

Lokal İleri Evre Serviks Kanserlerinde Radyoterapi Sonuçları: Ege Üniversitesi Deneyimi

Doç. Dr. Zeynep Özaran*, Doç. Dr. Deniz Yalman*, Asistan Dr. Senem Dubova*, Asistan Dr. Özlem Akagündüz*,
Prof. Dr. Arif Aras*, Prof. Dr. Ayfer Haydaroglu*

ÖZET

Amaç: Lokal ileri evre serviks kanseri tanısıyla radyoterapi uygulanan olgularda tedavi sonuçlarının ve bu sonuçları etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi.

Metod: Ocak 1992-Aralık 2001 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda inopere serviks karsinomu tanısı ile radyoterapi uygulanan 375 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmış, tek değişkenli analizlerde log-rank, çok değişkenli analizlerde Cox regresyon testi kullanılmıştır.

Bulgular: Medyan yaşı 55 (aralık: 28-80) olan olguların 114'ü (%30.4) premenapozal, 16'sı (%4.3) perimenapozal ve 234'ü (%62.4) postmenapozal dönemde tanı almıştır. Evrelere göre dağılım: 26 olgu (%6.9) evre IB2, 51 olgu (%13.6) evre IIA, 202 olgu (%53.9) evre IIB, 25 olgu (%6.7) evre IIIA, 51 olgu (%13.6) evre IIIB ve 20 olgu (%5.3) evre IVA şeklindedir. Olguların %86.1'i (323 olgu) epidermoid karsinom, %6.9'u (26 olgu) adenokarsinom histolojisindedir. İkiyüzseksen olguya (%74.7) eksternal radyoterapi ile kombine intrakaviter radyoterapi, 95 olguya (%25.3) yalnız eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Yetmiş olguya (%18.7) radyoterapiyle eşzamanlı kemoterapi uygulanmıştır. Takip süresi medyan 37 aydır (aralık 6-145 ay). Genel tedavi başarısızlığı oranı %28 olup %12'si yalnız lokal-bölgesel nüks, %12.5'i uzak metastaz, %3.5'i hem lokal-bölgesel nüks hem de uzak metastaz şeklindedir. Beş yıllık genel, lokal nüksüz ve hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %73, %77 ve %63'tür. Tedavi sonuçlarını etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizlerde lokal nüksüz sağkalımın 50 yaş altı olgularda (p=0.02) ve yalnız eksternal radyoterapi uygulananlarda (p=0.04); hastalısız sağkalımın ileri evre (p=0.000), yalnız eksternal radyoterapi uygulanan (p=0.000) ve kemoterapi uygulanmayan (p=0.03) olgularda olumsuz yönde etkilendiği belirlenmiş, aynı değerlendirme genel sağkalım için tekrarlandığında brakiterapi eklenen olgularda sağkalımın arttığı gösterilmiştir (p=0.0006). Çok değişkenli analizlerde lokal kontrol, hastalısız ve genel sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde tek prognostik faktörün hastalısız sağkalımı etkileyen evre (p=0.04) olduğu gösterilmiştir. Yan etki değerlendirmesinde %55.2 oranında akut, %57.3 oranında ise geç toksite gözlenmiş; derece 4 yan etki ile karşılaşılmamıştır.

Sonuç: Lokal ileri evre serviks karsinomlarında radyoterapi ile etkin lokal kontrol sağlanmaktadır. Lokal kontrol ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin ayrıntılı olarak bilinmesi hastaya özgün tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde ve daha iyi sonuçlar alınmasında yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri evre serviks kanseri, radyoterapi, prognostik faktörler.

ABSTRACT

Objective: To determine the treatment results and prognostic factors in patients with locally advanced cervical cancer treated with radiotherapy.

Materials and Methods: The medical records of 375 patients treated with radiotherapy from January 1992 to December 2001 at Ege University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology were reviewed retrospectively. Survival analyses were performed using Kaplan-Meier method. Log-rank test was used for univariate analyses and Cox regression model was used for multivariate analyses.

Results: Median age was 55 (range 28-80), 114 cases (30.4%) were premenopausal, 16 were (4.3%) perimenopausal and 234 were (62.4%) postmenopausal. The distribution per FIGO stage was IB2: 26 patients (6.9%); IIA: 51 (13.6%); IIB: 202 (53.9%); IIIA: 25 (6.7%); IIIB: 51 (13.6%); IVA: 20 (5.3%). Histologically 86.1% (323 patients) were epidermoid carcinoma and 6.9% (26 patients) were adenocarcinoma. Ninety five patients (25.3%) were treated with external radiotherapy alone; 280 (74.7%) received both external radiotherapy and intracavitary brachytherapy. Seventy patients (18.7%) received concomitant chemoradiotherapy. Median follow-up duration was 37 months (range 6-145 months). The failure rate was 28% with 12% of patients having only local failure, 12.5% only distant failure and 3.5% both local and distant failure. Five-year overall, local progression-free and disease-free survival rates were 73%, 77% and 63% respectively. In univariate analysis poor prognostic factors identified for local-progression-free survival were age younger than 50 (p=0.02) and external radiotherapy alone (p=0.04); for disease-free survival advanced stage (p=0.000), external radiotherapy alone (p=0.000) and no chemotherapy (p=0.03). Addition of brachytherapy to external radiotherapy increased overall survival (p=0.0006). In multivariate analysis the only significant prognostic factor for local control, disease-free and overall survival was stage (p=0.04). Treatment related acute and late toxicity rates were 55.2% and 57.3% respectively. None of the patients developed grade IV morbidity.

Conclusion: Radiotherapy provides effective local control in patients with locally advanced uterine cervical cancer. Determination of the prognostic factors influencing local control and survival could help us to individualize the treatment strategy for each patient thus improving treatment outcome.

Keywords: Locally advanced cervical carcinoma, radiotherapy, prognostic factors.

Geliş tarihi: 12.01.2005

Kabul tarihi: 05.05.2005

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova, İZMİR

İletişim: Doç. Dr. Zeynep Özaran

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, 35100 Bornova, İZMİR

Tel: 0 232 390 39 26

Fax: 0 232 388 86 00

E-posta: zeyno@med.ege.edu.tr

GİRİŞ

Tarama programlarına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 14.000 yeni invaziv serviks kanseri olgusu tanı almakta ve bunların yarısı tanı anında lokal ileri evrede bulunmaktadır. Radyoterapi ileri evre serviks kanserinde ana tedavi modelidir. Radyoterapi ile 5 yıllık genel sağkalım oranları yaklaşık %65 olarak bildirilmekte ancak hastalığın evresine göre bu oran %15 ile %80 arasında değişmektedir (1-13). Esas ölüm nedeni kontrol edilemeyen pelvik hastalık olup radyoterapideki gelişmelere rağmen hastalığın kontrolü çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Radyoterapinin etkinliği tümör dozunun artırılması ile artmakta, ancak bu da tümörü çevreleyen normal dokularda önemli fonksiyon bozuklukları ile karakterize geç yan etkilere neden olmaktadır. Eksternal radyoterapiye eklenen brakiterapi ile tümör volümünde yüksek dozlar sağlanırken çevre normal dokuların düşük dozlar alması komplikasyon oranlarını azaltıp başarı oranını artırırken, radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi uygulamaları sinerjistik etki ile tümörün radyasyona cevabını arttırmakta ve yanıt oranları yükselmektedir (1-8,13-16).

Lokal ileri evre serviks kanserinde tedavi başarısını, lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler çok sayıda çalışmada değerlendirilmiş olup yaş, evre, lenf bezi tutulumu, tümör boyutu, hemoglobin seviyesi, hasta performansı, brakiterapi ve/veya kemoterapi kombinasyonu başlıca prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (13,15-26).

Bu çalışmada lokal ileri evre serviks kanseri tanısı ile radyoterapi uyguladığımız olgularda tedavi sonuçları ve bu sonuçları etkileyen prognostik faktörler değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Ocak 1992-Aralık 2001 tarihleri arasında lokal ileri evre serviks kanseri tanısıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında radyoterapi uygulanan 375 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların tedavi öncesi fizik ve

jinekolojik muayeneleri yapılmış, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi, bütin-pelvik bilgisayarlı tomografisi istenmiştir. Tüm olgularda servikal biyopsi ile tanı konmuş, sıklıkla beraberinde dilatasyon ve fraksiyone küretaj uygulanmıştır. Evreleme FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) klinik evrelendirme klasifikasyon sistemine göre tanımlanmış, endometrial yayılım, pelvik, periaortik lenf bezi metastazı ayrı olarak değerlendirmeye alınmıştır. Eksternal radyoterapi 1993 yılı öncesi Co 60 teleterapi cihazıyla 1993 yılı sonrası 6-25 MV lineer hızlandırıcı ile tümörü ve bölgesel lenf bezlerini içeren AP/PA veya dörtlü pelvik sahadan günlük 1.8 Gy fraksiyon dozunda haftada 5 gün uygulanmış, büyümüş paraaortik lenf bezi varlığında paraaortik bölge sahaya dahil edilmiş, vajen orta 1/3'ten fazla tümör yayılımı olan olgularda inguinal lenf bezleri de ışınlanmıştır. Eksternal radyoterapiye yetersiz tümör yanıtı, anatomik uygunsuzluk veya sosyal nedenlerden dolayı brakiterapi uygulanmayan 95 olguda 54 Gy sonrası küçülen sahalardan 64.8 Gy'e çıkılmış, brakiterapi uygulanan 280 olguda ise 50.4 Gy sonrası orta hat koruması yapılarak parametrial tutulum yoksa 54 Gy, parametrial tutulum varlığında parametrial boost ile 59.4 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. İntrakaviter brakiterapi microSelectron "high dose rate" (HDR) Ir-192 cihazı ile Rotterdam aplikatörü kullanılarak 2000 yılına kadar A noktasına bir hafta ara ile 2x8.5 Gy (toplam 17 Gy), 2000 yılı sonrasında geç komplikasyonları azaltmak amacı ile fraksiyon dozu düşürülüp fraksiyon sayısı artırılarak birer hafta ara ile 3x6 Gy (toplam 18 Gy) uygulanmıştır. Şu anki protokolumuz "American Brachytherapy Society" (ABS) önerileri doğrultularında 5x5 Gy şeklindedir.

Yetmiş olguya (%18.7) radyoterapiyle eşzamanlı kemoterapi uygulanmıştır. Bu olguların 12'sinde radyoterapinin ilk ve son dört günü 1000 mg/m² 5-FU 96 saatlik devamlı infüzyon şeklinde verilmiş, 58 olguya radyoterapiyle eşzamanlı 40 mg/m² haftalık cisplatin uygulanmıştır. Medyan kür sayısı 5'tir (aralık: 3-7). Kliniğimizde şu anki standart uygulama ise hemog-

ram, böbrek-karaciğer fonksiyon testleri ve performansı uygun olgularda radyoterapiyle eşzamanlı haftalık 40 mg/m² cisplatindir. Olgular kemoterapi uygulamasından sonra 2 saat içinde eksternal radyoterapiye alınmakta, kemoterapi uygulanan günlerde brakiterapi uygulanmamaktadır.

Radyoterapiye bağlı erken ve geç yan etkiler RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) yan etki derecelendirme sistemine göre belirlenmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede sağkalım süre ve oranları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmış, gruplararası sağkalım farkı "logrank" testi ile değerlendirilmiş, çok değişkenli analizler "Cox" regresyon modeline göre yapılmıştır.

BULGULAR

Medyan yaşı 55 olan (aralık: 28-80) olguların 114'ü (%30.4) premenapozal, 16'sı (%4.3) perimenapozal ve 234'ü (%62.4) postmenapozal dönemde tanı almıştır. Evrelere göre dağılım; 26 olgu (%6.9) evre IB2, 51 olgu (%13.6) evre IIA, 202 olgu (%53.9) evre IIB, 25 olgu (%6.7) evre IIIA, 51 olgu (%13.6) evre IIIB ve 20 olgu (%5.3) evre IVA şeklindedir. Histopatolojik değerlendirmede %86.1 oranında (323 olgu) epidermoid karsinom, %6.9 oranında (26 olgu) adenokarsinom, %6.2 oranında (23 olgu) diğer histopatolojik tipler olarak saptanmıştır. Abdominopelvik tomografi ile yapılan incelemede 42 olguda (%11.2) lenf bezi metastazı belirlenmiş olup olgu özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

İntrakaviter brakiterapi 280 olguda (%74.7) eksternal radyoterapi ile kombine edilmiş ve 241 olguda (%86.0) 2x8.5 Gy, 26 olguda (%9.2) 3x6 Gy fraksiyon dozunda verilmiştir. Geri kalan 13 olguda (%4.8) mesane ve rektum noktalarının aldığı dozlara göre modifikasyon yapılarak farklı fraksiyon dozları uygulanmıştır.

Medyan 37 aylık (aralık 6-145 ay) takip süresinde 45 olguda (%12) yalnız lokal-bölgesel yineleme, 47 olguda (%12.5) en sık akciğerde olmak üzere uzak metastaz, 13 olguda (%3.5) lokal-bölgesel yinelemeyle birlikte uzak metastaz saptanmıştır. Beş yıllık

lokal-nüksüz, hastalısız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %77, %63 ve %73'tür. Lokal-nüksüz sağkalımı etkileyen prognostik faktörler değerlendirildiğinde 50 yaş altı (p=0.02) ve yalnız eksternal radyoterapi uygulanan (p=0.04) olgularda lokal kontrolün olumsuz etkilendiği, buna karşılık evre (p=0.13), lenf bezi metastazı varlığı (p=0.14) ve kemoterapi uygulama

Tablo 1. Olgu özellikleri

	<i>Olgu sayısı</i>	<i>%</i>
Yaş		
Medyan 55 (aralık: 28-80)		
<50 yaş	144	38.4
>50 yaş	231	61.6
Menapoz durumu		
Premenapozal	114	30.4
Perimenapozal	16	4.3
Postmenapozal	234	62.4
Bilinmeyen	11	2.8
Evre		
Evre IB2	26	6.9
Evre IIA	51	13.6
Evre IIB	202	53.9
Evre IIIA	25	6.7
Evre IIIB	51	13.6
Evre IVA	20	5.3
Histopatoloji		
Epidermoid karsinom	326	86.9
Adenokarsinom	26	6.9
Diğer	23	6.2
Pelvik lenf bezi metastazı*		
Yok	208	55.5
Var	42	11.2
Değerlendirilemeyen	125	33.3
Paraaortik lenf bezi metastazı*		
Yok	289	77.1
Var	10	2.7
Değerlendirilemeyen	76	20.3

*BT veya MR gibi görüntüleme yöntemleriyle belirlenen

ması ile lokal kontrol arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir. Aynı değerlendirme hastaliksız sağkalım için tekrarlandığında, evre (p=0.000), yalnız eksternal radyoterapi uygulanması (p=0.000) ve kemoterapi uygulanmaması (p=0.03) ile hastaliksız sağkalımın olumsuz etkilendiği, yaş (p=0.33) ve lenf bezi varlığının (p=0.98) etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Genel sağkalıma etki eden faktörler değerlendirildiğinde intrakaviter brakiterapi ile kombine tedavi edilen olgularda sağkalımın arttığı (p=0.0006) gözlenmiş, yaş (p=0.24), evre (p=0.06), lenf bezi metastazı (p=0.07) ve kemoterapi uygulaması (p=0.77) ile sağkalım ilişkisi gösterilememiştir. Çok değişkenli analizlerde lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde tek anlamlı prognostik faktör hastaliksız sağkalımı etkileyen evre (p=0.04) olarak bulunmuştur. Genel, hastaliksız ve lokal nüks-

süz sağkalımı etkileyen prognostik faktörler sırasıyla Tablo 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Radyoterapi sonrası izlemde tedaviye yanıtın değerlendirilebildiği 313 olgunun 242'sinde (%64.5) tam yanıt, 58'inde (%15.5) kısmi yanıt saptanmış, 13 olguda (%3.5) yanıt elde edilememiştir. Yan etki değerlendirmesinde %55.2 oranında akut yan etki saptanmış, 93 olguda (%24.8) genitoüriner, 82 olguda (%22.1) gastrointestinal ve 54 olguda (%14.4) cilt toksisitesi ile karşılaşılmıştır. Geç yan etki 215 olguda (%57.3) gelişmiş, vajinal sineşi 126 olguda (%33.6), vajinal stenoz 49 olguda (%13.0), idrar inkontinansı 32 olguda (%8.5), fibrozis 13 olguda (%3.4) ve proktit 8 olguda (%2.1) gözlenmiş, derece 4 geç yan etki ile karşılaşılmamıştır. Erken ve geç yan etkiler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler

	<i>5-yıllık lokal-nüksüz sağkalım (%)</i>	<i>Tek değişkenli analiz (p değeri)</i>	<i>Çok değişkenli analiz (p değeri)</i>
Yaş			
<50 yaş	71.0	0.02	0.612
>50 yaş	79.2		
Evre			
IB	81.1	0.13	0.06
IIA	79.3		
IIB	75.3		
IIIA	54.4		
IIIB	77.5		
IVA	74.5		
Lenf bezi met.			
Yok	80.1	0.14	0.168
Var	74.3		
RT			
Eksternal RT	67.9	0.04	0.260
*ERT + BRT	79.0		
KT			
Yok	76.0	0.35	0.09
Var	76.4		

*Eksternal radyoterapi+brakiterapi

Tablo 3. Hastalısız sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

	<i>5-yıllık hastalısız sağkalım (%)</i>	<i>Tek değişkenli analiz (p değeri)</i>	<i>Çok değişkenli analiz (p değeri)</i>
Yaş			
<50 yaş	50.2	0.33	0.589
>50 yaş	53.0		
Evre			
IB	75.2	0.0000	0.04
IIA	61.1		
IIB	52.0		
IIIA	31.9		
IIIB	43.5		
IVA	30.8		
Lenf bezi met.			
Yok	43.7	0.98	0.202
Var	51.3		
RT			
Eksternal RT	27.6	0.000	0.209
ERT + BRT	57.0		
KT			
Yok	49.6	0.03	0.110
Var	65.8		

Tablo 4. Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

	<i>5-yıllık genel sağkalım (%)</i>	<i>Tek değişkenli analiz (p değeri)</i>	<i>Çok değişkenli analiz (p değeri)</i>
Yaş			
<50 yaş	77.1	0.24	0.612
>50 yaş	70.9		
Evre			
IB2	62.2	0.06	0.06
IIA	83.4		
IIB	78.7		
IIIA	72.5		
IIIB	62.7		
IVA	49.8		
Lenf bezi met.			
Yok	77.4	0.07	0.168
Var	64.6		
RT			
Eksternal RT	57.8	0.0006	0.260
ERT + BRT	76.3		
KT			
Yok	72.6	0.77	0.09
Var	80.2		

TARTIŞMA

Serviks kanseri gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında 2. sıklıkta görülen kanser olup, tarama programlarının yaygınlaşması ile sıklıkla erken dönemde (evre IA ve IB1) yakalanmakta, cerrahi ve/veya radyoterapi ile %85-90'lara varan 5 yıllık sağkalım sonuçları elde edilmektedir (1,11,13,15). Buna karşın lokal ileri evrede tanı alan olgularda eksternal ve intrakaviter radyoterapi uygulanmasıyla 5 yıllık sağkalım oranları Evre IB2-IIB için %60-70, evre IIIA için %45-50, evre IIIB için %25-30, evre IVA için %10-15 olarak bildirilmektedir (2). Çalışmamızda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %63, genel sağkalım ise %73 olarak bulunmuştur. Tedavi başarısını yükseltmek amacıyla farklı fraksiyonasyon şemaları, hiperbarik oksijen uygulaması, kemoterapi gibi tedavi yaklaşımları denenmiş, yayınlanan beş randomize çalışmada lokal ileri evre ve yüksek riskli opere olgularda eşzamanlı radyokemoterapi uygulaması ile sağkalım avantajı elde edilmesi üzerine Şubat 1999'da NCI (National Cancer Institute) serviks kanserlerinde radyokemoterapiyi standart tedavi olarak kabul etmiştir (3-7). Green ve arkadaşlarının 1981-2000 yılları arasında yayınlanmış, serviks kanserli olgularda eşzamanlı radyokemoterapiyi araştıran 17 randomize çalışmayı içeren meta-analizinde potansiyel sağkalım avantajı %12 olarak bulunmuştur (8). Kliniğimizde haftalık cisplatinle radyokemoterapi standart olarak 2001 yılından itibaren uygulanmaya başlanmış, çalış-

mamızda radyokemoterapi uygulanan olgularda tek değişkenli analizlerde hastaliksız sağkalım oranlarının yükseldiği ($p=0.03$) ancak lokal kontrol ve genel sağkalımın ($p=0.35$, $p=0.77$) etkilenmediği görülmüştür.

Erken evre serviks kanserlerinde yalnız cerrahi veya yalnız radyoterapi ile yüksek oranda kür sağlanırken, ileri evrelerde sağkalım oranları hızla düşmektedir. Lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler arasında yaş, evre, tümör volümü, histolojik tip, lenfatik yayılım, vasküler invazyon, paraaortik lenf bezi tutulumu en önemlileri olarak bulunmuştur. GOG'nin (Gynecologic Oncology Group) 626 lokal ileri evre serviks kanserli olguda prognostik faktörleri değerlendirdiği çalışmasında progresyonsuz ve hastaliksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin periaortik ve pelvik lenf bezi tutulumu, tümör boyutu, hasta yaşı ve performans durumu olduğu belirlenmiş, bilateral hastalık ve klinik evrenin de sağkalımı etkilediği gösterilmiştir (9).

Evre IB serviks kanserli olgularda tümör boyutunun prognostik faktör olarak belirlenmesi üzerine FIGO 1994 yılında yeni evrelendirme sisteminde tümör boyutuna göre evre IB'yi, evre IB1 ve IB2 olarak yeniden gruplandırmıştır (10). Finan ve arkadaşlarının çalışmasında evre IB1 ve IB2 serviks kanserli olgular radikal histerektomi sonrası hastaliksız sağkalım açısından değerlendirilmiş, 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %90 ve %72.8 ($p=0.02$) olarak bulunmuştur (11). Toita ve arkadaşları yalnız radyoterapi uygulanan evre II ve evre IIIB lokal ileri serviks kanserli olgularda tümör volümünün sağkalıma etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 6 cm'den küçük tümörlerde sağkalım farkı bulunmazken, 6 cm'den küçük ve büyük tümörler karşılaştırıldığında sağkalım oranlarının %70'den %28.6'ya düştüğü belirlenmiştir (12). Yaş ve sağkalım ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda ise çelişkili sonuçlarla karşılaşılmakla birlikte genç yaşta (<40 yaş) kötü diferansiye tümör ve ileri evre ile karşılaşma riskinin fazla olması nedeniyle sağkalım oranları düşük bulunmuştur. Delaloye ve arkadaşları radyoterapi uygulanan FIGO evre IB

Tablo 5. Radyoterapiye bağlı erken ve geç yan etkiler

	<i>Olgu sayısı</i>	<i>%</i>
Erken yan etkiler		
Sistit	93	24.8
Diare, bulantı-kusma, proktit	83	22.1
Radyodermatit	54	14.4
Geç yan etkiler		
Vajinal sineşi	126	33.6
Vajinal stenoz	49	13.0
İnkontinans	32	8.5
Fibroz	13	3.4
Proktit	8	2.1

ve IVA 568 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında 45 yaş altı olgularda 5 yıllık sağkalım %57, 46-60 yaş arasında %67, 61-69 yaş arasında %60 ve 70 yaş üzerinde %45 olarak bulunmuş, 45 yaşın altında ölüm riskinin 2 kat yükseldiği bildirilmiştir (23). Kapp ve arkadaşları FIGO evre IB-IV serviks kanserli 181 olguyu prognostik faktörler açısından değerlendirmişler, evre, tümör volümü, başlangıç hemogloblin seviyesi ve pelvik-paraaortik lenf bezi metastazı varlığını sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olarak belirlemişlerdir. Medyan 69 aylık takipte 5 yıllık hastaliksız sağkalım evre IB için %94, evre II için %63, evre IIIB için %43 ve evre IVA için %0 olarak bulunmuş, aynı değerlendirme lokal kontrol için tekrarlandığında sırasıyla %94, %66, %59 ve %0 olduğu belirlenmiştir. Pelvik-paraaortik lenf bezi metastazı varlığının sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal kontrol üzerine etkisinin değerlendirilmesinde ise lenf bezi boyutunun 1 cm'in üzerinde olduğu olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %32 olarak bulunurken 1 cm'in altında olanlarda %68 oranında saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerde de lenf bezi metastazının hem hastaliksız sağkalımı hem de uzak metastaz gelişim riskini kötü yönde etkilediği gösterilmiştir ($p=0.0210$, $p=0.0011$) (14). Brakiterapi lokal ileri evre serviks kanserli olgularda medikal problemler, uygunsuz anatomi veya yetersiz tümör yanıtı nedeniyle bazen uygulanamamakta ve bu olgular yüksek doz eksternal radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Ancak çevre normal dokuların da yüksek doz alması nedeniyle küratif dozlara çıkılamamakta ya da komplikasyon oranları artmaktadır. Çeşitli nedenlerle yalnız eksternal radyoterapi uygulanan olgularla (38 olgu) HDR brakiterapi kombine edilen (109 olgu) evre III serviks kanseri tanısı almış 147 olgunun karşılaştırıldığı bir çalışmada pelvik yineleme oranları sırasıyla %86 ve %50 ($p=0.0002$) olarak bulunmuştur (15). ABS'nin 2000 yılında yayınladığı serviks kanserli olgularda HDR brakiterapi önerilerinde ileri evre serviks kanserli olgularda total doz A noktasında en az 85-90 Gy olacak şekilde eksternal radyoterapi ile kombine brakiterapi uygulamasının sağkalım ve lokal kontrole katkısı ol-

duğu bildirilmiştir (16). Çalışmamızda lokal kontrole etki eden faktörler değerlendirildiğinde tek değişkenli analizlerde 50 yaş altı ($p=0.02$) ve yalnız eksternal radyoterapi uygulanan ($p=0.04$) olgularda lokal kontrol oranlarının düştüğü ancak bunun çok değişkenli analizlere yansımadağı belirlenmiştir. Hastaliksız sağkalım oranlarının ise tek değişkenli analizlerde ileri evre ($p=0.0000$), yalnız eksternal radyoterapi uygulanan ($p=0.000$) ve kemoterapi uygulanmayan olgularda ($p=0.03$) kötüleştiği, çok değişkenli analizlerde yalnız evrenin ($p=0.04$) istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır. Genel sağkalım oranlarının tek değişkenli analizlerde yalnız eksternal radyoterapi uygulanan olgularda daha düşük olduğu belirlenmiş ($p=0.0006$), hem tek değişkenli, hem de çok değişkenli analizlerde evre için istatistiksel anlamlılık eğilimi saptanmıştır (sırasıyla $p=0.06$ ve $p=0.06$).

Serviks kanserinin tedavisinde eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulaması sonucu toplam doz, ışınlama tekniği, fraksiyon dozu, fraksiyon sayısı, orta hat koruması gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişik derecelerde yan etki ile karşılaşılmakta ve hastanın yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir. Morris ve arkadaşları eşzamanlı radyokemoterapi veya yalnız radyoterapi uygulanan serviks kanseri tanılı olgularda derece 3 ve 4 akut yan etki oranını %34 bulmuşlar ve %70'inin radyokemoterapi alan olgularda geliştiğini bildirmişlerdir (4). Washington Üniversitesi'nde 1959-1989 yılları arasında radyoterapi gören olgularda geç yan etkiler değerlendirilmiş, derece 2 ve 3 rektosigmoid ve üriner komplikasyon oranları sırasıyla %4, %2.7 ve %4.6, %3.8 olarak saptanmış, %1.3 oranında nekroz görülmüştür (13). Peters ve arkadaşlarının çalışmasında radyokemoterapi uygulanan grupta (122 olgu) 21 olguda derece 4 toksisite ile karşılaşılrken, yalnız radyoterapi uygulanan 122 olgunun 4'ünde derece 4 toksisite gelişmiştir. Radyokemoterapi kolundaki toksisitelerin %88'i hematolojik toksisite olarak belirlenmiş, bir olgu renal yetmezlik nedeniyle kaybedilmiştir (7). Çalışmamızda %55.2 oranında akut, %57.3 oranında geç yan etki ile karşılaşılmış, derece 4 yan etki gözlenmemiştir.

Lokal ileri serviks kanserlerinde radyoterapi ile etkin lokal kontrol sağlanmaktadır. Bu olgularda sağkalım ve lokal kontrolü etkileyen çeşitli prognostik faktörler bulunmaktadır. Çalışmamızda erken evrede tanı konması, 50 yaş ve üzeri olmak, eşzamanlı radyokemoterapi uygulaması ve eksternal radyoterapi ile brakiterapinin kombine edilmesi lokal kontrol ve sağkalım oranlarını etkileyen prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Prognostik faktörlerin ayrıntılı olarak bilinmesi hastaya özgün tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde ve daha iyi sonuçlar alınmasında yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Thomas MG. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Eng J Med* 1999; 340: 1198-1199.
2. Lehman M, Thomas G. Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standart of care for locally advanced cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 87-99.
3. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Eng J Med* 1999; 340: 1154-1161.
4. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. A randomized Radiation Therapy Oncology Group clinical trial. *N Eng J Med* 1999; 340: 1137-1143.
5. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-1348.
6. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med* 1999; 15: 1144-1153.
7. Peters AW, Liu PY, Barret RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-1613.
8. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2001; 358: 781-786.
9. Stehman FB, Bundy BN, DiSaisa PJ et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy: a multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67: 2776-2785.
10. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 507-510.
11. Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV et al. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 1990; 36: 343-347.
12. Toita T, Nakano M, Higashi M et al. Prognostic value of cervical size and pelvic lymph node status assessed by computed tomography for patients with uterine cervical cancer treated by radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 843-849.
13. Perez CA, Kavanagh BD. Gynecologic tumors. In: Perez CA, Brady L, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4. ed. Lippincott- Raven Publisher, Philadelphia, 2004; 1800-1915.
14. Kapp KS, Stueclshweiger GF, Kapp DS et al. Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and I r-192 high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 531-540.
15. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of Care Outcome Studies; results of the National Practice in Cancer of the Cervix. *Cancer* 1983; 51: 959-967.
16. Nag S, Erickson B, Thomadsen B et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 201-211.
17. Finan MA, De Casere S, Fiorica JV et al. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: Does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 1996; 62: 139-147.

18. Rose PG. Combined modality therapy of locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 211s-217s.
19. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 179-188.
20. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WCJ et al. Prognostic factors in the adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 2004; 92: 262-267.
21. Pitson G, Fyles A, Milosevic M et al. Tumor size and oxygenation are independent predictors of nodal disease in patients with cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 699-703.
22. Tattersall MHN, Lorvidhaya V, Vootiprux V et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 444-451.
23. Delaloye JF, Pampollona s, Coucke PA et al. Younger age as a bad prognostic factor in patients with carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64:201-205.
24. Thomas WW, Eifel PJ, Smith TL et al. Bulky endocervical carcinoma: a 23 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 491-499.
25. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69: 2796-2806.
26. Kataoka M, Kawamura 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* 1991; 22: 31-35.