

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

Cenk Ahmet ŞEN¹, Melek Gamze AKSU², Aylin Fidan KORCUM²

Öz

Amaç: Radyoterapi (RT) serviks kanserinde kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmanın amacı RT uygulanmış serviks kanserli hastaların tedavi sonuçları ve prognostik faktörler açısından değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde adjuvan ve definitif RT uygulanmış evre IB-IVA serviks karsinomlu toplam 142 hasta retrospektif olarak incelendi. Ortalama izlem süresi 30 ay olup, tedaviye bağlı yan etkiler, sağkalım oranları ve prognostik faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada, RT alan tüm hastalarda evre, tedavi öncesi hemoglobin değeri, toplam RT süresi, eş zamanlı kemoterapi (KT) uygulanması, lenfovasküler invazyon durumu, tümör çapı ve RT sonrası rezidü tümör varlığı sağkalımda etkili prognostik faktörler olarak saptandı. Adjuvan ve definitif RT uygulanan hastalar arasında RT yan etkileri açısından anlamlı fark görülmedi.

Sonuç: RT serviks kanseri tedavisinde kabul edilebilir komplikasyon oranları ile tolere edilebilir ve etkili bir tedavi yöntemidir. Yan etkilerin değerlendirilmesinde geniş hasta sayılarını içeren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, Radyoterapi, Prognostik faktörler

Evaluation of Treatment Results and Prognostic Factors in Cervix Cancer Patients Treated with Radiotherapy

Abstract

Objective: Radiotherapy (RT) is an effective treatment for cervical cancer. The aim of this study is to survey the results of RT of cervical cancer patients in terms of prognostic factors.

Material and Methods: In our clinic, a total of 142 adjuvant and definitive RT implemented, stage IB-IVA cervical carcinoma patients were retrospectively analyzed. Mean follow-up time was 30 months. Treatment-related side effects, survival and prognostic factors were evaluated.

Results: In this study, for the evaluation of all patients for RT, age, stage, pretreatment hemoglobin levels, total irradiation time, concomitant chemotherapy, lymphovascular invasion status, diameter of the tumor and post-radiotherapy residual tumor were determined as effective prognostic factors for survival. There were no significant difference between patients treated with adjuvant and definitive RT in terms of side effects of RT.

Conclusion: In the treatment of cervical cancer, RT can be tolerated with acceptable rate of complications and is an effective treatment. There is a need for prospective studies involving large number of patients in the evaluation of side effects.

Keywords: Cervix cancer, Radiotherapy, Prognostic factors

¹İzmir Medical Park Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD.

Yazışma Adresi: Dr. Cenk Ahmet Şen, İzmir Medical Park Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, 35520,

Yeniğirne Bulv. Karşıyaka İzmir. Tel: 02323995050, 05054778691, e-posta: cenkasen@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.12.2018 Kabul Tarihi: 18.01.2019

Giriş

Serviks kanseri dünyada kadınlarda dördüncü, ülkemizde ise onikinci en sık görülen kanser türüdür (1). Erken evrelerde tek başına cerrahi ya da radyoterapi (RT) ile tedavi yapılabilenken, yüksek riskli hastalarda postoperatif olarak RT gerekebilmektedir. Lokal-bölgesel ileri evre serviks karsinomlarında ise başlıca tedavi yöntemi RT ve eş zamanlı kemoterapidir (2). İleri evre serviks karsinomu tedavisinde RT'nin başlıca amacı, düşük yan etki ve artmış yaşam kalitesi ile birlikte yüksek tümör kontrol oranı sağlayabilmektir. RT dozlarının yükseltilmesi ile tedavi başarısı artmaktadır. Tek başına eksternal RT ile yüksek dozlara çıkılmazken, brakiterapinin eksternal RT'ye eklenmesiyle daha az yan etkiyle daha yüksek tümör dozlarına ulaşılabilmesi mümkün olmaktadır (3). Radyoterapi ile tedavi edilen lokal-bölgesel ileri evre serviks karsinomunun prognozunu etkileyen pek çok faktör bildirilmektedir. Klinik evre, tümör volümü, histoloji, lenf bezi yayılımı gibi tümöre ait faktörlerin yanında, hemogloblin değeri, komorbid hastalıklar gibi hastaya ait faktörler de prognozda önem taşımaktadır (4,5,6).

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

Gereç ve Yöntem

Hasta Özellikleri

1999-2007 yılları arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, serviks karsinomu tanısıyla definitif ve adjuvan radyoterapi uygulanan 142 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

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

Tedavi öncesi tüm hastalara; anamnez, fizik muayene (gerekli hastalarda genel anestezi altında), akciğer grafisi, üst batın ultrasonografi, pelvik bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, rektoskopi ve/veya sistoskopi (gerekli hastalarda), tam kan sayımı, rutin kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki yapılarak evreleme tamamlandı.

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

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

Tablo 1: Serviks karsinomu tanısıyla adjuvan ve definitif RT uygulanan tüm hastaların genel özellikleri

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

Tedavi Özellikleri

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

Hastalara Philips SLS-23 Sim-CT cihazı ile simülasyon yapılarak tedavi alanları belirlendi. Simülasyon sırasında hastalar supin pozisyonda yatırılmış ve immobilizasyon gereği kullanılmamıştır. AP, PA, sağ ve sol lateral olmak üzere 4 alandan box tekniği ile tedavi planlandı. Alt 1/3 vajinal tutulum varlığında, sahalar tüm vajinayı ve inguinal lenf bezlerini içerecek şekilde modifiye edildi. Tümör yerleşimine göre gerekli hastalarda lateral alan sınırları genişletildi. Paraaortik lenf nodu veya kommon iliak lenf nodu metastazı olan hastalarda paraaortik bölge de tedavi alanına dahil edildi.

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

İntrakaviter brakiterapi uygulamaları Ir¹⁹² MicroSelectron yüksek doz oranlı HDR brakiterapi cihazı ile yapıldı. Fletcher Suit aplikatörleri kullanılarak ovoid ± tandem yerleştirildi. Ayrıca rektum lokalizasyonunun tanımlanması için rektal marker kullanıldı. Mesane boynunu görüntülemek için foley sondanın balonu 8 cc radyopak madde ile dolduruldu. Her brakiterapi uygulamasında simülatör cihazında ortogonal anteroposterior ve lateral grafi alını ve Nucletron Plato Tedavi Planlama Sistemi'nde her brakiterapi uygulamasında tedavi planı gerçekleştirildi. İntrakaviter brakiterapi dozu, adjuvan tedavi uygulanan hastalarda 500 cGy fraksiyon dozuyla toplam 1500 cGy, definitif tedavi uygulanan hastalarda ise 600 cGy fraksiyon dozuyla toplam 3000 cGy idi.

İzlem

Tedavinin tamamlanmasını takiben ilk kontrol birinci ay içinde, daha sonraki kontroller ilk iki yıl boyunca üçer ayda bir, beşinci yıla kadar altı ayda bir, bundan sonra da yıllık olarak yapılmıştır. Hastalar kontrollerinde, ayrıntılı jinekolojik muayeneyi içeren fizik bakı, vajinal smear, tam kan analizi, kan biyokimyası, tam idrar tetkiki, akciğer grafisi, batin pelvik ultrasonografi ve gereken hastalarda bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiştir. Pelvik muayenede servikal veya vajinal bölgede yineleme, ısrarlı ya da ilerleyen parametrial tutulum saptanması ya da tedavi sonrası gelişen hidronefroz lokal progresyon olarak kabul edilmiştir. Tedavi sonrası paraaortik lenfadenopati gelişimi de dahil olmak üzere, pelvis dışı hastalık gelişimi uzak yayılım olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Version 13.0) kullanıldı. Bu çalışmada lokal-bölgesel kontrol oranları, sağkalım süreleri incelenmiş, lokal kontrol ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Sağkalım süre ve oranları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmış, gruplar arası sağkalım süre ve oran farkları log rank testi ile karşılaştırılmıştır. Bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında c² Testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizler Cox regresyon modeli kullanılarak yapılmış, istatistiksel anlamlılık için p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

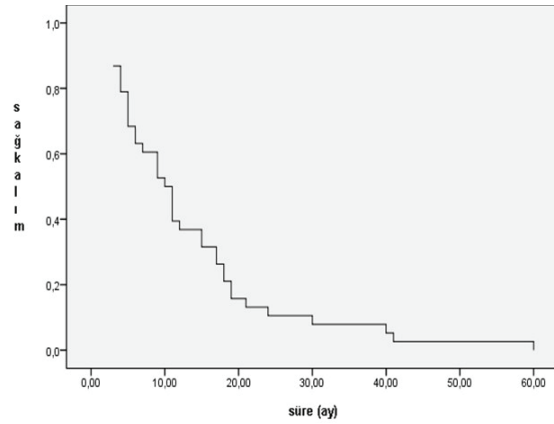
Serviks karsinomu tanısıyla definitif ve adjuvan amaçla tedavi edilen tüm hastaların ortalama 30 ay izlem süresi sonunda %66.3'ü hayatta, %33.8'i ise kaybedilmişti. Toplam RT süresi medyan 55 gün olarak hesaplandı. Eksternal RT ve brakiterapi sonrası mesane ve rektum için hesaplanan medyan RT dozları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Definitif ve adjuvan RT uygulanan tüm hastalarda uygulanan eksternal RT dozu ve mesane ve rektum için toplam RT dozları

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

Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Tüm Hastalar İçin Lokal Progresyonsuz Sağkalım

Definitif ve adjuvan RT uygulanan 142 hastanın birlikte değerlendirmesinde; 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım %20 olarak hesaplanmıştır (Şekil 1). Tedavi sonrası 38 hastada (%27) lokal progresyon saptanmış, lokal progresyon süresi ortalama (3 – 60) 13,5 ay olarak bulunmuştur. Lokal progresyonların %40'ının ilk 24 ay içinde, %67'sinin ise ilk 36 ay içinde geliştiği saptanmıştır.



Şekil 1: Tüm hastalar için lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi

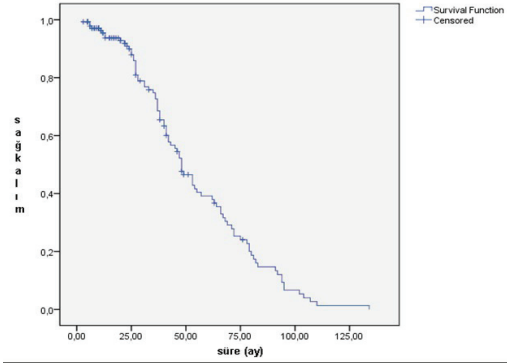
Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizler sonucu lokal progresyonsuz sağkalıma etki eden kötü prognostik faktör RT sonrası rezidü tümör varlığı ($p=0.003$) olarak tespit edilmişken, Cox regresyon modeli uygulanarak yapılan çok değişkenli analizlerde lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen anlamlı prognostik faktör tespit edilmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Tüm hastalarda 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım oranları

Prognostik faktör		Hasta Sayısı	2 Yıllık Lokal Progresyonsuz Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz "p"	Çok Değişkenli Analiz "p"
Yaş	≤ 53	73	% 67	0.043	0,070
	> 53	69	% 90		
Histoloji	Epidermoid ca	114	% 62	0.098	0.189
	Adenokarsinom	25	% 90		
Klinik evre	IB	31	% 90	0.172	0.380
	II	83	% 100		
	III	20	% 100		
	IV	8	% 50		
Hemoglobin değeri	≤ 10.6 gr/dl	73	% 75	0.672	0.404
	> 10.6 gr/dl	69	% 100		
Toplam tedavi süresi	≤ 55 gün	65	% 67	0.172	0.187
	> 55 gün	77	% 100		
Eşzamanlı kemoterapi	Var	114	% 80	0.147	0.724
	Yok	25	% 90		
Lenfovasküler invazyon	Var	50	% 50	0.965	0.671
	Yok	92	% 100		
Tümör çapı	≤ 5 cm	92	% 100	0.844	0.820
	> 5 cm	50	% 75		
RT sonrası rezidü tümör	Maksimum	45	% 0	0.030	0.227
	Minimum	13	% 25		
	Bulgu yok	84	% 0		

Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Hastalar İçin Hastaliksız Sağkalım

Definitif ve adjuvan RT uygulanan 142 hastanın birlikte değerlendirilmesinde; 2 yıllık hastaliksız sağkalım %58 olarak hesaplandı (Şekil 2). Hastaların 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ve hastaliksız sağkalımda etkisi araştırılan prognostik faktörler Tablo 4’de gösterilmiştir.



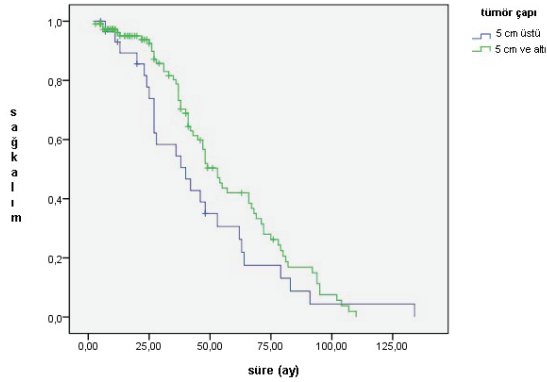
Şekil 2: Tüm hastalar için hastaliksız sağkalım eğrisi

Tablo 4: Tüm hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranları

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

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

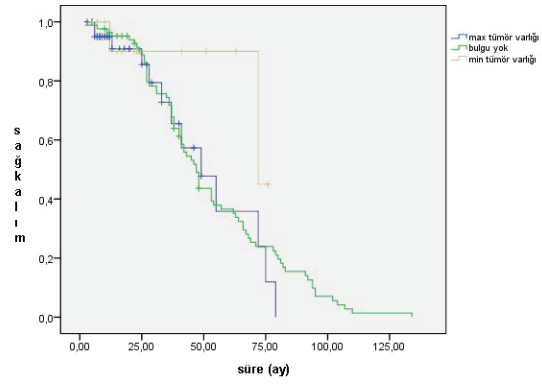
Tümör çapının değerlendirilmesinde operasyon ya da RT öncesi MR görüntüleme ya da genel anestezi altındaki jinekolojik muayene bulguları esas alınmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Tümör çapına göre hastaliksız sağkalım ($p=0.020$)

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

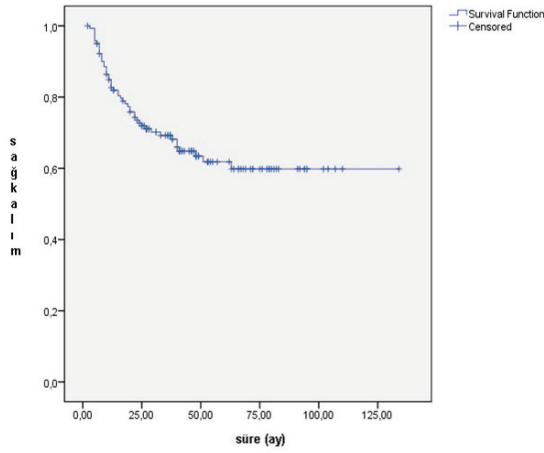
RT sonrası tümör varlığına göre hastaliksız sağkalım değerlendirildiğinde RT sonrası yüksek tümör yükü bulunan hastaların (maksimum tümör varlığı), tümör yanıtı izlenmeyen hastalara göre (bulgu yok) hastaliksız sağkalım oranı negatif yönde 6 kat daha düşük olarak değerlendirilmiştir (Odds Ratio (OR):6.14) (Şekil 4).



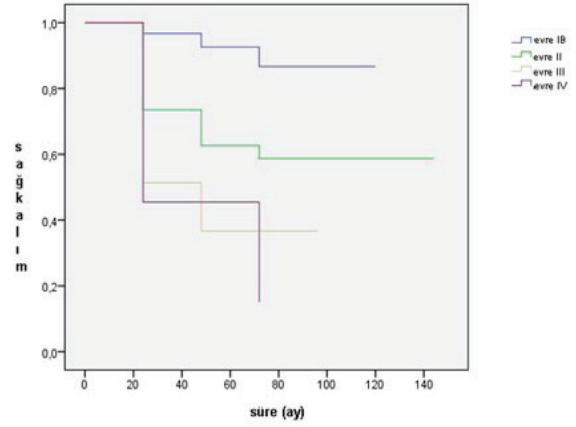
Şekil 4: RT sonrası rezidü tümör varlığına göre hastaliksız sağkalım eğrisi ($p=0.004$)

Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Tüm Hastalar İçin Genel Sağkalım

Definitif ve adjuvan RT uygulanan 142 hastanın birlikte değerlendirilmesinde; 2 yıllık genel sağkalım %88'dir (Şekil 5). Tek değişkenli analizlerde genel sağkalım üzerine etkisi araştırılan faktörlerden; klinik evre ($p=0.001$) (Şekil 6), RT başlangıcındaki hemoglobin değeri ($p=0.015$) (Şekil 7), toplam tedavi süresi ($p=0.008$) (Şekil 8), RT eş zamanlı kemoterapi (KT) uygulanması ($p=0.023$), lenfovasküler invazyon ($p=0.032$), tümör çapı ($p=0.053$) ve RT sonrası rezidü durumunun ($p=0.001$) genel sağkalımda etkili olduğu saptandı. Çok değişkenli analizlerde ise klinik evre ($p=0.001$) (OR=13.5), RT başlangıcındaki hemoglobin değeri ($p=0.002$) (OR=2.68), toplam tedavi süresi ($p=0.027$) (OR=1.99), lenfovasküler invazyon ($p=0.050$) (OR=2.73) ve RT sonrası rezidü tümörün ($p=0.003$) (OR=12.65) genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olduğu görüldü. Genel sağkalım üzerine etkisi araştırılan prognostik faktörler Tablo 5'de gösterilmiştir.



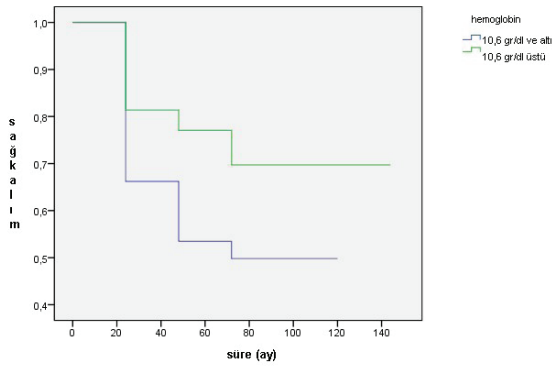
Şekil 5: Tüm hastalar için genel sağkalım eğrisi



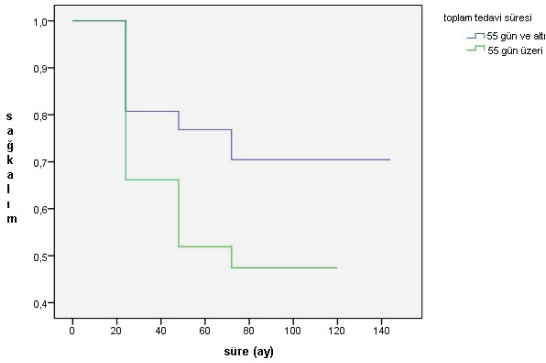
Şekil 6: Evreye göre genel sağkalım eğrileri (p=0.001)

Tablo 5: Tüm hastalarda 2 yıllık genel sağkalım oranları

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



Şekil 7: Hemogloblin değerine göre genel sağkalım eğrileri ($p=0.002$)



Şekil 8: Toplam tedavi süresine göre genel sağkalım ($p=0.027$)

Yan Etki Değerlendirmesi

Hastaların %97'sinde akut gastrointestinal sistem yan etkisi görülmüş olup hastaların %73.9'unda grade 1, %18.3'ünde ise grade 2 derecesindeydi. grade 3 akut gastrointestinal sistem yan etki hiçbir hastada görülmedi. Genitoüriner sistem yan etkileri ise %83.1 hastada grade 1, %13.4 hastada grade 2 derecesinde olmak üzere toplam 138 hastada gelişti. RT ile eşzamanlı KT alan hastalarda akut toksisite oranı %68, sadece RT alanlarda ise %52.4 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.144$). Grade 3 ve 4 geç komplikasyonlar gözlenmiş olup, intestinal komplikasyon oranı tüm hastalar arasında %3.5, üriner komplikasyon oranı da %3.5 olarak bulunmuştur (Tablo 6). Geç komplikasyonlar; 2 hastada vezikovajinal fistül, 2 hastada mesane kapasitesinde azalma, ciddi idrar sıklığı ve disüri, 1 hastada mesane içi ciddi telenjektazi ve hemorajik sistit, 5 hastada ince barsaklarda operasyon gerektirecek sineşi ve/veya ileus tablosu olarak gözlenmiştir. Yine tedavi sırasında görülen akut toksisite ile geç komplikasyonlar arasında da bir ilişki bulunamamıştır.

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

Tablo 6: RTOG akut ve geç yan etkiler

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

Uzak Metastaz Değerlendirmesi

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

Tartışma

Serviks karsinomu erken evrelerde, radikal cerrahi ya da radikal radyoterapi ile tedavi edilebilmekte ve her iki tedavi yöntemi ile de yüksek tümör kontrol ve sağkalım oranları sağlanabilmektedir. Pelvik yineleme ve uzak yayılım riskinin yüksek olduğu lokal ileri evrelerde ise cerrahinin yeri bulunmamakta, radyoterapi standart bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (7,8).

Klinik evrenin radikal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda önemli bir prognostik faktör olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Perez ve arkadaşları (9), radikal radyoterapi ile tedavi ettikleri 1499 hastada, lokal yineleme oranlarını evre IB, II, III ve IVA için sırasıyla %12, %20, %41 ve %72 olarak bildirirken, Takeshi ve arkadaşlarının (10) intrakaviter brakiterapi ile kombine eksternal radyoterapi uyguladıkları evre III 265 hasta için bildirdikleri lokal yineleme oranı ise %19.6'dır. Yine Perez ve arkadaşları (11) başarısızlık şekillerini değerlendirdikleri 849 hastalık başka bir çalışmada, lokal yineleme oranlarını evre IB, IIA, IIB ve III için sırasıyla %6.4, %12.5, %17.4 ve %35.8 olarak bildirmişlerdir. Montana ve arkadaşlarının (12) evre III epidermoid karsinomlu 203 hastalık retrospektif serisinde ise, lokal/ bölgesel yineleme oranı evre IIIA için %65 ve evre IIIB için %49 olarak bulunmuştur. Kim ve Trotti (13), erken evre hastalıkta (evre IA, IB ve IIA) pelvik başarısızlık oranını %4.6 – 8.2, ileri evre hastalıkta (evre IIB, III, IVA) %30.1 – 69.2 aralığında saptamışlardır. Eifel ve arkadaşlarının (14) çalışmalarında lokal nükslerin yaklaşık %80'inin ilk iki yıl içinde

görülmesi bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da definitif RT uygulanan hastalarda lokal yineleme oranı evrelere göre incelendiğinde, evre IB, II, III ve IVA için sırasıyla; %15, %27.6, %42.8 ve %57.8 olarak bulunmuştur. Lokal yinelemelerin %40'ının ilk 24 ay, %67'sinin de 36 ay içinde geliştiği saptanmıştır.

Histolojinin serviks karsinomunda önemli bir prognostik faktör olduğu ve adenokarsinomların epidermoid karsinoma oranla daha kötü bir prognoz gösterdiği birçok çalışmada bildirilmektedir (15,16,17,18). Berek ve arkadaşlarının (19) adenokarsinomlu 118 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, 5 yıllık sağkalım oranları epidermoid karsinoma oranla düşük bulunmuş ancak yineleme için geçen sürenin epidermoid karsinomdan daha uzun olduğu saptanmıştır. Kliniğimizde tedavi hastaların %80'ini oluşturan epidermoid karsinom için 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım ve hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %62 ve %53 iken, adenokarsinomlu hastalarda bu oranlar %90 ve %56 idi. Tek ve çok değişkenli analizler sonucunda adjuvan veya definitif RT uygulanan hastalarda histopatolojinin sağkalımda bir etkisi bulunamamıştır. Adenokarsinom histolojinin daha farklı tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç gösterdiği hissedilebilse de her histoloji için özel önerilerde bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Adenokarsinom histoloji için optimal tedavi yaklaşımlarını daha iyi tanımlayabilmek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır (20).

Radyoterapi sırasındaki anemi serviks kanserli hastalarda prognozu kötüleştiren faktörlerden birisidir. Grinsky ve arkadaşlarının (21) çalışmasında hemoglobinin 10 gr/dl altında olduğu hastalarda, lokal/bölgesel başarısızlık riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Güncel pek çok çalışma ile benzer sonuçlar ile hemoglobinin değerinin önemini ifade etmektedir (22,23,24). Hastalarımızın tamamında radyoterapi öncesi ve RT sırasında hemoglobinin düzeyleri incelenmiş ve düşük hemoglobin değerine sahip hastalarda genel sağkalım oranının daha düşük olduğu görülmüştür.

Tümör kontrol oranını etkileyen en önemli faktörlerden biri, toplam tedavi süresidir. Tedavi

aralarında klonojenik tümör hücrelerinin akselere repopülasyonunun lokal kontrol oranlarını düşürdüğü düşünülmektedir. Lanciano ve arkadaşları (25), 65.9 Gy ya da üzeri dozlarla tedavi edilen epidermoid serviks karsinomlu 837 hastanın analizi sonucunda, tedavi süresinin uzaması ile sağkalım ve pelvik tümör kontrolünün düştüğünü saptamıştır. Perez ve arkadaşları (26), tedavi süresinin 9 haftadan uzun olmasının evre I ve II'de nedene spesifik sağkalım oranını düşürdüğünü saptarlarken, evre III için anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Fyles ve arkadaşları (27) ise tedavi süresinin 36 günden uzun olmasının hastalısız sağkalımda belirgin azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Delaloye ve arkadaşları (28), radikal radyoterapi ile tedavi edilmiş evre IB – IIIB hasta gruplarında 60 günün altındaki tedavi süresinin hastalısız sağkalım oranlarını azalttığını tespit etmişlerdir. Bizim değerlendirmemizde 8 haftanın üzerindeki tedavi sürelerinin tek ve çok değişkenli analizde 2 yıllık genel sağkalım oranlarını belirgin derecede düşürdüğü izlenirken ($p < 0.008$, $p < 0.027$), lokal progresyonsuz ve hastalısız sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Adjuvan ve definitif RT uygulanan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise toplam tedavi süresinin sağkalıma etkisi bulunmamıştır. Son dönem çalışmalara ait güncel literatürde tarihsel veriler desteklenmektedir (29,30,31).

Çeşitli yayınlarda, uzak yayılım sıklığının evre ile ilişkili olduğu, pelvik/paraaortik lenfadenopati ve / veya adenokarsinom histolojideki hastalarda daha yüksek oranda uzak yayılım gözleendiği ve en sık uzak yayılımın akciğere olduğu bildirilmektedir (32,33). Agresif lokal tedavi metodları ile sağlanan yüksek lokal kontrol oranlarına rağmen uzak yayılım sıklığının özellikle lokal ileri evrelerde %56 gibi yüksek oranlara çıkması, radyoterapiye ek olarak sistemik tedavi gerekliliğinin tartışılmasına yol açmıştır. Çalışmamızda, tüm hastalar için uzak yayılım oranı %30.3 olup, evre arttıkça uzak yayılım sıklığının da arttığı saptanmıştır. Lokal yinelemeli hastaların %18.8'inde uzak yayılım görülürken, lokal yinelemesi olmayan hastaların %25.5'inde uzak yayılım gelişmiştir. En sık uzak yayılım yerinin, çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak akciğer (%10.1) olduğu belirlenmiştir.

Serviks karsinomunda eksternal radyoterapi ve intrakaviter brakiterapi ile birlikte yüksek dozlara çıkılıp lokal kontrol oranı artırılırken, yüksek dozlarda akut ve geç yan etkiler de artmaktadır. Takeshi ve arkadaşları (10) evre III 265 hastalık serilerinde, geç komplikasyonlar üzerine yalnızca radyoterapi dozunun etkili olduğunu göstermişler ve radyoterapi dozunun, rektal komplikasyonlu grupta rektal komplikasyonu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (65.9 Gy'e karşı 63 Gy, $p=0.012$). Lanciano ve arkadaşları (34) 1558 hasta için majör komplikasyon oranını %9.8 olarak bildirmişler ve toplam tümör dozunun yüksek oluşunun majör komplikasyon oranlarını arttırdığını saptamışlardır. Pollack ve ark.'nın çalışmasında (35) 70 Gy alan rektum volümünün %25 ve üzerinde olduğu durumlarda geç rektal komplikasyon riski %46; %25'in altında ise bu riskin %16 olduğu izlenmiştir. Lee ve ark.'nın çalışmasında (36) eksternal RT ve brakiterapi uygulanan hastalarda 80 Gy altında ciddi proktit insidansı %4, 80-95 Gy arasında %7-8 ve 95 Gy üzerindeki dozlarda %13 olarak değerlendirilmiştir. Perez ve arkadaşlarının (11) sadece radyoterapi uygulanmış 811 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, derece II – III komplikasyon oranı %18 olarak bildirilmiş, aynı çalışmada 80 Gy'in üzerindeki dozlarla komplikasyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, ciddi (grade 3 ve 4) geç komplikasyon hastaların %7'sinde gelişmiştir. Rektal komplikasyon oranı %3.5 ve üriner komplikasyon oranı %3.5 olup literatürde bildirilen oranlara göre kısmen daha düşüktür. Toplam tümör dozu, radyoterapiye kemoterapi ilavesi, brakiterapi uygulaması ve klinik evre ile geç komplikasyon oranları arasında c^2 testi ile yapılan karşılaştırmada anlamlı bir bağlantı gösterilememiştir. Yine tedavi sırasında görülen akut toksisite ile geç komplikasyonlar arasında da bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç

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

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

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

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

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. Finansal destek yoktur.

KAYNAKLAR

1. Section of Cancer Surveillance, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, GLOBOCAN 2018, World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>
2. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2. Cervical Cancer, <https://www.nccn.org>
3. Viani GA, Manta GB, Eduardo JS, et al. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy - a meta-analysis of clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:47.
4. Endo D, Todo Y, Okamoto K, et al. Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort. *J Gynecol Oncol* 2015;26(1):12-18.
5. Wang SC, Lin LC, Yu-Ting K, et al. Radiographic number of positive pelvic lymph nodes as a prognostic factor in cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy or intensity-modulated radiotherapy. *Front Oncol* 2018;8:546.
6. Chen CC, Wang L, Lin JC, et al. The prognostic factors for locally advanced cervical cancer patients treated by intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy. *J Formos Med Assoc* 2015;114(3):231-237.
7. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer, Version 3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/
8. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Supplement 4).
9. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;41(2):307-317.
10. Takeshi K, Katsuyuki K, Yoshiaki T, et al. Definitive radiotherapy combined with high dose rate brachytherapy for stage III carcinoma of the uterine cervix: Retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;41(2):319-327
11. 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* 1983;51:1393-1402
12. Montana GS, Fowler WC, Varia MA, et al. Carcinoma of the cervix, stage III. Results of radiation therapy. *Cancer* 1986;57:148-154
13. Kim RY, Trotti A, Andy T, et al. Radiation alone in treatment of cancer of the uterine cervix: analysis of pelvic failure and dose response relationship. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989;17(5):973-978.

14. Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990;65:2507-2514.
15. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, et al. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59(1):38-44.
16. Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):292.
17. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):287.
18. Lee YY, Choi CH, Kim TJ, et al. A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB-IIA. *Gynecol Oncol* 2011;120(3):439.
19. Berek JS, Castaldo TW, Hacker NF, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1981;48:2734-2741.
20. Williams NL, Werner TL, Jarboe EA, et al. Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? *Curr Oncol Rep* 2015;17(4):17.
21. Grinsky T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of cervix treated by radiation therapy: Results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989;16(1):37-42.
22. Yalman D, Aras AB, Ozkok S, et al. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(3-4):309-314.
23. Hoskin PJ, Rojas AM, Peiris SN, et al. Pre-treatment haemoglobin and peripheral blood lymphocyte count as independent predictors of outcome in carcinoma of cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(4):179-184.
24. Shin NR, Lee YY, Kim SH, et al. Prognostic value of pretreatment hemoglobin level in patients with early cervical cancer. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57(1):28-36.
25. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, et al. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns of care study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993;25(3):391-397.
26. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, et al. Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995;32(5):1275-1288.
27. Fyles A, Keane TJ, Barton M, et al. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1993;28(2):179-180.
28. Delaloye JF, Coucke PA, Pampallona S, et al. Effect of total treatment of time on event free survival in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1996;60(1):42-48.
29. Lin SM, Ku HY, Chang TC, et al. The prognostic impact of overall treatment time on disease outcome in uterine cervical cancer patients treated primarily with concomitant chemoradiotherapy: a nationwide Taiwanese cohort study. *Oncotarget* 2017;8(49):85203-85213.
30. Pathy S, Kumar L, Pandey RM, et al. Impact of Treatment Time on Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(12):5075-5079.
31. Ramey SJ, Asher D, Kwon D, et al. Delays in definitive cervical cancer treatment: An analysis of disparities and overall survival impact. *Gynecol Oncol.* 2018;149(1):53-62.
32. Kim TH, Kim MH, Kim BJ, et al. Prognostic Importance of the Site of Recurrence in Patients With Metastatic Recurrent Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98(5):1124-1131.

33. Huang YT, Wang CC, Tsai CS, et al. Clinical behaviors and outcomes for adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of cervix treated by radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):420-7.
34. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, et al. Tumor and treatment factors improving outcome in stage IIIB cervix cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991;20(1):95-100.
35. Lee SW, Suh CO, Chung EJ et al. Dose optimization of fractionated external radiation and high dose rate intracavitary brachytherapy for FIGO stage IB uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1338-1344.
36. Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):635-642.