

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**SERVİKS KANSERİNDE EKSTERNAL
RADYOTERAPİ ve HDR BRAKİTERAPİ
KOMBİNASYONU**

UZMANLIK TEZİ

DR. FADİME (CAN) AKMAN

Tez Danışmanı: DOÇ. DR. HİLMİ FEYZİ ALANYALI

İZMİR-1995

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Münir Kınay olmak üzere, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın tüm öğretim görevlileri, fizik uzmanları ve teknikerleriyle, hep desteklerini gördüğüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma öncelikle teşekkür ederim. Ayrıca tezimin hazırlanması sırasında, istatistiksel analizlerdeki yardımlarımdan dolayı Dr. Özlem Uruk Ataman ile bilimsel katkı ve yönlendirmeleri için tez danışmanım Doç. Dr. Hilmi Feyzi Alanyalı'ya şükranlarımı sunarım.

Tüm eğitimim boyunca süregelen desteklerinden dolayı aileme, sabırları için eşime teşekkür ederken; bu tezimi, hekimliğe giden yolu açan rahmetli Babam'a ve onkolojiye yönelmeme neden olan İdil'ime adıyorum.

İÇİNDEKİLER:	Sayfa
I-Giriş.....	2
II-Genel bilgiler:.....	3
II.1-Anatomi	3
II.2-Epidemiyoloji.....	3
II.3-Klinik	4
II.4-Tanı.....	4
II.5-Evreleme	5
II.6-Patolojik sınıflama	7
II.7-Prognostik faktörler.....	7
II.8-Tedavi:.....	8
II.8.1-Genel yaklaşım.....	8
II.8.2-Cerrahi.....	9
II.8.3-Radyoterapi: a-Eksternal Radyoterapi.....	9
b-Brakiterapi	13
II.8.4-Tedavi sonuçları ve Yan etkiler	33
III-Yöntem ve Hastalar.....	39
IV-Bulgular	49
V-Tartışma	57
VI-Sonuç	66
VII-Appendiks	67
VIII-Kaynaklar	72

I-GİRİŞ:

Serviks kanserlerinde yüzyılın başından beri radyoterapi kullanılmaktadır. Başlangıçta sadece radyum kullanılarak intrakaviter tedaviler uygulanmaktayken, sonraki yıllarda eksternal tedaviler de kullanıma girmiştir. 1930'lu yıllardan sonra ise dozimetrik esaslar geliştirilmiştir. Uzun yıllar düşük doz hızlı intrakaviter tedavilerle başarılı sonuçlar alınmıştır. Özellikle son 20 yılda ise sonradan yüklemeli yüksek doz hızlı (HDR) tedavi sistemleri geliştirilmiş ve bu tedavi şekliyle de başarılı sonuçlar alınmıştır.

Amaç iyi tümör kontrolü sağlarken, en az yan etkiye neden olmak ve iyi bir yaşam kalitesi sağlayabilmektir. Bu çalışmada da Dokuz Eylül Jinekolojik Onkoloji Grubu (DEJOG) serviks kanserleri tedavi protokolüne göre, güncel kullanımdaki eksternal radyoterapi ve HDR brakiterapi kombinasyonu ile tedavi edilmiş hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Söz konusu tedavilerin uygulama şekli ve erken sonuçları güncel bilgiler ışığında tartışılmıştır.

II-GENEL BİLGİLER:

II.1-ANATOMİ:

Uterus gerçek pelvisin orta bölgesinde, önünde mesane, arkasında rektum arasına yerleşmiş müsküler bir organdır. Genellikle antevort pozisyonda olup, üst ve arka duvarın bir bölümü peritonla örtülüdür. Ön ve yan duvarlar ise bağ doku ile sarılmıştır. Uterus; fundus, korpus ve serviks olarak üç anatomik bölgeye ayrılır. Serviksi korpustan istmus ayırır, ayrıca kendi içinde de vajinal ve endoservikal kanalı içeren üst bölge olmak üzere ikiye ayrılır. Uterus iki çift ligamanla çevre yapılarına bağlanır: Ligaman rotundum ve geniş ligaman (parametrium). Parametrium uterus yan duvarından pelvik duvara uzanan bir çift peritoneal zardan oluşur. Parametrium altta pelvis tabanında, üst vajinal bölgede sonlanır. Diğer ligaman çifti ise düz kas ve bağ dokudan oluşmuş, küçük damar ve sinirleri içeren bir banttır, uterus anterolateral bölgesinden pelvik duvara uzanır. Uterosakral ligaman ise alt uterus alanından sakruma uzanan, fibroz doku ve çizgisiz kastan oluşan bir diğer bağıdır.

Uterusun lenfatikleri oldukça zengin olup, öncelikle paraservikal lenf nodlarına, takiben obturator, eksternal iliak ve hipogastrik lenfatiklere dökülürler. Bu pelvik lenfatikler daha sonra iliak ve paraaortik lenf nodlarıyla sonlanırlar.

Uterus hipogastrik arterin ön dallarından biri olan uterin arterden kanlanır. Uterin arter, parametrial doku içinde uterusu 2 cm. mesafede üreterle çaprazlaşır. Bu nokta Manchester dozimetrik sisteminde doz belirleme noktasıdır (A noktası).

II.2-EPİDEMIYOLOJİ:

Serviks üteri kanserleri kadınlarda meme, kolorektal ve endometrium kanserlerinden sonra dördüncü sıklıkla görülür. Latin Amerika ülkelerinde

sıklıkla görülürken, Yahudi ve Avrupalı kadınlarda daha az görülmektedir¹. Yahudilerde daha az görülmesi eşlerinin sünnetli olmasıyla açıklanmaktadır.²

Serviks kanseri insidansı düşük sosyoekonomik düzeyli toplumda artmaktadır. Seksüel aktivite ve çokeşlilik de insidansı arttırmaktadır. Erken yaşta seksüel ilişki, çok gebelik diğer insidansı artırıcı etkenlerdendir^{3,4}. Buna karşın hiç doğurmamış ve seksüel hayatı olmayanlarda çok nadirdir^{5,6}.

Prenatal dönemde dietilstilbestrolla maruz kalma ile erken yaşta serviks adenokarsinomları insidansı arası ilişki mevcuttur⁷. Oral kontraseptif kullanımı ile serviks kanseri arası ilişki bulunamamıştır^{8,9}.

Herpes virüs tip II^{10,11,12} ve insan papillomavirüs (HPV) etyolojide sayılabilecek diğer etkenlerdir¹³.

II.3-KLİNİK

Serviksin erken invaziv kanserleri ve intraepitelial neoplazilerini servikal yaymanın periodik sitolojik incelemesi ile tanımak mümkündür. Postkoital kanama en erken belirtidir, bunu metrorraji ve menorrajiler takip eder. İnvaziv kanserlerde, kanlı akıntı ve kronik kanamalar başlar. Yorgunluk ve anemi bir sonraki aşama semptomlarıdır. Ağrı, tutulumu göre pelvik veya lumbosakral ağrı şeklinde görülür. İleri evre serviks kanserlerinde hematüri ve rektal kanama yakınmaları başlar.

II.4-TANI:

Öykü, sistemik ve jinekolojik muayene tanının ilk aşamalarıdır. Pelvik muayene, genel anestezi altında olmalıdır. Evre IIB ve daha ileri evrelerdeki hastalarda ayrıca sistoskopi ve rektoskopi de mutlaka yapılmalı, mesane ve rektum tutulumları varsa açığa çıkarılmalıdır. Smear sitolojisi, kolposkopi,

biopsi, küretaj ile histolojik tanıya gidilir. Her hastaya akciğer grafisi, intravenöz piyelografi, ileri evrelerde baryumlu kolon grafisi evreleme için gereklidir. Lenfanjiografi, abdominal bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme tamamlayıcı tetkiklerdir. Ayrıca her hastaya tam kan sayımı, kan biyokimyası ve idrar tetkikleri yapılmalıdır.

II.5-EVRELEME:

Evreleme radyasyon onkoloğu ve jinekolojik onkolog tarafından, mutlaka genel anestezi altında yapılacak jinekolojik muayene ile yapılmalıdır. Kullanılan üç evreleme sistemi vardır: FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), AJC (American Joint Committee), MDAH (M.D.Anderson Hospital). Sıklıkla kullanılan FIGO sistemi olmakla birlikte, MDAH evreleme sistemi prognostik faktörleri daha iyi kapsamaktadır. AJC ise patolojik sınıflamadır, cerrahi uygulanan hasta grubunda kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemleri Tablo II-1'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Görüldüğü gibi, FIGO evre IB hastalar, MDAH sisteminde üç ayrı grupta değerlendirilmektedir. Bir cm'in altında veya üstündeki invazyona göre; evre IB ve IC olarak değerlendirildiği gibi, 6 cm'den büyük fiçi serviksli hastalar evre IIB kapsamına alınmıştır, bu grubun prognozunun farklı olacağı açıktır. Ayrıca, ilerde tedavi sonuçları verilirken de görüleceği gibi, prognoz farklılığı gösteren, FIGO evre IIIB'deki tek veya çift parametrial tutulumun varlığı MDAH sisteminde IIIA ve IIIB olarak ayrılmıştır. İki klinik evreleme arasındaki bu farklılık, MDAH sisteminin FIGO'daki prognoza yönelik bazı aksaklıkları gözönünde bulundurması nedeniyle daha kullanılabilir olduğunu düşündürmektedir; ancak literatür serileri genellikle FIGO'ya göredir, bu nedenle karşılaştırmalar için henüz MDAH sisteminin yeterli verisi yoktur.

Tablo II-5-1: Serviks kanserinde evreleme sistemleri:

AJC		FIGO	MDAH	
T1A	IA	Mikroinvaziv karsinom	IA	Mikroinvaziv karsinom
T1B	IB	Klinik olarak invaziv, servikte sınırlı	IB	1 cm> invaziv veya 2 kadran biopsisi (+)
			IC	1 cm< invaziv, servikte sınırlı
T2A	IIA	2/3 üst vajen tutulumu	IIA	Üst vajen veya medial parametrium tutulumu
T2B	IIB	Parametrium tutulumu, pelvik duvar (-)	IIB	Fıçı serviks (>6cm) veya parametrium yarından fazla (+)
T3A	IIIA	1/3 alt vajinal tutulum	IIIA	Tek pelvik duvar fiksasyonu veya 1/3 alt vajen tutulumu
T3B	IIIB	Pelvik duvar fiksasyonu ve/veya hidronefroz veya tümöre bağlı böbrek yetersizliği.	IIIB	Her iki pelvik duvar veya tek pelvik duvar ve 1/3 alt vajen tutulumu.
T4A	IVA	Mesane veya rektum mukozası tutulumu ve/veya gerçek pelvis dışına taşmış tümör.	IVA	Biopsiyle doğrulanmış rektum veya mesane tutulumu
M1	IVB	Uzak organ metastazı	IVB	Uzak metastaz.

Bölgesel lenf nodu (AJC):

Nx- Bölgesel lenf nodu gösterilememiş.

N0- Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1- Bölgesel lenf nodu metastazı var.

II.6- PATOLOJİK SINIFLAMA:

Serviks karsinomlarının çoğunluğu (% 90) skuamöz hücrelidir. Daha az sıklıkla adenokanserler (% 7-10) ve berrak hücreli kanserler (% 1-2) görülür. Skuamöz hücreli kanserler, keratinize, non-keratinize ve küçük hücreli alt gruplara ayrılır. Adenokanserler mukus salgılayan endoservikal bezlerden köken alırlar. Adenoskuamöz kanserler ise oldukça az görülen bir alt gruptur, skuamöz komponenti genellikle non-keratinizedir. Eğer skuamöz komponentleri beniyin metaplazi şeklindeyse adenoakantoma olarak adlandırılırlar. Camsı hücreli karsinoma kötü diferansiye adenoskuamöz kanserdir. Küçük hücreli kanserler nöroendokrin hücrelerden köken alabilirler, lenfatik ve vasküler invazyon potansiyelleri yüksektir¹⁴. Bazaloid karsinom, sarkom ve maliyn lenfomalar bu bölgenin diğer nadir tümörlerindedir.

II.7- PROGNOSTİK FAKTÖRLER:

Yaş^{15,16,17}, anemi^{15,17,18,19,20}, invazyon derinliği^{21,22,23}, endometrial ekstansiyon^{24,25,26}, tümör boyutu^{16,20,22,25,27,28,29,30}, vasküler invazyon²⁸, histoloji^{15,16}, lenf nodu tutulumu^{16,31}, hastanın performans durumu³², evre^{15,16,17,26,28}, bilinen prognostik faktörlerdir. Yaş genellikle prognoza direkt etki etmez, ancak 40 yaş altında kötü diferansiye tümörler daha sıklıkla görülür^{33,34}. Histolojinin prognostik önemi ise skuamöz histolojilerin tedavi yanıtı ve sağkalımının, non skuamöz histolojilere göre daha iyi olması şeklindedir. Ayrıca hipertansiyonun (diastolik basınç > 110 mm Hg) pelvik yinelemeleri ve yan etkileri arttırdığı bir çalışmada gösterilmiştir³⁵. Diploidi ile yapılan çalışmalarda ise; diploidi ile anöploidi arası istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır³⁶. Bir diğer çalışmada ise diploid veya tetraploid olmanın, non diploid ve non-tetraploide göre daha iyi prognozlu olduğu gözlenmişse de istatistiksel anlam bulunmamıştır³⁷.

II.8-TEDAVİ:

II.8.1- GENEL YAKLAŞIM:

Serviks kanseri tedavisinde radyoterapi ve/veya cerrahi uygulanır. Tedavi kararını jinekolog onkolog ve radyasyon onkoloğu beraber vermelidir. Tedavi yaklaşımları evrelere göre değişmektedir.

Karsinoma in situ: Tedavi seçimi daha çok hasta yaşı ve çocuk isteğine bağlıdır. Doğurgan çağda, çocuk isteyen hasta konizasyonla tedavi edilebilirken³⁸, postmenapozal hastada total abdominal histerektomi (TAH) tercih edilmektedir. Ayrıca premenapozal hastalarda da overler korunarak TAH yapılabilir. Konizasyonla % 97.7 kontrol sağlanabilmektedir³⁹. Medikal inoperabilitesi olan hastalarla, yaygın karsinoma in situ alanlarının varlığında intrakaviter radyoterapi ile kontrol sağlamak mümkündür^{39,40}.

Evre IA: Tek cerrahi (TAH) veya intrakaviter radyoterapi ile mükemmel sağkalım elde edilir. Pelvik lenf nodu metastazı % 1'in altındadır, pelvik lenf nodu disseksiyonu veya eksternal radyoterapi gerekmez^{41,42,43}. İnvazyon derinliği 3 mm'nin altındaki tümörler karsinoma in situ gibi tedavi edilebilirler⁴⁴.

Evre IB-IIA: Radyoterapi ve/veya cerrahi seçilir. Tedavi şeklinin seçimi; radyoterapist ve jinekolog onkoloğun tercihi, merkeze, hastanın genel durumu ve lezyonun özelliklerine bağlıdır. Erken yaştaki hastalarda over fonksiyonlarının ve vajinal esnekliğin korunabilmesi için cerrahi tercih edilir^{45,46,47}. Cerrahinin diğer bir avantajı patolojik prognostik faktörlerin saptanabilmesidir. Büyük servikal hastalıkta (fıçı serviks), tek cerrahi veya radyoterapi yeterli olmamakta, her ikisinin kombinasyonu gerekmektedir^{48,49,50} (cerrahi olarak ekstrasfasiyal histerektomi yeterlidir).

Evre IIB-III-IVA: Evre IIB ve III'ler tek radyoterapi ile tedavi edilirler. Evre IVA'da ise uygun vakalarda, cerrahi olarak pelvik eksantrasyon radyoterapiye alternatif diğer tedavi seçeneğidir.

II.8.2- CERRAHİ:

Erken evrelerde (FIGO evre I-IIA) seçilen tedavi şeklidir.

Cerrahi Teknikler:

TAH (Total ekstrasfasiyal abdominal histerektomi): Serviks ve komşu yapıların üst vajenle beraber çıkarımı.

Modifiye Radikal Histerektomi: Serviks ve paraservikal yapılar ureter disseksiyonu ile çıkarılır.

Abdominal Radikal Histerektomi: Bilateral pelvik lenfadenektomi ve uterusun parametrial dokuyla beraber geniş çıkarımı. Üst vajen 2-3 cm rezeke edilir.

Pelvik Eksantrasyon: Radikal histerektomi, pelvik lenfadenektomi, mesane rezeksiyonu (anterior pelvik eksantrasyon), rektosigmoid kolon rezeksiyonu (posterior pelvik eksantrasyon), veya her ikisinin birlikte çıkarımını içerir. Pelvis dışı metastazlar bu operasyon için kesin kontrendikasyondur.

II.8.3- RADYOTERAPİ:

Eksternal radyoterapi ve brakiterapi (intrakaviter radyoterapi) olmak üzere iki radyoterapi modeli vardır. Preoperatif, postoperatif veya definitif amaçla uygulanır.

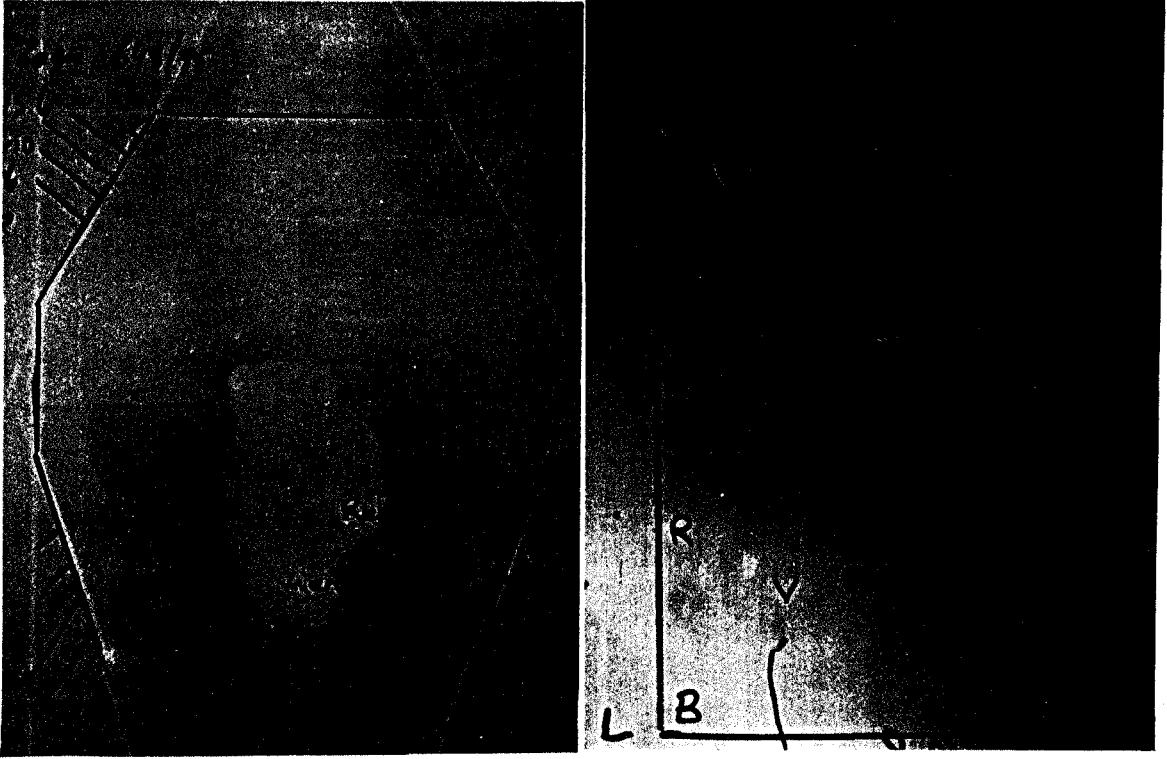
II.8.3.a-Eksternal Radyoterapi: Tüm pelvis, parametrium, *iliaca communis* ve paraaortik lenfatikler için kullanılır. Serviks, vajina, medial parametrium gibi santral yapılar ise intrakaviter kaynaklarla da ışınlanır.

Tedavi volümü: Primer tümör ve pelvik lenf lenf nodlarını içermesi gerekir. Evre IB'de ciltte 15 x 15 cm, eşmerkezde 16.5 cm'lik alan yeterli olurken, evre IIA-IVA'da vajen ve *iliaca communis* lenfatikleri de içine alacak ciltte 18 x 15 cm, merkezde 20.5 x 16.5 cm'lik alanlara ihtiyaç vardır. Alan yan sınırı 2 cm kemik pelvis içermelidir. Alt sınır vajen tutulumuna göre değişir. Vajinal tutulumun olmadığı durumda obturator foreman altına kadar ışınlamak yeterliyken (Şekil II.8.3a-1), vajinal tutulum varlığında introitusa kadar uzanacak şekilde, iskiadik çıkıntıların altına kadar inmek gerekir (Şekil II.8.3a-2). Simülasyon sırasında vajen, tümör alt sınırı, vajen alt sınırının radyopak klips ile işaretlenmesi daha güvenli bir planlama sağlar. Alt vajinal tutulum varlığında inguinal lenfatik metastaz riski vardır, bu bölgenin de ışınlama alanına dahil edilmesi gerekir (Şekil II.8.3a-3).

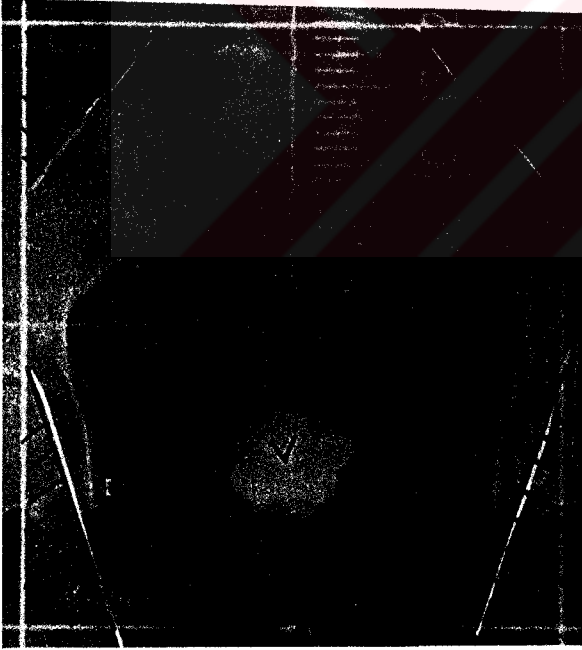
Işınlama ön-arka iki alanla yapılabileceği gibi, özellikle 18 MV altındaki enerjilerde, lateral alanların eklenmesi rektum posterior duvar dozu ve karın cilt-ciltaltı doku dozlarını azaltacaktır (Şekil II.8.3a-4). Eksternal pelvik lenfatikler ve rektum ön duvarı lateral sahalardan kaçırılmamalıdır. Mesane ve rektum radyopak madde ile doldurularak alan içindeki hacimleri saptanmalı, aldıkları doz hesaplanmalıdır.

Parametrial tutulum varlığında pelvik 40-45 Gy'lik dozlardan sonra bu alanda 8 x 12 cm gibi alanlarla 15-20 Gy'lik doz arttırımına gidilmelidir. Alan medial sınırı intrakaviter tedavi izodoz eğrilerine göre belirlenmelidir. Ayrıca intrakaviter tedavinin toplam dozuna göre mesane ve rektumu korumak için eksternal tedavi sırasında orta hat koruması gerekir. Bunun için standart bloklar kullanılabileceği gibi, izodozlara uygun bireysel kademeli blok kullanımı tedavi kalitesini arttıracaktır (Şekil II.8.3a-5).

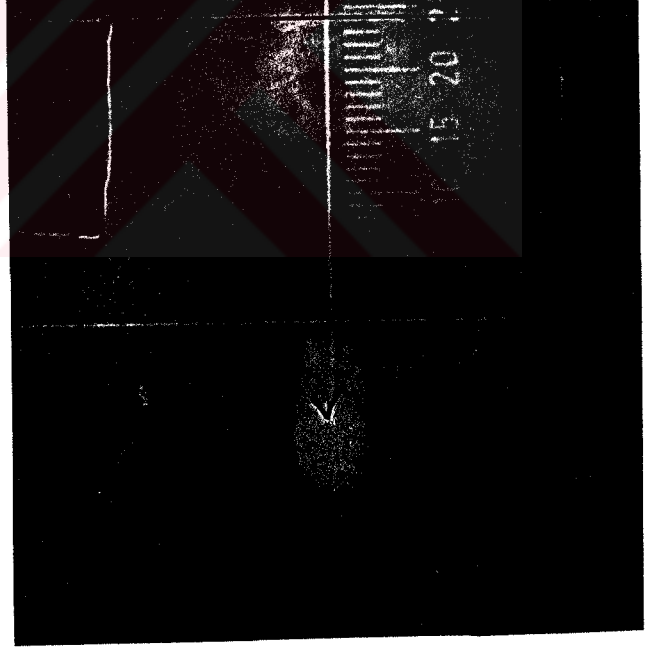
Paraaortik lenf nodu metastazı varlığında veya şüphesinde, bu bölgenin de tedaviye alınması gerekir. Çevre normal dokunun ışına duyarlılığı nedeniyle 45-50 Gy'lik dozları aşmamak gerekir. Çok küçük sahalarda 55-60 Gy'e çıkılabilir.



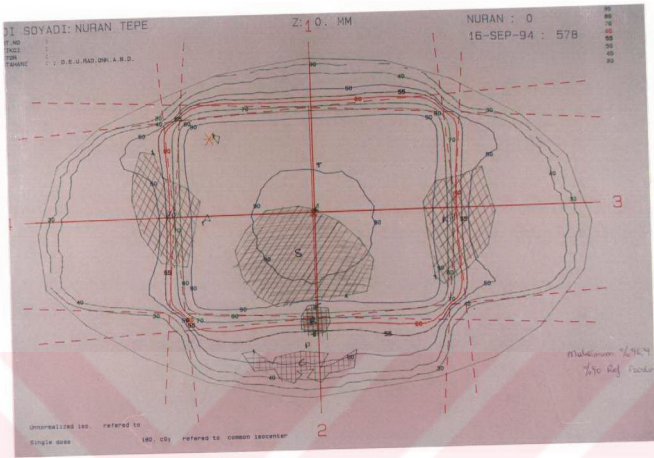
Şekil II.8.3a-1: Serviks kanseri eksternal radyoterapi sahası: A:Ön-arka; B:Lateral.



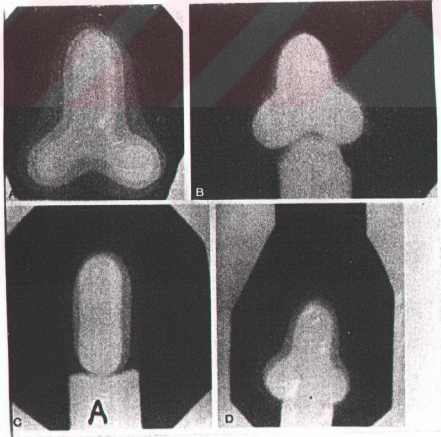
Şekil II.8.3a-2: Vajinal tutulum varlığında eksternal radyoterapi sahası (ön-arka).



Şekil II.8.3a-3: Alt vajinal tutulum varlığında eksternal radyoterapi sahası (ön-arka).



Şekil II.8.3a-4: 4 alanlı tedavide izodoz dağılımı (23 MV X).



Şekil II.8.3a-5: Bireysel kademeli orta hat bloklü port filmleri.

Alan üst sınırı torakal 12-lomber 1 intervertebral aralıktan geçer, alt sınır pelvik alanla uygun aralık verilerek belirlenir, lateralde 8-10 cm genişliktedir. Işınlama ön-arka iki alanla yapılır, üstte özellikle lomber 2 vertebra düzeyine kadar uzanan medulla spinalisi korumak için 45 Gy aşılmamalıdır.

Ayrıca simülasyonlar sırasında böbrekler görüntülenerek alan içinde kalan bölümü tesbit edilmelidir.

ENERJİ: Pelvik bölgenin kalınlığı nedeniyle yüksek enerjili X ışınları tercih edilir. Zayıf hastalarda Co 60 veya 4-6 MV X ışınları da izodozları uygunsa kullanılabilir.

DOZ: Evre IA'da sadece düşük doz hızlı (LDR) intrakaviter tedavi sistemi ile tek fraksiyonda 60 Gy veya fraksiyone 75-80 Gy yeterlidir. Yüksek doz hızlı (HDR) intrakaviter tedavi sistemlerinin kullanımı halinde doz indirimi ve mutlaka fraksiyone tedavi gerekir. Daha ileri evrelerde ise eksternal radyoterapi de eklenir. Tüm pelvise 40-45 Gy, parametriumlara 60 Gy sıklıkla uygulanan dozlardır. Tümör volümünde intrakaviter tedavi ile 65-75 Gy'lik dozlara ulaşılmalıdır. İntrakaviter tedavi eklenecek hastalarda mesane ve rektum dozlarını sınırlamak için 35-45 Gy'de orta hat koruması uygulanır. Eğer radyoterapi cerrahi ile birleştirilecekse dozlar modifiye edilir: Pelvik eksternal radyoterapi 45 Gy'i aşmamalıdır. İntrakaviter tedavi volümü preoperatif veya postoperatif uygulamaya göre değişir, toplam 60-65 Gy'i aşmamalıdır.

II.8.3.b-Brakiterapi:

Tarihçe: 1895'te röntgen ışınları, 1898'de radyumun bulunuşundan sonra ilk kez 1903'te New York'ta Margaret Cleaves serviks kanseri tedavisinde radyum kullandı. 1913'te USA'da Dr R.Abbe radyum ile tedavi ettiği ve 8 yıl kontrolde kalan ilk hastasını yayınladı⁵¹.

1914'te serviks kanserinde radyum tedavisinin temel prensibi geliştirildi: Stockholm Metodu. Bu metod sadece intrakaviter tedavi şeklini içeriyordu. 1925'te ise eksternal radyoterapi tanımlandı⁵¹. Sonraki yıllarda Heyman ve Kottmeier Stockholm metodunu geliştirdiler: Kişisel, intrakaviter, yoğun ve aralıklı uygulamayı sağladılar^{52,53}.

Paris'te Radyum Enstitüsü'nde ise Regaud ve Lacassagne, takiben Baud Paris Metodu'nu geliştirdiler^{54,55,56}: İtrakaviter, daha az yoğun, daha uzun süreli, tek uygulamalı tedaviler.

1930'larda ise Paris Metodunun geliştirilmiş şekli Manchester Metodu tanımlandı. Bu methoda önceden tanımlanan referans noktalarda fizik hesap yapılıyordu⁵⁷. Bugün geliştirilmiş sonradan yüklemeli tedavi sistemlerinin de temelini Manchester Metodu oluşturmaktadır.

Radyasyon Kaynakları: Başlangıçta sadece radyum kullanılmaktayken sonraki yıllarda Cesium 137 (Cs 137), Iridium 192 ve Cobalt 60 (Co 60)'lı tedaviler geliştirildi. Bu kaynakların özellikleri Tablo II.8.3b-1'de görülmektedir.

Tablo II.8.3b-2: İtrakaviter radyoterapide kullanılan kaynakların özellikleri:

Kaynak	Yarı ömür	ışın	Enerji (MeV)	HVL, Pb (mm)
Ra 226	1622 yıl	α, β, γ	0.19-2.43 (0.83)	14
Ir 192	74 gün	γ	0.38	3
Cs 137	30 yıl	γ	0.66	6.5
Co 60	5.26 yıl	γ	1.17; 1.33	11

Radyum: Uzun yarılanma ömrü nedeniyle fizik hesapta decay faktörün gözönünde bulundurulmaması avantaj olmakla birlikte, yüksek enerjili olması (2 MeV) radyasyon güvenliği açısından dezavantajdır. α ve β ışınları tedavide kullanılmaz, koruyucu filtreler tarafından emilirler. Yararlı ışın γ 'dır. Ra

yıkılması sırasında 7.3 kV-2.43 MeV arası 40 değişik γ ışını elde edilir, tedavide sıklıkla 0.8 MeV kullanılır.

Co 60: Ucuzdur, ancak 5.26 yıl gibi kısa yarılanma ömrü nedeniyle zaman içinde tedavi süreleri uzar. 1.17 ve 1.33 MeV'lik γ enerjileri vardır.

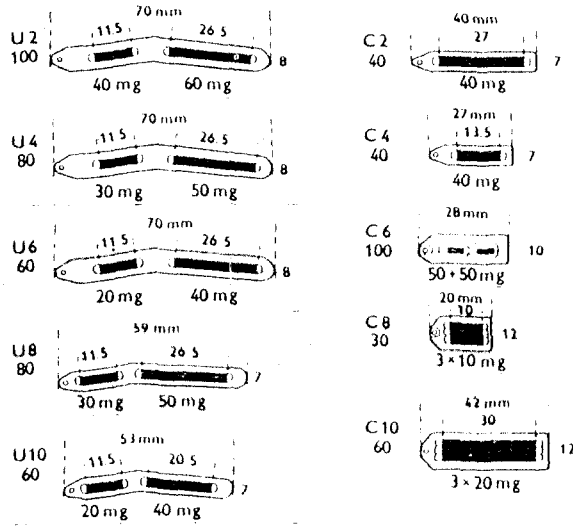
Cs 137: Bu amaçla kullanılan düşük enerjili bir fotondur (0.66 MeV). Radyasyon korunması açısından avantajdır. *Cs 137* kullanımında mesane ve rektum korumalı aplikatörlerin yapım ve kullanımı *Ra 226*'dan çok daha kolaydır. Yarılanma süresi 30 yıldır, 1-2 yılda bir tedavi süresini arttırmak gerekir.

Ir 192: %30 iridyum, %70 platin içeren fleksibl iğneleri vardır. 0.5-3 mm'lik segmentler halinde de kullanılabilir. Hem HDR, hem de LDR için kullanılabilir. Koruması düşük enerjisi nedeniyle diğerlerinden daha kolaydır.

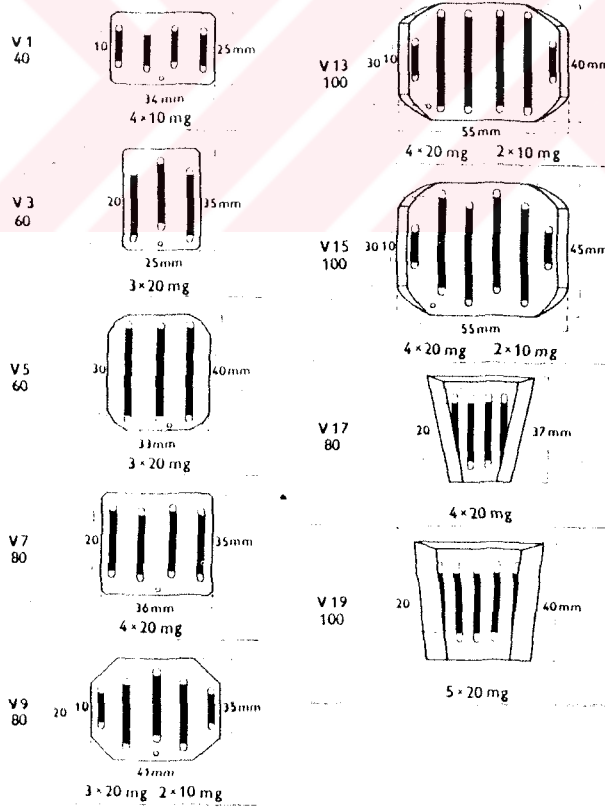
Brakiterapi sistemleri:

1-Stockholm Metodu:⁵¹ İntrakaviter, fraksiyone, kişisel, yüksek yoğunlukta, önceden yüklenmiş aplikatörlerin uygulandığı bir sistemdir. Ra filtrasyonu için 2-3 mm'lik filtreler kullanılır. Birinci filtre platin veya platin-iridyumdan kapsüldür. α ve β ile düşük enerjili γ ışınlarını soğurur. İkinci filtre aplikatörün çeliğidir, γ ışınlarına ilave filtre sağlar. Kullanılan enerji 2 MeV'dur. Tedavi intrauterin ve vajinal aplikatörlerle yapılır, ikisi aynı zamanda veya ayrı zamanlarda uygulanabilir.

-Intrauterin aplikatörler: Uterus boyutuna göre seçilen 50-100 mg Ra ile yüklü aplikatörlerdir. Alt 1.5 cm'lik uterin kanala Ra koyulmaz. Aplikatör çapı yaklaşık 7 mm'dir. Tedavi süresi merkezlere göre farklılık gösterir. 27-30 saatlik 2 fraksiyonda olabileceği gibi, 3 fraksiyonda 38-45 saatlik tedaviler şeklinde de olabilir. Kullanılan Ra aplikatörü örnekleri Şekil II.8.3b-1'de görülmektedir.



Şekil II.8.3b-1: Stockholm metodunda kullanılan intrauterin Ra aplikatörlerinden örnekler.



Şekil II.8.3b-2: Stockholm metodunda kullanılan vajinal aplikatörlerden örnekler:

-*Vajinal Radyum Aplikatörleri*: Değişik tip ve boyuttadırlar. Tümör boyutu, hastalık yayılımı ve vajen genişliğine göre seçilir. Mümkün olduğunca büyük boyutta seçilmelidir. Şekil II.8.3b-2'te değişik vajinal aplikatörler görülmektedir.

Tedavi süresi 27-30 saattir. Genellikle 3 fraksiyonda verilir, ancak merkez ve hastaya göre değişiklik olabilir.

2-Paris sistemi:⁵¹ Düşük yoğunlukta, uzun süren intrakaviter tedavi metodudur. İntrauterin ve vajinal aplikatörler kullanılır. Sıklıkla beraber uygulanırlar. Düşük miktarda Ra kullanılır, tedavi sürekli ve uzundur. Semifleksibl kauçuk intrauterin aplikatör uterusu tam yerleştirilir, multipl Ra ünitesiyle yüklenir (6.66 mg veya 13.33 mg). Filtrasyon 1 mm platinle sağlanır. Ra kaynaklarının boyu 22 mm'dir ve pamuk ayıraçlarla uç uca yerleştirilir. 2-3 Ra kaynağı kullanılır, toplam 13.33-43 mg. Tedavi süresi 5 gündür. Vajene mantardan 2 silindri kolpostat yerleştirilir. Silindirlerin boyu 30 mm, dış çapı 20 mm ve duvar kalınlığı 8 mm'dir. Geniş vajenlerde ortaya üçüncü silindir yerleştirilir. Lateral aplikatörler 13.33 mg, ortadaki 6.66 mg radyumla yüklenir. Vajinal kaynaklarda 1.5 mm platin filtre kullanılır, gazlı bezle sabitlenirler.

Intrauterin Ra dozu 1600-4650 mg-saattir, tedavi süresi 5 gündür, vajinal doz 4000 mg-saattir.

3-Manchester Sistemi:⁵¹ Paris sistemindeki kolpostatlar rijid kaynaklara değişmiştir. A ve B noktası dozları standardize edilmeye çalışılmıştır. 2.5 mg Ra üniteleri yüklemeye kullanılır. Filtrasyon 1 mm platin eşdeğeridir. İntrauterin aplikatörler kauçuktandır, vajinal aplikatörler izodoza uygun elipsoid şeklindedir, 1 cm veya daha geniş separatörlerle birbirinden uzaklaştırılırlar. Ovoidler 3 ayrı boyuttadırlar: 2, 2.5, 3 cm. A noktası doz hızı 0.57 Gy/h'dir. Toplam tedavi süresi 140 saattir. A noktasına yaklaşık 80 Gy verilir. Tedavi iki fraksiyonda yapılabilir. Lateral pelviste doz eksternal

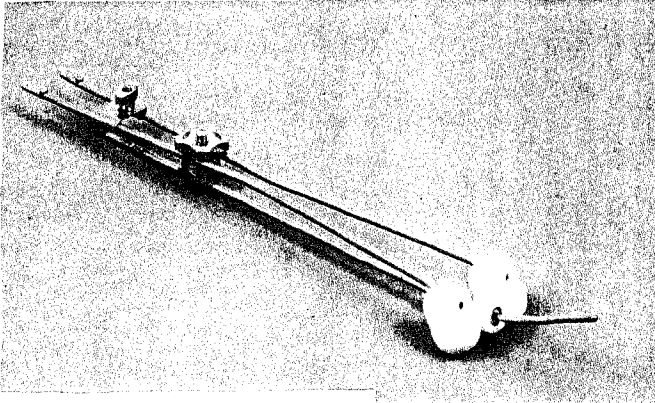
radyoterapi ile tamamlanır. Stockholm metodundan standart aplikatörlerin kullanımı ve önceden bazı pelvik noktaların dozunun hesaplanmasıyla ayrılır.

4-Özel Aplikatörler:⁵¹ Bu üç yöntemin gelişiminden günümüze edinilen deneyimlerle intrakaviter tedavi kolaylaştırılıp, pratikleştirmeye yönelik ön yüklemeli veya sonradan yüklemeli aplikatörler geliştirilmiştir: Nolan, Ernst, Henshke, Campbell, Washington University, Corsaden, Fletcher bunlardan bazılarıdır. Günümüzde kullanılan aplikatörlerden örnekler Şekil II.8.3b-3'te görülmektedir.

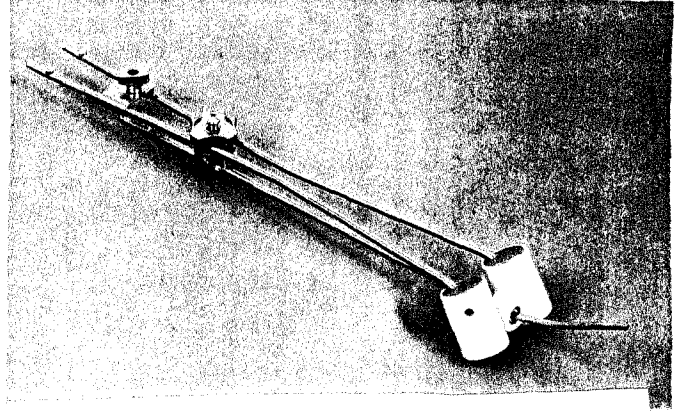
5-Fletcher Aplikatörü:⁵¹ Bugün en çok kullanılanlardandır, G.H.Fletcher tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra Suit ve arkadaşları tarafından sonradan yüklemeli sisteme uyarlanmıştır. Manchester sistemini temel alarak geliştirilmiştir.

Değişik boyutlarda intauterin aplikatör ve 2 vajinal ovoidden oluşur. Ovoidlerin kaynak düzeneği rektum ve mesaneye diktir, iki uçlarına tungsten korumalar yerleştirilerek mesane ve rektum korunur. Ovoid boyutları arttırılarak aplikatör yüzey dozları küçültülebilir. 25, 20, 15, 10 mg Ra ile yüklüdürler. Filtrasyon 1mm platinledir. Ra kaynakları 2.2 cm'dir, aktif kaynak boyutu 1.5 cm'dir, aradaki küçük plastik ayıraçlarla fiziksel boyut 2.5 cm'ye ulaşır. Sıklıkla uterus boyutuna göre değişmekle beraber 15+10 mg veya 15+10+10 mg veya 15+10+10+10 mg kullanılır. Ovoidler 2, 2.5 ve 3 cm boyuttadır, sırasıyla 15, 20, 25 mg Ra'la yüklenirler. Vajen genişliğine göre 0-4 cm arasında birbirlerinden ayrılırlar. Vajen gazlı bezle doldurulur. Aplikasyon geometrik yapısı tekrar oluşturulabilir. Doz mg/saat cinsinden tayin edilir. Genellikle 2 uygulama yapılır, 2 hafta aralıklı, toplam tedavi süresi 120-140 saattir.

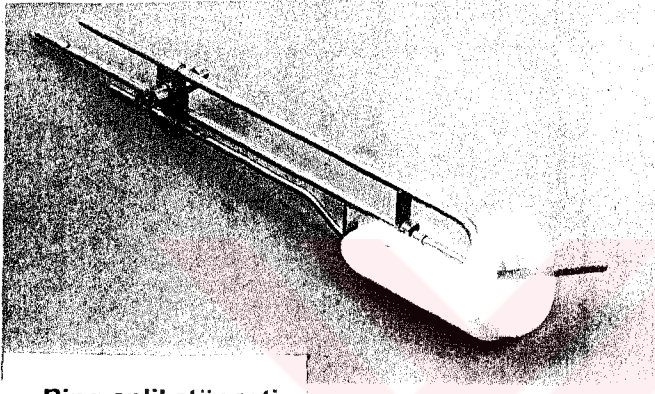
Şekil II.8.3b-3: Günümüzde kullanılan aplikatörlerden örnekler:



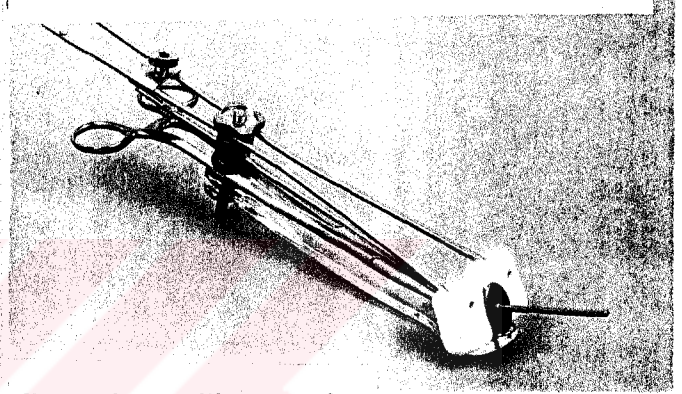
Standart aplikatör seti



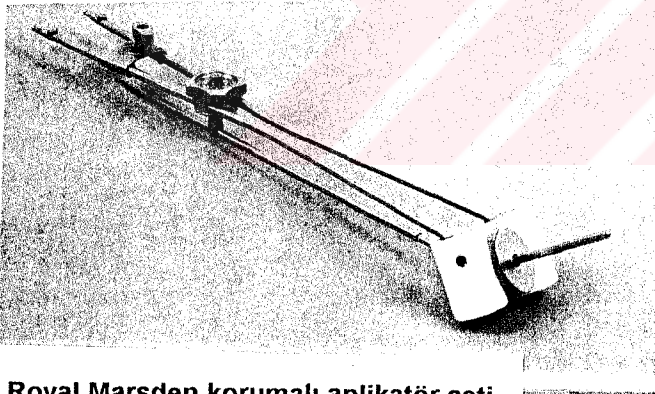
Standart korumalı aplikatör seti (Fletcher tipi)



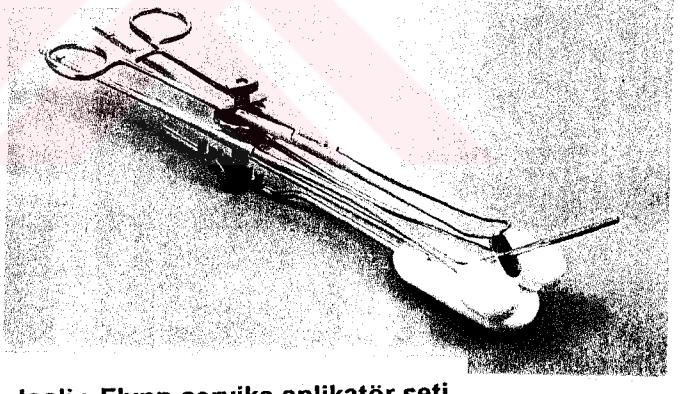
Ring aplikatör seti



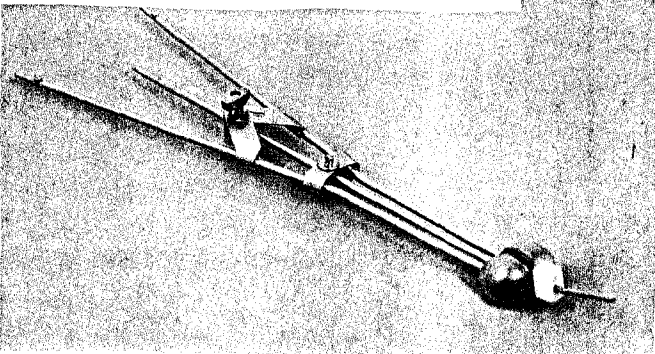
Rotterdam aplikatör seti



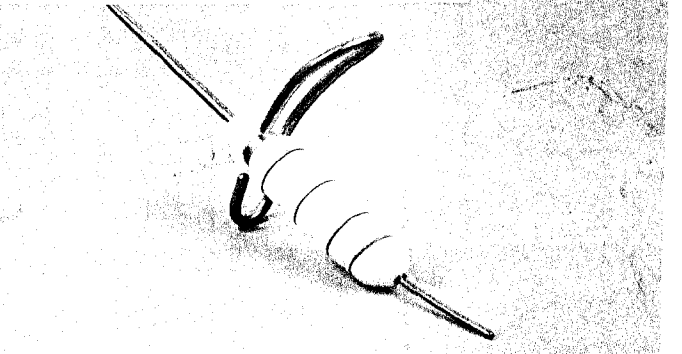
Royal Marsden korumalı aplikatör seti



Joslin-Flynn serviks aplikatör seti



Henschke aplikatör seti



Vajinal aplikatör seti

6-Sonradan Yükleme Teknikleri:

Amaç personelin radyumla temasının azaltılmasıdır. Önceden yüklemeli radyum aplikatörleriyle çalışılan bir merkezde uygun korumayla yılda 0.005-0.015 Gy'lik gonadal doza maruz kalınır (50 000 mg radyumla çalışılarak). Bu *background* radyasyonun 2-10 katıdır⁵⁸. Sonradan yüklemeli sistemlerde personelin radyasyon güvenliği sağlanırken, pelvik doz dağılımı önceden hesaplanabilmekte ve gerekli düzenlemeler yapılabilmektedir.

Sonradan yüklemeli sistemlerin kullanımıyla düşük doz hızlı (LDR) ve yüksek doz hızlı (HDR) interstisyel ve intrakaviter tedavi tanımlamaları da yapılmıştır.

Uluslararası Radyasyon Birimleri Komisyonu'na (*International Commission on Radiation Units-ICRU*) göre: 0.4-2 Gy/s: LDR; 2-12 Gy/s: medium doz hızlı (MDR); 12 Gy/s < HDR olarak tanımlanmıştır⁵⁹. LDR sistemleri Cs 137 ve Ir 192 kullanır, HDR sistemlerde ise Co 60 ve Ir 192 kullanılır. LDR kaynakları korumalı oda gerektirmezken, HDR kaynaklar, özellikle Co 60 mutlaka korumalı oda gerektirir.

Sonradan yüklemeli LDR sistemi avantajları:⁶⁰

- Hastane personeli radyasyon temasını azaltır.
- İzodoz dağılımının kontrolünü sağlar.
- Kaynakların uygun yerleşimini sağlar.
- Kaynak hazırlığı süresi kısaldır.
- Kaynak yükleme ve boşaltması otomatiktir.

Sonradan yüklemeli HDR sistemi avantajları:⁶⁰

- Hastane personelinin radyasyon teması hemen hemen yoktur.
- Hasta immobilizasyon zamanı kısadır; uzun süre yatakta kalmaya bağlı pulmoner emboli gibi komplikasyonlar azalır, hasta konforu artar.
- Eksternal aplikatör fiksatorü kullanılabilir ve kaynakların geometrik konumu kolay tekrarlanır.

-Tedavi planlama ve dozimetri daha doğrudur.

-Ayaktan hasta tedavisi yapılabilir, hastanede yatışa bağlı harcamaları azaltır.

Ancak uygulamalar mutlaka fraksiyone yapılmalıdır. Ayrıca LDR'e göre % 20- % 50 oranında doz redüksiyonu gerekir⁶¹.

Tüm sistemlerde uygulama, belli prensipler çerçevesinde ortaktır: Hasta tedaviye küretajdaki gibi hazırlanır. Litotomi pozisyonunda, anestezi altında jinekolojik muayenesi yapılır. Tümör yayılımı ve cevabı (önce eksternal radyoterapi yapıldıysa) saptanır, anatomik yapıya uygun intrauterin ve vajinal aplikatör seçilir. Servikal kanal dilatasyonu sonrası intrauterin aplikatörler fundusa 0.5 cm mesafeye ulaşacak şekilde yerleştirilir. Altta vajinal aplikatörler arası bölüme mesane ve rektumu fazla dozdan korumak için kaynak yüklenmez. Daha sonra uygulanacaksa, vajinal aplikatörler yerleştirilir ve vajen gazlı bezle doldurularak sabitleştirilir. Önceden yüklemeli sistemlerde, mesane ve rektumdaki doz hızları ölçülür ve tedavi süresi bu dozlara göre belirlenir. Sonradan yüklemeli sistemlerde ise, aplikatörlere yerleştirilecek yalancı kaynaklarla simülasyon filmi alınır ve bunlar üzerinden dozimetrik çalışmalar yapılarak kaynak dağılımları ve tedavi süreleri saptanır.

-Doz Dağılımı: Doz tanımlanan referans nokta veya planda verilir. Intrakaviter aplikatörden itibaren hızlı doz düşümü görülür ve pelvik duvarda oldukça düşük miktara ulaşır (Şekil II.8.3b-4). Doz Gray (Gy) veya 'mg-saat' (mg-s) ile tanımlanır. Pelvik bölgedeki değişik noktadaki dozları hesaplayabilmek için aplikatör çevresindeki doz dağılımını bilmek gerekir. Tedavi sırasında aplikatörlerin pozisyon değişikliği doz dağılımında değişikliğe neden olacaktır, bu nedenle stabilizasyon iyi yapılmalı, gerekirse intrauterin ve vajinal aplikatörler birbirine bağlanmalıdır.

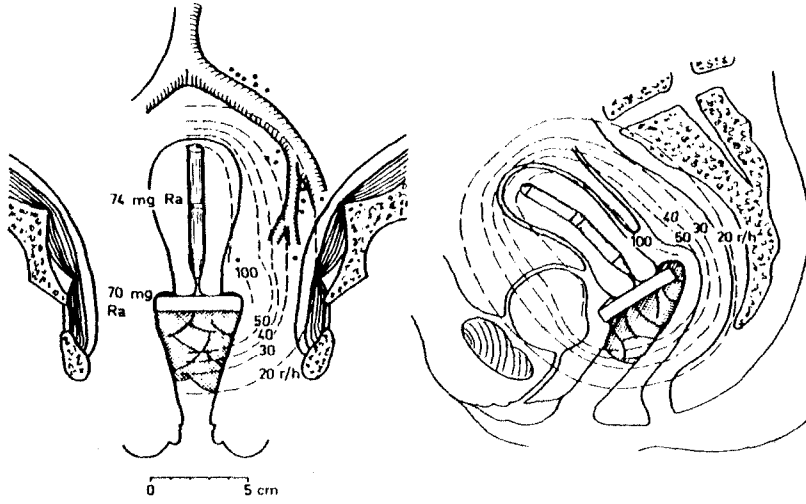
-Doz Ölçümü: Uygulama sırasında rektum ve mesanedeki doz oranları ölçülebilir. Bunun için kadmiyum sülfid dedektör veya diodlar mesane ve rektum probu ucuna yerleştirilir. Prob hafif eğimli ve 5 mm çapındadır. Doz ölçümü Gy/saat cinsindedir. Mesane doz oranı tabanından, rektumunki

vajinal aplikatörün arkasından, rektum ön duvarından yapılır. Bu oranlardan mesane ve rektumun alacağı dozlar hesaplanır, tolerans dozlarına göre tedavi süresi belirlenir. Ancak LDR sistemlerde, bu doz oranlarının ölçümü tedavi başlangıcında ve litotomi pozisyonundadır, tedavi boyunca hastanın maruz kaldığı gerçek dozları göstermez. Mesane dozu ortalama % 12 fazla, rektum dozu % 26 daha az olabilir⁵¹.

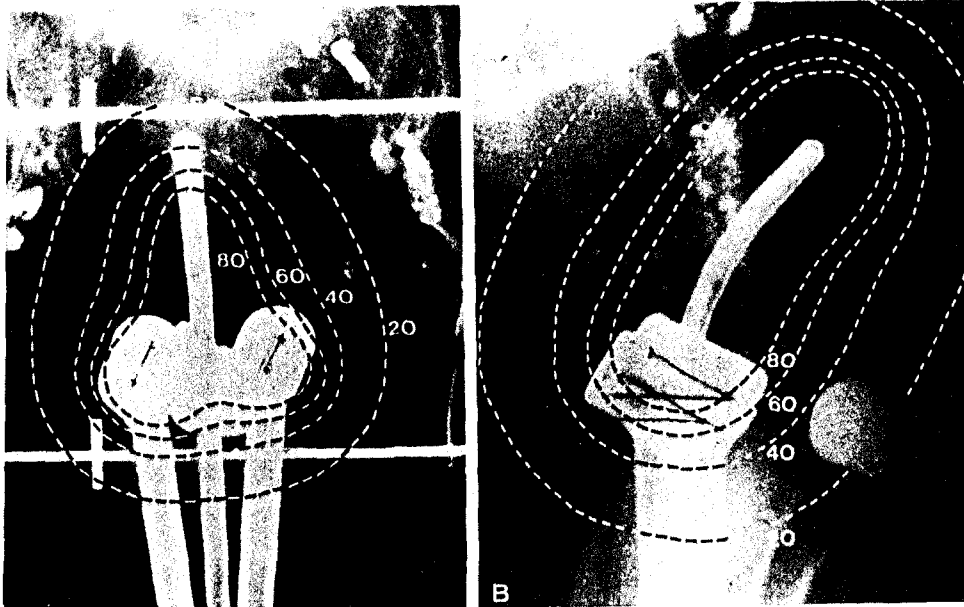
Pelvik organların tolerans dozları farklıdır. Uterus duvarı kaynaklara bitişik alanda 200-300 Gy'i tolere edebilir, vajen duvarında bu doz üstte 150 Gy'e, alt vajende 110 Gy'e iner. Mesane ve rektum mukozası ise çok daha hassas olup sırasıyla 60-65 Gy ve 60 Gy gibi tolerans dozlarına sahiptirler. Erken evrelerde bu dozlar kesinlikle aşılmamalıdır, daha ileri evrelerde tümör hacmi büyük olduğu için daha yüksek dozlara ulaşılabilir. Ancak artan risk oranları gözönüne alınmalıdır. Tümör boyutu, anatomik yapı, hastanın sistemik özellikleri dozu belirler. Yaşlı hastada vasküler hastalıklar, diyabet ve kalp yetersizliği gibi nedenlerle normal doku radyasyon hasarı daha yüksek oranda görüleceği için dozlar daha düşük tutulmalıdır.

Intrakaviter tedavi sırasında hasta korumalı odada kalmalıdır. Ayakların duvara doğru yatması personelin karşılaştığı dozu azaltacaktır. Mesaneye foley sonda yerleştirilir. LDR uygulamalarda, uzun tedavi sürelerinde, bulantı sıklıkla vardır, antiemetikle desteklenir. Vücut ısısı yükselebilir, 39°C'ye ulaşan ateşte tedavi sonlandırılır. Pelvik yangısal hastalık bulgusu varsa antibiotik verilir. Aplikatörlerin çıkartılması aşamasında önce gazlı bezler boşaltılır.

Uygulamalarla ilgili prensipler ICRU-38'de ayrıntılı tanımlanmıştır ve uyulması gereklidir, bu prensipler aşağıda verilmiştir:



Şekil II.8.3b-4: A-Stockholm metodunda doz dağılımı



Şekil II.8.3b-4: B: Sonradan yüklemeli sistemle intrakaviter tedavi doz dağılımı.

7-ICRU-38:⁵⁹

Serviks kanserlerinde doz ve volüm spesifikasyonu için temel prensipleri tanımlar. Korpus uteri kanserleri gibi diğer benzer intrakaviter tedavilere de uyarlanabilir.

Doz-Volüm: Eksternal tedavide hedef volümden \pm % 10'dan fazla doz değişimleri kabul edilmez, alan kenarlarında da doz hızla düşer (Şekil II.8.3b-5). İntrakaviter tedavide ise kaynağa komşu bölgede maksimumdur ve kaynaktan uzaklaştıkça belli bir düzende azalır (Şekil II.8.3b-6). İzodoza bir bakışta tedavi volümü belirlemek mümkün değildir. Radyoterapist hangi doz düzeyini tedavi volümü olarak seçtiğini belirler.

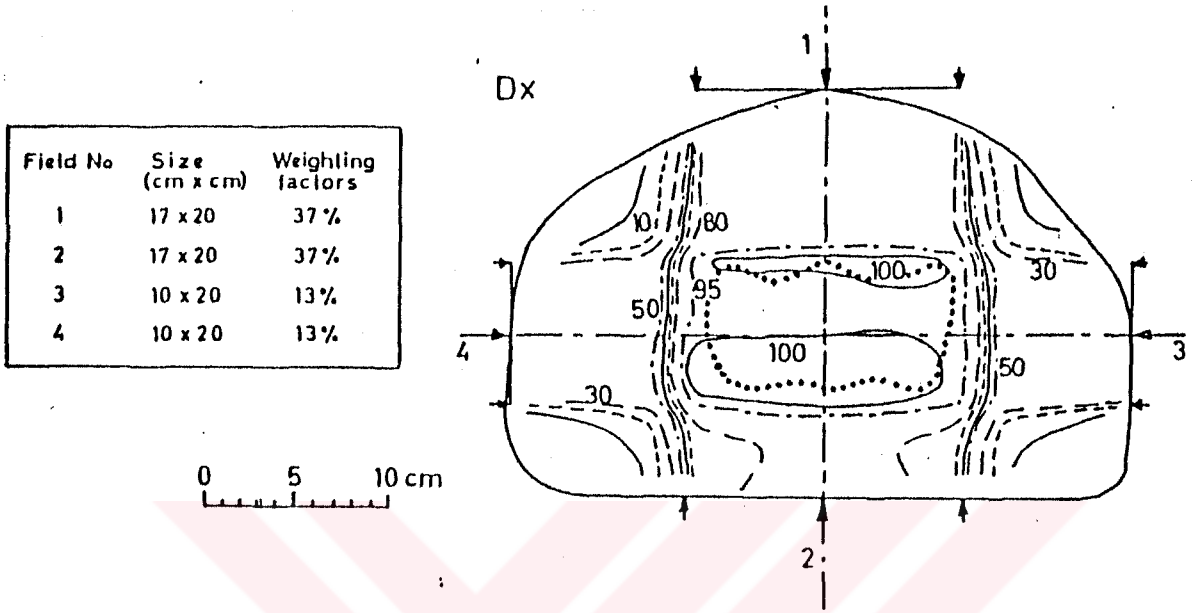
Hedef Volüm: Işınlanması gerekli dokuları içerir. Küratif tedavi için hedef volüm: Gösterilebilen tümör, muhtemel uzanımlarını içerir. Serviks kanserinde eksternal ve intakaviter radyoterapi hedef volümleri ayrı tanımlanır. Ancak hangi alanların hangi tedavi şekliyle ışınlandığı belirtilmeli, fizik boyutlar verilmelidir (Şekil II.8.3b-7).

Tedavi Volümü: Radyoterapist tarafından tanımlanan uygun izodozun içerdiği volümdür. Hedef volümü içerir ve aşar.

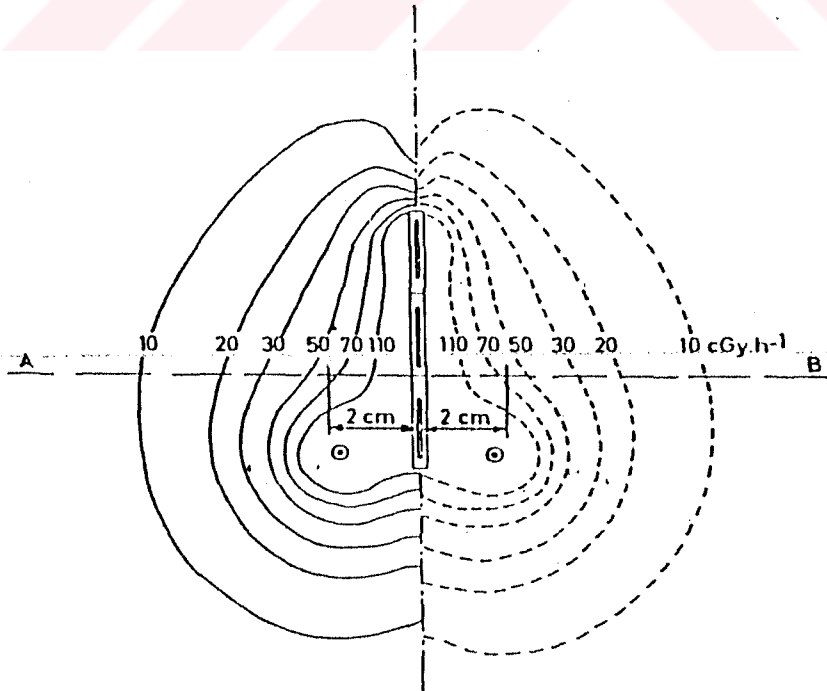
Referans Volüm: Referans izodoz alanının kapsadığı volümdür. Merkezler arası bilgi alışverişini kolaylaştırmak için referans doz düzeyleri tanımlamak gerekir. İntrakaviter tedavide referans volümün boyutlarını belirlemek gerekir.

Işınlanan Volüm: Tedavi volümünden daha geniş, tüm ışın alan çevre yapıları içerir. Bu alandaki doz toplam dozun yüzdesi olarak ifade edilir.

Risk Altındaki Organlar: Hedef volüm etrafındaki, tedavi planlama ve/veya dozunu etkileyebilecek ışına duyarlı normal dokuları içerir. Servikste intrakaviter uygulama için riskli organlar: Rektum, mesane, üreter ve sigmoid kolondur.



Şekil II.8.3b-5: Eksternal tedavi doz dağılımı:



Şekil II.8.3b-6: İntrakaviter tedavi doz dağılımı:

Radyoaktif Kaynakların Tanımlanması: Referans hava kerma hızı (reference air kerma rate) ile tanımlanması önerilir.

Doz Düzeyi: Düşük doz hızlı tedaviler için 60 Gy'in absorpsiyon bölgesi referans kabul edilir. İki veya daha fazla intrakaviter tedavilerde ise her uygulamadaki absorbe doz ayrı tanımlanır. Eksternal tedavi ile kombine uygulamalarda ise eksternal-intrakaviter tedavi toplamları (60 Gy) tanımlanır. MDR veya HDR intrakaviter tedavilerde ise LDR 60 Gy eşdeğeri doz düzeyleri tanımlanmalıdır.

Referans Volüm, 'Pear-shaped' volümü tanımı:

Intrauterin kaynaklar, vajinal kaynaklarla birlikte kullanılırsa armut şeklinde bir doz dağılımı elde edilir. Bu referans volüm üç düzlemde tanımlanır, boyutlar cm cinsinden ifade edilir (Şekil II.8.3b-8).

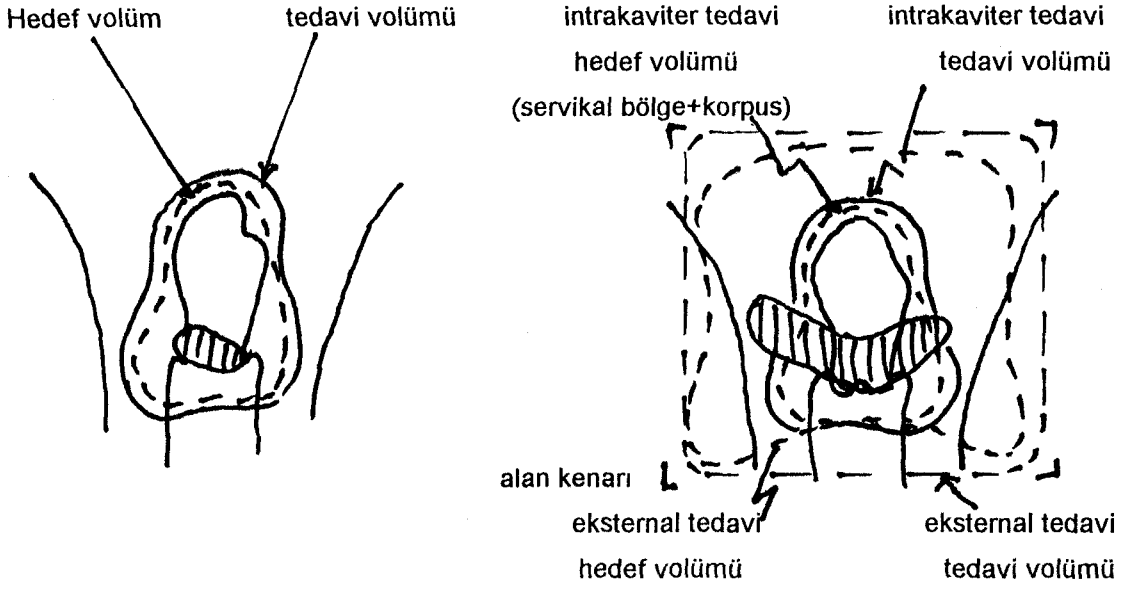
1-Yükseklik (dh): Intrauterin kaynak boyunca uzanan maksimum boyuttur. Oblik frontal planda ölçülür.

2-Genişlik (dw): Intrauterin kaynaklara dik maksimum boyuttur, frontal planda ölçülür.

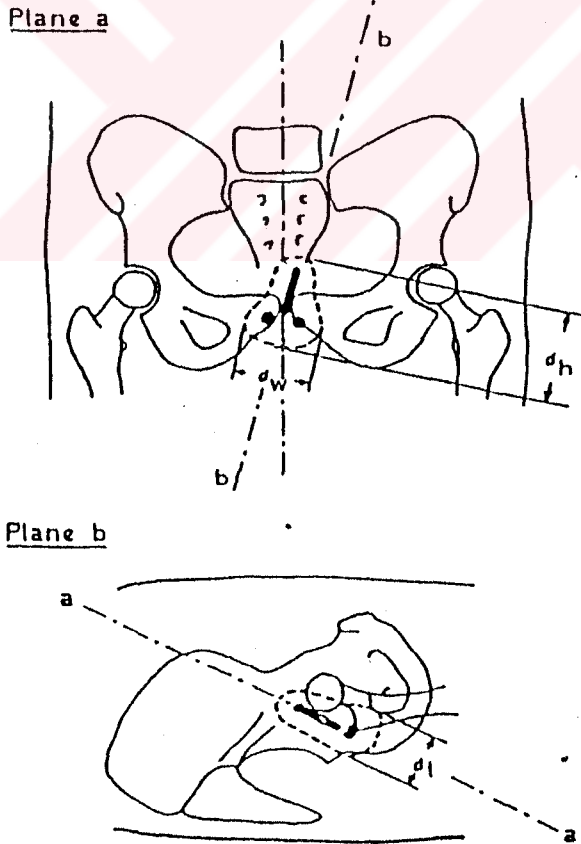
3-Kalınlık (dt): Sajital planda intrauterin kaynaklara dik maksimum boyuttur.

Referans Noktalarda Absorbe Doz: Kaynak ve risk altındaki organlara göre referans noktaları tanımlanır. Mesane ve rektum referans noktaları 1977'de Chassagne ve Horiot tarafından önerilmiştir (Şekil II.8.3b-9).

Mesane Referans Noktası: Bir foley kateter mesane içine yerleştirilir, 7 cm' radyoopak sıvı ile doldurulur, kateter balon mesane boynuna yerleşecek şekilde geri çekilir. Lateral grafide, balon merkezinden ön-arka doğrultuda bir hat çizilir, referans nokta balonun arka yüzeyine uyan noktadır. Frontal planda ise referans nokta balon merkezinden alınır.



Şekil II.8.3b-7: Eksternal ve intrakaviter tedavi hedef ve tedavi volümleri .



Şekil II.8.3b-8: Referans volüm tanımı.

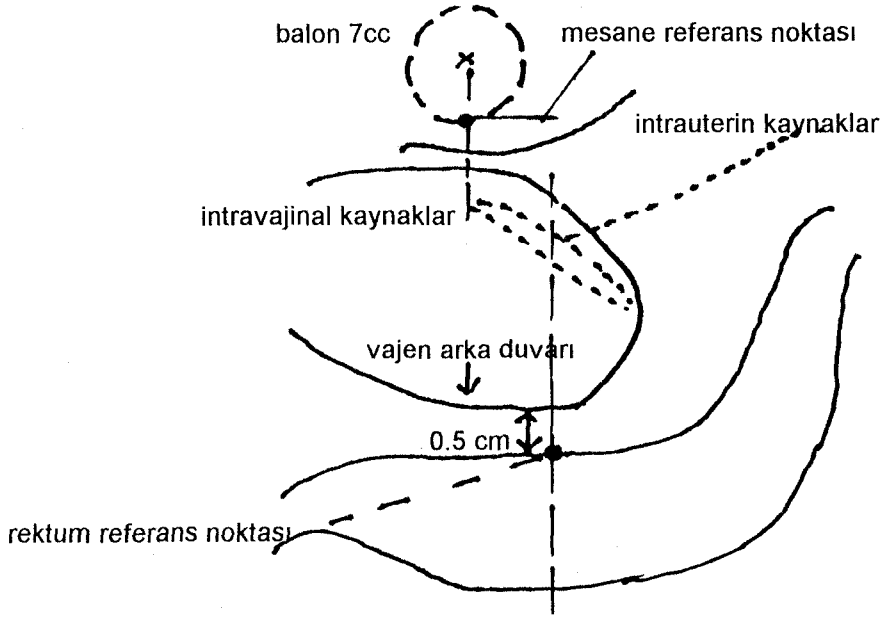
Rektum Referans Noktası: Lateral grafide, intrauterin kaynakların alt ucundan veya intravajinal kaynakların ortasından ön-arka dik bir hat çizilir, bu hat üzerinde vajen arka duvarının 5 mm gerisi referans noktadır. Vajen arka duvarı kullanılan tekniğe göre değişik yöntemlerle görüntülenir (radyopak gaz, tel vb) (Şekil II.8.3b-10). Ön-arka fimde ise vajinal kaynakların ortası veya intrauterin kaynakların alt ucu referans nokta olarak tanımlanır.

Rektumda absorplanan doz hızı monitorize edilebilir. Rektum referans noktasında doz hesabı yanında, rektumdaki doz tedavi sırasında ölçülebilir (Şekil II.8.3b-11). Bu ölçüm için dozimetrik probun rektum ön duvarı ile teması gerekir.

Kemik Yapılara Bağlı Referans Noktaları:

-Lenfatik Trapezoid: (Şekil II.8.3b-12), S1-S2 vertebra bileşiminden simfiz pubise bir hat çizilir, bunun ortasından L4 vertebra önüne ikinci bir hat çizilir. Ön-arka planda ise S1-S2 bileşiminden simfiz pubise çekilen çizginin ortasından iki taraf pelvik duvara doğru 6 cm'lik mesafe belirlenir. Bu noktalar da L4 vertebra ortasından ikişer cm sağ ve sola çizilen çizgilerle birleştirilir. Oluşturulan trapezoidin üst uçları alt paraaortik lenfatikleri, ortası *iliaca communis*'leri, alt ucu da eksternal iliak lenfatiklerin yerini gösterir.

-Pelvik Duvar Referans Noktaları: Distal parametrium ve obturator lenf nodlarının dozunun hesaplanmasında kullanılır. Ön-arka pelvik filmde asetabulum en üst ve en iç noktalarına tanjansiyel çizilen çizgilerin kesişim noktaları pelvik duvar noktasını verir. Lateral grafide ise sağ ve sol asetabulumların en üst noktaları işaretlenir, pelvik duvarın lateral izdüşümü bu iki noktanın ortasına rastlar (Şekil II.8.3b-13). Eksternal radyoterapi veya cerrahi ile kombine tedavilerde bu noktaların aldıkları dozlar önemlidir.



Şekil II.8.3b-9: Referans noktaların tanımı.



Şekil II.8.3b-10: Telle işaretlenmiş vajen arka duvarına göre rektum referans nokta saptanması.

-Doz Dağılımının Hesabı:

Oblik sağital ve frontal planda intrauterin kaynaklara göre doz dağıllımı mutlaka görülmelidir. Bunların dışında istenilen değişik kesitlerde veya noktalarda direkt grafi veya bilgisayarlı tomografiden yararlanılarak doz dağıllımları hesaplanabilir. Bu doz dağıllımı hesapları:

- Merkezler arası özel metodların karşılaştırılması,
- Tarihi serilerle karşılaştırma (mg-s, A noktası, B noktası.)
- Yeni klinik ve radyobiyojik verilerin elde edilmesi ve ileride yeni yöntemlerin geliştirilmesi için yararlıdır.

Özel Durumlarda 60 Gy Referans Volmnn Tanımı:

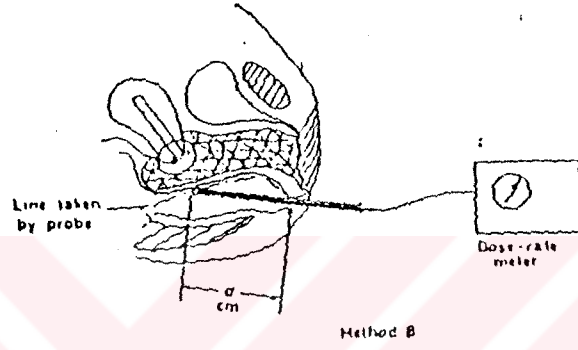
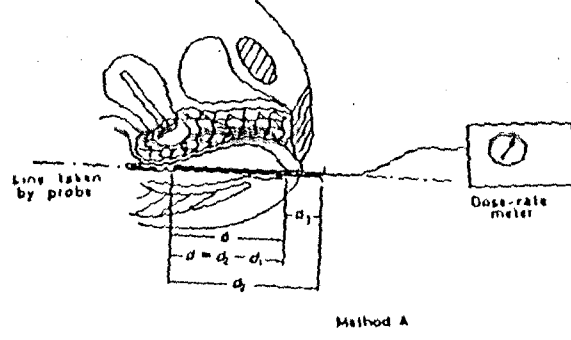
-Tek lineer kaynaktaki:-Dar vajen varlığı ve intrauterin kaynağın vajinaya uzatıldığı,

-Vajinal silindirle işınlamada genişlik (dw) ve kalınlık (dt) birbirine eşittir.

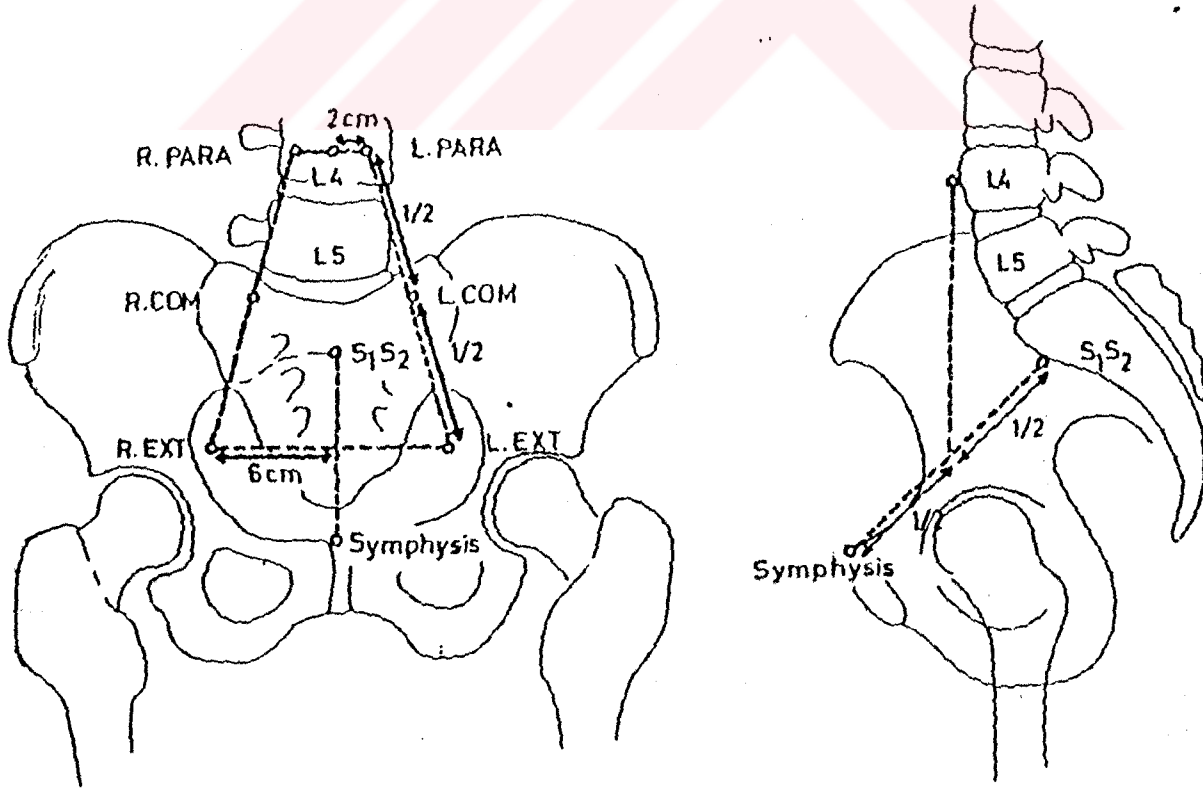
Sadece vajinal kaynak kullanımında: Genişlik (w), frontal planda sağdan sola en geniş boyut; kalınlık (t), oblik planda buna dik en geniş boyuttur; yükseklik (h) ise, vajina boyunca uzanır.

Jinekolojik Uygulamada Gerekli Datalar:

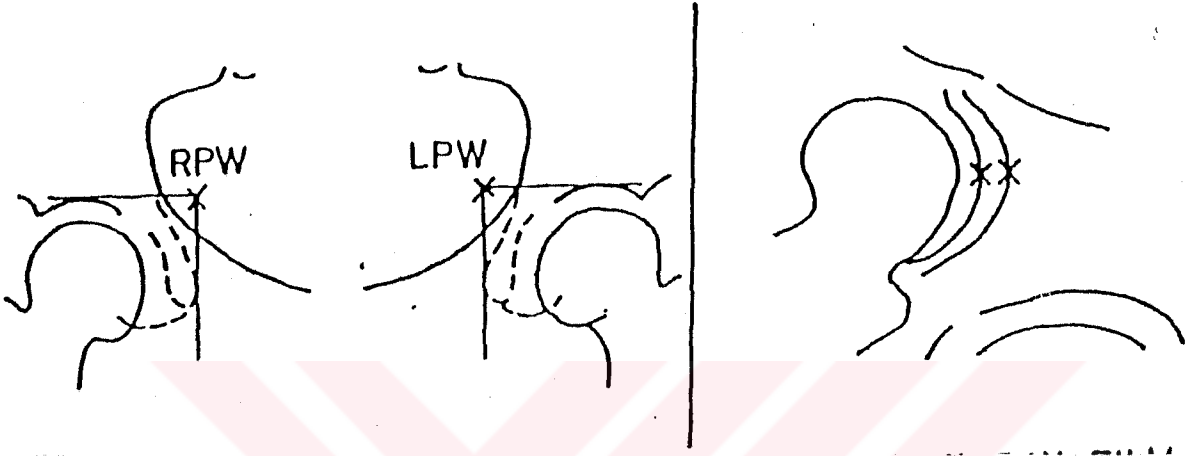
- Kullanılan tekniğin tanımı.
- Total referans hava kerma (1 m'de cGy).
- Referans volüm tanımı.-60 Gy dışındaki,
 - referans volüm boyutları (h,w,t).
- Referans noktalarda absorbe doz:
 - Mesane referans noktası,
 - Rektum referans noktası,
 - Lenfatik trapezoid,
 - Pelvik duvar referans noktaları.
- Zaman-Doz paterni.



Şekil II.8.3b-11: Rektum dozunun rektal propila ölçümü.



Şekil II.8.3b-12: Lenfatik trapezoidin tanımı.



Şekil II.8.3b-13: Pelvik duvar referans noktaları.

II.8.4-TEDAVİ SONUÇLARI ve YAN ETKİLER:

Evre IA ve IB serviks kanserleri cerrahiye alternatif, sadece intrakaviter radyoterapi ile de kontrol edilebilmektedir⁶². Evre IA'da %100, erken evre IB'lerde %96 kontrol sağlanırken, geniş volümlü IB'lerde yalnız intrakaviter radyoterapi ile kontrol güçtür. Eksternal radyoterapi ile kombine edilen brakiterapilerle ise, IB'de %86-92, IIA'da yaklaşık %75, 5 yıllık sağkalımlara ulaşılmaktadır. Pelvik başarısızlıklar IB'de %5-8, IIA'da %15-20 görülmekte olup, bunların yarısında da uzak metastazlar eşlik etmektedir. Bu grupta tek cerrahi veya radyoterapi ve cerrahi kombinasyonlarıyla da benzer sonuçlar alınmıştır^{63,64,65,66,67,68,69,70,71,72}. Ancak tümör boyutu kontrol açısından önemli bir prognostik faktördür. 3 cm'nin altındaki tümörler cerrahi veya radyoterapi ile kontrol edilebilirler, 40 yaş altındaki hastalarda ovarial fonksiyonun korunabilmesi için cerrahi tercih edilebilir⁷³.

Evre IB fıçı serviks, IIA ve IIB'de kombine tedavi gerekir. Weems ve ark.⁷⁴ 6 cm ve daha büyük tümörlü grupta yalnız radyoterapi ile radyoterapi ve cerrahi karşılaştırmış, fark saptamamışlardır. Mendenhall ve ark.⁷⁵ ise aynı özellikteki hasta grubunda, 75'er hastalık iki tedavi kolunda lokal kontrolü %74 ve %76, mutlak sağkalımı %54 ve %52 bulmuşlardır. Thoms ve ark.⁷⁶ 363 büyük servikal kitleli hastanın 246'sını yalnız radyoterapi, 117'sini radyoterapi ve cerrahi ile tedavi etmişlerdir. 10 yıllık sağkalımı %45 ve %64 bulmuşlardır. Ancak daha büyük kitleli hastalara yalnız radyoterapi uygulanmıştır, bu nedenle değerlendirme sağlıklı değildir.

Perez ve ark. Evre IB-IIA 118 hastalık prospektif randomize serilerinde, 5 yıllık tümörsüz sağkalımı evre IB'de tek radyoterapi ile %80, radyoterapi ve cerrahi ile %82 (p=0,23); IIA'da sırasıyla %56 ve %79 (p=0,13) bulmuşlardır²⁵.

Gerbaulet ve ark.⁷⁷ yine evre IB ve proksimal II'lerde 441 hastada preoperatif intrakaviter radyoterapi (60 Gy) ve histerektomi, eksternal iliak lenfadenektomi ile 5 yıllık %87 genel sağkalım, %85 hastaliksız sağkalım elde etmişlerdir. Lokorejiyonal nüks %5, uzak metastaz %8 saptanmış,

bunların 12'sinde beraberinde pelvik nüks görülmüştür. 340 hastada 1 veya daha fazla yan etkiye neden olunmuş, ancak grad 3-4 yan etki sadece %4.7 hastada saptanmıştır. Pelvik metastazı olan hastalarda ise 5 yıllık sağkalım %55'te kalmıştır (%85 lenf metastazı olmayan grupta, $p<0,0001$).

Perez ve ark.⁷⁸'nin 30 yıllık deneyimlerini içeren, sadece radyoterapi uygulanan evre IB 415, IIA 137, IIB 340; radyoterapi ve cerrahi uygulanan IB 197, IIA 44 ve IIB 65 hastalık nonrandomize çalışmalarında: Yalnız radyoterapi grubunda evre IB-IIA'da A noktasına eksternal-intrakaviter toplam 70-85 Gy, IIB'de 80-90 Gy uygulanmıştır. Hastalığa özel sağkalımlar IB küçük tümörlerde yalnız radyoterapi ve radyoterapi-cerrahi ile 5 yıllık %90-%85, 10 yıllık her iki grupta %84'dür. 5 cm'nin üstündeki tümörlerde 5 yıllık %61-%63'dür ($p=0.5$). Küçük tümörlü IIA'da, aynı sağkalımlar 5 yıl için %75-%83; 10 yıllık %66-%71'dir. Büyük IIA'larda 5 yıl için %69-%60; 10 yıllık %69-%44 ($p=0.05$) bulunmuştur. IIB'de non-bulky tümörlerde 5 yıllık %72-%65 sağkalıma karşın bulky tümör veya bilateral parametrial tutulumda bu oran %56 ve %50'dir. Ciddi yan etkiler incelendiğinde her iki grupta belirgin fark yoktur. Tek radyoterapi grubunda %5-11, kombine tedavi grubunda %8-12'dir. En sık rektovajinal fistül, proktit, ince bağırsak obstrüksiyonu, üreteral darlık, vezikovajinal fistülle karşılaşılmaktadır. Cerrahi uygulanan grupta ince bağırsak obstrüksiyonu veya perforasyonu daha siktir (%4.2).

Evre IB, IIA-B'de tümör boyutunun tedavi yanıtı ve prognozu belirleyen en önemli ölçüt olduğu Lowrey ve ark.larının 306 hastada yaptıkları analizlerde de gösterilmiştir: Pelvik kontrol, uzak metastaz ve hastaliksız sağkalımlar için yapılan multivariant analizde sadece tümör boyutu anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.022$, $p=0.003$, $p=0.0006$)⁷⁹.

Touboul ve ark.ları ise bulky tümörlü evre IB, IIA-B 43 hastada radyoterapi ve cerrahi ile 5 yıllık %81 sağkalım ve %83 tümör kontrolü sağlamışlardır. Orta ve ciddi komplikasyonlar %31 görülmüş, ancak bunların sadece %5'i uzun süre devam etmiştir⁸⁰.

Evre IIB'de genelde uygulanan tedavi sadece radyoterapidir. 5 yıllık sağkalımlar da %60-65, pelvik başarısızlıklar %18-39 arasında değişmektedir. Ancak tek veya bilateral parametrial tutulum prognozu etkilemektedir^{66,81,82}.

Evre IIIA-B'de 5 yıllık sağkalımlar %25-48, pelvik başarısızlıklar yaklaşık %40'dır^{66,82,83,84}. IIIA'da prognozu beraberindeki parametrial tutulumun varlığı ve vajinal invazyonun serviksten itibaren devamlılığı veya skip metastaz olması belirler. Kavadi ve ark.larının bu evredeki 44 hastalık serilerinde 5 ve 10 yıllık sağkalımlar %37 ve 34'dür. Parametrium tutulumlu 27 hastada 5 yıllık sağkalım %25 iken, olmayan grupta %56'dır (p=0.05). Skip vajinal metastaz varlığında %15 olan sağkalım, olmayan grupta %48'dir (p=0.05)⁸⁵.

Arthur ve ark.larının 1995'te yayınladıkları 89 evre IIB hastada eksternal radyoterapi ve brakiterapi ile 5 yıllık %52.9 lokorejiyonal kontrol; %45.5 hastaliksiz sağkalım ve %50.3 genel sağkalım elde etmişlerdir. Tedavi sonrası 3. aydaki yanıt lokal ve uzak hastalığın kontrolü yönünden anlamlıdır. Tümör yükü skoruna göre kontrol karşılaştırıldığında, düşük tümör yükü skoruna sahiplerde %62.9 olan lokorejiyonal kontrol, yüksek skorlu grupta sadece %40.2'dir (p=0.024). Yüksek skorlu grupta yine A noktası dozu ile lokorejiyonal kontrol arası ilişki vardır: 78 Gy ve \geq altındaki dozlarda %22.5, 78 Gy'den fazla dozlarda %53 (p=0.047)²⁹.

Evre IVA'da ise 5 yıllık sağkalım tek radyoterapi ile %18⁸⁶-34⁸⁷ arası değişmektedir. Kramer ve ark.ları⁸⁶ 48 hastada 30-45 Gy tüm pelvis, 40-60 Gy parametrial dozlar ve 1-2 intrakaviter tedavi ile A noktasına 70-80 Gy vermişlerdir. Ciddi komplikasyonlar %22'dir ve 5 hastada vezikovajinal fistül, 1 hastada enteritten oluşmaktadır. Upadhyay ve grubu 92 evre IV hastadan, IVA 55 hastayı radikal amaçlı, eksternal radyoterapi ve brakiterapi (A noktasına 42.5 Gy+33.5 Gy) ile tedavi etmişlerdir. %40'ında tümör kontrolü sağlamışlardır. Tüm hastalarda genel 5 yıllık sağkalım %18 iken, tümör kontrolü sağlanan grupta %43'dür⁸⁸.

Horiot ve ark.larının⁸⁹ kooperatif çalışmalarında, değişik evrelerde 1383 serviks kanserli hasta tek radyoterapi ile tedavi edilmiş ve yukarıdakilere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak evre III'te pelvik başarısızlık daha düşüktür, daha küçük tümör volümü veya Fransız kadınların sosyoekonomik düzeyinden kaynaklanabileceği söylenmektedir. Ciddi üriner ve bağırsak komplikasyonları evre I-IIA'da %2-3, IIB-III'te %7'dir.

Radyoterapi dozu ile tedavi sonuçları arası ilişki araştırıldığında: Perez ve çalışma arkadaşlarının⁹⁰ 1211 hastalık değerlendirmelerinde; en az 3 yıllık takipte, pelvik başarısızlık IB'de %9.6, IIA'da %18.6, IIB'de %23, II'te %41, ve IVA'da %75'dir. Sonuçlar eksternal ve intrakaviter tedavide A noktasının toplam dozuyla karşılaştırılmıştır. Evre IB ve IIA2da A noktası dozu ile pelvik kontrol arası ilişki saptanmamıştır. IIB-III'te A noktası dozunun 60 Gy'den az, 60-90 Gy ve 90 Gy üzeri olmasıyla pelvik kontrol arası istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. IIB'de pelvik nüks oranları; 60 Gyaltında %72, 60-90 Gy'de %39, 90 Gy üstünde %13.5'tur ($p \leq 0.01$). Evre III'te aynı dozlarda bu oranlar %72, %39, %35'tir ($p \leq 0.01$). TDF hesabıyla da aynı istatistiksel analizler yapılmış ve aynı anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Yan etkilerle rektal dozlar karşılaştırıldığında; 60-80 Gy'de %2-4, 80-95 Gy'de %7-8, 95 Gy üzerinde %13'tür ($p \leq 0.01$).

Yukardaki sonuçların tamamı LDR brakiterapilerin kullanıldığı çalışma sonuçlarıdır. Ancak günümüzde sonradan yüklemeli sistemlerin geliştirilmesiyle HDR tedaviler yaygınlaşmaktadır. Bu iki sistemi karşılaştıran randomize seriler oldukça azdır. Bunlardan birincisi Shigematsu ve ark.larının⁹¹ serisidir ki, burada FIGO evre IIB-III'te lokal kontrol HDR grubunda % 90; LDR grubunda % 77'dir. Buna karşın rektal komplikasyonlarda HDR grubunda artış vardır. 5 yıllık genel sağkalımda ise fark yoktur. Diğer bir randomize seride evre IB, IIA, IIB, III'de Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında lokal kontrol HDR ve LDR gruplarında sırasıyla % 80 ve % 85'dir⁹².

Non-randomize serilerde ise HDR sonuçları tarihi LDR serileriyle karşılaştırılmıştır. Kullanılan fraksiyonlar ve referans noktaları farklıdır. Fraksiyon dozları 300-1000 cGy arası, fraksiyon sayısı 2-13 arası, haftalık fraksiyon sayısı ise 1-3 arası değişmektedir. Ancak çoğunlukla 700-800 cGy'lik haftalık dozlarla, 3-6 fraksiyon kullanılmıştır. Eksternal tedavi dozu ise evreye göre değişmektedir. Sıklıkla 40-50 Gy kullanılmıştır. Glaser⁹³ evre I-III'te HDR grubunda 493, LDR grupta 288 hastada 5 yıllık %59 ve %33 hastaliksiz sağkalım elde etmiştir (p=0.001). Vahrson⁹⁴ ise evre I, II, III sonuçlarını ayrı vermiş, sırasıyla HDR ve LDR ile 5 yıllık sağkalımları %71-76, %62-74, %53-24 bulmuştur. Evre II-III'teki sonuçlar LDR lehine anlamlıdır, ancak HDR grubundaki hasta sayıları azdır (24, 37, 29). Diğer serilerde istatistiksel anlamlı sonuçlar bulunmamıştır.

Aynı serilerde yan etkiler de karşılaştırılmıştır. Rektal komplikasyonlara bakıldığında Vahrson⁹⁴ ciddi yan etkileri HDR'de %3, LDR'de %2 saptamıştır. Cikaric⁹⁵ %7.1 ve %16.6 (p<0.01) gibi LDR aleyhine anlamlı sonuç bulmuştur. Akine⁹⁶ ve Kuipers⁹⁷ yakın rektal sekellerle karşılaşmışlardır. Shigematsu⁹¹ randomize serisinde sadece rektal kanamayı değerlendirdiğinde HDR ve LDR grubunda %36 ve %25 oranında karşılaşmıştır.

Mesane komplikasyonları Cikaric⁹⁵'in serisinde %5 ve %9.6, LDR aleyhine anlamlı (p<0.01); diğer serilerde ciddi sekeller HDR'de %2-9.2, LDR'de %0.5-9.6 arasında bulunmuştur^{91,94,96,97,98}.

Sadece HDR çalışmalara bakıldığında rektal geç ciddi sekeller %1.4-10, hafif ve orta derece sekeller %0.7-24 arasında değişmektedir. Mesane komplikasyonları daha az olmak üzere %0.3-4'tür. İnce bağırsak sekelleri ise %2-6'sı ciddi olmak üzere %22'ye kadar görülmektedir.

Güncel HDR sonuçlara baktığımızda; Kanada'dan, evre IB-IVA 187 hastaya uygulanan 46 Gy eksternal radyoterapi ve 8-10 Gy'lik 3 fraksiyonda brakiterapi ile; evre IB'de %72, IIA'da %65, IIB ve IIIA'da %66, IIIB'de %45, 5 yıllık

sağkalımlar bulunmuştur. Median 54 aylık takipte %7.6 RTOG derece 3-4 komplikasyon gelişmiştir, tedaviyi takiben median 18 ayda ortaya çıkmışlardır. Rektum dozunun 54 Gy'i aşması durumunda yan etkiler anlamlı artmaktadır ($p=0.045$)⁹⁹. Japonya'dan Kataoka ve grubu ise evre IIIA, IIIB ve IVA 71 hastada HDR tedavilerle %71.4, %60.9, %16.7 5 yıllık sağkalımlar elde etmişlerdir ki, bu sonuçlar özellikle evre III'te çok iyidir. Sadece %7 cerrahi gerektiren yan etkiye neden olmuşlardır¹⁰⁰.

HDR uygulamalarla beraber fraksiyonasyon sorunu da gündeme gelmiştir. Bu konuda Tokyo'da Le Pechoux ve ark. 50 Gy eksternal radyoterapi sonrası 20 Gy intrakaviter tedaviyi haftada 2 kez, 5 Gy fraksiyon dozu (grup A, 54 hasta) ve haftada tek fraksiyonda 6 Gy olmak üzere vermişlerdir (grup B, 76 hasta). Beş yıllık sağkalım %52 ve %72'dir. Lokorejional ve uzak metastaz farkı yoktur: %11 ve %21. Komplikasyon oranları ise A grubunda anlamlı yüksektir: %55 ve %37¹⁰¹.

Orton'un 56 merkezde 17000 serviks kanserli hastayı değerlendirdiği retrospektif analizde; LDR, HDR ve değişik HDR fraksiyonları karşılaştırılmıştır. Tümör kontrolü yönünden evre III dışında HDR-LDR arası fark yoktur, bu evrede HDR lehine anlamlılık vardır: %47.2'ye %42.6 5 yıllık sağkalım, $p<0.001$. Mesane ve rektum maksimum nokta dozları HDR'de yaklaşık %13±4 daha düşüktür. sonuçta 7.5 Gy'lik fraksiyon dozu ve 5 fraksiyonluk brakiterapilerle hem iyi tümör kontrolü sağlandığı, hem de kabul edilebilir sekellerle karşılaşıldığı vurgulanmaktadır¹⁰².

HDR tedavilerin bir başka avantajı da LDR tedaviler sırasında karşılaşılan; derin ven trombozu, vücut ısı artışı, sepsis, kronik akciğer hastalığının ciddileşmesi, hipotansiyon, konjestif kalp hastalığı, pulmoner emboli, gastroentestinal obstrüksiyon¹⁰³ gibi komplikasyonların görülme riskini ve bunların profilaksi harcamalarını azaltmasıdır.

Serviks kanserinde radyoterapinin verilmiş şekli yanında, toplam verilmiş süresi de sonucu etkilemektedir. Lanciano ve grubunun 837 hastalık çalışmasında,

tedavi süresinin 6 haftadan az, 6-7.9 hafta, 8-9.9 hafta ve 10 haftanın üzerinde olması sağkalım ve pelvik kontrol yönünden anlamlıdır ($p=0.0001$)¹⁰⁴. Evre III'lerde bu etkilenme daha belirgindir. Kanada'da yapılan 830 hastalık bir diğer çalışmada da Fyles ve ark. 30 günü aşan tedavi sürelerinde her gün için tümör kontrol şansının %1 azaldığını söylemektedirler. Evrelere göre subgrup analizi yapıldığında, evre III-IVA'da etkilenme en fazladır ($p=0.0001$)¹⁰⁵.

III-YÖNTEM VE HASTALAR:

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde, Ağustos 1991-Aralık 1994 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Jinekolojik Onkoloji Grubu (DEJOG), Serviks Kanseri Protokolüne uygun olarak radyoterapi uygulanmış hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Protokolde tüm hastalar tedavi öncesi fizik muayene, anestezi altında jinekolojik muayene, smear sitolojisi, kolposkopi, biopsi, abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG), akciğer grafisi, hemogram, kan biyokimyasal tetkikleri, tam idrar, evre IIB ve daha ileri evrelerde intravenöz pyelografi (IVP), sistoskopi, rektoskopi tetkikleri ile değerlendirilmektedir. Evrelemede FIGO 1988 kullanılmaktadır. Tedavi kararı; protokole uygun olarak, her hasta tedavi öncesi DEJOG grubunda (Kadın Hastalıkları ve Doğum, Radyasyon Onkolojisi, Patoloji, Medikal Onkoloji, Radyodiagnostik Bölümleri) görüşülerek verilmektedir.

Karsinoma insitu ve FIGO evre IA hatalara sadece cerrahi uygulanmış olup, bu çalışmada kapsam dışındadırlar. Evre IA2, invazyon derinliği 3-5 mm olanlarla, evre IB, IIA ve IIB (opsiyonal)'ler öncelikle cerrahi tedavi için değerlendirilmektedir. Seçilen cerrahi, radikal histerektomi (RH) + bilateral salpingooferektomi (BSO) + bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu (BPLND) + paraaortik lenf nodu disseksiyonu (PALND) (peroperatuar gözlemede pelvik lenf nodu varlığında)dur. Hormonal fonksiyon korunmak istenenlerde tek over

korunabilir. Medikal veya cerrahi problemlerden dolayı radikal histerektomi uygulanamayan olgularda ana tedavi olarak radyoterapi uygulanmıştır. Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığında ise postoperatif radyoterapi (veya radyoterapi + kemoterapi) uygulanmaktadır:

- a-Tümör cerrahi sınırlara 5 mm'den daha yakın,
- b-Disseke edilen lenf nodu sayısı 20'nin altında,
- c-Lenf nodu metastazlarında kapsül invazyonu,
- d-Lenfovasküler aralık invazyonun kesin bulgularının varlığı,
- e-Fıçı serviks,
- f-Tümör nekroz derecesi (++)'den fazla,
- g-Adenoskuamöz, camısı hücreli, berrak hücreli, küçük hücreli, indiferansiye histolojik tipler.

Evre IIB, IIIA, IIIB hastalar başlangıçta inoperabl olarak değerlendirilmektedir. Ana tedavi radyoterapidir. Etkinliği arttırmak için konkomitan kemoterapi uygulanmaktadır. Konkomitan kemoterapi radyoterapinin birinci gününden itibaren tedaviden yarım saat önce 20 mg/m² cisplatin IV bolus, birer hafta arayla 5 kez tekrar edilmektedir. Son 3 gün 5 Florourasil 1000 mg/m² IV bolus uygulanmaktadır. Kemoterapi uygulanımı için hastanın performansının (Karnofski 70 veya üstü) ve böbrek fonksiyonlarının da uygun olması gerekmektedir. (BUN ve kreatinin normal sınırlarda)

Evre IV hastalar DEJOG grubunda bireysel değerlendirilmektedir. Evre IVA'larda, tedavi seçenekleri pelvik eksantrasyon operasyonları ve/veya radyoterapi ve/veya sistemik kemoterapidir. Evre IVB'de ise tedavi metastatik bölgelere göre palyatif natürde planlanmaktadır.

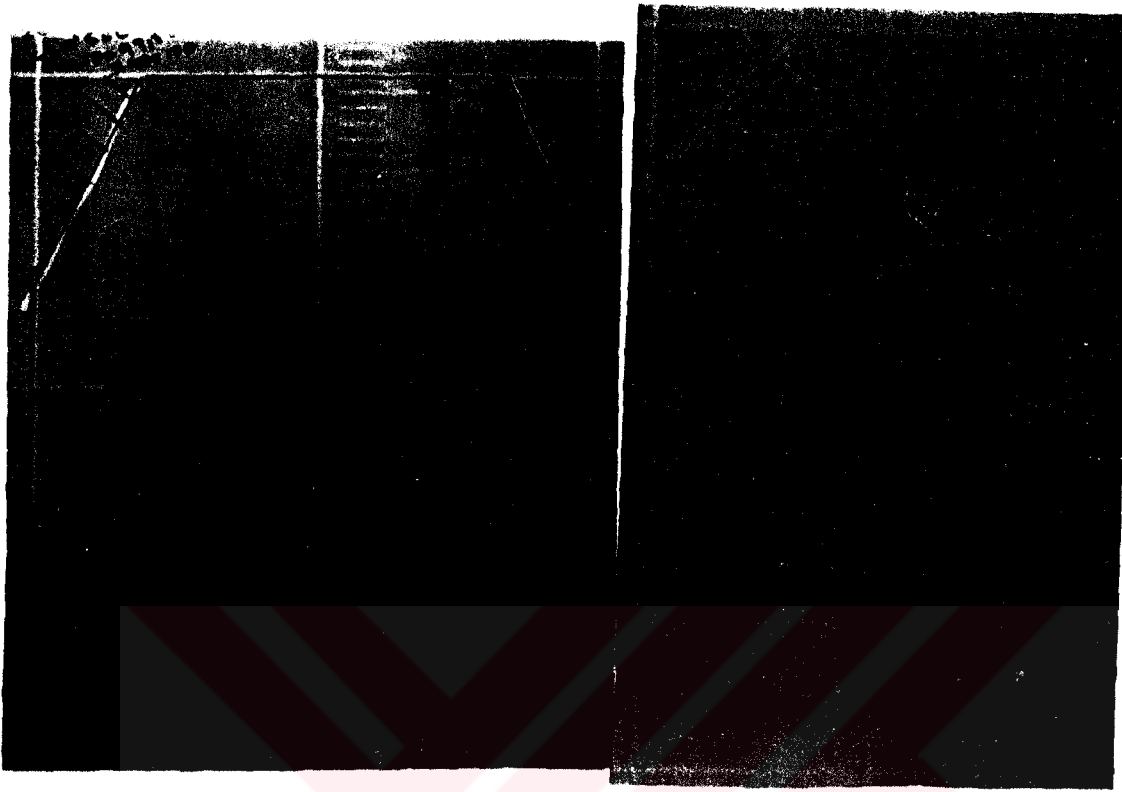
Eksternal radyoterapiye, postoperatif hastalarda yara iyileşmesini takiben 3-8 hafta içinde başlanmaktadır. Öncelikle tedavi alanları simülatörde saptanmakta, vajen simülasyon sırasında işaretlenmektedir. Tedavi alanları ön-arka sahada; üst sınır, L4-L5 vertebral aralık; alt sınır, vajen tutulumu yoksa foreman obturatoryumların altı, vajen tutulumu varlığında tuberositas

iskiadikelelerin altıdır. Lateral sınır kemik pelvisi 1.5-2 cm içerir. Lateral sahalarda üst ve alt sınır aynı kalır, arkada rektum ön duvarı alan içinde kalacak şekilde, önde ise pubisin önünden geçer (Şekil III-1). Aynı pozisyonda çekilen pelvik tomografi yardımıyla izodozlar Mevaplan'da* çizdirilerek uygun enerji ve izodoz seçilir (Şekil III-2).

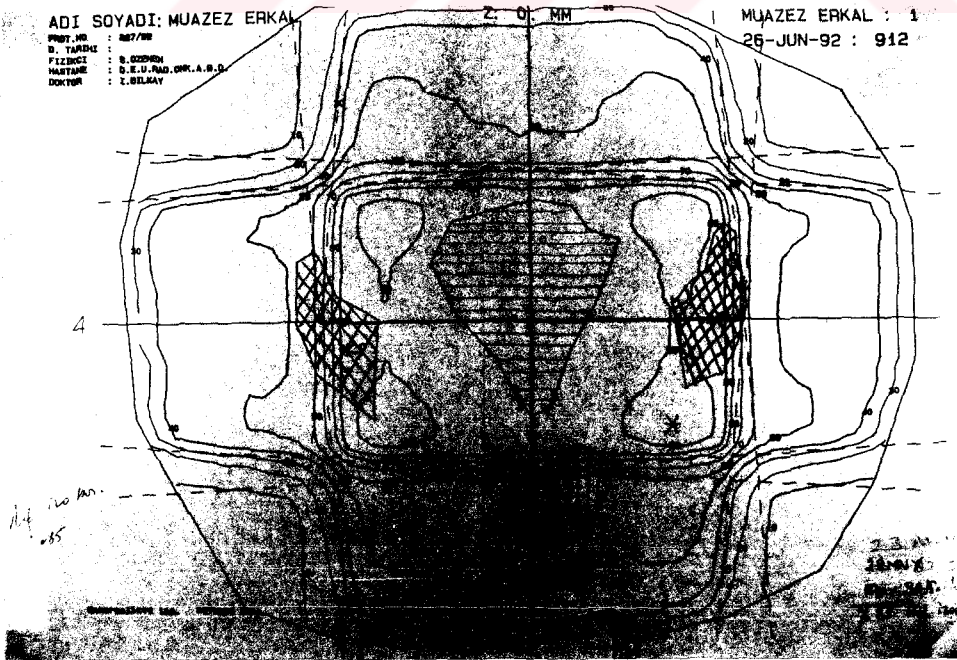
Paraaortik lenf nodu tutulumu olanlarda paraaortik sahaya da radyoterapi uygulanmaktadır. Alan üst sınırı D10 vertebra, alt sınır pelvik sahanın üst sınırı ile uygun aralık hesabı yapılarak belirlenmektedir. Lateral sınır orta hattın 4'er cm (büyük kitle varsa bunu içerecek şekilde genişletilebilir) dışardadır, simülasyon sırasında böbrekler kontrast madde ile görüntülenir.

Intrakaviter tedavi HDR sonradan yüklemeli sistemle uygulanır. Evre IB ve IIB'lerde Manchester veya Standart rijit aplikatör seti kullanılır. (Şekil III-3) Evre IIIA, orta vajen tutulumu olan evre IIA'larla, orta ve/veya alt vajen tutulumu olan evre IIIB ve IVA'larda vajinal silindir eklenir (Şekil III-4). Ortogonal izosentrik filmler yardımıyla vajen mukozası veya A noktası uygun doz süreleri hesaplanır. Ayrıca mesaneye foley sonda yerleştirilip, 7 cc kontrast madde ile doldurularak mesane noktası, rektum da uygun işaretleyici ile belirlenerek bu iki nokta dozları saptanır. Rektum dozu ayrıca tedavi süresince de monitorize edilerek maksimum tolerans dozunun aşılmadığı konfirme edilmektedir (Şekil III-5).

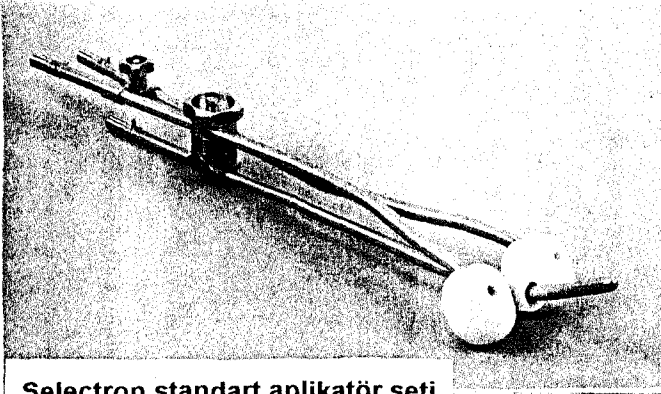
Dozlar: Evre IB ve IIA'da postoperatif eksternal 6 haftada 54 Gy (haftada 5 fraksiyon, 180 cGy/fraksiyon) veya 5 haftada 50 Gy (5 fraksiyon/hafta, 200cGy/fraksiyon) olarak uygulanmakta, 4000 cGy veya 4140 cGy'de orta hat korumasıyla beraber birinci intrakaviter uygulamaya başlanmaktadır. Evre IIB ve daha ileri evrelerde sadece radyoterapi uygulanan grupta tutulan parametrial alana 10 Gy ek doz uygulanmaktadır. Parametrial sahanın sınırları intrakaviter uygulamanın izodoz eğrilerine göre belirlenmektedir (Şekil III-6).



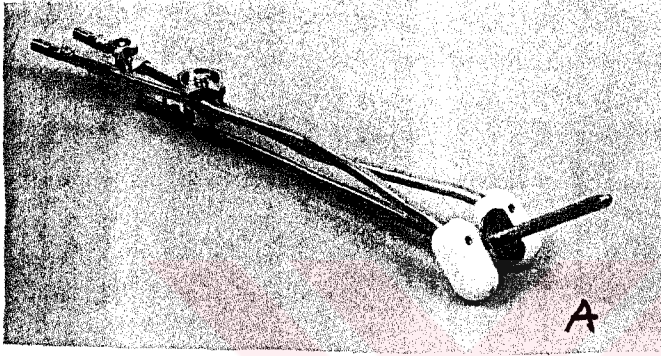
Şekil III-1: Vajen işaretli 4 alanlı simülasyon filmi: A-ön-arka, B-lateral.



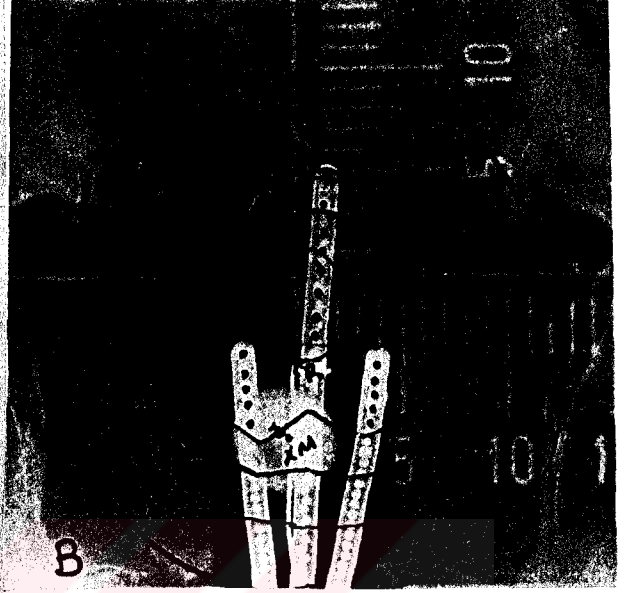
Şekil III-2: Şekil III-1'deki hastanın izodozu (23 MV X)



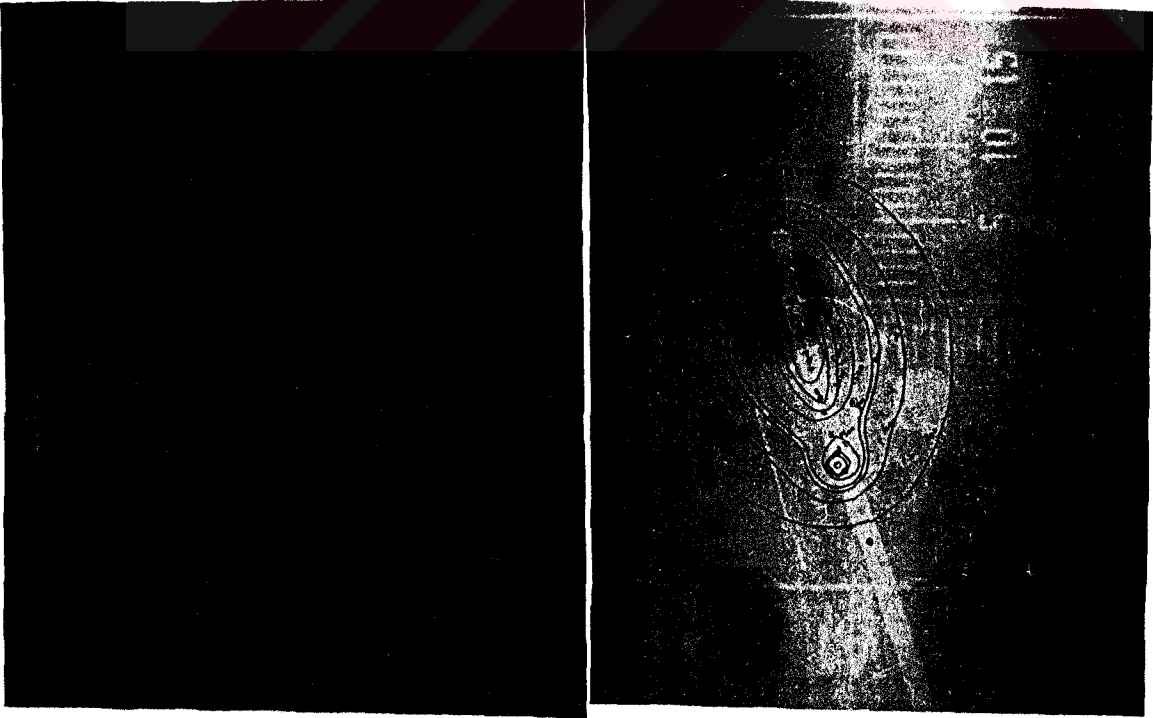
Selectron standart aplikatör seti



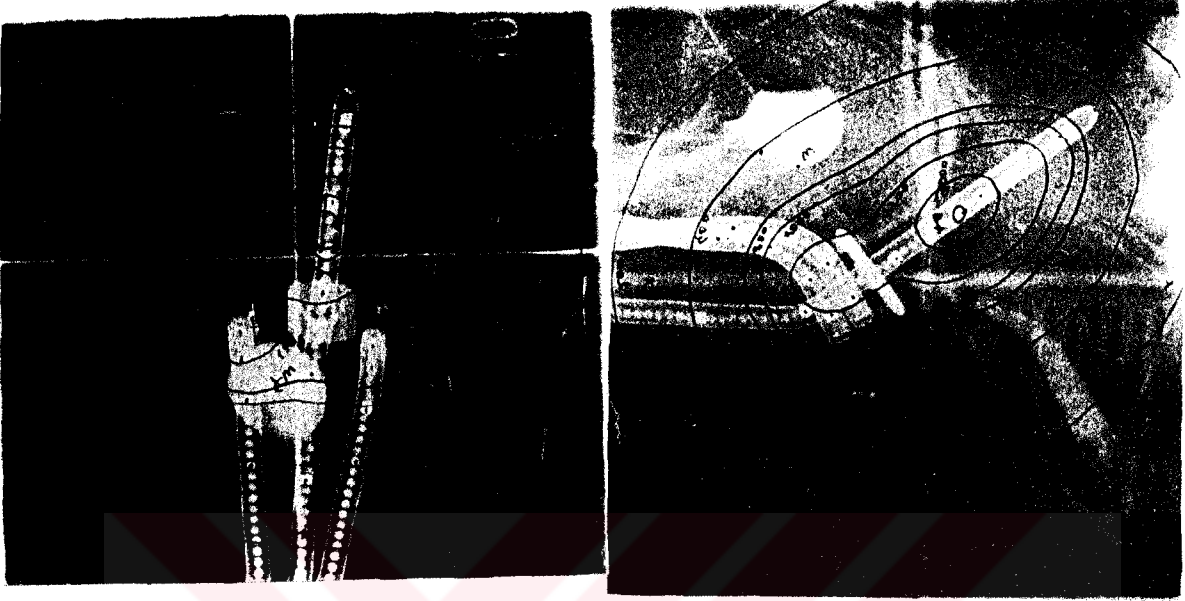
Manchester aplikatör seti



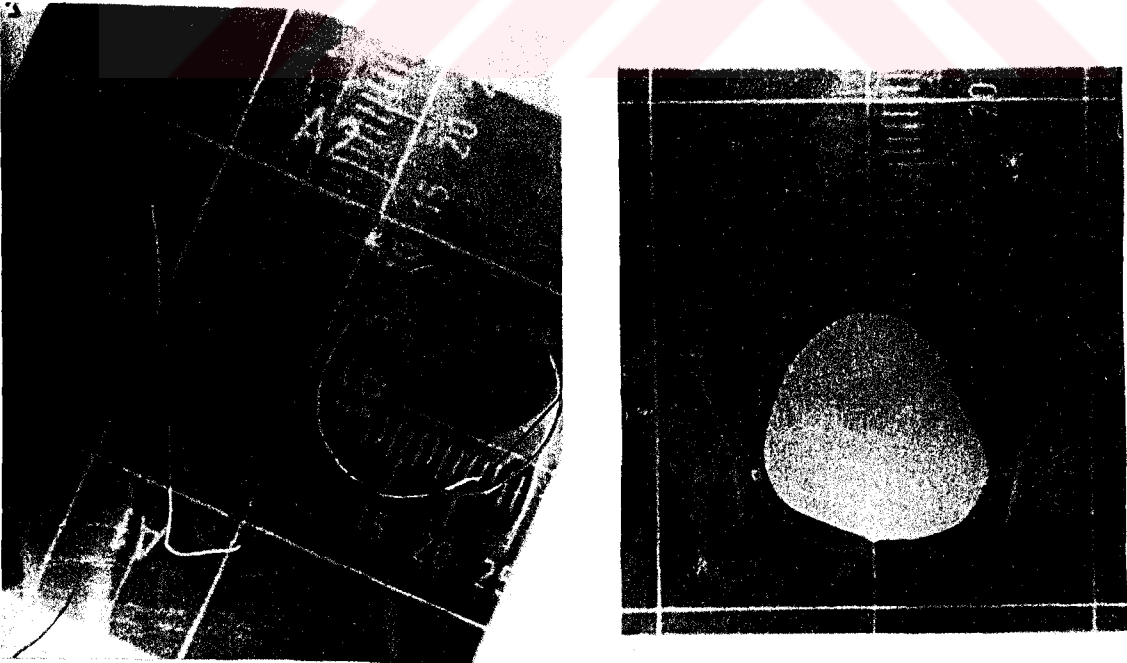
Şekil III-3: İntrakaviter tedavide kullanılan aplikatörler (A) ve standart aplikatörle yapılmış bir uygulama (B).



Şekil III-4: Vajen tutulumlu, tandem-vajinal aplikatör uygulanmış hastanın planlama grafileri.



Şekil III-5: Tedavi sırasında rektum dozunun rektal propla ölçümü.



Şekil III-6: Parametrial sahanın, intrakaviter izodoz eğrisine göre yapılmış orta hat korumasına göre planlanması.

Intrakaviter tedavi başlangıçta birer hafta arayla, postoperatif hastalarda vajen mukozası 5mm altında, definitif hastalarda A noktasında 3 fraksiyonda 3000 cGy olarak uygulanmış, protokolün birinci yıl revizyonunda 5 fraksiyonda 3000 cGy'e geçilmiştir. Mesane noktasında 65 Gy, rektum noktasında 60 Gy aşılması gereken dozlar olarak belirlenmiştir.

Tedavi sonrası takipler, ilk 2 yılda 3'er ay arayla, sonraki üç yıl 6 aylık aralarla, daha sonraki yıllarda yılda bir olarak planlanmıştır. Her kontrolde fizik muayene, smear sitolojisi, pelvik ve abdominal USG veya BT (veya şüphe halinde, MRG), hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar incelemesi ve akciğer grafisinin değerlendirilmesi yapılmaktadır. Definitif radyoterapi grubunda tedaviye yanıt oranı birinci üç aylık muayenesi ve tetkikleriyle belirlenmektedir. Serviksin normal epitelle kaplı olması veya radyoterapiye bağlı fibrotik değişiklikler dışında ülserasyon, akıntı, kanama olmaması; rektal ve vajinal muayenede rezidüel endürasyonun yumuşak, nodüleritesiz olması; serviksin 2.5 cm'den geniş olmaması ve uzak organ metastazı saptanmaması; smear sitolojisinde malign hücre görülmemesi; abdominal USG veya BT'de başlangıçtaki tümör bulgularının kaybolması tam yanıt olarak değerlendirilir. Başlangıçta tanımlanan patolojik bulguların % 50'den fazla düzelmesi parsiyel yanıt, % 50'den az değişiklik göstermesi yanıtı, tedavi sırasında ilerlemesi ise progresyon olarak değerlendirilmiştir.

Tanımlanan bu yöntemle tedavi edilen 35 postoperatif (Grup I), 29 inoperabl (Grup-II) hasta bu çalışmada incelenmiştir. Her iki grup ayrı olarak değerlendirilip, hasta özellikleri ve tedavi sonuçları ayrı verilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemine göre yapılmıştır.

Postoperatif radyoterapi grubunu 35 hasta oluşturmaktadır. Yaş median 47 (30-69)'dur. Evre dağılımı tedavi öncesi FIGO sistemine göre yapılmış, ancak prognostik özellikleri değerlendirmek ve karşılaştırmalar yapabilmek için retrospektif olarak MDAH evreleme sistemine göre de dağılımları yapılmıştır. Evre dağılımları Tablo III-1 ve III-2'de görülmektedir.

Tablo III-1- FIGO Evre Dağılımı (Grup-I):

Evre	Hasta sayısı	%
IB	30	86
IIB	5	14
Toplam	35	100

Tablo III-2: MDAH Evre Dağılımı (Grup-I):

Evre	Hasta sayısı	%
IB	6	17
IC	17	49
IIA	5	14
IIB	7	20
Toplam	35	100

Ayrıca postoperatif dönemde bu grup AJC patolojik evreleme sistemine göre de incelenmiş olup, evre dağılımı Tablo III-3'te görülmektedir.

Tablo III-3: Patolojik Evre Dağılımı (Grup-I):

Evre	Hasta sayısı	%
T1b N0	10	28
T1b N1*	8	23
T1b Nx**	10	28
T2a N0	1	3
T2a Nx**	2	6
T2b N0	2	6
T2b N1	1	3
T2b Nx**	1	3
Toplam	35	100

*3 hastada paraaortik lenf nodu metastazı da vardır.

**Disseke edilen lenf nodu sayısı 20'den az.

Histolojik dağılımda çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır, dağılım Tablo III-4'te verilmiştir.

Tablo III-4 Histolojik Dağılım (Grup-I):

Histoloji	Hasta sayısı	%
Skvamöz hücreli karsinom	28	80
Adenoskuamöz karsinom	2	6
Adenokanser	4	11
Camsı hücreli karsinom	1	3
Toplam	35	100

Hastaların bir bölümünün cerrahileri Dokuz Eylül Tıp Fakültesinde yapılmış olmakla beraber, bir bölümü diğer eğitim kurumları veya özel merkezlerde opere olmuşlardır. Buna göre 28 (%80) hasta eğitim kurumlarında opere olurken 7 (%20) hasta özel merkezlerce opere edilmişlerdir. Operasyon yerinin özelliği hastalara uygulanan operasyon tipine de yansımış ve 5'i özel merkezlerde olmak üzere toplam 6 (%17)'sına sadece TAH+BSO uygulanmıştır. Yirmi beş (%72) hastaya RH+BSO+BPLND uygulanmış, sadece 4 (%11) hastaya PALND da eklenmiştir.

Tablo III-5: Adjuvant Radyoterapi Endikasyonları (Grup-I):

Risk faktörü	Hasta sayısı	%
Lenf nodu (+)	9	18
Tümörün cerrahi sınıra 5 mm'den yakın olması	8	16
Disseke edilen lenf nodu sayısının 20'den az olması	13	26
Lenfovasküler invazyon bulguları kesin varlığı	10	20
Fıçı serviks	7	14
Adenoskuamöz, camsı hücreli histoloji tip	3	6
Toplam	50*	100

*Bazı hastalarda birden fazla risk faktörü mevcuttur.

Adjuvant radyoterapi endikasyonları belirlenen risk faktörlerine göre verilmiş, dağılım Tablo III-5'te özetlenmiştir.

Grup-II hastalara gelince; yaş, median 54 (35-79)'dur. Evre dağılımları Tablo III-6 ve III-7'de görülmektedir.

Tablo III-6: FIGO Evre Dağılımı (Grup-II):

Evre	Hasta sayısı	%
IB	2	7
IIA	1	3
IIB	13	45
IIIA	1	3
IIIB	9	31
IVA	3	11
Toplam	29	100

Tablo III-7: MDAH Evre Dağılımı (Grup-II):

Evre	Hasta sayısı	%
IB	1	3
IC	1	3
IIA	1	3
IIB	13	45
IIIA	8	28
IIIB	2	7
IVA	3	11
Toplam	29	100

Çoğunluğu FIGO sisteminde evre IIB ve IIIB oluştururken, MDAH sisteminde evre IIB ve IIIA oluşturmaktadır. İki sistem arasındaki evre IIIA-IIIB farkı pelvik kemiğe fikse parametriumun tek veya çift taraflı olmasından

kaynaklanmaktadır. Histolojik dağılıma gelince; en büyük grubu skuamöz hücreli grup oluşturmaktadır, dağılım Tablo III-8'de görülmektedir.

Tablo III-8: Histolojik Dağılım (Grup-II):

Histoloji	Hasta sayısı	%
Skvamöz hücreli karsinom	25	87
Adenokanser	2	7
Adenoskuamöz karsinom	1	3
İndiferansiye karsinom	1	3
Toplam	29	100

IV- BULGULAR:

Grup-I 35 hastaya postoperatif radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapiye cerrahiden sonra median 40 (21-180) günde başlanmıştır. Yüzseksen günde başlanan hastanın cerrahisi bir dış eğitim kurumunda yapılmış ve yüksek dereceli histolojisi nedeniyle 6 kür kemoterapi sonrası kliniğimize refere edilmiştir. Eksternal radyoterapi için genellikle yüksek enerjili X ışınları tercih edilmiştir, yine çoğunluk hastada 2 alanlı (ön-arka) tedavi uygulanmıştır. Kullanılan enerji ve alan dağılımı Tablo IV-1'de görülmektedir. Buna göre %29 hasta Co 60'la ışınlanırken, %71'inde X ışınları, % 60'ında da 23 MV X ışını kullanılmıştır. Sadece % 26 hastada 4 alanlı tedavi seçilmiştir.

Tablo IV-1: Enerji ve Alan Dağılımı (Grup-I):

Enerji	2 alan (%)	4 alan (%)	Toplam (%)
Co 60	6 (17)	4 (12)	10 (29)
23 MV X	16 (46)	5 (14)	21 (60)
6 MV X	4 (11)	0 (0)	4 (11)
Toplam	26 (74)	9 (26)	35 (100)

Eksternal tedavi fraksiyon dozları; 32 (% 91) hastada 180 cGy'dir. Bunların 29'una toplam 54 Gy, birine 52.2 Gy, birine 50.4 Gy, bir diğere ise 63 Gy uygulanmıştır. Üç hastaya ise 200 cGy fraksiyon dozları ile ikisine 50 Gy, birine 54 Gy verilmiştir. Ortalama eksternal tedavi dozu 53.86 ± 1.5 Gy'dir.

Eksternal tedavi süreleri median 44 gündür (36-57). Eksternal tedavi sırasında mesane ve rektum dozlarını sınırlamak için 43.48 ± 1.2 Gy'de orta hat koruması uygulanmıştır. Birinci intrakaviter tedavinin eksternal tedavi sırasında, orta hat korumaya başlandığı gün yapılması planlanmış, ancak teknik nedenlerle bu her zaman başarılamamıştır. Yirmi iki hastada (% 63) intrakaviter tedaviye eksternal tedavi sırasında başlanmış, 13 (% 37) hastada ise 6-27 gün sonra uygulanmaya başlanmıştır. Gecikme nedenleri aygıt arızası ve hastada oluşan erken yan etkiler nedeniyle tedavinin ertelenmesidir. Eksternal ve intrakaviter tedavi süreleri toplamı ise median 57 gündür (42-94).

Intrakaviter tedavi 1-5 fraksiyonda verilmiştir. Yirmi iki hastaya (% 63) 3 fraksiyonda, 6 hastada (% 17) 5 fraksiyonda, 2 (% 6) hastaya 4, 2'sine (% 6) 1, 3'üne (% 8) ise 2 fraksiyonda uygulanmıştır

Toplam intrakaviter tedavi dozu ortalama $27,1 \pm 0,7$ Gy, toplam vajen noktası dozu ortalama 71.42 ± 2.04 Gy'dir. Mesane ve rektumun intrakaviter tedavide aldıkları ortalama dozlar sırasıyla; 14.6 ± 0.4 Gy ve 11.9 ± 0.3 Gy'dir. Bu dozlar intrakaviter vajen dozunun % 54 ve % 44'üdür. Mesane ve rektumun intrakaviter ve eksternal tedaviler sonucu aldıkları toplam dozlar ise sırasıyla 58 ± 1.8 Gy ve 55 ± 1.6 Gy'dir.

Hastalardan ikisi takipten çıkmıştır, bir hasta 10. Ayda pelvik yineleme sonucu, 13. ayda ölmüştür. Bir hastada 4.ayda, bir diğere 9.ayda uzak metastaz gelişmiş; sırasıyla 22 ve 16.aylarda ölmüşlerdir. Halen kontrolleri sürdürülen 30 hastada median takip süresi 31.5 (13-48) aydır. Takipteki hastalardan birinde 40.ayda mediastinal metastaz gelişmiş, bir hastada da

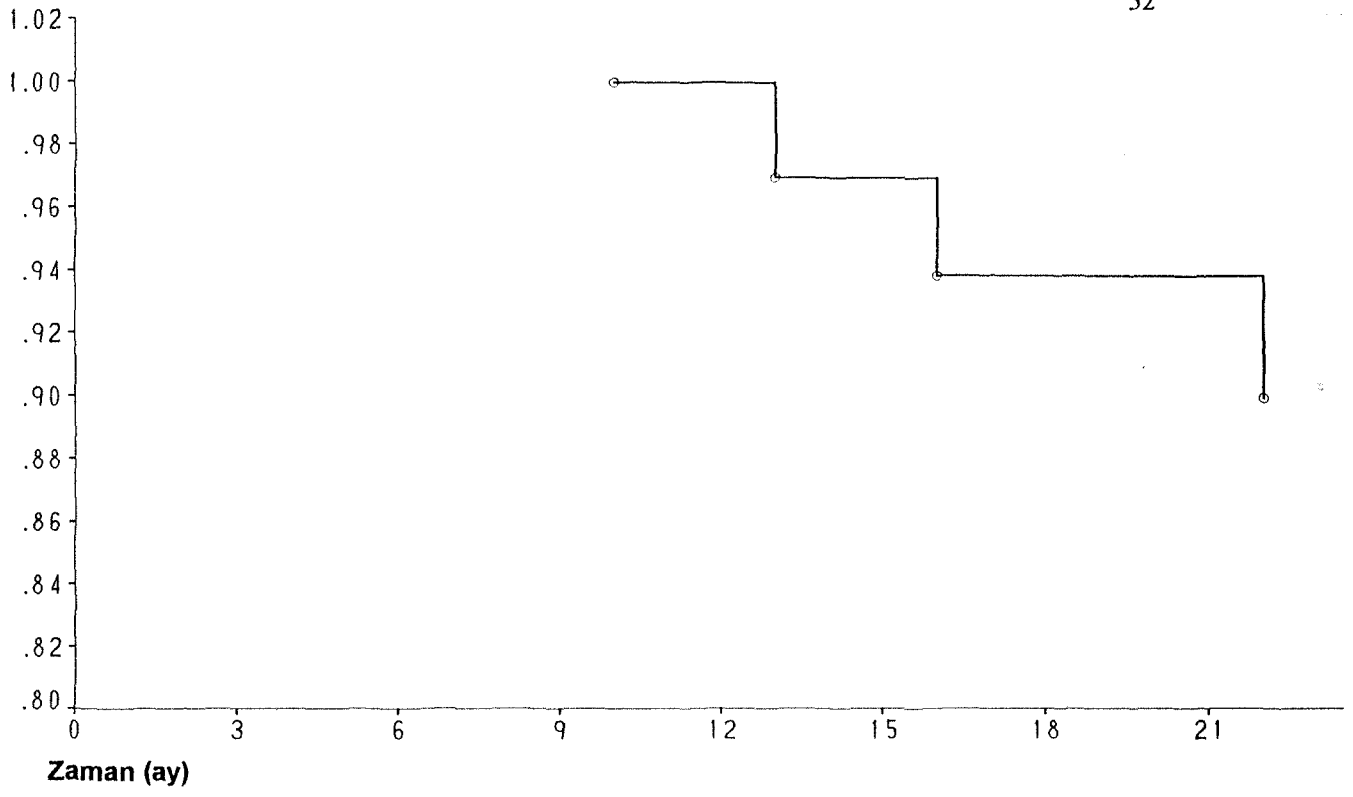
16.ayda pelvik nüks görülmüştür. Halen 48 ve 17.aylarda takiptedirler. Hastaliksız ve genel sağkalım grafikleri Şekil-IV-1A-B'de görülmektedir.

Grup-II hastaların tümüne primer tedavi olarak radyoterapi uygulanmıştır. Tanıdan median 30 (7-90) gün sonra tedaviye eksternal radyoterapi ile başlanmış, 27 (%93) hastada 180 cGy, 2 (%7)'sinde 200 cGy'lik fraksiyon dozu kullanılmıştır. Ortalama eksternal tedavi dozu: 54.17 ± 1.86 Gy'dir. On iki hastada (% 41) ayrıca 10 Gy parametrial BOOST uygulanmıştır. Tedavi süresi median 47 (36-72) gündür. Kullanılan enerji ve alanlara bakıldığında; çoğunlukla yüksek enerjili X ışını, 23 MV X tercih edilmiştir (% 69). Ancak hastaların önemli bir bölümü de Co 60 ile tedavi edilmiştir (% 24) ve 4 alanlı tedavi sadece %41 hastada uygulanmıştır. Ortalama 42.94 ± 1.48 Gy'de orta hat koruması uygulanmış ve tümör dozu intrakaviter tedaviyle tamamlanmıştır.

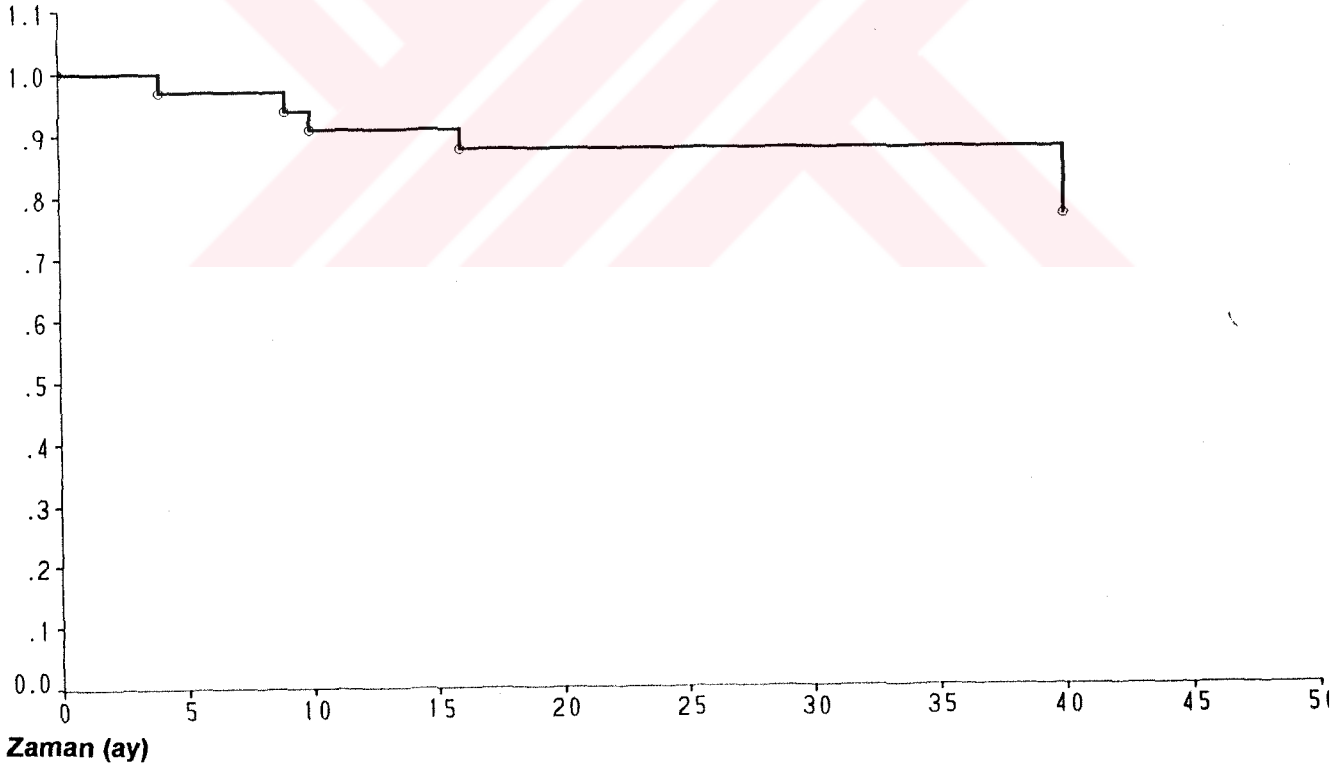
Tablo IV-2: Enerji ve Alan Dağılımı (Grup-II):

Enerji	2 alan (%)	4 alan (%)	Toplam (%)
Co 60	4 (14)	3 (10)	7 (24)
6 MV X	2 (7)	0	2 (7)
23 MV X	11 (38)	9 (31)	20 (69)
Toplam	17 (59)	12 (41)	29 (100)

Intrakaviter tedavide referans doz noktası olarak A noktası alınmış, ancak mesane ve rektum dozları hesaplanarak veya rektum dozu tedavi sırasında monitorize edilerek rektum noktasında 60 Gy, mesane noktasında da 65 Gy aşılmamıştır. Fraksiyon sayıları 1-5 arasında değişmektedir: % 86 hastaya 2, 3 ve 4 fraksiyonda (%31, %31, %24), 3 hastada 1 ve 1 hastada da 5 fraksiyonda intrakaviter tedavi tamamlanmıştır. A noktası ortalama intrakaviter dozu 25.76 ± 0.88 Gy, B noktasında 7.22 ± 0.3 Gy'dir. Mesane ve rektumun intrakaviter tedavide aldıkları dozlar ise; 16.81 ± 0.64 Gy ve 14.91 ± 0.57 Gy'dir, bu dozlar toplam intrakaviter tedavi dozunun % 65 ve % 58'ini oluşturmaktadır. Toplam dozlara bakıldığında; A, B, mesane ve rektum



Şekil IV-1 A: Grup-I hastaların genel sağkalım grafiği.

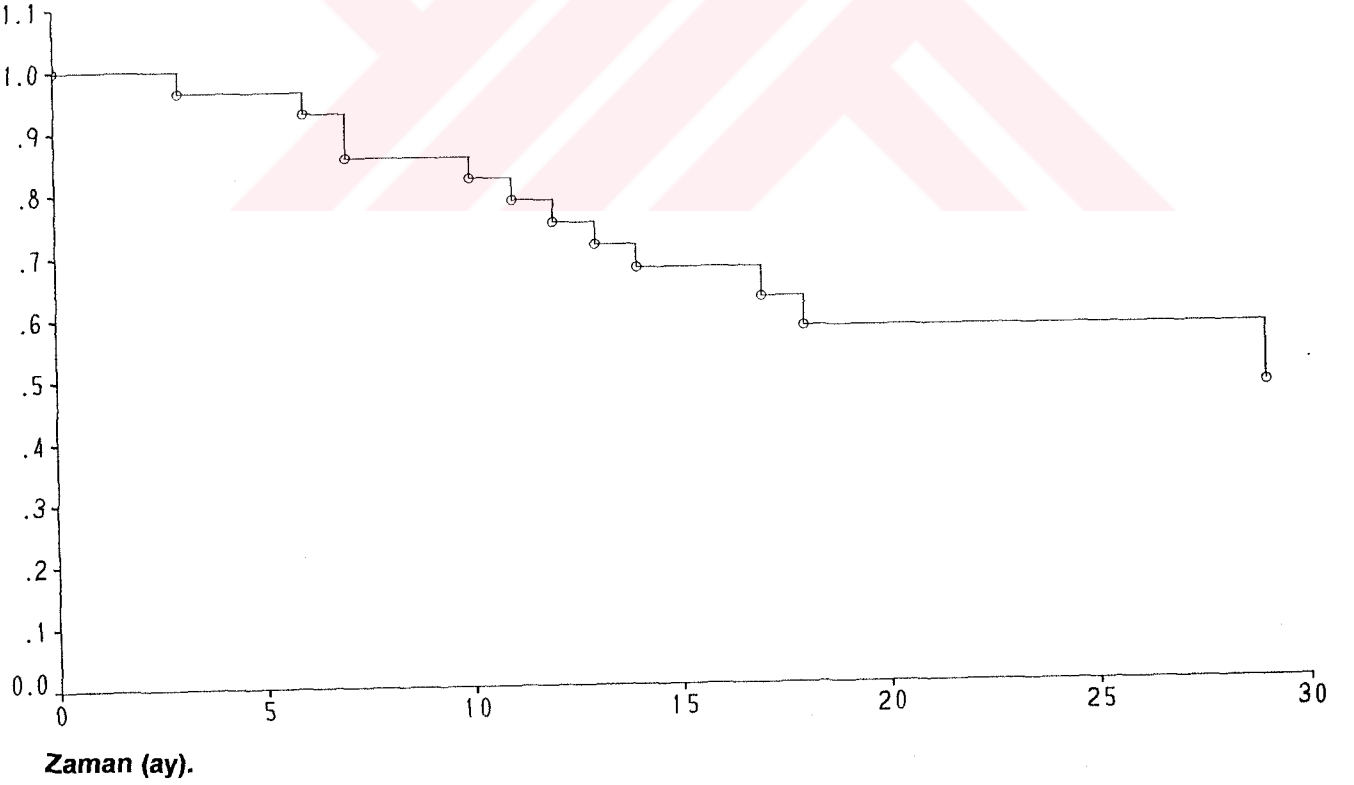


Şekil IV-1 B: Grup-I hastaların hastalıksız sağkalım grafiği.

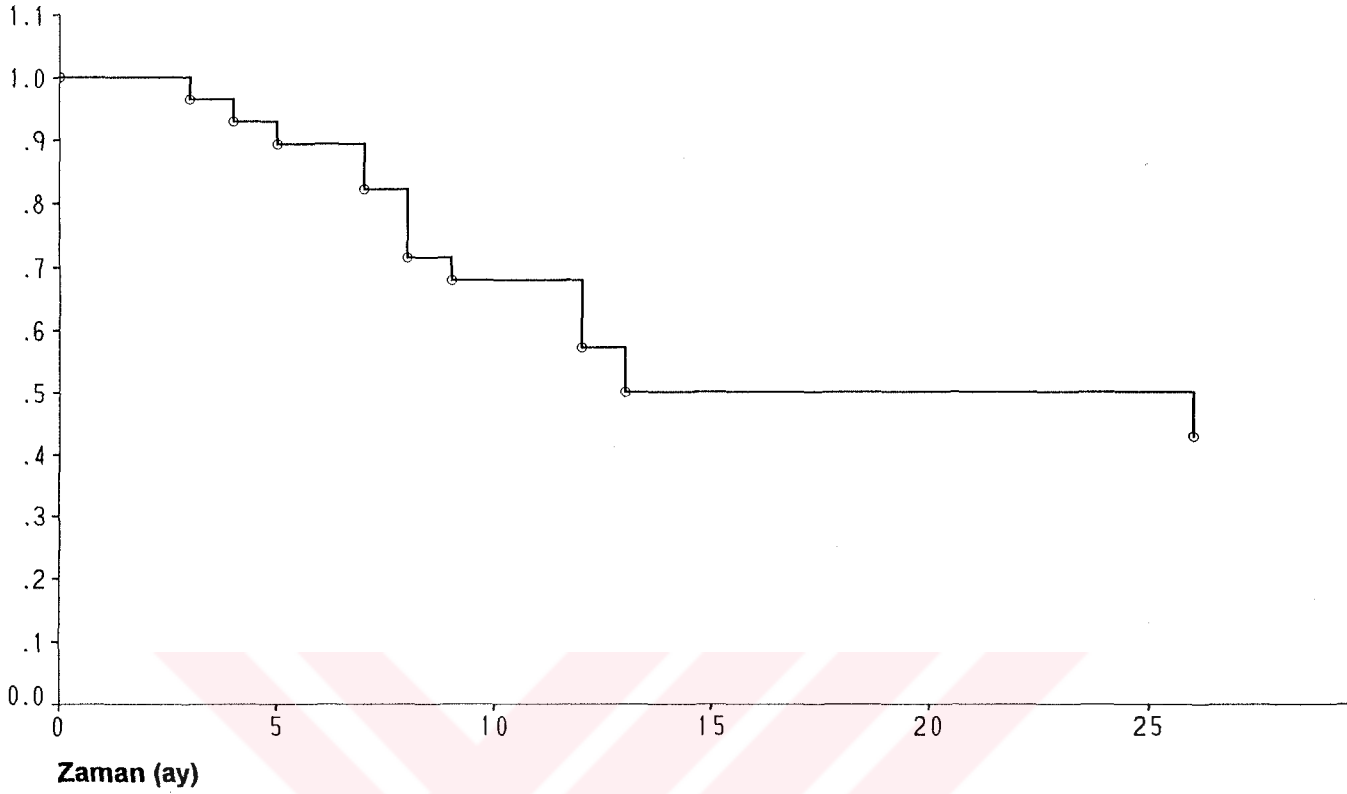
noktalarının dozları; 70.03 ± 2.41 Gy, 64.89 ± 2 Gy (parametrium boostlarıyla beraber), 58.77 ± 2.2 Gy ve 56.88 ± 2.1 Gy.'dir. Intrakaviter ve eksternal tedaviler median 66 (42-108) günde tamamlanmıştır.

Ayrıca 12 (% 41) hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmıştır.

Tedavi sonrası üçüncü ayda yapılan yanıt değerlendirmelerinde: 20 (% 69) tam yanıt, 7 (% 24) kısmi yanıt saptanmış; 2 (% 7) hastada yanıt alınamamıştır. Bir hasta 3. ay kontrolü sonrasında takipten çıkmıştır. Diğer 28 hastanın median 22 aylık (13-44) takibinde; 12 (% 43) hasta hastalık bulgusu olmaksızın, 3 (% 11) hasta ise lokal hastalık bulgusuyla kontroldedir, 13 (% 46) hasta ise ölmüştür, 11'i lokal hastalık ve/veya uzak metastaz nedeniyle, 2'si serviks kanseri dışı nedenlerle kaybedilmiştir. Genel ve progresyonsuz sağkalımlar Şekil-IV-2A-B'de verilmiştir.



Şekil IV-2 A: Grup-II hastaların genel sağkalım grafiği.



Şekil IV-2 B: Grup-II hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği.

Tedaviye bağlı yan etkiler RTOG ve Franco-İtalyan Glossory'ye göre değerlendirilmiştir (bak: appendiks 1-2). Grup -I hastalarda görülen erken ve geç etkiler Tablo IV-3 ve IV-4'te; Grup-II hastaların ki ise Tablo IV-5 ve IV-6'da verilmiştir. Kayıp hastalarda geç yan etki değerlendirmesi yapılamamıştır. Erken etkiler için ilk 6 aylık süre, geç etkiler için 6 ay sonrası zaman kriteri olarak alınmıştır. İki sisteme göre yan etki kriterleri oldukça farklıdır, bir sistemde varolan kriter diğerinde yer almayabilmektedir, bu nedenle toplam yan etki sayısına bakıldığında farklılıklarla karşılaşmaktadır.

Tablo IV-3: Grup-I, RTOG Yan Etki Dağılımı:

		G 1	G 2	G 3	G 4	Toplam (%)
genitoüriner sistem	erken	5	1	2	0	8 (22)
	geç	4	5	0	0	9 (27)
alt GI sistem	erken	9	9	0	0	18 (55)
	geç	3	2	1	0	6 (18)
vulva-vajen*	geç	24	9	0	0	33 (100)
cilt-ciltaltı	erken	28	7	0	0	35 (100)
	geç	8	1	0	0	9 (27)

*erken yan etkiler değerlendirilmemiştir.

Tablo IV-4: Grup-I, Franco-Italian Glossary Yan Etki Dağılımı:

		G 1	G 2	G 3	G 4	Toplam (%)
genitoüriner sistem	a-1	c-1	0	0	9 (26)	
	b-5					
	d-1					
	e-1					
ince bağırsak	a-1	a-1	a,b-1	0	10 (28)	
	c-6	c-1				
rektum	b-3	b-1	0	0	6 (17)	
	e-2					
vulva vajen	b-31	a-4	0	0	55 (157)*	
	d-6	b-9				
		c-5				
cilt ciltaltı	b-7	a-1	0	0	9 (26)	
		b-1				

*Bazı hastalar tanımlanan kriterlerden birden fazlasına sahiptirler.

Tablo-IV-5: Grup-II, RTOG Yan Etki Dağılımı:

		G 1	G 2	G 3	G 4	Toplam (%)
alt GIS sistem	erken	3	9	1*	1	14 (48)
	geç	4	4	0	1**	9 (32)
genitoüriner sistem	erken	8	2	0	0	10 (34)
	geç	0	1	0	1**	2 (7)
vulva-vajen	geç	11	9	0	0	20 (71)

*5-FU toksisitesine bağlanmıştır.

**Aynı hastada 7. ayda rektum ve 24. ayda mesanede gelişmiştir.

Tablo-IV-6: Grup-II, Franco-Italian Glossory Yan Etki Dağılımı:

		G 1	G 2	G 3	G 4	TOPLAM (%)
ince bağırsak	c-6	0	0	0	0	6 (21)
rektum sigmoid	a-3	d-1	a-2*	0	0	12 (42)
	b-2	e-1	b-1	0	0	
	e-2					
genito üriner sistem	a-4	0	d-1*	0	0	8 (28)
	b-1					
	c-1					
	e-1					
vulva vajen	b-12	a-4	0	0	0	22 (28)
	d-4	b-1				
		c-1				

*Aynı hastada G3a-b rektum ve G3d mesane toksisitesi görülmüştür.

V-TARTIŞMA:

Hastaların değerlendirilmesi ve tedavisi DEJOG serviks kanserleri tedavi protokolüne göre yapılmıştır. Yaş dağılımlarına bakıldığında Grup I hastaların daha genç olması dikkat çekmektedir (median yaş 47 ve 54), bu grup hastaların 12 (%34)'ü 40 yaş ve altındadır. Grup II hastalarda ise sadece 2 hasta (%7)'si bu yaş grubundadır. Genç yaş grubunda histolojik tanılara bakıldığında literatürle uyumlu olarak sadece %71'i skuamöz hücreli karsinom olup, diğer %29 hasta indiferan, adeno, adenoskuamöz ve camısı hücreli karsinomlardan oluşmaktadır(33,34). Ancak histolojik türün sağkalıma etkisi saptanamamıştır ($p=0.92$) Evre dağılımlarına bakıldığında ise; MDAH ve FIGO sistemleri arasında fark vardır. Bu farklılık MDAH sisteminde tümör hacminin evreye daha ayrıntılı yansıtılmasından kaynaklanmaktadır. FIGO evre IB hastalardan 1 cm'den fazla invazyon derinliği gösterenler çoğunluğu oluşturmakta ve bunların 7'sinin kötü prognozlu, 6 cm'den daha büyük tümörler olduğu görülmektedir. Ancak evreye göre yapılan hastaliksiz sağkalım karşılaştırmasında da fark bulunamamıştır ($p=0.63$).

Uygulanan cerrahiler değerlendirildiğinde % 87'ye uygun cerrahi yapılmasına rağmen 13 (%37) hastaya yetersiz lenf nodu disseksiyonu uygulanmış, bu da hastaların ikinci tedaviyi de almalarını gerektirmiştir. Daha dikkatli bir cerrahi ve disseksiyonla bu endikasyon azalacaktır. Adjuvant radyoterapi risk faktörlerine göre sağkalım analizi yapıldığında; 2 veya daha fazla risk faktörüne sahip olmanın, tek olumsuz kritere sahip olmaya göre hastaliksiz sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür ($p=0.017$). Bu grupta ayrıca, radyoterapinin uygulama süresinin sağkalıma yansması da araştırılmış, anlam bulunamamıştır: 8 haftadan daha uzun ve kısa tedaviler karşılaştırılmış ve anlamsız bulunmuştur ($p=0.56$).

Pelvik nüks ve uzak metastaz gelişen hastalar incelendiğinde, birden çok olumsuz faktörlerle karşılaşılmıştır: 10.ayda pelvik nüks gelişen hastada; pelvik lenf nodu metastazı (6/27), lenfovasküler invazyon vardır. Radyoterapi süresi uzundur: eksternal 57 gün, toplam 81 gün. Pelvik nüks, vajinal kuff-

mesane tabanında gelişmiş, 13.ayda böbrek yetersizliği ile kaybedilmiştir. İkinci pelvik nüks gelişen hastada; fiçi serviks ve yetersiz lenf nodu disseksiyonu nedeniyle adjuvant radyoterapi yapılmıştır. 39 yaşındadır. Radyoterapisi planlanan sürede tamamlanmıştır. 16.ayda vajinal kuff nüksüyle beraber eksternal iliak lenf nodu metastazı gelişmiştir.

Uzak metastaz gelişen hastalar incelendiğinde: I.hastada, fiçi serviks, endometrial ekstansiyon, lenfovasküler invazyon, eksternal iliak lenf nodu metastazı ve derece 3 skuamöz hücreli karsinom vardır. Bu hastanın radyoterapisine sosyal nedenlerle 140 gün sonra başlanmış, 74 günde tamamlanmıştır. Dokuzuncu ayda peritoneal metastaz gelişmiş, 16.ayda peritonitis karsinoma nedeniyle ölmüştür. II.hasta, 31 yaşında, adenoskuamöz karsinomdur. İnternal iliak lenf nodu metastazı saptanmıştır. Radyoterapiye cerrahiden 45 sonra başlanmasına ve 49 günde tamamlanmasına rağmen, 4.ayda paraaortik lenfatik ve akciğer metastazı gelişmiştir. Uygulanan kemoterapi (sisplatin-epirubisin 60 mg/m²) parsiyel yanıtı rağmen, kemik iliği toksisitesi nedeniyle 4.kürden sonra kesilmiştir. Aynı hastada 1.yılda pelvik bölgede cilt metastazı da görülmüştür, 22.ayda metastatik hastalığın progresyonu nedeniyle kaybedilmiştir. III.hasta, derece 3 skuamöz hücreli karsinomdur, paraservikal lenfatik metastaz, patolojik parametrial tutulumu vardır. Eksternal radyoterapi planlanan sürede, intrakaviter tedavi 10 günlük gecikmeyle tamamlanmıştır. 40.Ayda mediastinal lenfatik metastaz saptanmış, palyatif radyoterapi almıştır.

Takip süresinin kısalığı nedeniyle sonuçları literatürle karşılaştırmak doğru olmayacaktır. Ayrıca literatürde adjuvant radyoterapi uygulanan yeterli seri yoktur, genellikle bizim serimizdeki gibi olumsuz risk faktörleri veya yetersiz cerrahi uygulanmış olması adjuvant radyoterapi endikasyonu koydurmaktadır. Ancak sıklıkla cerrahi veya radyoterapi tek başına uygulanmaktadır.

II.Gruba gelince; Bu grubun yaş ve hitolojik dağılımı literatürle uyumludur. Ancak toplam hasta sayısı ve evre dağılımı, özellikle evreler arası farkları tartışmak için yetersizdir. Çoğunluğu (%76), evre IIB ve IIIB hastalar

oluşturmaktadır. MDAH sistemine göre ise, evre IIIB'lerin yerini evre IIIA'lar almaktadır ki bu IIIB hastaların 7/9'unun tek taraflı pelvik tutulumlarının olmasındadır. Prognosa yansımaları araştırmak için sayı yetersizdir. FIGO evre IB-IIA ile IIB-IVA'lar arasında sağkalım yönünden log-rank yapılmış, ancak anlam bulunamamıştır ($p=0.53$). Birinci gruptaki hasta sayısı oldukça azdır.

Bu grupta göze çarpan bir özellik, radyoterapiye tanıdan median 30 gün sonra başlanmasıdır. Bu ülkemiz koşulları içinde makul bir süredir; çünkü hastalar sosyal güvenceden yoksun olmaları nedeniyle evreleme tetkiklerini yaptırmakta veya tanıdan sonra radyoterapi merkezine başvuruda gecikmektedirler. Çoğunlukla radyoterapi planlanan süreden farklılık göstermemektedir. Tedavinin 8 haftadan kısa veya uzun olmasıyla genel sağkalım arası anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0.64$). Tedavi süresinin hastalık kontrolüne etkisi de progresyonsuz sağkalıma yansıması ile araştırılmış, anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0.26$). Oniki hastaya eklenen konkomitan kemoterapinin de hastalık kontrolüne etkisi saptanamamıştır ($p=0.85$).

Radyoterapi dozlarına baktığımızda, literatürden çok farklı değildir. Ancak değişik serilerde sıklıkla kullanılan eksternal dozlar 50 Gy altındadır. Bizde ortalama doz 54 Gy'dir. A noktası dozları literatürle uyumlu olmasına rağmen, fraksiyon sayıları çok heterojendir. Protokolde ilk 1.5 yıl 3, sonrasında 4-5 fraksiyon planlanmış olmasına rağmen %44 hastaya 1-2 fraksiyonda uygulanmıştır. Sıklıkla teknik nedenlerle birinci intrakaviter tedavinin verilme zamanı gecikmiş, orta hat koruması planlanandan daha geç yapılmış, bunun sonucunda da mesane ve rektum tolerans dozlarını aşmamak için intrakaviter tedavi sayı ve dozu azaltılmıştır.

Yan etkilere bakıldığında, RTOG erken dönem, derece 1-2 genitoüriner sistem komplikasyonları grup-I'de 16 (%46), grup-II'de 10 (%34) hastada görülmüştür. Her iki grup ortak değerlendirildiğinde ise oran %40'dır. Alt gastrointestinal sistem etkilerine bakıldığında; grup-I'de 18 (%51), grup-II'de

12 (%40) hastada gelişmiştir. İki grupta toplam görülme oranı %47'dir. Aynı sistemlerde ki derece 3-4 erken etkilenmeler incelendiğinde; grup-I'de 2 (%6) hastada genitoüriner, grup-II'de 2 (%7) hastada alt gastrointestinal toksisite gelişmiştir. Ancak bunlardan birisinde gelişen ince bağırsak toksisitesi 5-FU uygulanımı sonrası nötropenik sepsisle beraber gelişmiş ve kemoterapi toksisitesi olarak değerlendirilmiştir. Toplam erken üriner ve gastroentistinal ciddi toksisite oranları %3'tür. Grup-I'de erken G1-2 etkilerin grup-II'den yaklaşık %10 daha fazla olduğu görülmektedir ki grup-I hastalara cerrahi de uygulanmış olmasının etkiyi arttırdığı şeklinde yorumlanabilir. Literatürde postoperatif serilerin olmaması nedeniyle bu sonuçları karşılaştırmak mümkün değildir,

Aynı sistemler için geç sekellere bakıldığında; grup-I'de genitoüriner G1-2; yan etki 9 (%27) hastada gelişmiş, G3-4 etki görülmemiştir. Gastrointestinal sekel aynı grupta G1-2, 5 (%15), G3 1 (%3)'dür. Erken yan etkilerin, aynı oranda geç döneme yansımadağı görülmektedir. Grup-II'deki geç yan etkiler incelendiğinde: Genitoüriner sistemde G1-2 sadece 1 hastada, G4 yine 1 hastada görülmüştür (%3.5). Gastrointestinal yan etkiler ise, G1-2, 8 (%29); G4, 1 (%3.5)'tur. Buradaki G4 gastrointestinal ve genitoüriner toksisite aynı hastada gelişmiş ve sözkonusu hastada 1000 cGy üzerinde fraksiyon dozuyla intrakaviter tedavi uygulanmıştır. Geç yan etkiler yönünden; tek radyoterapi ve radyoterapi-cerrahi arası belirgin fark izlenmemiştir.

Literatüre bakıldığında, HDR ile Japonya'dan, Ogino ve grubunun 253 hastalık çalışmasında; geç rektal komplikasyonlar, G-1, (%5.6); G-2, (%31.7); G-3, (%6.8) ve G-4, (%8.1) görülmüştür. Bu yan etkilerin çoğunluğu 6-18 ay arasında gelişmiştir. 24 aydan sonra ise sadece %1.9 komplikasyon gelişmiştir¹⁰⁶. Bu yan etkiler bizdekinden oldukça yüksektir, ancak takip süreleri de daha uzundur. Sözkonusu çalışmada rektal sekellerin ilk 24 ayda görüldüğü belirtilmektedir, Bizim çalışmamızda da median takip 22 aydır, yine de temkinli olmak gerekir. Aynı çalışmada rektal sekellerle TDF ve BED arası ilişkiler de araştırılmış, her ikisinin rektal geç komplikasyonlarla istatistiksel

anamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0.976$). TDF 104 ve BED 147'nin altında hiç bir G-4 yan etki saptanmamıştır.

Genel bilgiler bölümünde adı geçen çalışmalardaki sonuçlarla da karşılaştırıldığında, bizdeki sonuçlar yine düşüktür. Ancak yine de takip süremiz ve hasta sayısının azlığının iddialı konuşmak için erken olduğunu bilmekteyiz.

RTOG'ye göre değerlendirilen erken cilt reaksiyonları, tüm hastalarda G1-2 olarak görülmüştür ve %80'ini hafif değişiklikler oluşturmaktadır. Geç değişikliklere bakıldığında, G3-4 sekel hiç izlenmemiş, sadece 1 hastada G2 yan etki izlenmiştir ki, bu da beraberinde G3 ince bağırsak toksisitesi gelişen postoperatif tedavi grubunun hastasıdır.

Vulva ve vajendeki yan etkiler sadece geç dönemde değerlendirilmiştir. Her iki grupta da hemen tüm hastalarda G1-2 değişiklik saptanmıştır. Ancak bunun hayat kalitesine yansması RTOG derecelendirmesiyle mümkün değildir. FIG, bu konuda vajinal darlık ve kısalık oranını, disparanoia ortaya çıkışını değerlendirmek için daha uygun bir sınıflamadır. Bu sisteme göre, grup-I'de 31 (%89) hastada, grup-II'de de 12 (%43) hastada, G-1b: yarıdan az vajinal darlık veya kısalık gelişmiştir. Grup-I'deki yüksek oran, uygulanan cerrahiyle direkt ilişkilidir, kısalık belirleyicidir; grup-II'de darlık daha ön plandadır. Ayrıca grup-I'de, 4 (%11); grup-2'de, 4 (%14) hastada yarıdan fazla vajinal darlık veya kısalık gelişmiştir. Bunun sonucunda toplam 9 hastada (%15) orta derecede disparanoia saptanmıştır. Ancak bu değerlendirme, çok sağlıklı değildir; hastaların önemli bir bölümünün eşi yoktur veya cinsel ilişkide bulunmamaktadırlar. Ayrıca retrospektif değerlendirme olması nedeniyle eksik kayıtlar olabilecektir.

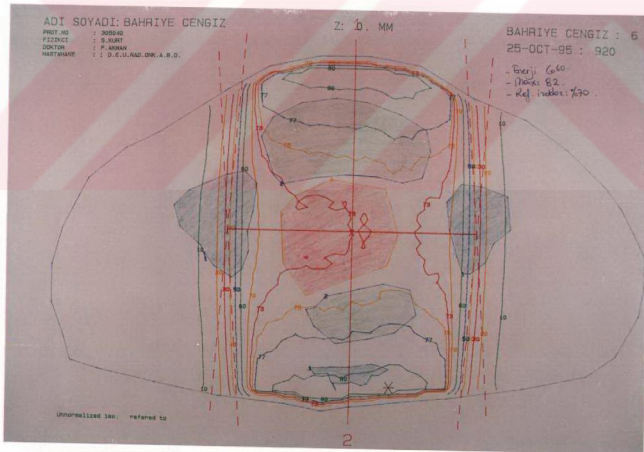
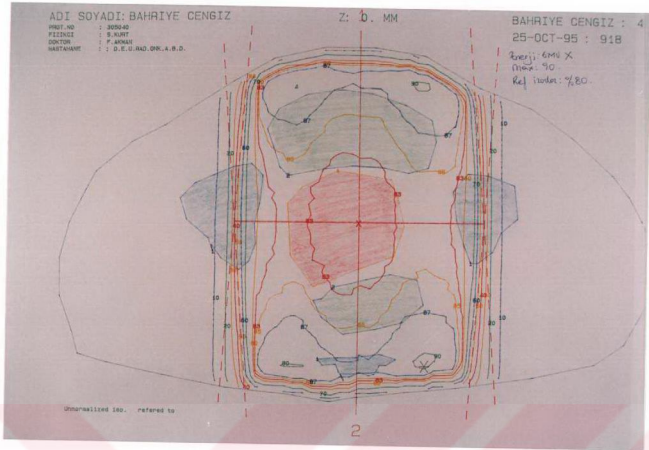
FIG sistemini kullanan Sinistrero'nun serisinde, eksternal radyoterapi ve LDR brakiterapi ile 215 hastada 71 komplikasyon izlenmiştir. Görülme zamanı incelendiğinde; gastrointestinal sekellerin %73'ü, 6-18 ayda, üriner etkilerin de %87'si ilk 30 ayda gelişmiştir. Yan etkilerin görülmesini, 60 Gy hacmi ve

toplam rektum dozlarıyla ilişkili bulmuşlardır. Ortalama rektum dozları 57.6 Gy'dir ve 65 Gy üzerinde komplikasyonlar anlamlı artmaktadır. 208 ml altındaki 60 Gy volümlerinde hiç yan etki görülmezken, 806 ml üzerinde özellikle G-3 sekeller artmaktadır¹⁰⁷.

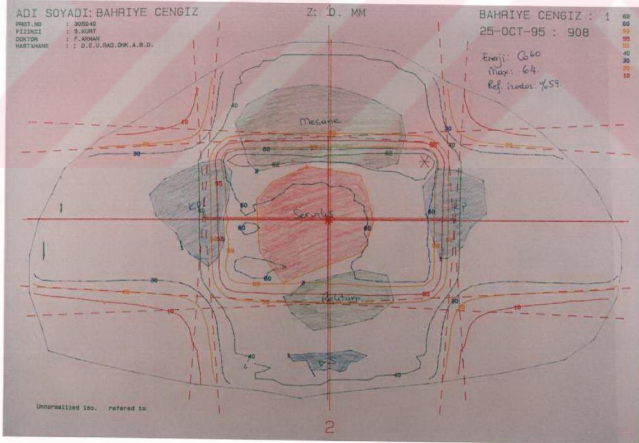
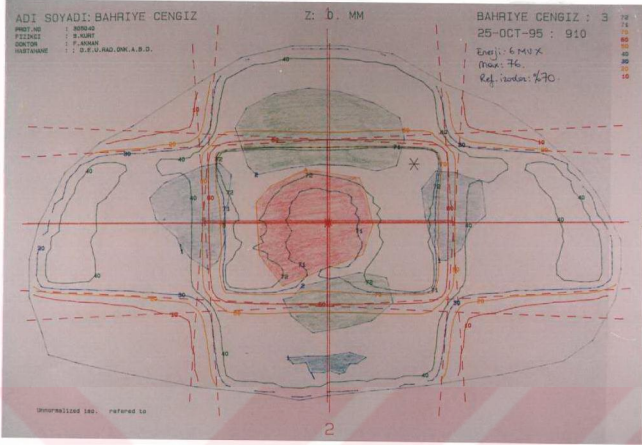
Danimarka'dan evre IIB-IVA 442 hastada eksternal radyoterapi ve intrakaviter tedavi sonrası izlemde: Rektosigmoid ve mesane komplikasyonları en önemli sekelleri oluşturmaktadırlar. Hastaların yaklaşık yarısında rektosigmoid ve üçte birinde mesanede orta derece komplikasyonlar, özellikle bir yıldan sonra gelişmektedir. 3-4 yıldan sonra ise pratik olarak yeni komplikasyonlar gelişmemektedir. Yinelemesiz ve/veya ciddi komplikasyonsuz yaşam oranı sadece 23 ± 2 'dir¹⁰⁸.

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar LDR ile yapılan Pedersen ve ark.larının çalışmasından yan etkiler yönünden daha başarılı görülmekle birlikte, hasta azlığı ve izlem kısalığı tam karşılaştırmayı mümkün kılmamaktadır.

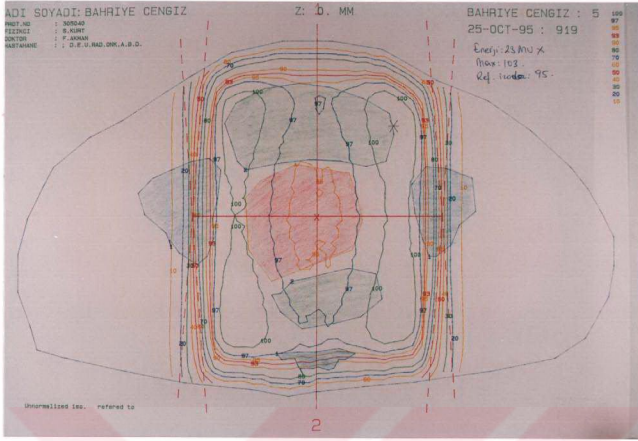
Tartışılması gereken bir diğer konu da eksternal tedavilerde enerji ve alan seçimidir. Her iki grupta da hastaların çoğunluğu 2 alanla tedavi edilmişlerdir. Oysa bu her zaman doz dağılımı yönünden uygun değildir. Şekil V-1A-B'de, 22 cm kalınlığındaki bir hastanın Co 60, 6 MV X ile 2 ve 4 alanlı izodoz dağılımları görülmektedir. Co 60 ve 6 MV X'te 2 alanlı tedavi doz dağılımında, mesane ve rektumun referans dozdan %5-10 daha fazla doz aldıkları görülmektedir. Oysa her iki enerjide de 4 alanlı tedavide, aynı riskli organların dozları referans volüm dozuna göre %15-20 düşüktür. Sadece mesane posterior ve rektum anterior bölümü referans dozu almaktadırlar. Şekil V-2A-B'de ise aynı hastanın 23 MV X ile planlamaları görülmektedir: 2 alanlı tedavi de rektum ve mesane referans dozu almakta, 4 alanlı tedavide ise yaklaşık %25 daha az doz almaktadırlar. O halde, riskli organları korumak için 4 alanlı tedaviler tercih edilmelidir. Eğer 2 alan düşünülüyorsa da, bu mümkünse 23 MV X ile yapılmalı, sadece Co 60'la tedavi imkanı varsa mutlaka 4 alanlı tedavi seçilmelidir.



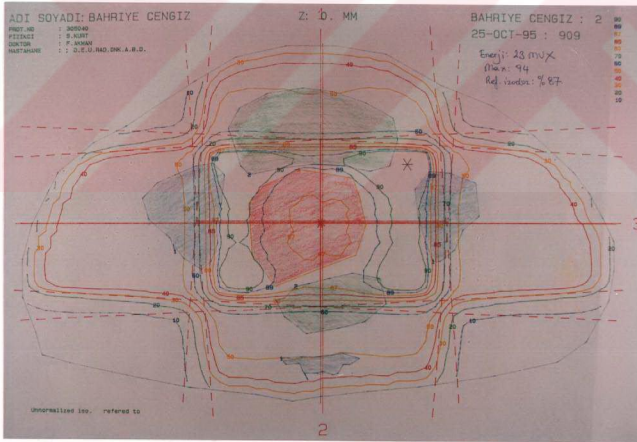
Şekil V-1 A: 6 MV X ve Co 60 ile 2 alanlı pelvik saha izodoz dağılımı.



Şekil V-1 B: 6 MV X ve Co 60 ile 4 alanlı pelvik saha izodoz dağılımı.



Şekil V-2 A: 23 MV X 2alanlı pelvik saha izodoz dağılımı.



Şekil V-2 B: 23 MV X 4 alanlı pelvik saha izodoz dağılımı.

VI-SONUÇ

Serviks kanseri tedavisinde radyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleridir. Erken evrelerde biri veya diğeri tek başına yeterli olurken, ileri evrelerde radyoterapi seçilecek tedavidir. Ancak çevre dokuların ışıduyarlılığı nedeniyle, tek başına eksternal radyoterapi ile tedavi edici dozlara ulaşmak yüksek oranda mesane ve rektum sekellerine neden olacaktır. Bu nedenle, eksternal radyoterapi ve intrakaviter tedaviyi kombine etmek gerekir, böylece mesane ve rektum dozları sınırlanırken, tümör volümünde yüksek dozlara ulaşılabilir. İki radyoterapi şeklinin kombinasyonu LDR tedaviler için olduğu kadar HDR tedaviler içinde geçerlidir. Bu çalışmada da eksternal radyoterapi ile HDR brakiterapi kombinasyonu ile yapılan tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Median 22 ve 31.5 aylık takip süreleri kesin sonuçlar vermek için yetersiz olmakla birlikte, ciddi yan etkilerin çoğunluğunun 6-24 ayda görülüyor olması, bu çalışmadaki yan etkilerin makul düzeylerde olduğunu göstermektedir. Ancak amaç, iyi tümör kontrolü yanında yan etki oranını en aza indirmek olmalıdır, bu amaçla HDR sistemde intrakaviter fraksiyon dozları 10 Gy altında tutulmalıdır. Bu noktada DEJOG serviks kanserleri tedavi protokolünde yapılan değişiklik oldukça yerindedir. Ayrıca eksternal radyoterapinin de özellikle düşük enerjilerde 4 alanla uygulanması tedavi kalitesini arttıracaktır.

VII-APPENDİKS-I

RTOG (Radiotherapy Oncology Group) Erken Yan Etkiler:

A-Genitoüriner Sistem:

Grad (G)-0: Değişiklik yok.

G-1: Tedavi gerektirmeyen dizüri, alışkanlığın iki katı sık idrar.

G-2: Dizüri, saat başından daha sık idrara çıkma, sıkışma hissi, lokal anestezi gerektiren mesane spazmı.

G-3: Sıkışma hissi ve noktürde artış (saat başı veya daha sık), dizüri, pelvik ağrı, düzenli narkotik gerektiren mesane spazmı, pıhtılı veya pıhtısız gros hematüri.

G-4: Transfüzyon gerektiren hematüri, pıhtı tıkaçına bağlı olmayan akut mesane obstrüksiyonu, ülserasyon veya nekroz.

B-Alt Gastrointestinal Sistem:

G-0: Değişiklik yok.

G-1: Tedavi gerektirmeyen dışkılama sayısı ve kalitesi değişikliği, aneljezik gerektirmeyen rektal ve sigmoidal rahatsızlık.

G-2: Parasempatolitik ilaç gerektiren diare, mukuslu akıntı, aneljezik gerektiren rektal veya abdominal ağrı.

G-3: Parenteral tedavi gerektiren diare, ciddi, ped gerektiren mukuslu akıntı veya kanama, abdominal distansiyon (batın grafisinde ince bağırsak anslarında genişleme).

G-4: Akut veya subakut obstrüksiyon, fistül veya perforasyon, transfüzyon gerektiren GIS kanama, tüp dekompresyonu veya bağırsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı veya tenesmus.

C-Cilt:

G-0: Değişiklik yok.

G-1: Foliküler, belli belirsiz eritem, epilasyon, kuru deskuamasyon, terlemede azalma.

G-2: Belirgin eritem, yer yer ıslak deskuamasyon, hafif ödem.

G-3: Yaygın ıslak deskuamasyon, belirgin ödem.

G-4: Ülserleşme, kanama, nekroz.

RTOG Geç Yan Etkiler:

A-Cilt:

G-0: Değişiklik yok.

G-1: Hafif atrofi, pigmentasyon değişikliği, hafif saç dökülmesi.

G-2: Parçalı atrofi, orta derecede telenjektazi, tam saç kaybı.

G-3: Belirgin atrofi, belirgin telenjektazi.

G-4: Ülserasyon.

B-Ciltaltı Doku:

G-0: Değişiklik yok.

G-1: Hafif endürasyon (fibrozis), subkutan yağ doku kaybı.

G-2: Asemptomatik hafif fibrozis, hafif saha kontraktürü (% 10>boyutsal azalma).

G-3: Ciddi endürasyon, subkutan doku kaybı, saha küçülmesi> % 10.

G-4: Nekroz.

C-Mesane:

G-0: Değişiklik yok.

G-1: Hafif epitelyal atrofi, hafif telenjektazi (mikroskopik hematüri).

G-2: Orta derece sıklıkla dizüri, yaygın telenjektazi, intermittan makroskopik hematüri.

G-3: Ciddi sıklıkla dizüri, yaygın telenjektazi (peteşi +), sık hematüri, mesane kapasitesinde azalma (<150 cc).

G-4: Nekroz, kontrakte mesane (kapasite<100 cc), ciddi hemorajik sistit.

D-İnce ve Kalın Bağırsak:

G-0: Değişiklik yok.

G-1: Hafif diare, hafif kramp şeklinde ağrılar, 5 kez / gün bağırsak hareketi, hafif rektal akıntı veya kanama.

G-2: Orta derecede diare ve kolik, bağırsak hareketi > 5 kez / gün, aşırı rektal mukus veya intermittan kanama.

G-3: Obstrüksiyon veya cerrahi gerektiren kanama.

G-4: Nekroz, perforasyon, fistül.

E-Mukoza (vajen):

G-0: Değişiklik yok.

G-1: Hafif atrofi ve kuruluk.

G-2: Orta derecede atrofi ve kuruluk.

G-3: Belirgin atrofi, tam kuruluk, ciddi telenjektazi.

G-4: Ülser.

APPENDİKS-2

YAN ETKİLER (FRANCO-ITALIAN GLOSSARY, (FIG) (109)

A-Rektum:

G-1:A-Planlanan tedavi süresinde % 10'dan fazla kesintiye neden olan veya tedavi sonrası 2 haftadan fazla devam eden herhangi bir proktit semptomu.

B-Hafif veya ara sıra rektal kanama, mukozal hiperemi var veya yok, ve/veya sızıntı şeklinde kanama ve/veya telenjektazi.

C-Tedavi gerektirmeyen rektosel.

D-Hemen onarılabılır intraoperatif hasar.

E-Tedaviye bağlı gelişen hemorroid.

G-2:A-Transfüzyon gerektiren ve/veya hospitalizasyon gerektiren rektal kanama.

B-Nekrotik ülserle bağlı ağrı ve/veya tenesmus.

C-Cerrahi tedavi gerektiren rektosel.

D-Proktoskopi veya baryumlu kolon grafisinde gösterilebilen rektal darlığa bağlı kurdela şeklinde gayta.

E-Sürekli medikal tedavi ve/veya diyet tedavisi gerektiren persistan rektal kaynaklı semptomlar.

G-3:A-Rektovajinal fistül.

B-Cerrahi gerektiren rektal kanama.

C-Cerrahi gerektiren rektal darlık.

G-4: Komplikasyona bağlı ölüm.

İnce Bağırsak:

G-1:A-Konservatif tedaviyle kaybolan postoperatif obstrüksiyon.

B-Hemen tamir edilebilir intraoperatif hasar.

C-Malabsorpsiyona yol açmadan geç hasara yol açacak belirtiler.

G-2:A-Cerrahi gerektirmeyen ancak radyolojik ve biyokimyasal olarak saptanmış malabsorpsiyon semptomlarının varlığı.

B-Cerrahi gerektirmeyen klinik ve/veya radyolojik kronik obstrüksiyon varlığı.

C-Cerrahi sonrası normal bağırsak fonksiyonu ve aktivite kazanılan herhangi bir semptom.

G-3:A-40 veya daha düşük Karnofsky (WHO 3,4 performans) skoruna neden olan kronik obstrüksiyon ve/veya malabsorpsiyon varlığı, ve/veya normal vücut ağırlığının 1/4'ünden fazla kaybı.

B-Cerrahi tedavi sonrası normal fonksiyon ve/veya aktivite kazanılmayan herhangi bir semptom veya belirti.

G-4: Komplikasyona bağlı ölüm.

Mesane ve Üretra:

G-1:A-Planlanan tedavi süresinde % 10'dan fazla kesintiye neden olan veya tedaviden sonra iki haftadan fazla devam eden akut sistit semptomu.

B-Mukozal hiperemi ve/veya telenjektazi varlığı veya yokluğunda hafif veya aralıklı hematüri.

C-Stress inkontinans, minor ve/veya aralıklı.

D-İki haftadan uzun, 6 aydan kısa süren herhangi bir anormal mesane fonksiyonu semptomu (rezidüel idrar volümü 100 cc'den az ve bakteriüri yok) ve/veya yılda 4'den az akut sistit atağı.

E-Tedavi gerektirmeyen sistosel.

F-Hemen tamir edilebilen intraoperatif hasar.

G-2:A-Kan transfüzyonu ve/veya hospitalizasyon ve/veya intravezikal tedavi gerektiren hematüri.

B-Postüral inkontinans.

C-Altı aydan daha uzun süren herhangi bir anormal mesane semptomu veya 100 cc'den fazla rezidüel idrar veya bakteriüri ($>10^5$) ve/veya yılda 4 veya daha fazla akut sistit atağı.

D-Tedavi sonrası normal fonksiyon kazanılan intraoperatif ve/veya erken postoperatif veziko-vajinal fistül.

E-Mükerrer dilatasyon gerektiren üretral stenoz.

F-Cerrahi gerektiren sistosel.

G-Minor cerrahi veya bir günden fazla kateterizasyon gerektiren kalıcı üriner retansiyon.

G-3:A-Major cerrahi veya embolizasyon gerektiren hematüri.

B-Total inkontinans.

C-Major cerrahi veya uzun süre kateterizasyon gerektiren kalıcı idrar retansiyonu.

D-Kalıcı anatomik ve/veya fonksiyonel bozukluğa neden olan erken veya geç veziko-vajinal fistül.

E-Cerrahi gerektiren üretral darlık.

G-4: Komplikasyona bağlı ölüm.

Cilt:

G-1:A-Planlanan tedavi süresinde % 10'dan fazla araya neden olan veya tedavi sonrası 2 haftadan uzun süren herhangi bir akut cilt reaksiyonu.

B-Radyasyona bağlı asemptomatik cilt veya ciltaltı fibrozisi.

C-Minor cerrahi ve/veya 4 haftadan fazla hemşire bakımı gerektiren abdominal yara enfeksiyonu veya hematomu.

D-Cerrahi gerektirmeyen abdominal yara açılması.

G-2:A-Semptom veren cilt ve/veya ciltaltı fibrozisi.

B-Radyasyon sahasında semptomatik cilt ödemi.

C-Tedavi gerektiren semptomatik keloid skarı.

D-Cerrahi gerektiren abdominal yara açılması.

E-Telenjektazi.

G-3: A-Cerrahi gerektiren cilt-ciltaltı fibrozu.

B-Radyonekroz.

G-4:Komplikasyona bağlı ölüm.

Uterus- Vulva- Vajina:

G-1:A-Planlanan tedavi süresinde % 10'dan fazla araya neden olan veya tedavi sonrası 2 haftadan uzun süren herhangi bir akut vulvovajinit semptomu.

B-Orijinal boyutuna göre yarından az vajinal darlık veya kısalık.

C-Hafif disparanoia.

D-Telenjektazili veya değil asemptomatik vajinal veya vulvar ödem.

E-Hemen tamir edilebilir vajinal yırtık.

G-2: A-Orijinal boyutuna göre yarından fazla gelişen vajinal darlık veya kısalık.

B-Orta derecede disparanoia.

C-Semptomatik vulvar ödem ve/veya telenjektazi veya fibrozis.

D-Cerrahi drenaj veya eksploratris laparotomi gerektiren uterus perforasyonu veya pyometra veya hematometra.

E-Tekrarlayan enfeksiyöz vajinit

G-3: A-Tam vajinal darlık.

B-Ciddi disparanoia.

C-Cerrahi gerektiren vajinal ve/veya uterin nekroz.

D-Major cerrahi.

VIII-KAYNAKLAR:

- 1- Hochman A, Ratzkowski E, Schrieber H: Incidence of carcinoma of cervix in Jewish women in Israel. *Br J Cancer* 9:358-364, 1955.
- 2- Stern E, Dixon WJ: Cancer of the cervix: A biometric aproach to etiology. *Cancer* 14:153-160, 1961.
- 3- Christopherson WM, Parker JE: Relation of cervical cancer to early marriage and childbearing. *N Engl J Med* 273:235-239, 1965.
- 4- Rotkin ID: Adolescent coitus and cervical cancer associations of related events with increased risk. *Cancer Res* 27:603-617, 1967.
- 5- Rotkin ID: Sexual characteristics of a cervical cancer population. *Am J Public Health* 57:815-829, 1967.
- 6- Taylor RS, Carroll BE, Lloyd JW: Mortality among women in 3 Catholic religious orders with special references to cancer. *Cancer* 12:1207-1223, 1959.
- 7- Herbst AL, Cole P: Epidemiologic and clinical aspects of clear cell adenocarcinoma in young women: Intrauterine exposure to diethylstilbestrol in the human. *Am Coll Ob/Gyn* 2-7, 1978.
- 8-Drill VA: Oral contraceptives: Relation to mammary cancer, benign breast lesions and cervical cancer. *AM Rev . Pharmacol* 15:367-385, 1975.
- 9- Melamed MR, Flehinger BJ: Early incidence rates of precancerous cervical lesions in women using contraceptives. *Gynecol Oncol* 1:290-298, 1973.
- 10- Adam E, Rawls WE, Melnick JL: The association of herpes virus type-2 infection and cervical cancer. *Prev Med* 3:122-141, 1974.
- 11- Kessler II: Perspectives on the epidemiology of cervical cancer with special reference to the herpes virus hypothesis. *Cancer Res* 34:1091-1109, 1974.
- 12-Rawls WE, Gardner HL, Kaufman RL: Antibodies to genital herpes virus in patients with carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 107:710-716, 1970.
- 13- Boon ME, Susanti I, Tasche MJA, Kok KP: Human papillomavirus (HPV)-associated male and female genital carcinomas in a Hindu population: The male as vector and victim. *Cancer* 64:559-565, 1989.
- 14- Pazdur R, Bonomi P, Slayton R, et all: Neuroendocrine carcinoma of cervix: Implicationsfor staging and therapy. *Gynecol Oncol* 12:120-128, 1981.
- 15- Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, Kohorn EI and Schwartz PE: Pretreatment prognostic factors in carcinoma of uterine cervix : a multivariable analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. *Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9:445-455, 1983.
- 16- Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P and all: Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiotherapy and Oncology* 35:107-117, 1995.
- 17- Hong JH, Chen MS, Lin FJ and all: Prognostic assessment of tumor regression after external irradiation for cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22:913-917, 1992.
- 18- Evans JC, Bergsjo P: The influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Radiology* 81:709-716, 1965.
- 19- Bush RS: The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 12: 2047-2050, 1986.
- 20-Vigario G, Kurohara SS, George FW III: Association of hemoglobin levels before and during radiotherapy with prognosis in uterine cervix cancer. *Radiology* 106: 649-652, 1973.
- 21- Delgado G, Bundy B, Zaino R and all: Prospective surgical-pathologic study of disease free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 38: 352-357, 1990.
- 22- Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N and all: Multivariate analysis of the histopatplpic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 69: 181-186, 1992.
- 23- Stehman FB, Bundy BN, Disala PJ and all: Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I: a multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 67: 2776-2785, 1991.
- 24- Mitani Y, Yukinari S, Jimi S, Iwasaki H: Carcinomatous infiltration into the uterine body in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 89: 984-989, 1964.

- 25- Perez CA, Camel HM, Kao MS, Askin F: 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.* 27: 129-140, 1987.
- 26- 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.* 24:197-204, 1992.
- 27- Perez CA, Grigsby PW, Nene SM and all: Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 69: 2796-2806, 1992.
- 28- Kovalic JJ, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA: The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 905-910, 1991.
- 29- Arthur D, Kaufman N, Ullrich RS and all: Heuristically derived tumor burden score as a prognostic factor for stage IIIb carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31: 743-751, 1995.
- 30- Fletcher GH: Textbook of Radiotherapy, 3rd ed, pp 720-773; pp 812-828. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980.
- 31- Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK and all: Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 35: 130-135, 1989.
- 32- Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE: Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 Patterns of Care studies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20: 667-676, 1991.
- 33- Berkowitz RS, Ehrmann RL, Lavizzo-Mourey R, Knapp RC: Invasive cervical carcinoma in young women. *Gynecol. Oncol.* 6: 311-316, 1979.
- 34- Kyriakos M, Kempson RL, Perez CA: Carcinoma of the cervix in young women. *Obstet. Gynecol.* 38: 930-944, 1971.
- 35- Jenkin RDT, Stryker JA: The influence of the blood pressure on survival in cancer of the cervix. *Br. J. Radiol.* 41: 913-920, 1968.
- 36- Dyson JED, Joslin CAF, Rothwell RI et al: Flow cytometric evidence for the differential radioresponsiveness of aneuploid and diploid cervix tumours. *Radiother. Oncol.* 8: 263-272, 1987.
- 37- Rutgers DH, van der Linden PM, van Peperzeel HA: DNA flow cytometry of squamous cell carcinomas from the human uterine cervix: The identification of prognostically different subgroups. *Radiother. Oncol.* 7: 249-258, 1986.
- 38- Bjerre B, Eliasson G, Linell F, et al: Conization as only treatment of carcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125: 143-152, 1976.
- 39- Kolstad P, Klem V: Long term follow-up of 1.121 cases of carcinoma *in situ*. *Obstet. Gynecol.* 48: 125-129, 1976.
- 40- Del Regato JA, Cox JD: Transvaginal roentgenotherapy in the conservative management of carcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Radiology* 84: 1090-1095, 1965.
- 41- Fennell RH: Microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol. Surv.* 33: 406-411, 1978.
- 42- Nelson JH, Averette HE, Richart RM: Detection, diagnostic evaluation and treatment of dysplasia and early carcinoma of the cervix. *CA* 25: 134-151, 1975.
- 43- Seski JC, Abell MR, Morley GW: Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: Definition, histologic analysis, late results of treatment. *Obstet. Gynecol.* 50: 410-414, 1977.
- 44- Kolstad P: Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol. Oncol.* 33: 265-272, 1989.
- 45- Webb GA: The role of ovarian conservation in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122: 476-484, 1975.
- 46- Siebel M, Freeman Mg, Graves WL: Carcinoma of the cervix and sexual function. *Obstet. Gynecol.* 55: 484-487, 1979.
- 47- Abitbol NM, Davenport JH: Sexual dysfunction after therapy for cervical carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119: 181-189, 1974.
- 48- Maruyama Y, van Nagell JR, Yoneda J, et al: Dose-response and failure pattern for bulky or barrel-shaped stage IB cervical cancer treated by combined photon irradiation and extrafascial hysterectomy. *Cancer* 63: 70-76, 1989.
- 49- Nelson AJ, Fletcher GH, Wharton T: Indications for adjunctive conservative extrafascial hysterectomy in selected cases of carcinoma of the uterine cervix. *Am. J. Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 123: 91-99, 1975.
- 50- O'Quinn AG, Fletcher GH, Wharton JT: Guidelines for conservative hysterectomy after irradiation. *Gynecol. Oncol* 9: 68-79, 1980.

- 51- Kjellgren O: Clinical invasive carcinoma of cervix: place of radiotherapy as primary treatment in: Coppleson M. Ed: Gynecologic Oncology, second edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York and Tokyo 1992: 673-695.
- 52- Heyman J: The so-called Stockholm method and the results of treatment of uterine cancer at the Radiumhemmet. Acta Radiol. Oncol. 16: 129, 1935.
- 53- Kotmeier H: Studies of the dosage distribution in the pelvis in radium treatment of carcinoma of the cervix according to the Stockholm method. J. Faculty Radiol. 2: 312, 1951.
- 54- Baud J: The Cervix Uteri and its Diseases. Quoted from Fluman CF, 1961: Saunders, Philadelphia. Bull. Assoc. Franc. L'etude du cancer 39: 48, 1952.
- 55- Lacassagne A, Beacless F, Reverdy J: Radiotherapie des cancers du col de l'uterus. Masson, Paris. 1941.
- 56- Regaud C: Traitment des cancer du col de l'uterus par les radiations: idee sommaire des methodes et des resultats: indications therapeutiques. Rapport au VII Congres de la Soc. Int. De Chirurgie 1: 35, 1926.
- 57- Tod MC: Treatment of cancer of the cervix uteri. A revised 'Manchester method'. Br. J. Radiol. 26: 252, 1953.
- 58- Kjellgren O. Gynecologisk Cancer. Almqvist & Wiksell, Stockholm, 1967.
- 59- ICRU Report No: 38: Dose and Volume specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology, pp 1-16. Bethesda MD, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1985.
- 60- Perez CA, Garcia DM, Grigsby PW, Williamson J: Clinical Applications of Brachytherapy. In: Perez CA, Brady LW, ed: Principles and Practice of Radiation Oncology, pp 300-367, second edition, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992.
- 61- Orton CG: Radiobiological dose rate considerations with remote afterloading. In Sheare DR ed: Recent Advances in Brachytherapy Physics, pp 190-200. New York, American Institute of Physics, 1981.
- 62- Hamberger AD, Fletcher GH, Wharton JT: results of treatment of early stage I carcinoma of the cervix with intracavitary radium alone. Cancer 41: 980-985, 1978.
- 63- Blaikley JB, Lederman M, Pollard W: Carcinoma of the cervix at Chelsea Hospital for Women, 1935-1965. Five-year and 1-year results of treatment. J. Obstet. Gynaecol. Br. Comm. 76: 729-740, 1969.
- 64- Dickson RJ: Late results of radium treatment of carcinoma of the cervix. Clin. Radiol. 23: 528-535, 1972.
- 65- Christensen A, Lange P, Neilsen E: Surgery and radiotherapy for invasive cancer of the cervix: Surgical Treatment. Acta. Obstet. Gynecol. 43: 59-87, 1964.
- 66- Fletcher GH ed: Textbook of Radiotherapy, 3rd ed, pp 720-773; pp 812-828. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980.
- 67- Ketcham AS, Hoyer RC, Taylor PT, Deckers PJ: Radical hysterectomy and lymphadenectomy for carcinoma of the uterine cervix. Cancer 28: 1272-1677, 1971.
- 68- Kline JC, Schultz AE, Vermund H, Peckham BM: High dose radiotherapy for carcinoma of the cervix: Method and results. Am. J. Obstet. Gynecol. 104: 479-484, 1969.
- 69- Park RC, Patow WE, Rodgers RR, Zimmerman EA: Treatment for stage I carcinoma of the cervix. Obstet. Gynecol. 41: 117-122, 1973.
- 70- Perez CA, Camel HM, Walz BJ et al: Radiation therapy alone in treatment of carcinoma of the uterine cervix: A 20 year experience. Gynecol. Oncol. 23: 127-140, 1986.
- 71- Pilleron JP, Durand JC, Lenoble JC: Carcinoma of the uterine cervix, stages I and II, treated by radiation therapy and extensive surgery (1000 cases). Cancer 29: 593-596, 1972.
- 72- Survit E, Fowler WC, Palumbo L, et al: Radical hysterectomy with or without preoperative radium for stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. Obstet. Gynecol 48: 130-133, 1976.
- 73- Perez CA: Uterine Cervix in: Perez CA, Brady LW ed: Principles and Practice of Radiation Oncology: 2nd edition, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992: 1143-1202.
- 74- Weems DH, Mendenhall WM, Vova FJ, et al: Carcinoma of intact uterine cervix, stage IB-IIA-B, ≥ 6 cm in diameter: Irradiation alone vs preoperative irradiation and surgery. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11: 1911-1914, 1985.
- 75- Mendenhall WM, McCarty PJ, Morgan LS, et al: Stage IB-IIA-B carcinoma of the cervix ≥ 6 cm diameter managed with irradiation: Is adjuvant hysterectomy beneficial? Int. J. Radiat. Biol. Phys. 19 (Suppl 1): 127, 1990.
- 76- Thoms WW, Eifel PJ, Delclos L, et al: Bulky endocervical carcinomas of the uterine cervix: a 23 year experience at the M. D. Anderson Cancer Center. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 19 (Suppl 1): 127, 1990.

- 77- Gerbaulet AL, Kunkler IH, Kerr GR, et al: Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of uterine cervix-the Villejuif experience, 1975-1984. *Radiotherapy and Oncology* 23: 66-73, 1992.
- 78- Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, et al: Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31: 703-716, 1995.
- 79- Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR: Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24: 205-210, 1992.
- 80- Touboul E, Lefranc JP, Blondin J, et al: Preoperative radiation therapy and surgery in the treatment of 'bulky' squamous cell carcinoma of the uterine cervix (stage Ib, Iia and Iib operable tumors). *Radiotherapy Oncology* 24: 32-40, 1992.
- 81- Marcial VA, Amato D, Marks RD, et al: Split-course versus continuous pelvis irradiation in carcinoma of the uterine cervix: A prospective randomized clinical trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 431-436, 1983.
- 82- Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al: Radiation Therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 51: 1393-1402, 1983.
- 83- Kuske RR, Perez CA, Jacobs AJ, et al: Mini-colpостats in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14: 899-906, 1988.
- 84- Montana GS, Fowler WC, Varia MA, et al: Carcinoma of the cervix, stage III: Results of radiation therapy. *Cancer* 57: 148-154, 1986.
- 85- Kavadi VS, Eifel PJ: FIGO stage IIIA carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24: 211-215, 1992.
- 86- Kramer C, Peschel RE, Goldberg N, et al: Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 32: 323-326, 1989.
- 87- Million RR, Fletcher GH, Rutledge F: Stage IV carcinoma of the cervix with bladder invasion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113: 239-246, 1972.
- 88- Upadhyay SK, Symonds RP, Haellerman M, Watson ER: The treatment of stage IV carcinoma of cervix by radical dose radiotherapy. *Radiotherapy Oncology*, 11: 15-19, 1988.
- 89- Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, et al: Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to GH Fletcher guidelines: A French Cooperative study of 1383 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14: 605-611, 1988.
- 90- Perez CA, Fox S, Lockett MA, et al: Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: Analysis of two different methods. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21: 885-898, 1991.
- 91- Shigematsu Y, Nishiyama K, Masaki N, et al: Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high-dose rate: A comparative study with a low-dose rate system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 351, 1983.
- 92- Gupta BD, Ayyagari S, Sharma SC, et al: Carcinoma of the cervix: Optimal time-dose fractionation of HDR brachytherapy and comparison with conventional dose-rate brachytherapy. In Mould RF ed: *Brachytherapy 2*: 307-308. Netherlands, Nucletron International BV, 1989.
- 93- Glaser FH: Comparison of HDR afterloading with Ir 192 versus conventional radium therapy in cervix cancer: 5-year results and complications. *Strahlenther Onkol.(suppl)* 82: 106, 1988.
- 94- Vahrson G, Romer G: Five year results with HDR afterloading in cervix cancer: Dependence on fractionation and dose. *Strahlenther Onkol. (Suppl)* 82: 139, 1988.
- 95- Cikaric S: Radiation therapy of cervical carcinoma using either HDR or LDR afterloading: Comparison of 5-year results and complications. *Strahlenther Onkol. (Suppl)* 82: 119, 1988.
- 96- Akine Y, Arimoto H, Ogino T, et al: High-dose-rate intracavitary irradiation in treatment of carcinoma of the uterine cervix: Early experience with 84 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14: 893, 1988.
- 97- Kuipers T: dosimetry and complication rate in the treatment of cervix carcinoma with external irradiation and brachytherapy. *Strahlenther Onkol. (Suppl)* 82: 127, 1980.
- 98- Sato S, Yajima A, Suzuki M: Therapeutic results using high-dose-rate intracavitary irradiation in cases of cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 19: 143, 1984.

-
- 99-Selke P, Roman TN, Souhami L, et al: Treatment results of high dose rate brachytherapy in patients with carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27:803-809, 1993.
- 100- Kataoka M, Kawahura M, Nishiyama Y, et al: Patterns of failure and survival in locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated with high dose rate intracavitary irradiation system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22: 31-35, 1992.
- 101- Le Pechoux C, Akine Y, Sumi M, et al: High dose rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison of two different fractionation regimens. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31: 735-741, 1995.
- 102- Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A: Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and importance of fractionation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21: 1425-1434, 1991.
- 103-Lanciano R, Corn B, Martin E, et al: Perioperative morbidity of intracavitary gynecologic brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29: 969-974, 1994.
- 104-Lanciano R, Pajak TF, Martz K, Hanks GE: The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 25: 391-397, 1993.
- 105-Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J: The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 25: 273-279, 1992.
- 106-Ogiro I, Kitamura T, Okamoto N, et al: Late rectal complication following HDR intracavitary brachytherapy in cancer of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31: 725-734, 1995.
- 107-Sinistrero G, Sismondi P, Rumore A, Zola P: Analysis of complications of cervix carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian Glossary: *Radiotherapy Oncology* 26:203-211, 1993.
- 108-Pederson D, Bentzen SM, Overgard J: Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29:941-952, 1994.
- 109-Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC, et al: A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiotherapy Oncology*, 26: 195-202, 1993.