

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ SERVİKS KANSERİNDE RADYOTERAPİ**

**Dr. Sümerya DURU BİRGİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Ankara, 2014**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ SERVİKS KANSERİNDE RADYOTERAPİ**

**Dr. Sümerya DURU BİRGİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ferah YILDIZ**

**Ankara, 2014**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim boyunca bilgilenmem ve gelişmemde katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT'e ve anabilim dalında görevli diğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Fadıl AKYOL'a, Sayın Prof. Dr. Faruk ZORLU'ya, Sayın Prof. Dr. Murat GÜRKAYNAK'a, Sayın Prof. Dr. Mustafa CENGİZ'e, Sayın Doç. Dr. Gözde YAZICI'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Pervin HÜR MÜZ'e,

Uzmanlık eğitimim sürecindeki katkıları dışında ayrıca tezimi hazırlamam sırasında verdiği emekten dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ferah YILDIZ' a ve danışman yardımcım Sayın Yr. Doç. Dr. Melis GÜLTEKİN'e,

İstatistiksel analizler konusundaki yardımlarından ve katkılarından dolayı Sayın Dr. Deniz YÜCE'ye,

Rotasyon sürecinde verdikleri bilgiler ve gösterdikleri ilgiden dolayı Sayın Medikal Onkoloji ve Pediatrik Onkoloji Anabilim Dalı Hocalarıma,

Bölümümüzde birlikte çalıştığım başta asistan arkadaşlarım olmak üzere fizik mühendisi, hemşire, tekniker tüm iş arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren sevgili annem, babam ve diğer tüm aile üyelerime,

Ve son olarak da beni bu süreçte yalnız bırakmayan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Erdem BİRGİ'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**DURU BİRGİ, S. Lokal İleri Serviks Kanserinde Radyoterapi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Tezi, Ankara, 2014.** 16969557-1030 Sayı Nolu Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2000-2013 yılları arasında serviks kanseri tanısıyla küratif amaçla kemoradyoterapi uygulanmış hastaların uzun dönem sağkalım ve radyoterapi (RT) ile ilişkili toksisite sonuçları ve bunların yaşam kalitesi üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla kliniğimizde tedavi edilen ortanca yaşı 56 (24-88) olan 474 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 86 ay (57.5-114.5 ay) izlem sonrası genel sağkalım (GS), hastaliksız sağkalım (HS), lokal rekürrenssüz sağkalım (LRS) ve lokal bölgesel rekürrenssüz sağkalım (LBRS) ve uzak metastazsız sağkalım (UMS) oranları ve bunlarla ilişkili olabilecek prognostik faktörler incelenmiştir. Ulaşılan 85 hastaya ise EORTC QLQ-C30 ve CX-24 yaşam kalitesi anketleri uygulanarak tedavi sonrası yaşam kalitelerinin nasıl etkilendiği ve bunları etkileyebilecek parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Olguların %88'i Evre IIB ve üzerinde olup histoloji %90 olguda SCC'dir. Son durum bilgisine kesin ulaşılan ve pelvise sınırlı hastalığı olan 327 hastada 2, 5 ve 10 yıllık GS sırasıyla %68, %52, %42; HS oranları ise sırasıyla %73, %66 ve %64; Lokal rekürrenssüz sağkalım oranları %94, %92, %91; lokal bölgesel rekürrenssüz sağkalım oranları ise %92, %89, %86 ve uzak metastazsız sağkalım oranları % 81, % 76 ve % 75 olarak bulunmuştur. Tek değişkeli analizde GS'de etkili faktörler klinik evre, eş zamanlı KT kullanımı, tanıda hemoglobin (Hb) düzeyi, brakiterapi (BRT) şekli, eksternal radyoterapi (ERT) şekli, tanı görüntülemede lenf nodu (LN) metastazı varlığı ve tedavi sonrası 3. ay yanıt durumu; HS'de etkili faktörler klinik evre, tanı görüntülemede LN metastaz varlığı, hidronefroz ve tedavi sonrası 3. ay yanıt durumu; LRS'de etkili faktörler histoloji ve 3. ay yanıt durumu ve LBRS'de etkili faktör ise tedavi sonrası 3. ay yanıt durumu olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerde ise GS'da ve HS'da yaş, evre, tanı görüntülemede LN metastaz varlığı anlamlı faktörler olarak saptanırken, tüm sağkalımlar için tedaviye 3. ay yanıt

durumu anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur. İzlemede hastaların % 6.4'ünde geç grad 2-4 GÜS toksisite gözlenirken, % 8.3'ünde geç grad 2-5 GİS toksisite gözlenmiştir. Akut toksisite üzerinde mesane ve rektum dozlarının etkisi görülmezken, geç GİS toksisitede rektum maksimum dozu ile toksisite riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yaşam kalitesi anketlerinin yapıldığı 85 hastada lenfödeme bağlı yakınmalar ilk 5 yılda daha yoğun iken >5 yılda bu yakınmaların azaldığı gözlenmiştir. Yaşam kalitelerinde en önemli sorun seksüel aktivite ve menopozal semptomlar olarak bulunmuştur. Evli olan hastalarda rol fonksiyonu ve maddi zorluklar anlamlı yüksek bulunmuştur. Yaşa bağlı olarak da vücut algısı, kognitif durum, seksüel kaygı ve yorgunluk gibi semptomlar anlamlı değişiklik göstermiştir. Eşlik eden komorbid hastalık durumunda vücut algısı ve yorgunluk daha kötü olarak saptanırken; eşlik eden hastalık yoksa kognitif fonksiyon, rol fonksiyon ve fiziksel durum daha iyi olarak saptanmıştır. Evre, eş zamanlı KT, neoadjuvan KT kullanımı gibi faktörlerin yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkisi gözlenmezken eğitim durumu, RT alanının genişliği, RT tekniği ve BRT tekniğinin yaşam kalitesini etkileyen faktörler olduğu görülmüştür. Sonuç olarak pelvise sınırlı lokal ileri evre serviks kanseri tanısı ile kliniğimizde definitif radyoterapi ve eşzamanlı kemoterapi uygulanan hastaların retrospektif analizinde prognozu belirleyen en önemli faktör tedaviye 3. ay yanıtı olarak belirlenmiştir. Geç komplikasyon oranları literatür ile benzerdir. Yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler radyoterapi tekniği ve eşlik eden komorbid hastalıklar olarak bulunmuştur. Hastalarımızda sağkalımı düşüren en önemli neden uzak metastazlardır. Kemoradyoterapi sonrası adjuvan KT yaklaşımı ile bu hastalarda uzak metastaz riski azaltılabilir. Ancak bunun için faz III çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Serviks Kanseri, Primer Kemoradyoterapi, Yaşam Kalitesi

## ABSTRACT

**DURU BİRĞİ, S. Radiotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, MD Thesis, Ankara, 2014.** The aim of this study is to evaluate long-term results of definitive radiotherapy and concomitant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer treated between 2000-2013 at Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology. The files of 474 patients were evaluated retrospectively for this purpose. The median age was 56 (24-88) and the median follow was 86 months (57.5-114.5 months). Eighty eight percent of the cases were with either Stage IIB or more advanced disease and the histology was SCC in 90% of cases. The survival and the prognostic factor analyses were made based on the 327 patients with pelvis confined disease whose last status data were accurately known. The 2, 5 and 10 years of Overall Survival (OS) rates were found to be as %68, %52 and %42 respectively. The corresponding Disease Free Survival (DFS), local recurrence free survival (LRFS), locoregional recurrence free survival (LRRFS) and distant metastases free survival (DMFS) rates were 73%, 66% and 64%; 94%, 92% and 91%; 92%, 89% and 86% and 81%, 76% and 75% respectively. The univariate analysis revealed clinical stage, concomitant chemotherapy use, Hb level at diagnosis (<10g/dl vs >10g/dl), BRT technique (3D vs 2D), ERT technique (3D vs 2D), lymphadenopathy in imaging and response to treatment (complete clinical response vs other) at the 3rd month as significant prognostic factors for OS. Similarly lymphadenopathy, stage of the disease, hydronephrosis and the treatment response were found to be significant for DFS. Squamous cell histology and complete clinical response were the only prognostic factors for LRFS and the response to treatment for LRRFS. The unique factor significant for all survivals in the multivariate analysis was response to treatment. Age of the patient (<56y vs >56y), stage of the disease and lymphadenopathy were the other significant factors for OS and DFS.

Late grade 2-4 GUS toxicity was observed in 6.4 % patients and grade 2-5 GIS toxicity in 8.3% of the patients. The only factor related to the late toxicity was

maximum dose of rectum. There was no factor related to late GUS toxicity. A quality of life survey was applied to 85 patients and found that lymphedema related complaints were more intense in the first 5 years which was tended to decrease after 5 years. Sexual activity and menopausal symptoms were found to be the most important issues in the quality of life. In addition role function and financial difficulties were observed significantly higher in married patients. Based on age, body perception, and cognitive function, symptoms such as sexual anxiety and fatigue showed significant changes. Body perception and fatigue were detected to be worse in case of comorbid diseases, nonetheless, in the absence of accompanying diseases, cognitive function, role function, and physical condition were observed to be better. Factors like age, concurrent chemotherapy, and neoadjuvant chemotherapy showed no significant impact on the quality of life. Educational status, the width of the RT field, RT technique and technique of BRT were found to affect the quality of life.

In conclusion, the most important prognostic factor for all time points in patients with locally advanced cervical cancer was found to be the response to treatment in this retrospective analysis. The late toxicity rates were comparable to the literature. Comorbidity and the technique of the radiotherapy were the important factors affecting the QOL. Distant metastases were found to be the major cause of disease failure. Adjuvant chemotherapy after definitive chemoradiotherapy may decrease the distant metastases rate. Phase III trials should be performed for to seek the efficacy of adjuvant chemotherapy in this regard.

**Keywords:** Cervix cancer, Primary Chemotherapy, Quality of Life

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No:</b>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar .....	x
KISALTMALAR .....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	3
2.2. Anatomi ve Histoloji.....	4
2.3. Patoloji .....	5
2.4. Prognostik Faktörler .....	7
2.5. Klinik ve Tanı .....	8
2.6. Evreleme .....	10
2.7. Tedavi .....	12
2.7.1. Cerrahi .....	12
2.7.2. Adjuvan tedavi.....	14
2.7.3. Erken Evre .....	15
2.7.4. Lokal İleri Evre.....	16
2.7.5. Rekürrens/Metastatik Hastalık .....	19
2.7.6. Radyoterapi Tekniği .....	20
2.8. Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler .....	24
2.9. İzlem .....	26
2.10. Yaşam Kalitesi .....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hastaların Değerlendirilmesi ve Evreleme .....	28
3.2. Eksternal Radyoterapi.....	28
3.3. Brakiterapi .....	31
3.4. Tedavi Sonrası İzlem .....	31
3.5. Yaşam Kalitesi Anketleri.....	32



3.6. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Hasta ve Tedavi Özellikleri .....	35
4.2. Sağkalım Analizleri .....	38
4.2.1. Genel Sağkalım: Prognostik Faktörler .....	42
4.2.1.1. Genel Sağkalım Tek Değişkenli Analiz .....	42
4.2.1.2. Genel Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	47
4.2.2. Hastaliksız Sağkalım: Prognostik Faktörler .....	48
4.2.2.1. Hastaliksız Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları.....	48
4.2.2.2. Hastaliksız Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	50
4.2.3. Lokal Rekürrenssüz Sağkalım.....	51
4.2.3.1. Lokal Rekürrenssüz Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları .....	51
4.2.3.2. Lokal Rekürrenssüz Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları .....	52
4.2.4. Lokal Bölgesel Rekürrenssüz Sağkalım.....	53
4.2.4.1. Lokal Bölgesel Rekürrenssüz Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları.....	53
4.2.4.2. Lokal Bölgesel Rekürrenssüz Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	54
4.2.5. Uzak Metastazsız Sağkalım.....	55
4.2.5.1. Uzak Metastazsız Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları.....	55
4.2.5.2. Uzak Metastazsız Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	56
4.3. Toksisite Sonuçları .....	57
4.4. Yaşam Kalitesi Anketi Bulguları.....	59
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	79
7. KAYNAKLAR .....	81
8. EKLER .....	104
Ek-1. EORTC QLQ-C30 Anketi .....	104
Ek-2. EORTC QLQ – CX24 Anketi.....	106

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa No:</b>
<b>Şekil 1.1.</b>	Uterin Serviks Anatomisi ..... 5
<b>Şekil 2.1.</b>	Serviks kanseri tanılı bir hastada eksternal pelvik radyoterapi ön ve lateral alanı ..... 21
<b>Şekil 2.2.</b>	İki boyutlu intrakaviter brakiterapide kullanılan anatomik noktalar..... 23
<b>Şekil 2.3.</b>	GEC-ESTRO önerilerine göre serviks kanserinde GTV, HR-CTV ve IR-CTV'nin şematik gösterimi..... 24
<b>Şekil 2.4.</b>	Üç boyutlu brakiterapi ve doz reçetelendirilmesi ..... 24
<b>Şekil 3.1.</b>	Eksternal RT'de serviks planlama BT' de aksiyel kesitlerde konturlama görüntüleri..... 29
<b>Şekil 3.2.</b>	Serviks planlama aksiyel, koronal, sagittal alanlarda %95 doz dağılımı ..... 30
<b>Şekil 3.3.</b>	Serviks planlamada ön ve yan DRR görüntüleri ve doz volum histogramı..... 30
<b>Şekil 4.1.</b>	Genel sağkalım eğrisi ..... 40
<b>Şekil 4.2.</b>	Hastaliksız sağkalım eğrisi..... 40
<b>Şekil 4.3.</b>	Lokal Rekürrensiz Sağkalım Eğrisi ..... 41
<b>Şekil 4.4.</b>	Lokal bölgesel rekürrensiz sağkalım eğrisi ..... 41
<b>Şekil 4.5.</b>	Uzak Metastazsız sağkalım eğrisi ..... 42
<b>Şekil 4.6.</b>	Klinik evreye göre genel sağkalım eğrisi..... 44
<b>Şekil 4.7.</b>	Hb durumuna göre genel sağkalım eğrisi..... 44
<b>Şekil 4.8.</b>	BRT şekline göre genel sağkalım eğrisi..... 45
<b>Şekil 4.9.</b>	ERT şekline göre genel sağkalım eğrisi..... 45
<b>Şekil 4.10.</b>	Eş zamanlı KT kullanımına göre genel sağkalım eğrisi..... 46
<b>Şekil 4.11.</b>	Tanı görüntülemeye lenf nod metastazı durumuna göre genel sağkalım eğrisi ..... 46
<b>Şekil 4.12.</b>	3. ay yanıt durumuna göre genel sağkalım eğrisi..... 47
<b>Şekil 4.13.</b>	Evreye göre hastaliksız sağkalım eğrisi ..... 49

<b>Şekil 4.14.</b>	Tanı lenf nod metastazı durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrisi.....	49
<b>Şekil 4.15.</b>	Hidronefroz varlığına göre hastaliksız sağkalım eğrisi.....	50
<b>Şekil 4.16.</b>	3. ay yanıt durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrisi .....	50
<b>Şekil 4.17.</b>	Histolojiye göre lokal rekürrenssiz sağkalım eğrisi .....	52
<b>Şekil 4.18.</b>	3. ay yanıt durumuna göre lokal rekürrenssiz sağkalım eğrisi.....	52
<b>Şekil 4.19.</b>	Tedavi sonrası 3. ay yanıt durumuna göre lokal bölgesel rekürrenssiz sağkalım eğrisi .....	54
<b>Şekil 4.20.</b>	Evreye göre uzak metastazsız sağkalım eğrisi .....	55
<b>Şekil 4.21.</b>	Tanı lenf nod metastazı durumuna göre uzak metastazsız sağkalım eğrisi .....	56
<b>Şekil 4.22.</b>	3. ay yanıt durumuna göre uzak metastazsız sağkalım eğrisi .....	56

## TABLOLAR

	<b>Sayfa No:</b>
<b>Tablo 3.1.</b> Hastaların eşlerine sorulan sorular.....	33
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta Özellikleri .....	35
<b>Tablo 4.2.</b> Radyoterapi özellikleri (ERT: Eksternal radyoterapi, VBT: Vajinal brakiterapi).....	37
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların son durumları.....	39
<b>Tablo 4.4.</b> Genel Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları .....	43
<b>Tablo 4.5.</b> Genel Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	47
<b>Tablo 4.6.</b> Hastalıksız Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları .....	48
<b>Tablo 4.7.</b> Hastalıksız Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları .....	51
<b>Tablo 4.8.</b> Lokal Rekürrenssiz Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları .....	51
<b>Tablo 4.9.</b> Lokal Rekürrenssüz Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları .....	53
<b>Tablo 4.10.</b> Lokal Bölgesel Rekürrenssüz Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları .....	53
<b>Tablo 4.11.</b> Lokal Bölgesel Rekürrenssüz Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları .....	54
<b>Tablo 4.12.</b> Uzak Metastazsız Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları .....	55
<b>Tablo 4.13.</b> Uzak Metastazsız Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	57
<b>Tablo 4.14.</b> Hastalarda izlemde görülen akut toksisite dağılımları.....	58
<b>Tablo 4.15.</b> Hastalarda izlemde görülen geç toksisite dağılımları .....	58
<b>Tablo 4.16.</b> Yaşam kalitesi anketi uygulanan hastaların demografik özellikleri .....	60
<b>Tablo 4.17.</b> Tüm hastaların EORTC QLQ-CX24 anket sonuçlarının toplamı .....	60
<b>Tablo 4.18.</b> Tüm hastaların EORTC QLQ-C30 anket sonuçlarının toplamı .....	61
<b>Tablo 4.19.</b> Hastaların yaşlarına göre değerlendirilen EORTC QLQ-C30 anket sonuçları .....	62
<b>Tablo 4.20.</b> Hastaların yaşlarına göre değerlendirilen EORTC-CX24 anket sonuçları.....	62

<b>Tablo 4.21.</b> Komorbid hastalık durumuna göre yaşam kalitesi anket sonuçları.....	63
<b>Tablo 4.22.</b> Eğitim durumuna göre yaşam kalitesi anketi sonuçları.....	64
<b>Tablo 4.23.</b> Eş zamanlı KT şekline göre yaşam kalitesi anketi sonuçları.....	65
<b>Tablo 4. 24.</b> Eksternal radyoterapi şekline göre yaşam kalitesi anket sonuçlarının karşılaştırılması .....	66
<b>Tablo 4.25.</b> Eksternal RT alanına göre yaşam kalitesi sonuçları .....	67
<b>Tablo 4.26.</b> BRT Şekline göre yaşam kalitesi anketlerinin sonuçları.....	68
<b>Tablo 4.27.</b> Yaşam kalitesi anket sonuçlarının tedavi sonrası 1-5 yıl içinde anket yapılanlarla 6-10 yıl içinde anket yapılanlar arasında karşılaştırılması.....	69
<b>Tablo 4.28.</b> Hastaların eşlerine sorulan sorular.....	70

## KISALTMALAR

<b>2B</b>	: İki Boyutlu
<b>3B</b>	: Üç Boyutlu
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee of Cancer
<b>BRT</b>	: Brakiterapi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CS</b>	: Cerrahi Sınır
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>DSİ</b>	: Derin stromal invazyon
<b>EFRT</b>	: Genişletilmiş Alan Radyoterapi
<b>ERT</b>	: Eksternal Radyoterapi
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GS</b>	: Genel sağkalım
<b>GÜS</b>	: Genitoüriner sistem
<b>HDR</b>	: High Dose Rate
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HS</b>	: Hastalıksız sağkalım
<b>ICRU</b>	: International Commission on Radiation Units
<b>KRT</b>	: Kemoradyoterapi
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LAP</b>	: Lenfadenopati
<b>LBRS</b>	: Lokal Bölgesel Rekürrenssiz Sağkalım
<b>LDR</b>	: Low Dose Rate
<b>LR</b>	: Lokal rekürrens
<b>LRS</b>	: Lokal Rekürrenssiz Sağkalım
<b>LVİ</b>	: Lenfovasküler invazyon
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PA</b>	: Paraaortik

<b>PDR</b>	: Pulse Dose Rate
<b>PRM</b>	: Parametrium
<b>PS</b>	: Progresyonsuz sağkalım
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>RTOG</b>	: Radiation Therapy Oncology Group
<b>SHK</b>	: Skuamöz hücreli karsinom
<b>UMS</b>	: Uzak metastazsız sağkalım
<b>WPRT</b>	: Whole Pelvic Radiotherapy
<b>YART</b>	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

## 1. GİRİŞ

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sıklıkta görülen malignansidir. ABD’de 2008 yılında kadınlar arasında en sık görülen tümörler arasında 100.000’de 9 ile 10. sırada yer almıştır (1). Türkiye’de ise, 2012 Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı’na göre kadınlarda görülen en sık 10 kanser sıralamasında 100.000’de 7.1 ile 9. sırada yer almaktadır (2).

Serviks kanseri görülme yaşı ortalama 48 olarak belirtilmektedir. Olguların %5.7’si 85 yaşından büyüktür. Postkoital kanama en sık ve en erken görülen semptomdur.

Serviks kanserinde prognostik faktörler; evre, nodal tutulum, tümör büyüklüğü, derin stromal invazyon (DSİ), lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, histolojik tip, parametriyum (PRM) tutulumu ve LN tutulumu olarak belirtilebilir. Amerikan Kanser Derneği verilerine göre 5 yıllık genel sağkalım oranları evreye göre IB, IIA, IIB, III ve IVA için sırasıyla yaklaşık olarak %80, %63, %58, %30 ve %16 olarak belirtilmiştir (3).

Erken evrede cerrahi veya radyoterapi (RT) ile tedavi sonuçları benzerdir. Lokal ileri evrede ise primer RT ve eş zamanlı sisplatin temelli kemoterapi (KT) standart yaklaşımdır.

Radikal histerektomi sonrası LN metastazı, PRM infiltrasyonu ve cerrahi sınır (CS) yakınlığı veya pozitifliği durumunda adjuvan RT ile eş zamanlı KT uygulanırken, LVI, DSİ gibi kötü prognostik faktörlerin varlığında sadece RT uygulanmaktadır.

Lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde primer lokal tedavi RT’dir. Tedaviye önce bölgesel lenfatikler, PRM ve primer tümör yatağını içeren eksternal RT ile başlanır, sonrasında brakiterapi (BRT) ile primer tümör yatağına ek doz uygulanır.

Adjuvan RT; erken evrede kötü prognostik faktörler varlığında lokal kontrol ve hastalısız sağkalım açısından yarar sağlamakta ve GS’a da yansımaktadır. Yüksek riskli ve lokal ileri hastalıkta ise kemoradyoterapi (KRT) ile hem progresyonsuz sağkalım (PS) hem de GS avantajı gösterilmiştir.



Pelvik bölgeye RT uygulanması ciddi yan etki ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Özellikle KT ve cerrahi gibi diğer tedavilerle birlikte uygulandığında yan etkilerin ciddiyeti ve sıklığı artar. Cerrahinin genişliği, eksternal radyoterapide (ERT) alan genişliği, günlük fraksiyon dozu ve toplam doz ile birlikte RT tekniği de önemlidir. RT'ye bağlı yan etkiler; semptomatik olarak tedavi edilebilen ve genellikle geri dönüşümlü olan akut etkiler, kronik ve geri dönüşümsüz olabilen geç etkiler olarak sınıflandırılabilir. RT'ye bağlı en önemli geç komplikasyonlar; barsak perforasyonu, obstrüksiyonu, kronik diyare, proktit, fistülizasyon, vajinal stenoz, üriner stenoz ve inkontinanstır. ERT'ye bağlı erken dönemde genellikle geçici olarak daha çok gastrointestinal ve üriner komplikasyonlar görülmektedir.

Bu tez çalışmasında; 2000-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi A.D'da serviks kanseri nedeniyle eksternal pelvik RT ile eş zamanlı KT'yi takiben yüksek doz hızlı (HDR) ile intrakaviter brakiterapi (BRT) uygulanmış hastaların uzun dönem lokal kontrol, sağkalım ve RT ile ilişkili toksisite sonuçlarının ve aldıkları tedavilerin uzun dönemde yaşam kaliteleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ve etkileyen diğer faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Amerika Birleşik Devletlerinde serviks kanseri, kadınlarda kanser nedeniyle ölümlerin %2 sini oluşturmaktadır. 2010 yılında yaklaşık 12.200 yeni invaziv serviks kanseri olgusu ve 4210 serviks kanseri nedeniyle ölüm bildirilmiştir (1). Tüm dünyada invaziv serviks kanseri en sık görülen jinekolojik malignite olup kadınlar arasında meme ve kolorektal tümörlerden sonra 3. sırada gelir. Dünyada yılda yaklaşık 371.000 yeni olgu, 190.000 serviks kanserinden ölüm bildirilmektedir (4). İnsidans oranları gelişmişlik ve tarama programlarının kullanım sıklığına göre ülkeler arasında değişmekle birlikte bu oran Asya, Afrika ve Güney Amerika ülkelerinde artmaktadır (5). Serviks kanser sıklığı İsrail’de 100.000 ‘de 3-4 iken Brezilya’da 100.000’de 80’den fazla olarak belirtilmiştir (6).

T. C. Sağlık Bakanlığı 2012 yılı istatistiklerine göre ülkemizde kanser insidansı kadınlarda 100.000’de 204’tür. Serviks kanseri ise ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen 10 kanser arasında 100.000’de 7.1 insidans ile 9. sırada yer almaktadır (2).

Serviks kanseri gelişimi için bilinen en önemli risk faktörü intraepitelyal prekürsör hastalıktır. Cinsel ilişkiye genç yaşta başlama, multipl seksüel partner, seksüel yolla bulaşan hastalık varlığı ve multiparite riski artıran faktörler arasında yer almaktadır (7-9). Sigara ve oral kontraseptif kullanımıyla ilişkisi zayıf olmakla birlikte çalışma sonuçları çelişkilidir (10-13). Sigaranın skuamöz kanser ile ilişkili olduğu ancak adenokanser ile ilişkili olmadığını gösteren yayınlar mevcuttur (14-15). Nullipar ve bakirelerde serviks kanser gelişim riski oldukça düşüktür (16-17). Erkeğin sünnet olması HPV enfeksiyon riskini azalttığından serviks kanseri riskinin daha az olduğunu bildiren yayınlar vardır (18-21). Bunun dışında genç yaşta serviks ve vajenin şeffaf hücreli karsinomu gelişimi ile prenatal dönemde DES (Dietilstilbesterol) maruziyeti arasında ilişki bildirilmiştir (22-25). Serviks kanserinde belirgin genetik geçiş bildirilmemiştir. Ancak serviks kanserinde yüksek oranda sorumlu tutulan HPV persistan enfeksiyonuna neden olan sitokin üretimi, tümör süpresyon yolakları ve sinyal ileti yolakları üzerindeki vücudun immun cevabını araştıran çalışmalar devam etmektedir (26-30).

Serviks kanserinde asıl etyolojik ajan HPV'dir ve seksüel yolla geçiş söz konusudur (31). Kanser etyolojisinde en sık görülen tipler HPV 16- 18 olmakla birlikte (%70'in üzerinde) HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 ve 58'in de serviks kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir (32). HPV ile enfeksiyon en sık 25-35 yaş arası görülür. Olguların ortalama %15'inde displazi gelişmekte ve bu durum büyük oranda 2 yıl içinde gerilemektedir. HPV ile kontamine olguların % 0.2'sinde virus ile karşılaşmadan 10-20 yıl sonra kanser gelişmektedir (33).

## 2.2. Anatomi ve Histoloji

Uterus, pelviste orta hatta mesane ile rektum arasında yerleşmiş, kalın duvarlı kas yapısında bir organdır. İnferiorda vajina, lateral ve süperiorda ise tuba uterinalar ile bağlantı halindedir. Genelde antevort pozisyonda olup superior ve posterior duvarın bir bölümü peritonla örtülüdür. Ön ve yan duvarlar ise bağ doku ile sarılmıştır. Boyutları yaş ve hormonal duruma göre farklılık göstermekle birlikte ortalama 7-8 cm uzunlukta, 5-7 cm genişlikte ve 2-3 cm kalınlıktadır. Anatomik olarak korpus, istmus ve serviks olmak üzere 3 bölümden oluşur (Şekil 2.1) (34). Fundus, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümdür. Korpus, uterusun esas parçasıdır ve istmusa kadar uzanır. İstmus yaklaşık 1 cm uzunlukta olup serviks ile korpus arasında kalan bölümdür.

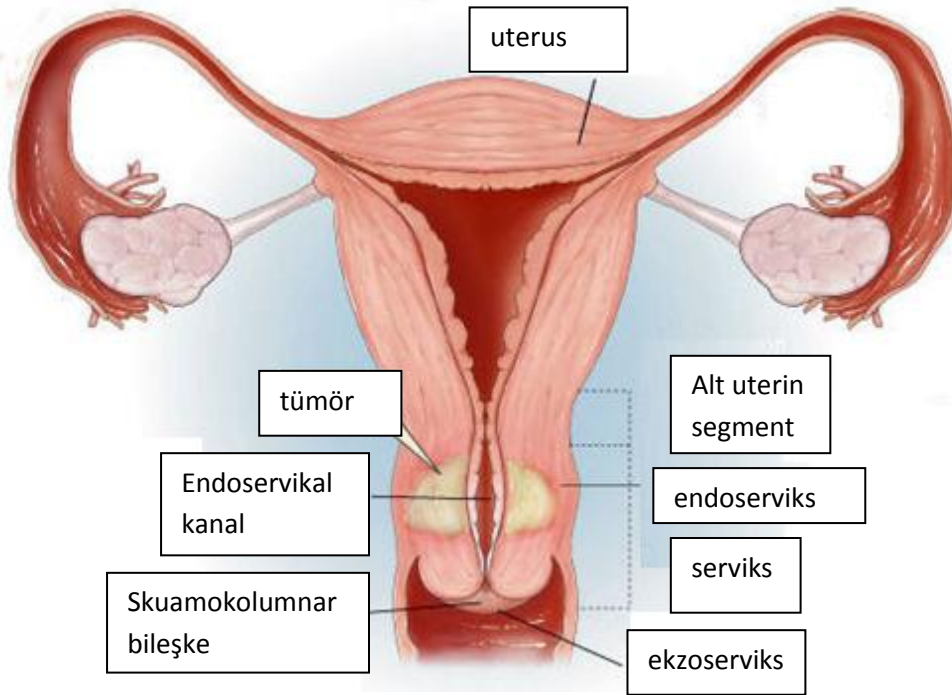
Serviks, vajina anterior duvarında sonlanan uterusun en inferior parçasıdır. Serviks endometriyal kavite ve vajen arasında uzanan yaklaşık 3x3 cm boyutlarında tübüler bir yapıdır. Kendi içinde de vajinal ve endoservikal kanalı içeren üst bölge olmak üzere ikiye ayrılır. Servikal kanalın endometriyuma açılan kısmına internal os, vajene açılan kısmına ise eksternal os adı verilir. Alt kısım vajen içerisine protrüde olur ve ektoserviks olarak adlandırılır.

Serviks çoğunlukla yoğun fibröz doku ve az miktarda da düz kas hücresi içerir. Endoservikal kanal glanduler epitelle döşeliyken, ektoserviks vajinal asidik yapıya maruziyet nedeniyle skuamöz epitelle döşelidir. Glandüler epitelin skuamöz epitele dönüştüğü geçiş kısmına tranzisyonel zon adı verilir. Bu kısım servikal intraepitelyal neoplazi ve malign transformasyonun en sık görüldüğü bölgedir (35).

Uterusu yerinde tutan ve destekleyen birçok bağ bulunmaktadır. Bunların en önemlileri, uterosakral ve kardinal ligamenttir. Uterosakral ligament alt uterus

alanından sakruma uzanan fibröz doku ve çizgisiz kastan oluşan bir bağıdır. Parametriyum ise uterus yan duvarından pelvik duvara uzanır, altta pelvis tabanında üst vajinal bölgede sonlanan bir çift peritoneal zardan oluşur.

Uterus, internal iliak arterden gelen uterin arterlerle beslenir. Uterin arter, parametrial doku içinde uterusu ortalama 2 cm mesafede üreterle çaprazlaşır. Venleri, uterin venöz pleksustan sonra internal iliak vene açılırlar. Fundusun lenfatikleri lateral aortik ve preaortik lenf nodlarına açılırken, korpustan gelen lenf damarları eksternal iliak lenf nodlarına açılırlar. Serviksten gelen lenf damarları ise eksternal ve internal iliak lenf nodları ve sakral lenf nodlarına dökülürler (34).



**Şekil 1.1.** Uterin Serviks Anatomisi

### 2.3. Patoloji

Serviks kanserinin %90'dan fazlası skuamöz hücreli karsinomdur (SCC). Geri kalan yaklaşık %7-9'unu adenokarsinom, %1-2'sini ise şeffaf hücreli mezonefrik tip oluşturmaktadır (36). SCC'nin büyük hücreli keratinize tip, non keratinize tip ve küçük hücreli karsinomlar olmak üzere 3 tipi vardır. Ayrıca diferansiyasyon derecesine göre de iyi, orta ve kötü differansiye olmak üzere 3 tipe ayrılır. Verrüköz

karsinom iyi differansiye SCC varyantı olup uzak metastazdan çok lokal rekürrens yapma eğilimindedir (37).

Adenokarsinom, endoserviks silindirik mukozasından veya mukus sekresyonu yapan endoservikal glandlardan kaynaklanır. En yaygın alttipi müsinöz tiptir. Endometrioid tip ise endoservikal adenokarsinomların en çok görülen tipidir (38).

Adenoma malignum çok nadir görülen, tanısı zor konulan ve tedaviye çoğunlukla refrakter olan servikal kanser tipidir ve Peutz Jeghers Sendromu ile ilişkilidir (39-40).

Adenoskuamöz karsinom ise tüm serviks kanserlerinin %2-5'ini oluşturur; hem skuamöz hem glandüler diferansiyasyon gösterir. Skuamöz yapı sıklıkla nonkeratinizedir, eğer skuamöz komponent benign metaplazi ise adenoakantoma adını alır. Adenoid kistik karsinom adenokarsinomun çok nadir bir varyantıdır (<%1), lokal agresif seyirlidir ve uzak metastaza eğilimlidir (41).

Şeffaf hücreli karsinom (mezonefrik), DES maruziyeti ile ilişkili olmayan primer servikal adenokarsinomların %2'sini oluşturur. Olguların üçte biri 30 yaşın altındadır. Genelde serviksin derinlerinde yerleşim gösterip servikal stromayı difüz infiltre etme eğilimindedir (42).

Serviksin adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom dışı diğer histolojilerine bakıldığında; küçük hücreli karsinomun 1/3'ünde nöroendokrin özellikler gözlenir. Lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) oldukça yaygındır. LVİ varlığında, radikal cerrahi sonrasında %40'ında lenf nod metastazı saptanmıştır (43). Çoğunlukla HPV 18 ile ilişkilidir (44).

Serviksin primer sarkomları ise leiomyosarkom, rabdomyosarkom, stromal sarkom ve karsinosarkom olup oldukça nadirdir (45).

Servikse metastaz yapabilen tümörler arasında meme, over ve böbrek tümörleri bildirilmiş olup görülme oranları çok azdır (%4) (46-48).

Serviks kanseri direk invazyon ile ya da lenfatik veya hematojen yolla yayılabilir. Direk invazyon sıklıkla uterin korpusa, vajina, parametrium, peritoneal kavite, mesane veya rektuma olur. Direk yolla over invazyonu oldukça nadirdir (49).

Serviks kanserinde eskiden obturator lenf nodu ilk tutulan lenf nodu olarak tanımlanırken sentinel lenf nodu çalışmalarında pelvik hatta paraaortik lenf nodunun

bile ilk nodal metastaz yeri olabileceği gösterilmiştir (50-52). FIGO evrelemesine göre pelvik lenf nod tutulum insidansı evre IB, IIB, ve IIIB servikal kanser için sırasıyla yaklaşık %15, %30 ve %50'dir (3,53-55).Tanı anında paraaortik lenf nodu metastazı insidansı da evre ile birlikte artmakta olup Evre IB, IIB, ve IIIB için sırasıyla yaklaşık %5, %20 ve %30 olarak belirtilmektedir (3). Her evre için tümör boyutu ve invazyon derinliği arttıkça lenf nod metastaz riski artmaktadır (56-57).

Hematojen metastaz tanı anında oldukça nadirdir. Pelvik rekürren hastalık tedavi sonrası rekürrensların 2/3'ünü oluşturur. 10 yıllık rekürrens paterni incelendiğinde uzak rekürrens riski FIGO evre IB, IIA, IIB ve III hastalık için sırasıyla yaklaşık olarak %16, %31, %26 ve %39 olarak bildirilmektedir (58). En yaygın uzak metastaz bölgesi akciğer, takiben kemik, peritoneal kavite ve supraklavikular nod olarak saptanmıştır (59-60).

#### **2.4. Prognostik Faktörler**

Hematojen risk metastaz gelişim açısından retroperitoneal lenf nod tutulumu en önemli risk faktörü olarak belirtilmiştir (61-62). Cerrahi sonrası patolojik değerlendirme yapılan 645 hastanın katıldığı prospektif bir çalışmada klinik evre IB hastalarda radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi sonrasında HS için bağımsız risk faktörlerine bakılmış; pelvik LN metastazı olması, klinik tümör boyutu, LVİ, tümör hacmi ve servikal stromal invazyon derinliğinin HS için önemli olduğu saptanmıştır (61). Hastalığın evresi ve lenf nodu tutulumu bilinen en önemli prognostik faktörlerdir (63). Evre IB ve IIA hastalık için 5 yıllık sağkalım pelvik lenf nod negatifken %88-96 arasındayken pelvik lenf nod pozitifken %50-74 olarak bulunmuştur (64-66). Paraaortik (PA) LN tutulu ise sonuçlar daha kötüdür (64,67-69). Metastatik lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (70).

Daha ileri evredeki lezyonlar için GOG'nin yaptığı çalışmada definitif RT uygulanmış 642 hasta değerlendirilmiş, çok değişkenli analiz sonrası pozitif paraaortik lenf nod varlığı rekürrens ve sağkalım açısından en önemli prediktör olarak belirtilmiştir (61-62). PA lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ise en önemli prognostik faktör pelvik nodal tutulum ve tümör boyutudur. Diğer klinik prognostik değişkenler ise klinik evre, yaş, performans durumu olarak belirtilmiştir

(61). Eksternal radyoterapi (ERT) ve BRT ile tedavi edilen evre IIB-IVA serviks kanserinde Hgb<11g/dl olan ve Hgb>11 g/dl olan grup karşılaştırıldığında düşük Hgb seviyesinin 3 yıllık sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (%27 vs %62, p=0.006) (71). Aneminin 3 yıllık rekürrens oranında da etkili olduğunu gösteren bir diğer çalışmada rekürrens oranı Hgb<11 g/dl için %67, Hgb 11-13 g/dl için %15, ve Hgb>13g/dl için %6 olarak bulunmuştur, 3 yıllık sağkalım oranları zayıf oksijenlenen tümörde %38, yüksek oksijenlenen tümörde ise %68 olarak saptanmıştır (p=0.02) (72).

## 2.5. Klinik ve Tanı

Serviks kanserini henüz preinvaziv fazda iken rutin servikal sitolojik incelemeyle tanımak mümkündür. Erken evre serviks kanseri genellikle asemptomatik olup rutin jinekolojik muayenede saptanır. En erken belirtiler genellikle postkoital kanama, menoraji veya metrorajilerdir. Kronik kanama kişide yorgunluk ve anemi gelişmesine neden olabilir. Pelvik ağrı genellikle bölgesel hastalık varlığında veya eşlik eden pelvik inflamatuvar hastalık durumunda görülür. Yan ağrısı pyelonefritle komplike olmuş hidronefrozun belirtisi olabilir. Siyatik ağrı, bacak ödemi ve hidronefroz triadı pelvik duvar invazyonu gösteren extensif tümör varlığında ortaya çıkar. Çok ileri evrede direk mesane invazyonu ile vezikovajinal fistül gelişmesi halinde hematüri veya idrar inkontinansı görülebilir. Tanı anında direk rektal mukoza invazyonu çok nadir olup çok büyük boyuttaki tümörün rektuma dıştan basısı sonucu konstipasyon gelişebilir.

Tanı için ayrıntılı öykü alınmalı; inguinal, supraklavikular lenf nodlarının, abdomen, karaciğer, pelvik muayenenin dikkatlice değerlendirildiği tam bir sistemik muayene yapılmalıdır (73). Pelvik muayene genel anestezi altında yapılmalı; dış genitalerin, vajen, uterin serviksin inspeksiyonunu ve rektal muayene, bimanuel palpasyon ve pelvik yan duvarların değerlendirilmesini içermelidir. Pelvik MRG özellikle anestezi altında muayene ile saptanamayan ve serviksin ötesindeki tümör uzanımını göstermek açısından önemlidir. Evre IIB ve üzeri hastalıkta mesane ve rektum tutulumunun değerlendirilmesi açısından, semptomatik hastalarda veya MRG'da mesane, rektum invazyon şüphesi durumlarında rektoskopi ve sistoskopik biyopsi mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca her hastada tam kan, karaciğer ve böbrek

fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Akciğer metastazı açısından PA AC grafisi ve hidronefroz varlığı açısından intravenöz pyelografi (İVP) FIGO evrelemesinde yapılması önerilen diğer tetkiklerdir. Kemik survey kemik metastazı varlığını değerlendirmek için uygulanır. Tanı genellikle servikal Pap smear yapıldıktan sonra şüpheli durumda veya serviks kanserinden şüphelenilen durumda dört kadran punch biyopsi ile konmaktadır. Jinekolojik muayenede görülebilen gros lezyon varsa biyopsi tercihen nonnekrotik şüpheli alandan alınmalıdır. Eğer görülebilen lezyon yoksa ancak semptomatik ve anormal servikal sitoloji varlığında kolposkopi ve direk biyopsi uygulanabilir. Servikal konizasyon malignite şüphesi olan ancak direk biyopsilerle (Yüksek Dereceli İntraepitelyal Lezyon, yetersiz kolposkopi ve orta-şiddetli displazi bulguları gösteren endoservikal küretaj durumları) tanı konulamayan durumlarda uygulanmaktadır. Konizasyon ayrıca mikroinvaziv kanser varlığında konservatif veya radikal cerrahi gerekliliğinin anlaşılması için de yararlıdır.

Lenf nodu tutulumu her ne kadar evrelendirmede yer almasa da uygulanacak tedavinin ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. Lenf nod tutulumunun değerlendirilmesi için BT, MRG, lenfanjiografi ve PET kullanımını araştıran çalışmalarda lenfanjiografi ile paraaortik lenf nod tutulumu varlığının iyi değerlendirilebildiği ancak birçok ülkede kullanılmadığı bildirilmiştir (74). Pelvik MRG'nin serviksteki tümörün uzanımını değerlendirmede BT'den daha iyi olduğu ve hangi hastanın primerinin cerrahiye uygun olduğu konusunda değerli bilgiler sağladığı bildirilmiştir (75-76). MRG ayrıca tümörün intrauterin uzanımının değerlendirilmesinde de kullanışlıdır. Ancak tutulu lenf nodlarının değerlendirilmesinde MRG'nin BT'ye bir üstünlüğü gösterilememiştir (76-77). PET/BT ve BT karşılaştırıldığında PET/BT ile daha fazla oranda pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmış ve PET/BT ile pozitif paraaortik lenf nodu saptanması progresyonsuz sağkalım açısından en önemli prognostik faktör olarak belirtilmiştir (78). Yeni tanı veya rekürren hastalıkta PET/BT, MRG ve/veya BT karşılaştırıldığında metastatik hastalığı saptamada PET/BT'nin MRG ve BT'ye göre daha üstün olduğu görülmüştür (79). PET/BT'nin tedavi öncesi değerlendirmede kullanıldığı 560 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada PET/BT ile LN metastazı %47 hastada saptanmış ve PET pozitif lenf nodu olmasıyla ve lenf nod seviyesi arasında prognoz açısından korelasyon olduğu görülmüştür (80). 2005'te



Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) PET/BT'nin özellikle yeni tanı lokal ileri evre serviks kanserinde anatomik görüntülemeye yardımcı olarak kullanılmasını onaylamıştır (80). Ayrıca PET/BT'nin radyoterapi tamamlanmasından 3 ay sonra yanıt değerlendirmede kullanılması hem tedavi etkinliğinin erken değerlendirilmesinde hem de gerekli agresif kurtarma tedavilerinin gerekliliğinin kararı açısından önemlidir (81).

Cerrahi evreleme için yapılan pelvik paraaortik lenfadenektomi geçmişte transperitoneal yapılmakta iken, bu yaklaşım sonrası LN metastazı olan olgularda adjuvan RT ile komplikasyon oranlarının yüksek olması nedeni ile yerini ekstraperitoneal lenf nodu diseksiyonuna (EPLND) bırakmıştır (82-86).

Lokal ileri evre serviks kanserinde evreleme cerrahisini daha çok radyolojik olarak saptanan büyük lenfadenopatiler (LAP) varlığında yapılmakta ve sağkalım katkısı sağlamaktadır (87-88). Rutin lenfadenektominin yerini araştıran faz III çalışmada lenf nod diseksiyonunun onkolojik anlamda katkısı gösterilememiştir (89).

## 2.6. Evreleme

Serviks kanseri evrelemesi klinik bir evrelemedir. International Federation of Gynecology and Obstetrics'e (FIGO) göre evrelemede genel anestezi altında muayene, kolposkopi, endoservikal küretaj, histeroskopi, sistoskopi, rektoskopi, intravenöz ürografi, akciğer ve gerekirse kemik grafileri önerilmektedir. Şüpheli mesane veya rektum tutulumu biyopsi ile konfirme edilmelidir.

FIGO evreleme sistemi lenfanjiyografi, BT, MRG ve PET/BT gibi görüntüleme yöntemlerini ve laparoskopi veya açık lenfadenektomi gibi operasyonları kapsamamaktadır. Ancak bu diagnostik yöntemlerin sonuçları prognostik açıdan değerlidir ve sıklıkla tedavi kararı açısından yönlendiricidir. Her ne kadar FIGO klinik evreleme olsa da LVİ veya LN tutulumu gibi klinikopatolojik risk faktörlerini de göz önünde bulundurmakta ve kaydedilmesini önermektedir (90).

FIGO Evrelemesi 2009'da güncellenmiştir (90-91). 1994 evrelemesinden farklı olarak yeni sınıflamada evre 0 (preinvaziv) hastalık evrelemeden çıkarılmış, evre IIA tümör boyutuna göre IIA1 (tümör  $\leq 4$  cm) ve IIA2 (tümör  $>4$ cm) olarak 2'ye ayrılmıştır (92). Hidronefroz veya tümör uzanımı nedeniyle nonfonksiyone böbrek durumu, pelvik bulgular göz ardı edilerek evre IIIB kabul edilir. Endometriyal

uzanım olması, DSİ, LVI ve evre IIB'de lateral PRM tutulumu gibi diğer prognostik faktörler evrelemeye dahil edilmemiştir. Evre IIIB hastalıkta hidronefroz veya lateral pelvik yan duvar tutulumu vardır ve fiksasyon olup olmaması fark etmemektedir.

Benzer TNM sınıflaması American Joint of Committee on Cancer (AJCC) tarafından yayınlanmıştır ancak evreleme sistemi nodal evreleme gerektirdiğinden bir çok açıdan fizibilitesinin düşük olması ve çoğu ülkede radyolojik nodal değerlendirmenin sağlanamaması nedeniyle kullanımı yaygın değildir (93).

### **FIGO SERVİKS KANSERİ EVRELEMESİ 2009**

**Evre I:** Tümör servikse sınırlı

**Evre IA:** Sadece biyopsi ile tanı konulmuş preklinik invaziv tümör

- **Evre IA1:** Minimal mikroskopik tümör; stromal invazyon derinliği  $< 3$  mm, genişliği  $\leq 7$  mm
- **Evre IA2:** Stromal invazyon derinliği  $> 3$  mm ile  $\leq 5$ mm, genişliği  $\leq 7$  mm

**Evre IB:** Servikse sınırlı klinik görülebilen tümör veya evre IA'dan daha büyük preklinik lezyon

- **Evre IB1:** Klinik lezyon  $< 4$  cm
- **Evre IB2:** Klinik lezyon  $\geq 4$  cm

**Evre II:** Serviks sınırlarını aşmış ancak pelvik duvara kadar ulaşmamış tümör veya vajen üst 2/3 invazyonu

**Evre IIA:** Vajen alt 2/3 üne ulaşmış ancak belirgin parametrium tutulumu yok

- **Evre IIA1:** Tümör  $< 4$  cm
- **Evre IIA2:** Tümör  $\geq 4$  cm

**Evre IIB:** Parametrium tutulumu mevcut

**Evre III:** Pelvik duvara ulaşmış ve/veya vajen alt 2/3 ünü invaze etmiş ve/veya nonfonksiyone böbrek/hidronefroza neden olmuş tümör

**Evre IIIA:** Vajen alt 1/3ünü tutmuş ancak pelvik duvara ulaşmamış tümör

**Evre IIIB:** Pelvik duvara ulaşmış ve/veya nonfonksiyone böbrek/hidronefroza neden olmuş tümör

**Evre IV:** Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu veya gerçek pelvis ötesinde uzanım

**Evre IVA:** Komşu organ tutulumu

**Evre IVB:** Uzak metastaz

## 2.7. Tedavi

### 2.7.1. Cerrahi

Serviks kanserinde erken evrede adjuvan RT için klinik risk faktörleri yoksa standart yaklaşım cerrahidir. Günümüzde kullanılan standart yöntem Wertheim operasyonudur. Bunun dışında serviks kanseri nedeniyle uygulanan cerrahi yöntemlere bakılacak olunursa;

1- Konizasyon: Evre 1A1 mikroinvaziv hastalıkta herhangi bir risk faktörü olmayan durumda uygulanabilmektedir. Genellikle tanı esnasında evreleme için kullanılır.

2- Trakelektomi: 1960’larda tanımlanmış olan trakelektomi serviksin tamamıyla çıkarılması işlemi olup fertilitte koruyucu cerrahi yöntemidir (94-95). Eğer parametriumlarla birlikte çıkarılırsa radikal trakelektomi olarak adlandırılır. Fertilitte koruyucu cerrahi isteyen, < 40 yaş, Evre 1A1, 1A2 veya 1B1 ve MRG veya PET BT ile lenf nodu tutulumu olmayan, < 2 cm SCC veya adenokarsinom histolojili, biyopside LVİ olmayan ve üst endoservikal tutulumu olmayan hastalar için kullanılabilir (96-97). Böyle bir cerrahi sonrası rekürrens için riskli bölgeler santral pelvis (ortalama %5), servikouterin bileşke veya komşu parametrial dokular olarak bildirilmektedir (96-97).

3- Histerektomi: Serviks kanseri için histerektomi Piver-Rutledge-Smith Sınıflamasına göre 5 sınıfa ayrılmaktadır (97).

Klas I- Ekstrafasyal Histerektomi: Basit histerektomi olarak tanımlanır. Uterusla birlikte serviks ve alt uterin segmentin çıkarıldığı parametriumun bırakıldığı cerrahidir.

Klas II- Modifiye Radikal Genişletilmiş Histerektomi: Serviks kanseri için radikal histerektomi ilk 1912’de Wertheim tarafından tanımlanmıştır (98). Bu cerrahi yöntem ile serviks, parametrium ve üst vajina (1-2 cm) çıkarılır. Üreterler

paraservikal tünelde mesaneye girdikleri yerde kesilir. Bu yaklaşım daha çok evre 1A2 serviks kanseri için uygulanır.

Klas III- Radikal Abdominal Histerektomi: Uterus, 1/3 üst vajina, pelvik duvara kadar olan paraservikal ve paravajinal dokuların eksizyonu; üreter, mesane ve rektumun mobilizasyonunu içerir. Bu yaklaşım 1944'te Meigs tarafından tanımlanmıştır (102). Yaklaşık 2-3 cm vajen kafi ve uterosakral ligamentler disseke edilir (97). Bu operasyona Meigs veya Wertheim operasyonu adı da verilir.

Klas IV- Genişletilmiş Radikal Histerektomi: Vajenin üst 3/4'ünün çıkarıldığı, vezikouterin ligamentten üreterin komplet eksize edildiği bir operasyon tipidir. Çok yüksek mortalite ve toksisite nedeniyle tolere edilemediğinden çok nadir kullanılır (97).

Klas V- Parsiyel Ekzenterasyon: Terminal üreterin, rektum veya mesanenin bir segmenti uterus ve parametriumla birlikte çıkarılır.

Klas II-V histerektomilerde ana iliak arterden aşağıya doğru bilateral presakral, internal iliak, eksternal iliak ve obturator lenfatikleri içerecek şekilde bilateral pelvik lenfadenektomi cerrahinin bir parçası olarak uygulanır. Ancak hiçbir histerektomi yöntemi tüp ve overlerin çıkarılmasını içermemektedir.

2007'de Japonya'da varılan konsensus sonucu rezeksiyonun lateral sınırının genişliğine göre sınıflandırma yeniden yapılandırılmıştır (100). Diseksiyonun tipine göre A-D olmak üzere 4 tipe ve lenf nod diseksiyon seviyesine göre de 4 seviyeye ayrılmıştır. Level 1 internal iliak, eksternal iliak; level 2 common iliak ve presakral lenfatikler; level 3 aortik inframezenterik ve level 4 aortik infrarenal lenf nodu diseksiyonunu içermektedir. Buna göre;

Tip A- Ekstrafasyal Histerektomi: Üreter medialindeki paraservikal dokunun minimum rezeksiyonu ve < 1 cm minimum vajinal rezeksiyon içerir. Paravajinal doku rezeksiyonu yapılmaz.

Tip B- Modifiye Radikal Histerektomi: Vezikouterin ve uterosakral ligamentlerin parsiyel rezeksiyonunu içerir. Üreter çevresindeki parametriyal doku transekte edilir ve en az 1cm vajina çıkarılır. Eğer paraservikal lenf nodları çıkarılırsa B1, lateral paraservikal lenf nodları çıkarılırsa B2 adı verilir.

Tip C- Klasik Radikal Histerektomi: Tüm uterosakral ve vezikouterin ligamentler çıkarılır. 1,5-2 cm vajina paravajinal doku ile birlikte eksize edilir. Nöronal prezervasyon kritiktir.

Tip D- Komplet Radikal Histerektomi: Pelvis yan duvara kadar olan hipogastrik (internal iliak) damarlar dahil tüm dokular çıkarılır. Siyatik sinir korunur (D1). Fasya ve lateral kaslar dahil çıkarılırsa Lateral Genişletilmiş Endopelvik Rezeksiyon olarak adlandırılır (D2).

Pelvik Ekzenterasyon: Komşu organ tutulumu olan serviks kanserinde eş zamanlı KRT'yi takiben BRT uygulanan olgularda rezidü hastalık devam etmesi durumunda uygulanan salvaj tedavi yaklaşımıdır (101-104). En radikal histerektomi tipi olup bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu, mesane (anterior ekzenterasyon) veya rektosigmoid kolonun çıkarılmasını (posterior ekzenterasyon) veya her ikisinin birlikte çıkarılmasını (total ekzenterasyon) içeren ve salvaj tedavi olarak uygulanan yöntemdir.

### 2.7.2. Adjuvan Tedavi

Erken evrede cerrahi sonrasında patoloji sonucuna göre GOG kriterlerine bakılarak hastalar orta veya yüksek riskli olarak değerlendirilir ve risk faktörü bulunması durumunda adjuvan RT veya KRT önerilmektedir (104). Radikal cerrahi sonrası rekürrens riski yaklaşık %30'larda olduğundan LVI, DSI veya tümör > 2 cm olan durumlar orta risk olarak kabul edilir ve bu grupta adjuvan RT önerilmektedir (104-105). 2012'de yapılan bir metaanalizde 397 hasta histerektomiye takiben RT vs izlem olarak karşılaştırılmış ve erken evre serviks kanserinde adjuvan RT ile rekürrens riskinde azalma (RR 0.58 95%CI 0.37-0.91) saptanırken, GS'a katkısı gösterilmemiştir. Bu metaanalize göre adjuvan RT ile Grad 3/4 toksisite çok değişkenli analizde 2,38 kat artmaktadır (106). GOG 92/ RTOG 8706 çalışmasında radikal histerektomi sonrasında negatif marjin ve lenf nod negatif olan ancak 2 veya daha fazla risk faktörü (LVSİ, 1/3'ten fazla stroma invazyon ve  $\geq 4$  cm tümörlerde) bulunan Evre IB 277 hasta postoperatif RT veya takip kollarına ayrılmıştır. Postop RT ile lokal ve uzak rekürrens oranları azalmıştır (sırasıyla %31'den %18'e, progresyonsuz sağkalım (PS) 65%'den %78'e) (104-105). Ancak Sony ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada 2 ve daha fazla risk faktörü bulunan hastalarda adjuvan

KRT ile RT kıyaslandığında KRT pelvik rekürrens ve uzak metastazı daha fazla azaltmış olup akut veya geç grad 3/4 GİS toksisitede fark saptanmamıştır (105).

Patolojik değerlendirme sonrası cerrahi sınır pozitif olanlar, pelvik LN pozitif olanlar ve PRM invazyonu olanlar yüksek risk olarak değerlendirilmekte ve bu grupta eğer sadece cerrahi tedavi uygulanırsa pelvik rekürrens riski yaklaşık %40, ölüm riski ise yaklaşık %50 olarak bildirilmektedir (107-109). Bu grupta GOG 109 çalışmasında adjuvan KRT ile yarar gösterilmiştir (107,108). Major risk faktörleri saptanan bu grup hastada sisplatin temelli eş zamanlı KRT ile sadece RT'ye göre progresyonsuz (%63 vs %80, p=0.003) ve genel sağkalımda (%71 vs %81, p=0.007) istatistiksel anlamlı artış gösterilmiştir (107). GOG 105 çalışmasında CDDP ve 5FU karşılaştırılmış, 5FU ile PS'nin daha kötü olduğu bulunmuştur. Yine 3 haftalık CDDP- 5FU ile haftalık CDDP kollarının karşılaştırıldığı RTOG çalışmasında kollar arasında fark bulunmamış olup günümüzde standart yaklaşım haftalık 40 mg/m<sup>2</sup> CDDP ile yapılan KRT'dir (110).

### 2.7.3. Erken Evre

Genel olarak Evre 1A-1B1 hastalık uterusu sınırlı erken evre serviks kanseri olarak adlandırılır. Erken evre hastalıkta tedavi seçenekleri definitif cerrahi (modifiye radikal histerektomi), fertilitte koruyucu cerrahi veya primer RT (+/- KT) olmakla birlikte tedavi yaklaşımı lezyonun özelliğine, hastanın fertilitte koruyuculuk isteğine, hastanın genel durumuna ve merkezlerin yaklaşımına göre değişmektedir.

Erken evrede cerrahi ile RT'yi karşılaştıran non randomize çalışmaların sonuçları gerek hasta seçimlerindeki farklılık gerek uygulanan tedavilerdeki farklılıklar nedeniyle kıyaslanabilirliği zorlaştırmaktadır. Yinede Evre I ve IIA hastalıkta cerrahi ile definitif RT karşılaştırıldığında gerek pelvik rekürrens, gerek HS ve GS açısından sonuçlar benzer bulunmuştur (111-113). ABD'de 4885 evre IB-IIA hastanın değerlendirildiği Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) kayıtlarına göre çok değişkenli analizlerde cerrahi vs RT karşılaştırıldığında cerrahi ile sağkalım oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (HR: 0.41 95%CI =0.35-0.50) (114). Ancak bu çalışmanın sağlıklı kadınların daha çok cerrahi grupta yer alması ve bazı cerrahi uygulanan hastaların adjuvan RT almasına rağmen değerlendirmede göz önüne alınmaması gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır.

Cerrahi ile RT'yi karşılaştıran fazla prospektif randomize çalışma olmamakla birlikte 3 çalışmada evre IB ve IIA hastalıkta RT veya radikal histerektomi ile sağkalım ve pelvik rekürrens oranları benzer bulunmuştur (115-116). Landoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 343 evre IB- IIA hasta radikal histerektomi+ pelvik lenf nodu diseksiyonu veya RT (47 Gy EBRT+ LDR BRT, A noktasında total 76 Gy) koluna ayrılmış; cerrahi yapılan kolda  $\geq$  pT2b, servikal stromal invazyon  $>$  3mm, pozitif marjin veya pozitif lenf nodu varlığı durumlarında hastalara adjuvan 50.4 Gy RT uygulanmıştır. Cerrahi kolunda %83'ünü  $>$ 4 cm tümör oluşturan %63 hasta adjuvan RT almıştır. Medyan 87 ay takip sonrası 5 yıllık GS %83 ve HS %74 ve pelvik rekürrens %25 ile her iki kolda da benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın en önemli sonucu iki tedavinin birlikte uygulandığı hastalarda özellikle ürolojik komplikasyonlarda belirgin artış olmasıdır (117).

Eve IB-IIA hastalıkta sadece RT ile KRT kıyaslandığında KRT'nin sağkalım avantajı gösterdiği bilinmesine rağmen primer cerrahi ile KRT kıyaslayan randomize bir çalışma yoktur (118). Radikal histerektomi sonrası LN metastazı, CS pozitifliği, PRM tutulumu varlığında sadece RT veya KRT'nin karşılaştırıldığı 3 randomize çalışmanın meta-analizinde; 2 çalışmada adjuvan KRT ile ölüm riskinde anlamlı azalma saptanmıştır (HR:0.56, 95%CI 0.36-0.87). Ardışık KT-RT uygulamaları herhangi bir katkı sağlamamıştır (119-120).

Günümüzde Evre IA2 serviks kanseri için kullanılan standart tedavi modifiye radikal histerektomidir (Klas II) (121,122). Evre 1B1 serviks kanserinde  $>$ 2cm lezyon olanlarda radikal histerektomi uygulanır. Modifiye radikal histerektomi düşük risk erken evre hastalıkta etkili bir tedavi yöntemidir. 1253 evre 1A-1B hasta nın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada pelvik rekürrens oranları 1A için %0.1, 1B1 için %5 olarak bulunmuştur (123).

Postoperatif patolojiye göre daha önce de belirtildiği üzere GOG kriterlerine dayanarak orta risk hastalık için adjuvan RT, yüksek risk hastalık için ise adjuvan KRT uygulanması önerilmektedir.

#### **2.7.4. Lokal İleri Evre**

Lokal ileri evre hastalık genel olarak Evre IB2-IIB-IVA hastalık grubunu içerir. Evre IB2-IVA hastalığın Evre IA-IB1'ye göre daha yüksek oranda rekürrens

ve daha düşük sağkalım oranları olduğu bilinmektedir. Cerrahi sonrasında rekürrens oranlarının en az %30 olduğu ve sağkalımın ise evre IB-III için %30-80 arasında değişmekte olduğu belirtilmektedir (105,124). Lokal ileri evrede standart yaklaşım kemoradyoterapidir. Cerrahi; lokal ileri evrede tek başına küratif olmaması, mutlaka adjuvan tedavi gerektirmesi ve kombine tedavilerde artan morbidite nedeniyle önerilmemektedir (125-127). Evre IIB hastalarda cerrahi ile beraber adjuvan RT veya primer KRT karşılaştırıldığında grade3/4 toksisitenin cerrahi uygulanan kolda iki katına çıktığı (%26 vs %12) görülmüştür (126).

Lokal ileri evre hastalıkta prognostik önem taşıması ve RT alanına karar vermek için lenf nodu metastazının varlığı ve yerinin belirlenmesi çok önemlidir. RTOG 70-20 çalışmasında 337 evre IIB klinik veya radyolojik olarak tanı konan paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalarda tüm pelvis 45 Gy eksternal radyoterapi (ERT) veya genişletilmiş alan radyoterapi (EFRT) 45 Gy karşılaştırıldığında EFRT ile 10 yıllık GS katkısı (%55 vs %44) gösterilmiş ancak lokal bölgesel kontrol (%65) veya uzak metastaz (%25-30) oranlarında bir farklılık saptanmamıştır. Geniş alan RT ile toksisite daha fazladır (%8 vs %4) (105).

Lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde sadece RT veya KRT'yi karşılaştıran faz III çalışmaların analiz edildiği 2010 metaanalizinde KRT ile GS'da %10, PS %13 artma gösterilmiştir (128). Aynı metaanalizde KRT ile ek olarak Grad 3/4 toksisitede de anlamlı artış saptanmıştır. Bu KRT'nin katkısının gösterildiği ilk çalışmalarla elde edilen bulguları desteklemektedir. RTOG 90-01 çalışmasında PA lenf nod metastazı saptanmayan evre IIB-IVA, IB-IIA tümör büyüklüğü  $\geq 5$ cm veya pelvik LN + olan hastalar EFRT (Pelvik+ Paraaortik RT) + BRT (toplam doz A noktasında 85 Gy) veya tüm pelvis radyoterapisi (WPRT) + BRT (toplam doz A noktasında 85 Gy) + sisplatin/5FU kollarına randomize edilmiştir. KRT ile 8 yıl genel sağkalım (OS) %67 vs %41; HS %61 vs %46; lokorejyonel rekürrens oranlarında (%18 vs %35) ve uzak metastaz oranında azalma (%20 vs %35) saptanmıştır (129).

GOG 165 çalışması ile 316 evre IIB-IVA hasta tüm pelvis 45 Gy + parametrium boost + intrakaviter BRT ile birlikte haftalık sisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>) vs aynı RT ile birlikte 6 kür uzatılmış infüzyonel 5FU kollarına ayrılmış ancak interim



analiz sonucunda RT + uzatılmış infüzyonel 5FU ile %35 oranında uzak rekürrens saptanması nedeni ile çalışma erken kapatılmıştır (130).

RT genellikle tek ajan sisplatin ile veya sisplatin/5FU ile birlikte uygulanmaktadır. GOG 120 çalışmasında evre IIB-IVA cerrahi olarak lenf nod örnekleme ile paraaortik lenf nodun negatif olduğu bilinen 520 hasta tüm pelvis RT+ BRT (81 Gy A nokta dozu) ile birlikte 3 farklı KT koluna randomize edilmiştir (haftalık sisplatin vs sisplatin/hidroksiüre/5FU vs hidroksiüre). Sisplatin içeren kollar ile sadece hidroksiüreye göre evre IIB ve III hastalıkta 10 yıllık LR de anlamlı azalma (21-22 vs 34%), PFS da artma (43-46 vs 26%) ve GS'da artma saptanmıştır (53 vs 34%). Her 3 rejim arasında grade 3/4 toksisite açısından ise bir fark gözlenmemiştir (131).

Sisplatin haftalık (40 mg/m<sup>2</sup>) tek ajan olarak uygulandığında sonuçlar sisplatin/5FU ile benzer olup tek ajan ile hem daha az toksisite hem de KT tamamlanma oranı daha yüksek saptanmıştır (129,132-133).

Lokal ileri evre hastalıkta sadece eş zamanlı sisplatin veya eş zamanlı sisplatin/gemcitabin ve adjuvan sisplatin/gemcitabin kollarının karşılaştırıldığı faz III çalışmada Dueraz- Gonzalez ve arkadaşları gemcitabin eklenmesi ile 3 yıllık PS ve GS'da istatistiksel anlamlı artış saptamışlardır. Bu çalışmada grade 3/4 toksisite (%87 vs %46) ve hospitalizasyon oranında da anlamlı artış gösterilmiştir (134).

Neoadjuvan KT takiben cerrahi vs sadece cerrahi sonuçları karşılaştırıldığına ise herhangi bir sağkalım katkısı gösterilememiştir (119). Altı randomize çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde neoadjuvan KT ile PS katkısı gösterilmiş ancak bu sağkalıma yansımamıştır (HR:0.76 95%CI =0.62-0.94 P=0.01). Lokal ileri evre serviks kanserinde neoadjuvan KT sonrası RT veya cerrahi uygulanan ve eş zamanlı KRT'nin çıkarıldığı toplam 18 çalışmanın değerlendirildiği meta-analiz sonuçları ise oldukça heterojen olup sonuçlar net değildir (120).

Sisplatinin bilinen toksisiteleri uzun süren nöropati ve potansiyel kronik böbrek yetmezliği olduğundan özellikle komorbiditesi olan hastalarda haftalık sisplatin yerine haftalık karboplatin kullanılabilir (135-138). Prospektif bir çalışmada 51 Evre IIB ve üzeri hastaya RT ile birlikte haftalık 100 mg/m<sup>2</sup> Karboplatin kullanıldığında yanıt oranları %90 vs %88, 3 yıllık sağkalım oranları

%88 vs %94 ve PS oranları %78 vs %80, grade3/4 toksisite sonuçları da haftalık sisplatin ile benzer bulunmuştur (139).

### 2.7.5. Rekürrens/Metastatik Hastalık

Retropektif verilerde serviks kanserinde rekürrens %22-56 oranında santral (vajen apeksi veya yan duvar invazyonu olmadan pelvis), %28-37 oranında pelvik yan duvar ve %15-61 oranında uzak metastaz veya multipl rekürrens olarak belirtilmiştir (140-143).

Rekürrens riski evre arttıkça artmakla beraber sadece RT ile pelvik rekürrens oranları evre IB, IIA, IIB, III ve IVA hastalık için sırasıyla %10, 17, 23, 42, 74 olarak belirtilmiştir (144). Erken evrede cerrahi sonrasında %15-61 hastada genellikle ilk 2 yıl içinde uzak veya multiple rekürrens görülebilmektedir (145-146). Rekürrense kadar geçen süre medyan 7-36 ay arasında değişmektedir (142,147-150). Erken evrede cerrahi sonrasında tümör büyüklüğü, DSİ, LVİ, PRM tutulum, histoloji (özellikle adenokanser ve küçük hücreli karsinom), pozitif CS ve LN tutulumu artmış rekürrensle ilişkili bulunmuştur (105,106). Tanı anında LN pozitif olan hastaların negatif olanlara göre daha çok uzak metastaz yaptığı gösterilmiştir (147). Evre arttıkça uzak metastaz riskinin de arttığı bilinmektedir (151). En sık uzak metastaz oranları sırasıyla akciğer (%21) kemik (%16) paraaortik lenf nodları (%11), abdominal kavite (%8) ve supraklaviküler nod (%7) ve omurgadır (%7) (59,60).

Lokal rekürrens genelde vajinal kanama, disparoni, ağrı gibi vajinal semptomlarla kendini gösterir ve muayenede vajinal kafta nodülarite veya pelvik yan duvarda kitle palpe edilebilir. Uzak metastazı olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı gibi nonspesik semptomlarla veya uzak metastazın yerine göre semptomlarla belirti verebilir.

Lokal-bölgesel rekürrens yapmış hastalığın tedavisinde; daha önceden uygulanmış olan tedavi özellikleri, rekürrens yeri ve büyüklüğü, uzak metastaz olup olmaması ve hastanın performans durumu önem taşımaktadır. Prognoz rekürrens bölgesine ve küratif tedavi uygulanabilme potansiyeline göre değişmektedir. Lokalize santral hastalık varlığında, pelvik yan duvar fiksasyonu yapmamışsa, hastalık yenileme süresi 6 aydan uzunsa ve rekürren tümör hacmi < 3 cm ise küratif amaçla cerrahi uygulanabilmekte ve daha iyi prognoz göstermektedir (152).

Daha önce RT uygulanmış ve lokal rekürrens göstermiş hastalarda radikal histerektomi ile 5 yıllık sağkalım oranları %30-40 olarak belirtilmiştir (153-154). Daha önce histerektomi +/- RT ve/veya KT alan hastalarda rekürrens veya persistan hastalık durumunda pelvik ekzenterasyon küratif amaçla uygulanabilir. İzole akciğer metastazı veya izole LN rekürrensi durumunda yine küratif amaçla cerrahi uygulanması önerilmektedir (155). Paraaortik veya supraklaviküler lenf nodu metastazı durumunda prognozun çok iyi olmadığı bilinmekte ve bu durumda KT ve/veya RT uygulanabilmektedir. Yaygın metastatik hastalık durumunda ise tek ajan platin bazlı KT veya sisplatin ile birlikte bevasizumab, paklitaksel, vinerolbin, gemitabin ile kombine tedaviler birinci basamak KT'de kullanılabilir (156,157).

#### **2.7.6. Radyoterapi Tekniği**

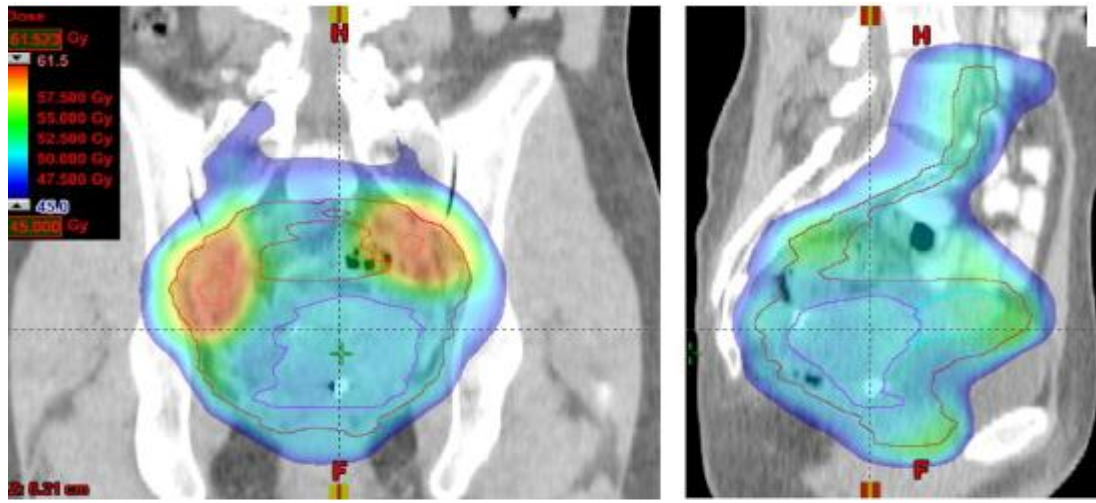
Pelvik radyoterapi; gross hastalık bölgesi, tüm uterus ve rekürrens riski olan parametrial dokular, ana iliak, eksternal iliak, internal iliak, obturator ve presakral lenf nodu bölgelerini içermelidir. Konvansiyonel 2 boyutlu pelvik kutu tekniğinde (ön-arka ve sağ-sol alanlar) üst sınır L4-L5 vertebralar arasından, alt sınır obturator foramen altından veya tümörün inferior uzanımından 3-4 cm emniyetle, lateral sınırlar ise kemik pelvis 2 cm emniyet verilerek oluşturulur. Ön sınır simfisis pubisin önünden geçer arkada sakrum tedavi alanı içine alınır. Geniş alan radyoterapisinde ise pelvik alanın yanı sıra tüm ana iliak ve PA LN bölgeleri de tedavi alanı içindedir. Üst sınır genellikle T12-L1 vertebralar arasından geçer ancak lenf nodu tutulum bölgesine göre değişebilmektedir. Günümüzde 3 boyutlu konformal RT, 2 boyutlu RT'nin yerini almıştır ve hedef hacimler belli emniyet marjı verilerek 3 boyutlu olarak tedavi edilmektedir.

Mikroskopik hastalık için önerilen tüm pelvis dozu konvansiyonel fraksiyonasyonlarla 45-50 Gy'dir. Geniş alan tedavi ediliyorsa, mikroskopik hastalık dozu 45 Gy'de tutulur. Homojen doz dağılımı için tedavide genellikle lineer akseleratörlerde üretilen yüksek enerjili fotonlar kullanılır.

Risk altındaki organlar; mesane, rektum, femur başları ve ince barsaklardır; PA alan eklendiği zaman ise böbrekler ve karaciğer de riskli organ olarak tanımlanır. Akut ve geç komplikasyonların çoğu gastrointestinal sistemle ilişkili olduğundan

barsaklar olabildiğince alan dışında tutulmalıdır. Çoğu RT merkezinde artık tedavi 3 boyutlu BT planlama yöntemi ile yapılmakta ve multilif kolimatörler yardımı ile organ koruması mümkün olmaktadır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ile ise daha düşük barsak, rektum ve kemik iliği dozları sağlanabilmektedir (158).

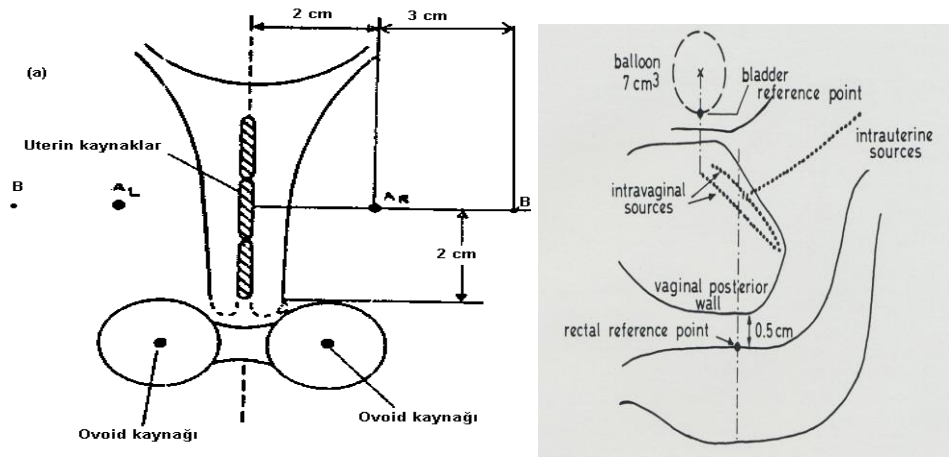
Lokal ileri evrede veya medikal inoperabl erken evrede intrakaviter brakiterapi; lokal kontrolü arttırmak amacıyla yüksek doza ulaşmak için ek doz olarak serviks, medial PRM ve vajen proksimalini hedefleyen bölgeye tandem ve ovoidler (veya ring) yardımıyla uygulanmaktadır. BRT, düşük doz hızlı (LDR- BRT) tekniği ile uygulanıyorsa ERT sonrası 1 fraksiyon şeklinde, yüksek doz hızlı BRT olarak uygulanıyorsa ERT'nin 3-4 haftadan sonra genelde haftada 1 fraksiyon olacak şekilde 3-5 fraksiyonda uygulanır. Eksternal RT'de fraksiyon başına 1.8-2 Gy ile 45-50.4 Gy; distal PRM tutulumu veya büyük LN varsa bu bölgelere toplam 60 Gy olacak şekilde doz uygulanır (şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Serviks kanseri tanılı bir hastada eksternal pelvik radyoterapi ön ve lateral alanı

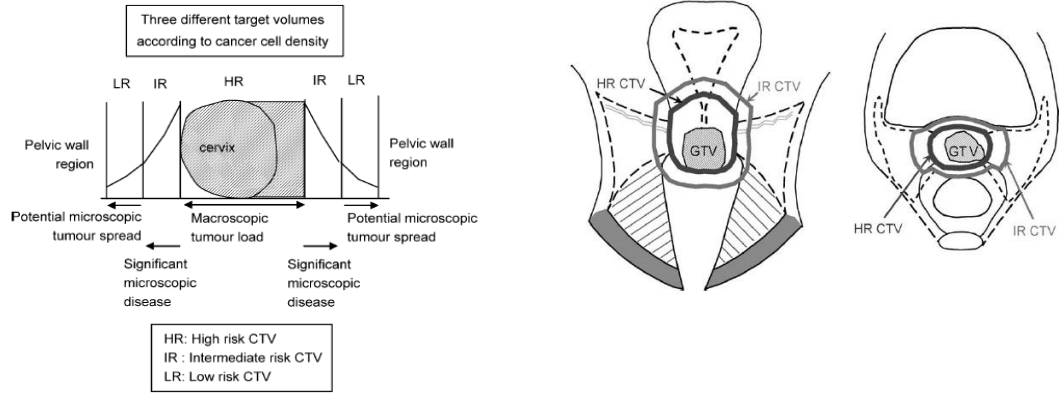
HDR BRT için farklı fraksiyonasyon şemaları mevcuttur. Amerikan Brakiterapi Cemiyetinin önerilerine göre erken evre serviks kanseri için eksternal 1.8 Gy/gün 45 Gy sonrası 6 fraksiyonda fraksiyon başına 5.3 Gy dozda (toplam 31.8 Gy) veya 5 fraksiyonda fraksiyon başına 6 Gy dozda (toplam 30 Gy) HDR ile BRT önerilmektedir. Lokal ileri evre serviks kanseri için ise önerilen şemalar eksternal 45 Gy sonrası uygulanıyorsa 5 fraksiyonda 32.5 Gy veya 6 fraksiyonda 34.8 Gy;

eksternal 50.4 Gy sonrası uygulanıyorsa 4 fraksiyonda 28 Gy, 5 fraksiyonda 30 Gy veya 6 fraksiyonda 31.8 Gy'dir (159,160). HÜTF'de ise lokal ileri evrede 4 fraksiyonda 28 Gy ile A noktasında toplam EQD2 85-90 Gy doza, medikal inoperabl erken evre serviks kanserinde ise 3 fraksiyonda 21 Gy ile EQD2 80-85 ulaşılması hedeflenmektedir. The International Commission of Radiation Units (ICRU) LDR BRT'yi 0.4-2 Gy/saat; HDR BRT'yi ise <12 Gy/saat olarak tanımlamıştır. Retrospektif veriler, randomize çalışmalar ve meta-analizler sonucunda LDR ile HDR BRT arasında gerek etkinlik gerek geç yan etkiler açısından fark olmadığı gösterilmiştir (161-167). BRT ile hastanın uterus ve vajenine yerleştirilen aplikatörler yardımıyla çevre dokulara düşük doz verilirken tümöre daha yüksek doz verilebilmektedir. BRT'de son 5 yıla dek ICRU 38 raporuna uygun A noktasına doz tanımlaması yapılırken son yıllarda görüntüleme yöntemleri eşliğinde üç boyutlu tedavi yaklaşımları popülerlik kazanmıştır. 2B BRT'de doz A noktasına tanımlanmaktadır. A noktası eksternal servikal osun (veya vajinal forniksin) 2 cm yukarısı ve tandem 2 cm lateralinin kesiştiği noktayı tanımlar ve tümör için minimum, çevre normal dokular için maksimum doz bölgesidir (Şekil 2.2). B noktası ise A noktasının 3 cm laterali olup distal parametriumu belirtmektedir, A noktasındaki dozun yaklaşık 1/3-1/4 ünü alır. Rektum ve mesane, serviks kanseri radyoterapisinde tümöre olan komşuluğu nedeniyle tedavi sırasında radyasyona maruz kalan normal dokulardan en önemlileri olup konvansiyonel BRT'de bu organların aldığı ICRU nokta dozlara bakılmaktadır (160) (Şekil 2. 2). ICRU tanımına göre mesane noktası mesane trigonuna yerleştirilen ve 7 CC kontrast ile doldurulan balonun ortasından aşağı indirilen dik çizginin balonu kestiği noktayı gösterir. ICRU rektum noktası ise ovoidlerin ortasından aşağı çekilen dik çizginin vajen arka duvarını kestiği noktanın 0.5 cm posteriorunu temsil eder (Şekil 2.2).

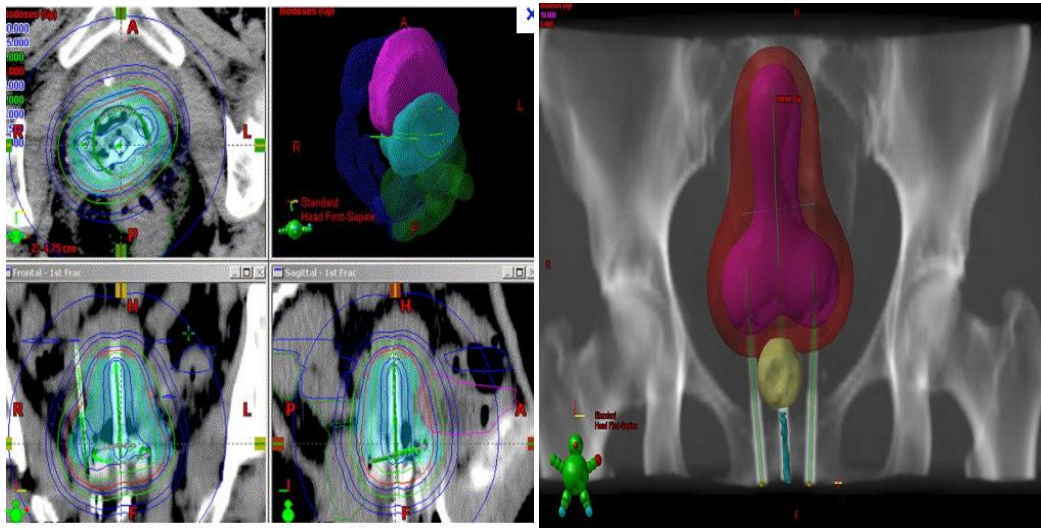


**Şekil 2.2.** İki boyutlu intrakaviter brakiterapide kullanılan anatomik noktalar

Standart BRT ile birçok olguda hedef kapsanmakla birlikte bazı durumlarda yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle The Groupe Europe'en Curietherapy-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (GEC-ESTRO) 3 boyutlu konformal brakiterapi (3B-BRT) ile ilgili önerilerde bulunmuştur (168,169). GEC-ESTRO tarafından 3B-BRT'de önerilen kavramlara göre **GTV**; klinik ve MRG'de saptanan görünen tümör hacmi (tanı anında görüntüleme yöntemleri ve jinekolojik muayenede saptanan tümör hacmi  $GTV_D$ , brakiterapi zamanındaki görünen tümör hacmi  $\rightarrow GTV_B$ ), **HR-CTV (High Risk-CTV)**; BRT sırasında rezidü makroskopik hastalık nedeniyle lokal rekürens riskinin yüksek olduğu hacim ( $GTV_B +$  tüm serviks), **IR-CTV (Intermediate Risk-CTV)**; mikroskopik hastalık nedeniyle lokal rekürens riskinin yüksek olduğu bölgeyi ( $HRCTV + GTV_D + 5-10$  mm) tanımlamaktadır (Şekil 2.3). Mesane, rektum ve sigmoid kolon (RAO) için ise  $D_{2cc}$  maksimum doz alan 2cc'lik hacimdeki minimum dozu tanımlar.  $D_{2cc}$ 'nin mesane için 7 Gy, rektum için ise 5 Gy'in altında tutulması önerilmektedir (Şekil. 2.4).



**Şekil 2.3.** GEC-ESTRO önerilerine göre serviks kanserinde GTV, HR-CTV ve IR-CTV'nin şematik gösterimi



**Şekil 2.4.** Üç boyutlu brakiterapi ve doz reçetelendirilmesi

## 2.8. Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler

Pelvik bölgeye radyoterapi uygulanması ciddi yan etki ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. RT özellikle kemoterapi ve cerrahi gibi diğer tedavilerle birlikte uygulandığında yan etkilerin ciddiyeti ve sıklığı artar. Eş zamanlı KT kullanımının artmasıyla daha iyi tümör kontrolü ve sağkalım sağlanırken hematolojik ve gastrointestinal toksisiteler de artmaktadır. Cerrahi genişliği radyoterapiye bağlı yan etkileri arttırmaktadır. Radyoterapiye bağlı yan etkiler; sık, semptomatik olarak tedavi edilebilen ve genellikle geri dönüşümlü olan akut etkiler ve kronik, geri dönüşümsüz olabilen geç etkiler olarak sınıflandırılabilir.

Cilt için akut radyasyon etkisi; eritem, hipersensitivite, ödem, hiperpigmentasyon ve yüksek dozlarda görülen deskuamasyondur. Geç etkiler ise telenjektazi, subkütan fibröz, sebace gland atrofi, kıl folikül kaybı ve ülserasyondur. Megavoltaj tedavilerde standart fraksiyon dozları ile eritem 2-3 haftada oluşur. Artan dozlarda hiperpigmentasyon ve deskuamasyon; ışınlanan hacim ve doz arttıkça da telenjektazi ve nekroz riski artar. Yaş deskuamasyon genellikle 45 Gy üzeri dozlarda görülür ve radyoterapi sonrası 2-4 haftada iyileşir. Akut reaksiyonlar ağırlı olabileceğinden, semptomatik tedavi ve dikkatli cilt koruması önemlidir.(170)

İnce barsaklarda geç yan etki oluşması için eşik doz 50 Gy'dir. Paraaortik alan ışınlamalarında 50-55 Gy sonrası barsak hasarı %15-25 arasındadır, 45-50 Gy dozlar daha iyi tolere edilir (170). Perez ve arkadaşlarının bir çalışmasında 50 Gy ve altındaki dozlarda ince barsak toksitesi %1, 70 Gy üzerinde ise %5 olarak bulunmuştur (171). Ayrıca fraksiyon dozunun >2Gy olması özellikle postoperatif hastalarda toksisite riskini arttırmaktadır (172). Kolorektal bölge ise diğer gastrointestinal organlara kıyasla daha yüksek dozları tolere edebilir. ERT ve BRT uygulanan serviks kanserli hastalarda 80 Gy altında ciddi proktit insidansı %4, 80-95 Gy arasında %7-8 ve 95 Gy üzerindeki dozlarda %13 olarak bulunmuştur (173). Pollack ve arkadaşlarının çalışmasında 70 Gy alan rektum volümü %25 ve üzerinde olduğu durumlarda geç rektal komplikasyon riski %46; %25 altında olduğunda ise bu riskin %16 olduğu izlenmiştir (174). Klinikte ise hipermotiliteye bağlı öncelikle diyare izlenir. Kısa bir süre sonra diyare yerini konstipasyona bırakır. Yüksek dozlarda ise ağrısız rektal kanama görülebileceği gibi, barsak lümen stenozuna bağlı ülserasyonlar ve segmental enteritler olabilir. Mukozal ülserasyon perforasyon, fistül veya abse formasyonuna ilerleyebilir. Ülserasyonun yerini zamanla fibrozise bırakması nedeniyle ince barsak görünümü normal olsa bile spontan perforasyon riski vardır (175). Radyasyon ile ilişkili diyare tedavinin sıklıkla 3. haftasında görülür, görülme sıklığı %20-70 arasında değişmektedir (176). Akut etki genellikle tedavi bitiminden 2-6 hafta sonra gerilemektedir (177). Akut fazda antidiyareikler, az miktardaki rektal kanamalar için steroidler kullanılır. Fazla miktardaki kanamalar için lazer koagülasyon ve kan transfüzyonu gerekebilir. Ciddi kanama, ülserasyon ve perforasyon durumlarında ise cerrahi gündeme gelir. Hiperbarik oksijen tedavisi de



özellikle geç dönemde gözlenen proktit semptomlarını gidermede kullanılan diğer bir yöntemdir (178).

Tarihsel veriler lokal ileri evre serviks kanserinde 60 Gy üzerindeki eksternal tedavi dozlarında genitoüriner toksisite insidansının çok fazla olduğunu göstermiştir. Tüm mesane için tolerans dozu eksternal radyoterapide 60-65 Gy'dir, BRT ile toplam doz BRT implantına en yakın noktada 70-90 Gy'e çıkabilir. RT sırasında oluşan üriner yan etkiler genellikle birkaç ayda geriler. Uzun dönem semptomları dizüri, sık idrara çıkma, spazm, idrar akımında azalma, tekrarlayan enfeksiyonlar ve inkontinans olabilir. Lokal yaralanmalara bağlı hematüri, fistül, obstrüksiyon, ülserasyon ve nekroz da görülebilir. Akut dönemde spazmolitikler, alfa-agonist ajanlar ve gerekirse antibiyotikler semptomları gidermek için kullanılabilir. Geç dönemde endoskopik irrigasyon; ciddi hematüri varlığında ise hiperbarik oksijen tedavisi uygulanabilecek tedavi seçenekleridir (179).

Tüm vajen için tolerans dozları tam olarak tanımlanmış değildir. Rubin'e göre vajinal tolerans dozları; 5 yıllık %5 ülserasyon insidansı için 90 Gy, fistülizasyon için 100 Gy'dir (180). Diğer bir çalışmaya göre ise proksimal vajina maksimum yüzey dozu 140 Gy, distal vajina için 98 Gy, posterior duvar içinse rektovajinal fistülizasyon için hassas olduğundan 80 Gy olarak önerilmiştir (181). Hastanın daha önce geçirdiği pelvik cerrahi, pelvik inflamatuvar hastalık, immünsüpresyon, kollajen vasküler hastalıklar, sigara ve diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbid hastalıkların bulunması, bu yan etkilerin oluşma riskini arttırır (182).

## 2.9. İzlem

Lokal ileri evre serviks kanseri nedeniyle tedavi alan hastaların sonraki izlemiyle ilgili farklı grupların farklı önerileri olmakla birlikte hastaların ilk 2 yıl içerisinde 3-4 ayda bir sonraki 3-5 yıl içinde 6 ayda bir 5 yıl sonrasında da yıllık izlemleri önerilmektedir. Her vizitte mutlaka sistemik ve jinekolojik muayene yapılmalı, ilk 2 yıl 6 ayda bir sonraki dönemde yılda bir olmak üzere Pap-smear testi uygulanmalı, her 6 ayda veya yılda bir akciğer direk grafisi görülmeli ve her vizitte mutlaka rutin kan tahlilleri bakılmalıdır (183-185). MRG, CT ve PET/BT için öneriler oldukça değişken olmakla birlikte başlangıçta LN tutulumu olduğu bilinen

hastaların 6 ayda bir mutlaka görüntüleme yöntemiyle izlenmesi önerilmektedir. Bunun dışında lokal ileri evre serviks kanseri nedeniyle KRT öncesi PET/BT çekilmiş olguların 3 ay sonrasında tedaviye yanıtının yine PET/BT ile değerlendirilmesinin prognostik önemi olduğu da belirtilmektedir (186-188).

## **2.10. Yaşam Kalitesi**

Serviks kanserinde multimodalite tedavilerle elde edilen uzun dönem sağkalımla beraber hastaların yaşam kalitesi önem kazanmıştır. RT'ye bağlı yan etkiler; erken ve geç dönemde fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan neden olduğu sonuçlar nedeniyle, hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkilemektedir. Diğer bütün kanserlerin tedavisindeki gibi sağkalım ve lokal kontrol katkısı primer öncelikler olsa da tedavi sonrası yaşam kalitesi günümüzde giderek daha fazla tanımlanan ve dikkat edilen bir konu haline gelmiştir.

Pelvik radyoterapinin serviks kanserli hastaların uzun dönem yaşam kalitelerini negatif yönde etkilediğine dair yayınlar vardır (189-191). Fransa'dan yapılmış toplum bazlı bir çalışmada EORTC QOL-C30 ve CX-24 anketleri kullanılmış ve serviks kanseri nedeniyle RT alan hastalarda seksüel disfonksiyon, idrar problemleri, abdominal semptomlar ve lenfödemin daha fazla olduğu bulunmuştur (192). Bu konuda yapılan çoğu çalışmada serviks kanserli hastalarda seksüel aktivite ve seksüel-vajinal fonksiyonel durumun radyoterapiden kötü yönde etkilendiği izlenmiştir (193-196).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2000-2013 yılları arasında primer KRT uygulanan 474 serviks kanseri tanılı olgu bu tez çalışmasında değerlendirilmiştir.

#### 3.1. Hastaların Değerlendirilmesi ve Evreleme

Anabilim Dalımızda serviks kanseri tanısı ile primer KRT programına alınan hastalara fakültemiz jinekolojik onkoloji kliniğinde önce genel anestezi altında jinekolojik muayene yapılmış, primer tümör boyutu ve PRM tutulumu olup olmadığı saptanmıştır. Genel anestezi altında muayene (GAAM) yanı sıra tüm hastalara pelvik MRG istenmiş, 2008 yılından beri ek olarak PET/BT ile klinik değerlendirme yapılmıştır. PET/BT öncesi dönemde ise lokal ileri evre serviks kanseri tanısı alan hastalarda özellikle pelvik, PA lenf nod metastazı durumunu belirlemek için ekstrapitoneal LND yapılmış veya abdomen BT/MRG istenmiştir. 2008 yılından beri LND ancak tanı görüntüleme yöntemlerinde büyük lenfadenopati (LAP) (> 2 cm) saptanması durumunda yapılmakta, ≤ 2cm LAP varlığında eksternal RT dozu 60-65 Gy olacak şekilde tedavi planlaması yapılmaktadır.

#### 3.2. Eksternal Radyoterapi

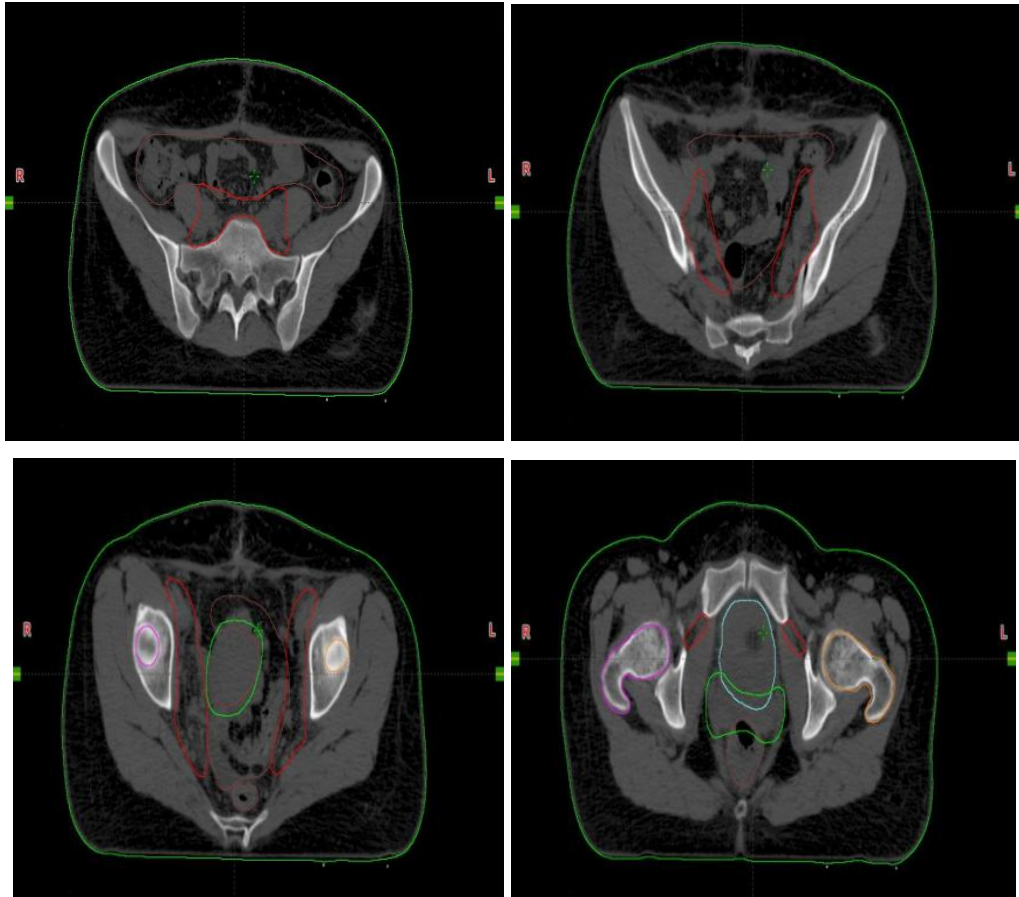
Kliniğimizde lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde eksternal RT+ BRT+ eş zamanlı CDDP uygulaması yapılmaktadır. Eksternal RT alanı PA kanıtlanmış veya şüpheli LN metastazı yoksa eksternal pelvik RT şeklindedir.

Hastalarımızda eksternal RT 1.8-2.0 Gy günlük fraksiyonlar halinde toplam 45- 50.4 Gy olacak şekilde pelvik box (kutu) tekniği ile uygulanmıştır. Üç boyutlu konformal tedavi öncesi planlama BT kesitleri üzerinde hedef hacim konturlanmış ve planlama yapılmıştır (Şekil. 3.1 - 3.2 - 3.3). Pelvik yan duvar tutulum veya LN metastazı varlığında ek 10-15 Gy uygulanmıştır. Paraaortik LN metastazı varlığında bu bölgeye 45-50.4 Gy uygulanmış, gros LAP varlığında ise LND yapılmamışsa LAP bölgesine 10-15 Gy ek doz verilmiştir.

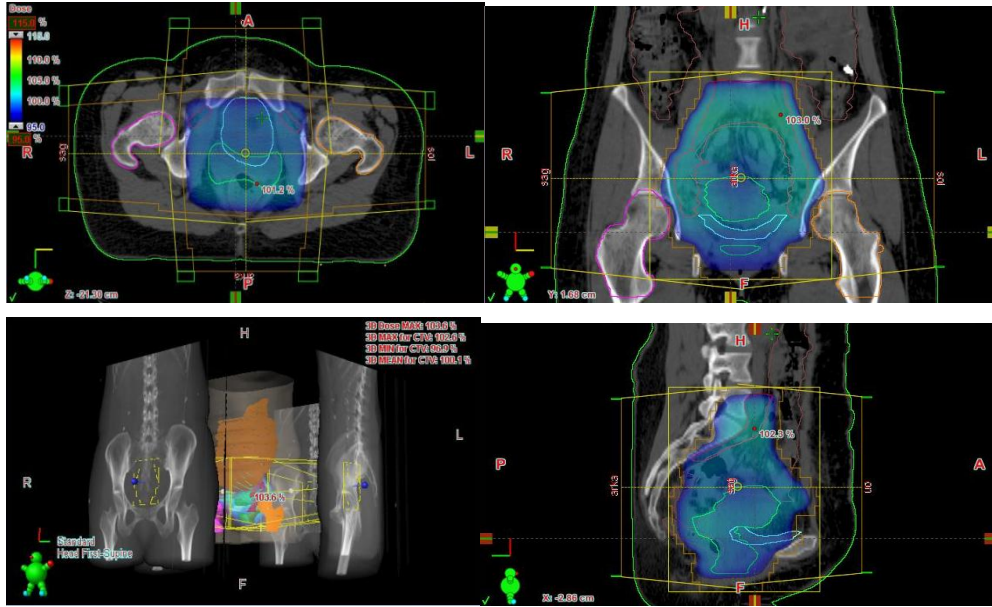
RT alanı 2 boyutlu tedavi edildiğinde sol- sağ ve ön- arka alanlardan kutu tekniği şekilde açılmıştır. Üst sınır L4-L5 seviyesinden, alt sınır obturator foramen

altından, ön alanda lateral sınır kemik pelvise 2 cm emniyetle olacak şekilde ve yan alanlarda arka sınır S2-S3 arasından ve ön sınır ise symphysis pubis önünden geçecek şekilde açılmıştır. Üç boyutlu tedavide ise RTOG konturlama atlası temel alınarak (197) tumor yatağı dahil edilerek tüm serviks ve tüm uterus, parametriumlar ve proksimal vajeni içeren primer CTV ve internal - eksternal iliak ve presakral lenfatikler olarak belirlenen lenfatik CTV ve kritik organ olarak rektum, mesane, barsak, sakral pleksus ve femur başları konturlanmıştır. (Şekil 3.1-3.3)

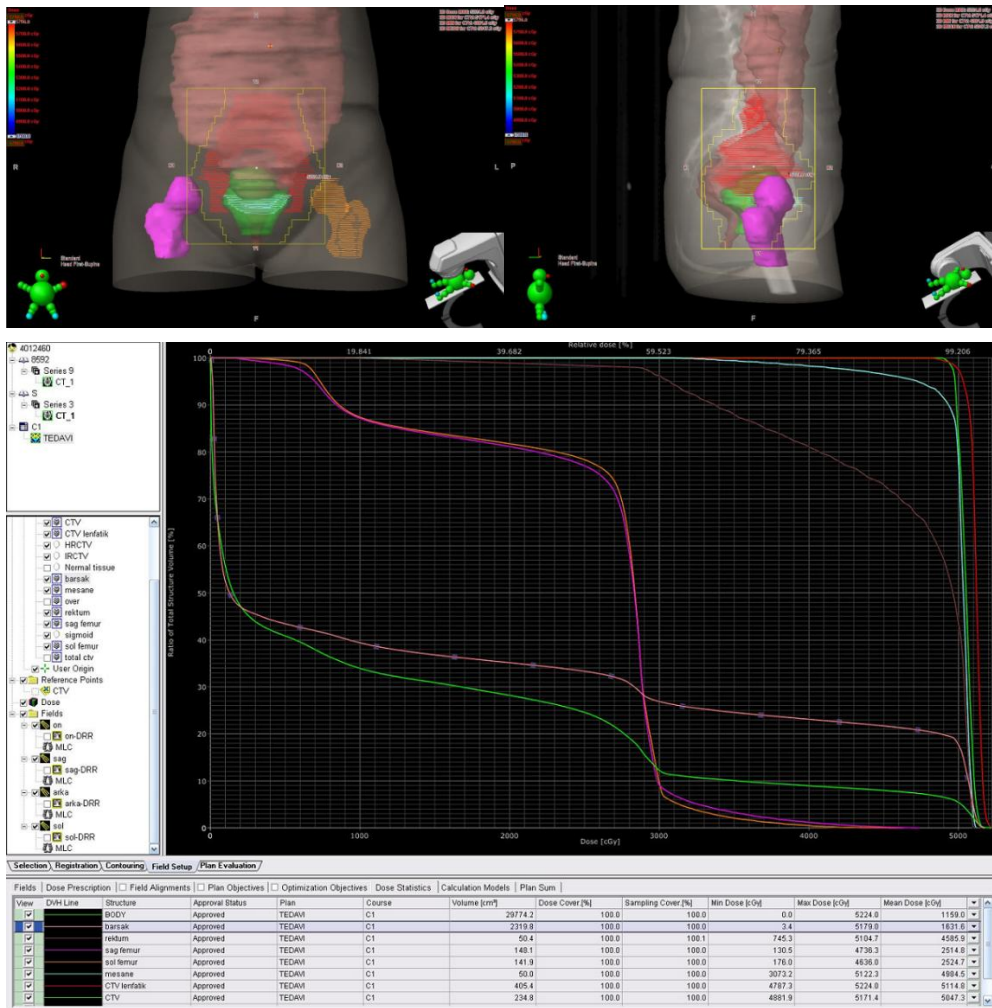
Hastalara eksternal RT sırasında haftalık eş zamanlı CDDP uygulanmıştır. Sadece eksternal pelvik RT uygulanan hastalarda doz  $40 \text{ mg/m}^2$  olarak seçilirken, ek PA alan varlığında CDDP dozu  $25 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülmüştür.



**Şekil 3.1.** Eksternal RT'de serviks planlama BT' de aksiyel kesitlerde konturlama görüntüleri



Şekil 3.2. Serviks planlama aksiyel, koronal, sagittal alanlarda %95 doz dağılımı



Şekil.3.3. Serviks planlamada ön ve yan DRR görüntüleri ve doz volüm histogramı

### 3.3 Brakiterapi

Anabilim dalımızda Mayıs 2012 tarihine kadar BRT 2 boyutlu olarak uygulanırken, o tarihten bu yana 3 boyutlu olarak yapılmaya başlanmıştır.

İki boyutlu BRT’de (2B-BRT) tüm hastalarda ERT’nin 3. haftasında tümör regresyonunu değerlendirmek için jinekolojik muayene yapılmış, yeterli regresyon gözlenen hastalarda 3. hafta sonundan itibaren haftada 1 kez olmak üzere toplam 4 fraksiyonda 28 Gy HDR BRT uygulanmıştır.

2B-BRT’de aplikatör yerleştirilmesinden sonra ortogonal filmler çekilmiş ve Manchester sistemine uygun şekilde A noktasına doz reçetelendirilmiştir. Mesane ve rektum dozları içinse ICRUr ve ICRUm nokta dozlarına bakılmıştır.

Üç boyutlu BRT (3B-BRT) uygulamalarına geçildikten sonra ise hastalar eksternal RT bittikten sonra jinekolojik muayene ve pelvik MRG ile değerlendirilmiş; BRT, ERT’nin sonuna ertelenip gün aşırı toplam 4 fraksiyonda 28 Gy olarak uygulanmıştır.

3B-BRT’de ise; 12 saatlik katı gıda rejiminden sonra tüm hastalara lavman uygulanmış aplikasyon sonrası BT çekilmiş ve GEC-ESTRO kılavuzunda önerildiği gibi BT kesitleri üzerinde HRCTV, IRCTV ve OAR olarak rektum, mesane ve sigmoid konturlanarak planlama yapılmıştır. (168,169). Planlamada HR-CTV için  $D_{90} \geq 7\text{Gy}$ , IR-CTV hacmin tamamı dozun yarısını alacak şekilde doz reçetelendirmesi yapılmıştır. Mesane için 2 CC lik hacim  $\leq 7\text{Gy}$ , rektum ve sigmoid için 2 CC hacim  $\leq 5\text{Gy}$  alacak şekilde doz optimizasyonuna gidilmiştir.

### 3.4. Tedavi Sonrası İzlem

Kliniğimizde KRT’sini tamamlayan hastalar tedavi bitiminden 1 ay sonra jinekolojik muayene ve 3 ay sonrasında da Pap-smear ve pelvik MRG ve/ veya PET/BT ile kontrol edilir. Sonraki kontrollerinde de 3 ayda bir jinekolojik muayene ve yıllık smear alınarak takibe alınmıştır. İki yıllık izlem sonrasında hastada rekürrens için şüpheli bir durum yoksa 6-12 aylık aralarla izleme alınır ve her kontrol muayenesinde smear ve şüpheli durum varlığında gerekli radyolojik tetkikler istenmiştir.

### 3.5. Yaşam Kalitesi Anketleri

Bu tez çalışması için, mevcut iletişim bilgilerinden ulaşılan ve anketi cevaplamayı kabul eden 85 hastaya uzun dönem yaşam kalitelerini ve seksüel aktivitelerini sorgulayan EORTC QLQ-C30 anketi (3.0 versiyonu) ve CX-24 serviks modülü soruları sorulmuştur (198,199).

EORTC QLQ-C30 anketi, yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla fonksiyonel skalalar, semptom skalaları ve genel sağlık durumunu değerlendiren 30 adet soru içermektedir (EK 1). Fonksiyonel skalalar; fiziksel durum, rol fonksiyon, emosyonel durum, bilişsel durum ve sosyal durumu incelerken; semptom skalaları yorgunluk, bulantı/kusma, ağrı, dispne, uykusuzluk, iştah kaybı, konstipasyon, diyare ve finansal zorlukları sorgulamaktadır. Bütün skalaların değeri 0-100 arasındadır. Fonksiyonel skalalarda yüksek değerler yüksek yaşam kalitesini gösterirken, semptom skalalarındaki yüksek değerler daha fazla problem olduğunu göstermektedir.

CX-24 serviks modülünde ise; vücut algısı (*body image*), seksüel aktivite, seksüel zevk alma durumu gibi fonksiyonel skalalar yer almaktadır (EK 2). Bunun yanı sıra, idrar/gayta inkontinansı, sık idrara çıkma, gaytada kan, bel ağrısı, vajenden akıntı-kanama-tahriş hissi gibi semptomları ve lenfödem, periferik nöropati, menopozal semptomlar ve seksüel kaygıyı sorgulayan toplam 24 adet soru içermektedir. Seksüel aktivite ve zevk alma hariç diğer semptom ve skalalarda yüksek skor (0-100) fonksiyonun kötü olduğunu göstermektedir

Serviks kanseri nedeniyle radyoterapi almış hastalara bu sorular sorulurken, ulaşılabilen 46 eşe de eşlerinin yaşam kaliteleri ile ilgili kendi görüşlerini sorgulayan 5 adet soru soruldu (Tablo 3.1). Bunlar; eşlerinin üriner semptomlarının, inkontinansının, kalın barsak-rektal fonksiyonlarının, hormonal durumlarının ve seksüel fonksiyonlarının kendileri için ne kadar problem oluşturduğuna dair sorulardı. Bu sorular prostat kanserli hastaların yaşam kalitelerini değerlendirilen bir çalışmadan esinlenilerek hazırlandı (200).

**Tablo 3.1.** Hastaların eşlerine sorulan sorular

<b>Geçtiğimiz 4 hafta içinde,</b>
1) Eşinizin idrar kaçırma problemleri sizin için ne kadar problem oluşturdu? ( <b>üriner inkontinans</b> ) Hiç biraz orta çok
2) Eşinizin sık idrara çıkma, gece idrara çıkma, idrarda kan gibi bulguları sizin için ne kadar problem oluşturdu? ( <b>üriner obstrüksiyon-irritasyon</b> ) Hiç biraz orta çok
3) Eşinizin sık dışkılama, ağrılı-kanamalı dışkılaması sizin için ne kadar problem oluşturdu? ( <b>kalın barsak-rektal fonksiyon</b> ) Hiç biraz orta çok
4) Eşinizin <b>cinsel fonksiyonları</b> sizin için ne kadar problem oluşturdu? Hiç biraz orta çok
5) Eşinizin sıcak basması ve halsizlik, kilo alma gibi bulguları sizin için ne kadar problem oluşturdu? ( <b>menopozal semptomlar, genel durum</b> ) Hiç biraz orta çok

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Sağkalım üzerine etkili faktörlerin araştırılmasında log rank testi kullanılmış ve sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler tek değişkenli analiz sonrasında değerlendirilip Cox Regression analizi kullanılarak çok değişkenli analiz ile de bir arada değerlendirilmiştir. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlanmıştır.

Yaşam kalitesinin değerlendirildiği hastaların tüm verileri SPSS 18.0 *Inc., Chicago, 12.* veri programına kaydedilmiş, EORTC yaşam kalitesi anketlerinin analizleri bu grubun önerilerine göre skorlanmıştır (192). Ortalama skorlar ve dağılım aralıkları tablo olarak sunulmuştur. Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal verilerde ortamala, ortanca, +/- çeyrekler arası aralık;



kategorik verilerde yüzde oranlar kullanılmıştır. Yaşam kalitesi skorlarının nonparametrik karşılaştırmalarında iki grup arasındaki farklılıklar Man-Whitney U; çoklu grup karşılaştırmaları ise Kruskal Wallis nonparametrik varyans analizi ile gerçekleştirilmiş ve  $p \leq 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir. Sağkalım analizleri için RT bitiminden olay gelişene kadar olan süre değerlendirilmiştir. Genel sağkalım için ölüme kadar geçen süre, hastalısız sağkalım için lokal, bölgesel veya uzak rekürrens gelişene kadar geçen süre, lokal bölgesel rekürrenssiz sağkalım için de lokal veya bölgesel rekürrens gelişene kadar geçen süre hesaba katılmıştır. Çok değişkenli analiz için tek değişkenli analiz sonucunda  $p < 0.2$  olan değerler analize dahil edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Tedavi Özellikleri

Çalışmamızda yaşları 24-88 arasında değişen (ortanca yaş 55.5) 474 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı sonrası izlem süreleri ortanca 86 ay (54.5-114.5) olarak bulundu. Hasta özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Olguların histolojileri %90.9’unda SCC (skuamöz hücreli kanser), %6.5’unda adenokanser, %1.1’inde şeffaf hücreli karsinom şeklindeydi. Diğer histolojiler (nöroendokrin karsinom, küçük hücreli karsinom ve indifferansiye karsinom) ise %1.4 olarak bulundu.

Yüzde 11,2 olguda iyi derecede diferansiye tümör, %18.4 olguda orta derecede diferansiye tümör ve %21.3 olguda da kötü diferansiye tümör saptanırken, %48.3 hastada grad belirtilmemişti. Tümör boyutu bildirilen 456 olgunun %25’i 4 cm’den küçük, %75’i 4 cm ve üzerindeydi.

Hastaların evrelere göre dağılımı FIGO 2009 evrelemesine göre; Evre IA2 %0.4, Evre IB1 %3.4, Evre IB2 %2.7, Evre IIA1 %2.1, Evre IIA2 %3.4, Evre IIB %54.2 Evre IIIA %3.8, Evre IIIB %23.4, Evre IVA %6.2 ve Evre IVB %0.4 şeklinde idi. Evre IVB 2 hasta küratif kemoradyoterapi bitiminde tesadüfen skalen nod metastazı saptanan olgulardı. Ayrıca son evrelemeye göre paraaortik metastazı olanlar da evre IVB’ ye dahil edildi.

**Tablo 4.1.** Hasta Özellikleri

	Sayı	%
<b><u>Histopatoloji</u></b>		
Skvamöz hücreli kanser	431	90.9
Adenokanser	31	6.5
Şeffaf hücreli karsinom	5	1.1
Diğer	7	1.4
<b><u>Grad</u></b>		
Grad 1 (iyi diferansiye)	53	11.2
Grad 2 (orta derecede diferansiye)	87	18.4
Grad 3 (kötü diferansiye)	101	21.3

Bilinmeyen (derecelendirilmemiş)	233	48.3
<b><u>FIGO 2009 Evre</u></b>		
IA2	2	0.4
IB1	16	3.4
IB2	13	2.7
IIA1	10	2.1
IIA2	16	3.4
IIB	257	54.2
IIIA	18	3.8
IIIB	111	23.4
IVA	29	6.2
IVB	2	0.4
<b><u>Parametriyum tutulumu</u></b>		
Pozitif	394	83.1
Negatif	77	16.2
Değerlendirilemeyen	3	0.7
<b><u>Klinik Lenf Nod Durumu</u></b>		
-Pozitif	141	29.4
PET/BT	4	0.8
PET/BT ve MRG	38	7.9
MRG	90	18.8
CT	9	1.9
- Negatif	333	69.6
PET/BT	6	1.3
PET/BT ve MRG	38	7.9
MRG	238	49.7
CT	39	8.2
Bilinmeyen	12	2.5
<b><u>LND yapılan</u></b>		
<i>met (+)</i>	84	47.7
<i>met (-)</i>	92	52.3
<b><u>LND yapılmayan</u></b>		
<i>Klinik met (+)</i>	71	23.8
<i>Klinik met (-)</i>	227	76.2

**Tablo 4.2.** Radyoterapi özellikleri (ERT: Eksternal radyoterapi, VBT: Vajinal brakiterapi)

	Sayı	%
<b><u>ERT Şekli</u></b>		
2B-RT	335	70.7
3B-RT	139	29.3
<b><u>BRT Şekli</u></b>		
2B-BRT	419	88.4
3B-BRT	55	11.6
<b><u>ERT Alanı</u></b>		
Pelvik	416	87.8
Pelvik + Paraaortik	58	12.2

Olguların %29.4'sinde (n=141) tanıda görüntülemeye lenf nod durumu pozitif, %69.6'ünde (n=333) ise lenf nod durumu negatif saptanmıştır. Olguların 86'sında (%18.1) PET/BT ile evreleme yapılmıştı ve bu hastaların 42'sinde (%48.8) PET /BT de lenf nod tutulumu mevcuttu. Bu hastalarda primer tümörde SUV Max değerleri ortalama 15.1 (4.2-98) olarak saptandı. Hastaların tümör boyutları ortalama 4.9 cm (0.4- 20 cm) idi. LN + olgularda lenf nodu boyutu ise ortalama 23 mm (8-70 mm) idi. Olguların %37.1'ine (n= 176) pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanmış, %62.9'üne (n= 298) ise lenf nod diseksiyonu uygulanmamıştı. Görüntüleme yöntemleri ile LN metastazı şüpheli olan ve LND yapılan 70 olgunun 60'ında (%85.7) lenf nod metastaz varlığı patolojik olarak gösterildi. Klinik lenf nod negatif olup LND yapılan 106 olgunun ise 24'ünde (%22.6) patolojik lenf nod metastazı varken 82'sinde (%77.4) ise lenf nod metastazı yoktu. Klinik olarak LAP saptanan 71 olguya (%15) ise LND yapılmamıştı. Yapılan diseksiyon olguların %80.1'inde (n= 141) ekstrapitoneal, %19.9'unda (n= 35) ise retroperitoneal yolla uygulanmıştı. Diseksiyonda çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ortalama 22 (2-99), pozitif lenf nodu ortalaması ise 2.7 (0-31) olarak bulundu. Altmış beş olguda (%77.4) sadece pelvik, 13 olguda (%15.5) pelvik ve paraaortik, 6 olguda ise sadece PA lenf nod metastazı vardı.

Hastaların %83.1'inde (n=394) parametrium tutulumu pozitif, %16.2'sinde (n=77) negatif olarak bulunurken %0.7'sinde (n=3) değerlendirilememiştir. Hastaların %6.1'inde (n=29) alt 1/3 vajen tutulumu, %16'sında (n=77) hidronefroz varlığı saptanmıştır. Yüzde %19.4 (n=122) olguda Hb  $\leq$  10 g/dl iken, %80.6'sında (n=352) Hb >10 g/dl olarak bulundu.

Eksternal RT %70.7 (n=335) olguda 2 boyutlu uygulanırken, %29.3 olguda (n=139) 3 boyutlu olarak uygulanmıştır. BRT ise %88.4 (n=419) olguda 2B uygulanırken, %11.6 (n=55) olguda 3B olacak şekilde uygulanmıştır. Eksternal radyoterapi hastaların %87.8'ine (n=416) pelvik, %11.2'sine (n=58) ise pelvik + paraaortik alanlardan uygulanmıştır (Tablo 4.2). Hastaların %12.8'ine (n=61) pelvik eksternal 50.4 Gy sonrası distal parametrium veya LAP bölgesine ek doz ile 60-64 Gy toplam dozda eksternal RT uygulanmıştır. HDR BRT'de Evre IB2 ve üzeri olarak evrelendirilen 407 hastada (%86) 4 fraksiyonda toplam 28 Gy, Evre IA ve IB1 olan 25 hastada 3 fraksiyonda 21 Gy uygulanmış; geri kalan %8.8 (n=42) hastada ise rektum ve mesane dozları nedeniyle fraksiyon dozları düşürülerek medyan 6 Gy fraksiyon dozda BRT yapılmıştır.

Olguların %88.2'sine (n=418) radyoterapiyle eş zamanlı KT uygulanmış %11.8'ine (n=55) ise medikal nedenlerden dolayı eş zamanlı KT uygulanmamış olup, 1 hastada ise eş zamanlı KT durumu bilinmemekteydi. Eş zamanlı KT medyan 5 kür (1-7) olarak uygulanmıştır. Eş zamanlı kemoterapi alan 409 hastada haftalık 25-40 mg/m<sup>2</sup> Sisplatin kullanılmıştır. Medikal nedenlerden dolayı 4 hastada Karboplatin, 3 olguya 5-FU KT'si verilmiştir. Yirmibeş (%5) hastaya neoadjuvan 3 kür KT uygulanmıştır. Bu hastalardan 2 hastada neoadjuvan KT sonrası tama yakın yanıt, 15 hastada parsiyel yanıt, 5 hastada yanıtız hastalık, 1 hastada progresyon saptanmıştır. Neoadjuvan KT şeması 12 hastada sisplatin-taksol, 3 hastada karboplatin-taksol, 6 hastada sisplatin-5FU, 1 hastada bleomisin-karboplatin ve 1 hastada da sisplatin-topotekan şeklindeydi.

#### 4.2. Sağlık Analizleri

Hastaların RT sonrası 3. ay kontrollerinde jinekolojik muayenede %81.4 (n=408) hastada klinik tam yanıt, %10.8 (n=51) hasta parsiyel yanıt, %0.6 (n=3) hasta yanıtız hastalık ve %2.5 (n=12) hastada progresyon saptandı. Klinik tam yanıt

gösteren hastaların %31.9'unda (n=151) görüntüleme yöntemleriyle ile de tam yanıt doğrulanmıştı. Geri kalan 257 hastada sadece JM ve smear ile tam yanıt kararı verilmişti. Bu hastalarda doğrulama 16 hastada (%10.6) Abdomen BT, 30 hastada (%19.9) PET/BT, 101 hastada (%66.9) MRG ve 4 hastada da (%2.6) MRG ve PET/BT ile birlikte yapılmıştı. Bir hasta serviks kanseri tanısından 4.5 yıl önce renal hücreli karsinom, 1 hasta da 3 yıl öncesinde akciğer kanseri tanısı almıştı. İzlemede ikinci malignansi gözlenen hastalarda kanser tipleri; 1 hastada meme, 2 hastada akciğer ve 1 hastada anal kanser şeklinde idi.

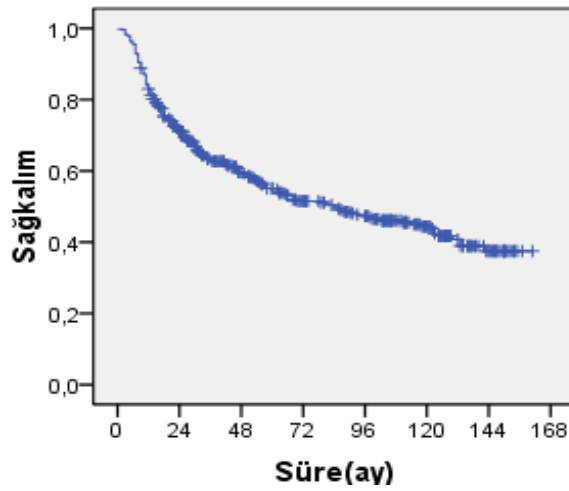
Sağkalım ve yaşam kalitesi değerlendirmesi pelvise sınırlı evre IA2, IB2-IVA hastalığı olan ve son durum bilgisine dosya bilgilerinden veya telefon ile veya bizzat kliniğe çağırılarak değerlendirilen toplam 327 hastada yapıldı. Son kontrollerinde 146 hastanın (% 44.6) hastaliksız hayatta, 8 hastanın (%2.4) ise hastalıklı hayatta olduğu tespit edildi. Doksan üç hastanın (% 28.4) hastalık nedeniyle kaybedildiği, 80 hastanın (%24.5) serviks kanseri dışı nedenlerle exitus olduğu öğrenildi. 93 hastadan 60 hasta uzak metastaz, 17 hasta bölgesel rekürrens ve 16 hastada lokal rekürrens nedeniyle exitus olduğu öğrenildi (Tablo 4.3).Çalışmaya alınan 327 hastada RT sonrası izlem ortanca 68 ay (45-90) olarak bulundu.

**Tablo 4.3.** Hastaların son durumları

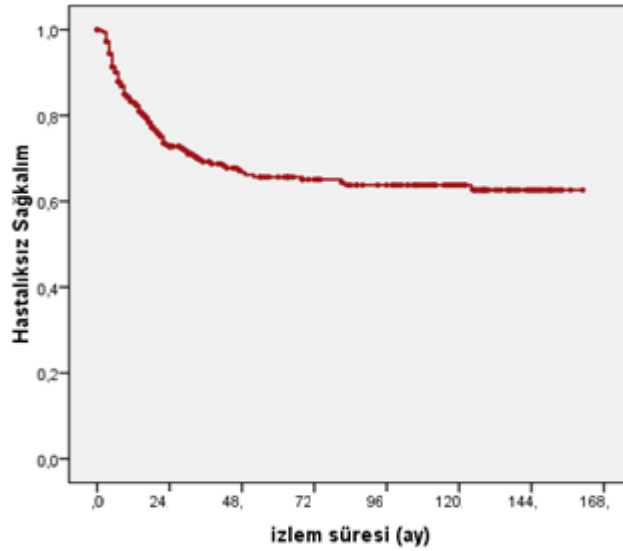
Son Durum	Sayı (n)	Yüzde (%)
ANED (Hastaliksız hayatta)	146	44.6
AWED (Hastalıklı hayatta)	8	2.4
Lokal rekürrens	2	0.6
Bölgesel rekürrens	3	0.9
Uzak metastaz	3	0.9
EWED (Hastalıktan dolayı exitus)	93	28.4
Lokal rekürrens	16	4.9
Bölgesel rekürrens	17	5.2
Uzak metastaz	60	18.3
ENED (Hastalık dışı nedenden exitus)	80	24.5

Son durum bilgisine ulaşılan 327 hastada 2, 5 ve 10 yıllık GS sırasıyla %67.6, %52.1, %42.3; HS oranları ise sırasıyla %73.2, %65.6 ve %63.8; Lokal rekürrensiz sağkalım oranları %93.8, %91.9, %91; lokal bölgesel rekürrensiz sağkalım oranları ise %92.2, %88.7, %85.5 ve uzak metastazsız sağkalım oranları % 80.6, % 76 ve % 75 olarak bulundu (şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5).

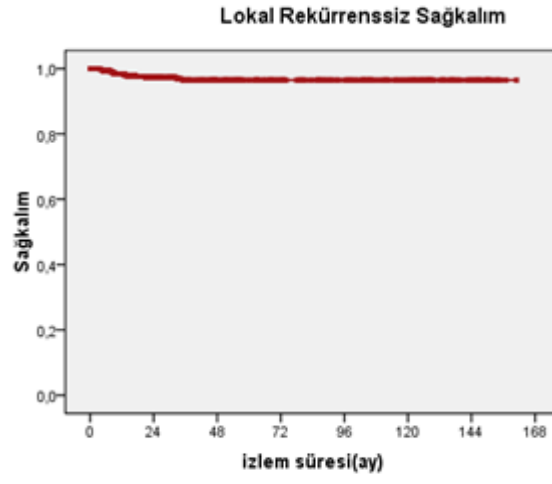
### Genel Sağkalım



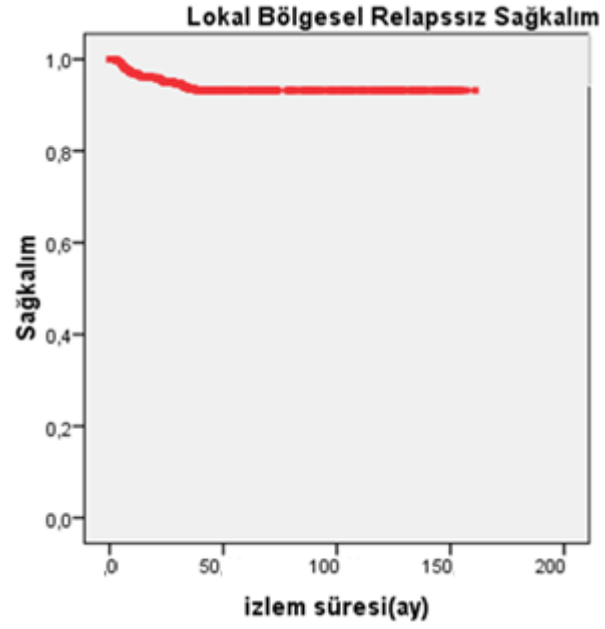
şekil 4.1. Genel sağkalım eğrisi



şekil 4.2. Hastaliksız sağkalım eğrisi

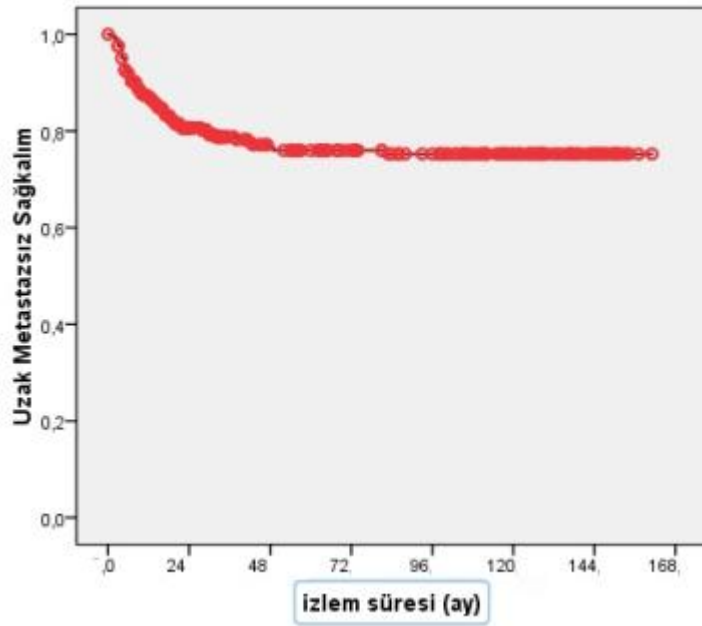


**Şekil 4.3.** Lokal Rekürrensiz Sağkalım Eğrisi



**Şekil 4.4.** Lokal bölgesel rekürrensiz sağkalım eğrisi





**Şekil 4.5.** Uzak Metastazsız sağkalım eğrisi

#### **4.2.1. Genel Sağkalım: Prognostik Faktörler**

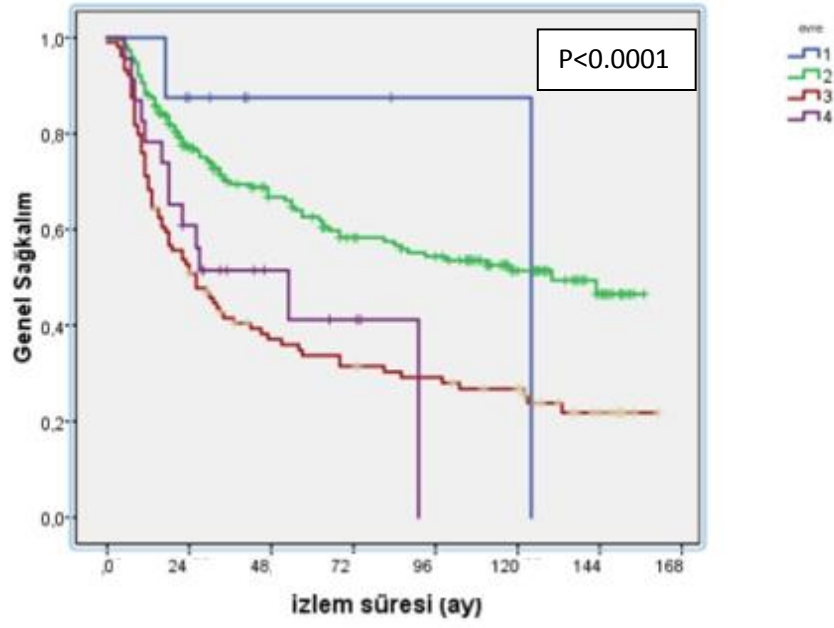
##### **4.2.1.1. Genel Sağkalım Tek Değişkenli Analiz**

Sağkalım için prognostik faktör olarak yaş ( $\leq 56$  vs  $> 56$ ), histoloji (SCC vs diğer), grad (iyi vs orta vs kötü vs değerlendirilmeyen), klinik evre, tümör büyüklüğü ( $< 4\text{cm}$  vs  $\geq 4\text{ cm}$ ), LND (var vs yok), Hb ( $\leq 10\text{ g/dl}$  vs  $> 10\text{ g/dl}$ ), NAKT (var vs yok), ERT Şekli (2 Boyutlu vs 3 Boyutlu), BRT şekli (2B vs 3B), eş zamanlı KT (var vs yok), eş zamanlı KT kür sayısı ( $\leq 4$  vs  $> 4$ ), LN metastazı (var vs yok), LN metastaz yeri (pelvik vs PA) ve 3. ay yanıt durumuna (tam yanıt vs diğer) bakıldı.

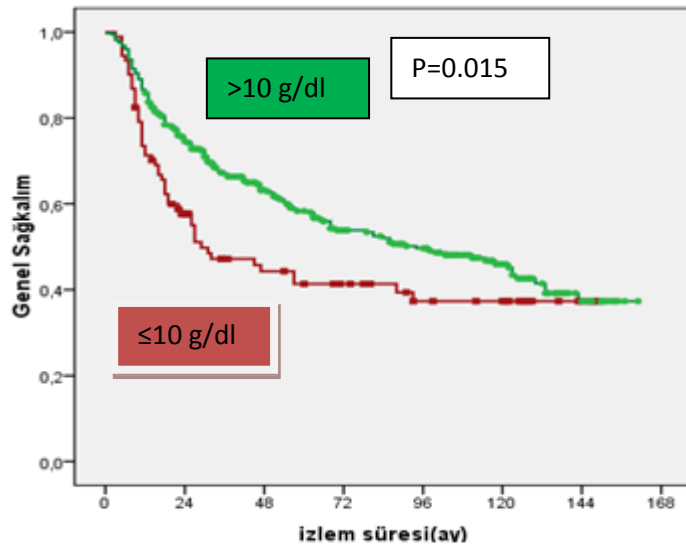
Genel sağkalımda tek değişkenli analizde, evre, tanı görüntülemeye lenf nod metastazı varlığı, tanı Hbg seviyesi, BRT şekli, ERT şekli, eş zamanlı KT kullanımı ve tedavi sonrası 3. ay yanıt durumu anlamlı prognostik faktörler olarak bulundu (tablo 4.4) (Şekil 4.6 – 4.12).

**Tablo 4.4.** Genel Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

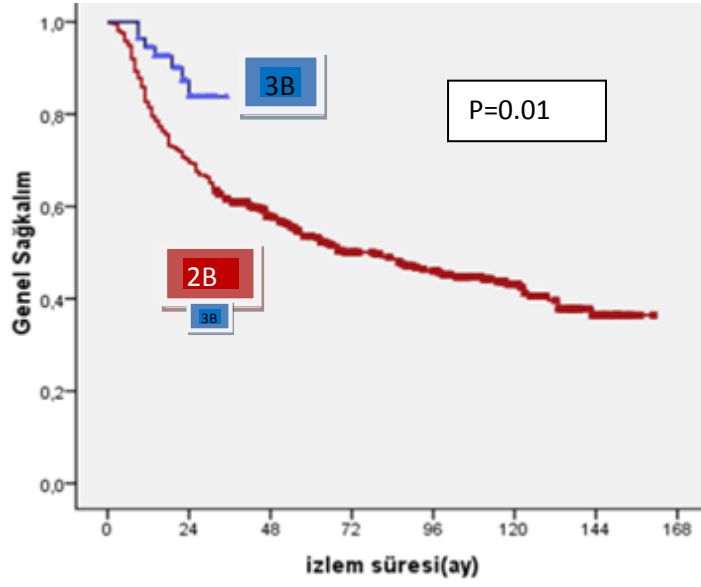
<i>Değişken</i>	<b>Sağkalım (ortanca ay)</b>	<i>P değeri</i>
Klinik Evre Evre I Evre II Evre III Evre IVA	124 130 26 53	<b>p&lt; 0.0001</b>
Eş zamanlı KT var yok	88 ay 52 ay	<b>p=0.034</b>
Hb ≤ 10 gr/dl > 10 gr/dl	29 ay 94 ay	<b>p=0.015</b>
ERT Şekli 2 Boyutlu RT 3 Boyutlu Konformal RT	63 ay (%50) 68.5+ ay (%72)	<b>p=0.001</b>
BRT Şekli 2 Boyutlu RT 3 Boyutlu Konformal RT	79 ay 32+ ay	<b>p= 0.01</b>
Tam Görüntülemeye Lenf Nod Metastazı Var Yok	46 ay 99 ay	<b>p=0.004</b>
Tedavi 3. ay yanıt durumu Tam yanıt Diğer	91 ay 42 ay	<b>p=0.014</b>



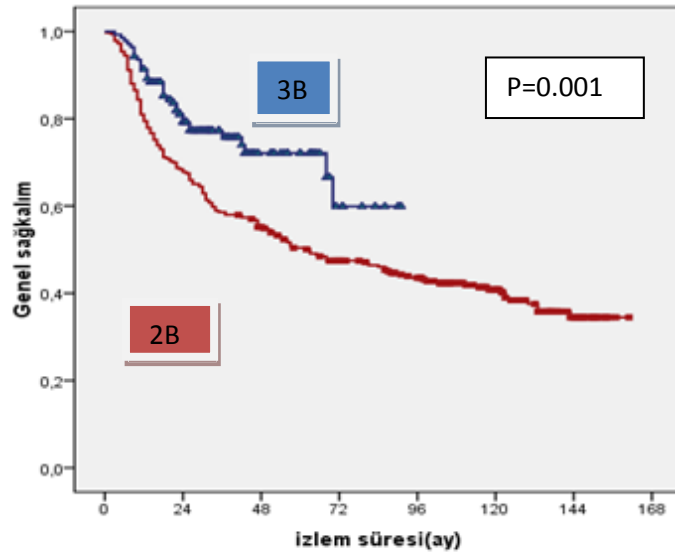
Şekil 4.6. Klinik evreye göre genel sağkalım eğrisi



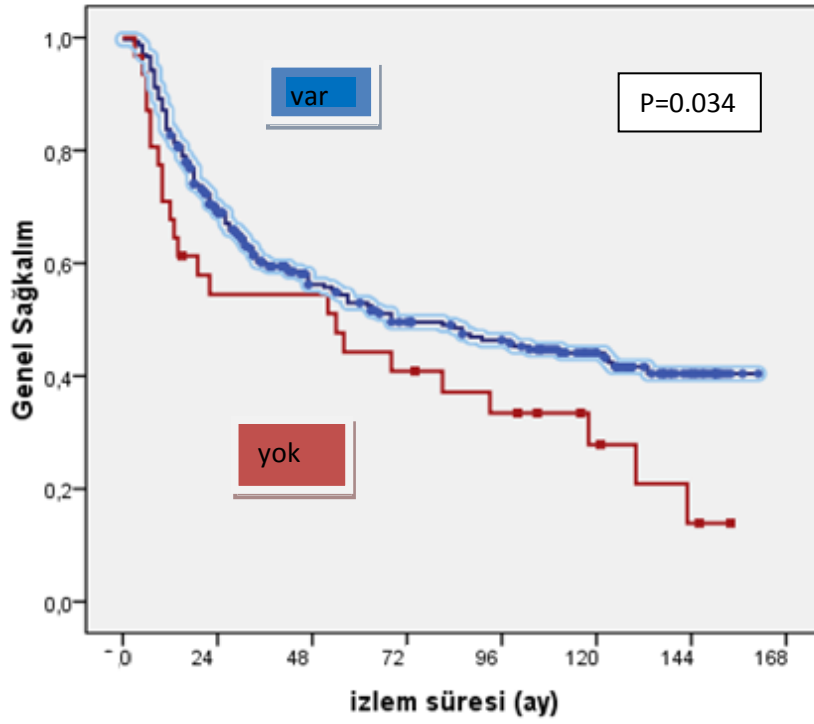
Şekil 4.7. Hb durumuna göre genel sağkalım eğrisi



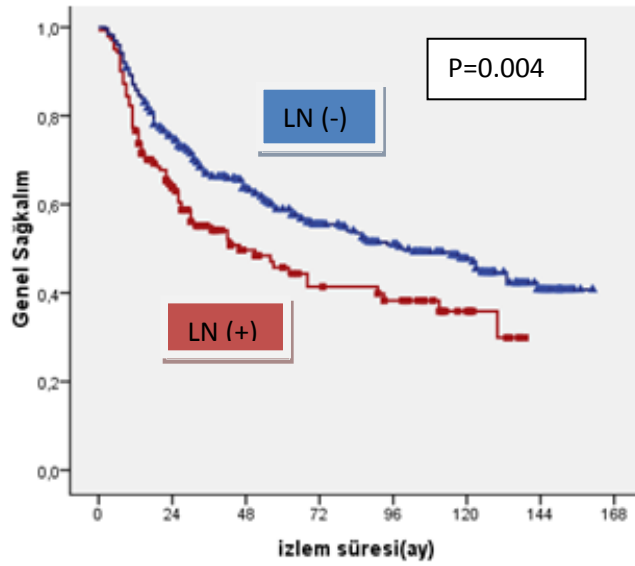
Şekil 4.8. BRT şekline göre genel sağkalım eğrisi



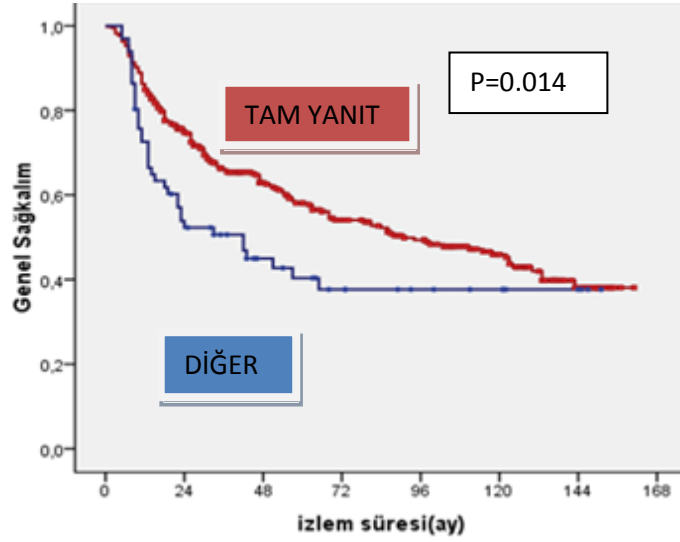
Şekil 4.9. ERT şekline göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.10. Eş zamanlı KT kullanımına göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.11. Tanı görüntülemeye lenf nod metastazı durumuna göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.12. 3. ay yanıt durumuna göre genel sağkalım eğrisi

#### 4.2.1.2. Genel Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

GS'da çok değişkenli analizde yaş ( $\leq 56$  vs  $> 56$ ), evre ( $< \text{IIB}$  vs  $\geq \text{IIB}$ ), histoloji (SCC vs diğer), tanı görüntülemeye lenf nod metastaz durumu (var vs yok), LND (var vs yok), tümör boyutu ( $< 4\text{cm}$  vs  $\geq 4\text{cm}$ ), Hgb seviyesi ( $\leq 10$  g/dl vs  $> 10$  g/dl), ERT şekli (2B-RT vs 3B-RT), BRT şekli (2B-BRT vs 3B-BRT), tedavi sonrası 3. ay yanıt durumunun (tam yanıt vs diğer) prognostik önemlerine bakıldı. Yaş, LN metastaz varlığı, tanı Hb seviyesi, tedaviye 3. Ay yanıt oranı anlamlı faktörler olarak bulundu (tablo 4.5).

Tablo 4.5. Genel Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	HR (Risk Katsayısı)	%95 CI (Güven Aralığı)	P değeri
Yaş			
$\leq 56$	1	1.216- 2.179	<b>0.001</b>
$> 56$	1.6		
Lenf nod metastazı			
Yok	0.59	0.43- 0.802	<b>0.001</b>
Var	1		
Hb			
$\leq 10$ gr/dl	1	0.699-0.979	<b>0.006</b>
$> 10$ gr/dl	0.82		
Tedaviye yanıt			
tam	1	0.984- 2.032	<b>0.006</b>
diğer	1.41		

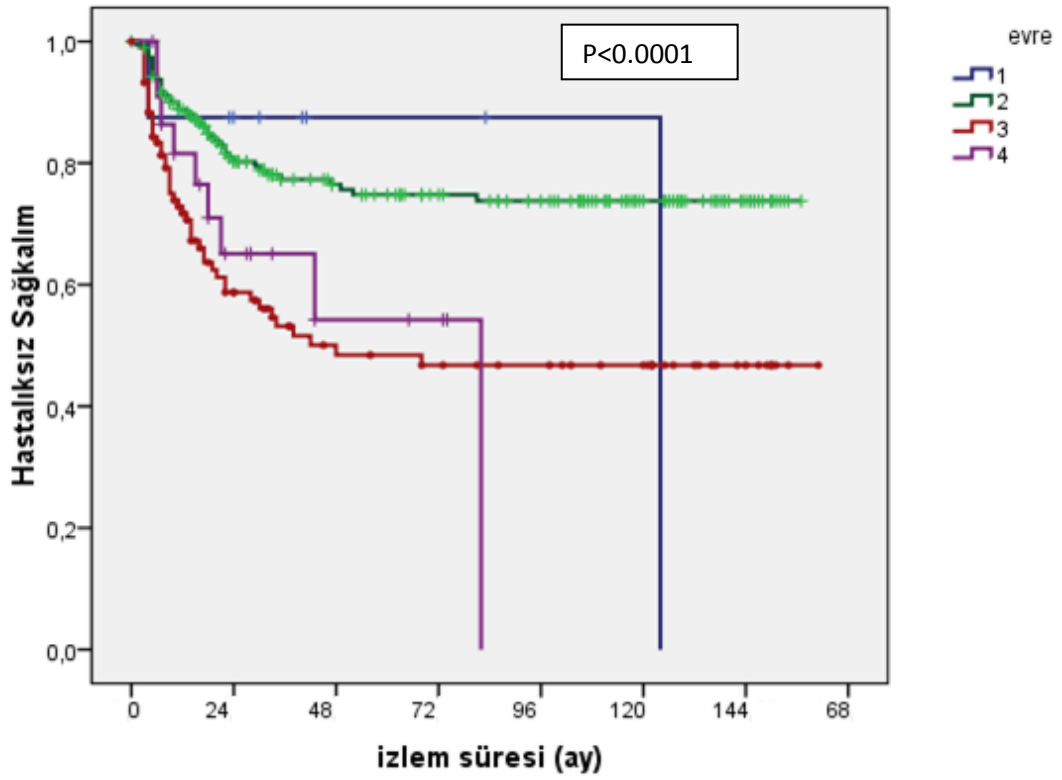
## 4.2.2 Hastalısız Sağkalım: Prognostik Faktörler

### 4.2.2.1. Hastalısız Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

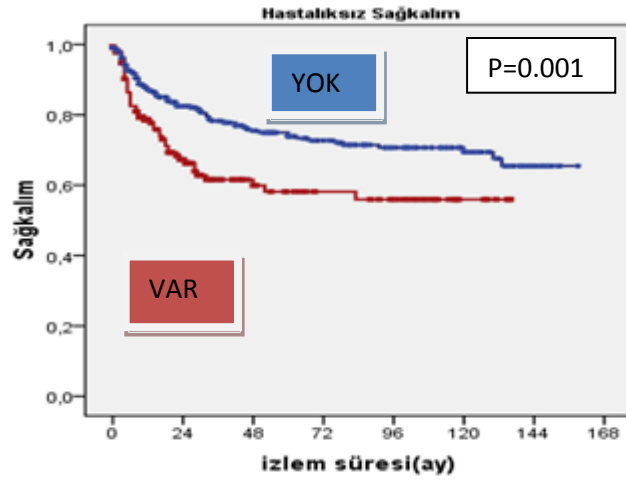
Tek değişkenli analizler sonucunda klinik evre ( $p=0.001$ ), tanı görüntülemesinde lenf nod metastaz varlığı ( $p=0.001$ ), hidronefroz ( $p=0.023$ ) ve 3. ay tam yanıt oranı ( $p<0.00001$ ) HS üzerine etkili faktörler olarak bulundu (Tablo 4.6 ve şekil 4.13 – 4.16).

**Tablo 4.6.** Hastalısız Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

<i>Değişken</i>	<i>Sağkalım</i>	<i>P değeri</i>
Klinik Evre		
Evre I	124 ay	<b>p&lt; 0.0001</b>
Evre II	121 ay	
Evre III	48 ay	
Evre IV	82 ay	
Tanı Görüntülemesinde Lenf Nod Metastazı		
Var	77 ay	<b>p=0.001</b>
Yok	117 ay	
Hidronefroz		
Var	83 ay	<b>p= 0.011</b>
Yok	113 ay	
Üçüncü ay yanıt durumu		
Tam yanıt	114 ay	<b>p&lt; 0.0001</b>
Diğer	35 ay	

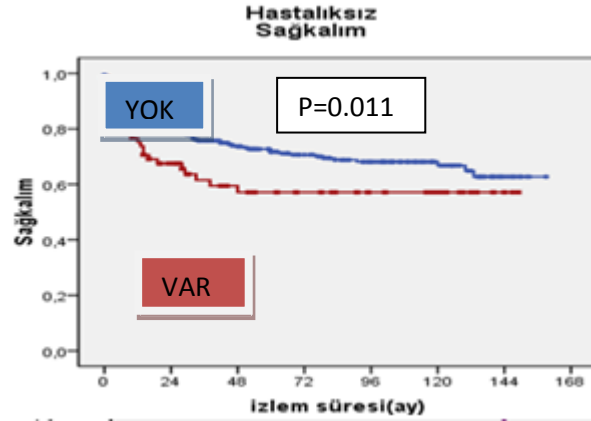


Şekil 4.13. Evreye göre hastaliksız sağkalım eğrisi

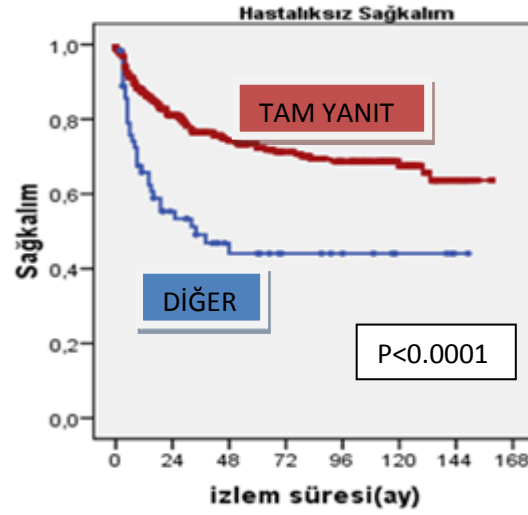


Şekil 4.14. Tanı lenf nod metastazı durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrisi





Şekil 4.15. Hidronefroz varlığına göre hastaliksız sağkalım eğrisi



Şekil 4.16. 3. ay yanıt durumuna göre hastaliksız sağkalım eğrisi

#### 4.2.2.2. Hastaliksız Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

HS' da çok değişkenli analizde yaş ( $\leq 56$  vs  $> 56$ ), evre ( $< \text{IIB}$  vs  $\geq \text{IIB}$ ), histoloji (SCC vs diğer), tanı görüntülemeye lenf nod metastaz durumu (var vs yok), LND (var vs yok), tümör boyutu ( $< 4\text{cm}$  vs  $\geq 4\text{cm}$ ), Hgb seviyesi ( $\leq 10$  g/dl vs  $> 10$  g/dl), tedavi sonrası 3. ay yanıt durumunun (tam yanıt vs diğer) prognostik önemlerine bakıldı. Yaş, evre, tanı görüntülemeye LN metastaz varlığı, tedaviye 3. ay yanıt oranı anlamlı faktörler olarak bulundu (tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Hastaliksız Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	HR (Risk Katsayısı)	%95 CI (Güven Aralığı)	P değeri
Yaş ≤56 >56	1 1.618	1.057-2.478	<b>p=0.027</b>
Tamda lenf nod metastazı Var Yok	1 0.487	0.313- 0.755	<b>p=0.001</b>
Klinik Evre < IIB ≥ IIB	1 1.457	1.055-2.013	<b>p=0.022</b>
Tedaviye yanıt Tam Diğer	1 1.804	1.133 -2.870	<b>p=0.013</b>

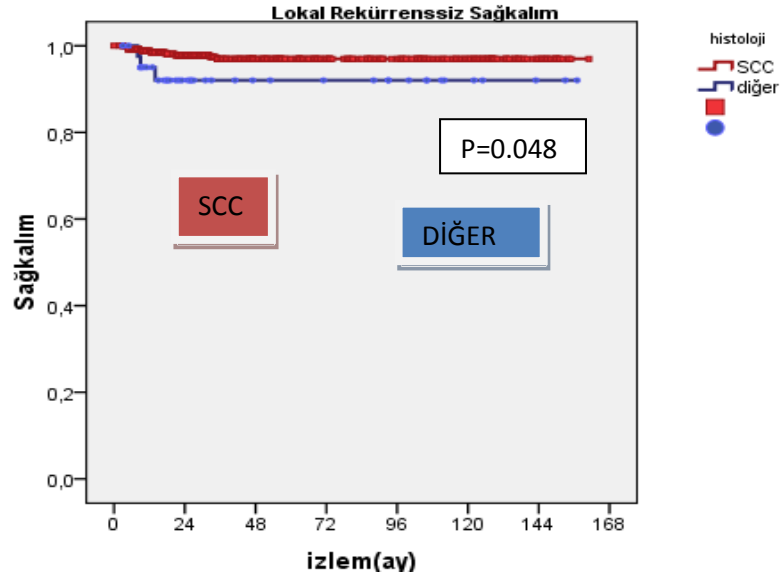
### 4.2.3. Lokal Rekürrenssüz Sağkalım

#### 4.2.3.1. Lokal Rekürrenssüz Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

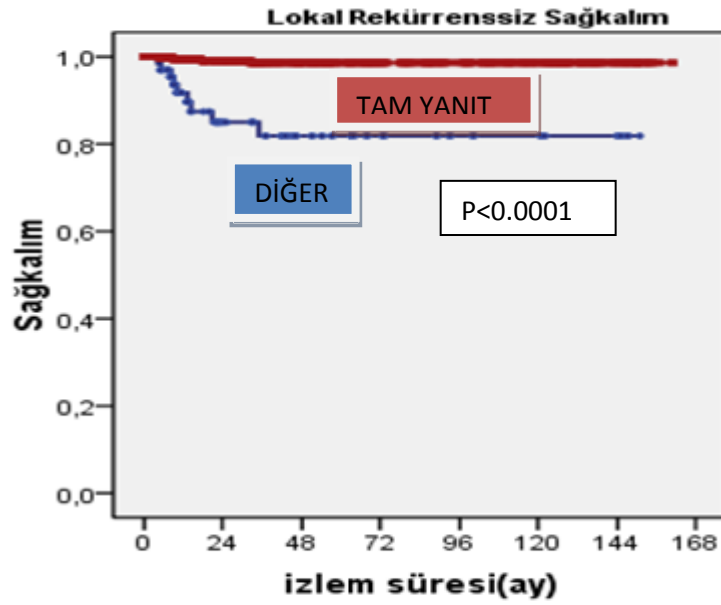
Tek değişkenli analizler sonucunda histoloji (SCC vs diğer) ( $p=0.06$ ) ve 3. ay yanıt oranı ( $p<0.0001$ ) lokal rekürrenssüz sağkalım üzerine etkili faktörler olarak saptandı (tablo 4.8, şekil 4.17 – 4.18).

**Tablo 4.8.** Lokal Rekürrenssüz Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	Sağkalım (medyan)	P değeri
Histoloji SCC Diğerleri	41,5 ay 26 ay	<b>p=0.048</b>
Üçüncü ay yanıt durumu Tam yanıt Diğer	94.5 ay 43 ay	<b>p&lt; 0.0001</b>



Şekil 4.17. Histolojiye göre lokal rekürrenssiz sağkalım eğrisi



Şekil 4.18. 3. ay yanıt durumuna göre lokal rekürrenssiz sağkalım eğrisi

#### 4.2.3.2. Lokal Rekürrenssüz Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Lokal Rekürrenssüz Sağkalımda çok değişkenli analizde evre ( $< \text{IIB}$  vs  $\geq \text{IIB}$ ), histoloji (SCC vs diğer), tümör boyutu ( $< 4\text{cm}$  vs  $\geq 4\text{cm}$ ), Hgb seviyesi ( $\leq 10 \text{ g/dl}$  vs  $> 10 \text{ g/dl}$ ), ERT şekli (2B-RT vs 3B-RT), BRT şekli(2B-BRT vs 3B-BRT), tedavi

sonrası 3. ay yanıt durumunun (tam yanıt vs diğer) prognostik önemlerine bakıldı. Tedaviye 3. ay yanıt oranı tek anlamlı faktör olarak bulundu (tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Lokal Rekürrenssüz Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	HR (Risk Katsayısı)	%95 CI (Güven Aralığı)	P değeri
Tedaviye yanıt			
Tam	1		
Diğer	15.519	4.767- 50.519	<b>&lt;0.0001</b>

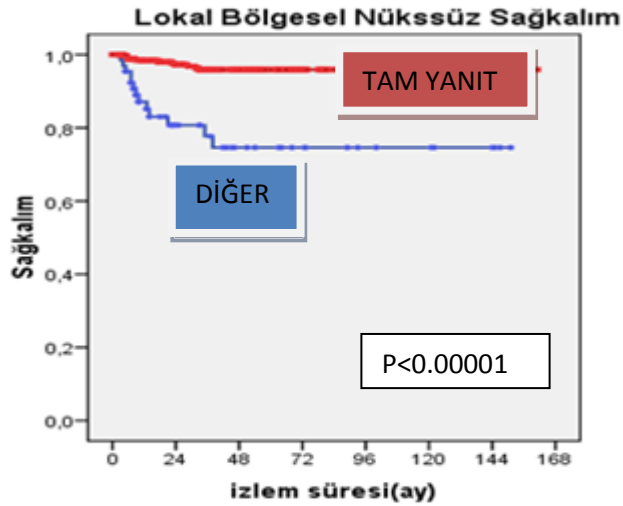
#### 4.2.4 Lokal Bölgesel Rekürrenssüz Sağkalım

##### 4.2.4.1. Lokal Bölgesel Rekürrenssüz Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Lokal bölgesel rekürrenssüz sağkalım üzerine tedavi sonrası 3. ay değerlendirmede tam yanıt olmaması (<0.0001) tek anlamlı kötü prognostik faktör olarak saptandı (tablo 4.10 ve şekil 4.19).

**Tablo 4.10.** Lokal Bölgesel Rekürrenssüz Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

<i>Değişken</i>	<b>Sağkalım ortanca (ay)</b>	<i>P değeri</i>
Üçüncü ay yanıt durumu		
Tam yanıt	147 ay	<b>P &lt; 0.0001</b>
Diğer	112 ay	



**Şekil 4.19.** Tedavi sonrası 3. ay yanıt durumuna göre lokal bölgesel rekürrensiz sağkalım eğrisi

#### 4.2.4.2. Lokal Bölgesel Rekürrensiz Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Lokal Bölgesel Rekürrensiz Sağkalımda çok değişkenli analizde evre (<IIB vs  $\geq$  IIB), histoloji (SCC vs diğer), tümör boyutu (< 4cm vs  $\geq$  4cm), Hgb seviyesi ( $\leq$  10 g/dl vs > 10 g/dl), ERT şekli (2B-RT vs 3B-RT), BRT şekli (2B-BRT vs 3B-BRT), tedavi sonrası 3. ay yanıt durumunun (tam yanıt vs diğer) prognostik önemlerine bakıldı. Tedaviye 3. ay yanıt oranı lokal bölgesel kontrolde tek anlamlı faktör olarak bulundu (tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Lokal Bölgesel Rekürrensiz Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	HR (Risk Katsayısı)	%95 CI (Güven Aralığı)	P değeri
Tedaviye yanıt			
Tam	1		
Diğer	7.306	3.041- 17.551	<b>&lt;0.0001</b>

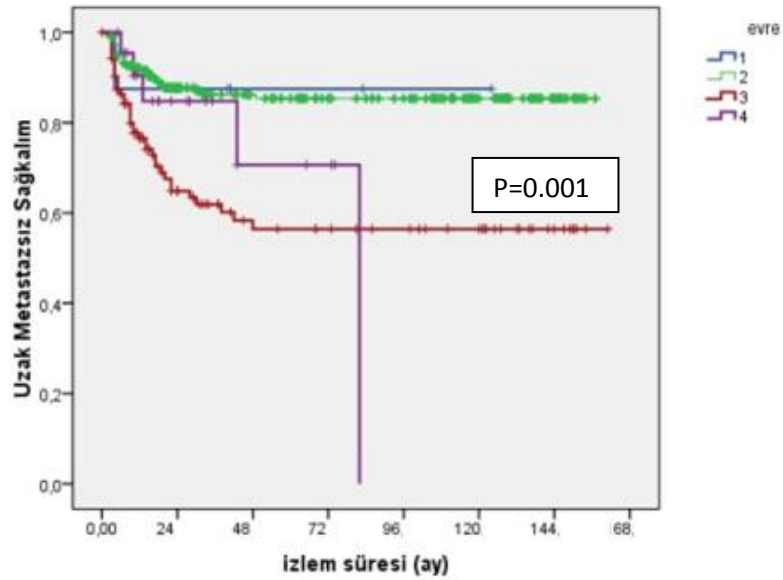
#### 4.2.5. Uzak Metastazsız Sağkalım

##### 4.2.5.1 Uzak Metastazsız Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

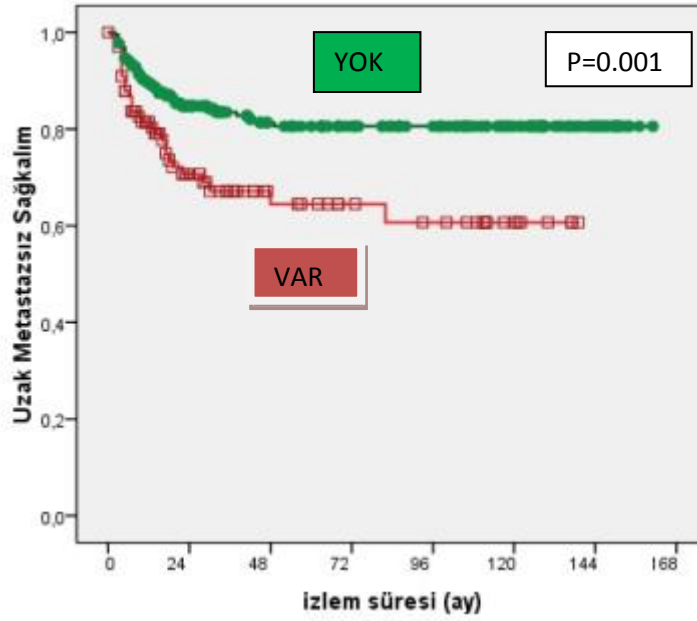
Tek değişkenli analizler sonucunda evre ( $p < 0.001$ ), tanı anında lenf nodu durumu ( $p=0.001$ ) ve 3. ay yanıt oranı ( $p < 0.0001$ ) uzak metastazsız sağkalım üzerine etkili faktörler olarak saptandı (tablo 4.12, şekil 4.20 – 4.22).

**Tablo 4.12.** Uzak Metastazsız Sağkalım Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

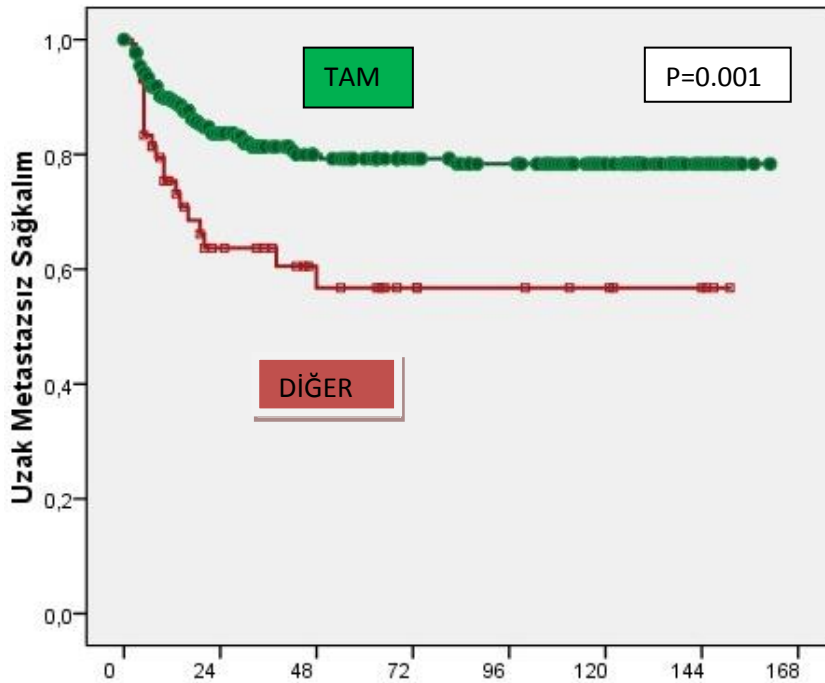
<i>Değişken</i>	<b>Sağkalım ortanca (ay)</b>	<i>P değeri</i>
Evre		<b>p &lt; 0.001</b>
I	109 ay	
II	136 ay	
III	97 ay	
IV	65 ay	
Tanı Görüntülemeye Lenf Nod Metastazı		<b>p = 0.001</b>
Var	92 ay	
Yok	132 ay	
Üçüncü ay yanıt durumu		<b>P = 0.001</b>
Tam yanıt	130 ay	
Diğer	92 ay	



**Şekil 4.20.** Evreye göre uzak metastazsız sağkalım eğrisi



Şekil 4.21. Tanı lenf nod metastazı durumuna göre uzak metastazsız sağkalım eğrisi



Şekil 4.22. 3. ay yanıt durumuna göre uzak metastazsız sağkalım eğrisi

#### 4.2.5.2. Uzak Metastazsız Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Uzak Metastazsız Sağkalımda çok değişkenli analizde evre (<IIB vs ≥ IIB), histoloji (SCC vs diğer), tümör boyutu (< 4cm vs ≥ 4cm), Hgb seviyesi (≤ 10 g/dl vs

> 10 g/dl), ERT şekli (2B-RT vs 3B-RT), BRT şekli (2B-BRT vs 3B-BRT), tedavi sonrası 3. ay yanıt durumunun (tam yanıt vs diğer) prognostik önemlerine bakıldı. Tanı anında görüntülemeye lenf nod durumu ve tedaviye 3. ay yanıt oranı uzak metastazsız sağkalımda anlamlı faktörler olarak bulundu (tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Uzak Metastazsız Sağkalım Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	HR (Risk Katsayısı)	%95 CI (Güven Aralığı)	P değeri
Tanıda lenf nod metastazı			
Var	1		
Yok	0.496	0.298-0.827	<b>p= 0.007</b>
Tedaviye yanıt			
Tam	1		
Diğer	2.068	1.203 -3.554	<b>P=0.009</b>

### 4.3. Toksikite Sonuçları

Toplam 327 hasta toksisite açısından değerlendirilebildi. Hastaların 144'ünde (% 44) grad 1-3 akut GÜS toksisite gözlenirken, 105 hastada (%32.1) akut grad 1-3 GİS toksisite, 25 hastada (% 7.6) akut hematolojik grad 1-3 toksisite gözlendi (tablo 4.14). Akut GİS toksisite %12.8 hastada ishal, %11.9 hastada bulantı kusma ve %19.3 hastada proktit şeklinde; Akut GÜS toksisite %25.7 hastada dizüri, %1.2 hastada acil idrar yapma hissi ve %2.8 hastada vajinit; akut hematolojik toksisite % 3.7 hastada nötropeni, % 2.4 hastada anemi, %1.5 hastada nötropeni + anemi birlikte şeklinde dağılım göstermekteydi. Hastaların % 6.4'ünde geç grad 2-4 GÜS toksisite (%3.4 grad 2, % 0.6 grad 3, % 2.1 grad 4 toksisite) gözlenirken, %8.3'ünde geç grad 2-5 GİS toksisite (%3.4 grad 2, %3.1 grad 3, %1.5 grad 4, %0.3 grad 5) gözlendi (tablo 4.15). Geç GÜS toksisite 8 hastada dizüri, 3 hastada hematüri, 4 hastada vezikovajinal fistül, 6 hastada idrar inkontinansı şeklinde görüldü. Geç GİS toksisite ise 21 hastada rektal kanama, 4 hastada rektovajinal fistül, 1 hastada barsak obstruksiyonu ve 1 hastada da barsak perforasyonu şeklindeydi. Barsak perforasyonu gösteren hasta komplikasyon nedeni ile kaybedilmişti.



Tüm hastalarda uygulanan BRT şekli ile akut veya geç toksisite açısından anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak özellikle 2B BRT uygulanan kolda daha eski yıllarda tedavi edilmiş hastaların toksisite ile ilgili bilgilerine ulaşılamadığından, tüm hastaların % 69'unda geç toksisite değerlendirilebildiğinden bu sonucun yanıltıcı olabileceği düşünüldü.

İki boyutlu BRT'de ICRUr dozu ile geç GİS komplikasyon arasında anlamlı ilişki saptanırken ( $p=0.036$ ), ICRUm dozu ile GÜS komplikasyonlar arasında ilişki bulunamadı. 3B-BRT'de de rektum maksimum dozu ile geç GİS komplikasyon arasında anlamlı ilişki varken aynı ilişki mesane maksimum dozu ile GÜS toksisite gelişim riski açısından ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.14.** Hastalarda izlemde görülen akut toksisite dağılımları

Toksisite	Sayı(n)	Yüzde (%)
Akut GİS toksisite	202	42.6
Akut GÜS toksisite	128	27
Akut Hematolojik toksisite	33	7

**Tablo 4.15.** Hastalarda izlemde görülen geç toksisite dağılımları

Toksisite	Sayı(n)	Yüzde (%)
Geç GİS toksisite	36	7.7
Grad 2	16	3.4
Grad 3	14	3
Grad 4	5	1.1
Grad 5	1	0.2
Geç GÜS toksisite	28	5.9
Grad 2	14	3
Grad 3	6	1.3
Grad 4	8	1.6

#### 4.4. Yaşam Kalitesi Anketi Bulguları

Mevcut bilgilerinden ulaşılan ve onay veren 85 hastaya yaşam kalitesi anketi uygulandı. Bu hastaların medyan yaşı 56 (34-84), evreleri ise 14 hastada Evre < IIB, 71 hasta ise  $\geq$  IIB olarak dağılım göstermekteydi. Hastaların medyan takip süresi 86 ay (57.5-114.5 ay) idi. Hastaların takiplerinde 5 hastada hem GİS hem GÜS yan etki birlikte olacak şekilde toplam 17 hastada geç GİS yan etki, 14 hastada ise geç GÜS yan etki gözlemlendi. Tüm hastalar son kontrollerinde 1 hasta hariç hastaliksız hayatta izlenmekteydi. Hastaların çalışma sırasındaki medeni durumlarına bakıldığında %57'sinin (49 hasta) halen evli olduğu, %42'sinin (35 hasta) dul ve %1'inin hiç evlenmemiş olduğu görüldü. Olguların %93'ü en az bir çocuk doğurmuştu; ortanca çocuk sayısı 3 (0-9) bulundu. Hastaların %86'sinde normal spontan vajinal yolla %8 'i sezaryan ile doğum yapmış %6 sı ise hiç doğum yapmamıştı. Hastaların %33'ü premenopozal, %5'i perimenopozal, %62'si ise postmenopozal gruptadır. Eğitim durumları açısından incelendiklerinde hiç okula gitmemiş olanların oranı %20 idi. İlk ve ortaokul mezunu olanların oranı ise %60 oranı ile en yüksekti. Lise öğrenimi %15 hastada ve yüksek öğrenim eğitimi %5 hastada vardı (Tablo 4.16).

Bu hastaların yaşam kalitesi anketlerinin sonuçları toplamda değerlendirildiğinde; global sağlık durumlarının skoru ortalama 69.2 olarak bulundu. En yüksek fonksiyonel skala skorları; vücut algısı (ort 90), kognitif durum (ort 93) ve emosyonel durumda (ort 90) idi. En düşük fonksiyonel skala seksüel zevk alma (ort 0) idi. En yüksek semptom skala skorları ise seksüel vajinal durum (ort 100) ve menopozal semptomlardaydı (ort 24). En düşük semptom skalaları ise bulantı-kusma (ort 2) ve iştah kaybı (ort 3.1) idi (Tablo 4.17 ve Tablo 4.18).

**Tablo 4.16.** Yaşam kalitesi anketi uygulanan hastaların demografik özellikleri

		<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Medeni durum	Evli	49	57
	Bekar	35	42
	Dul	1	1
Çocuk	Var	80	93
	Yok	5	7
Doğum şekli	NSVY (Normal Spontan Vajinal Yol)	73	86
	C/S (Sezaryen/Sektiyo)	7	8
Eğitim durumu	İlk-ortaokul	51	60
	Lise	13	15
	Yüksekokul	4	5
	Hiç	17	20
Menopoz durumu	Premenopozal	28	33
	Perimenopozal	4	5
	Postmenopozal	53	62

**Tablo 4.17.** Tüm hastaların EORTC QLQ-CX24 anket sonuçlarının toplamı

	<b>Ortalama</b>	<b>Medyan</b>	<b>Dağılım aralığı</b>
Semptom skalası	9.2	6.1	3.0-12.1
Vücut algısı	90.2	100	77.8-100
Seksüel/vajinal durum	100	100	91.7-100
Lenfödem	9.4	0	0-33.3
Periferik nöropati	8.2	0	0-33.3
Menopozal semptomlar	24.7	0	0-66.7
Seksüel kaygı	8.2	0	0-0
Seksüel aktivite	13.3	0	0-33.3
Seksüel zevk alma	0	0	0-0

**Tablo 4.18.** Tüm hastaların EORTC QLQ-C30 anket sonuçlarının toplamı

	<b>Ortalama</b>	<b>Medyan</b>	<b>Dağılım aralığı</b>
Global sağlık durumu	69.2	66.7	58.3-83.3
İştah kaybı	3.1	0	0-0
Kognitif durum	93.1	100	83.3-100
Kabızlık	8.2	0	0-0
Diyare	9.0	0	0-0
Dispne	5.9	0	0-0
Emosyonel durum	90.1	100	83.3-100
Yorgunluk	12.5	0	0-22.2
Maddi zorluklar	8.6	0	0-0
Uykusuzluk	10.6	0	0-0
Bulantı- kusma	2.4	0	0-0
Ağrı	7.1	0	0-0
Fiziksel durum	84.3	93.3	80-100
Rol fonksiyon	84.9	100	66.7-100
Sosyal durum	87.1	100	66.7-100

Elli altı yaş eşik olarak alınıp yaşam kalitesine bakıldığında 56 yaş ve altındaki hastaların vücut algısı ( $p=0.001$ ), kognitif durum ( $p=0.002$ ) yüksek izlenirken, seksüel kaygı ( $p=0.001$ ) daha fazla görülmekteydi. Elli altı yaş üzerinde ise yorgunluk ( $p=0.014$ ) anlamlı olarak daha yüksek bulunan semptomdu (Tablo 4.19, 4.20).

**Tablo 4.19.** Hastaların yaşlarına göre değerlendirilen EORTC QLQ-C30 anket sonuçları

	Yaş ≤56		Yaş > 56		P
	Ortalama	Dağılım aralığı	Ortalama	Dağılım aralığı	
Global sağlık durumu	71.6	58.3-91.6	66.4	58.3-79.1	0.242
İştah kaybı	1.5	0-0	5	0-0	0.174
Kognitif durum	97.0	100-100	88.8	83.3-100	<b>0.02</b>
Kabızlık	6.7	0-0	10	0-0	0.541
Diyare	10.4	0-0	7,5	0-0	0.434
Dispne	6.7	0-0	5	0-0	0.930
Emosyonel durum	90.2	83.3-100	90	87.5-100	0.72
Yorgunluk	9.1	0-11.1	16.4	0-33.3	<b>0.014</b>
Maddi zorluklar	10.4	0-0	6.7	0-0	0.528
Uykusuzluk	11.1	0-0	10	0-16.7	0.868
Bulantı- kusma	2.6	0-0	2.1	0-0	0.746
Ağrı	5.2	0-0	9.2	0-16.7	0.075
Fiziksel durum	92.4	86.7-100	75.2	60-90	*0.00
Rol fonksiyon	93	100-100	75.8	66.7-100	*0.00
Sosyal durum	86.3	66.7-100	87.9	75-100	0.414

\*Analiz hesaplama hatası nedeniyle teorik olarak anlamlı kabul edilmesi uygun değildir.

**Tablo 4.20.** Hastaların yaşlarına göre değerlendirilen EORTC-CX24 anket sonuçları

	Yaş ≤56		Yaş >56		P
	Ortalama	Dağılım aralığı	Ortalama	Dağılım aralığı	
Semptom skalası	7.9	0 - 12.1	10.7	3 - 15.2	0.105
Vücut algısı	85	66.7 - 100	96.1	100-100	<b>0.001</b>
Seksüel/vajinal durum	100	83.3 -100	100	100-100	*0.00
Lenfödem	9.7	0 - 0	9.2	0 - 16.7	0.858
Periferel nöropati	10.4	0 - 0	5.8	0 - 0	0.254
Menopozal semptomlar	40.7	0 - 66.6	6.7	0 - 0	*0.00
Seksüel kaygı	14.1	0 - 33.3	1.7	0 - 0	<b>0.001</b>
Seksüel aktivite	22.2	0 - 33.3	3.3	0 - 0	*0.00
Seksüel zevk alma	0	0-0	0	0- 0	*0.00

\*Analizdeki hesaplama hataları nedeniyle değerlendirmeye alınmaması önerilir.

Hastaların Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Kardiyovasküler Hastalık, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı veya bağ doku hastalığı gibi eşlik eden komorbid hastalıkların varlığı durumunda yaşam kalitesinin nasıl etkilendiğine bakıldığında en az bir hastalık eşlik etmesi durumunda vücut algısı ve yorgunluk istatistiksel anlamlı daha kötü olarak saptanırken; eşlik eden komorbid hastalık yoksa kognitif fonksiyon, rol fonksiyon ve fiziksel durum daha iyi olup menopozal semptomlar, seksüel kaygı ve seksüel aktivite ise daha yüksek saptandı (tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** Komorbid hastalık durumuna göre yaşam kalitesi anket sonuçları

	Komorbid hastalık				P
	Var		Yok		
	Ort	Dağılım aralığı	Ort	Dağılım aralığı	
Semptom skalası	10.14	3.03-15.15	8.21	3.03	.378
Vücut algısı	94.69	100-100	84.50	66.67	<b>.003</b>
Seksüel/vajinal durum	100	100-100	100	83.33	*.038
Lenfödem	10.14	0.00-33.3	8.77	0.00	.397
Periferik nöropati	5.80	0.00-0	11.40	0.00	.205
Menopozal sempt.	13.04	0.00-33.3	38.60	0.00	<b>.000</b>
Seksüel kaygı	4.35	0.00-0	13.16	0.00	<b>.011</b>
Seksüel aktivite	7.97	0.00-0	19.30	0.00	<b>.031</b>
Seksüel zevk alma	0.0	0-0	0.0	0.00	.077
Global sağlık durumu	66.49	58.33-75	72.37	58.33-91.7	.209
İştah kaybı	4.35	0.00-0	1.75	0.00-0	.348
Kognitif durum	89.86	83.33-100	96.93	100-100	<b>.008</b>
Kabızlık	7.97	0.00-0	7.02	0.00-0	.835
Diyare	7.25	0.00-0	11.40	0.00-0	.341
Dispne	4.35	0.00-0	7.89	0.00-0	.625
Emosyonel durum	90.94	91.67-100	88.82	83.33-100	.359
Yorgunluk	15.22	0.00-33.33	9.65	0.00-11.11	<b>.043</b>
Maddi zorluklar	5.80	0.00-0	12.28	0.00-33.33	.163
Uykusuzluk	10.87	0.00-0	10.53	0.00-0	.995
Bulantı- kusma	2.17	0.00-0	2.63	0.00-0	.835
Ağrı	6.52	0.00-0	7.89	0.00-0	.918
Fiziksel durum	78.41	60.00-93.3	91.40	86.67-100	<b>.001</b>
Rol fonksiyon	78.26	66.67-100	92.54	100-100	<b>.004</b>
Sosyal durum	88.04	66.67-100	85.53	66.6-100	.362

Hastaların eğitim durumuna göre yaşam kalitesindeki değişikliklere bakıldığında ise fiziksel durum orta ve yüksek öğrenimde iyi iken, menopozal semptomlar yüksek öğrenim grubunda en fazla; iştah kaybı ise okuma yazması olmayan grupta en fazla görülen semptomlardı (tablo 4.22).

**Tablo 4.22.** Eğitim durumuna göre yaşam kalitesi anketi sonuçları

	Eğitim durumu			
	Okuma yazması yok	İlk ve orta öğrenim	Lise ve yükseköğrenim	P
	ort	ort	ort	
Semptom skalası	9.80	9.51	7.66	.623
Vücut algısı	93.46	93.68	76.47	<b>.007</b>
Seksüel/vajinal durum	120.10	116.50	105.39	.227
Lenfödem	9.80	11.11	3.92	.412
Periferik nöropati	5.88	6.54	15.69	.128
Menopozal sempt.	23.53	18.95	43.14	<b>.020</b>
Seksüel kaygı	3.92	7.19	15.69	.074
Seksüel aktivite	11.76	11.76	19.61	.268
Seksüel zevk alma	0.0	0.0	0.0	.253
Global sağlık durumu	61.27	72.71	66.67	.079
İştah kaybı	7.84	1.31	3.92	<b>.021</b>
Kognitif durum	91.18	93.46	94.12	.552
Kabızlık	13.73	5.88	9.80	.222
Diyare	3.92	9.15	13.73	.597
Dispne	9.80	3.92	7.84	.164
Emosyonel durum	92.65	88.73	91.67	.605
Yorgunluk	16.34	10.68	14.38	.363
Maddi zorluklar	5.88	7.19	15.69	.105
Uykusuzluk	7.84	13.07	5.88	.426
Bulantı- kusma	1.96	1.96	3.92	.540
Ağrı	6.86	5.56	11.76	.344
Fiziksel durum	74.51	87.06	85.88	<b>.013</b>
Rol fonksiyon	77.45	87.58	84.31	.373
Sosyal durum	95.1	90.2	100	<b>.002</b>

Hastaların eş zamanlı KT alıp almamasının veya neoadjuvan KT alıp almamanın yaşam kalitesi üzerinde belirgi etki yaratmadığı görüldü. Ancak bunun eş

zamanlı veya neoadjuvan KT almayan hasta sayısının az olması nedeniyle kıyaslamada örneklem büyüklüğü açısından belirgin fark olduğundan değerlendirmenin kesin yapılamayacağı düşünüldü.

Eş zamanlı uygulanan KT türüne göre ise yaşam kalitesi üzerindeki etkiye bakıldığında iştah kaybı, dispne, yorgunluk, uykusuzluk ve ağrı gibi semptomlar sisplatin dışı KT’lerde daha fazlaydı. Emosyonel durum ise sisplatin kolunda daha yüksek bulundu. Ancak sisplatin dışı KT kullanan hasta sayısı az olduğundan bu değerlendirmelerin de yanıltıcı olabileceği düşünüldü (tablo 4.23).

**Tablo 4.23.** Eş zamanlı KT şekline göre yaşam kalitesi anketi sonuçları

	Eş zamanlı KT Şekli				
	Sisplatin		Sisplatin dışı		P
	ort	dağılım aralığı	ort	dağılım aralığı	
Semptom skalası	8.82	3.03-12.12	21.21	12.12-30.3	0.100
Vücut algısı	90.15	77.78-100	88.89	77.78-100	0.709
Seksüel/vajinal durum	114.45	91.67-100	133.33	133.33-100	0.352
Lenfödem	9.28	0.00-0	16.67	0.00-33.3	0.422
Periferik nöropati	8.02	0.00-0	0.00	0.00-0	0.535
Menopozal sempt.	24.47	0.00-66.6	50.00	33.33-66.66	0.184
Seksüel kaygı	8.44	0.00-0	0.00	0.00-0	0.465
Seksüel aktivite	13.92	0.00-33.3	0.00	0.00-0	0.363
Seksüel zevk alma	00	0-0	0	0-0	0.351
Global sağlık durumu	69.94	58.33-83.3	45.83	25.00-66.6	0.208
İştah kaybı	2.11	0.00-0	33.33	33.33-33.3	<b>0.000</b>
Kognitif durum	93.25	83.33-100	91.67	83.33-100	0.635
Kabızlık	8.44	0.00-0	0.00	0.00-0	0.517
Diyare	9.70	0.00-0	0.00	0.00-0	0.483
Dispne	5.06	0.00-0	33.33	33.33-33.3	<b>0.001</b>
Emosyonel durum	90.40	83.33-100	58.33	50.00-66.6	<b>0.018</b>
Yorgunluk	11.53	0.00-22.22	44.44	44.44-44.44	<b>0.021</b>
Maddi zorluklar	8.02	0.00-0	33.33	0.00-66.66	0.207
Uykusuzluk	10.13	0.00-0	33.33	33.33-33.33	<b>0.021</b>
Bulantı- kusma	2.32	0.00-0	0.00	0.00-0	0.746
Ağrı	6.54	0.00-0	25.00	16.67-33.33	<b>0.010</b>
Fiziksel durum	85.57	86.67-100	66.67	60.00-73.3	0.077
Rol fonksiyon	86.29	66.67-100	66.67	66.67-66.6	0.084
Sosyal durum	87.55	66.67-100	91.67	83.33-100	0.897



Hastaların eksternal radyoterapi şekline göre yaşam kalitesi değerlendirildiğinde ise 2B-RT kolunda semptom skalası ( $p=0.042$ ) istatistiksel anlamlı yüksek saptanırken 3B-RT kolunda lenfödemde artmış oran saptandı ( $p=0.005$ ). Ancak lenfödemin 3B-RT’de neden fazla olduğu açıklanamadı (tablo 4.24).

**Tablo 4. 24.** Eksternal radyoterapi şekline göre yaşam kalitesi anket sonuçlarının karşılaştırılması

	EKSTERNAL RADYOTERAPİ				
	2B-RT		3B-RT		P
	ort	dağılım aralığı	ort	dağılım aralığı	
Semptom skalası	7.48	.00-12.1	10.23	6.06-15.1	<b>0.042</b>
Vücut algısı	90.28	77.78-100	90.15	77.78-100	0.867
Seksüel/vajinal durum	100	91.67-100	100	91.67-100	0.713
Lenfödem	3.13	.00-0	13.21	.00-33.3	<b>0.005</b>
Periferel nöropati	7.29	.00-0	8.81	.00-0	0.420
Menopozal sempt.	21.88	.00-50	26.42	.00-66.7	0.539
Seksüel kaygı	5.21	.00-0	10.06	.00-0	0.289
Seksüel aktivite	11.46	.00-16.7	14.47	.00-33.3	0.507
Seksüel zevk alma	0	0-16.7	0	0-0	0.964
Global sağlık durumu	69.2	54.2-83.3	69.2	58.3-83.3	0.858
İştah kaybı	1.04	.00-0	4.40	.00-0	0.183
Kognitif durum	91.15	83.33-100	94.34	100 -100	0.108
Kabızlık	8.33	.00-0	8.18	.00-0	0.87
Diyare	9.38	.00-0	8.81	.00-0	0.963
Dispne	5.21	.00-0	6.29	.00-0	0.741
Emosyonel durum	90.10	83.33-100	90.09	83.33-100	0.888
Yorgunluk	11.46	.00-22.2	13.21	.00-22.2	0.933
Maddi zorluklar	4.17	.00-0	11.32	.00-33.3	0.080
Uykusuzluk	14.58	.00-33.3	8.18	.00-0	0.192
Bulantı- kusma	1.56	.00-0	2.83	.00-0	0.938
Ağrı	4.69	.00-0	8.49	.00-0	0.651
Fiziksel durum	82.92	66.67-100	85.16	86.67-100	0.370
Rol fonksiyon	82.81	66.67-100	86.16	83.33-100	0.373
Sosyal durum	83.33	66.67-100	89.31	83.33-100	0.168

Hastaların eksternal RT alanına göre yaşam kalitesi değerlendirildiğinde global sağlık durumu pelvik paraaortik RT alan kolda daha düşük ve ağrı bu kolda daha fazla idi (tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** Eksternal RT alanına göre yaşam kalitesi sonuçları

	EKSTERNAL RADYOTERAPİ				
	pelvik		Pelvik+paraaortik		P
	ort	dağılım aralığı	ort	dağılım aralığı	
Semptom skalası	8.70	3.03-12.12	14.02	7.58-22.73	0.083
Vücut algısı	91.20	77.78-100	80.56	61.11-100.00	0.127
Seksüel/vajinal durum	100	91.67-100	100	83.3-100	0.567
Lenfödem	9.09	0.00-0	12.50	0-16.67	0.823
Periferel nöropati	7.79	0.00-0	12.50	0-33.33	0.173
Menopozal sempt.	23.81	0.00-33.33	33.33	0-66.67	0.462
Seksüel kaygı	7.79	0.00-0	12.50	0-33.33	0.280
Seksüel aktivite	13.42	0.00-33.33	12.50	0-33.33	0.792
Seksüel zevk alma	0.00	0-0	0.00	0-0.00	0.753
Global sağlık durumu	70.45	58.33-83.3	57.29	54.17-62.50	<b>0.055</b>
İştah kaybı	3.03	0.00-0	4.17	0-0.00	0.658
Kognitif durum	92.64	83.33-100	97.92	100-100.00	0.244
Kabızlık	8.66	0.00-0	4.17	0-0.00	0.642
Diyare	9.09	0.00-0	8.33	0-16.67	0.740
Dispne	5.63	0.0-0	8.33	0-0.00	0.980
Emosyonel durum	90.37	83.33-100	87.50	79.17-100.00	0.732
Yorgunluk	12.27	0.00-22.22	15.28	0-16.67	0.895
Maddi zorluklar	7.79	0.00-0	16.67	0-33.33	0.241
Uykusuzluk	10.82	0.00-0	8.33	0-0.00	0.529
Bulantı- kusma	1.73	0.00-0	8.33	0-0.00	0.376
Ağrı	5.84	0.00-0	18.75	0-25.00	<b>0.057</b>
Fiziksel durum	84.24	80.00-100	85.00	86.6-100.00	0.981
Rol fonksiyon	85.06	66.67-100	83.33	66.6-100.00	0.846
Sosyal durum	88.10	66.67-100	77.08	66.6-100.00	0.082

Hastalara uygulanan BRT şekline göre yaşam kalitesi üzerindeki etkiye bakıldığında lenfödem ve ağrı 2B-BRT kolunda 3B-BRT'ye göre daha fazla görülmekteydi (tablo 4.26).

**Tablo 4.26.** BRT Şekline göre yaşam kalitesi anketlerinin sonuçları

	BRAKİTERAPİ				P
	2B-BRT		3B-BRT		
	ort	dağılım aralığı	ort	dağılım aralığı	
Semptom skalası	8.67	0.00-15.15	7.58	6.06-12.12	P=0.218
Vücut algısı	88.67	77.78-100	100.00	77.78-100	P=0.526
Seksüel/vajinal durum	100	91.67-100	100	91.67-100	P=0.809
Lenfödem	6.54	0.00-0	0.00	0.00-33.33	<b>P=0.017</b>
Periferel nöropati	5.88	0.00-0	0.00	0.00-33.33	P=0.100
Menopozal sempt.	23.53	0.00-66.6	0.00	0.00-66.6	P=0.727
Seksüel kaygı	5.88	0.00-0	0.00	0.00-33.33	P=0.256
Seksüel aktivite	13.07	0.00-33.33	0.00	0.00-33.33	P=0.955
Seksüel zevk alma	0	0-0	0	0-0	P=0.757
Global sağlık durumu	70.10	58.33-83.3	66.67	58.33-83.3	P=0.615
İştah kaybı	2.61	0.00-0	0.00	0.00-0	P=0.356
Kognitif durum	91.50	83.33-100	100.00	100.00-100	P=0.130
Kabızlık	11.11	0.00-0	0.00	0.00-0	P=0.081
Diyare	11.11	0.00-0	0.00	0.00-0	P=0.173
Dispne	4.58	0.00-0	0.00	0.00-0	P=0.423
Emosyonel durum	88.07	75.00-100	100.00	100.00-100	P=0.131
Yorgunluk	11.55	0.00-22.2	0.00	0.00-22.2	P=0.694
Maddi zorluklar	6.54	0.00-0	0.00	0.00-33.3	P=0.190
Uykusuzluk	13.07	0.00-33.33	0.00	0.00-0	P=0.257
Bulantı- kusma	2.29	0.00-0	0.00	0.00-0	P=1.000
Ağrı	4.58	0.00-0	0.00	0.00-16.6	<b>P=0.034</b>
Fiziksel durum	83.66	73.33-100	90.00	86.67-100	P=0.766
Rol fonksiyon	83.01	66.67-100	100.00	83.33-100	P=0.356
Sosyal durum	85.29	66.67-100	100.00	83.33-100	P=0.658

Hastaların anket uygulanma anında tedavi sonrası süreye göre yaşam kalitesini değerlendirmek için tedavi sonrası 1-5 yıl ile 6-10 yıl sürede anket uygulananlar karşılaştırıldığında 1-5 yılda lenfödem ( $p=0.038$ ) ve sosyal durum ( $p=0.037$ ) istatistiksel anlamlı bulundu (Tablo 4.27).

**Tablo 4.27.** Yaşam kalitesi anket sonuçlarının tedavi sonrası 1-5 yıl içinde anket yapılanlarla 6-10 yıl içinde anket yapılanlar arasında karşılaştırılması

	1-5 yıl		6-10yıl		p
	Ort	Dağılım aralığı	ort	Dağılım aralığı	
Semptom skalası	87.41	87.41	8.14	0-12.12	0.121
Vücut algısı	91.84	91.84	87.94	77.8-100.00	0.402
Seksüel/vajinal durum	10.08	10.08	118.81	100-133.33	0.425
Lenfödem	91.61	91.61	5.71	0-0.00	<b>0.038</b>
Periferel nöropati	100	100	7.62	0-0.00	0.737
Menopozal sempt.	12.24	12.24	20.95	0-33.33	0.345
Seksüel kaygı	6.80	6.80	4.76	0-0.00	0.217
Seksüel aktivite	27.89	27.89	10.48	0-0.00	0.336
Seksüel zevk alma	10.20	10.20	0.00	0-0.00	0.585
Global sağlık durumu	70.58	14.97	67.86	50.00-83.3	0.317
İştah kaybı	4.08	0	1.90	.00-0	0.454
Kognitif durum	94.56	100.00-100	90.95	83.33-100	0.096
Kabızlık	6.12	0-0	11.43	.00-0	0.279
Diyare	8.84	0-0	9.52	.00-0	0.837
Dispne	5.44	0-0	4.76	.00-0	0.721
Emosyonel durum	89.80	83.3-100	90.24	83.33-100	0.833
Yorgunluk	12.02	0-0	11.75	.00-22.2	0.632
Maddi zorluklar	10.20	0-0	6.67	.00-0	0.319
Uykusuzluk	8.84	0-0	13.33	.00-33.3	0.383
Bulantı- kusma	3.06	0-11.1	1.43	.00	0.912
Ağrı	8.50	0-0-33.3	4.29	.00	0.531
Fiziksel durum	86.53	86.7-100	81.14	60.00-100	0.138
Rol fonksiyon	87.41	83.3-100	80.95	66.67-100	0.180
Sosyal durum	91.84	100-100	80.95	66.67-100	<b>0.037</b>

Çalışma sırasındaki medeni durumlarına bakıldığında yaşam kaliteleri açısından evli olmayanlarda rol fonksiyon ( $p=0.012$ ) ve maddi zorluklar ( $p=0.038$ ) anlamlı yüksekken evli olanlarda ise kognitif fonksiyonlarının ( $p=0.00$ ) daha yüksek olduğu gözlemlendi. Evli olanlarda seksüel vajinal durum, seksüel aktivite ve kaygı daha yüksek idi ( $p<0.001$ ). Başlangıçtaki tümör boyutu ve grad göz önüne alınarak yapılan yaşam kalitesi sonuçlarının karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Hastaların eşlerine eşlerinin üriner inkontinansının kendileri için ne kadar problem oluşturduğu sorulan hastalar arasında soruya eşleri %78 oranında hiç, %20 oranında biraz ve %2 oranında oldukça cevabını verdiler. Sık idrara çıkma, gece idrara çıkma, idrarda kan gibi üriner irritasyon ve obstrüksiyonu sorgulayan sorulara ve ayrıca sık gayta yapma, ağrılı-kanamalı gayta yapmakla ilgili soruya %74'ü hiç, %24'ü biraz ve %2'si oldukça cevabını verdi. Eşlerinin cinsel fonksiyonlarının kendileri için ne kadar problem oluşturduğu sorusuna yanıt olarak ise %30'u hiç, %42'i biraz, %28'i oldukça olduğunu söylediler. Eşlerinin halsizlik, kilo alma, mod değişiklikleri, sıcak basmaları gibi hormonal ve genel durumlarını sorgulayan soruya da %74'ü hiç, %24'ü biraz, %2 si oldukça olarak yanıt verdiler (tablo 4.28).

**Tablo 4.28.** Hastaların eşlerine sorulan sorular

<b>Geçtiğimiz 4 hafta içinde</b>	<b>hiç</b>	<b>biraz</b>	<b>oldukça</b>	<b>çok</b>
1) üriner inkontinans	%78	%20	%2	-
2) üriner obstrüksiyon-irritasyon	%74	%24	%2	-
3) kalın barsak-rektal fonksiyon	%74	%24	%2	-
4) cinsel fonksiyonları	%30	%42	%28	-
5) menopozal semptomlar. genel durum	%74	%24	%2	-

## 5. TARTIŞMA

Lokal ileri evre serviks kanseri tedavisi 1999 yılına kadar sadece RT iken, bu yılda sonuçları açıklanan faz III çalışmalarda eş zamanlı KT nin etkinliğinin gösterilmesinden sonra KRT standart hale gelmiştir (127-129). Tedavide eksternal RT ve eşzamanlı Sisplatin bazlı kemoterapi pek çok merkezde standart yaklaşım olarak benimsenmekte, eksternal RT sonrası BRT ile primer tümör yatağına yüksek dozlara çıkılmaktadır. Eş zamanlı KT ile lokal kontrol ve sağkalım yanı sıra özellikle akut toksisitede artış gözlenmiştir ancak geç toksisite açısından halen güvenilir veri yoktur (201-202). Geç toksisiteyi değerlendirmede kullanılan birçok skorlama sistemi bulunmakla birlikte en sık kullanılanlar CTCAEv3.0 ve RTOG/ EORTC' nin geç morbidite skorlama şemasıdır (203-204). Bu retropektif çalışmada kliniğimizde primer KRT ile tedavi edilen pelvise sınırlı lokal ileri evre serviks kanserli hastalarda tedavi sonuçlarımız, toksisite ve yaşam kalitesini değerlendirmek amaçlanmıştır. Toksisiteyi değerlendirmede RTOG/EORTC akut ve geç morbidite skorlama şeması kullanılmıştır.

Kliniğimizde son durum bilgisine ulaşılan 327 hastada 2, 5 ve 10 yıllık GS sırasıyla %67.6, %52.1, %42.3; HS oranları ise sırasıyla %73.2, %65.6 ve %63.8; lokal rekürrensiz sağkalım oranları %93.8, %91.9, %91; lokal bölgesel rekürrensiz sağkalım oranları ise %92.2, %88.7, %85.5 ve uzak metastazsız sağkalım oranları %80.6, %76 ve %75 olarak bulunmuştur. Evre IIB altında olan hasta oranı %5.5 olup büyük çoğunluğunu Evre IIB ve üzeri hasta grubu oluşturmaktaydı. Evre IIB ve üzeri hastalar için 2 yıllık HS, LBRS ve UMS sonuçları sırasıyla %72.5, %91.7 ve %80.8; 5 yıllık HS, LBRS ve UMS sonuçları sırasıyla, %65, %88 ve %75.9 olarak bulunmuştur. Sadece pelvise sınırlı lokal ileri evre hastaların dahil edildiği GOG 120 çalışmasında evre IIB ve IVA hastalar dahil edilmiş ve RT'ye eş zamanlı tek başına sisplatinin eklendiği kolda 2, 5 ve 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %63, %58 ve %46 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %73, %66, %64 dür ve GOG çalışmasından daha yüksek bulunmuştur. Benzer bir başka çalışmada Dueraz- Gonzalez ve arkadaşları 2 ve 5 yıllık progresyonsuz

sağkalım oranlarını Evre IIB-IVA hastalarda bizim serimize benzer şekilde %70 ve %60 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda lokal ve lokal bölgesel başarısızlık oranları % 6.6 ve %8.3 olarak bulunmuştur. Pelvise sınırlı lokal ileri evre hastalıkta pelvis ve paraaortik geniş alan RT ile pelvik RT ve eşzamanlı kemoterapinin karşılaştırıldığı RTOG 90-01 çalışmasında KRT ile 5 yıllık lokal bölgesel rekürrens oranları %18 olarak bildirilmiştir (129). GOG 120 çalışmasında ise sisplatinli KRT kollarında lokal başarısızlık oranı %21-22 olarak bildirilmektedir (131). Kliniğimizde eksternal pelvik RT dozu medyan 50 Gy dir. BRT dozu ile birlikte değerlendirildiğinde toplam EQD2 dozu  $\geq 85$  Gy dir. Aynı EQD2 dozu GOG 120 çalışmasında 80 Gy, RTOG çalışmasında ise 85 Gy dir. Lokal bölgesel kontrol oranlarımızın literatürden yüksek çıkması gross LAP varlığında hastaların lenf nod disseksiyonuna yönlendirilmesi, 1-1.5 cm LAP varlığında veya Evre IIB hastalık varlığında ERT dozunun 60-65 Gy olacak şekilde yüksek tutulması nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda GS, HS ve lokal rekürrenssiz sağkalımda en anlamlı prognostik faktör tedavi sonrası 3. ay değerlendirmesinde saptanan yanıt oranı olarak bulunmuştur. Üçüncü ayda tam yanıt saptanamayan hastalarda ölüm oranında %40 artış gösterirken, herhangi bir rekürrens riskinde 2.26 kat, lokal progresyon riskinde 15 kat ve lokal bölgesel progresyon riskinde 8 kat ve uzak metastaz riskinde 2 kat artış saptanmıştır. Benzer bir çalışmada Grigsby ve arkadaşları (81) medyan 3. ayda yapılan PET/BT ile fonksiyonel tam yanıt saptanan hastalarda 5 yıllık kanser spesifik sağkalımı %80, diğerlerinde %32 olarak bildirmişlerdir. PET/BT ile benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gösterilmiştir (205,206). Çalışmamızda sağkalım analizi yapılan 327 hastadan sadece % 10'unda PET/BT ile değerlendirme yapılmış 161 hastada ise JM, smear yanısıra MRG veya BT ile tam yanıt değerlendirmesi yapılmıştır. Kendi çalışmamız ve literatür bilgileri eşliğinde lokal ileri evre serviks kanserinde tedavi sonrası klinik veya fonksiyonel yanıt oranının en önemli prognostik faktör olduğunu söylemek mümkündür.

Serviks kanseri tedavisinde primer KRT sonuçlarımızın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada tek değişkenli analizde GS'da ERT ve BRT' nin 3 boyutlu olarak yapılmasının sağkalım oranlarını arttırdığı saptanmıştır. ERT'nin 3 boyutlu yapılması ile 5 yıllık GS (%50.3 vs %72.1), BRT 'nin 3 boyutlu yapılması

ile de 3 yıllık GS da (%61.5 vs %83.8) yaklaşık %22 oranında artış saptanmıştır. Benzer artış artış HS, LRS, LBRS' da gösterilememiştir. Benzer şekilde sağkalım katkısı çok değişkenli analizde gösterilememiştir. Literatürde 3B BRT 'nin GS üzerine etkisi ile ilişkili net veri olmamakla birlikte MRG uyumlu 3 Boyutlu BRT ile lokal kontrol ve genel sağkalımın arttığı ve toksisitenin azaldığı belirtilmiştir (207). İki boyutlu HDR BRT ile 3B HDR BRT karşılaştıran randomize prospektif çalışma olmamakla beraber Fransada yapılan multisentrik non randomize prospektif bir çalışmada 2B ile 3B PDR BRT karşılaştırılmış; 3B PDR BRT ile lokal kontrol artışı ve toksisitede belirgin azalma bildirilmiştir (208). Bizim çalışmamızda 3B-BRT ile GS avantajı gösterilmiş ancak HS, LRS ve LBRS 'da aynı avantaj gösterilememiştir. Kliniğimize 3B-BRT'nin tedaviye sokulması ile tüm hastalar ERT sonrası JM ve MRG ile değerlendirilmekte, yeterli yanıt göstermeyen ve BRT ile HR-CTV'nin tam kapsamayacağı olgularda stereotaktik radyoterapi (SRT) ile ek doz uygulanmaktadır. SRT uygulanan olgular bu analize dahil edilmemiştir. 3B-BRT ile ERT'ye tam yanıt veren veya çok iyi yanıt veren olgular tedaviye alınmıştır. GS' daki avantajın bu nedenle olduğu düşünülmektedir. Günümüzde eksternal RT tekniklerindeki gelişmeler klinisyenleri giderek daha artan oranlarda BRT den uzaklaştırmakta ve yeni eksternal RT tekniklerini kullanmaya itmektedir. Beant ve ark, Ulusal Kanser Data Bankası verilerini kullanarak yaptıkları analiz sonucunda lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde BRT yerine SRT veya İMRT ile ek doz uygulamasının son yıllarda %10 arttığını belirtilmişlerdir (209). Kliniğimizde bu hastalarda rutin olarak SRT kullanılmamaktadır. Ancak Eksternal KRT ye yanıt vermeyen ve BRT ile tam kapsamayacak hastalar bu yaklaşımla tedavi edilmektedir.

Çalışmamızda klinik evrelemede LN metastaz varlığı ve evre, HS, UMS ve GS'da anlamlı faktörler olarak bulunmuştur. Erken evre serviks kanserinde cerrahi sonrası HS'da pelvik lenf nod metastazı en önemli prognostik faktör olarak raporlanmıştır (62). Bu çalışmada evre IB ve IIA hastalık için 5 yıllık HS lenf nod negatif olgularda %88-96 iken, lenf nod pozitif olgularda %50-74 olarak bildirilmektedir (63-65). Benzer şekilde lokal ileri evre serviks kanseri tanı hastalarda klinik evrelemede LN metastazı gösterilmesi prognozu kötüleştiren en önemli faktörlerden biri olarak bildirilmektedir. Parker ve arkadaşlarının yaptığı bir



çalışmada bu grup hastada 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %72 ve %55 bulunmuştur (210). Bizim çalışmamızda da tanı anı görüntülemelerde pelvik ve/veya PA LN metastazı saptanan olgularda GS ve HS'da anlamlı kötüleşme saptanmıştır. PA LN metastazı en önemli prognostik faktör olarak belirtilmektedir (64). PA LN metastazı olan olgularda 5 yıllık GS yaklaşık %30' larda bildirilmektedir (65-67). Pelvise sınırlı hastalığı olan olguların retrospektif değerlendirildiği çalışmamızda lenf nod metastazı saptanması durumunda 5 yıllık GS, HS ve UMS sırasıyla % 42, % 53 ve % 65 iken lenf nod metastazı saptanmaması durumunda ise % 56, % 71 ve % 80 olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda LRS' da SCC histoloji iyi prognostik faktör olarak bulunurken grad hiçbir sağkalımda anlamlı olarak bulunmamıştır. Reagen ve Fu' nun yaptığı çalışmada histolojik grad ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanırken (211) çoğu çalışmada adenokarsinom veya SCC' nin histolojik gradı ile sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır (212-213). Bizim çalışmamızda SCC olan hastalarda adenokanser ve diğer histolojilere göre yanıt oranları ve lokal kontrol oranları daha iyi bulunmuş ancak GS'da histolojinin etkisi gösterilememiştir.

Dunst ve arkadaşlarının (72) yaptığı çalışmada tedavi öncesi Hgb değerinin 3 yıllık rekürrensiz sağkalım ve GS üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Hgb değeri düşük olanlarda 3 yıllık sağkalım %38 iken, yüksek olanlarda %68 olarak bulunmuştur (p=0.02). Andrew J. Bishop ve ark. larının yaptığı 2454 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada tek değişkenli analizde RT öncesi ve RT esnasındaki Hgb değerleri 9, 10 ve 12 g/dl olmasının rekürrensiz sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada Hgb değerinin 10 g/ dl olmasının çok değişkenli analizde rekürrensiz sağkalım üzerine anlamlı etkisi bulunmazken; hem HS hem de uzak metastazsız sağkalımı anlamlı olarak kötü etkilediği saptanmıştır (214). Bizim çalışmamızda da RT öncesi Hgb seviyesi GS'da anlamlı bulunmuştur. Hgb <10g/ dl olan olgularda 5 yıllık GS sırasıyla % 34 iken Hgb> 10 g/dl olanlarda %57 'dir. Bu nedenle primer KRT planlanan hastalarda Hgb seviyesinin düzenli takip edilmesi ve gerektiğinde eritrosit suspansiyonları ile replasman tedavisinin yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu retrospektif çalışmada takip bilgilerine ulaşılan 327 hasta değerlendirildiğinde hastalarımızın % 6.4'ünde geç grad 2-4 GÜS toksisite gözlenirken, % 8.3'ünde geç grad 2-5 GİS toksisitesi gözlenmiştir. Stryker ve arkadaşlarının yaptığı 132 lokal ileri serviks kanserinin değerlendirildiği çalışmada geç grad 2-3 mesane ve barsak ile ilgili toksisite %9 oranında görülmüştür (215). Toksisite oranlarımız bu çalışma ile benzerdir. Lee ve ark.larının yaptığı çalışmada ise 209 Evre IB2-IVA olgunun ortanca 56 aylık takibinde %5 oranında grad 3 GİS ve GÜS toksisite gözlenmiştir (216). Bu Maaike ve arkadaşlarının yaptığı 114 lokal ileri evre serviks kanseri hastasının değerlendirildiği retrospektif kohort çalışmada geç toksisite ve yaşam kalitesi değerlendirmesinde hastaların %33 'ünde grad 2 ve üzeri GÜS toksisite gözlenirken %6 oranında GİS toksisitesi izlenmiştir. Grad 3-4 toksisite hem mesane hem barsak için %1.8 olarak saptanmıştır. KRT veya sadece RT kolları arasında grad 3-4 toksisite açısından fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda GIS ve GUS toksisitesi grad 3 ve üzeri olarak sınırlandırıldığında bu oran %5 altında olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da eş zamanlı KT uygulanması geç toksisite açısından fark yaratmamıştır.

Retrospektif serilerde karın ağrısı, diyare, rektal kanama gibi geç barsak toksisitesinin 50-55 Gy üzeri dozlarda arttığı gösterilmiştir. Ancak modern tekniklerle bu toksisitenin %5 ve altında olduğu bilinmektedir (171,172, 207). Daha konformal tekniklerin kullanılmasıyla toksisitenin azalacağı ve yaşam kalitesinin artacağı düşünülmüştür. Akut toksisite kemoradyoterapi ile artsa da bunun geç toksisiteye yansımadağı gösterilmiştir (129). Bizim çalışmamızda da eş zamanlı KT'nin akut toksisiteyi arttırdığı ancak geç toksisite ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir..

Çalışmamızdaki tüm hastaların toplam yaşam kalitesi sonuçlarına bakıldığında global sağlık durumlarının skoru ortalama 69.2 olarak bulunmuştur. En yüksek fonksiyonel skalalar; kognitif durum, emosyonel durum ve en düşük fonksiyonel skalalar ise vücut algısı ve seksüel zevk alma idi. En yüksek semptom skalaları ise seksüel vajinal durum ve menopozal semptomlardı. En düşük semptom skalaları ise bulantı-kusma ve iştah kaybı idi.

Eksternal RT'nin yaşam kalitesi skalaları ve seksüel zevk alma üzerindeki negatif etkisi gösterilmiştir (193-196). Uzun dönem takipli serviks kanserli

hastalarda yapılan bir çalışmada, pelvik RT uygulananlarda 15 yıl sonra bile abdominal semptomların ve lenfödemin sadece cerrahi yapılanlara kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir (192).

Ek olarak sistemik KT uygulanan hastaların fiziksel fonksiyonel durumlarının anlamlı olarak kötüleştiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Mariani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Evre1A-3A 105 hastada KRT veya RT sonrası 1. yılda QOL-30 yaşam kalitesi anketi ve CX-24 serviks modulu uygulanmıştır. Hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri ve akut toksisite dışında iki grup arasında yaşam kalitesi açısından fiziksel, fizikososyal ve seksüel fonksiyon açısından herhangi bir fark bulunamamıştır (217). Bizim çalışmamızda eş zamanlı veya neoadjuvan olarak KT uygulanmasının yaşam kalitesi üzerinde etkisi gösterilememiştir. Ancak örneklemin küçük olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Korfage ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi ile primer RT/KRT karşılaştırıldığında genel yaşam kalitesi skorunun cerrahi yapılan grupla benzer olduğu sadece mental fonksiyon durumun farklı olduğu saptanmıştır. En sık görülen semptom karın ağrısı (%17), idrar kaçırma (%15), menopozal semptomlar (%18) ve seksüel aktivite olarak görülmüş sadece RT ile tedavi edilenlerde daha fazla lenfödem, periferik nöropati ve menopozal semptomlar bildirilirken KRT ile ise semptom skalası, vücut algısı ve seksüel endişenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da en yüksek semptomlar menopozal semptomlar ve seksüel vajinal durum olup, vücut algısı da benzer şekilde daha kötü olarak bulunmuştur (218). Bergmark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer olarak pelvik RT sonrası lenfödem ve menopozal semptomlar yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlar olarak saptanmıştır (219).

Korfage ve arkadaşlarının (218) yaptığı bu çalışmada 2-5 yıl içinde seksüel endişe ve vücut algısının 6-10 yıla kıyasla daha kötü olduğu tespit edilmiş ve cerrahiye kıyasla RT kolunda tedavi ile ilişkili yan etkinin daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda cerrahi kol olmadığından kıyaslanamamakla birlikte 1-5 yıl ile 6-10 yıl arasında KRT ile tedavi edilen hastalar karşılaştırıldığında 1-5 yıl içinde lenfödem ve sosyal durum anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur. Bu da zamanla hastaların yan etkilerin azalmasına veya hastanın gelişen yan etkiyle yaşamayı öğrenmesine bağlanabilir.

Barker ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada jinekolojik kanser nedeniyle radikal RT uygulanan 225 hastada tedavinin geç etkilerinin yaşam kalitesi üzerine etkileri incelenmiş LENTSOMA ve QLQ 30 anketleri ile RT öncesi, RT hemen sonrası, 6. hafta, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıla kadar olan sürede değerlendirilmiştir. Evreye göre değerlendirildiğinde ileri evrede daha düşük global yaşam kalitesi skoru saptanmakla birlikte bu istatistiksel anlamlı fark özellikle 1. yılda belirtilmiştir (220). Greimel (2008) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yüksek evrenin düşük fonksiyon skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (221). Ancak bizim çalışmamızda ise evre grup sayısının çok fazla olması nedeniyle evrenin artmasıyla yaşam kalitesinin kötüleştiği yönünde yorum yapılamamaktadır. Evre IIB altında veya üstünde ise istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Greimel ve ark.larının (222) yaptığı çalışmada RT öncesinde veya sonrasında herhangi bir zamanda yaş ile global yaşam kalitesi skoru arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise 56 yaş eşik alındığında global yaşam kalitesi skoru arasında ilişki saptanmazken yaşam kalitesini etkileyen semptom skala ve fonksiyonel skalalarda farklılık saptanmıştır. Çalışmamızda kognitif durum 56 yaş altında daha iyi saptanırken, yorgunluk 56 yaş üzerinde daha çok görülen semptom olarak karşımıza çıkmaktadır.

Endometrium kanseri nedeniyle RT uygulanan hastaların yaşam kalitelerine bakıldığında ise çoğunda pelvik RT'nin yaşam kalitesine negatif etkisi gösterilmiştir (189-191). Hacettepe üniversitesi Radyasyon onkolojisi bölümünde endometriyum kanseri nedeniyle adjuvan RT uygulanan 144 hastada yapılan çalışmada hastaların 76'sına sadece vajinal BRT, 52'sine sadece eksternal pelvik RT ve 16'sına her iki tedavi şekli birlikte uygulanmıştır. Tedavi şekline göre yaşam kaliteleri değerlendirildiğinde eksternal radyoterapi alan hastalarda idrar-gayta inkontinansı, sık idrara çıkma, dizüri gibi semptomları kapsayan semptom skalasının, lenfödem, ağrı ve diyarenin eksternal tedavi almayanlara göre daha yüksek olduğu; fiziksel fonksiyonel durum ve rol fonksiyonunun ise daha düşük olduğu izlenmiştir. Ayrıca seksüel fonksiyonlarla ilgili sorulara yanıt oranları düşük olsa da seksüel zevk alma eksternal radyoterapi alanlarda daha düşük bulunmuştur. Hastalar evli/ bekar/dul olarak ayrıldıklarında evli olanlarda seksüel kaygı ve seksüel aktivite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaların medeni durumlarına göre

bakıldığında evli olanlarda kognitif fonksiyon, seksüel aktivite ve kaygı evli olmayanlara göre daha yüksekken, maddi zorluklar ve rol fonksiyon daha düşük saptanmıştır. Jinekolojik tümör nedeniyle tedavi edilen hastalarda yapılan bir başka çalışmada da evli olmayanlarda duygu durum ve mental fonksiyon bozuklukları ile ilişki gösterilmiştir (223).

Endometriyum kanseri tanılı hastalarda yapılan bu çalışmada eksternal tedavi alanlarda yaşam kalitesinin daha kötü etkilenmesinin sadece BRT'ye göre tedavi alan genişliğine bağlı olarak arttığı da düşünülürse bizim çalışmamızda da RT alanına göre yaşam kalitesine bakıldığında pelvik+ paraaortik geniş alan RT alanlarda sadece pelvik RT alanlara göre global sağlık skoru daha düşük ve ağrı daha fazla olarak saptanmıştır.

Serviks kanseri nedeniyle tedavi uygulanmış hastaların seksüel fonksiyonlarını konu alan bir derlemede çoğu çalışmada özellikle radyoterapi uygulananlarda vajinal kuruluğun, ağırlı cinsel ilişkinin daha fazla olduğu ve daha uzun süre devam ettiği bildirilmiştir (224). Tedavi sonrası hastalarda cinsel ilgi ve aktivitelerinde anlamlı azalmalar görülmüştür. Bizim çalışmamızda da RT ile seksüel fonksiyonlar önemli oranda etkilenmektedir.

Yavaş ve arkadaşlarının Selçuk Üniversitesi'nden yapmış oldukları prospektif çalışmada ise jinekolojik tümörlü hastaların bir yıllık takibinde emosyonel durumun değişmediği, vücut algısının ise RT sonrası 3.ayda arttığı ve sonrasında sabit kaldığı izlenmiştir (225). Çalışmamızda hastaların tedavi sonrası bazal yaşam kalitesi değerleri olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak emosyonel durum ve vücut algısının yaşla da ilişkili olarak azalacağı düşünülmüştür (226).

Sonuç olarak pelvise sınırlı lokal ileri evre serviks kanseri tanısı ile kliniğimizde definitif radyoterapi ve eşzamanlı kemoterapi uygulanan hastaların retrospektif analizinde prognozu belirleyen en önemli faktör tedaviye 3. ay yanıtı olarak belirlenmiştir. Hastalarımızda lokal kontrol oranları literatürden yüksek ancak ciddi GIS ve GÜS komplikasyon oranları da literatüre göre yüksek bulunmuştur. Yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler radyoterapi tekniği ve eşlik eden komorbid hastalıklar olarak bulunmuştur. Bu hastaların tedavisinde yüksek kansersiz sağkalım yanısıra düşük komplikasyon hedeflenmelidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda lokal ve bölgesel kontrol oranları yüksek ancak GS oranları literatüre göre düşük, HS oranları ise literatürle benzer saptanmıştır. Genel sağkalımdaki düşüklük daha çok başarısızlığın uzak metastaz şeklinde olmasıyla ve hastalık dışı nedenden ex oranlarının fazla olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.
2. 5 yıllık GS, HS, LRS, LBRS ve UMS oranları sırasıyla %55, %66, %92, %89 ve %76 olarak bulunmuş tek değişkenli analizde en önemli prognostik faktörün tüm sağkalımlarda tedavi sonrası tam yanıt olup olmaması olduğu saptanmıştır. Ayrıca Hgb seviyesi GS'da anlamlı faktör olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli analizde de benzer şekilde en önemli faktör tedaviye yanıt olarak bulunmuştur. LN metastaz varlığı çok değişkenli analizde UMS, HS ve GS da, hasta yaşının >56y olması HS ve GS da prognozu kötüleştiren faktörler olarak bulunmuştur.
3. Çalışmamızda %8.3 olguda geç G2-5 GİS toksisitesi gözlenirken %6.4 olguda geç G3-4 GÜS toksisite gözlenmiştir. BRT şeklinin 2B veya 3B olması arasında toksisite açısından fark gösterilememiştir
4. Toksisitesi değerlendirilen hastalarda akut toksisite üzerine mesane ve rektum dozları ile ilişki saptanmazken geç GİS toksisite ile rektum maksimum dozu arasında toksisite gelişim riski açısından anlamlı ilişki saptanmıştır.
5. En yüksek fonksiyonel skalalar; kognitif durum, emosyonel durum ve en düşük fonksiyonel skalalar ise vücut algısı ve seksüel zevk alma olarak bulunmuştur. En yüksek semptom skalaları ise seksüel vajinal durum ve menopozal semptomlardır. En düşük semptom skalaları ise bulantı-kusma ve iştah kaybı olarak izlenmiştir.
6. Yaşam kaliteleri açısından evli olmayanlarda rol fonksiyon ve maddi zorluklar anlamlı yüksekken evli olanlarda ise kognitif fonksiyonlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Evli olanlarda seksüel vajinal fonksiyon, seksüel aktivite ve kaygı daha yüksek bulunmuştur.

7. Elli altı yaş eşik olarak alınıp yaşam kalitesine bakıldığında 56 yaş ve altındaki hastaların vücut algısı ve kognitif durumu yüksek ve seksüel kaygı daha fazla görülmüştür. Elli altı yaş üzerinde ise yorgunluk anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.
8. Eşlik eden komorbid hastalık varlığı yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkilemektedir.
9. Eksternal RT nin 2boyutlu olması, BRT nin 2boyutlu olması ve eksternal RT alanının geniş olması yaşam kalitesi ile ilişkili semptom skalalarında kötüleşmeye yol açmıştır.
10. Eş zamanlı KT veya neoadjuvan KT nin yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkisi gözlenmemiştir.
11. Sonuç olarak pelvise sınırlı lokal ileri evre serviks kanseri tanısı ile kliniğimizde definitif radyoterapi ve eşzamanlı kemoterapi uygulanan hastaların retrospektif analizinde prognozu belirleyen en önemli faktör tedaviye 3. ay yanıtı olarak belirlenmiştir. Geç komplikasyon oranları literatür ile benzerdir. Yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler radyoterapi tekniği ve eşlik eden komorbid hastalıklar olarak bulunmuştur. Hastalarımızda sağkalımı düşüren en önemli neden uzak metastazlardır. Kemoradyoterapi sonrası adjuvan KT yaklaşımı ile bu hastalarda uzak metastaz riski azaltılabilir. Ancak bunun için faz III çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Sancak B., Cumhuri M. Fonksiyonel Anatomi, Bař-Boyun ve İç Organlar, Birinci Baskı, METU PRESS, Ankara, 1999
- 2) Lindeque BG. Management of cervical premalign lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:545.
- 3) Jemal A, Siegal R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300.
- 4) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;49:33-64.
- 5) Hochman A, Ratzkowski E, Schreiber H. Incidence of carcinoma of the cervix in Jewish women in Israel. *Br J Cancer* 1955;9:358–364.
- 6) Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E. Patterns of cancer in five continents. 1990 International Agency for Research on Cancer Lyon, France.
- 7) <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-7179/kanser-istatistikleri.html>, 2012
- 8) Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med.* 1996;334:1030-1038.
- 9) Christopherson WM, Parker JE. Relation of cervical cancer to early marriage and childbearing. *N Engl J Med* 1965;273:235-239,
- 10) Rotkin ID. Adolescent coitus and cervical cancer association of related events with increased risk. *Cancer Res* 1967;27:603-617.
- 11) Drill VA. Oral contraceptives: Relation to mammary cancer, benign breast lesions and cervical cancer. *AM Rev Pharmacol* 1975;15:367-385.
- 12) Melamed MR Flehinger BJ. Early incidence rates of precancerous cervical lesions in women using contraceptives. *Gynecol Oncol* 1973;1:290-298.
- 13) Stubblefield PG. Oral contraceptives and neoplasia. *J Reprod Med.* 1984;29:524.
- 14) Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 2003;88:1713–1720.



- 15) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2007;120:85.
- 16) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Carcinoma of the cervix and tobacco smoking; collaborative reanalysis of individual data on 13.541 women with carcinoma of the cervix and 23.017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiologic studies. *Int J Cancer* 2006;118:1481.
- 17) Rotkin ID. Sexual characteristics of a cervical cancer population. *Am J Public Health* 1957;57:815-829.
- 18) Taylor RS, Carrot BE, Lloyd JW. Mortality among women in 3 Catholic religious orders with special references to cancer. *Cancer* 1959;12:1207-1223.
- 19) Terris M, Wilson F, Nelson JH Jr. Relation of circumcision to cancer of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:1056–1066.
- 20) Lynch HT, Rubinstein WS, Locker GY. Cancer in Jews: introduction and overview. *Fam Cancer* 2004;3:177–192.
- 21) Agarwal SS, Sehgal A, Sardana S, et al. Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. *Cancer*. 1993;72:1666-1669.
- 22) Stern E, Dixon WJ. Cancer of cervix: A biometric approach to etiology. *Cancer* 1961;14:153-160.
- 23) Herbst AL, Cole P, Norusis MJ. 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.
- 24) Kaminski PF, Maier RC. Clear cell adenocarcinoma of the cervix unrelated to diethylstilbestrol exposure. *Obstet Gynecol* 1983;62:720–727.
- 25) Herbst AL, Cole PL. Epidemiologic and clinical aspects of clear cell adenocarcinoma in young women. In: Herbst AL, ed. Intrauterine exposure to

- diethylstilbestral in the human. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1978:2–7.
- 26) Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, et al. Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia among southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *JAMA* 1994;271:1181–1188.
  - 27) Liu L, Yang X, Chen X, et al. Association between TNF- $\alpha$  polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39:2683.
  - 28) Grimm C, Watrowski R, Baumühlner K, et al. Genetic variations of interleukin-1 and -6 genes and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011;121:537.
  - 29) Wang Q, Zhang C, Walayat S, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:330.
  - 30) Craveiro R, Bravo I, Catarino R, et al. The role of p73 G4C14-to-A4T14 polymorphism in the susceptibility to cervical cancer. *DNA Cell Biol* 2012;31:224.
  - 31) Wang L, Gao R, Yu L. Combined analysis of the association between p73 G4C14-to-A4T14 polymorphisms and cancer risk. *Mol Biol Rep* 2012;39:1731.
  - 32) Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–265.
  - 33) World Health Organization. Human papillomavirus and related cancers, 2010. Available at: [http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country\\_pdf/XWX.pdf?CFID=5541015](http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/XWX.pdf?CFID=5541015). Accessed March 1, 2012.
  - 34) Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing group, Collins Y, Einstein MH, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2006;102:552.
  - 35) Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system:

- An analysis of 1973–87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol*. 1994;10:31–46
- 36) Kraus FT, Perezmesa C. Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer* 1966;19:26–38.
  - 37) Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;63:304–311.
  - 38) Silverberg SG, Hurt WG. Minimal deviation adenocarcinoma (“adenoma malignum”) of the cervix: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:971–975.
  - 39) Srivatsa PJ, Keeney GL, Podratz KC. Disseminated cervical adenoma malignum and bilateral ovarian sex cord tumors with annular tubules associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Gynecol Oncol* 1994;53:256–264.
  - 40) Nishida M, Nasu K, Takai N, et al. Adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix. *Int J Clin Oncol* 2005;10:198–200.
  - 41) Herbst AL, Cole PL. Epidemiologic and clinical aspects of clear cell adenocarcinoma in young women. In: Herbst AL, ed. *Intrauterine exposure to diethylstilbestral in the human*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1978:2–7.
  - 42) Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, et al. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:684–698.
  - 43) Ishida GM, Kato N, Hayasaka T, et al. Small cell neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: a histological, immunohistochemical, and molecular genetic study. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:366–372.
  - 44) 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.

- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006;101:234–237.
- 48) Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:50.
- 49) Pilleron JP, Durand JC, Hamelin JP. Prognostic value of node metastasis in cancer of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:458.
- 50) Metcalf KS, Johnson N, Calvert S, Peel KR. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: Is there a sentinel node? *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:411.
- 51) Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:688.
- 52) 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.
- 53) Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, et al. A prospective surgical pathological study of Stage I squamous carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1989;36:314-320.
- 54) Lagasse LD, Creasman WT, Singleton HM, et al. Results and complications of operative staging in cervical cancer. Experiences of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 1980;9:90-98.
- 55) Lee Y-N, Wang KL, Lin M-H, et al. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer. A clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol*. 1989;32:135-142.

- 56) Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:9-16.
- 57) Hoskins WJ. Prognostic factors for risk of recurrence in Stages Ib and IIa cervical cancer. *Baillière's Clin Obstet Gynecol.* 1988;2:817-828
- 58) Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al.: Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:197-204.
- 59) Kim RY, Weppelmann B, Salter MM, et al. Skeletal metastases from cancer of the uterine cervix. Frequency, patterns, and radio-therapeutic significance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:705-708.
- 60) Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:197–204.
- 61) Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, et al. A prospective surgical pathological study of Stage I squamous carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1989;36:314-320.
- 62) Stehman FB, Bundy BN, Disaia PJ, et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer.* 1991;67:2776-2785.
- 63) Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S43.
- 64) 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.
- 65) Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. A 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer* 1993;71:1422.

- 66) Lee YN, Wang KL, Lin MH, et al. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol* 1989;32:135.
- 67) Feng SY, Zhang YN, Liu JG. [Risk factors and prognosis of node-positive cervical carcinoma]. *Ai Zheng* 2005;24:1261.
- 68) Lovecchio JL, Averette HE, Donato D, Bell J. 5-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;34:43.
- 69) Grigsby PW, Vest ML, Perez CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the paraaortic nodes following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:451.
- 70) Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:455.
- 71) Haensgen G, Krause U, Becker A, et al. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:865–872.
- 72) Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, et al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of recurrence, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:778–87.
- 73) Novak ER, Jones GS, Jones HW 3rd, eds. *Novak's textbook of gynecology*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1970
- 74) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer *Gynecol Oncol*. 1997;66:351-361.
- 75) Russell AH, Shingleton HM, Jones WB, et al. Diagnostic assessments in patients with invasive cancer of the cervix. A national pattern of care study of the American College of Surgeons. *Gynecol Oncol*. 1996;63:159-165.
- 76) Hricak H, Powell CB, Yu KK, et al. Invasive cervical carcinoma. Role of MR imaging in pretreatment work-up. Cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology*. 1996;198:403-409.

- 77) Russell AH, Walter JP, Anderson MW, et al. Sagittal magnetic resonance imaging in the design of lateral radiation treatment portals for patients with locally advanced squamous cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:449-455.
- 78) 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.
- 79) Yen TC, Ng KK, Ma SY, et al. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:3651-3658.
- 80) Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer. Relationship to prognosis. *J Clin Oncol.* 2010;28:2108-2113.
- 81) Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *J Am Med Assoc.* 2007;299:2289-2295.
- 82) Piver MS, Barlow JJ. High dose irradiation to biopsy confirmed aortic node metastases from carcinoma of the uterine cervix. *Cancer.* 1977;39:1243-1246.
- 83) Wharton JT, Jones HWI, Day T, et al. Preirradiation celiotomy and extended field irradiation for invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1977;49:333-338.
- 84) Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, et al. Extraperitoneal versus transperitoneal elective para-aortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol.* 1989;33:283-289.
- 85) Querleau D, LeBlanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:579-581.

- 86) Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, et al. Laparoscopic abdominal staging in locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1999;9:194-197.
- 87) Potish RA. Surgical staging, extended field radiation, and enteric morbidity in the treatment of cervix cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1009-1010.
- 88) Potish RA, Downey GO, Adcock LL, et al. The rol of surgical debulking in cancer of uterine cervix *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:979-984.
- 89) Lai CH<sup>1</sup>, Yen TC, Ng KK Surgical and radiologic staging of cervical cancer *Obstet Gynecol* 2010;22(1):15-20.
- 90) Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Special communication. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105:107-108.
- 91) FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105:103-104.
- 92) Horn LC, Fischer U, Raptis G, et al. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:310–315.
- 93) American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging handbook*, 7th ed. New York: Springer, 2010.
- 94) Riva HL, Hefner JD, Marchetti AA, et al. Prophylactic trachelectomy of cervical stump: two hundred and twelve cases. *South Med J* 1961;54:1082–1084.
- 95) Dargent D, Mathevet P. Schauta’s vaginal hysterectomy combined with laparoscopic lymphadenectomy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:691–705.
- 96) Peppercorn PD, Jeyarajah AR, Woolas R, et al. Role of MR imaging in the selection of patients with early cervical carcinoma for fertility-preserving surgery: initial experience. *Radiology* 1999;212:395–399.



- 97) Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265–272.
- 98) Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases). *Am J Obstet* 1912:169–174.
- 99) Meigs J. Carcinoma of the cervix: the Wertheim operation. *Gynecol Obstet* 1944:195–199.
- 100) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297–303.
- 101) Kramer C, Peschel RE, Goldberg N, et al. Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;32:323–326.
- 102) Million RR, Rutledge F, Fletcher GH. Stage IV carcinoma of the cervix with bladder invasion. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:239–246.
- 103) Upadhyay SK, Symonds RP, Haelterman M, et al. The treatment of stage IV carcinoma of cervix by radical dose radiotherapy. *Radiother Oncol* 1988;11:15–19.
- 104) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177.
- 105) 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.
- 106) Rogers L, Siu SS, Luesley D, et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD007583.
- 107) 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.

- 108) Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96:721.
- 109) Feng SY, Zhang YN, Liu JG. [Risk factors and prognosis of node-positive cervical carcinoma]. *Ai Zheng* 2005;24:1261.
- 110) Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:567.
- 111) Piver MS, Marchetti DL, Patton T, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy versus radiation therapy for small (less than or equal to 3 cm) stage IB cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1988;11:21–24.
- 112) Einhorn N, Patek E, Sjöberg B. Outcome of different treatment modalities in cervix carcinoma stage IB and IIA. *Cancer* 1985;55:949–955.
- 113) Perez CA, Camel HM, Kao MS, et al. Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. *Gynecol Oncol* 1987;27:129–140.
- 114) Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, et al. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:485.e1.
- 115) Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:535–542.
- 116) Roddick JW Jr, Greenelaw RH. Treatment of cervical cancer. A randomized study of operation and radiation. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:754–764.
- 117) Landolini 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
- 118) Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005342

- 119) Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;doi: 10.1002/14651858.CD007406.
- 120) Keilbinska S, Ludwika, Tarlowska, et al. Studies of mortality and health status in women cured of cancer of the cervix uteri. Comparison of long-term results of radiotherapy and combined surgery and radiotherapy. *Cancer* 1973;32:245–252.
- 121) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297.
- 122) Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265.
- 123) Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, et al. Twelve years experience with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* 2010;30:294.
- 124) 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.
- 125) Yessaian A, Magistris A, Burger RA, Monk BJ. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;94:61.
- 126) Yamashita H, Okuma K, Kawana K, et al. Comparison between conventional surgery plus postoperative adjuvant radiotherapy and concurrent chemoradiation for FIGO stage IIB cervical carcinoma: a retrospective study. *Am J Clin Oncol* 2010;33:583.
- 127) 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.
- 128) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy

for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;:CD008285.

- 129) Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy vs pelvic and paraaortic irradiation for high risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG 90-01) *J Clin Oncol* 2004;22:872-880.
- 130) Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomised comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic irradiation in advanced cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:8289-8295
- 131) Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long term follow up of a randomised trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2804-2810.
- 132) Kim YS, Shin SS, Nam JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:195.
- 133) Ang KK. Concurrent radiation chemotherapy for locally advanced head and neck carcinoma: are we addressing burning subjects? *J Clin Oncol* 2004;22:4657.
- 134) Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29:1678.
- 135) Cetina L, Garcia-Arias A, Uribe Mde J, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:608.

- 136) Dubay RA, Rose PG, O'Malley DM, et al. Evaluation of concurrent and adjuvant carboplatin with radiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:121.
- 137) Katanyoo K, Tangjitgamol S, Chongthanakorn M, et al. Treatment outcomes of concurrent weekly carboplatin with radiation therapy in locally advanced cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2011;123:571.
- 138) Nam EJ, Lee M, Yim GW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *Oncologist* 2013;18:843.
- 139) Muram D, Curry RH, Drouin P. Cytologic follow-up of patients with invasive cervical carcinoma treated by radiotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:350.
- 140) Rintala MA, Rantanen VT, Salmi TA, et al. PAP smear after radiation therapy for cervical carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:3747.
- 141) Gerdin E, Cnattingius S, Johnson P, Pettersson B. Prognostic factors and rekürrense patterns in early-stage cervical carcinoma after brachytherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1994;53:314.
- 142) Morice P, Deyrolle C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004;15:218.
- 143) Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:249.
- 144) Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 to 2003. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2006.
- 145) SEER data for 2000-2004 <http://seer.cancer.gov/> (Accessed on April 25, 2011).
- 146) Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, et al. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2007;107:S241.
- 147) Samlal RA, Van Der Velden J, Van Eerden T, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:78.

- 148) Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78:187.
- 149) Soisson AP, Geszler G, Soper JT, et al. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990;76:106.
- 150) Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:197
- 151) Friedlander M, Grogan M, U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002;7:342.
- 152) Rutledge S, Carey MS, Prichard H, et al. Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? *Gynecol Oncol* 1994;52:353.
- 153) Maneo A, Landoni F, Cormio G, et al. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:295.
- 154) Lim MC, Lee HS, Seo SS, et al. Pathologic diagnosis and resection of suspicious thoracic metastases in patients with cervical cancer through thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *Gynecol Oncol* 2010;116:478.
- 155) Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734.
- 156) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649.
- 157) Ahamad A, D'Souza W, Salehpour M, et al. Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1117-1124.

- 158) Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1354-1360.
- 159) 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.
- 160) 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.
- 161) Petereit DG, Sarkaria JN, Potter DM, Schink JC. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence--the University of Wisconsin experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1267.
- 162) Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1424.
- 163) Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 2002;94:117.
- 164) Falkenberg E, Kim RY, Meleth S, et al. Low-dose-rate vs. high-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The University of Alabama at Birmingham (UAB) experience. *Brachytherapy* 2006;5:49.
- 165) Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, Adams M. Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:140.
- 166) Hellebust TP, Kristensen GB, Olsen DR. Late effects after radiotherapy for locally advanced cervical cancer: comparison of two brachytherapy schedules and effect of dose delivered weekly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:713.

- 167) Wang X, Liu R, Ma B, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007563.
- 168) Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological 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. *Radiotherapy & Oncology*. 2005;74:235-245.
- 169) Pötter 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 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D image based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy & Oncology*. 2006;78:67-77.
- 170) Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W. *Perez ve Brady's Principles ve Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition,2008
- 171) Perez CA, Grigsby PW, Lockett et al. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Physc* 1999;44:855-66.
- 172) Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983;51:959.
- 173) Lee SW, Suh CO, Chung EJ, et al. Dose optimization of fractionated external radiation and high dose rate intracavitary brachytherapy for FIGO stage IB uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1338-1344.
- 174) Storey MR, Pollack A, Zagors G et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Physc* 2000;48(3):635-42.
- 175) Galland RB, Spencer J. Spontaneous postoperative perforation of previously asymptomatic irradiated bowel. *Br J Surg* 1985;72:285.



- 176) Classen J, Belka C, Paulsen F, et al. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol* 1998;174(3):82.
- 177) Hauer-Jensen M. Late radiation injury of the small intestine. Clinical, pathophysiologic and radiobiologic aspects. A review. *Acta Oncol* 1990;29:401.
- 178) Bem J, Bem S, Singh A. Use of hyperbaric oxygen chamber in the management of radiation-related complications of the anorectal region: report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1435.
- 179) Lee HC, Liu CS, Chiao C, et al. Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic radiation cystitis: a report of 20 cases *Undersea Hyperb Med* 1994;21:321-327.
- 180) Hintz BL, Kagan AR, Chan P, et al. Radiation tolerance of the vaginal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:711-716.
- 181) Elit L, Fyles AW, Devries MC, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:528.
- 182) Tiersen A, Saltz LB. Influence of inflammatory bowel disease on the ability of patients to tolerate systemic fluorouracil-based chemotherapy *J Clin Oncol* 1996;14:2043-2046.
- 183) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed on April 01, 2014).
- 184) American College of Obstetricians and Gynecologists.. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:79.
- 185) Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466.

- 186) Siva S, Herschtal A, Thomas JM, et al. Impact of post-therapy positron emission tomography on prognostic stratification and surveillance after chemoradiotherapy for cervical cancer. *Cancer* 2011;117:3981.
- 187) Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 2007; 298:2289.
- 188) Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Metabolic response on post-therapy FDG-PET predicts patterns of failure after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:185.
- 189) Bradley S, Rose S, Lutgendorf S, et al. Quality of life and mental health in cervical and endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2006;100:479-486.
- 190) Bye A, Trope C, Loge JH, et al. Health-related quality of life and occurrence of intestinal side effects after pelvic radiotherapy: Evaluation of long term effects of diagnosis and treatment. *Acta Oncol* 2000;39:173-180.
- 191) Li C, Samsioe G, Iosif C: Quality of life in endometrial cancer survivors. *Maturitas* 31:227-236, 1999,4-Zhu L, Le T, Popkin D, Olatunbosun O: Quality-of-life analysis in the management of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1388-1390.
- 192) Borgne GL, Mercier M, Woronoff AS, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: A population based study. *Gynecol Oncol* 2013
- 193) Bjelic-Radisic V, Jensen PT, Vlastic KK et al. Quality of life characteristics in patients with cervical cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:3009-3018.
- 194) Schover LR, Fife M, Gershenson DM, et al. Sexual dysfunction and treatment for early stage cervical cancer. *Cancer* 1989;63:204-12.
- 195) Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. Vaginal changes and sexuality in women with history of cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1383-9.

- 196) Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, et al. Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1501-9.
- 197) Consensus Guidelines For The Delineation Of The Intensity Modulated Pelvic Radiotherapy Ctv In The Postoperative Treatment Of Endometrial And Cervical Cancer. William Small Jr., M.D., Radiation Oncology, Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University. ACRIN, <sup>2</sup> ESTRO, <sup>1</sup> GOG, <sup>4</sup> NCIC, <sup>3</sup> RTOG GYN group
- 198) Greimel ER, Kuljanic VK, Waldenstrom A, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire cervical cancer module, *Cancer* 2006;107:1812-22.
- 199) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
- 200) Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358;12.
- 201) 201) Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (ed 2). Brussels, Belgium, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 1999
- 202) Maduro JH, Pras E, Willemsse PH, de Vries EG. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2003;29:471-88.
- 203) Tan LT, Russell S, Burgess L. Acute toxicity of chemoradiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16:255-60.
- 204) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0. [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institutes; 2003 [cited 2011 Jun 20]. Available from: <http://ctep.cancer.gov>.

- 205) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-6.
- 206) Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA*. 2007;298:2289–2295.
- 207) Lin LL, Yang Z, Mutic S, Miller TR, Grigsby PW. FDG-PET imaging for the assessment of physiologic volume response during radiotherapy in cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:177–181.
- 208) Richard Potter, Johannes Dimopoulos, Petra Georg, Stefan Lang, Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and doseescalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer *Radiotherapy and Oncology* 2007;83:148–155.
- 209) Claire Charra-Brunaud, Valentin Harter a, Martine Delannes, Christine Haie-Meder Philippe Quetin, Christine Kerr, Bernard Castelain, Laurence Thomas, Didier Peiffert Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study *Radiotherapy and Oncology* 2012;103:305–313.
- 210) Beant S. Gill, MD, Jeff F, Lin, MD National Cancer Data Base Analysis of Radiation Therapy Consolidation Modality for Cervical Cancer: The Impact of New Technological Advancements *Int Journ of Radiat Oncol* Jul 11 2014 Article in Press.
- 211) Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, Adams M Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(1):140.
- 212) Reagan JW, Fu YS. Histologic types and prognosis of cancers of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1015–1020.

- 213) Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, et al. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001;92:2471–2483.
- 214) Waldenstrom AC, Horvath G. Survival of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix in western Sweden. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:18–23.
- 215) Andrew J. Bishop, MD Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: Has the impact of Anemia Been Overstated? *Int. J. Radiat Oncol* Article in press, Sep15 2014.
- 216) Stryker JA, Bartholomew M, Velkley DE Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix cancer. *Gynecol Oncol.* 1988;29(1):1-11.
- 217) Hyun Jin Lee<sup>1</sup>, Young Seok Kim<sup>1</sup>, Seong Soo Shin<sup>1</sup>, Joo-Hyun Nam<sup>2</sup>, Young-Tak Kim<sup>2</sup>, Seungbong Han<sup>3</sup> Long-term outcomes of concomitant chemoradiotherapy incorporating high-dose-rate brachytherapy to treat locally advanced cervical cancer *Tumori* 2012;98(5):615-621.
- 218) Krikeli M, Ekonomopoulou MT, Tzitzikas I, Goutzioulis A, Mystakidou K, PistevouGombaki K. Comparison of the impact of radiotherapy and radiochemotherapy on the quality of life of 1-year survivors with cervical cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:247–51.
- 219) Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, van de Poll-Franse L, Kruitwagen R, van Ballegooijen M. Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(5):1501-1509.
- 220) Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1130–1139.
- 221) Barker Cl, Routledge JA, The impact of radiotherapy late effects on quality of life in gynecologic cancer patients. *British J of Cancer* 2009;100:1558-1565.

- 222) Greimel ER, Winter R, Kapp KS, Haas J (2008) Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: a long-term follow-up study. *Psychooncology* (e-pub ahead of print).
- 223) Karabuğa, H.,Yıldız F. Adjuvan Radyoterapi Uygulanmış Endometrium Kanseri Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Tezi
- 224) Quality of life and mental health in cervical and endometrial cancer survivors Sarah Bradley a, Stephen Rose b, Susan Lutgendorf a, Erin Costanzo a, Barrie Anderson *Gynecologic Oncology* 2006;100:479– 486.
- 225) Lammerink EA, de Bock GH, Pras E, et al. Sexual functioning of cervical cancer survivors: a review with a female perspective. *Maturitas* 2012
- 226) Yavas G, Dogan NU, Yavas C, et al. Prospective assessment of quality of life and psychological distress in patients with gynecologic malignancy: A 1-year prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1096-1101.

## 8. EKLER

### Ek-1. EORTC QLQ-C30 Anketi



#### EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Siz ve sağlığınız hakkında bazı şeylerle ilgileniyoruz. Lütfen soruların tamamını size uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların “doğru” veya “yanlış” yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

Lütfen ad ve soyadınızın başharflerini yazınız:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Doğum gününüz (Gün, Ay, Yıl):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bugünkü tarih (Gün, Ay, Yıl):

31																				
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
1. Ağır bir alışveriş torbası veya valiz taşımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük çeker misiniz?	1	2	3	4
2. Uzun bir yürüyüş yaparken herhangi bir zorluk çeker misiniz?	1	2	3	4
3. Evin dışında kısa bir yürüyüş yaparken zorlanır mısınız?	1	2	3	4
4. Günün büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
5. Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>				
6. İşinizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?	1	2	3	4
7. Boş zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uğraşmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?	1	2	3	4
8. Nefes darlığı çektiniz mi?	1	2	3	4
9. Ağrınız oldu mu?	1	2	3	4
10. Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?	1	2	3	4
11. Uyumakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
12. Kendinizi güçsüz hissettiniz mi?	1	2	3	4
13. İştahınız azaldı mı?	1	2	3	4
14. Bulantınız oldu mu?	1	2	3	4
15. Kustunuz mu?	1	2	3	4

Lütfen arka sayfaya geçiniz

**Geçtiğimiz hafta zarfında:**

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
16. Kabız oldunuz mu?	1	2	3	4
17. İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18. Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21. Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22. Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24. Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>aile</u> yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>sosyal</u> aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

**Aşağıdaki sorular için 1 ile 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız**

29. Geçen haftaki sağlığınızı genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Çok kötü

Mükemmel

30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Çok kötü

Mükemmel



## Ek-2. EORTC QLQ – CX24 Anketi



### EORTC QLQ – CX24

Hastalar bazen aşağıdaki yakınma veya sorunları olduğunu bildirmektedirler. Lütfen aşağıdaki yakınmaları veya sorunları boyunca ne derece yaşadığınızı belirtiniz. Lütfen size en çok uyan sayıyı daire içine alınız.

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
31. Midenize (karnınıza) hiç kramp girdi mi?	1	2	3	4
32. Dışkıınızı tutmada hiç güçlük çektiniz mi (örneğin kazayla kaçırdınız mı)?	1	2	3	4
33. Dışkıınızda hiç kan var mıydı?	1	2	3	4
34. Sık sık idrar yaptınız mı?	1	2	3	4
35. İdrar yaparken ağrı ya da yanma hissettiniz mi?	1	2	3	4
36. Hiç idrarınızı kaçırdığınız oldu mu (örneğin, kazayla)?	1	2	3	4
37. İdrarınızı boşaltmada hiç güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
38. Bir ya da iki bacağınızda şişme oldu mu?	1	2	3	4
39. Beliniz hiç ağrıdı mı?	1	2	3	4
40. El ya da ayaklarınızda hiç karıncalanma/uyuşma ve/veya his kaybı yaşadığınız mı?	1	2	3	4
41. Haznenizde (vajinanızda) tahriş/acıma hissi yaşadınız mı?	1	2	3	4
42. Haznenizden (vajinanızdan) herhangi bir akıntı geldi mi?	1	2	3	4
43. Haznenizden (vajinanızdan) hiç anormal kanama oldu mu?	1	2	3	4
44. Herhangi bir sıcak basması/terleme yaşadınız mı?	1	2	3	4
45. Hastalığınız ya da tedaviniz nedeniyle kendinizi fiziksel olarak daha az çekici hissettiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
46. Hastalığınız ya da tedaviniz nedeniyle kendinizi daha az kadınsı hissettiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
47. Vücudunuzdan memnuniyetsizlik duydunuz mu?	1	2	3	4

Lütfen bir sonraki sayfaya geçiniz

**Geçen dört hafta zarfında:**

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
48. Cinsel ilişkinin canınızı acıtacağından kaygı duydunuz mu?	1	2	3	4
49. Herhangi bir cinsel etkinlikte bulundunuz mu?	1	2	3	4

**Aşağıdaki soruları yalnızca son 4 hafta içinde cinsel açıdan etkin oldunuzsa yanıtlayınız:**

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
50. Cinsel birleşme sırasında hazneniz (vajinanız) kuru muydu?	1	2	3	4
51. Haznenizin (vajinanızın) daha kısaldığını hissettiniz mi?	1	2	3	4
52. Haznenizin (vajinanızın) daha daraldığını hissettiniz mi?	1	2	3	4
53. Cinsel birleşme sırasında acı hissettiniz mi?	1	2	3	4
54. Cinsellikten zevk aldınız mı?	1	2	3	4