

Radyokemoterapi/Radyoterapi Uygulanan Serviks Karsinomu Olgularında Açlık Kan Şekeri Düzeylerinin Tedavi Sonuçlarına Etkisi

The Effect of Fasting Blood Glucose Levels on Treatment Results in Patients with Cervical Carcinoma with Radiocemotherapy / Radiotherapy

Esma Didem İkiz¹, Esra Korkmaz Kıraklı², Senem Alanyalı¹
Arif Aras¹, Zeynep Özşaran¹

ÖZET

AMAÇ: Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir. Kanser olgularında yüksek kan şekeri düzeylerinin düşük sağkalımla ilişkisini gösteren birçok klinik çalışma yayınlanmıştır. Serviks kanserinde de artmış açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada radikal radyokemoterapi/radyoterapi uygulanan serviks karsinomu olgularında AKŞ düzeylerinin yineleme ve genel sağkalıma (GS) etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2013 arasında evrelB-IVB serviks karsinomu tanısıyla eşzamanlı radyokemoterapi/radyoterapi uygulanan 150 olgunun verileri geriye dönük olarak analiz edilmiştir. AKŞ değerleri tedavi öncesi, tedavi sırası ve tedavi sonrası olmak üzere 3 ayrı dönemde incelenmiştir <100mg/dl normal-AKŞ, ≥100 ve <126mg/dl pre-diyabetik AKŞ, ≥126mg/dl diyabetik-AKŞ olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar: Ortanca takip süresi 64 aydı. 5 yıllık GS %57, hastalısız sağkalım %46'dı. Üç tedavi dönemindeki AKŞ değerlerinin lokal-bölgesel yineleme, uzak yineleme ve GS tahmin için ROC analizi yapıldığında, 100 mg/dl düzeyinin; uzak yineleme için tedavi öncesi dönemde duyarlılığının % 89, özgüllüğünün % 48 (AUC: 0.69, CI: 0.58-0.80) p:0.003, yine uzak yineleme için tedavi sonrası dönemde duyarlılığının % 86, özgüllüğünün % 43 (AUC: 0.69, CI: 0.57-0.80) p:0.004 ve GS için tedavi sonrası dönemde duyarlılığının % 70, özgüllüğünün % 44 (AUC: 0.61, CI: 0.50-0.72) p:0.039 olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrası dönemde uzak yineleyen ve ex olan olguların ortanca AKŞ düzeyleri uzak yinelemeyen ve yaşayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Tedavi öncesi ve sonrası dönemde 100 mg/dl üzeri AKŞ düzeyleri tedavi sonuçlarını kötüleştirir. Uzak yineleyen ve ex olan olgularda tedavi sonrası dönemde AKŞ seviyeleri yinelemeyen ve sağ olgulara göre daha yüksektir.

Anahtar sözcükler: serviks karsinomu; hiperglisemi; tedavi sonuçları

Geliş Tarihi: 19/06/2018

Kabul Tarihi: 22/12/2018

¹Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

²Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

İletişim: Dr. Esra Korkmaz Kıraklı

Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova/İzmir

Tel: 0232 457 25 25

Tel: +905324750539

E-posta: esrakirakli@gmail.com

Abstract

Aim: Cervical cancer is the fourth common cancer in women worldwide. The importance of glucose metabolism in cancer development and progression has been focus of interest in recent years. Increased blood glucose level has been proven to be related with increased mortality in cervical cancer. The aim of this study, is to evaluate the relation between fasting blood glucose levels(FBG) and treatment outcomes in cervical cancer treated with radical radiochemotherapy/radiotherapy.

Material and Methods: The medical records of 150 patients with stage IB-IVB cervical cancer treated with radical radiotherapy/radiotherapy between 2005-2013 were reviewed retrospectively. FBG levels were recorded in pre-treatment, treatment and post-treatment periods and were categorised as normal if FBG is \leq 100mg/dl, as pre-diabetic if FBG is \geq 100mg/dl and $<$ 126mg/dl, as diabetic if FBG is \geq 126 mg/dl.

Results: Median follow-up was 64 months. 5y OS was 57%, 5y DFS was 46%. ROC analysis for FBG was carried out for 3 different treatment periods to predict DM and OS; for 100mg/dl in pre-treatment period was found to have 89% sensitivity,48% specificity (AUC:0.69, CI:0.58-0.80) p:0.003 for DM, 100mg/dl in post-treatment period was found to have 86% sensitivity,43% specificity (AUC:0.69,CI:0.57-0.80) p:0.004 for DM, 100mg/dl in post-treatment period was found to have 70% sensitivity,44% specificity (AUC:0.61, CI:0.50-0.72) p:0.039 for OS. Patients with DM and died patients had significantly higher median FBG level in post-treatment period compared to non-relapsing and alive patients.

Conclusion: 100 mg/dl FBG levels in pre and post-treatment period might worsen treatment outcomes. The patients with DM and shorter survival had higher FBG levels in post-treatment period.

Key words: cervical carcinoma, hyperglisemia, results of therapy

Giriş

Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür ve gelişmekte olan ülkelerde ikinci sıklıktadır. Serviks kanserine bağlı ölümlerin %90'ı gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir [1-3].

Diyabetes mellitus (DM) ve kanser ilişkisi epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir [4] ve kanser tedavisi sonuçlarına olumsuz etkisi bilinmektedir [5]. Endometrium ve over kanserinde diyabetin azalmış genel sağkalım (GS) ile ilişkisi net olarak bilinmesine rağmen [6, 7], serviks kanseri için bu konu net değildir [8-11]. Bunun yanında, son yıllarda, kanser olgularında yüksek kan şekeri düzeylerinin düşük sağkalımla ilişkisini gösteren birçok klinik çalışma yayınlanmıştır ve glukoz metabolizmasının kanser gelişimi ve seyrinde önemli bir rol oynayabileceği savunulmaktadır [12-15]. Diyabetik olgularda görülen %41 oranında artmış kanser mortalite riskinden daha az olmakla birlikte pre-diyabetik olgularda % 14 oranında artmış kanser mortalite riski bildirilmektedir. Serviks kanserinde de artmış AKŞ düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur [16, 17]. Yine bu konu paralelinde, eski bir oral hipoglisemik ajan olan metforminin birçok hücre katmanının yanında serviks hücre katmanı üzerinde antikanser etkileri olduğu [18] ve klinikte birçok kanser tipinde (akciğer, endometrium, over vb. kanseri) tedavi sonuçlarını olumlu etkilediği bildirilmektedir [19-21]. Glukoz metabolizması ile kanser gelişimi ve progresyonu arasındaki mekanizma net olarak anlaşılamamış ol-

masına rağmen olası açıklamalar bulunmaktadır; 'Warburg etkisi' kanser hücrelerinin glukozu oksijenden bağımsız olarak, oksidatif fosforilasyon yerine glikolizle yıkabilme yetileri olarak tanımlanmıştır [22]. Bu sayede normal hücrelere göre, çok miktarda glukozu hızlı bir şekilde yıkarak anabolik reaksiyonlar için gerekli olan karbon molekülü ihtiyacını karşılayarak hızlı proliferasyon avantajı sağlarlar [23]. Bunun yanında, kanser hücrelerinin hücre zarlarındaki glukoz taşıyıcı sayısını (GLUT-1) artırırlar, bu da onları glukoz seviyesindeki değişikliklere aşırı bağımlı hale getirir [24]. Hiperglisemi birçok mekanizma (insulin ve IGF-1 reseptörleri ile uyarılan PI3K/Akt, Ras/MAP kinaz yolları) ile kanser hücrelerinin proliferasyonuna, artmış tümör derecesine, ilaç direncine, apoptozun engellenmesine, epitelyal-mezenkimal geçişe, invazyon, migrasyon ve metastaza yol açabilir [25, 26].

Bu çalışmada radyokemoterapi (RKT) veya radyoterapi (RT) uygulanan serviks karsinomu olgularında açlık kan şekeri (AKŞ) düzeylerinin yineleme ve genel sağkalım (GS) üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

2005-2013 yılları arasında serviks karsinomu tanısıyla eşzamanlı RKT veya RT uygulanan 150 olgunun medikal verileri geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Eşzamanlı RKT tüm olgularda tercih edilen primer tedavi yöntemi olmasına rağmen, RKT'yi ileri yaş, ek hastalık vb. nedenlerle tolere edemeyeceği düşünülen 9 olguda tek başına RT uygulanmıştır.

Tanımlar

- Toplam tedavi süresi**, RT başlama tarihi ile son brakiterapi uygulaması arasındaki süre olarak tanımlanmıştır.
- Açlık kan şekeri (AKŞ)** 8 saatlik açlık sonrası olan AKŞ değeri olarak belirlendi. AKŞ değerleri *tedavi öncesi*, *tedavi sırası* ve *tedavi sonrası* ilk yinelemeye (lokal/bölgesel/uzak) kadar olan dönem olmak üzere üç ayrı zaman aralığında incelendi. Her zaman aralığı içindeki en yüksek AKŞ değeri analize alındı. Eğer AKŞ ≥ 100 mg/dl ise *normal AKŞ*, ≥ 100 ve < 126 mg/dl ise *pre-diyabetik AKŞ*, ≥ 126 mg/dl ise *diyabetik AKŞ* olarak kabul edilmiştir [27].
- Vücut kitle indeksi (VKI)**; WHO-Garrow sınıflamasına göre < 25 kg/m² ise normal, 25-29.9 kg/m² ise kilolu, 30-34.9 kg/m² ise 1. derece şişman, 35-39.9 kg/m² ise 2. derece şişman, ≥ 40 kg/m² ise 3. derece şişman olarak sınıflandırılmıştır [28].
- Takip**: Olgular tedavilerinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, daha sonra da yıllık olarak takip edilmiştir. Tedavi bitiminden lokal ve/veya bölgesel yinelemenin klinik-radyolojik tespitine kadar geçen süre *lokal ve/veya bölgesel yinelemesiz sağkalım*; tedavi bitiminden uzak metastazın tespitine kadar geçen süre *uzak yinelemesiz sağkalım*, tedavi bitiminden herhangi bir yinelemenin gelişmesine kadar geçen süre *hastaliksiz sağkalım (HSK)*, tedavi bitiminden son izlem tarihine veya herhangi bir sebeple ölüm tarihine kadar geçen süre *GS* olarak belirlendi.

Birincil sonlanım noktası, tedavi öncesi, tedavi sırası ve tedavi sonrası üç zaman aralığındaki AKŞ değerleri ile yineleme ve GS arasındaki ilişkinin araştırılması olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalanca (25-75%) ile tanımlanmış ve Mann-Whitney U test ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtilmiş ve Fisher's Exact Test ile karşılaştırılmıştır. Olaya kadar geçen süre Kaplan Meier metoduyla, karşılaştırmalar log-rank testiyle yapılmıştır, duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları ROC eğrisi kullanılarak yapılmıştır, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. RT planlaması olguların %10'unda 2 boyutlu, % 10'unda yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), % 80'inde 3 boyutlu konformal RT (3B-KRT) şeklindeydi. Pelvik RT dozu günlük 1.8 Gy'lik fraksiyon dozundan 50.4-54 Gy'di. Brakiterapi uygulanamayan olgularda görüntülenebilir tümör volümü (GTV) dozu eksternal

RT ile 64.8 Gy'e çıkmıştı. Paraaortik lenfadenopati (LAP) saptanması halinde, LAP'lere paraaortik ek doz ile 59.4 Gy uygulanmıştı. Eşzamanlı RKT 141 olguda uygulanabilmişti; olguların % 90'ında haftalık 40 mg/m² cisplatin, cisplatin alması sakıncalı olan olgularda ise 2 AUC carboplatin olarak tercih edilmişti.

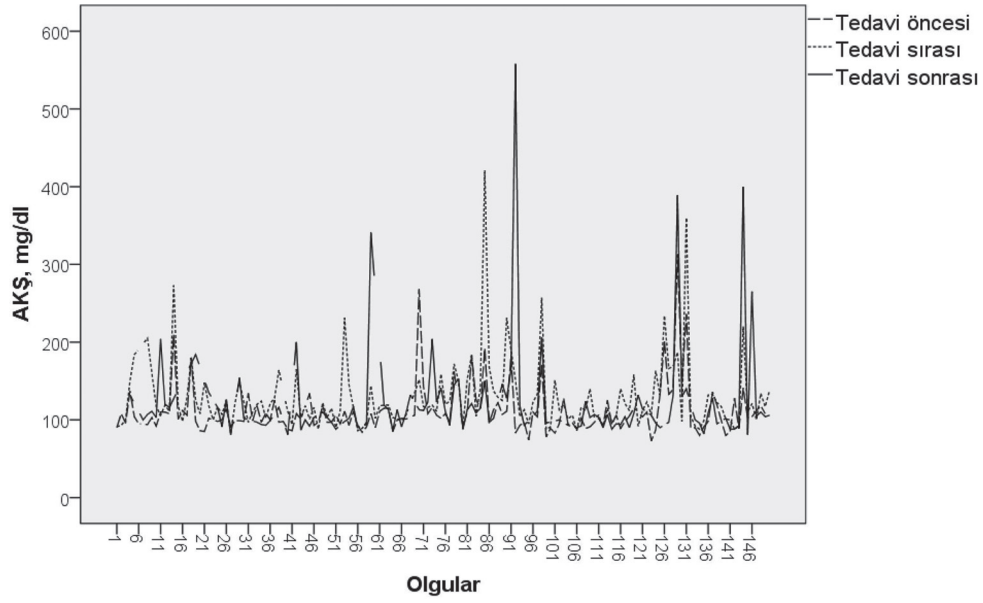
Ortanca takip süresi 64 (20-100) aydı. İzlem süresince % 39.7 olguda yineleme tespit edildi; % 15.9 olguda lokal-bölgesel, % 23.2 olguda uzak, % 8 olguda lokal-bölgesel ve uzak yineleme şeklindeydi. 5 yıllık GS % 57, HSK % 46'idi. 19 olgu kanser dışı, 55 olgu kansere bağlı nedenle kaybedilmişti.

Tablo 1 Olguların klinik özellikleri

Olgu sayısı	150
Ortanca yaş (yıl)	58 (48-66)
Ortanca Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	28 (25-32)
Diabetes Mellitus (n/%)	19 (12.6)
Hemoglobin (g/dl)	11.4 (10.1-12.8)
Skuamöz hücreli karsinom (n/%)	133 (88.7)
Adenokarsinom (n/%)	17 (11.3)
Evre (n/%)	
IB	4 (2.6)
IIA	9 (6)
IIB	80 (53.4)
IIIA	5 (3.4)
IIIB	33 (22)
IVA	15 (10)
IVB	4 (2.6)
Ortanca tümör boyutu (cm)	5 (4-6)
Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı (n/%)	27 (18)
Eksternal Radyoterapi Tekniği (n/%)	
2D	16 (10.7)
3DCRT	118 (78.7)
IMRT	16 (10.7)
Eksternal Radyoterapi dozu (Gy)	50.4-54
Brakiterapi (+)	140 olgu (% 93.3)
Brakiterapi dozu (n/%)	
5x5 Gy	127 (84.1)
3x7 Gy	3 (2.1)
Diğer	10 (6.7)
Toplam tedavi süresi (gün)	61 (56-65)
Eşzamanlı Kemoterapi (+) (n/%)	138 (% 91.4)
Ortanca eşzamanlı Kemoterapi kür sayısı	5 (4-5)
Vücut Kitle İndeksi (%)	
Normal	24.5
Kilolu	36.4
1.derece şişman	25.2
2.derece şişman	10.5
3.derece şişman	3.5

VKI ve obezite derecesi, yineleme ve GS ile ilişkilendirilememiştir. DM tanısı olan ve olmayan olgular arasında yineleme paterni ve GS açısından bir fark izlenmedi.

Tüm olguların tedavi dönemlerine göre AKŞ düzeylerinin grafiği Şekil 1.de, normal, pre-diyabetik ve diyabetik AKŞ düzeyine sahip olguların tedavi dönemlerine göre dağılımı ise tablo 2.de gösterilmiştir.



Şekil 1. Tüm olguların tedavi dönemlerine göre açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri

Tablo 2 Tedavi dönemlerine göre normal, pre-diyabetik ve diyabetik AKŞ düzeylerine sahip olguların dağılımı

	Tedavi öncesi	Tedavi sırası	Tedavi sonrası
Normal AKŞ	% 45.5	% 20.5	% 37.4
Pre-diyabetik AKŞ	% 37.8	% 47.3	% 40.9
Diyabetik AKŞ	% 16.8	% 32.2	% 21.7

Normal AKŞ, AKŞ<100mg/dl; pre-diyabetik AKŞ, AKŞ≥100 ve <126 mg/dl; diyabetik AKŞ, AKŞ≥126mg/dl

Her 3 tedavi dönemindeki AKŞ değerlerinin lokal-bölgesel yineleme, uzak yineleme ve sağkalımı tahmin için ROC analizi yapıldığında, 100 mg/dl düzeyinin; uzak yineleme için tedavi öncesi dönemde duyarlılığının % 89, özgüllüğünün % 48 (AUC: 0.69, CI: 0.58-0.80) p:0.003, yine uzak yineleme için tedavi sonrası dönemde duyarlılığının % 86, özgüllüğünün % 43 (AUC: 0.69, CI: 0.57-0.80) p:0.004 ve GS için tedavi sonrası dönem-

de duyarlılığının % 70, özgüllüğünün % 44 (AUC: 0.61, CI: 0.50-0.72) p:0.039 olduğu tespit edilmiştir.

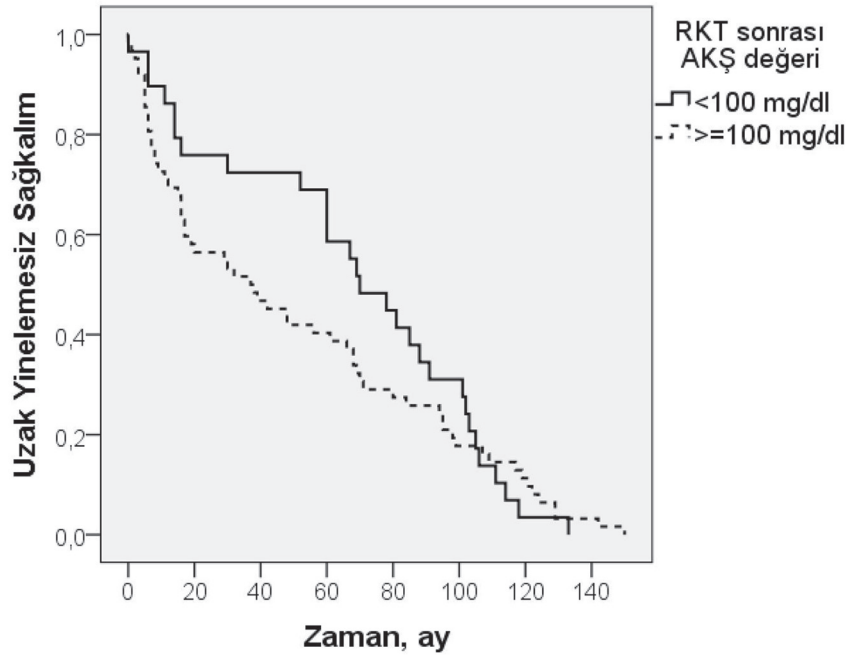
Tedavi dönemlerine göre ortalanca AKŞ düzeyleri ise Tablo 3.de, tedavi sonrası dönemde ortalanca AKŞ düzeyleri ile uzak yineleme ve sağkalım arasındaki ilişki ise Tablo 4.de gösterilmiştir. Şekil 2 de RKT sonrası AKŞ düzeyleri ile yinelemesiz sağkalım eğrisi, Şekil 3'de ise genel sağkalım eğrisi gösterilmektedir.

Tablo 3 Tedavi dönemlerine göre ortalanca AKŞ düzeyleri (mg/dl)

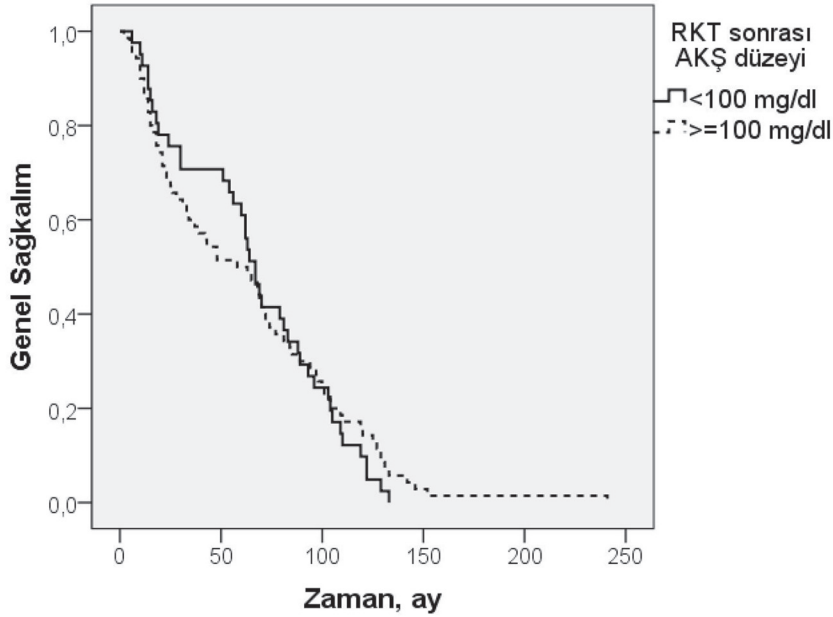
Tedavi öncesi	Tedavi sırası	Tedavi sonrası
102 (94-115)	118 (103-140)	106 (94-123)

Tablo 4 Tedavi sonrası dönemde ortalanca AKŞ düzeyleri ile uzak yineleme ve sağkalım arasındaki ilişki

	Tedavi sonrası ortalanca AKŞ düzeyleri mg/dl (min-maks)	p değeri
Uzak yineleme +	116 (108-128)	
Uzak yineleme -	103 (93-117)	p=0.021
Ex	112 (97-130)	p= 0.036
Sağ	102 (92-116)	



Şekil 2. Radyokemoterapi (RKT) sonrası açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyine göre Kaplan Meier uzak yinelemesiz sağkalım eğrisi (log rank p:0.052)



Şekil 3. Radyokemoterapi (RKT) sonrası açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyine göre Kaplan Meier genel sağkalım eğrisi (log rank p:0.067)

Tartışma

Çalışmamızda, RKT veya RT ile tedavi edilen serviks karsinomu olgularında, tedavi öncesi dönemde AKŞ ≥ 100 mg/dl düzeyleri uzak yineleme, tedavi sonrası dönemde ise AKŞ ≥ 100 mg/dl düzeyleri hem uzak yineleme hem GS için önemlidir. Tedavi sonrası dönemde uzak yineleyen ve ölen olguların ortanca AKŞ düzeyleri uzak yinelemeyen ve yaşayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Serimizin GS ve HSK oranları, benzer evre olgulardan oluşan RTOG 90-01 çalışmasında belirtilen 5 yıllık % 73 GS, % 67 HSK ve Kinjyo ve ark.'nın çalışmasında verilen % 82 GS, %78 HSK oranlarından düşüktür [29, 30]. Bu farklılığı, her iki çalışmadaki evre IB ve IIA olgu oranının (sırasıyla % 34 ve % 22) bizim serimizdeki % 8.6'lık orana göre oldukça yüksek olmasıyla açıklayabiliriz. Ancak çalışmamız yine benzer evredeki olguları içeren NCIC ve evre IIB-IVA olgulardan oluşan GOG-120 çalışmasında bildirilen 5 yıllık % 62 ve % 63'lük sağkalım oranıyla uyum içindedir [31]. Yanıt oranlarımız literatür ile uyumludur.

Yüksek VKI, populasyon bazlı kohort çalışmalarında artmış servikal kanser mortalitesiyle ilişkilendirilmiştir [32]. Ancak çalışmamızda yineleme veya GS ile korelasyonunu gösterilememiştir. Bulgularımıza benzer bir şekilde, iki çalışmada daha serviks karsinoma artmış VKI prognostik faktör olarak gösterilememiştir [11, 15].

Serimizde DM tanılı olgu oranı, literatürde serviks karsinoma verilen % 9.45-10.1 ve tüm kanserlerde verilen % 8-18 oranıyla uyumludur [8, 11, 33]. Serimizde, tedavi öncesi klinik DM öyküsü olan ve olmayan olgular arasında yineleme paterni ve GS açısından bir fark izlenmedi. Daha önce belirtildiği gibi, DM'ün serviks karsinoma prognoza etkisi net değildir [9]. Bu konuda yapılan bir metaanaliz dışında hepsi retrospektif kohort çalışmalarıdır. Bulgumuz, literatürdeki iki çalışma ile uyum içindedir [8, 34]. Ancak, metaanalizde bildirilen DM tanılı olgulardaki azalmış yineleme ve GS verileriyle ve 2 retrospektif Uzakdoğu çalışmasında bildirilen azalmış genel ve kansere özgü sağkalım ve GS için prognostik olduğu verileriyle uyumsuzdur [9, 11, 35].

Gross ve ark., sadece özet olarak basılan ve RKT uygulanan, serviks karsinoma evre I-IV 84 olguda, hipergliseminin lokal kontrol ve GS'a olan etkisini bizim çalışmamıza benzer şekilde 3 ayrı dönemde inceledikleri çalışmalarında; rastgele kan şekeri düzeylerini değerlendirmişler ve bizim bulgularımıza benzer olarak tedavi sonrası dönemde hipergliseminin düşük GS ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [36].

Çalışmamızda AKŞ ≥ 100 mg/dl olmasının, uzak yineleme ve sağkalımı tahmininde anlamlı olduğunun gösterilmesi, Lee ve ark.'nın çalışmasında evre IIB-IVA 134 olguda, ≥ 102 mg/dl kan şekeri düzeylerinin düşük kanser spesifik sağkalım ve yüksek yineleme ile ilişkisini gösterdikleri bulguyla oldukça uyumludur [14].

Hipergliseminin tedavi sonuçlarına olan olumsuz etkisi literatürde erken evre serviks karsinomu serilerinde de gösterilmiştir. Ahn ve ark. 127 opere evre I-II olgudan oluşan serilerinde, yineleme oranlarını, AKŞ>100mg/dl olan olgularda normoglisemik olanlara göre daha yüksek bulmuşlardır [15]. Benzer şekilde Jiamset ve ark. da radikal cerrahi uygulanan evre IA₂ ve IB₁ serviks karsinomlu olgularda, diyabetes mellitus GS sağkalım için prognostik faktör olarak tanımlanmıştır [11]. Ancak çalışmamızda, evrelere düşen kısıtlı olgu sayısı, hipergliseminin farklı evrelerdeki olgulara etkisini görmek için altgrup analizi yapmamıza izin vermemiştir.

Şekil 2 ve Tablo 2.deki bulguları incelediğimizde; i. tedavi öncesi *normal* AKŞ'ne sahip olgu oranının tedavi sırasında % 50 oranından fazla azaldığı, tedavi bitiminde tedavi öncesi orana dönmediği, ii. tedavi sırasında *pre-diyabetik* AKŞ'li olgu oranının arttığı, *diyabetik* AKŞ'ne sahip olgu oranının ise tedavi öncesine göre yaklaşık 2 kat arttığı, iii. tedavi bitiminde *pre-diyabetik* AKŞ'li ve *diyabetik* AKŞ'ne sahip olgu oranlarında bir miktar düşme izlenmekle birlikte tedavi öncesi düzeylerine inmediği, % 8 oranında arttığı görülmektedir. Tedavi sırasında AKŞ düzeylerinin yükselmesine, haftalık eşzamanlı KT premedikasyonunda kullanılan steroidin katkısı olabileceği akıld tutulmalıdır [13].

Retrospektif ve tek merkez kaynaklı veriler çalışmamızın ana kısıtlayıcı faktörleridir. Ayrıca olguların sağkalımı etkileyebilecek eşlik eden morbiditeleri, metabolik sendrom parametreleri, metformin ve diğer anti-diyabetik ajan kullanım bilgileri, açlık insülin ve HbA_{1c} düzeylerine ait verileri eksiktir. Ancak oldukça yüksek sayılabilecek olgu sayısı ve oldukça uzun izlem süresi, VKI ölçümlerinin değerlendirilmesi, klinik diyabet tanısı veya rastgele kan şekeri düzeyleri yerine, direkt olarak AKŞ düzeyinin değerlendirmeye alınması, literatürdeki çoğu çalışmada tedavi öncesi tek kan şekeri düzeyi dikkate alınırken bizim çalışmamızda tedavi ve izlem sürecinin de dikkate alınmış olması çalışmanın güçlü yönleri olarak sayılabilir. Bildiğimiz kadarıyla, RKT veya RT ile tedavi edilen serviks karsinomlarında, tedavi sürecine göre 3 ayrı dönemde AKŞ düzeylerinin yineleme ve GS ile ilişkisini inceleyen başka bir çalışma yoktur.

Sonuç:

RKT veya RT uygulanan serviks" karsinomlarında tedavi öncesi dönemde AKŞ \geq 100 mg/dl değerleri uzak yineleme, tedavi sonrası dönemde dönemde AKŞ \geq 100mg/dl değerleri uzak yineleme ve GS ile ilişkili olabilir. Tedavi sonrası dönemde uzak yineleyen ve ölen olguların ortanca AKŞ düzeyleri uzak yinelemeyen ve sağkalan olgulardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak

AKŞ' nin sağkalım ve yinelemeyi öngörmedeki değerini saptayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca prediyabetik olguların tespitiyle, yaşam tarzlarını değiştirerek diyabet gelişimi yavaşlatılabileceği, hatta geri döndürebileceği göz önüne alındığında AKŞ değerlerinin takibinin bu hastalara sağlayacağı katkı unutulmamalıdır [37].

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(2): p. 74-108.
2. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. 26(4): p. 444-457.
3. National Comprehensive Cancer Network, V., *Cervical Cancer*. 2017.
4. Satija A, Spiegelman D, Giovannucci E, Hu FB. Type 2 diabetes and risk of cancer. *BMJ*, 2015. 350: p. g7707.
5. Scappaticcio L, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine*, 2017. 56(2): p. 231-239.
6. Zanders MM, Boll D, Van Steenberghe LN, Van de Poll-Franse LV, Haak HR. Effect of diabetes on endometrial cancer recurrence and survival. *Maturitas*, 2013. 74(1): p. 37-43.
7. Bakhru A, Buckanovich RJ, Griggs JJ. The impact of diabetes on survival in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2011. 121(1): p. 106-11.
8. Choi J, Chang HK, Lee DW, Lee KH, Park JS, Lee HN. Does diabetes mellitus have an impact on the prognosis for patients with cervical cancer? *Gynecol Oncol*, 2015. 139(2): p. 319-23.
9. Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96(40): p. e7981.
10. Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, Kohorn EI, Schwartz PE. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariable analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983. 9(4): p. 445-55.
11. Jiamset I, Hanprasertpong J. Impact of diabetes mellitus on oncological outcomes after radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol*, 2016. 27(3): p. e28.
12. Nomellini RS, Neto AS, Capuci KA, Murta BM, Murta EF. Relationship between plasma glucose levels and malignant uterine cervical neoplasias. *Clin Med Insights Oncol*, 2011. 5: p. 77-82.
13. Kirakli EK, Yilmaz U, Yilmaz H, Komurcuoglu B. Fasting Blood Glucose Level in Locally Advanced Non-Small

- Cell Lung Cancer: a New Prognostic Factor? *Horm Cancer*, 2018. 9(3): p. 188-196.
14. Lee YY, Choi CH, Kim CJ, et al. Glucose as a prognostic factor in non-diabetic women with locally advanced cervical cancer (IIB-IVA). *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 459-63.
 15. Ahn HK, Shin JW, Ahn HY, et al. Metabolic components and recurrence in early-stage cervical cancer. *Tumour Biol*, 2015. 36(3): p. 2201-7.
 16. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al., Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008. 300(23): p. 2754-64.
 17. Stocks T, Rapp K, Bjorge T, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med*, 2009. 6(12): p. e1000201.
 18. Yung MM, Chan DW, Liu VW, Yao KM, Ngan HY. Activation of AMPK inhibits cervical cancer cell growth through AKT/FOXO3a/FOXM1 signaling cascade. *BMC Cancer*, 2013. 13: p. 327.
 19. Tian RH, Zhang YG, Wu Z, Liu X, Yang JW, Ji HL. Effects of metformin on survival outcomes of lung cancer patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol*, 2016. 18(6): p. 641-9.
 20. Ko EM, Walter P, Jackson A, et al. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2014. 132(2): p. 438-42.
 21. Romero IL, McCormick A, McEwen KA, et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity. *Obstet Gynecol*, 2012. 119(1): p. 61-7.
 22. Warburg, O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956. 123(3191): p. 309-14.
 23. Dasgupta A, Nomura M, Shuck R, Yustein J. Cancer's Achilles' Heel: Apoptosis and Necroptosis to the Rescue. *Int J Mol Sci*, 2016. 18(1).
 24. Kim JW, Dang CV. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res*, 2006. 66(18): p. 8927-30.
 25. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci*, 2011. 1243: p. 54-68.
 26. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci*, 2010. 101(2): p. 293-9.
 27. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2017. 40(Suppl 1): p. S11-S24.
 28. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*, 2015. 50(3): p. 117-128.
 29. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999. 340(15): p. 1137-43.
 30. Kinjyo Y, Nagai Y, Toita T, et al. Concurrent weekly cisplatin versus triweekly cisplatin with radiotherapy for locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix: a retrospective analysis from a single institution. *Br J Radiol*, 2017. 90(1076): p. 20170241.
 31. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol*, 2002. 20(4): p. 966-72.
 32. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 2003. 348(17): p. 1625-38.
 33. Ko C, Chaudhry S. The need for a multidisciplinary approach to cancer care. *J Surg Res*, 2002. 105(1): p. 53-7.
 34. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, et al. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 1998. 69(2): p. 157-64.
 35. Kuo HY, Lin ZZ, Kuo R, et al. The Prognostic Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Early Cervical Cancer in Asia. *Oncologist*, 2015. 20(9): p. 1051-7.
 36. J Gross, Donnelly ED, Strauss JB, Helenowski I, Lurain J, Berry E, Neubauer N. Impact of Hyperglycemia in Patients With Cervical Cancer Treated With Definitive Chemoradiation on Overall Survival and Locoregional Control, in ASTRO's 57th annual meeting. 2015, Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phy. p. S11.
 37. Giugliano D, Maiorino MI, Esposito K. Linking prediabetes and cancer: a complex issue. *Diabetologia*, 2015. 58(1): p. 201-2.