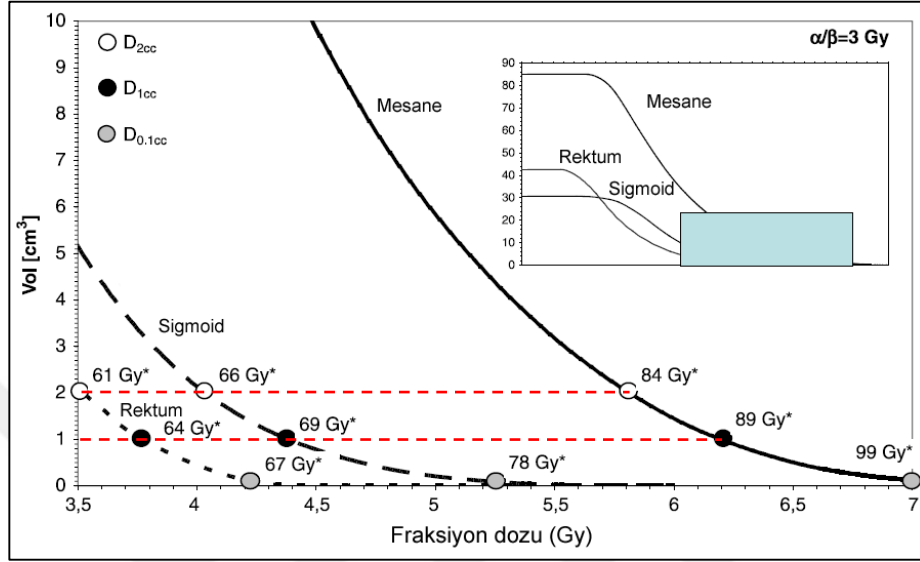
ICRU Rapor 38'de tarif edilen referans doz olan 60 Gy'in 3 boyutlu BRT planlamasında karşılığı referans dozdur. Mikroskopik hastalık için yeterli olan bu dozun

IR-CTV'ye karşılık geldiği söylenebilir. Ancak referans doz ile hedef hacimlere dayanan DVH parametreleri arasında doğrudan ilişki yoktur. ICRU 38 verilerine dayanarak HR-CTV'ye en az 75-90Gy_{EQD2} verilmesi gerektiği söylenebilir[149].

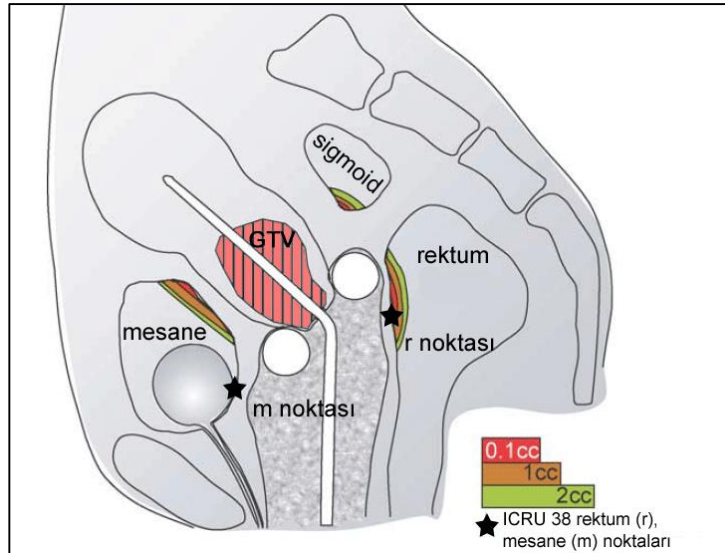
OAR'ın değerlendirilmesi söz konusu olduğunda ICRU referans dozlarına göre yapılan değerlendirmenin, DVH'a göre yapılan değerlendirmeye göre eksik kaldığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir[2-5]. 3 boyutlu konformal planlarda OAR konturlanırken dikkate alınması gereken hususlar bulunmaktadır. Mesane, rektum, sigmoid ve vajen, içi boş lüminal yapılar olup duvar kalınlıkları 2-3 mm'den 6-8 mm'ye kadar değişmektedir. Duvar katmanları mukozal, submukozal ve kas tabakası da farklılık göstermektedir. Yine organ doluluklarına göre konturlarda ve duvar kalınlıklarında değişiklikler oluşur. ERT sırasında doluluk ve yerleşim farklarına bakılmaksızın tüm organların homojen doz aldığı varsayılır. BRT sırasında ise kaynağa yakın olan kesimler yüksek, uzak olan kesimler ise düşük doz alır, dolayısıyla OAR içinde inhomojen doz dağılımı oluşmaktadır. ERT ile birlikte toplam dozların değerlendirilmesi için bazı hususları dikkate almak gerekir. Fraksiyone BRT sırasında yüksek doz kesimleri her fraksiyonda yer değiştirebilir. Buna neden olarak tümörün küçülmesi ve BRT aplikatörlerinin her uygulandığında yapıların topografisi değişmesi sayılabilir. Ek olarak, duvar yapılarının devamlı olup olmaması önem kazanmaktadır. Özellikle mesane posterior duvar lateral reseslerde, mesane doluluğuna göre duvar devamlılığı olmamaktadır. Rektum duvar yapısı ise devamlılık gösterir. Bu sebeplerle toplam doz ve normal doku toleransları hesaplanırken en kötü olasılığa göre, yani her fraksiyonda yüksek dozun hep aynı noktada oluştuğunu düşünmek gereklidir.

BRT'nin ülserasyon, nekroz, fistül gibi yan etkilerinin görülme sebebi, kaynağa komşu OAR üzerinde küçük hacimlerde yüksek dozların oluşmasından kaynaklanır. Bu sebeple bir çok araştırmacı, bu en çok ışınlanan doku hacmi içerisindeki minimum dozun ölçülmesini önermektedir[2, 5, 149, 150]. Ortalama duvar kalınlığı 5 mm olarak alındığında, ilgilenilen duvar kesitine göre bir hacim oluşmaktadır: 5x4 mm kesit 0.1 cm³, 1.4x1.4 cm kesit 1 cm³, 2x2 cm kesit 2 cm³ ve 3.3x3.3 cm kesit ise 5 cm³ hacime eşittir. Bu hacimlerin aldığı en düşük dozlar D0.1cc, D1cc, D2cc ve D5cc olarak ifade edilir (Şekil 2.10.4.2e). Bu küçük hacimlerde sağlıklı bir doz değerlendirmesi için en az iki değer birden ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Ölçülen değer bu hacimdeki maksimum doz olmadığını unutmamak gerekir, zira hesaplama algoritmaları vokseller

için güvenilir olmadığından yapılacak ölçümlerde belirsizlikler mevcuttur. Bunun yanı sıra klinikte vokal nekrozu şeklinde bir durum bulunmamaktadır[11]. Buna karşın D0.1cc gibi çok küçük hacimlerin dozlarını hesaplayarak, mikroülserasyon gibi klinikte karşılığı bulunan durumları değerlendirmek mümkündür (Şekil 2.10.4.2f).



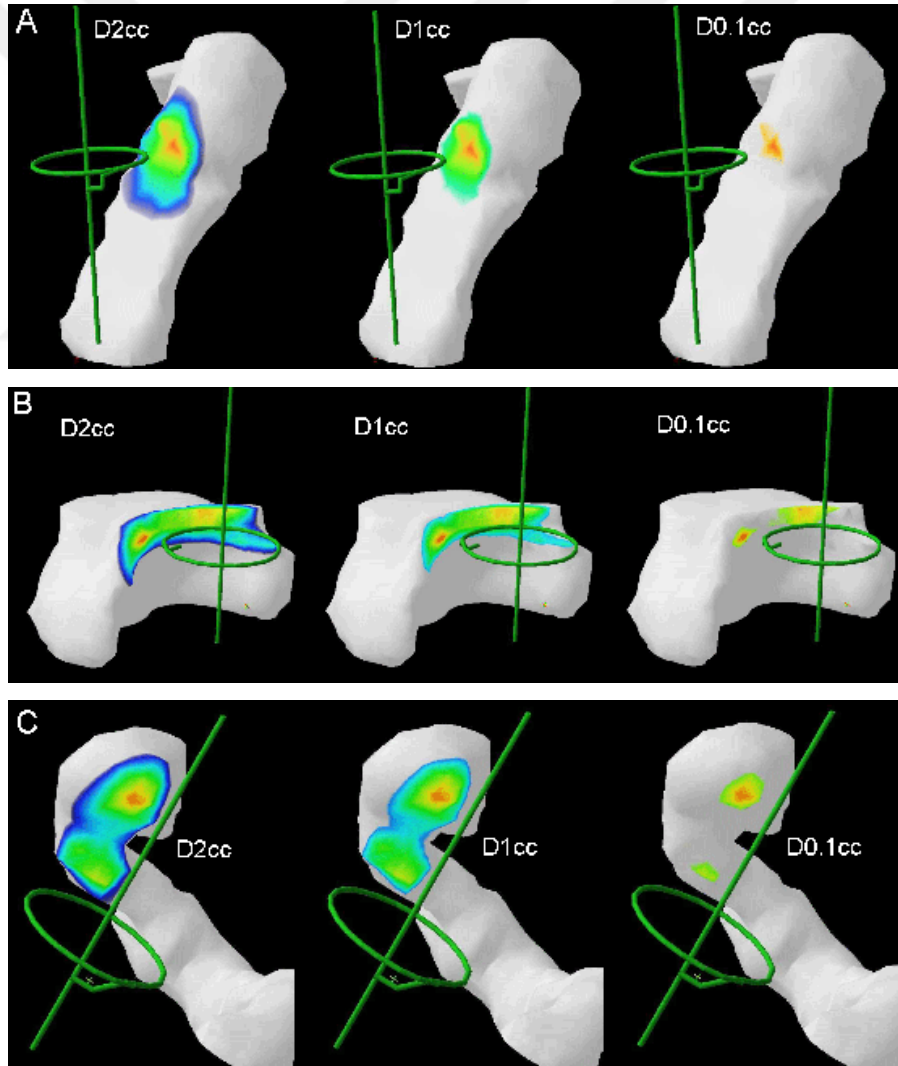
Şekil 2.10.4.2e: Mesane, rektum ve sigmoid için en çok ışınlanan doku hacminin aldığı minimum dozları gösteren doz volüm histogramları. 0.1, 1 ve 2 cm³ için D0.1cc, D1cc ve D2cc). Mesane için 90 Gy_{EQD2}, rektum ve sigmoid için 70 Gy_{EQD2} doz sınırı kabul edilerek yapılan planda her bir organın 4fr x 7 Gy BRT sonrası toplam EQD2 değerleri * ile gösterilmiştir (α/β=3). (Pötter et al. Radiother Oncol, 2006. R. Pötter'in izniyle)



Şekil 2.10.4.2f: Sagittal kesitte kaynağa yakın en çok ışınlanan doku hacimlerinin rektum, mesane ve sigmoid kolon için şematik görüntüsü. Ayrıca, ICRU 38 rektum ve mesane referans noktaları (r, m) ve yüksek doz alanlarına göre yerleşimleri (R. Pötter'in izniyle).

Serviks kanserinde OAR olan mesane, rektum, sigmoid kolon ve vajenin konturlanmasında organ duvarları veya tüm organın çizilmesi farklı hacimlerde olacaktır. 2-3 cm³'e kadar organ duvarı hacimlerinde ise tüm organ veya sadece organ duvarının konturlanmış olması benzer değerlerdedir[150, 151]. Bunun üzerindeki değerler için (D5cc) için, değerlendirilen hacim içerisinde hem organ duvarı hem de lümen bulunacağından, organ duvarlarının ayrı çizilmesi önerilmektedir. Özellikle mesanenin boş olması durumunda duvar kalınlıklarının arttığı akılda tutulmalıdır.

OAR dozlarında en yüksek doza maruz kalan alanları düşünürken, en kötü durumu kabul ederek planlama yapılmalıdır; her BRT fraksiyonunda rektum, sigmoid ve mesane için en yüksek dozu alan bölgelerin sabit kaldığı kabul edilir (Şekil 2.10.4.2g).



Şekil 2.10.4.2g: Rektum (A), mesane (B) ve sigmoid (C) üzerinde D2cc, D1cc ve D0.1cc (R. Pötter'in izniyle).

Primer tümörün ortaya konması için planlamada kullanılan görüntüleme teknikleri ilk ve en sık olarak bilgisayarlı tomografi, ikinci sıklıkta manyetik rezonans görüntülemedir[4, 8, 132, 152]. Çok küçük alanlarda milimetrik farkların büyük değişikliklere neden olduğu BRT’de, MR’ın BT görüntülere göre daha net yumuşak doku değerlendirmesi sağladığı bir gerçektir[148, 153, 154]. Nitekim günümüzde serviks kanseri BRT’sinde MR bazlı planlama altın standarttır. MR planlamaya alternatif olarak BT planlama yapılabilir. Hedef hacim ve OAR konturlamasını en doğru şekilde yapmak için biri ERT öncesi, diğeri de ERT bitiminde BRT sonrası iki MR görüntüleme ile birlikte değerlendirme yapılması tavsiye edilmektedir. Daha nadir olarak PET görüntüleri ile BRT planlamak da mümkündür[155-158].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların özellikleri

Ocak 2008 – Mayıs 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran invaziv serviks kanseri tanımlı hastalardan BRT'lerinde 3 boyutlu konformal planlama uygulanan 55 hastanın kayıtları değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirmeye dahil edilme kriterleri 18 yaşından büyük olmak, ECOG PS $\leq$ 1 olması, serviks kanserine yönelik cerrahi uygulanmamış olması, daha önce pelvik RT almamış olmak şeklinde belirlenmiştir. Hastaların özellikleri Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tümör boyutu değerlendirmesinde öncelikle jinekolojik muayenedeki ölçüm göz önüne alınmıştır. Jinekolojik muayenede boyutun tarif edilmediği durumda herhangi bir görüntülemeye ölçülen en büyük çap tümör boyutu olarak alınmıştır.

Herhangi bir görüntüleme yönteminde patolojik olarak tarif edilen pelvik ve PA lenf nodları tutulmuş olarak kabul edilmiştir. Pelvik lenf nodu pozitif olan 31 (%56.4) hastada sağ iliak lenf nodu grupları 4 (%7.3) hastada, sol iliak lenf nodu grupları 9 (%16.4) hastada tutulu iken bilateral iliak lenfatik tutulum 18 (%32.7) hastada saptanmıştır. 3 hastada RT öncesi bilateral pelvik PA lenf nodu diseksiyonu (BPPLND) yapılmıştır. 2 hastada metastatik lenf nodu saptanmıştır.

Anemi değerlendirmesinde Hb seviyeleri 10 g/dL ve altı, 10,1 – 11,9 g/dL ve 12 g/dL ve üstü olarak 3 gruba ayrılmıştır. Tedavi öncesi Hb değerleri raporlanan hasta sayısı 45'tir.

Komorbid hastalığı bulunan 32 (%58.2) hastada en sık görülen tıbbi sorunlar, hipertansiyon (%35), diyabet (%25) ve kardiyovasküler sistem sorunlarıdır (%9).

Tablo 3.1: Değerlendirmeye alınan hastaların dağılımları.

Özellik	Hasta sayısı (%)
Yaş	≤ 40 2 (3.6)
	41-65 37 (67.3)
	> 65 16 (29.1)
Evre	IB1-IIA 5 (9.1)
	IIB 26 (47.3)
	IIIA 7 (12.7)
	IIIB 12 (21.8)
	IVA 5 (9.1)

Tümör boyutu	≤5 cm	25 (45.4)
	>5 cm	30 (55.6)
Histopatolojik tanı	Skumöz hücreli karsinom	50 (90.9)
	Adenokarsinom	3 (5.4)
	Adenoskumöz karsinom	2 (3.6)
Pelvik LN tutulumu	var	31 (56.4)
	yok	24 (43.6)
PA LN tutulumu	var	7 (12.7)
	yok	48 (87.3)
Tedavi öncesi Hb değeri*	≤10 g/dL	8 (17.8)
	10,1-11,9 g/dL	20 (44.4)
	≥12 g/dL	17 (37.8)
Komorbid hastalık	var	32 (58.2)
	yok	23 (41.8)

*Tedavi öncesi Hb değerleri toplam 45 hastada rapor edilmiştir.

3.2. Tedavi seçenekleri

3.2.1. Eşzamanlı KRT

Merkezimizde ERT protokolü, PA lenf nodu tutulumu gösterilmemiş hastalar için pelvik bölgeye 4 alanda (AP-PA, sağ-sol lateral) 1,8 Gy/fraksiyon/gün x 28 fr, toplam 50,4 Gy olarak uygulanmaktadır. Dış merkezde ERT uygulanmış hastalardan ikisinde ERT şeması 1,8 Gy/fraksiyon/gün x 25 fr, toplam 45 Gy'dir. 1 hastaya ERT 50,4 Gy sonrası parametrial boost ile 54 Gy RT uygulanmıştır. ERT planları 3 boyutlu konformal planlama ile yapılmıştır. BT görüntülerde primer tümör, serviks ve uterusun tamamı, tutulum yoksa proksimal vajen, vajen tutulumu durumunda tüm vajen ile rejiyonel lenfatikler olan common iliak, eksternal-iliak, obturator nodlar ile presakral lenf nodları CTV'ye dahil edilmiştir. PTV marjları CTV+0,5 cm şeklinde oluşturulmuştur.

PA lenf nodu tutulumu olan hastalarda PA bölgeye 3 boyutlu konformal planlamalı ERT ile (AP-PA) 1,8 Gy/fraksiyon/gün x 25 fr, toplam 45 Gy RT uygulanmıştır. PA alan üst sınırı torakal 11-12 vertebra arasından geçecek şekilde, PA bölgede tutulu lenf nodlarını kapsayacak şekilde CTV'ye 0,5 cm marj ile PTV oluşturulmasıyla belirlenmiştir.

ERT boyunca eşzamanlı KT rejimi pelvik ışınlama yapılan hastalarda 40 mg/m²/hafta, pelvik + PA ışınlama yapılan hastalarda 25 mg/m² sisplatin, toplam 6 kür şeklindedir. Lökositopeni (absolut nötrofil sayısı < 2000/cm³) gelişmesi durumunda haftalık KT ertelenmiştir. BRT ile eşzamanlı KT uygulanmamıştır.

3.2.2. Brakiterapi

Hastaların tamamına her BRT uygulaması öncesi sedasyon ve analjezi amacıyla 10 mg diazepam ve lüzumu halinde 100 mg tramadol intramüsküler olarak uygulanmıştır. İlk fraksiyonda jinekolojik muayene ile eksternal KRT'ye yanıt değerlendirilmiştir. Uygulamalarda Fletcher-Suit-Delclos ovoid aplikatör ve Henschke ring aplikatörleri kullanılmıştır. Histerometre ile uterin kavitenin ölçümüne göre tandem seçimi yapılarak aplikatör yerleştirmiştir. Ovoid aplikatör kullanılan hastalarda rektum ve mesanenin kaynaklardan uzaklaştırılması için vajinal kaviteye gazlı bez mümkün olduğunca doldurulmuştur. Ring aplikatörde rektal ekartörün doğru yerleştirilmesine özen gösterilmiş, yine gazlı bez kullanılarak rektumun posteriora itilmesi amaçlanmıştır. Aplikasyon sonrası aplikatörler eksternal sabitleyici ile sabitlenmiştir.

Aplikatörlerin fiksasyon sonrasında hastalar en az bir BRT fraksiyonunda BT çekimine alınmıştır. BT sırasında i.v. radyopak madde kullanılmamıştır. BT kesitleri 2.5 mm aralıklarla alınmış ve Varian™ Eclipse planlama sistemine aktarılmıştır. Aplikatörün 3 boyutlu olarak oluşturulmasının ardından rektum, mesane ve sigmoid kolon konturlanmıştır. GTV belirlenirken hastanın jinekolojik muayene bulguları, varsa ERT bitiminde çekilen MR görüntüleri birlikte değerlendirilmiştir. CTV için GTV her yöne 0,5 cm büyütülmüştür.

Planlamada her fraksiyonda CTV 7 Gy'in minimum %95'ini alacak şekilde doz dağılımı oluşturulmuştur. Kaynak bekleme süreleri ve izodoz eğrileri üzerinde değişiklik yapılmıştır. Öncelik CTV'nin 7 Gy izodoz eğrisi tarafından tam olarak çevrelenmesine verilerek, rektum dozları, 7 Gy'in %70'i olan 4,9 Gy hedeflenerek mümkün olduğunca düşürülmeye çalışılmıştır.

Sonuçları değerlendirmek için her hastada uygulanan bütün 3 boyutlu konformal BRT fraksiyonlarında GTV ve CTV cm³ olarak ölçümü alınmıştır. Bunu takiben her fraksiyonun DVH'ları üzerinde GTV'nin %100 ve %90'ının aldığı maksimum dozlar olan GTVD100 ve GTVD90 ölçülmüştür. Aynı ölçüm CTV için yapılmış, CTVD100 ve CTVD90'a ek olarak CTVD98 ve CTVD50 değerleri de kaydedilmiştir. Rektum,

mesane ve sigmoid için her birinde 0.1 cc, 1 cc, 2 cc ve 5 cc'lik volümlerin aldığı minimum doz olarak sırasıyla rektumD0.1, rektumD1, rektumD2 ve rektumD5 ölçümleri alınmış, aynı değerler mesane ve sigmoid eğrilerinden elde edilerek kaydedilmiştir.

3.3. İzlem - Sonlanım

Bölümümüzde tedavi gören hastalar RT boyunca haftada bir defa toksisite açısından değerlendirilmiştir. RT sırasında ortaya çıkan yan etkiler akut toksisite olarak sınıflandırılmıştır.

RT bitiminden itibaren hastalar ilk iki yıl için 3 ay arayla, sonraki dönemde 6 ay arayla kontrole çağırılmıştır. Her kontrolde ayrıntılı şikayet sorgulaması, sistemik ve jinekolojik muayene yapılmıştır. RT sonrası 6.aydan itibaren 6 ayda bir servikal smear örneği alınmıştır. İlk kontrolde PET ile yanıt değerlendirmeye ağırlık verilmiştir. Tanı anında PET tetkiki olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerler kaydedilmiştir. Kontrol PET tetkiklerinde tam metabolik yanıt elde hastaların devam kontrol tetkiklerinde görüntüleme olarak MR tercih edilmiştir. Dış merkezlerde veya diğer bölümlerde kontrole giden hastaların tedavi sonrasında çekilen görüntüleme tetkikleri değerlendirmeye alınmıştır. Herhangi bir görüntüleme tarif edilen bulgular primer tümör ve lenfatik metastazlar için tam yanıt, rezidüel hastalık, stabil hastalık ve progresyon olarak ayrı kaydedilmiştir.

Akut ve geç toksisitelerin derecelendirilmesinde RTOG CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 (Ağustos 2006) skalası kullanılmıştır. Buna göre GİS toksisitesi olarak diyare, proktit, anal mukozit, rektal kanama, rektal fistül derecelendirilmiştir. GÜS toksisitesi olarak sık idrara çıkma, inkontinans, hematüri ve fistül derecelendirilmiştir (Tablo 3.3).

Akut ve geç toksisitelerin başlangıç tarihleri ve tedavide kullanılan medikal yöntemler kaydedilmiştir. Hastaların son kontrol tarihleri ve bu tarihteki durumu değerlendirmeye alınmıştır. GİS ve GÜS geç toksisite belirlenmesi halinde hastalara öncelikle medikal tedavi uygulanmış, toksisite gradları yükselen hastalar öncelikle endoskopik müdahaleye yönlendirilmiştir. Sırasıyla lokal irrigasyon, medikal tedavi, koterizasyon ve argon tedavileri uygulanmıştır. Fayda görmeyen hastalar cerrahi girişim için yönlendirilmiştir. Hastalar geç GİS ve GÜS toksisiteleri varlığı, şiddeti, başlama

tarihi, uygulanan tedaviler açısından değerlendirilmiştir. LK ve sağkalım analizi için muayene ve görüntüleme yöntemlerinde elde edilen bulgular değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 3.3: RTOG CTCAE v3.0'a göre Gİ ve GÜ toksisite derecelendirmesi.

GİS	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Fistül	Asemptomatik, sadece radyografik bulgular	Semptomatik; değişmiş Gİ fonksiyonu (değişmiş diyet alışkanlıkları, ishal veya Gİ sıvı kaybı); i.v. sıvı gerekli <24s	Semptomatik ve şiddetli Gİ fonksiyon değişikliği (değişmiş diyet alışkanlıkları, ishal veya Gİ sıvı kaybı) i.v. sıvı, tüple beslenme veya TPN gerekli ≥24 s	Hayatı tehdit eden sonuçlar	Ölüm
Anal mukozit	Minimal rahatsızlık, müdahale gerekmiyor	Semptomatik, medikal müdahale gerekiyor ancak günlük hayatı etkilemiyor	Gaita inkontinansı veya günlük hayatı etkileyen diğer semptomlar	Hayatı tehdit eden sonuçlar	Ölüm
Ülser	Asemptomatik, sadece radyografik veya endoskopik bulgular	Semptomatik; değişmiş Gİ fonksiyonu (değişmiş diyet alışkanlıkları, oral destek); i.v. sıvı gerekli <24s	Semptomatik ve şiddetli Gİ fonksiyon değişikliği (yetersiz oral kalorik veya sıvı alımı) i.v. sıvı, tüple beslenme veya TPN gerekli ≥24 s	Hayatı tehdit eden sonuçlar	Ölüm
Proktit	Rektal rahatsızlık, müdahale gerekmiyor	Medikal müdahale gerekiyor ancak günlük hayatı etkilemiyor	Gaita inkontinansı veya günlük hayatı etkileyen diğer semptomlar; cerrahi müdahale gerekiyor	Hayatı tehdit eden sonuçlar (perforasyon)	Ölüm
İshal	Bazalin günde <4 üzerinde; bazale göre ostomi çıkışında hafif artış	Bazalin günde 4-6 üzerinde artış; i.v. sıvı gerekli < 24 s; bazale göre ostomi çıkışında orta şiddette artış; günlük hayatı etkilemiyor	Bazalin günde ≥7 üzerinde artış; inkontinans; i.v. sıvı gerekli ≥24 s; hospitalizasyon; bazale göre ostomi çıkışında ciddi artış; günlük hayatı etkiliyor	Hayatı tehdit eden sonuçlar (hemodinamik kolaps)	Ölüm
Hemoraji	Hafif, (demir desteği haricinde) müdahale gerekmiyor	Semptomatik ve medikal müdahale veya minör koterizasyon gerekli	Transfüzyon, radyolojik, endoskopik veya cerrahi müdahale gerekli; RT (kanama bölgesinin hemostazı)	Hayatı tehdit eden sonuçlar; majör acil müdahale gerekli	Ölüm

GÜS					
Fistül	Asemptomatik, sadece radyografik bulgular	Semptomatik; noninvazif müdahale gerekli	Semptomatik, günlük hayatı etkiliyor; invazif müdahale gerekli	Hayatı tehdit eden sonuçlar; parsiyel veya total organ rezeksiyonu gerektiren cerrahi müdahale gerekli; kalıcı üriner diversiyon	Ölüm
İnkontinans	Ara sıra (öksürme, hapşırma ile) ped gerekmiyor	Spontan, ped gerekli	Günlük hayatı etkiliyor; müdahale gerekli (klemp, kollajen enjeksiyonları)	Cerrahi müdahale gerekli (sistektomi veya kalıcı üriner diversiyon)	-
Sık idrara çıkma	İdrar sıklığında artış veya normalin 2 katı nokturi; enürezis	Normalin >2 katı artış ancak <saat başı	≥1 x/hr; kateter gerekli	-	-
Hemoraji	Minimal veya mikroskopik kanama; müdahale gerekmiyor	Gros kanama, medikal müdahale veya üriner trakt irrigasyonu gerekli	Transfüzyon, radyolojik, endoskopik veya cerrahi müdahale gerekli; RT (kanama bölgesinin hemostazı)	Hayatı tehdit eden sonuçlar; majör acil müdahale gerekli	Ölüm

Rutin kontrollerine gelmeyen hastalar tespit edilmiş ve telefon ile ulaşılmıştır. Şikayetleri, dış merkezde yapılan tetkik sonuçları, şikayetleri, dış merkezde uygulanan tedaviler sorgulanmıştır. Vefat ettiği bildirilen hastaların ölüm tarihleri öğrenilmiştir. Dış merkezlerde yapılan tetkiklere ulaşılmaya çalışılmıştır. Klinik sonlanım noktası olarak geç toksisite gelişmesi ve lokal nüks gelişmesi alınmıştır.

3.4. İstatistiksel yöntem

En son kontrol tarihi veya ölüm tarihi ile tanı tarihi arasındaki süre takip süresi olarak kaydedilmiştir.

Sağkalım analizinde şu tanımlar kullanılmıştır:

- Genel sağkalım (GS); tanı tarihi ile herhangi bir nedene bağlı ölüm tarihi arasındaki süre
- Hastalıksız sağkalım (HS); tanı tarihi ile lokal veya uzak nüks gelişme tarihi arasındaki süre

Kullanılan sonlanım noktaları şu şekildedir:

- Tam yanıt; tedavi bitiminden 3 ay sonraki muayene ve görüntüleme tetkiklerinde hastalık bulgusu olmaması
- Rezidüel hastalık; tedavi bitiminden 3 ay sonraki muayene ve/veya görüntüleme yönteminde hastalık bulgusu olması
- Geç toksisite; tedavi bitiminden 3 ay sonra başlayan GİS ve GÜS şikayetler
- Lokal nüks; tam yanıt elde edilen hastaların sonraki muayene ve/veya görüntüleme tetkiklerinde uterus, serviks, vajen veya parametrium lokalizasyonunda hastalık bulgusu olması

Akut toksisitenin ortaya çıktığı tarih ile RT başlangıcı arasındaki süre akut toksisite gelişme süresi olarak değerlendirilmiştir. Her akut toksisite için grad belirtilmiştir. Geç toksisitenin ortaya çıktığı tarih ile RT bitişi arasındaki süre geç toksisite gelişme süresi değerlendirmeye alınmıştır. Her geç toksisite için grad belirtilmiştir.

Sağkalım analizi için Kaplan-Meier metodu kullanılmıştır. Olası prognostik faktörler gruplarının incelenmesinde log-rank testi kullanılmıştır. Multivaryan analizler Cox regresyon analizi ile yapılmıştır. Univaryan analizde istatistiksel anlamlı olan faktörler multivaryan analiz ile değerlendirilmiştir. Geç toksisitelerde karşılaştırma için Fisher testi kullanılmıştır. $p \leq 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın ortalama yaşı 57'dir (27-85). Evrelere göre dağılımlarına bakıldığında 5 hasta (%9.1) erken evre (IB-IIA), 26 hasta (%47.3) IIB, 7 hasta (%12.7) IIIA, 12 hasta (%21.8) IIIB ve 5 hasta (%9.1) IVA olarak evrenlenmiştir. Histopatolojik tanı dağılımlarında en sık SCC görülmüştür; 50 hastada (%90.9) SCC, 3 hastada (%5.4) adenokarsinom ve 2 hastada (%3.6) adenoskuamöz karsinom tespit edilmiştir. Tümör boyutu ortalama 5 cm (1-13 cm) olarak ölçülmüştür. 21 hastada (%38.2) tümör boyutu ≤ 4 cm, 34 hastada (%61.8) ise > 4 cm bulunmuştur. Pelvik lenf nodu metastazı 31 hastada (%56.4) saptanmış olup, 24 hastada (%43.6) pelvik lenf nodu tutulumu yoktur. PA lenf nodu metastazı 7 hastada (%12.7) saptanmıştır. PA lenf nodu tutulumu olan hastaların tamamında aynı zamanda pelvik lenf nodu tutulumu da mevcuttur.

İnisiyal evreleme amaçlı görüntüleme yöntemi uygulanan hasta sayısı 54'tür (%98.2). 2 hastada (%3.6) sadece BT, 4 hastada (%7.3) sadece MR, 8 hastada (%14.5) sadece PET, 1 hastada (%1.8) MR ve BT, 9 hastada (%16.4) BT ve PET, 23 hastada (%41.8) MR ve PET, 7 hastada (%12.7) MR, BT ve PET görüntüleme yapılmıştır. Toplam 19 hastada (%34.5) BT, 36 hastada (%65.5) MR ve 48 hastada (%87.3) PET görüntülemeye başvurulmuştur.

PET tetkiklerinde primer tümör ve hipermetabolik lenf nodları için SUVmax değerleri belirtilen 46 hastada (%83.6) primer tümör için ortalama SUVmax değeri 18.1 ± 14.1 , lenf nodu için ortalama SUVmax değeri 8.5 ± 6.3 ölçülmüştür.

RT başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki süre ortalama 58 gün (48-109 gün) olarak bulundu. Tedavi süresi 70 gün ve üzerinde olan 5 hastadan 3'ü dış merkezde ERT uygulandıktan sonra BRT için geç başvurmuştur. 1 hasta BRT fraksiyonlarına haftada bir defa gelmiştir. 1 hasta ise ERT sırasında mitral yetmezlik nedeniyle serebrovasküler olay geçirmiş, tedavisinin ardından RTsine devam edilmiştir.

Hastaların tamamı pelvik bölgeye ERT almıştır. Uygulanan ortalama pelvik RT dozu 50,4 Gy'dir (45-54 Gy). 10 hastaya (%18.2) common iliak ve/veya PA lenf nodu tutulumu nedeniyle PA RT uygulanmıştır. Uygulanan PA RT dozu 45 Gy'dir.

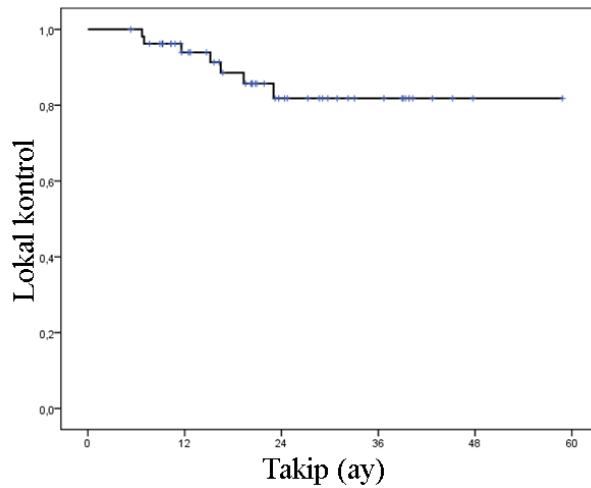
53 hastaya (%96.4) eşzamanlı KT uygulanmıştır. 1 hastaya kronik böbrek yetmezliği nedeniyle KT uygulanmamıştır. Sisplatin uygulanmayan hastalardan 1 hastaya eşzamanlı 3 kür karboplatin, 1 hastaya eşzamanlı 6 kür karboplatin, 1 hastaya

eşzamanlı 6 kür paklitaksel ve karboplatin uygulanmıştır. 31 hasta (%56.4) 6 kür, 11 hasta (%20) 5 kür, 5 hasta (%9.1) 4 kür, 5 hasta (%9.1) 3 kür, 1 hasta (%1.8) 2 kür eşzamanlı KT almıştır.

4.1. Lokal kontrol

Tüm hastalar için ortalama takip süresi 20.7 aydır (5.4-59.7 ay). Son kontrollerinde hayatta olan hastalar için ortalama takip süresi 21.7 aydır (5.4-59.7 ay).

Yapılan son kontrol itibarıyla 34 hasta hayattadır. 3 hastada ölüm sebebi serviks kanseri dışında nedenlerden (sepsis) kaynaklanmıştır. 18 hastadan 13'ünde (%23.6) uzak metastaz gelişmiştir, en sık metastaz yeri akciğer olarak tespit edilmiştir. 2 yıllık GS ve LK oranları %62.4 ve %84.8 olarak bulunmuştur (Şekil 4.1a).



Şekil 4.1a: Lokal kontrol eğrisi.

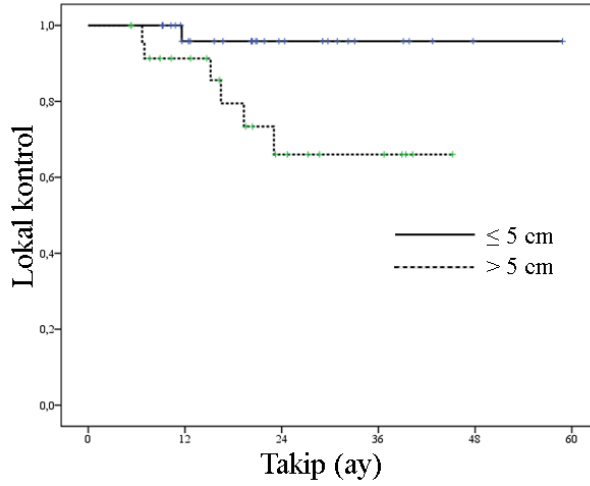
7 hastada (%12.7) lokal nüks gelişmiştir. 4 hastada aynı zamanda uzak metastaz gelişmiştir. 3 hastada akciğer metastazı, 1 hastada ise karaciğer metastazı saptanmıştır.

Lokal nüksü etkileyen faktörlerin analizi yapılmıştır. GTV ve CTV volümlerinin etkisine bakıldığında, lokal nüks gelişen hastaların anlamlı olarak daha büyük GTV ve CTV'ye sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.1a).

Tümör boyutu, yaş ve SUVmax değerlerinin lokal nüks gelişimine etkisi incelenmiştir. Tümör boyutu >5 cm olan hastalarda daha yüksek oranda lokal nüks geliştiği görülmüştür (Şekil 4.1b).

Tablo 4.1a: Lokal nüks varlığına göre GTV ve CTV değerleri.

(cm ³)	Lokal nüks		<i>p</i>
	var	yok	
GTV	15.4±9.4	11.8±6.9	<i>p</i> =0.04
CTV	44.6±11.8	32.8±12.9	<i>p</i> =0.04



Şekil 4.1b: Tümör boyutuna göre lokal kontrol eğrisi.

Yaş ile lokal nüks arasındaki ilişkiye bakıldığında ≤ 40 yaş hasta grubunun daha düşük lokal kontrole ulaştığı görülmüştür. PET değerlendirmede primer tümöre ait SUVmax değeri ortalama 18.1'e göre sınıflandığında, ortalamanın üzerindeki değerlere sahip hastalarda daha yüksek oranda lokal nüks gelişmiştir (Tablo 4.1b).

Tablo 4.1b: Lokal kontrolü etkileyen faktörler.

	2 yıllık LK (%)		
	Tümör boyutu		
	≤ 5 cm	95.8	<i>p</i> =0.02
	> 5 cm	66	
Yaş	≤ 40	66.7	<i>p</i> =0.4
	> 40	88.3	
SUVmax değeri	≤ 18.1	89.1	<i>p</i> =0.04
	> 18.1	65	

GTV ve CTV'ye ait dozimetrik veriler ile lokal nüks arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Fraksiyon başına verilen doz olan 7 Gy'e göre, her bir parametre için ulaşılan yüzde değer ile lokal nüks gelişimi karşılaştırılmıştır (Tablo 4.1c).

Tablo 4.1c: Lokal nüks olan ve olmayan hastalarda GTV ve CTV DVH parametreleri (%doz)

(% doz)	Lokal nüks		
	var	yok	
GTVD100	126.8±17	197.2±29.3	$p < 0.001$
GTVD90	155.7±13	189.5±42.5	$p < 0.001$
CTVD100	95.5±17.2	93.9±6.5	$p = 0.17$
CTVD98	116.2±3.9	117±13.6	$p = 0.74$
CTVD90	141.8±9.1	139.4±18.2	$p = 0.59$
CTVD50	237.5±37.6	229.7±41.1	$p = 0.63$

Lokal nüks gelişimi açısından sadece GTV parametreleri olan GTVD100 ve GTVD90 istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır; nüks gelişen hastalarda GTV100 ve GTVD90 dozları, nüks gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak düşüktür ($p < 0.001$). CTV parametrelerinin tamamı, verilen dozun %95'inin üzerindedir. CTVD100, CTVD98, CTVD90 ve CTVD50 dozları lokal nüks açısından anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

4.2. Toksisite

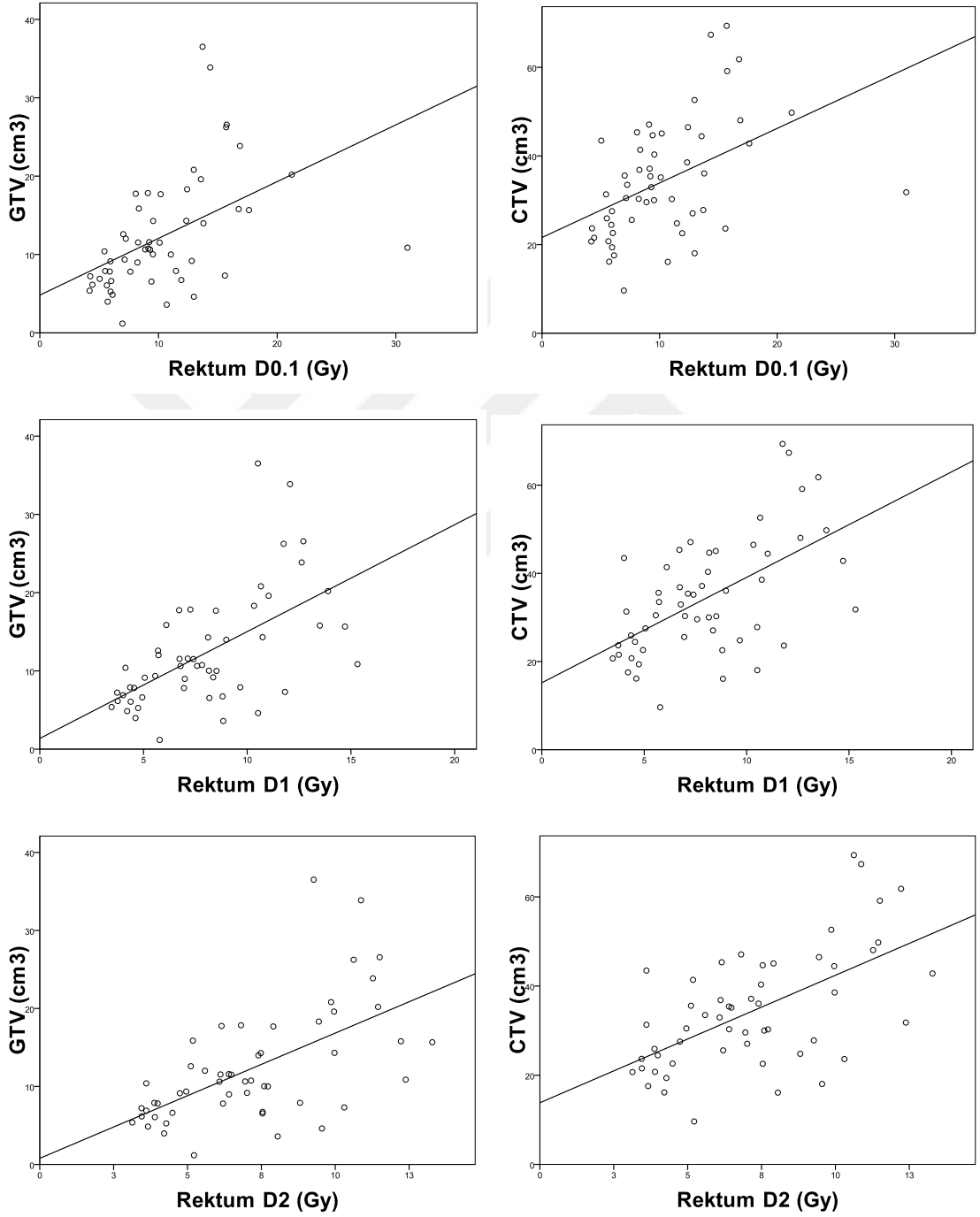
Geç GİS ve GÜS toksisitelerin değerlendirilmesi için rektum, mesane ve sigmoid kolona ait DVH parametreleri olarak D0.1cc, D1cc, D2cc ve D5cc dozları ölçülmüştür.

BRT fraksiyonu başına rektum, mesane ve sigmoid için ölçülen ortalama D0.1, D1, D2 ve D5 dozları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: Rektum, mesane ve sigmoid için ortalama D0.1cc, D1cc, D2cc ve D5cc dozları (Gy/fraksiyon).

	D0.1cc	D1cc	D2cc	D5cc
Rektum	10,48 (4,19-30,98)	8,08 (3,49-15,71)	7,22 (3,13-13,29)	5,95 (2,59-10,77)
Mesane	13,83 (8,37-27,70)	10,53 (5,81-22,41)	9,4 (4,82-19,96)	7,72 (3,44-16,03)
Sigmoid	8,87 (4,17-20,83)	6,73 (3,38-12,08)	5,94 (2,93-10,32)	4,78 (2,17-8,30)

Rektum dozlarının GTV ve CTV volümüne göre nasıl değişiklik gösterdiği incelendiğinde RD0.1, RD1 ve RD2 dozlarının GTV ve CTV ile korelasyonu görülmüştür ($p<0,001$). GTV ve CTV büyüdükçe rektum RD0.1, RD1 ve RD2cc dozları yükselmektedir (Şekil 3.2).



Şekil 4.2: Rektum RD0.1cc, RD1cc ve RD2cc dozlarının GTV ve CTV ile korelasyonu ($p <0,001$).

4.2.1. Akut toksisite

ERT sırasında RTOG CTCAE v3.0'a göre derecelenen toksisiteler kaydedilmiştir. En az bir GİS veya en az bir GÜS toksisitesi olan hastada akut toksisite kabul edilmiş, birden fazla toksisite olması durumunda yüksek gradlı olan toksisitenin derecesi değerlendirmeye alınmıştır. Hiçbir hastada grad 3 ve üzeri akut toksisite gözlenmemiştir. Akut GİS ve GÜS toksisiteler Tablo 4.2.1'de görülmektedir.

Tablo 4.2.1: Hastaların ERT sırasında akut toksisite dağılımları.

Akut toksisite	Grad I	Grad II
GİS	20 (%36)	11 (%20)
GÜS	26 (%47)	1 (%2)

55 hastadan toplam 31 (%56) hastada akut GİS toksisite, 27 hastada (%49) ise akut GÜS sistem toksisitesi izlenmiştir.

4.2.2. Geç Toksisite

Ortalama 20.7 ay takip süresinde tüm geç GİS ve GÜS toksisite görülen hasta sayısı 23 (%41.8) olarak bulunmuştur. Geç GİS toksisite 22 hastada (%40), geç GÜS toksisite 2 hastada (%3.6) izlenmiştir. Hastaların geç GİS ve GÜS toksisite derecelendirmeleri Tablo 4.2.2a'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2a: Hastaların Geç GİS ve GÜS toksisite dağılımları.

Geç toksisite	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
GİS	5 (%9.1)	6 (%10.9)	1 (%1.8)	10 (%18.2)
GÜS	-	-	2 (%3.6)	-

Grad 4 GİS toksisite gelişen hastalardan 6 hastada rektovajinal fistül (RVF), 3 hastada rektal kanama ve 1 hastada rektal kanama ve RVF gelişmiştir. Bu hastalardan 9'una kolostomi açılmıştır. RVF gelişen bir hastaya kolostomi önerilmiştir ancak cerrahi yapılmamıştır. Grad 3 rektal kanaması gelişen 1 hastada medikal ve endoskopik tedavi uygulanmıştır. Bir hastada hem grad 1 GİS toksisite, hem de grad 3 GÜS toksisite görülmüştür. Bir hastada ise tek başına geç GÜS toksisite izlenmiştir. Hiçbir hastada grad 5 toksisite görülmemiştir.

Bir hastaya RT sonrası adjuvan TAH-BSO BPPLND uygulanmıştır. Cerrahi sırasında üreter kesisi ve rektovajinal fistül gelişen hastada onarım yapılamamış ve

kalıcı ürostomi ve kolostomi açılmıştır. Bu hastadaki durum cerrahiye bağlı komplikasyon olarak kabul edilmiş ve geç toksisite değerlendirmesine alınmamıştır.

Geç GİS toksisite gelişme süresi RT bitişinden itibaren ortalama 8.9 ay (2.2-16 ay) olarak bulunmuştur. Geç GÜS toksisite gelişme süresi RT bitişinden itibaren ortalama 11.7 ay (6.9-16.4 ay) olarak bulunmuştur.

RD0.1, RD1 ve RD2 dozlarının EQD2 ($\alpha/\beta=3$) karşılıkları hesaplanmıştır. Ortalama RD0.1EQD2 182.03 (± 135) Gy, RD1EQD2 128.45 (± 56) Gy ve RD2EQD2 113.73 (± 43) Gy olarak bulunmuştur. Bu parametrelerin tüm geç GİS toksisiteleri ile ilişkisine bakılmıştır (Tablo 4.2.2b).

Tablo 4.2.2b: Tüm geç GİS toksisitelerine göre RD0.1, RD1 ve RD2 (EQD2 – Gy).

EQD2 (Gy)	Geç GİS toksisitesi		
	var	yok	
RD0.1	225.7 $\pm$ 170.5	150.6 $\pm$ 93.2	$p = 0.041$
RD1	148.4 $\pm$ 53.6	114.1 $\pm$ 54.1	$p = 0.024$
RD2	129.8 $\pm$ 39.5	102.2 $\pm$ 42.4	$p = 0.017$

Ciddi (grad 3 ve 4) geç GİS toksisitesi için rektum dozları ile arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Geç GİS toksisitesinin gelişen hastalarda rektuma ait tüm DVH parametreleri geç GİS toksisitesi gelişmeyen hastaların rektum dozlarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.2c). Rektum DVH parametreleri arasında en çok D1cc ve D2cc dozları klinik sonuçlar açısından anlamlı bulunmuştur ($p=0.007$ ve $p=0.01$). D0.1 dozları istatistiksel olarak anlamlı değerlere doğru eğilim göstermektedir ($p=0.067$).

Tablo 4.2.2c: Grad 3 ve 4 geç GİS toksisitesi olan ve olmayan hastalarda RD0.1, RD1 ve RD2.

EQD2 (Gy)	$\geq$ Grad 3 Geç GİS toksisitesi		
	var	yok	
RD0.1	292.2 $\pm$ 219.7	154.5 $\pm$ 88.3	$p = 0.067$
RD1	168.2 $\pm$ 52.4	118.5 $\pm$ 53	$p = 0.007$
RD2	143 $\pm$ 34.2	106.4 $\pm$ 42.3	$p = 0.01$

Sigmoide ait D0.1, D1, D2 ve D5 dozlarının geç GİS toksisite gelişimi ile ilişkisi bulunmamıştır.

GTV ve CTV volümlerinin geç GİS toksisitesi gelişiminde etkili olduğu görülmüştür. Tüm geç GİS toksisiteleri ile GTV ve CTV volümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, geç GİS toksisitesi gelişen hastalarında diğer gruba göre anlamlı olarak daha büyük volümlere sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 4.2.2d).

Tablo 4.2.2d: Geç GİS toksisitesi olan ve olmayan hastalarda GTV ve CTV volümleri.

(cm ³)	Tüm geç GİS toksisiteler		
	var	yok	
GTV	15±7.9	10.2±6.3	<i>p</i> = 0.018
CTV	39.2±13.4	30.6±12.1	<i>p</i> = 0.018

GTV ve CTV volümleri ile grad 3 ve 4 geç GİS toksisitesi arasındaki ilişkiye bakılmıştır(Tablo 4.2.2e). GTV volümü anlamlı değilken, grad 3 ve 4 geç GİS toksisitesi olan hastalarda CTV volümleri anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur (*p*=0.045).

Tablo 4.2.2e: Grad 3 ve 4 geç GİS toksisitesi olan ve olmayan hastalarda GTV ve CTV volümleri.

(cm ³)	≥Grad 3 Geç GİS toksisitesi		
	var	yok	
GTV	15.9±7	11.4±7.3	<i>p</i> = 0.071
CTV	41.4±14.4	32.5±12.5	<i>p</i> = 0.045

Geç grad 3 ve 4 GÜS toksisitesi görülen hasta sayısı yeterli olmadığından GÜS toksisite analizi yapılmamıştır.

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri kadınlar için önemli bir sağlık sorununu teşkil etmektedir. Erken evre hastalıkta yüksek başarı oranları yakalandığı halde lokal ileri evre hastalıktaki tedavi sonuçları istenenin altındadır. BRT, KT, ERT ve cerrahi gibi tedavi yöntemlerine başvurulmuştur. Günümüzde lokal ileri evre hastalıkta eşzamanlı KRT ve intrakaviter BRT standart tedavi olarak kabul görmektedir.

Klinik evrelemeye başvuru alan serviks kanserinde görüntüleme yöntemlerinin katkısı tartışılmaktadır. Jinekolojik muayene ile değerlendirilmesi mümkün olmayan pelvik ve PA lenfatiklerin durumunun ortaya konması için LAG, BT, MR ve PET tetkiklerinin etkinliği araştırılmıştır.

Tedavi kararında LAG verilerinin güvenilir olmadığını belirten eski seriler mevcuttur [159]. Buna karşın daha yakın tarihli serilerde PA lenf nodlarının durumunun değerlendirilmesinde LAG'nin etkin bir yöntem olduğu ifade edilmektedir [160]. Primer tümörün değerlendirilmesinin ötesinde, tedavi alanlarında büyük değişikliklere neden olduğu için PA lenf nodlarının durumunun aydınlatılması konusuna yoğunlaşan çalışmalar vardır. 1990 yılında Gynecologic Oncology Group (GOG) tarafından yürütülmüş GOG protokol 63 çalışmasındaki 264 lokal ileri evre serviks kanseri tanı hastanın PA lenf nodları LAG, US ve BT yöntemleri ile incelenmiştir[161]. Herhangi bir teknikte pozitif lenf nodu saptanması durumunda ince iğne aspirasyonu ile histopatolojik doğrulamaya gidilmiştir. Yanlış negatiflik oranları karşılaştırıldığında US için %30, CT için %25 ve LAG için %14,2 bulunmuştur. Sensitivite değerleri sırasıyla %19, %34 ve %79'dur. Spesifite oranları ise sırasıyla %99, %73 ve %96'dır. Heller ve arkadaşları bu bilgiler ışığında LAG'nin en güvenilir noninvazif yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Günümüzde ise BT ve PET-BT görüntüleme yöntemlerinin yaygınlığı ve tecrübelerin artışı karşısında LAG nadir olarak kullanılmaktadır.

US, serviks kanserinin evrelenmesine kullanılmamaktadır. Buna karşın serviksin kaviter yerleşimli olması, US ile transvajinal yolla değerlendirilmesine, vajen, komşu mesane ve rektum duvarlarını incelenmesine olanak sağlamaktadır. Bu özelliklerine rağmen çok sınırlı bir görüntü mesafesi olması ve çok daha etkin görüntüleme tetkiklerinin bulunması nedeniyle, evrelemede tek başına US bulgularına başvurulmamaktadır. Serviks BRT'sinde ise aplikatörlerin yerleşimlerini kontrol etmek amacıyla kullanılmaktadır. Literatürde bundan yaklaşık 30 yıl öncesinde ortaya çıkan bu

kullanım alanı halen geçerlidir [162]. Özellikle retrovert uterus gibi aplikatör uygulamasını zorlaştıran ve komplikasyon riski taşıyan durumlarda işlemin US eşliğinde yapılması daha çok önem kazanmaktadır[163]. BRT uygulamalarında US tecrübesinin artmasının ardından yakın zamanda BRT planlamasında US ve MR verilerinin karşılaştırıldığı yayınlar mevcut olup, az sayıdaki bu çalışmalarda US temelli planlamaların MR görüntüleri ile yapılan planlamalara bir alternatif olabileceğini savunulmaktadır[164, 165].

Pannu ve ark. 2001'de serviks kanserinde BT'nin sunduğu bulguları ayrıntılı olarak incelemişlerdir[166]. Yumuşak doku değerlendirmelerinde BT tekniğinin geri kaldığı noktalar mevcuttur. BT tekniğinin PA lenfatiklerin değerlendirilmesindeki yüksek etkinliği primer tümör uzanımlarında yakalamak mümkün olmamaktadır. Özellikle kontrast madde kullanılmadan elde edilen BT kesitlerde serviksin değerlendirilmesi ise suboptimaldir. Kontrast madde kullanılması dahi uterin korpustan ayrımını yapmak, vajinal fornikslerin serviks ile ayrımının izlenmesi, mesane ve rektum duvarlarıyla tümörün ilişkisini görmek zordur.

MR görüntülerinin sağladığı belki de en önemli bulgular serviskin tüm anatomisini gösterebilmesidir. Genç bireylerde iç servikal stroma düşük, dış servikal stroma ise yüksek sinyal yoğunluğu vermektedir. Sagittal kesitlerde serviksin üst sınırı ile uterin korpusun başlangıcı net olarak yapılabilmektedir. İnferiorda ise düşük sinyal yoğunluğu gösteren vajen duvarları ile serviksin ayrımını yapmak mümkündür.

T2 ağırlıklı kesitlerde gösterilemeyen küçük tümöral kitlelerde, vajinal mukozanın netleştirilmesinde ve abse ve/veya fistül şüphesinde, çekimlerde kontrast madde kullanılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca intravajinal ve/veya intrarektal jel uygulaması da vajen ve rektum duvarlarını net olarak ortaya koyacak, forniksleri doğru şekilde değerlendirilmesine olanak tanıyacaktır. Yeterli hazırlıkların sağlandığı bir hastadan elde edilen kesitler servikal tümörün lokal uzanımlarını net bir şekilde görmek mümkündür. Servikal stromal halkanın intakt olması halinde parametrium invazyonu olmadığı söylenebilir. Belirginleşmiş parametrial çekintiler, asimetric parametrial kalınlaşma, düzensiz serviks sınırları, T1 ağırlıklı kesitlerde parametrial yağ planlarının kaybı veya T2 ağırlıklı kesitlerde parametrium ve/veya kardinal/uterosakral ligamanlarda artmış sinyal görülmesi lokal ileri hastalıkla ilişkilidir[167, 168].

MR görüntülerinin fizik muayene ile karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada, Postema ve ark. her iki yöntemle elde edilen verileri patolojik örneklerle karşılaştırmış, özellikle ekstraservikal tümör yayılımının ayırımında MR görüntülerinin faydalı olduğunu belirtmiştir[169]. Buna rağmen %89 hastada jinekolojik muayenenin doğru tedavi kararı verilmesini sağladığı ve MR tekniğinin bu oranları yükseltmediği ve jinekolojik muayeneye göre daha fazla yanlış pozitif sonuç verdiği vurgulanmaktadır. Bu çalışmanın tam aksine MR görüntülemenin, jinekolojik muayeneden daha iyi sonuç verdiğini ifade eden yayınlar da mevcuttur. MR bulgularının transrektal US ve jinekolojik muayeneden daha yüksek doğruluk gösterdiği savunulmakta, patolojik lenf nodlarının ve bulky hastalığın bütün uzanımlarının tespitinde MR'ın diğer iki yöntemden üstün olduğu belirtilmektedir[170].

Komşu organ invazyonlarını ayırt etmede MR tekniğinin etkinliğine bakılmıştır. Mesane invazyonunun araştırıldığı bir çalışmada 300 hastanın 12'sinde mesane invazyonu doğrulanmış olup, MR görüntülemenin %83 sensitivite, %100 spesifite ve %99 doğruluk oranları gösterdiğine dikkat çekilmektedir [171].

MR görüntülemenin bu erken dönem çalışmalardaki sonuçları, BT tekniği ile de karşılaştırılmaktadır. Evre I ve evre II serviks kanseri tanılı 25 hastanın preoperatif klinik FIGO evrelemesini, BT ve MR bulgularını cerrahi sonrası histopatolojik bulgularla karşılaştırılmıştır[172]. MR görüntülerinin özellikle primer tümör ve tümör boyutları, parametrial uzanım, lenf nodlarının durumu, vertikal (intrauterin) uzanım, vezikoüretal ve rektovajinal mesafe tutulumunun değerlendirilmesi önemli bir yöntem olduğunu belirtilmektedir. RT sonrası MR görüntülerinin yanıt değerlendirmedeki rolünü inceleyen yayınlar mevcuttur. 1999'da Hatano ve ark. RT sonrası 3.ayda çekilen MR bulgularını biyopsi ile karşılaştırmış ve tümör yanıtı için sensitive, spesifite ve doğruluk oranlarını %100 şeklinde raporlamıştır[173].

MR tetkiki lokal evrelemede güvenilir bir teknik olmakla birlikte, PA bölge ve diğer uzak metastaz bölgelerinin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle PET değerlendirme rutinde kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Primer tümörün metabolik aktivitesini göstermenin ötesinde, pelvik ve PA lenf nodlarının değerlendirmesini mümkün kılmaktadır. 101 hastanın lenf nodu evrelemelerinde PET görüntüleme BT bulgularıyla karşılaştırılmış, %20 hastada BT ile pelvik lenf nodu tutulumu gösterilirken PET ile bu oran %67 bulunmuştur. PA lenf nodlarında ise bu

oran BT ile %7'ye karşın PET ile %21'dir[98]. BT ile hiçbir hastanın uzak metastaz durumu incelenemezken, PET ile %8 hastada supraklaviküler fossa (SCF) lenf nodunda metastaz saptanmıştır (Tablo 5a). Hastaliksız sağkalım için PET tekniğinde PA lenf nodlarının pozitif olmasının en kuvvetli prognostik faktördür ve PA lenf nodlarının durumunun aydınlatılmasında PET yöntemi BT'ye üstündür[98].

Lenf nodları için BT ve PET'in çeşitli kanser gruplarındaki sensitivite ve spesifite değerleri karşılaştırılmıştır[174]. Jinekolojik tümörler için lenf nodu tutulumun saptanmasında BT yönteminin sensitivitesi %21-73 oranlarında iken, bu oran PET görüntüleme için %54-100 arasındadır. Her iki yöntemin lenf nodları için spesifiteleri sırasıyla %76 ve %87-100 oranlarındadır[175, 176].

Tablo 5a: Patolojik lenf nodlarının lokalizasyonlara göre BT ve PET saptanması. (Grigsby ve ark. JCO, 2001)

Lenf nodu lokalizasyonu	BT (%)	PET (%)
Pelvik	20	67
PA	7	21
SCF	-	8

Havrilesky'nin 2005 ve Grigsby'nin 2008'deki derlemelerinde PET tetkikinin serviks kanserindeki prognostik rolü irdelenmiştir[95, 176]. Çeşitli çalışmaların sonuçlarının bir araya getirildiği bu derlemede, yeni tanı almış serviks kanseri tanılı hastalarda pelvik lenf nodların tutulum açısından PET yönteminin havuzlanmış sensitivitesi %79, spesifitesi %99 olarak ifade edilirken, bu değer BT için %47 sensitivite (spesifite değerlendirmek için yeterli veri bulunamamıştır), MR içinse %73 sensitivite ve %96 spesifite olduğu belirtilmiştir (Tablo 5b).

Tablo 5b: BT, MR ve PET görüntülemenin lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivite ve spesifite oranları. (Havrilevsky ve ark. Gynecol Oncol, 2005. Grigsby Cancer Imaging, 2008.)

		BT (%)	MR (%)	PET (%)
Pelvik lenf nodları	Sensitivite	47 (21-73)	72 (53-87)	79 (65-90)
	Spesifite		96 (92-98)	99 (96-99)
PA lenf nodları	Sensitivite			84 (68-94)
	Spesifite			95 (89-98)

RT sonrası nüksleri tespit edilmesinde PET tetkikin etkinliği araştırılmıştır. Rekürrens açısından PET sensitivitesi %90-100 ve spesifitesi %76-100 arasında bulunmuştur. [177, 178].

Evrelemedeki ve nüks takibindeki bu yüksek başarıları dolayısıyla, PET bulgularının sağkalım açısından prognostik değer taşıma olasılığı halen birçok çalışmanın konusudur. PET pozitif PA lenf nodları ve primer tümörün FDG tutulum oranlarının sağkalım açısından prognostik olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur[95, 179, 180]. Bahsedilen avantajlarının yanında PET görüntülemenin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Yüksek maliyetin yanı sıra, kan şekeri düzeylerinden etkilenme ve düşük anatomik çözünürlük nedeniyle, PET görüntülemede mikroskopik hastalığın ayrımını yapmak güç olmaktadır. Bu noktada PET bulgularının özellikle MR bulguları ile birlikte değerlendirilmesi, başta PA lenf nodu metastazı olmak üzere ekstrapelvik hastalığın tespitinde ve doğru tedavi kararı alınmasında önem kazanmaktadır[57]. PET görüntüleme, diğer görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen metastaz odaklarının ortaya konması ve bu sonuçları sayesinde doğru tedavi kararlarının alınabilmesini sağlamaktadır. Doğru tedavi kararlarının da daha yüksek sağkalım oranlarını getireceği bir gerçektir.

Serviks kanserinde prognostik faktörlerin incelendiğini çalışmalardan bazılarında yaşı, tümör boyutu ve metastatik lenf nodu sayısı kadar prognostik önemi olduğu belirtilmiştir[75]. Genç yaş grubu (≤ 40 yaş) hastaların, > 40 yaş hastalara göre daha düşük sağkalım gösterdikleri, dolayısıyla erken yaşın bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu savunulmaktadır[59]. Bir başka çalışmada 45 yaş ve altındaki hasta grubunun, özellikle de ileri evre hastalık durumunda kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiştir[60]. Bu bulguların aksine erken evre hastalıkta genç yaş grubunun (25-29 yaş) ileri yaş grubuna göre (65-69 yaş) daha yüksek sağkalım gösterdiğini belirten sonuçlar mevcuttur (%71 vs %65) [62]. Erken ve ileri yaş grupları arasında bildirilen bu sonuçlarda ilerin yaşı beraberinde getirdiği komorbidite riskini de unutmamak gerekir. Nitekim Mitchell ve ark. >70 yaş hastaların komorbidite gibi nedenlerle definitif RTyi, özellikle de BRT'yi tamamlayamadıklarını gözlemiştir[63].

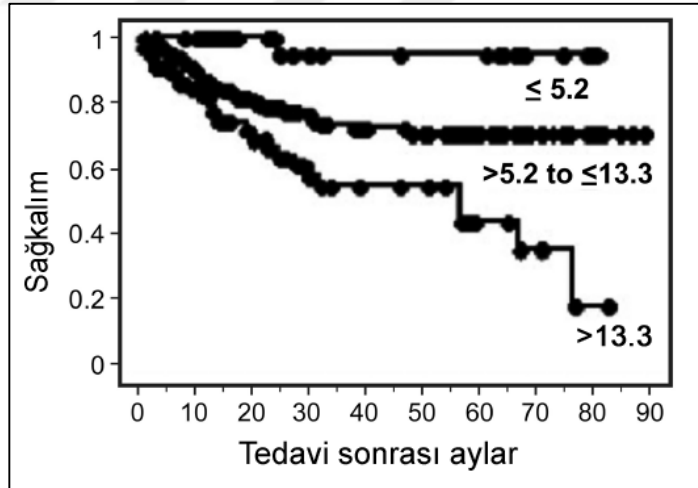
Serviks kanserinde prognostik faktörlerin araştırılmasına yönelik birçok çalışma yayınlanmıştır. Delgado ve ark.nın 1990'da yayınladıkları, cerrahi ile tedavi edilmiş 732 Evre IB hastanın incelemesinde, pelvik lenf nodu metastazı, tümör invazyon derinliği,

klirik tümör boyutu, kapiller-lenfatik alan (veya günümüzdeki tanımıyla lenfovasküler alan-LVSI) invazyonu, tümörün histolojik derecesi ve parametriumların durumunun hastalıksız sağkalım açısından prognostik önemi olduğu bildirilmiştir[77]. Bu faktörler arasında klinik tümör boyutu, LVSI ve tümör invazyon derinliği bağımsız prognostik faktörler olarak öne çıkmaktadır. Benzer sonuçları RT ile tedavi edilmiş hasta serilerinde de görmek mümkündür. Tinga ve ark. yaklaşık 30 yıl öncesinde metastatik lenf nodu sayısının da prognozu etkilediğini, tek lenf nodu metastazı olan hastaların birden fazla sayıda metastatik lenf nodu olan hastalardan daha uzun sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir[86]. Serideki hastalar arasında adenomatöz histolojideki hastaların sağkalımı skuamöz histolojideki hastalara göre daha kısa olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Stehman ve ark. 1991’de Evre I-IVA serviks kanseri tanılı 626 hastanın takiplerini incelemiş ve sayılan faktörlere ek olarak yaş ve evrenin de prognostik önemi olduğunu belirtmiştir[79]. Takip eden yıllarda Fyles ve ark. 965 hastanın retrospektif incelenmesinde evre I ve II hastalarda, sağkalım için en önemli prognostik faktörün tümör boyutu olduğunu ifade etmektedirler[78]. Evre III hastalıkta ise pelvik yan duvara uzanım daha fazla önem kazanmaktadır. Takip eden dönemde Grigsby ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada tümör boyutunun erken evre serviks kanserinde prognostik öneme sahip olmadığı iddia edilmektedir[105]. Preoperatif RT ve sonrasında cerrahi ile tedavi edilmiş Evre IB-IIA 177 hastanın analizinde tümör boyutu sağkalım açısından anlamlı bulunmazken, evre, pelvik lenf nodu durumu ve pelvik lenf nodunun aldığı RT dozu progresyonsuz sağkalım ve uzak metastaz gelişimi açısından prognostik bulunmuştur. Yakın zamanda Singh ve ark. erken evre serviks kanserinde prognostik önemi faktörleri yeniden gözden geçirmiştir[64]. > 3 cm tümör boyutu, genel sağkalım ve rekürrenssiz sağkalımda sınırlı anlamlı bulunurken, lenf nodu pozitifliği ve LVSI daha kuvvetli olarak sağkalımı kötü yönde etkilemektedir. Gerçekten de bu bulgular, Wang ve ark.nın tümör hacmini MR ile takip ettikleri çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Evre IB2-IVA serviks kanseri tanılı 80 hastanın RT  ncesi ve süresince yapılan ölçümlerinde, tümörün başlangıç volümü ve regresyon oranları hesaplanmış ve lokal rek rrenslle doğrudan ilişkili oldukları g r lm ştir[181].

Çalışmamızda incelenen hasta sayısının az olmasına rağmen, tümör boyutu ve yaş ile LK arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tümör boyutu 5 cm

ve altında olan hastaların 2 yıllık beklenen LK oranı %95.8 iken, tümör boyutu 5 cm'in üzerinde olan hastalar için bu oran %66'dır ($p=0.02$). Serimizdeki hastaları 40 yaş altı ve üzeri olarak ayırdığımızda genç yaş hasta grubunun 40 yaş üzeri hastalara göre daha kötü LK oranlarına sahip olduğu görülmüştür (%66.7 vs %88.3, $p=0.4$).

Serviks kanserinde, diğer epitelyal tümörlerde bildirilen SUVmax değerlerinden daha yüksek tutulumlar gözlenmiştir. Kidd ve ark.nın Evre IA2-IVB serviks kanseri tanılı 287 hastalık serisinde hastalar, tedavi öncesi primer tümörün SUVmax değerlerine göre üç gruba ayrılmıştır[182]. SUVmax değeri ≤ 5.2 olan hastalar, SUVmax değeri 5.2-13.3 arasında olanlar ve SUVmax değeri >13.3 olan hastaların 5 yıllık kansere bağlı sağkalımlarına bakıldığında oranlar sırasıyla %95, %70 ve %44 bulunmuştur ($p<0.0001$) (Şekil 5a). Çalışmamızda takip süresi yeterli olmadığından sağkalım analizi yapılmamıştır. Ancak primer tümörün SUVmax değeri ile LK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Hastalar, ortalama SUVmax değeri olan 18.1'e göre iki gruba ayrıldıklarında, primer tümör SUVmax değeri ≤ 18.1 olan hasta grubunda 2 yıllık LK oranı %89.1 iken, ortalamanın üzerinde tutulumları olan hastalarda LK oranı %65'e düşmektedir ($p=0.04$).



Şekil 5a: Tedavi öncesi primer tümör SUVmax değerlerine göre genel sağkalım oranları. (Kidd ve ark. Cancer 2007).

Erken evre (evre IA) serviks kanserinin tedavisinde tek başına cerrahi veya tek başına RT yeterli olabilmektedir. Evre IB hastalıkta cerrahi ile RT karşılaştırıldığında tedavi sonuçları arasında anlamlı fark görülmemektedir[183]. Hasta dağılımlarına yakından bakıldığında cerrahi kolundaki 169 hastadan 108'inin (%63,9) adjuvan RT

almıştır. Daha ileri evre hastalık olmalarına rağmen RT kolu cerrahi koluyla aynı sağkalım ve LK oranlarına ulaşmaktadır.

Evre IA hastalıkta tek başına RTnin etkinliği çok eskiden beri bilinmektedir. Serviks kanserinde BRT uygulamalarının ilk uygulamalarından sayılabilecek bir çalışmada Hamberger ve ark. 151 evre IA ve IB hastanın 5 yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %100 ve %96 olarak bildirmiştir [184]. Benzer şekilde Grigsby'nin ortalama 10 yıllık takipte incelediği CiS ve evre IA hastalıkta, eksternal ve/veya intrakaviter BRT ile 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %100 olarak bulunmuştur [80].

Evre IB hastalıkta tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Cerrahi ile RTnin karşılaştırıldığı çalışmalara örnek teşkil eden bir seride, Landoni ve ark. evre IB-IIA olan 343 hastayı, 172'si histerektomi ve PLND, 171'i RT koluna olacak şekilde randomize etmiştir [185]. Cerrahiye giden hastalarda pelvik lenf nodu metastaz oranı %25 olarak bildirilmiştir. Cerrahi sonrası pT2b ve üzeri, <3mm cerrahi sınır ve lenf nodu metastazı olan hastalar adjuvan RT koluna geçmiştir. Cerrahi kolundaki hastalara bakıldığında, tümör boyutu ≤ 4 cm olan (evre IIA) 114 hastadan 62'si ve tümör boyutu >4 cm olan (IB) 55 hastadan 46'sı, yani toplamda 169 cerrahi hastasının 108'i adjuvan RT almıştır. Ortalama 87 aylık takipte 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları cerrahi kolunda %84 ve RT kolunda %74 olarak bulunmuş, değerler arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir. Nüks oranları da sırasıyla %25 ve %26 olarak ölçülmüştür. Morbidite oranlarında ise cerrahi grubunda %28 iken RT kolunda anlamlı düşük olarak %12 bulunmuştur. Özellikle ürolojik komplikasyon oranları yüksek çıkmış ve cerrahi ardından RT alan hastalarda grad 3-4 komplikasyonlar daha çok izlenmiştir. Araştırmacılar bu bulgular ışığında küçük IB ve IIA, yeni evreleme sisteminde IB1 ve IIA1 hastalıkta cerrahi tercih edilebileceğini belirtmektedir. Ancak bu çalışmada cerrahi sonrası kötü histopatolojik özelliklere sahip olduğu görülen %64 hasta adjuvan RT koluna geçirilmiştir. Diğer bir deyişle, RT kolundaki hastalar cerrahi kolundaki hastalara göre daha ileri evrededir. RT kolunda ileri evre hastalar olmasına rağmen tedavi sonuçları cerrahinin erken evre hastalıkta elde ettiği sonuçlara eşittir. Dolayısıyla hasta gruplarının eşit tutulması durumunda RT'nin daha yüksek başarı göstermesi mümkündür.

Parametrial invazyonu veya lenfatik tutulumu olmayan evre IB1 ve IIA1 tümörlerde cerrahi tercih edilebilir, hatta dikkatli seçilmiş genç hastalarda tip II histerektomi uygulanmasında bir sakınca olmadığı belirtilmektedir [183]. Lenf nodu tutulumu için LVSI, invazyon derinliği ve parametrial tutulumun artmış risk olması ve evre IB2 hastalarda bu faktörlerin daha sık görülmesi nedeniyle daha fazla adjuvan RT uygulandığını görülmektedir[112, 183, 186, 187]. Erken evre hastalıkta cerrahiye yönlendirilecek hasta grubu iyi seçilmeli, adjuvan RT şüphesi durumunda hastaların definitif RTye yönlendirilmesi gerekmektedir. Bu şekilde hastalarda gereksiz morbiditeden kaçınmak mümkün olacaktır.

NCI'nin 5 prospektif randomize çalışmayı yayınlamasının ardından ileri evre serviks kanserinin tedavisinde kombine tedavi standart hale gelmiştir. GOG tarafından yürütülen çalışmada (GOG 123), Evre IB2 serviks kanseri tanılı 369 hasta, sadece ERT ve eş zamanlı KRT (haftalık 40 mg/m² sisplatin) kollarına randomize edilmiştir [108]. RT veya KRT sonrasında tüm hastalara ekstrasfasiyal histerektomi uygulanmıştır. Ortalama 36 aylık takiplerde RT ile eşzamanlı sisplatin uygulanan kolda ve sadece RT uygulanan koldaki 3 yıllık hastalıksız sağkalım (HS) oranları sırasıyla %79 ve %63'tür ($p<0,001$). 3 yıllık genel sağkalım (GS) oranları da benzer şekilde %83 ve %74 ($p=0,008$) olarak KRT lehinedir. Tedavi toksisitelerine bakıldığında eşzamanlı KRT uygulanan koldaki hastalarda daha yüksek oranda (%35 vs %13) grad 3 ve 4 toksisite izlenmiş, en sık hematolojik ve gastrointestinal toksisite izlenmiştir. Araştırmacılar, görülen toksisitelerin geçici olduğunu ve KRT kolunda geç toksisitenin artmadığı vurgulamaktadır.

GOG'nin yaptığı diğer çalışmada (GOG 120), ekstrapéritoneal PA lenfadenektomi (PALND) yapılan ve lenf nodu metastazı tespit edilmeyen 526 hasta, RT ile 3 farklı eşzamanlı KT şemasına randomize edilmiştir [109]. İlk kolda RT ile haftalık 40 mg/m² sisplatin, ikinci kolda 1. ve 29. günlerde 50 mg/m² sisplatin ve 4 g/m² 5-FU (96 saat infüzyon) ile 2 g/m² HÜ (haftada 2 defa, 6 hafta), üçüncü kolda 3 g/m² oral HÜ (haftada 2 defa, 6 hafta) eş zamanlı uygulanmıştır. 2 yıllık HS ve GS oranlarına bakıldığında, sisplatin içeren ilk iki koldaki oranların, tek başına hidroksiüre içeren kola göre belirgin sağkalım avantajı sağladığı görülmüştür. Toksisite oranlarına bakıldığında, üç ajanlı kolda diğer iki kola göre 2 kat daha fazla grad 3 ve 4 hematolojik toksisite görülmüştür ($p<0,0001$). En az toksisite izlenen kol ise RT ile tek başına

sisplatin kullanılan koldur. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak lokal ileri serviks kanseri tedavisinde HÜnin yerinin olmadığını işaret etmektedir.

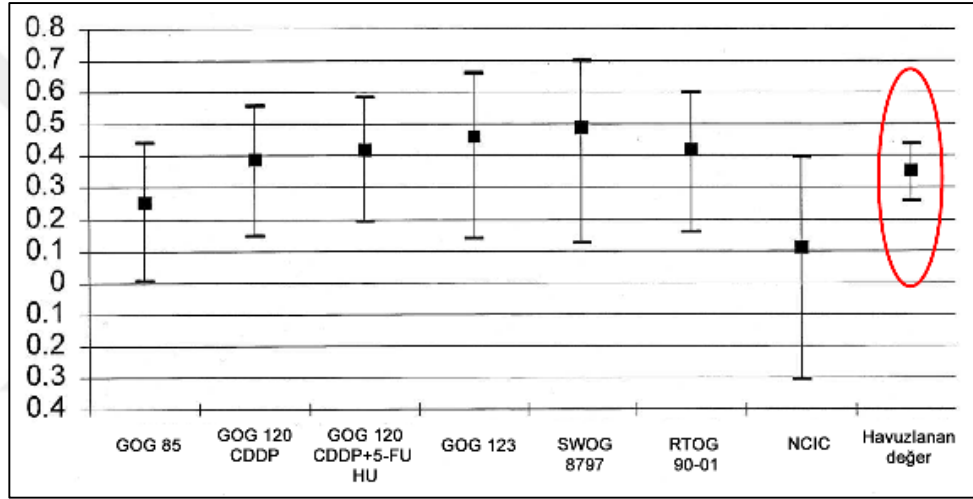
Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-01 çalışmasında. tümör boyutu ≥ 5 cm veya biyopsi ile doğrulanmış pelvik lenf nodu tutulumu olan evre IB-IIA ile evre III ve IVA lokal ileri serviks kanseri tanılı 388 hasta çalışmaya dahil edilmiştir [110]. Hastalar bir kolda pelvik ve PA bölgeye RT, diğer kolda ise pelvik RT ile eşzamanlı sisplatin (75 mg/m^2 , 3 haftada bir) ve 5-FU protokolüne randomize edilmiştir. Ortalama 43 aylık takiplerde KRT kolundaki ve RT kolundaki sonuçlar şöyledir: 5 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS); %67 vs %40 ($p < 0,001$), 5 yıllık genel sağkalım (GS); %73 vs %58 ($p < 0,004$), uzak metastaz; %14 vs %33 ($p < 0,001$) ve lokal nüks; %19 vs %35 ($p < 0,001$). Araştırmacılar tedavi toksisitelerini her iki kolda da benzer oranlarda bulmuşlardır. Bu çalışmanın güncellenen 8 yıllık sonuçlarında, aradaki sağkalım farkı daha da belirgin hale gelmiş, eşzamanlı KRT kolunda genel sağkalım %67 iken, RT kolunda bu oran %41 ($p < 0,0001$) olarak bulunmuştur [188].

GOG 85 çalışmasında PALND sonrası PA lenf nodlarının negatif olduğu gösterilen ve peritoneal yıkama sıvısı negatif olan evre IIB-IVA serviks kanseri tanılı 368 hasta randomize edilmiştir. İlk kolda RT ile eşzamanlı hidroksiüre, diğer kolda RT ile eşzamanlı 5-FU ve sisplatin (50 mg/m^2 , 3 haftada bir) uygulanmıştır. Ortalama 100 aylık takip sonucunda 3 yıllık DFS oranları sırasıyla %47 ve %59 ($p < 0,033$), GS oranları ise %57 ve %67 ($p < 0,018$) olarak bulunmuştur. Toksisite oranlarına bakıldığında HÜ kolunda toksisitelerin daha çok olduğu, grad 3-4 hematolojik toksisite oranlarının HÜ kolunda %24 iken sisplatin + 5-FU kolunda %4 ($p < 0,00001$) olduğu görülmüştür. GİS toksisiteleri her iki tedavi kolunda aynı oranda izlenmiştir.

SWOG 8797 çalışmasında ise, radikal histerektomi ve PLND sonrası cerrahi sınır pozitifliği, parametrium tutulumu veya lenf nodu pozitifliği gibi yüksek risk faktörlerine sahip evre IA2, IB ve IIA serviks kanseri tanılı 243 hasta, cerrahi sonrası sadece RT ve RT ile eşzamanlı sisplatin (70 mg/m^2 , 3 haftada bir) ve 5-FU tedavi kollarına randomize edilmiştir [112]. 4 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ilk kolda %63 iken KRT kolunda %80 ($p < 0,007$), genel sağkalım oranları ilk kolda %71 iken KRT kolunda %81 ($p < 0,03$) bulunmuştur.

Bu çalışma sonuçlarının aksine, National Cancer Institute of Canada (NCIC) tarafından yapılan randomize çalışmada farklı sonuçlar bulunmuştur [189]. Evre IB-

IVA lokal ileri serviks kanseri tanılı 259 hasta pelvik RT ve RT ile eşzamanlı sisplatin (40 mg/m², haftalık) tedavi kollarına randomize edilmiştir. Ortalama 82 aylık takip sonrasında pelvik RTye sisplatin eklenmesi hastalıksız ve genel sağkalımlarda bir fark oluşturmamıştır. Önceki beş çalışma sonuçlarına zıt olan bu çalışmanın ardından, çeşitli eleştiriler gelmiş ve kapsamlı meta-analiz sonuçları yayınlanmıştır. Rose ve ark. daha önceki beş çalışmadaki tüm KT kolları ile NCIC çalışmasındaki KT kollarının kansere bağlı ölüm riskini azaltma oranlarını (1-relatif risk) karşılaştırmıştır [190]. NCIC sonuçları dahil havuzlanan relatif riskler değerlendirildiğinde, KRT'nin kansere bağlı ölümleri %36 azalttığı görülmüştür (Şekil 5b).



Şekil 5b: 6 KRT çalışmasında kansere bağlı ölüm riskinde azalma oranları (1-relatif risk). CDDP: Sisplatin, 5-FU: 5-florourasil, HU: Hidroksiüre.

NCIC çalışmasının eleştirilen bir diğer yönü, KRT kolundaki hastaların yaklaşık %53'ünün tedavi süresindeki Hb değerlerinin 9 g/dL ve altında olmasıdır. Ayrıca KRT kolunun tedavi süresinin tavsiye edilen 8 haftanın üzerinde olması ve çalışmaya alınan hastalarda randomizasyon öncesi PA lenf nodlarının değerlendirilmemiş olması da eleştirilen hususlardır.

Takip eden yıllarda yayınlanan meta-analizlerde, KRT'nin lokal ve sistemik rekürrensleri azalttığı, %10 genel sağkalım ve %13 hastalıksız sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir [191, 192]. Bu avantaj özellikle IB2 ve IIB hastalıkta ön plana çıkmaktadır. 2008 yılına ait bir meta-analizde KRT'nin sağkalım avantajının, ilerleyen

evreyle birlikte azaldığına dikkat çekilmektedir[193]. Evre IA-IIA için 5 yıllık sağkalım avantajı %10 iken, bu oran evre IIB için %7, evre III-IVA için %3 bulunmuştur.

Serviks kanseri RTsinde BRT vazgeçilmezdir. 50 yıla yakın süre çeşitli konvansiyonel planlama sistemleri kullanılmıştır. Hedef hacimler ve OAR için dolaylı doz değerlendirmelerinin yapıldığı bu planlarda, tümör ve çevre normal dokuların tam olarak ne kadar doz aldığını gösterilememekteydi. Öncelikle BT, sonrasında MR görüntülemenin BRT planlamasında kullanımı sayesinde, 3 boyutlu konformal planlama yapılmaya başlanmıştır. BT ve MR uyumlu aplikatörlerin geliştirmesi ile aplikatör in situ olarak görüntüleme alınabilmektedir. Aplikatöre bağlı olarak tümör ve normal dokularda meydana gelen anatomik değişiklikler izlenerek daha doğru hedef belirlenmesi ve doz dağılımlarının takibi yapılabilmektedir.

Konformal BRT'nin konvansiyonel BRT'ye üstünlüğü ilk olarak dozimetrik verilerle gösterilmiştir. A noktası, R ve M noktası gibi ICRU referans noktalarında ölçülen dozların her konvansiyonel planlamada tekrarlanabilmesi mümkün olmakla birlikte, bu yaklaşım tümörün anatomisi ve RTye cevaben küçülerek boyut değiştirmesi, mesane ve rektum doluluklarına göre yer değiştirmesi gibi fiziksel özellikleri görmezden gelmektedir.

ICRU referans nokta dozları ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. A noktası dozlarının LK'ü belirlediği bilinmektedir[1, 194]. BRT uygulamalarında en büyük sorunu geç komplikasyonlar oluşturmaktadır. Mesane ve vajene göre daha düşük tolerans sahip olması nedeniyle özellikle rektum üzerinde yoğunlaşmaktadır. R noktası dozlarının geç rektal toksisite gelişiminde belirleyici olduğu belirtilmiştir[195, 196]. HDR BRT sonrası hafif ve ciddi geç rektal toksisitelerin oranları %5-30 arasında değişmektedir[11]. Rektal toksisite gelişiminde tolerans dozları araştırılmıştır. Clark ve ark. HDR BRT sonrası rektal toksisite gelişen hastaların ortalama rektum dozlarının, toksisite gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (78.5 Gy vs. 68.4 Gy)[197]. Rektuma ait doz sınırlarının belirlenmesinde referans nokta dozları, internal dozimetrik ölçümler ve DVH parametreleri gibi farklı metodlar kullanılmıştır. ICRU rektum referans noktası için BED 125 Gy ($\alpha/\beta=3$), 70-80 Gy rektum EQD2 dozları şeklinde tavsiyeler bulunmaktadır[195-197]. Ogino ve ark. geç rektal toksisite oranlarının düşürülmesi için rektal dozların BED 146 Gy'in altında tutulmasını tavsiye etmiştir[198].

Konvansiyonel planlama ve referans dozları 3 boyutlu planlama parametreleri ile karşılaştırıldığında, tümördeki doz dağılımlarını, rektum ve mesanenin aldığı en yüksek dozları göstermede ICRU referans noktalarının yetersiz kaldığı çok sayıda araştırmacı tarafından vurgulanmıştır[2, 3, 5]; A noktası tümör dozlarını olduğundan yüksek, rektum nokta dozlarını olduğundan az göstermektedir. Rektum D2 ve D5cc dozları ICRU rektum nokta dozlarına göre 1.66 ve 1.42 kat, mesane D2 ve D5cc dozları ICRU mesane nokta dozlarına göre 1.51 ve 1.28 kat yüksek ölçülmüştür[4].

Konformal BRT'nin son 10 yılda giderek artan kullanımı sayesinde klinik sonuçlar açısından önemi araştırılmaya başlanmıştır. Henüz kısa dönem sonuçlar olsa da, deneyimin artmasıyla birlikte LK oranlarında yükselme sağlanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda geç dönem toksisitelerin de makul seviyede tutulması mümkün görünmektedir.

Tedavi planlamasında başvurulabilecek DVH parametreleri ve klinik anlamları konusunda çok sayıda araştırma yürütülmektedir. Günümüzde en çok kabul gören tümör parametreleri D100 ve D90'dır. V100 ise, tümör anatomisinin ötesinde doz dağılımlarına da yakından bağlı olduğu ve değişiklik gösterdiğinden, merkezler arası karşılaştırmalarda bir anlam ifade etmemektedir[11]. D100 dozu için de yapılan konturlama son derecede belirleyicidir; kontur üzerindeki düzensizliklerin düşük doz bölgesinde olması durumunda hedef hacmin %100'ünün aldığı minimum doz, bu düşük doz bölgesinde ölçülen değeri gösterecektir. D90 dozlarında ise bu sorun ortadan kalkmaktadır. Bu minvalde D98 dozlarının, D100 gibi konturlamadan etkilenmeden, D90 dozlarından daha yüksek tümör kapsamına ait dozları göstereceği düşünülebilir. D100 ve D90 dozlarının klinik önemine ait yayınlar bulunmasına karşın D98 dozlarının klinik açıdan önemi hakkında kesin bir bilgi yoktur.

Konformal BRT planlamasının birçok merkezde yapılan uygulamalara ait yayın bulunmaktadır. Yakın zamana kadar dozimetrik karşılaştırmalara dayanan bu çalışmaların ardından, erken dönem klinik sonuçları bildirilen yayınlar sunulmaktadır. Son 10 yılda çeşitli merkezlerde LK ve geç GİS toksisite sonuçları Tablo 5c ve Tablo 5d'de özetlenmiştir.

Tablo 5c: 3 boyutlu konformal BRT’de LK sonuçları. Hasta sayısı, kullanılan aplikatör çeşidi, planlamadan kullanılan görüntüleme yöntemi (MR/BT), hastaların ortalama CTV volümü (cm³), CTVD90 EQD2 dozu (Gy) ve LK oranları (takip edilen yıl %).

*Çalışmada ileri evre, büyük ve düzensiz anatomiye sahip tümörler hariç bırakılmıştır.

**Çalışmada KT uygulanan hastalar hariç bırakılmıştır.

***Çalışmada bulky hastalar öncelikle cerrahiye yönlendirilmiştir.

	Hasta sayısı	aplikatör	MR/BT planlama	ortalama CTV (cm3)	CTVD90 EQD2 (Gy)		LK
Beriwal ve ark.[199]	44	halka- tandem	BT	30.35*	83.3		2 y %88
Kato ve ark.[200]	84**	ovoid- tandem	BT				5 y %90,4
Tan ve ark.[201]	28	halka- tandem	BT	***	74		3 y %96
Dimopoulos ve ark.[202]	71	Viyana aplikatörü	MR	35	2-5 cm	84	3 y %80
1998-2000					>5 cm	79	
2001-2003	70			37	2-5 cm	94	3y %94
					>5 cm	87	
Çalışmamız	55	halka/ovoid- tandem	BT	34	89.2		2y %84.8

Beriwal ve ark. lokal evre IB1-IIIB 44 hastanın 3 boyutlu konformal HDR BRT sonuçlarını incelemiştir[199]. İlk fraksiyonda MR görüntülerine başvurulmuş hastalara, her BRT fraksiyonunda BT planlama yapılmıştır. Alt vajen tutulumu, ERT sonrası >5cm rezidü tümörü, intrakaviter yaklaşımı sınırlayan düzensiz anatomisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların RT sonrası 3.ay kontrollerinde yanıt değerlendirme için PET/BT görüntülerine başvurulmuştur. Ortalama 8 aylık takip sonucunda (2.5-38 ay) PET/BT değerlendirmede %92.5 oranında tam metabolik yanıt elde etmişler, 2 yıllık beklenen lokal kontrol oranlarını %88 olarak bildirmişlerdir. Sağkalım analizlerinde tedavi sonrası FDG tutulumlarının metastaz gelişimi ve serviks kanserine bağlı ölüm için en kuvvetli prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Elde edilen ortalama HRCTVD90 EQD2 dozları 83.3 (78.7-93.3) Gy şeklindedir. Takip süresinde lokal nüks gelişen 3 hastanın ortalama HRCTVD90 EQD2 dozu ise 84.79 olarak görülmektedir.

Tablo 5d: 3 boyutlu konformal BRT’de geç GİS toksisite sonuçları. Ortalama Rektum D2ccEQD2 dozu (Gy), tüm geç GİS toksisite oranları (%), grad 3 ve üzeri GİS toksisite oranları (%).

*Toksiste derecelendirmesi Viyana Rektoskopi Skoruna (VRS) göre yapılmıştır.

**Toksiste derecelendirmesi LENT/SOMA[203] sınıflandırmasına göre yapılmıştır.

	ortalama RD2 EQD2 (Gy)	tüm geç GİS toksisitesi	Grad 3 ve üzeri geç GİS toksisitesi
Beriwal ve ark.[199]	56.65		0
Kato ve ark.[200]	72	%26.4	0
Koom ve ark.[204]	75	%46	%28*
Georg ve ark.[205]	66	%37	%3**
Tan ve ark.[201]	59.2		%14
Pötter ve ark. [206]			%10**
1998-2000	75		%2**
2001-2003			
Çalışmamız	113.73	%42	%20

Rektum dozlarına bakıldığında diğer çalışmalara göre 56.65 (50.9-66.9) Gy gibi düşük bir ortalama elde edilmiştir. Burada, her ne kadar ortalama CTV volümleri benzerlik arzetsede, hasta seçiminin getirdiği avantajı unutmamak gerekir. Nitekim alt vajen uzanımı olmayan, ERT’ye iyi yanıt veren ve düzenli sınırlara sahip hastaları seçilmesi CTV konturlarının daha sınırlı ve düzenli olmasını, lateralde ve inferiorda rektum ile komşuluğunun kısıtlı olmasını sağlayacaktır. Buna bağlı olarak konformal BRT planında rektumun daha rahat korunabildiği söylenebilir. Kısa takip süreli bu seride hiç grad ≥ 3 GİS toksisite görülmemiş olması bu şekilde açıklanabilir. Araştırmacılar erken dönem sonuçları bildirdikleri bu yayında, GTV veya CTV’ye ait DVH parametrelerinin LK açısından klinik önemi açısından analiz yapmamış olmakla birlikte, uzun dönemde düşük toksisite ile yüksek LK’ü yakalamının mümkün olduğunu savunmaktadırlar.

Kato ve ark. evre IB-IVA 84 serviks kanseri tanılı hastada ortalama 43.9 aylık (12-91 ay) takip sonuçlarını yayınlamıştır[200]. Tek başına RT'nin doz-volüm etkisini değerlendirmek amacıyla KRT ile tedavi edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 5 yıllık beklenen GS %77, LK ise %90.4 oranında verilmektedir. Araştırmacılar, diğer çalışma sonuçlarından farklı olarak ortalama 72 Gy ortalama rektumD2 dozuna rağmen hiç grad ≥ 3 toksisite gözlemlememiştir. Grad 1 ve 2 toksisitelere bakıldığında, RD0.1, RD1 ve RD2 dozlarının geç GİS toksisitesi gelişen hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.001$).

Addenbrooke 3 boyutlu BRT deneyiminde ise evre IB-IIIB serviks kanseri tanılı 28 hastanın ortalama 23 (10-44) aylık takip sonuçları incelenmiştir[201]. Hastaların %14'ünde ≥ 4 cm tümör boyutu ölçülmüştür. ERT sonrası yetersiz yanıt gösteren tümörlerde ek doz ERT uygulanmakta ve cerrahiye uygun bulky tümörler adjuvan KRT ile tedavi edilmektedir. 3 yıllık beklenen %96 pelvik kontrol oranlarında nispeten küçük tümör boyutuna sahip hastaların etkisi olması muhtemeldir. Grad 3 ve üzeri geç GİS komplikasyon gelişen 3 hastanın rektum dozlarına bakıldığında ise, ortalamanın tahmin edilen rektum toleransının altında olduğu görülmektedir. Bu seride fistül gelişen tek hastanın RD2cc dozu 51.6 Gy'dir. Araştırmacılar bu hasta için anormal radyasyon sensitivitesi olasılığını tartışmaktadır. Diğer iki hastanın RD2cc dozları 70.6 Gy ve 55.4 Gy olarak raporlanmıştır. Aynı merkezin konvansiyonel BRT sonuçları ile karşılaştırıldığında grad 3 ve üzeri geç toksisite oranları, 1999-2003 döneminde %16 iken BT bazlı BRT yapılan 2005-2007 döneminde %14 bulunmuştur.

Konformal BRT'de en büyük deneyime sahip gruplardan biri olan Viyana grubu, evre IB-IVA serviks kanseri tanılı 141 hastanın ortalama 51 aylık takip sonuçlarını yayınlamışlardır[202]. Tüm takip sonucunda %95 hastada LK sağlanmıştır. LK açısından HRCTV ve IRCTV volümlerinin ve HRCTVD100 ve D90 dozlarının klinik önemi olduğu belirtilmektedir. Lokal nüks gelişen hastaların CTV volümleri daha büyük ve HRCTVD100 ve D90 dozları daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmada öne çıkan bazı noktalar bulunmaktadır. Araştırmacılar 1998-2000 yıllarında uygulanan BRT tedavilerini "öğrenme süreci" olarak nitelendirmektedir. Bu dönemde izodoz çizgilerinin görsel olarak düzeltilmesine ve DVH parametrelerinden ziyade A noktasındaki doz değişikliklerine dikkat edildiği belirtilmektedir. 2001'den itibaren ise MR bazlı tedavi planlaması yapılarak, yeni CTV (HRCTV ve IRCTV) ve OAR

tanımlarına, biyolojik modellere, DVH parametrelerinin analizine önem verildiği vurgulanmaktadır. Lokal nükslerin dağılımına bakıldığında, nüks gelişen 18 hastadan 14'ünün 1998-2000 döneminde tedavi edildiği görülmektedir. Tümör dozlarında iki dönem arasında belirgin fark bulunmaktadır; tümör boyutu ne olursa olsun 2001-2003 döneminde elde edilen ortalama GTVD100, GTVD90, HRCTVD90 ve IRCTVD90 dozları öğrenme sürecindeki dozlardan daha yüksektir ($p<0.05$). Hasta sayılarının ve tümör boyutlarının eşit dağıldığı bu iki dönem arasındaki tedavi sonuçları arasındaki belirgin farklılık, öğrenme sürecinin etkisini göstermektedir. Dikkate değer bir diğer nokta olarak araştırmacılar, gelişen 18 lokal nüksün 7'sinin interstisyel iğne kullanımı ile önlenebileceğini vurgulamaktadır. Aynı grubun 1998 öncesi tedavi sonuçları ile karşılaştırıldığında, MR bazlı tedavi planlamasının doğru uygulanması ile %10-20 oranında sağkalım avantajı elde edilmiştir[132].

BT bazlı BRT için geç toksisite oranlarının bildirildiği bir diğer çalışmada Koom ve ark. DVH parametreleri ile sigmoidoskopik bulgular arasındaki ilişkiye bakmıştır[204]. Evre IB-IIIB serviks kanseri tanılı 71 hastanın BRT'sinde rektum ve sigmoid için verilen dozun <90 'ını alması sınırlamasına göre planlama yapılmıştır. Rektosigmoidoskopi derecelendirmesinde, daha önce prostat kanserinde ERT sonrası gelişen proktitin değerlendirilmesinde kullanılan VRS skoruna göre değerlendirme yapılmıştır[207]. Hastaların %46'sında rektum mukozasında değişiklikler saptanmıştır. $VRS>3$ (konfluent telenjiyektazi, konfluent ödematöz mukoza, derin ülserasyon ve striktür) rektal komplikasyon oranı ise %28'dir. Korelasyon analizi sonucunda ciddi rektosigmoid komplikasyon gelişiminde tümör boyutu tek başına anlamlı bulunmazken, lateral uzanım durumunda (evre IIB ve IIIB), erken evre hastalara göre daha yüksek toksisite görülmüştür (%63 vs. %20, $p<0.01$). Rektum dozlarına bakıldığında, D0.1cc (91 Gy vs. 84 Gy, $p=0.07$), D1cc (79 Gy vs. 72 Gy, $p<0.01$) ve D2cc (76 Gy vs. 68 Gy, $p<0.01$) dozlarının toksisite gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Rektumda mukozal değişikliklerin yerleşimi ise ovoidlerin hizasında 4-8 cm'de yoğunlaşmaktadır; diğer bir deyişle yüksek rektal dozların ulaşıldığı alanlara denk gelmektedir.

Benzer bir endoskopik komplikasyon değerlendirme çalışmasında 35 hastanın ortalama 18 aylık (3-56 ay) toksisite oranlarına bakılmıştır[205]. Ciddi komplikasyon oranı %3 olarak bulunan bu hasta serisinde, $VRS \geq 3$ olan hasta oranı %42,9 olarak

çıkmaktadır. Mukozal değişiklikler MR görüntülerde rektumda oluşan yüksek doz alanlarına tekabül etmekte, D2cc'nin olduğu alanlarda telenjektazi, D0.1cc'nin olduğu alanlarda da ülserasyonların geliştiği görülmüştür. Rektum D2, D1 ve D0.1cc dozları, hem geç komplikasyon gelişen hastalarda, hem de VRS $\geq$ 3 olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Viyana grubunun geç toksisite oranlarını bildirdiği çalışmada 3 yıllık beklenen grad 3 ve üzeri toksisite oranları tüm dönemde GİS için %4, GÜS için %4 olarak verilmiştir. [206]. Öğrenme süreci dönemi ile ikinci dönemde elde edilen komplikasyon oranları arasında belirgin fark vardır; 1998-2000 döneminde ciddi toksisite oranı %10 iken, sonraki dönemde %2'ye inmiştir. Araştırmacılar, interstisyel aplikatör uygulamasının öneminin ikinci tedavi döneminde anlaşıldığına işaret etmektedir.

Konformal BRT planlamasında optimizasyonun sağlanması BRT tedavisinde en önemli noktayı oluşturmaktadır. Kirisits ve ark. 22 hastanın toplam 93 fraksiyonunda CTV ve OAR dozları için hedefler belirleyip doz optimizasyonu ile elde ettikleri ortalamaları ölçmüştür[9]. 45 Gy ERT sonrası 4 fraksiyon x 7 Gy HDR BRT, EQD2 84 Gy şeması uygulanmıştır. Planlama hedefleri CTVD90 EQD2 >84 Gy, V100 >%90, Rektum D2cc <75 Gy, sigmoid D2cc <75 Gy ve mesane D2cc <90 Gy olarak belirlenmiştir. Plan optimizasyonu için şu basamaklar izlenmiştir; A noktası hizasında veya kaudalinde yeni noktalar belirleyerek normalizasyon bu noktalara göre yapılır, lateralde farklı mesafelerde noktalara göre normalizasyon yapılarak asimetrik armut şeklinde doz dağılımı elde edilir, kaynak yükleme pozisyonları eklenir, silinir veya değiştirilir, belirlenen kaynak pozisyonlarına özgün bekleme süreleri ayarlanır. Planlar üzerinde 7, 5 ve 3 Gy izodoz eğrileri takip edilerek EQD2 84 Gy, 69 Gy ve 57 Gy'in doz dağılımları izlenmiştir. Optimizasyon sonrası elde edilen ortalama değerler şu şekildedir: CTV için ($\alpha/\beta=10$) D100 66 ± 7 Gy, D90 87 ± 10 Gy, V100 % 89 ± 8 , rektum için ($\alpha/\beta=3$) D2cc 64 ± 6 Gy, D1cc 66 ± 7 Gy, D0.1cc 77 ± 10 Gy. Optimizasyon sonrası belirlenen sınırlar dahilinde sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamızda da gösterildiği gibi tümör boyutu, GTV ve CV volümleri büyük olan hastalarda LK oranları düşmektedir. Lokal kontrol ile GTV ve CTV parametrelerinin ilişkisine bakıldığında sadece GTV parametreleri lokal nüks açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). BRT planlamamızda verilen doz 7 Gy'in CTV'nin tamamını kapsamaması ve CTV minimum %95 almasına öncelik verildiğinden, CTV'ye

ait bütün DVH parametreleri, lokal nüks gelişen ve gelişmeyen hastalarda 7 Gy'in üzerindedir. Dolayısıyla CTV parametreleri lokal nüks açısından anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda, literatürdeki serilerden daha yüksek CTV dozları bulunmaktadır. Bunun sebeplerinden biri tedavi planlamada izlenen yoldan kaynaklanmaktadır. Her fraksiyon için 7 Gy'lik izodoz eğrisinin CTV'yi tam olarak kapsaması birinci öncelik olarak benimsenmiştir. Bunu yaparken kesitsel olarak izodoz eğrisi takip edilmiş, CTV'nin %100'lük izodoz içinde kalmasına çalışılmıştır. Nitekim ölçümlerimize bakıldığında fraksiyon başına ortalama CTVD100 dozumuz 6,63 Gy olarak görülmektedir, diğer bir deyişle verilen dozun %95'ine karşılık gelmektedir. 50,4 Gy ERT ve 4fr x 7 Gy HDR BRT şemamız için EQD2 değeri 89.2 Gy'dir. Ortalama CTVD100 EQD2 değeri 83.8 Gy olarak hesaplanmıştır. Kirsits ve ark.nın optimizasyon sonrası elde ettikleri ortalama CTVD100 EQD2 değeri ise 66 Gy'dir. Bu halde, merkezimizde ulaşılan CTVD100 dozları yaklaşık %27 oranında daha yüksektir. Benzer şekilde ortalama CTVD90 EQD2 değerimiz 114.4 Gy olup, bu parametre de %31.5 oranında daha yüksektir.

CTV dozlarındaki bu yükseklik OAR dozlarına da yansımaktadır. Ortalama rektum D2cc EQD2 değerimiz 113.73 Gy'dir. Bu da serimizdeki yüksek toksisite oranlarını açıklamaktadır. CTV volümünün artması rektum dozlarında artışa neden olmaktadır. Rektum DVH parametrelerinden başta D2cc olmak üzere, D1cc ve D0.1cc dozları geç rektal komplikasyonlar açısından belirleyicidir

Çalışmamızdaki kısıtlamalardan bir diğeri ise BT görüntüleri üzerinde konturlama yapılmış olmasıdır. İlk BRT fraksiyonu öncesi ERT'ye yanıt değerlendirme amaçlı MR görüntüleme sadece 16 hastaya (%29) yapılabilmektedir. Bilindiği gibi BT bazlı konturlamada MR ile yapılan konturlamaya göre anlamlı farklar oluşmaktadır. BT görüntülerde GTV'nin normal serviks ve uterus dokusunda ayrımını yapmak zordur. Ayrıca CTV çizimlerinde BT'de konturlanan CTV volümlerinin MR'da konturlanan CTV volümlerine göre daha büyük olduğu gösterilmiştir; bu fark özellikle servikal kitlenin kranial sınırını belirlemede ve parametrial dokuyu değerlendirmede öne çıkmaktadır[12]. Beriwal ve ark. BT'deki CTV volümünü 35 cm³, MR'daki CTV volümünü ise 29.25 cm³ olarak bulmuştur ($p<0.001$). CTV volümündeki değişiklikler CTV DVH parametrelerinde de değişikliğe neden olmaktadır. MR bazlı planlamanın bir başka üstünlüğü, doz eskalasyonu sağlamasıdır. Konvansiyonel BRT'ye göre BT bazlı

konformal BRT ile %124, MR bazlı konformal BRT ile %138 oranında CTV dozlarının artırılabilceğı ifade edilmektedir[8].

GEC-ESTRO CTV konturlama tavsiyelerinde MR görüntüleme altın standarttır. BT’de gerçek GTV delineasyonu zor olduğundan, aplikatör in situ olarak çekilen MR görüntüleri üzerinde GTV, HRCTV ve IRCTV konturlaması yapılması gerektiğı vurgulanmaktadır. Çalışmamızda sınırlı sayıda MR görüntüsünün bulunması, elde edilen MR görüntülerinin, aplikatör in situ BT görüntüleri ile füzyonundaki zorluklar çalışmamızdaki bir diğerkısıtlamayı oluşturmaktadır.

Tarif edilen noktalara ek olarak aplikatör seçimimizin de yetersiz kaldığı durumlar olmuştur. Birçok grup tarafından belirtildiğı gibi, düzensiz anatomiye sahip, büyük boyuttaki tümörlerde yeterli ve homojen doz dağılımının elde edilmesi ancak interstisyel aplikatör uygulamasıyla mümkün olmaktadır. Çalışmamızda kullanılan aplikatörler ile bu hallerde yeterli dozlara çıkılması amacıyla daha geniş %100’lük izodoz eğrileri açılması gerekmiştir. Sonuçta çevre organ dozlarında artış meydana gelmiştir. CTV’nin tam doz alabilmesi amaçlandığında, rektum dozları da artmaktadır.

Konformal BRT’deki çalışmalara bakıldığında, görüntüleme tekniğı, konturlama, CTV ve OAR için doz optimizasyonu gibi noktaların klinik önemi vurgulanmaktadır. BRT uygulayan grupların, bu hususlarda deneyim kazandıkça daha iyi LK ve geç komplikasyon oranlarına ulaştıkları görölmektedir. Merkezimizde elde edilen sonuçların, daha önce Pötter ve ark. tarafından tarif edilen öğrenme sürecinde ulaşılan sonuçlara yakın olduğu söylenebilir. Viyana grubu tarafından öğrenme sürecine dair vurgulanan zorluklar ek olarak, merkezimizde MR bazlı planlama yapılamamış olması da sonuçlarımızı negatif etkilemiştir.

6. SONUÇ

Yeni sayılabilecek bir tedavi yaklaşımı olarak konformal BRT giderek artan şekilde tercih edilmektedir. Konvansiyonel BRT planlamasından 3 boyutlu planlama geçişte dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır. BT ve MR bazlı planlamalar arasındaki farklar iyi bilinmeli, BT bazlı BRT tedavilerinde daha özenli olunmalıdır. BRT uygulamalarında kullanılan görüntüleme yöntemi, aplikatör tercihi gibi teknik nedenler tedavi sonuçlarını etkilemektedir. DVH parametrelerine dayalı doz optimizasyonu ise, yakın zamanda yayınlanan klinik önemleri ışığında araştırılmaya ve geliştirilmeye devam etmektedir. BRT uygulamasının muayeneden doz optimizasyonu ve tedavi sonrası takibe kadar olan her basamağında klinik tecrübe arttıkça, tedavi sonuçları da iyileşmektedir. Dolayısıyla deneyim kazanılması ve farklı grupların deneyim ve izlenimlerinin takibi ile daha iyi klinik sonuçlar elde etmek mümkün olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Eifel PJ, Thoms WW, Jr., Smith TL et al. The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 113-118.
2. Fellner C, Potter R, Knocke TH, Wambersie A. Comparison of radiography- and computed tomography-based treatment planning in cervix cancer in brachytherapy with specific attention to some quality assurance aspects. *Radiother Oncol* 2001; 58: 53-62.
3. Gerbaulet A PR, Haie-Meder C. . Cervix cancer. In Gerbaulet A PR, Mazeron JJ, Meertens H, Van Limbergen E, (ed) *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. Brussels: ESTRO 2002; 301–363.
4. Onal C, Oymak, E. CT-Guided Brachytherapy Planning. In *Computed Tomography - Special Applications*. InTech 2011.
5. Onal C, Arslan G, Topkan E et al. Comparison of conventional and CT-based planning for intracavitary brachytherapy for cervical cancer: target volume coverage and organs at risk doses. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 95.
6. Erickson BA. The sculpted pear: An unfinished brachytherapy tale. *Brachytherapy* 2003; 2: 189-199.
7. Dimopoulos JC, Schard G, Berger D et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1380-1388.
8. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E et al. The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDR-brachytherapy of cervical cancer: results of a prospective comparative trial. *Radiother Oncol* 2003; 68: 51-59.
9. Kirisits C, Potter R, Lang S et al. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 901-911.
10. Potter R, Dimopoulos J, Kirisits C et al. Recommendations for image-based intracavitary brachytherapy of cervix cancer: the GYN GEC ESTRO Working Group point of view: in regard to Nag et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1160-1172). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 293-295; author reply 295-296.
11. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78: 67-77.
12. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 491-498.
13. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition 2012. In. American Cancer Society <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/GlobalCancerFactsFigures/global-facts-figures-2nd-ed>.
14. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61: 69-90.
15. Programme on Cancer Control (World Health Organization), World Health Organization. Reproductive Health and Research. Cervical cancer screening in

developing countries : report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 2002.

16. SEER Stat Fact Sheets: Cervix Uteri. In. National Cancer Institute 2011; <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.
17. 2005 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri In BAŞKANLIĞI SBKSD, Müdürlüğü) EvKŞ (eds). Ankara: 2005.
18. Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer--overview. IARC Sci Publ 1992; 3-23.
19. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Shah KV. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. Mutat Res 1994; 305: 293-301.
20. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 1992; 79: 328-337.
21. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55: 244-265.
22. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518-527.
23. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer 2003; 88: 63-73.
24. Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 571-577.
25. Schwartz PE, Hadjimichael O, Lowell DM et al. Rapidly progressive cervical cancer: the Connecticut experience. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1105-1109.
26. Kottmeier HL. [The development and treatment of epitheliomas]. Rev Fr Gynecol Obstet 1961; 56: 821-826.
27. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 186-192.
28. Berrington DG, Green J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer 2007; 120: 885-891.
29. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2002; 359: 1093-1101.
30. Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2002; 359: 1085-1092.
31. Herbst AL. DES-associated clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. Obstet Gynecol Surv 1979; 34: 844.
32. Herbst AL, Cole P, Norusis MJ et al. Epidemiologic aspects and factors related to survival in 384 Registry cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 876-886.
33. Ho GY, Kadish AS, Burk RD et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. Int J Cancer 1998; 78: 281-285.

34. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 868-873.
35. Roteli-Martins CM, Panetta K, Alves VA et al. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 678-682.
36. Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 174-181.
37. Koshiol J, Schroeder J, Jamieson DJ et al. Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 176-183.
38. Plummer M, Herrero R, Franceschi S et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 805-814.
39. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989; 262: 931-934.
40. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119.
41. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 973-976.
42. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 645-664.
43. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-355.
44. Kraus FT, Perezmesa C. Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer* 1966; 19: 26-38.
45. Toyoshima M, Okamura C, Niikura H et al. Epithelioid leiomyosarcoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 957-960.
46. el Omari-Alaoui H, Kebdani T, Benjaafar N et al. [Non-Hodgkin's lymphoma of the uterus: apropos of 4 cases and review of the literature]. *Cancer Radiother* 2002; 6: 39-45.
47. Pauer HU, Viereck V, Burfeind P et al. Uterine cervical metastasis of breast cancer: a rare complication that may be overlooked. *Onkologie* 2003; 26: 58-60.
48. Bozaci EA, Atabekoglu C, Sertcelik A et al. Metachronous metastases from renal cell carcinoma to uterine cervix and vagina: case report and review of literature. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 232-235.
49. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 234-237.
50. International Federation of Gynecology and Obstetrics: Staging announcement. FIGO staging of gynecologic cancers: cervical and vulva. . In *Int J Gynecol Cancer*. 1995; 319-324.
51. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992; 70: 648-655.

52. Camilien L, Gordon D, Fruchter RG et al. Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 209-215.
53. Scheidler J, Hricak H, Yu KK et al. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 278: 1096-1101.
54. Ascher SM, CC, Scoutt L. Diagnostic imaging techniques in gynecologic oncology. In Hoskins WJ PC, Young RC (ed) *Principles and practice of gynecologic oncology*, 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
55. Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 9226-9233.
56. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 41-45.
57. Tsai CS, Lai CH, Chang TC et al. A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 477-484.
58. EMBRACE. In An international study on MRI guided brachytherapy (BT) in locally advanced cervical cancer. 2012; <http://www.embracestudy.dk/>.
59. Dattoli MJ, Gretz HF, 3rd, Beller U et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 41-47.
60. 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: 201-205.
61. Federico C, Alleyn J, Dola C et al. Relationship among age, race, medical funding, and cervical cancer survival. *J Natl Med Assoc* 2010; 102: 199-205.
62. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10,022 cases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 386-391.
63. Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 291-298.
64. Singh P, Tripcony L, Nicklin J. Analysis of Prognostic Variables, Development of Predictive Models, and Stratification of Risk Groups in Surgically Treated FIGO Early-Stage (IA-IIA) Carcinoma Cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2011.
65. Kucera H, Enzelsberger H, Eppel W, Weghaupt K. The influence of nicotine abuse and diabetes mellitus on the results of primary irradiation in the treatment of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1987; 60: 1-4.
66. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214-2221.
67. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 37-42.
68. Grogan M, Thomas GM, Melamed I et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-1536.

69. Yalman D, Aras AB, Ozkok S et al. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 309-314.
70. Hernandez E, Donohue KA, Anderson LL et al. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 137-142.
71. Jenkin RD, Stryker JA. The influence of the blood pressure on survival in cancer of the cervix. *Br J Radiol* 1968; 41: 913-920.
72. Bender DP, Sorosky JI, Buller RE, Sood AK. Serum CA 125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 113-117.
73. Hernandez E, Heller PB, Whitney C et al. Thrombocytosis in surgically treated stage IB squamous cell cervical carcinoma (A Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1994; 55: 328-332.
74. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 507-510.
75. Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK 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: 130-135.
76. Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 108-112.
77. Delgado G, Bundy B, Zaino R et al. 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: 352-357.
78. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol* 1995; 35: 107-117.
79. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67: 2776-2785.
80. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 375-378.
81. Komaki R, Brickner TJ, Hanlon AL et al. Long-term results of treatment of cervical carcinoma in the United States in 1973, 1978, and 1983: Patterns of Care Study (PCS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 973-982.
82. Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 813-817.
83. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer* 1990; 65: 1923-1927.
84. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69: 181-186.
85. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B et al. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 245-251.

86. Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, Aalders JG. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 175-180.
87. Berman ML, Keys H, Creasman W et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1984; 19: 8-16.
88. Buchsbaum HJ. Extrapelvic lymph node metastases in cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 814-824.
89. Piver MS, Barlow JJ, Krishnamsetty R. Five-year survival (with no evidence of disease) in patients with biopsy-confirmed aortic node metastasis from cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 575-578.
90. 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: 13-18.
91. Brookland RK, Rubin S, Danoff BF. Extended field irradiation in the treatment of patients with cervical carcinoma involving biopsy proven para-aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 1875-1879.
92. Cunningham MJ, Dunton CJ, Corn B et al. Extended-field radiation therapy in early-stage cervical carcinoma: survival and complications. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 51-54.
93. Podczaski E, Stryker JA, Kaminski P et al. Extended-field radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1990; 66: 251-258.
94. Rubin SC, Brookland R, Mikuta JJ et al. Para-aortic nodal metastases in early cervical carcinoma: long-term survival following extended-field radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 213-217.
95. Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging* 2008; 8: 146-155.
96. Singh AK, Grigsby PW, Dehdashti F et al. FDG-PET lymph node staging and survival of patients with FIGO stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 489-493.
97. Unger JB, Lilien DL, Caldito G et al. The prognostic value of pretreatment 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan in women with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1062-1067.
98. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3745-3749.
99. Allal AS, Slosman DO, Kebdani T et al. Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1295-1300.
100. Borst GR, Belderbos JS, Boellaard R et al. Standardised FDG uptake: a prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1533-1541.
101. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F et al. Is standardised (18)F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 263-269.
102. Noordhuis MG, Eijssink JJ, Roossink F et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 325-334.

103. Grigsby PW, Winter K, Wasserman TH et al. Irradiation with or without misonidazole for patients with stages IIB and IVA carcinoma of the cervix: final results of RTOG 80-05. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 513-517.
104. Overgaard J, Bentzen SM, Kolstad P et al. Misonidazole combined with radiotherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1069-1072.
105. Grigsby PW, Perez CA, Chao KS et al. Lack of effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix Stage IB and IIA treated with preoperative irradiation and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 645-651.
106. Ostor AG. Pandora's box or Ariadne's thread? Definition and prognostic significance of microinvasion in the uterine cervix. Squamous lesions. *Pathol Annu* 1995; 30 Pt 2: 103-136.
107. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198-1200.
108. 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.
109. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153.
110. 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.
111. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage 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.
112. 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.
113. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122.
114. Lim K, Small W, Jr., Portelance L et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 348-355.
115. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1388-1396.
116. Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN et al. Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms small star, filled. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 39-45.
117. Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD et al. Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 516-521.

118. Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, Jhingran A et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on Advanced Cervical Cancer Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 609-614.
119. Cleaves M. Radium therapy. *Med Rec* 1903; 64: 601.
120. Fu KK, Phillips TL. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 791-796.
121. Bourgier C, Coche-Dequeant B, Fournier C et al. Exclusive low-dose-rate brachytherapy in 279 patients with T2N0 mobile tongue carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 434-440.
122. Mazeron JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009; 91: 150-156.
123. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer* 2011; 117: 3229-3234.
124. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009; 327945.
125. Guedea F, Venselaar J, Hoskin P et al. Patterns of care for brachytherapy in Europe: updated results. *Radiother Oncol* 2010; 97: 514-520.
126. Atahan IL, Onal C, Ozyar E et al. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 833-842.
127. Atahan IL, Ozyar E, Yildiz F et al. Vaginal high dose rate brachytherapy alone in patients with intermediate- to high-risk stage I endometrial carcinoma after radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1294-1299.
128. De Brabandere M, Mousa AG, Nulens A et al. Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 2008; 88: 217-226.
129. Nag S, Chao C, Erickson B et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 33-48.
130. Corn BW, Hanlon AL, Pajak TF et al. Technically accurate intracavitary insertions improve pelvic control and survival among patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 294-300.
131. Makin WP, Hunter RD. CT scanning in intracavitary therapy: unexpected findings in "straightforward" insertions. *Radiother Oncol* 1988; 13: 253-255.
132. Potter R, Knocke TH, Fellner C et al. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993-1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. *Cancer Radiother* 2000; 4: 159-172.
133. Jhingran A, Eifel PJ. Perioperative and postoperative complications of intracavitary radiation for FIGO stage I-III carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1177-1183.
134. Cikaric S. Radiation therapy of cervical carcinoma using either HDR or LDR afterloading: comparison of 5-year results and complications. *Sonderb Strahlenther Onkol* 1988; 82: 119-122.

135. Orton CG. High and low dose-rate brachytherapy for cervical carcinoma. *Acta Oncol* 1998; 37: 117-125.
136. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1425-1434.
137. Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 359-366.
138. Sarkaria JN, Petereit DG, Stitt JA et al. A comparison of the efficacy and complication rates of low dose-rate versus high dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 75-82; discussion 247.
139. Shigematsu Y, Nishiyama K, Masaki N et al. Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high-dose rate: a comparative study with a low-dose rate system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 351-356.
140. Teshima T, Inoue T, Ikeda H et al. High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital. *Cancer* 1993; 72: 2409-2414.
141. Patel FD, Sharma SC, Negi PS et al. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 335-341.
142. Nag S, Erickson B, Thomadsen B et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 201-211.
143. Steel GG. Basic clinical radiobiology. London: Arnold 2002.
144. Delclos L, Fletcher GH, Moore EB, Sampiere VA. Minicolpostats, dome cylinders, other additions and improvements of the Fletcher-suit afterloadable system: indications and limitations of their use. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1195-1206.
145. Henschke UK. "Afterloading" applicator for radiation therapy of carcinoma of the uterus. *Radiology* 1960; 74: 834.
146. International Commission on Radiation Units. ICRU Report No. 38: Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda, MD. International Commission on Radiation Units 1985; 38: 1-23.
147. Nag S, Cardenes H, Chang S et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1160-1172.
148. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74: 235-245.
149. Pötter R VLE, Wambersie A. . Reporting in brachytherapy: dose and volume specification. In Gerbaulet A PR, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E. (ed) *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. Brussels: ESTRO 2002; 155-215.
150. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E et al. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy:

- comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. *Radiother Oncol* 2003; 68: 269-276.
151. Olszewska AM, Saarnak AE, de Boer RW et al. Comparison of dose-volume histograms and dose-wall histograms of the rectum of patients treated with intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2001; 61: 83-85.
 152. Shin KH, Kim TH, Cho JK et al. CT-guided intracavitary radiotherapy for cervical cancer: Comparison of conventional point A plan with clinical target volume-based three-dimensional plan using dose-volume parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 197-204.
 153. Eskander RN, Scanderbeg D, Saenz CC et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in cervical cancer brachytherapy target and normal tissue contouring. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 47-53.
 154. Lang S, Nulens A, Briot E et al. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GYN GEC-ESTRO recommendations. *Radiother Oncol* 2006; 78: 185-193.
 155. Malyapa RS, Mutic S, Low DA et al. Physiologic FDG-PET three-dimensional brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1140-1146.
 156. Mutic S, Grigsby PW, Low DA et al. PET-guided three-dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1104-1110.
 157. Lin LL, Mutic S, Malyapa RS et al. Sequential FDG-PET brachytherapy treatment planning in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1494-1501.
 158. Lin LL, Mutic S, Low DA et al. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 91-96.
 159. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM et al. Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 90-98.
 160. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer. April 1-3, 1996. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 351-361.
 161. Heller PB, Maletano JH, Bundy BN et al. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis--a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 425-430.
 162. Granai CO, Allee P, Doherty F et al. Ultrasound used for assessing the in situ position of intrauterine tandems. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 334-338.
 163. Mayr NA, Montebello JF, Sorosky JI et al. Brachytherapy management of the retroverted uterus using ultrasound-guided implant applicator placement. *Brachytherapy* 2005; 4: 24-29.
 164. Van Dyk S, Narayan K, Fisher R, Bernshaw D. Conformal brachytherapy planning for cervical cancer using transabdominal ultrasound. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 64-70.
 165. Mahantshetty U, Khanna N, Swamidas J et al. Trans-abdominal ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MRI) correlation for conformal intracavitary brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 2011.
 166. Pannu HK, Corl FM, Fishman EK. CT evaluation of cervical cancer: spectrum of disease. *Radiographics* 2001; 21: 1155-1168.

167. Hricak H, Yu KK. Radiology in invasive cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1101-1108.
168. Sironi S, Belloni C, Taccagni GL, DelMaschio A. Carcinoma of the cervix: value of MR imaging in detecting parametrial involvement. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 753-756.
169. Postema S, Pattynama PM, van den Berg-Huysmans A et al. Effect of MRI on therapeutic decisions in invasive cervical carcinoma. Direct comparison with the pelvic examination as a preoperative test. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 485-489.
170. Hawnaur JM, Johnson RJ, Carrington BM, Hunter RD. Predictive value of clinical examination, transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging prior to radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Br J Radiol* 1998; 71: 819-827.
171. Kim SH, Han MC. Invasion of the urinary bladder by uterine cervical carcinoma: evaluation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 393-397.
172. Rajaram S, Sharma H, Bhargava SK et al. Mapping the extent of disease by multislice computed tomography, magnetic resonance imaging and sentinel node evaluation in stage I and II cervical carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2010; 6: 267-271.
173. Hatano K, Sekiya Y, Araki H et al. Evaluation of the therapeutic effect of radiotherapy on cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 639-644.
174. van Baardwijk A, Baumert BG, Bosmans G et al. The current status of FDG-PET in tumour volume definition in radiotherapy treatment planning. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 245-260.
175. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: 1S-93S.
176. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 183-191.
177. Ryu SY, Kim MH, Choi SC et al. Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 347-352.
178. Unger JB, Ivy JJ, Connor P et al. Detection of recurrent cervical cancer by whole-body FDG PET scan in asymptomatic and symptomatic women. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 212-216.
179. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Mutch DG. Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 907-913.
180. Grigsby PW, Singh AK, Siegel BA et al. Lymph node control in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 706-712.
181. Wang JZ, Mayr NA, Zhang D et al. Sequential magnetic resonance imaging of cervical cancer: the predictive value of absolute tumor volume and regression ratio measured before, during, and after radiation therapy. *Cancer* 2010; 116: 5093-5101.
182. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007; 110: 1738-1744.
183. Landoni F, Manco A, Cormio G et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 3-12.
184. Hamberger AD, Fletcher GH, Wharton JT. Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. *Cancer* 1978; 41: 980-985.

185. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-540.
186. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169-176.
187. Rutledge TL, Kamelle SA, Tillmanns TD et al. A comparison of stages IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? *Gynecol Oncol* 2004; 95: 70-76.
188. Eifel PJ, Winter K, Morris M et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22: 872-880.
189. Pearcey R, Brundage M, Drouin P et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966-972.
190. Rose PG, Bundy BN. Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? *J Clin Oncol* 2002; 20: 891-893.
191. Green J, Kirwan J, Tierney J et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002225.
192. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781-786.
193. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802-5812.
194. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 307-317.
195. Hyun Kim T, Choi J, Park SY et al. Dosimetric parameters that predict late rectal complications after curative radiotherapy in patients with uterine cervical carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 1304-1311.
196. Pourquier H, Dubois JB, Delard R. Cancer of the uterine cervix: dosimetric guidelines for prevention of late rectal and rectosigmoid complications as a result of radiotherapeutic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1887-1895.
197. Clark BG, Souhami L, Roman TN et al. Rectal complications in patients with carcinoma of the cervix treated with concomitant cisplatin and external beam irradiation with high dose rate brachytherapy: a dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 1243-1250.
198. Ogino I, Kitamura T, Okamoto N et al. Late rectal complication following high dose rate intracavitary brachytherapy in cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 725-734.
199. Beriwal S, Kannan N, Kim H et al. Three-dimensional high dose rate intracavitary image-guided brachytherapy for the treatment of cervical cancer using a hybrid magnetic resonance imaging/computed tomography approach: feasibility and early results. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 685-690.

200. Kato S, Tran DN, Ohno T et al. CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients with cervical cancer treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *J Radiat Res (Tokyo)* 2010; 51: 215-221.
201. Tan LT, Coles CE, Hart C, Tait E. Clinical impact of computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator - the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21: 175-182.
202. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 56-63.
203. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995; 35: 17-60.
204. Koom WS, Sohn DK, Kim JY et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1446-1454.
205. Georg P, Kirisits C, Goldner G et al. Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009; 91: 173-180.
206. Potter R, Dimopoulos J, Georg P et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 148-155.
207. Goldner G, Tomicek B, Becker G et al. Proctitis after external-beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for late rectal toxicity: results of a prospective multicenter study of 166 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 78-83.