T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

KOCAELİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

SERVİKS KANSERİ İNTRAKAVİTER BRAKİTERAPİSİNDE EKSTERNAL FİKSATÖR KULLANIMI VE TAMPONLAMA

VAJİNAL GAZLI BEZLE TAMPONLAMANIN REKTUM VE MESANE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ UZMANLIK TEZİ

DR. İBRAHİM HALİL SUYUSAL

KOCAELİ – 2025



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

KOCAELİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

SERVİKS KANSERİ İNTRAKAVİTER BRAKİTERAPİSİNDE EKSTERNAL FİKSATÖR KULLANIMI VE TAMPONLAMA

VAJİNAL GAZLI BEZLE TAMPONLAMANIN REKTUM VE MESANE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ UZMANLIK TEZİ

DR. İBRAHİM HALİL SUYUSAL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MAKSUT GÖRKEM AKSU

KOCAELİ – 2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimi hazırlamamda ve daha da önemlisi eğitimim süresince hem mesleki hem de hayata dair bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşaran beni daha farkındalıklı bir insan ve doktor yapan saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Maksut Görkem Aksu'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran, her zaman eğitime ve gelişime verdiği önem ile beni öğrenmeye teşvik eden, Sayın Prof. Dr. Emine Binnaz Sarper'e,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı yakaladığım, ufkumu açarak eğitimime büyük katkıda bulunan, azmi ile beni yönlendiren ve yanında çalışmaktan onur duyduğum hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Üçüncü Kefeli'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde çok büyük emeği olan, hekimlik ve duruşlarını her zaman örnek alacağım, nasihatleriyle bana yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve her zaman ablalarım olarak hatırlayacağım Uzm.Dr. Özlem Ay ve Uzm.Dr. Deniz Çelik'e

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, iyi ki tanımışım dediğim uzmanlık öğrencisi doktor arkadaşlarım Onur Arı, Hasan Furkan Çevik, Umut Diremsizoğlu, Nezihan Topal, Nermin Mirzazade ve Gülfem Güneş'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin oluşmasında katkı sağlamış Aykut Oğuz Konuk ve diğer saygıdeğer medikal fizikçi arkadaşlarıma,

Brakiterapi departmanındaki katkıları yadsınamaz olan ve tezimde de ekstra emek harcamış olan hemşire Nurhayat Hanım, Arzu Hanım ve özellikle personel Hatice Hanım'a,

Baştekniker Emine Hanım nezdinde tüm tekniker arkadaşlarıma,

Dozmiterist Hacı Ahmet Çavdar'a

Ayşe Hanım'a, Selma Hanım'a ve diğer tıbbi sekreter arkadaşlarıma ve tüm personel arkadaşlarıma,

Desteklerini her zaman bildiğim, bana yaptığım işin değerini ve önemini aşılayan, seçimlerimde her zaman arkadamda olan ve bugünlere ulaşmamda en büyük emeğin sahipleri annem Gülşen Suyusal'a, babam Mehmet Sait Suyusal'a amcam Mehmet Reşat Suyusal'a ve kardeşlerime,

Zorlandığımda yükümü paylaşan, sevinçli anımda sevincimi katlayan, beni anlayışla karşılayıp bana destek olan, mutluluk kaynağım sevgili eşim Esra Suyusal'a

Varlığıyla bana huzur ve mutluluk veren, yaşama sevincim ve motivasyon kaynağım, hayatıma anlam kazandıran ve bundan sonra da hayatımın merkezinde olacak biricik kızımlarım Sahra Suyusal ve Dila Suyusal'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle…

Dr. İbrahim Halil Suyusal Kocaeli-2025

İÇİNDEKİLER

SİMGE ve KISALTMALAR.....iii

ŞEKİLLER DİZİNİ.....v

TABLOLAR DİZİNİ.....vi

ABSTRACT.....vii

ÖZET.....viii

1. GİRİŞ.....1

2. GENEL BİLGİLER.....2

2.1. Epidemiyoloji ve etyoloji.....2

2.2. Önleme ve erken tanı.....3

2.3. Patoloji ve yayılım yolları.....5

2.4. Prognostik faktörler 6

2.5. Moleküler biyoloji ve aşılama.....7

2.6. Klinik belirtiler ve hasta değerlendirmesi.....10

2.6.1. Evreleme ve hasta değerlendirmesi.....10

2.6.2. Görüntüleme yöntemleri 12

2.7. Primer tedavi.....15

2.8. Kemoradyoterapi.....16

2.8.1. Radyoterapi ve kemoradyoterapi 16

2.8.2. Kemoradyasyondan sonra sistemik tedavinin rolü.....19

2.8.3. Radyoterapi tedavi değişkenleri.....20

2.8.4. Brakiterapi ve EBRT.....20

2.8.5. Radyasyon dozu ve süresi.....20

2.8.6. Genişletilmiş alan radyoterapisinin rolü.....22

2.8.7. Anemi ve tümör hipoksisinin radyoterapi sonucu üzerindeki etkisi.....23

2.8.8. Sigara içme ve radyoterapi sırasında sigara bırakma.....24

2.8.9. Neoadjuvan kemoterapinin rolü.....25

2.9. Hastalığın evresine göre tedavi türleri.....25

2.9.1. Preinvaziv hastalık.....26

2.9.2. Mikroinvaziv hastalık (FIGO evre IA hastalık) 26

2.9.3. FIGO evre IB ve IIA hastalık..... 28

2.9.4. Minimal invaziv cerrahi.....31

2.9.5. Sentinel lenf düğümleri değerlendirmesi.....32

2.9.6. Doğurganlığı koruyucu cerrahi.....33

2.9.7. Adjuvan postoperatif radyoterapi.....34

2.9.8. Ek cerrahi.....36

2.10. Nüks-metastatik hastalık ve palyasyon.....37

2.10.1. İzole bölgesel nüks hastalığın tedavisi.....38

2.10.2. İleri hastalık ve palyasyon.....38

2.11. Eksternal radyoterapi 42

2.12. Brakiterapi.....48

2.12.1. Düşük doz oranlı intrakaviter brakiterapi (LDR).....48

2.12.2.Yüksek doz oranlı intrakaviter brakiterapi (HDR)….....53

2.12.3. İnterstisyel brakiterapi.....59

2.12.4. Brakiterapinin normal doku üzerine etkileri.....60

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....62

3.1. Tedavi protokolü.....62

3.2. Konturlama ve planlama.....62

3.3. Dozimetrik değerlendirme.....63

3.4. İstatistiksel analizler.....64

4. BULGULAR 65

5. TARTIŞMA.....67

6. SONUÇ.....70

7. KAYNAKLAR.....71

SİMGE ve KISALTMALAR

2D: İki boyutlu

3D: Üç boyutlu

5-FU: 5-flourourasil

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: American College of Obstetrics and Gynecology

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASCP: American Society for Clinical Pathology

ASTRO: Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği

BED: Biyolojik efektif doz

BT: Bilgisayarlı tomografi

CIN: Cervical intraepitelial neoplazi

CIS: Carsinoma in-situ

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen-4

CTV: Klinik tümör volümü

DES: Dietilbesterol

DFS: Disaese free survival

EBRT: Eksternal beam radyoterapi

EQD: Lineer-quadratik doz eşdeğeri

FDA: Amerikan gıda ve ilaç dairesi

FDG: Florodeoksiglukoz

FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics

GOG: Gynecologic Oncology Group

HGSIL: High grade squamous intraepitelial lesion

HPV: Human papilloma virüs

HR-CTV: Yüksek riskli klinik tümör hacmi

ICRU: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu

IMRT: Yoğunluk ayarlı radyoterapi

IORT: İntraoperatif radyoterapi

LEEP: Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü

LGSIL: Low grade squamous intraepitelial lesion

LQ: Lineer quadratik model

LVSI: Lenfovasküler invazyon

MDACC: MD Anderson Kanser Merkezi

mgRaEq: Radium eşdeğeri doz

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü

NRG: NRG oncology

OS: Overall survival

Pap: Papanikolaou smear test

PDL: Programlanmış ölüm ligandı

PDR: Pulsed dose rate brakiterapi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PFS: Progresion free survival

RB: Retinoblastoma geni

RT: Radyoterapi

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SCCA: Serum skuamöz hücre karsinom antijeni

SEER: Surveillanca, epidemiology and end results

SLND: Sentinel lenf nodu diseksiyonu

SOG: Society of Gynecologic Oncology

TP53: Tumor protein 53

US PST: United States Preventive Services Task Force

VIA: Virtual imaging alliance

^{192}Ir: İridyum-192

^{226}Ra: Radium-226

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Viral onkoproteinlerin hücre tümör süpressörleri ile etkileşimlerinin biyolojik sonuçları.....7

Şekil 2. Yeni tanı almış serviks kanserinde evreleme şeması.....13

Şekil 3. SWOG çalışması pelvik RT+kemoterapi vs genişletilmiş alan radyoterapisi genel sağkalım grafiği 16

Şekil 4. Sisplatin+radyoterapi vs yalnızca radyoterapi genel sağkalım grafiği.....17

Şekil 5. Tip 1 ve Tip 3 radikal histerektomi için vezikouterin ve uterosakral bağların ligasyon yerleri.....29

Şekil 6. Serviks kanseri tedavisi için anterior ve sol lateral alanlar.....43

Şekil 7. Serviks kanseri tedavisi için izodoz çizgileriyle bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme simülasyon görüntüleri.....44

Şekil 8. Serviks kanseri tedavisi bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans simülasyon görüntülerinde mesane ve rektum farklıkları.....45

Şekil 9. Yoğunluk ayarlı radyoterapi kullanarak eksternal radyotepi planlaması.....45

Şekil 10. Yoğunluk ayarlı radyoterapi ile böbrek seviyesindeki paraaortik nodlarda sagittal ve aksiyal görüntüler, evre IIIB serviks kanseri ve common iliak lenf nodu metastazlı bir hastada genişletilmiş pelvik ve paraaortik EBRT.....46

Şekil 11. Lenf nodu pozitif evre IB serviks kanseri nedeniyle radikal histerektomi sonrası adjuvan radyoterapi (eşzamanlı sisplatin ile) yoğunluk ayarlı radyoterapi dozimetrisi.....47

Şekil 12. Genç bir kadında FİGO evre 1B2 endoservikal tümörü olan Fletcher-Suit-Delclos düşük doz oranlı (LDR) intrakaviter yerleştirmelerin lateral görünümleri.....49

Şekil 13. İntrakaviter brakiterapi ile eksternal radyoterapinin birleştirilmesiyle elde edilen merkezi doz artışının illüstrasyonu.....50

Şekil 14. Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (ICRU)-38 tarafından önerilen yöntemle A noktası ve B noktasının yeri.....52

Şekil 15. Yüksek doz oranlı (HDR) brakiterapi için intrakaviter tandem ve ring yerleştirmenin manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi aksiyal ve sagittal görünümleri.....58

Şekil 16. Manyetik rezonans görüntüleme tabanlı interstisyel brakiterapi, vajinal halka üzerinden yerleştirilen bitişik interstisyel iğneler ve merkezi tandem.....60

Şekil 17. Uygulamada kullanılan gazlı bez, tandem ve ovoidler.....63

Şekil 18. Bilgisayarlı tomografi ile aksiyal kesitleri elde edilen üç ayrı hastanın dozimetrik görüntülemesi- standart plan ve tamponlanmış plan karşılaştırması.....64

Şekil 19. Bilgisayarlı tomografi ile sagittal kesitleri elde edilen üç ayrı hastanın dozimetrik görüntülemesi- standart plan ve tamponlanmış plan karşılaştırması……65

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bethesda sistemi ile önceki sınıflandırmaların ilişkisi.....3

Tablo 2. FİGO serviks kanseri evreleme: 2009 versiyonu ve 2018 de yapılan revizyonlar.....10

Tablo 3. Serviks kanseri evrelerine göre tedavi ve 5 yıllık GS oranları.....15

Tablo 4. Serviks skuamöz hücreli karsinomu için radyoterapi ve kemoradyoterapi Faz III denemeleri.....17

Tablo 5. RTOG Denemesi 90-01'de nüks paternleri, kemoterapi ile pelvik ışınlama ve kemoterapi olmadan genişletilmiş alan radyoterapisi karşılaştırması.....22

Tablo 6. Lokal ileri, nüks veya metastatik serviks karsinomunda sisplatin ve sisplatin içeren rejimlerin Faz III denemeleri.....39

Tablo 7. Serviks kanserinde yüksek doz oranı ve düşük doz oranı brakiterapi karşılaştırması ile randomize denemeler.....53

Tablo 8. Hasta özellikleri.....66

Tablo 9. Standart plan (SP) ve vajinal gazlı bezle tamponlanmış plan (VGT) doz parametreleri kıyaslaması.....67

ABSTRACT

Application of external fixators and packing in intracavitary brachytherapy for cervical cancer: Effect of vaginal gauze packing on the rectum and bladder

Background: The use of vaginal gauze packing (VGP) is generally aimed at stabilizing the applicator. Since external fixators have been used for immobilization, the packing effect has begun to be questioned. The primary purpose of using vaginal gauze packing is generally to stabilize the applicator.VGP not only stabilizes the applicator but also significantly reduces rectal doses. It can achieve this without altering the bladder and point A doses.

Objective: In this study, the aim is to investigate the rational effects of packing, which has seen reduced use after the introduction of fixators that perform the stabilization function, on rectum, bladder, and A point doses when used in conjunction with fixators.

Methods: A retrospective analysis was conducted on 34 patients treated at Kocaeli University Hospital between January 2023 and May 2024. All patients had FIGO stage 2B-3C inoperable cervical cancer. Each patient underwent external beam radiotherapy (EBRT) followed by high-dose-rate brachytherapy with Fletcher-Suit-Delclos tandem and ovoid applicators. Patients received EBRT followed by high-dose-rate brachytherapy with either standard plans or VGP plans. In all patient plans, a perineal bar was used as the external fixator. The treatment plans were made based on the CT scans taken with and without the use of VGP. Dosimetric outcomes for the rectum and bladder were compared, focusing on D0.1cc, D1cc, D2cc, D5cc, and D10cc dose parameters. Radiation doses to the bladder and rectum were compared between the two plans using paired t-tests.

Results: In both plans, the doses to the right and left A points were kept identical. The rectum and bladder volumes were similar in both plans. VGP plan significantly reduced rectal doses by 23.79% for D0.1cc, 22.94% for D1cc, 22.20% for D2cc, 20.29% for D5cc, and 18.43% for D10cc. No significant differences were observed in bladder dose parameters between the two plans.

Conclusion: VGP effectively reduces rectal radiation exposure during cervical cancer brachytherapy, providing a cost-effective and feasible protective measure. Even when an external fixator is used, packing should not be discontinued. However, additional strategies may be needed to optimize bladder protection. These findings contribute valuable insights for improving the safety and efficacy of brachytherapy protocols, ultimately enhancing patient outcomes in cervical cancer treatment. Further research with larger patient cohorts and long-term follow-ups is recommended to enhance clinical practice.

Keywords: Cervical cancer, Brachytherapy, Vaginal gauze packing, External fixation, Rectum protection

ÖZET

Serviks kanseri intrakaviter brakiterapisinde eksternal fiksatör kullanımı ve tamponlama: Vajinal gazlı bezle tamponlamanın rektum ve mesane üzerinedeki etkisi

Giriş: Vaginal gazlı bez tamponlamasının (VGT) kullanımı genellikle aplikatörleri sabitlemeye yöneliktir. Sabitlemek amacıyla eksternal fiksatörler kullanıldığından beri packing etkisi sorgulanmaya başlamıştır. VGT, uygulayıcıyı sabitlemenin yanı sıra rektal dozları önemli ölçüde azaltır. Bunu, mesane ve A noktası dozlarını değiştirmeden başarabilir.

Amaç: Bu çalışmada, sabitleme işlevini yerine getiren fiksatörlerin tanıtılmasından sonra kullanımı azalan tamponlamanın, fiksatörlerle birlikte kullanıldığında rektum, mesane ve A noktası dozları üzerindeki dozimetrik etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ocak 2023 ile Mayıs 2024 arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde tedavi gören, ameliyat edilmeyen FIGO evre 2B-3C serviks kanseri olan 34 hasta üzerinde retrospektif bir analiz yapıldı. Her hastaya, Fletcher-Suit-Delclos tandem ve ovoid uygulayıcılarla yüksek doz hızında brakiterapi planlandı. Hastalar, EBRT'yi takiben standart planlarla veya VGT planlarıyla yüksek doz hızında brakiterapi aldılar. Tüm hasta planlarında harici fiksatör olarak bir perineal bar kullanıldı. Tedavi planları, VGT kullanımı ile ve kullanımı olmadan alınan BT taramaları kullanılarak yapıldı. Rektum ve mesane için dozimetrik sonuçlar, D0.1cc, D1cc, D2cc, D5cc ve D10cc doz parametrelerine odaklanarak karşılaştırıldı. Bu dozlar, paired t-testleri kullanılarak iki plan arasında karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Her iki planda da sağ ve sol A noktası dozları aynı tutuldu. Rektum ve mesane hacimleri her iki planda da benzerdi. VGT planı, rektal dozları D0.1cc için %23,79, D1cc için %22,94, D2cc için %22.20, D5cc için %20,29 ve D10cc için %18,43 oranında önemli ölçüde azalttı. İki plan arasında mesane doz parametrelerinde anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuç: VGT, serviks kanseri brakiterapisinde rektal radyasyon maruziyetini etkili bir şekilde azaltarak maliyet etkin ve uygulanabilir bir koruyucu önlem sunar. Harici fiksatör kullanılsa bile tamponlama bırakılmamalıdır. Ancak mesane korumasını optimize etmek için ek stratejilere ihtiyaç duyulabilir. Bu bulgular, brakiterapi protokollerinin güvenliği ve etkinliğini artırmak için değerli bilgiler sunmakta olup, nihayetinde serviks kanseri tedavisinde hasta sonuçlarını iyileştirmektedir. Klinik uygulamayı iyileştirmek için daha büyük hasta kohortları ve uzun dönem takiplerle daha fazla araştırma önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, Brakiterapi, Vaginal gazlı bez tamponlama, Harici fiksasyon, Rektum koruması

1. GİRİŞ

Serviks kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın kanser türlerinden biridir ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir (1). Erken evrede tespit edilen serviks kanseri vakalarında cerrahi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemleri oldukça etkilidir (2). İntrakaviter brakiterapi, çevredeki sağlıklı dokulara maruziyeti en aza indirirken tümöre doğrudan yüksek dozda radyasyon vermeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir ve özellikle ameliyat edilemeyen tümörler için oldukça değerlidir (3). Ancak, brakiterapi sırasında mesane ve rektum gibi sağlıklı organlar da radyasyona maruz kalabilir ve bu da yan etki riskini artırır (4). Bu nedenle, en çok etkilenen organlar olan mesane ve rektumu radyasyondan korumak hayati öneme sahiptir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, brakiterapi sırasında yapılan vaginal tamponlamanın rektum ve mesaneye alınan dozları azaltmada potansiyel bir çözüm olabileceğini öne sürmektedir (5). Kullanılan yöntemler arasında gazlı bez tamponlama, kolay erişilebilir ve maliyet açısından etkilidir. Risk altındaki organların aldığı dozları azaltır ve ayrıca uterin perforasyon riskini de düşürür (6-7). İspanyol Radyasyon Onkolojisi Derneği Brakiterapi Grubu tarafından 2023'te yayınlanan önerilerde, uygulayıcının hareket etmesini önlemek için hastaya bağlı bir harici fiksatör kullanılması da seçenekler arasındadır (8).

Vaginal gazlı bez tamponlamasının (VGT) kullanımı genellikle aplikatörü sabitlemeye yöneliktir. Sabitleme işlevini yerine getiren fiksatörlerin geliştirilmesinden sonra tamponlama kullanımı sorgulanmaya başlamıştır.

Bu çalışmada, sabitleme işlevini yerine getiren eksternal fiksatörlerin kullanılmasından sonra tartışılan tamponlamanın, fiksatörlerle birlikte kullanıldığında rektum, mesane ve A noktası dozları üzerindeki dozimetrik etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışma tamponlama yapılmadan tedavi planlanan hastaları içeren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Hipotez, eksternal fiksatör kullanılsa bile, vaginal gazlı bez tamponlaması ile rektum ve mesaneye gelen radyasyon dozlarını optimize etmenin tedavi sırasında yan etki riskini azaltabileceği yönündedir. Yeni geliştirilen yardımcı cihazlarla brakiterapi uygulamalarının güvenliğini artırarak ve tedavi başarısını optimize ederek klinik uygulamalara önemli katkılar sağlamayı amaçlamaktadır. Bu araştırmanın bulguları, serviks kanseri tedavisi için daha etkili ve güvenli yöntemlerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

Elde edilen bulguların, serviks kanseri için brakiterapi konusundaki bilgi birikimine önemli katkılar sağlaması ve daha güvenli ve etkili tedavi protokollerinin geliştirilmesini kolaylaştırması beklenmektedir. Brakiterapinin güvenlik profilini iyileştirmek, nihayetinde daha iyi hasta sonuçlarına ve daha yüksek tedavi başarısına yol açacak olup, bu araştırmanın serviks kanseriyle mücadeledeki önemini vurgulamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve etyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde serviks kanseri, kadınlardaki kanser ölümlerinin yaklaşık %2'sinden sorumlu olup, yılda 13,240 yeni invaziv hastalık vakası ve 4,170 ölümle sonuçlanmaktadır (9). Dünya çapında ise invaziv serviks kanseri kadınlarda dördüncü en yaygın kanser olup yılda 525,000'den fazla vakayı ve 266,000'den fazla ölümü kapsamaktadır (10). Insidans oranları coğrafi konuma göre dramatik bir şekilde değişmektedir (11). Bu geniş aralığın, yetersiz tarama programlarının yoksul topluluklarda varlığıyla birleşen epidemiyolojik risk faktörleri varyasyonunu yansıttığı varsayılmaktadır. Görece yüksek uluslararası mortalite oranları, tarama programlarının ve hasta eğitiminin yetersiz olduğu durumlarda ileri evre hastalıkla başvuran kadınların daha fazla olmasından ve tıbbi kaynaklara erişimin sınırlı veya hiç olmadığı durumlardan kaynaklanabilir. Kanser kayıtlarının eksikliği nedeniyle bildirilen insidans ve mortalite oranlarının sorunun büyüklüğünü, oldukça düşük tahmin ettiği düşünülmektedir.

Serviks kanseri ve intraepitelyal öncülerinin gelişimi için risk faktörleri genellikle cinsel yolla bulaşan hastalıkların benzeridir ve bu da genç yaşta ilk koitus, çoklu cinsel partner ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsünü içerir (12). Ayrıca, oral kontraseptiflerin mevcut kullanımı ve sigara içimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). Buna karşılık, serviks kanseri gelişme riski, nullipar kadınlarda düşüktür. Sadece tek cinsel partneri olan kadınlar arasında, erkek partnerin geçmiş ve mevcut yüksek riskli cinsel davranışlarının servikal karsinojenezin gelişiminde önemli bir rolü vardır (14). Erkek sünneti, mevcut cinsel partnerlerde penil human papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonunun azalmış prevalansı serviks kanseri riskinin azalması ile ilişkilidir (15). Bu epidemiyolojik bulgular, cinsel yolla bulaşan HPV enfeksiyonunu serviks kanserinin gelişimindeki başlıca etiyolojik ajan olarak tanımlamak için genomik çalışmaların sonuçları ile birleştirildi (16). Ayrıca, servikal adenokarsinom vakalarının çoğunda HPV DNA varlığı ortaya konmuş olmasına rağmen, endometriyal kanser benzeri endoservikal adenokarsinom vakaları %4,5 oranında tanımlanmıştır (17). Adenokarsinomun mutlak ve göreceli insidansının invaziv skuamöz karsinomun oranında sürekli azalma karşısında arttığı ilginçtir. Bu durum sitolojik taramanın preinvaziv evrede adenokarsinomu tespit etmedeki etkinliğindeki farklılıkların bir yansıması olabilir (18). Bazı araştırmacılar, adenokarsinom için olası bir risk faktörü olarak oral kontraseptifleri, kanser oluşumunda potansiyel olarak rol oynayan gen ifadesindeki biyolojik farklılıklarla ilişkilendirmişlerdir (19).

Serviks ve vajinal adenokarsinomların nadir bir formu olan berrak hücreli karsinom, 1940'lar ve 1950'lerde düşük doğum riskini önlemek için kullanılan dietilstilbestrol (DES) prenatal maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir (20). Prenatal DES maruziyeti, vajinanın üst 1/3 teki bölgenin gelişimini durdurur ve bu lezyonların yerleşim yerini

açıklar. DES'e maruz kalan hastalarda kanserin tanı konduğu ortalama yaş, yeni tanı konulan skuamöz karsinoma veya DES dışı adenokarsinomlu hastaların ortalama yaşından çok daha genç olan 19 yaşında bulunmuştur. DES'ye maruz kalan en genç hasta grubunun tepe insidans yaşından geçtiği için, DES ile ilişkili berrak hücreli karsinomun yeni tanıları azalmıştır.

2.2. Önleme ve erken tanı

Radyasyon ve jinekolojik onkoloji alanlarında önemli değişiklikler olmasına rağmen, 1940'lı yıllardan 1980'lere kadar serviks kanseri mortalitesindeki dramatik azalma, öncelikle kitle tarama programlarının başarısıdır (21). Serviks, erişilebilirliği, ilk DNA hasarından invaziv kanser gelişimine kadar geçen uzun ortalama zaman aralığı ve preinvaziv ve erken invaziv lezyonların uygun tedavisi ile yüksek iyileşme oranı nedeniyle kanser taraması için ideal bir hedeftir.

Skuamöz hücreli karsinomlar serviksin skuamokolumnar bileşim noktasından kaynaklanır. İnvaziv lezyonlar genellikle düşük dereceli skuamöz hücre intraepitelyal lezyon (LGSIL) veya yüksek dereceli skuamöz hücre intraepitelyal lezyon (HGSIL) (Tablo 1) ile ilişkilidir.

Tablo 1. Bethesda Sistemi ile Önceki Sınıflandırmaların İlişkisi

Normal Sınırlar	**Benign Hücresel Değişiklikler**	**Epitel Hücre Anormallikleri**	**İnvaziv Karsinom**
	ASCUS	LGSIL	HGSIL
	Enfeksiyon	HPV	Şiddetli displazi
	Reaktif tamir	Hafif displazi	CIS, CIN 3
	AGUS	CIN 1	
		CIN 2	
		Orta displazi	
I	II	III	IV
		Papanicolaou Sınıflandırması	

Bethesda Sistemi Terminolojisi

- **AGUS**: Bilinmeyen öneme sahip atipik glandüler hücreler.
- **ASCUS**: Bilinmeyen öneme sahip atipik skuamöz hücreler.
- **HGSIL**: Yüksek dereceli skuamöz hücre intraepitelyal lezyon.
- **HPV**: İnsan papillomavirüsü.

• **LGSIL**: Düşük dereceli skuamöz hücre intraepitelyal lezyon.
Notlar
• **CIN**: Servikal intraepitelyal neoplazi
• **CIS**: Karsinoma in situ

Yapılan çalışmalar, HGSIL'den invaziv hastalığa ilerlemenin uzun zaman aldığını göstermektedir. Petersen, 3 yıl boyunca takip edilen 127 kanserli hastada karsinoma in situ (CIS; HGSIL) olan vakaları tanımlamıştır (22). 10 yılın sonunda, invaziv karsinoma yaklaşık %30 hastada gelişmiştir. Koss ve arkadaşları, 3 yıl boyunca izlenen tedavisiz 67 HGSIL (CIS) hastasında spontan regresyonu gözlemlemiştir. Bu serinin daha sonraki bir analizinde, yazarlar 67 hastanın %40'ında invaziv lezyonların geliştiğini bildirmiştir (23). Tedavi edilmemiş HGSIL ya da başka bir deyişe CIS hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada, Kottmeier, sırasıyla 12 ve 30 yıl boyunca izlenen hastaların %71 ve %80'inde invaziv karsinoma ilerlemeyi gözlemlemiştir. Ayrıca, displazi tanısının konulmasından HGSIL gelişimine uzun bir aralığın geçtiği gözlemlenmiştir (24). Büyük prospektif bir çalışma, hafif, orta veya şiddetli displazi olan hastalar için HGSIL gelişme sürelerinin 58, 38 ve 12 ay olduğunu bildirmiştir (25). Bu sonuçlar, CIN (HGSIL) tanısı konulan kadınların ortalama yaşının invaziv karsinom tanısı konulan kadınlardan yaklaşık 16 yaş daha genç olduğunu göstermektedir (26). Çeşitli sınıflamalar kullanılmış olmasına rağmen, Bethesda sistemi şu anda servikal sitolojik örneklerin sınıflandırılmasında en yaygın kabul gören yöntemdir. Bu sistem ile önceki sınıflama sistemleri arasındaki ilişki Tablo 1.de açıklanmıştır. ACOG, ASCCP, ASCP ve US PSTF katıldığı ortak oraganizasyonda serviks kanseri taramasının cinsel ilişkiye başlama yaşına bakılmaksızın 21 yaşında başlaması ve önceki üç ardışık testin negatif olduğu 65 yaşında durdurulması gerektiğini desteklemektedir (27-28-29). 30 yaş altındaki kadınlar için sitolojik testler her 3 yılda bir yapılmalıdır. 30 yaşın üzerindeki kadınlar için ASCCP ve ASCP tarafından HPV DNA testi her 5 yılda bir önerilmektedir (ACOG tarafından sitoloji önerilmektedir). Bununla birlikte, US PDTF sitolojiyi her 3 yılda bir önerir, ancak HPV ve sitolojiyi, HPV DNAnın her 5 yılda bir kabul edilebilir bir alternatifi olarak kabul eder. 2015 yılında ASCCP ve SGO, HPV testinin primer tarama olarak kullanımına ilişkin geçici bir rehber yayınlamıştır (30). Kılavuz belgesi, HPV testinin mevcut sitolojiye alternatif olarak 25 yaşında başlayabileceğini belirtmektedir. Negatif ise, HPV testi 3 yıl sonra yeniden tarama için kullanılabilir. Pozitif ise, kolposkopi ile HPV-16 veya HPV-18 genotiplemesi yapılmalıdır (31). HIV enfeksiyonu olan kadınlar, immünsupresif olanlar, DES'e maruz kalanlar veya CIN 2 veya CIN 3 veya kanser için tedavi görmüş olanlar daha sık tarama gerektirebilir. Sitolojik taramanın kanıtlanmış etkinliğine rağmen, birçok kadın tarama yaptırmamaktadır. Yeni tanı konmuş invaziv serviks kanseri vakalarının %50'si hiçbir zaman Papanikolaou (Pap) smear yaptırmamakta ve %10'u son 5 yılda Pap smear yaptırmamıştır. Taraması yapılmayan kadınların çoğu postmenopozal, sigortasız, etnik azınlık ve özellikle kırsal kesimdeki yaşlı Afrika kökenli ve yoksul kadınlardan oluşmaktadır (32). Serviks kanserinin vakalarının yaklaşık %25'i ve ölümlerinin %41'i

65 yaş ve üzeri kadınlarda görülmektedir. Ayrıca, 60 yaş üstü kadınların yaklaşık %50'si son 3 yılda Pap smear yaptırmamıştır, ancak birçok kadın başka tıbbi nedenlerle bir doktora görünmüştür. Dünya genelinde tarama programlarının yüksek maliyeti ya da altyapısı bulunmadığı için alternatif ve daha erişilebilir programlar dikkat çekmiştir. Bunlardan biri, asetik asit ile görsel muayene (VIA) kullanımıdır ve Hindistan'da iki büyük denemede değerlendirilmiştir (33-34). Bir çalışmada, Hindistan'ın kırsal bölgelerindeki 150,000'den fazla kadın planlanan 16 yıllık bir çalışmada iki kohorta rastgele atanmış, her ikisi de kanser eğitimine erişim sağlamış ancak sadece bir kohort dört tur VIA ile takip edilmiştir. VIA, sadece eğitimle karşılaştırıldığında yaşa göre düzeltilmiş mortalite oranında azalmaya neden olmuştur (100,000 kadın-yıl başına 14.4'e karşı 20), bu da ölüm riskinde %30'luk bir azalmaya karşılık gelir. Bu basit prosedürün, yılda neredeyse 22,000 kadını sadece Hindistan'da kurtaracağı tahmin edilmektedir (34).

2.3. Patoloji ve yayılım yolları

Servikal kanserlerin %80 ila %90'ı skuamöz hücre lezyonlarıdır. Skuamöz hücre neoplazmları genellikle keratinize, nonkeratinize veya küçük hücreli karsinomlar olarak alt kategorilere ayrılır (35). Sonuncusu, akciğerin küçük hücreli nöroendokrin neoplazmlarına benzeyen histolojik özelliklere sahip olan anaplastik küçük hücreli karsinomlarla karıştırılmamalıdır ve genellikle agresif bir klinik seyir gösterir (36).

Primer servikal adenokarsinomun sıklığı yaklaşık olarak %10 ila %20 arasındadır, ancak özellikle genç kadınlarda son zamanlarda artmış gibi görünmektedir (37). Servikal adenokarsinomlar endoservikal kanalın yüksek bölgelerinden kaynaklanabilir ve standart sitolojik tarama yöntemleri ile kaçırılabilirler. Geleneksel tarama yöntemlerinin adenokarsinoma öncü lezyonların tespitinde duyarsız olup olmadığı veya bu tür öncü lezyonların daha hızlı invaziv hastalığa ilerleyip ilerlemediği belirlenmemiştir. Yine de sitolojik tarama programına katılan ve servikal adenokarsinom gelişen kadınların, tarama yapılmamış bir kohorttan daha erken evre hastalığı olma olasılığı daha yüksektir.

Serviks mukozal, musküler ve seröz tabakaları drenaj sağlayan üç anastomozlu pleksusla zengindir (38). Kardinal bağda supraüreteral bir yol ve rektal doğrultuda uterosakral bağda dorsal bir yol tanımlanmıştır, ancak endometrial boşluktan servikse lenfatik drenaj yoktur (39). En önemli lenfatik toplayıcı gövdeler, üç grupta uterin istmusun lateralinden çıkar. Üst dallar, anterior ve lateral serviksten köken alır ve uterin arteri takip eder, orta dallar daha derin hipogastrik (obturator) nodlara drenaj yapar ve en alt dallar inferior ve superior gluteal, common iliac, presakral ve subaortik lenf nodlarına drenaj yapar.

Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evreleri IB, IIB ve IIIB servikal kanserli hastalar için pelvik lenf nodu tutulum sıklıkları sırasıyla yaklaşık %15, %30 ve %50'dir. FIGO evreleri IB, IIB ve IIIB hastaların yaklaşık %5, %20 ve %30'unun tanıda paraaortik lenf nodu metastazı olduğu bildirilmektedir (40). Her evrede, lenf

nodu tutulumu riski tümör büyüklüğü ile daha da ilişkilidir. 2018 FIGO evreleme sisteminde, pelvik lenf nodu (evre IIIC1) ve para-aortik lenf nodu (evre IIIC2) tutulumu, görüntüleme veya cerrahi bulgulara dayanarak eklenmiştir.

Hematojen metastazlar nadiren tanıda tespit edilir ve tedavi sonrası nüks eden hastaların yaklaşık üçte ikisinde tekrarlayan pelvik hastalık görülür. Uzak metastazlar da hastalık nüksünün yaygın bir özelliğidir. Mallinckrodt Radyoloji Enstitüsü'nden hastalık nüksü özelliklerine yönelik bir çalışmada, Fagundes ve ark, 10 yıllık uzak metastaz oranlarını FIGO evreleri IB, IIA, IIB ve III hastalar için sırasıyla %16, %31, %26 ve %39 olarak bildirmişlerdir (41). Bu metastaz oranları, sistemli radyolojik değerlendirme yapılmadığında pelvik hastalık ilk relaps yer olarak tespit edildiğinde yanlışlıkla düşük olabilir. Ekstrapelvik metastazın en yaygın görüldüğü yer akciğerlerdir, onu paraaortik lenf nodları izler. Lomber omurganın, iskelet metastazlarının görece sık bir yeri olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması içeren çalışmalara göre, lomber omurgaya izole metastaz geçirmiş gibi görünen hastaların aslında paraaortik hastalıktan doğrudan tümör yayılımına sekonder olabileceğini göstermektedir (42).

2.4. Prognostik faktörler

Lokal ileri servikal kanserli yedi adet NRG/GOG çalışmasından elde edilen veriler kullanılarak prognostik nomogramlar oluşturulmuştur. Bu faktörler arasında ırk/etnisite, performans durumu, histoloji, derece, tümör boyutu, FIGO evresi, pelvik nod pozitif veya negatif olması, radyoterapi ve sisplatin tedavisine duyarlılık, radyografik veya patolojik olarak negatif paraaortik nodlar yer alır (43). Uzak hematojen metastazlar hariç olmak üzere, retroperitoneal nodal tutulumu, servikal kanserli hastalarda en önemli negatif prognostik faktördür. Ancak, diğer prognostik faktörlerin değerlendirilmesi, hastaların genellikle cerrahi olarak yönetilen erken evre tümörlere veya daha ileri lokal kanserlere sahip olup olmadığına büyük ölçüde bağlıdır. Tam patolojik inceleme için yapılan histerektomi, primer ile ilişkili ve ekstrauterin risk faktörlerinin daha incelemesini sağlar, ancak bu yöntem ekstaservikal yayılım gösteren büyük tümörlerde mümkün olmamaktadır.

Klinik evre IB hastalığı olan 645 hastanın prospektif cerrahi-patolojik değerlendirmesinde, radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi uygulanan hastaların hastalıksız sağkalım (DFS) için bağımsız prognostik faktörleri arasında pelvik nodal metastazlar, klinik tümör boyutu (IB sınıflandırması içinde), vasküler-lenfatik invazyon ve servikal stroma içine tümör infiltrasyon derinliği yer alır (44).

Daha ileri lezyonlarda, definitif radyoterapi için üç adet GOG prospektif klinik çalışmasına kaydedilen 642 hastanın multivaryant analizinde, pozitif paraaortik nodların, relaps ve sağkalım için tek başına en önemli bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir ve tüm diğer risk faktörlerinden önemlidir. İkinci en önemli prognostik faktörler (pelvik nodal tutulum ve tümör boyutu), yalnızca paraaortik metastazların yokluğunda anlamlılığını korur. Önceki değişkenler dikkate alındığında, diğer daha

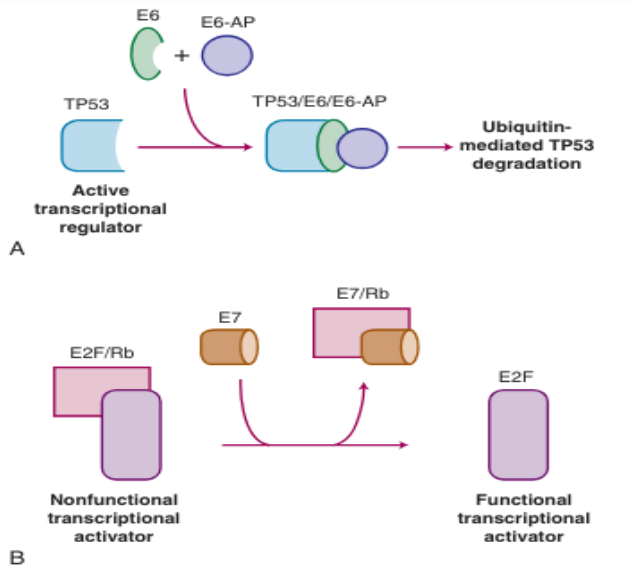
zayıf prognostik değişkenler arasında klinik evre, hasta yaşı ve performans durumu yer alır. Daha ileri tümörlerin bu analizinde, hücre tipi, histolojik derece ve tedavi öncesi hematokrit ve peritoneal sitolojik bulguları önemli prognostik faktörler değildir (45).

2.5. Moleküler biyoloji ve aşımala

HPV, papovavirus grubuna ait küçük, çift sarmallı DNA virüsüdür. Bugüne kadar polimeraz zincir reaksiyonu analizi kullanılarak 80'den fazla HPV suşu izole edilmiştir. HPV enfeksiyonu, epitelyumun bazal hücre tabakasında meydana gelir ve viral genom, bölünen hücrelerde replikasyon yaparak HPV DNA'nın sürekli bir rezervuarı haline gelir. Epitelyal hücreler olgunlaştıkça, hücre bölünmesi olmaksızın viral DNA replikasyonu devam eder ve hücre başına HPV DNA kopya sayısı artar. Mikroskobik olarak, bu süreç HPV enfeksiyonunun patognomonik bulgusu olarak kabul edilen koilositoz ile ilişkilidir (46).

Karakterize edilen birçok suş arasında HPV-16 ve HPV-18 en sık skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomla ilişkilendirilmiştir, sırasıyla HPV-18'in HPV-16'dan daha kötü bir prognozla ilişkilendirildiği gösterilmiştir. HPV-31, HPV-33 ve HPV-35 de malignite ile ilişkilendirilmiştir, HPV-6 ve HPV-11 ise genellikle benign viral kondilom veya CIN 1 gibi hafif displastik epitelyal değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (47).

HPV karsinojenezi, onkojen E6 ve E7 aracılığıyla meydana gelir. Hayvan deneyleri, E6 ve E7 ekspresyonunu servikal kanser gelişimiyle güçlü bir şekilde ilişkilendiren en güçlü in vivo kanıtlardandır (48). HPV'nin onkogenik aktivite üzerindeki etkilerini gösteren mekanizmalar Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Viral onkoproteinlerin hücresel tümör süpressörleri ile etkileşimlerinin biyolojik sonuçları. (A) E6 geninin TP53 proteinini ubiqutin-aracılı yıkım yoluyla inaktive ettiği hipotez edilen mekanizmanın şematik temsili. (B) E7 geninin, RB proteinine bağlanma kapasitesi aracılığıyla hücresel transkripsiyon faktörü E2F'in aktivitesini değiştirme rolü.

HPV onkojenlerinin E6 proteini, TP53 proteinine bağlı E6-AP ile bağlanarak TP53'ün parçalanmasına neden olur, bu da hücre büyümesinin önemli bir negatif düzenleyicisi olan TP53'ün koruyucu işlevini ortadan kaldırır (49). Karsinojenik HPV suşlarının E6 proteinleri, kanser oluşturma sürecinde yer almayan HPV suşlarının onkojenlerinden TP53'ü daha etkin bir şekilde bağlar, bu da bu suşların onkogenisitesindeki farklılıkları açıklamaya yardımcı olabilir. E6 tek başına dönüşümü indükleyebilme yeteneğine sahip değildir, ancak E7 ile primer insan keratinositlerinin immortalizasyonunu indükler. E7, retinoblastoma (RB) tümör baskılayıcı geninin gen ürününü bağlar ve fonksiyonel olarak inaktive eder. Bu bağlanma, aktif transkripsiyon faktörlerinin (E2F) kontrolsüz salınımına ve hücre döngüsü boyunca düzenlenmemiş ilerlemeye neden olur. Düşük riskli ve yüksek riskli HPV virüsleri arasındaki biyolojik farklılıklar, son zamanlarda, servikal karsinomlarda tekrarlayan genomik değişikliklerin tanımlandığı birkaç çalışmada tanımlanmıştır. HPV entegrasyon sitelerindeki gen ekspresyon seviyeleri, HPV entegrasyonu olan tümörlerde, HPV olmayan viral entegrasyonla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (50).

HPV'nin servikal kanserin patogenezindeki rolünü gösteren kanıtlar kesindir. Bu HPV enfeksiyonunun skuamöz hücre intraepitelyal lezyonlar ve servikal karsinom gelişimi için en önemli risk faktörü olarak gösterildiği 1- çoklu epidemiyolojik çalışmalar 2- HPV DNA'nın servikal kanser ve öncü lezyonların %90'ından fazlasında tespit edilmesi 3- neoplastik dokularda HPV transkripsiyonel aktivitenin bulguları 4- HPV onkojenlerinin hayvanlarda malign dönüşüme aracılık edebildiği kanıtlarını içerir (48). HPV ile enfekte olan kadınlarda düşük ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların gelişme hızı kesin olarak bilinmemektedir. Sitolojik olarak normal seksüel olarak aktif genç kadınlarda HPV enfeksiyonlarının insidansının yüksek olduğunu göstermiştir (51). Onkogenik HPV ile enfekte olan kadınların çoğu enfeksiyonu temizler ve servikal neoplazi geliştirme riski düşüktür veya hiç yoktur. Çoğu yeni HPV enfeksiyonunun ortanca süresi 1 yıldan azdır. Kadınların üçte birinden fazlası sürekli veya aralıklı olarak HPV DNA pozitif kalır ve bu kadınların birçoğu daha sonra ilk HPV tipinden farklı bir HPV tipi için pozitif test sonucu gösterebilir. Genç kadınlarda HPV enfeksiyonlarının geçici olması, düşük dereceli servikal neoplazinin sık sık normalleştiği gözlemini destekler.

Teorik olarak, HPV'ye bağlı vücudun bağışıklık tepkisini zayıflatmak, kalıcı HPV enfeksiyonunu teşvik etmek veya E6/E7 ekspresyonunu upregüle etmek veya HPV onkojen ekspresyonunun neden olduğu genetik hasarı artırmak için diğer faktörler ile etkileşebilir. Muhtemel faktörler arasında sigara içme, oral kontraseptif kullanımı ve HIV enfeksiyonu bulunur (52). Birkaç vaka-kontrol çalışması, sigara içme davranışının servikal neoplazi riskinin artmasına neden olduğunu göstermiştir. Sigara dumanında bulunan kanserojenler, servikal mukusta yoğunlaşır ve sigara içen kadınların servikal epitelyumunda antijen sunan hücre sayısında azalma gözlenir (53). Bu nedenle sigara içme, yerel bağışıklık değişiklikleri yoluyla servikal kanser riskini

artırabilir. Uzun süre immünosupresyon, servikal karsinom gelişimi için bir risk faktörü olarak tanınmıştır (54). Ancak oral kontraseptif kullanımı ile servikal kanser arasındaki pozitif bağlantı henüz kesin değildir (55). Diğer faktörlerin de etkili olabileceği teorik olarak mümkündür, ancak HPV enfeksiyonunun edinilmesi ve kalıcılığı, servikal neoplazi gelişimi için kritiktir.

Bu bilgiye dayanarak, belirli aşılar geliştirilmiştir. Dörtlü HPV (tip 6, 11, 16, 18), ikili HPV (tip 16, 18) ve dokuzlu HPV (31, 33, 45, 52 ve 58 türlerinin eklenmesi) aşıları büyük Faz III çalışmalarında değerlendirilmiştir. İki başlangıç denemesi, Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) II ve Papilloma Trial against Cancer in Young Adults (PATRICIA), HPV enfeksiyonunu ve CIN 2 veya 3 gibi yüksek dereceli premalign lezyonları önlemedeki etkinliği göstermek için tasarlanmıştır. Bu çalışmalar, oldukça büyük (5500-18,500 aşı), körleme, rastgele ve 15 ila 26 yaşları arasındaki kadınları içermiştir (56-57).

Üç aşı da mükemmel güvenlik ve immünojenite profillerini gösterir. Bu aşılar için, temel servikal sitoloji anormallikleri olmayan kohortlarda, herhangi bir HPV tipi enfeksiyonuna bağlı CIN 3 karşı etkinlik %100'dür. Etkinlik, girişte prevalan enfeksiyonu olan kadınları içeren kohortların analizinde daha düşüktü (%45). Daha yaşlı kadınlarda, etkinlik yüksektir. Servikal hastalık öyküsü olmayan 24 ila 45 yaş arası kadınların bir çalışmasında, dört değerli aşı %91 etkinliğe sahiptir (58). Bu aşılar, bazı diğer aşı tipleri tarafından neden olan enfeksiyona karşı kısmi çapraz koruma sağlar. Ancak, aşılar geçirilmiş HPV enfeksiyonlarının seyrini değiştirmez. Bir meta-analiz, HPV aşılarının, 15 ila 26 yaşları arasındaki genç kızlarda ve genç kadınlarda servikal ön kanserleri koruduğunu göstermektedir. Müdahale gerektiren ciddi yan etki riski yoktu (59).

Bugüne kadar, HPV aşısının korumasının en az 9,4 yıl sürdüğü gösterilmiştir ve dört değerli aşıyla en az 10 yıl sürmekte, 12 yıla kadar süren koruma trendi vardır. İkili, dörtlü ve dokuz değerli aşılar, FDA tarafından 9 ila 26 yaş arası kadın ve erkekler için onaylanmıştır ve ticari olarak intramüsküler enjeksiyon için mevcuttur (0, 2 ve 6 ayda üç doz dizisi şeklinde).

Kim ve Goldie HPV aşılama programlarının maliyet etkinliğinin aşı bağışıklığının süresine bağlı olacağını ve yüksek kapsamın ergen kızlarda hedeflenmesi, 18 veya 21 yaşına kadar kadınlar için yetişme çabalarını hedef alması ve tarama uygulamalarının gözden geçirilmesi ile optimize edileceğini öngörmüştür (60). Ne yazık ki, araştırmalar, HPV aşısının belirli risk faktörlerine dayalı hedefli yaklaşımların uygulaması için kötü bir strateji olduğunu göstermiştir ve bu nedenle kapsamlı stratejiler önerilmektedir (61).

Servikal neoplazinin primer önlenmesinin sonuçları, özellikle taramanın mevcut olmadığı dünya ülkelerinde heyecan vericidir, ancak gereken kapsamlı nüfus stratejisinin maliyeti şu anda öngörülememektedir.

2.6. Klinik belirtiler ve hasta değerlendirmesi

Preinvaziv ve minimal invaziv serviks kanserleri genellikle rutin sitolojik tarama ile tespit edilir. Daha ileri hastalığı olan hastaların çoğu, postkoital, menstrual, intermenstrual veya postmenopozal anormal vajinal kanama ile başvurur; bu kanama şeffaf veya kötü kokulu bir akıntı ile olabilir. Özellikle ateşle birlikte olduğunda aşırı pelvik hassasiyet, pelvik inflamatuar hastalığı ekarte etmek için tam olarak değerlendirilmelidir. Siyatik ağrı, bacak ödemi ve hidronefroz üçlüsü neredeyse her zaman hastalığın pelvik yan duvara yayılması ile ilişkilidir. Mesane ve rektal semptomlar da lokal olarak ileri pelvik hastalığı işaret eder, üriner ve gastrointestinal sistemlerin spesifik değerlendirilmesi gerekliliğini gösterir.

2.6.1. Evreleme ve hasta değerlendirmesi

FIGO'nun serviks kanseri için mevcut klinik evreleme sistemi 2009 yılında güncellenmiş ve 2018 yılında tekrar revize edilmiştir (62). 2009 versiyonu ve 2018 de yapılan revizyonlar Tablo 2'de detaylandırılmıştır.

Tablo 2. FİGO serviks kanseri evreleme 2009 versiyonu ve 2018 de yapılan revizyonlar

Evre	Açıklama
Evre I	Karsinom sadece servikse sınırlıdır (korpus uzantısı dikkate alınmamalıdır).
Evre IA	İnvazyon, maksimum 5 mm derinliğinde stromal invazyon ile sınırlıdır. (İnvazyon derinliği, köken aldığı yüzey veya glandüler epitelyum tabanından itibaren 5 mm'den fazla olmamalıdır. Venöz veya lenfatik olsun, vasküler alan tutulumu evreyi değiştirmemelidir.)
Evre IA1	Stroma invazyonu 3 mm'den daha fazla olmayan ölçülmüş invazyon (7 mm'den geniş olmayan; 2018 sisteminde çıkarılmıştır).
Evre IA2	Stroma invazyonu 3 mm'den büyük ve 5 mm'den fazla olmayan ölçülmüş invazyon (7 mm'den geniş olmayan; 2018 sisteminde çıkarılmıştır).
Evre IB	Klinik lezyonlar servikse sınırlı veya 1A'dan büyük preklinik lezyonlar.
Evre IB1	Klinik lezyonlar 4 cm'den büyük değil (2018 de eklenen: Stromal invazyonun ≥5 mm derinliği ve en büyük boyutta <2 cm).
Evre IB2	Klinik lezyonlar 4 cm'den büyük (2018 sisteminde eklenen: 2 cm veya daha fazla ve 4 cm'den küçük).

Evre IB3	(2018 de eklenen) Klinik lezyon boyut ≥4 cm.
Evre II	Karsinom serviksin ötesine uzanır ancak pelvik duvara kadar yayılmaz; karsinom vajinayı içerir ancak alt üçte birine kadar yayılmaz.
Evre IIA	Belirgin bir parametrial tutulum yok.
Evre IIA1	Klinik lezyonlar 4 cm'den büyük değil.
Evre IIA2	Klinik lezyonlar 4 cm'den büyük.
Evre IIB	Belirgin parametrial tutulum var.
Evre III	Karsinom pelvik duvara kadar uzanmıştır; rektal muayenede tümör ile pelvik duvar arasında hastalıksız mesafe yoktur; tümör vajinanın alt üçte birini içerir, hidronefroz veya fonksiyon görmeyen böbreği olan tüm vakalar dahil edilmelidir, (başka bir nedene bağlı olmadığı sürece). Pelvik duvara yayılma yoktur ancak vajinanın alt üçte birini içerir.
Evre IIIA	Vajinanın alt üçte birine yayılma.
Evre IIIB	Pelvik duvara yayılma veya hidronefroz veya fonksiyon görmeyen böbrek.
Evre IIIC1	(2018 de eklendi) Sadece pelvik lenf nodu metastazı.
Evre IIIC2	(2018 de eklendi) Para-aortik lenf nodu metastazı.
Evre IV	Karsinom gerçek pelvisin ötesine yayılmış veya mesane veya rektum mukozasını klinik olarak tutmuştur.
Evre IVA	Büyümenin bitişik organlara yayılması.
Evre IVB	Uzak organlara yayılma.

1994 sınıflamasından yapılan değişiklikler, evre 0'ın (preinvaziv hastalık) çıkarılması ve evre IIA'nın IIA1 (tümör ≤4 cm) ve IIA2 (tümör >4 cm) olarak alt bölümlere ayrılmasıdır. Evre IIA'nın alt bölümlere ayrılması, evre IB hastalığı ile paralellik göstermekte ve tümör boyutunun prognostik etkisinin kısmi bir takdirini yansıtmaktadır. 2018 versiyonu, evre IB1'i (4 cm) ayırır ve nodal tutulum için yeni bir evre olan IIIC1 (pelvik) ve IIIC2 (para-aortik) yaratır.

2.6.2. Görüntüleme yöntemleri

FIGO'ya göre, sadece palpasyon, muayene, kolposkopi, endoservikal kürtaj, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi, intravenöz ürografi, akciğerler ve iskeletin düz grafilerinin sonuçları evre tayinini etkileyebilir. Şüpheli mesane veya rektal tutulum biyopsi ile doğrulanmalıdır. Gelişmekte olan ülkelerde ileri evre hastalık insidansının yüksek olduğu ve gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin bulunmadığı göz önüne alındığında, FIGO 2009 evrelemesi, lenfanjiyografi; BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları, laparoskopi veya açık lenfadenektomi gibi operatif prosedürlerin bulgularının kullanımını dışlar, ancak 2018 sistemi bunlara izin verir. Eğer BT elde edilirse, ürografik bulgular hidronefrozu ekarte etmek için kullanılabilir. FIGO, çağdaş görüntüleme çalışmalarının ve cerrahi evrelemenin tedaviyi yönlendirmede faydalarını kabul eder (63).

Lenf nodu tutulumunu değerlendirmek için kullanılan görüntüleme çalışmaları arasında BT, MRI, lenfanjiyografi ve PET bulunmaktadır. Tarihsel olarak, lenfanjiyografi, radyasyon alanlarının tasarımına yardımcı olmak için kullanılmıştır; ancak paraaortik lenf nodlarının durumunu değerlendirmek için iyi bir görüntüleme tekniği olduğu belirlenmiş olsa da artık çoğu tıbbi toplulukta mevcut değildir.

Pelvik MRI, lokal tümör yayılımını değerlendirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. MRI, serviks içindeki hastalığın yayılımının CT'den daha iyi tanımlanmasını sağlar ve serviks çevresine yayılımı tespit etmede değerli olabilir; bu nedenle, birincil tedavi olarak cerrahi düşünülen serviksle sınırlı hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinde özellikle yararlı olabilir. MRI ayrıca uterin yayılımı tespit etmede de faydalı olabilir. Pelvik MRI ve BT, radyoterapi alanlarının tasarımında, özellikle drenaj lenf düğümlerinin konumunu ve dolayısıyla konformal radyasyon alanlarındaki sınırları ve koruma alanlarını tanımlamada faydalıdır (64). Lenf düğümlerinin tutulduğunu tespit etmede MRI'nın BT'ye göre belirgin bir avantajı yoktur.

PET taraması, planlanan RT öncesi lenf nodu durumunu değerlendirmek için BT taraması ile karşılaştırılmıştır. Grigsby ve ark. PET ile BT'yi karşılaştıran bir retrospektif çalışmada, yeni tanı konmuş 101 ardışık hastayı inceledi (65). BT, hastaların %20'sinde pelvik lenf düğümlerinde ve %7'sinde aortik lenf düğümlerinde büyüme gösterdi. PET, hastaların %67'sinde pelvik lenf düğümlerinde ve %21'inde aortik lenf düğümlerinde anormal FDG tulumu gösterdi. Görüntüleme bulgularının doğruluğunu doğrulamak için rutin olarak cerrahi evreleme yapılmadı. Bir multivaryant analiz, PET görüntülemesi ile pozitif aortik lenf düğümlerinin tespit edilmesinin, progresyonsuz sağkalım (PFS) için en önemli prognostik faktör olduğunu gösterdi. Yen ve ark., yeni tanı konmuş (%35) veya tekrarlayan (%65) serviks kanseri olan hastaların PET ile MRI veya BT evrelemesinin prospektif değerlendirmesini

yaptı (66). Görüntülemede tanımlanan lezyonların doğrulanması cerrahi biyopsi veya klinik takip yoluyla elde edildi. Lokal lezyonlar için tanısal doğruluğu benzer olmasına rağmen, PET, metastatik lezyonları tanımlamada hem MRI hem de BT'den üstündü. Önceki retrospektif çalışmalarına ek olarak, Washington Üniversitesi'nden Mallinckrodt Radyoloji Enstitüsü'nden araştırmacılar, yakın zamanda tedavi öncesi görüntüleme ile florodeoksiglukoz (FDG) ve PET ile kombine edilmiş 560 serviks kanseri hastasının büyük bir prospektif serisini yayınladılar (67). Genel olarak, bu hastaların %47'sinde FDG-PET üzerinde lenf düğümü tutulumu vardı ve tedavi sonrası prognoz, PET ile gösterilen pozitif lenf düğümleri sayısı ile ve ayrıca tutulan düğümlerin seviyesi ile yüksek korelasyon gösterdi. 2005 yılı Ocak ayı itibariyle, Medicare ve Medicaid Hizmetleri Merkezleri, yeni teşhis edilmiş, lokal olarak ileri serviks kanserinin değerlendirilmesinde PET taramasının kullanılmasını, konvansiyonel anatomik görüntülemeye ek olarak onayladı. Erken hastalığın evrelenmesinde özellikle bu durumda ekstrapelvik hastalık insidansı nispeten düşük olduğu için kullanımı sınırlıdır. Yeni teşhis edilen serviks kanserinin değerlendirilmesinde önerilen yaklaşım Şekil 2'de gösterilmiştir.

Aşama	**Eylem**
İnvaziv epiteliyal kanser için biyopsi pozitif (skuamöz hücreli, adenokarsinom veya adenoskuamöz)	- Serviks, vajina ve parametrial dokuların dikkatli değerlendirilmesi ile detaylı fiziksel ve pelvik muayene -Tam kan sayımı, metabolik panel, böbrek fonksiyon testlerini içeren laboratuvar testleri -Göğüs radyografisi
LVI ve tümör boyutunun varlığını belirlemek için konizasyon biyopsisi düşünülmelidir	- Lenf nodu tutulumu için PET taraması düşünülmelidir
Cerrahi aday değil/yerel olarak ilerlemiş tümör (tipik olarak evre IB2-IVA)	- Anestezi altında pelvik muayene sırasında şüpheli veya yetersiz muayene -Sistoskopi ve proktoskopi muayenesi
Erken evre hastalık evrelemesi ile cerrahi adaylar (IA, IB1, seçilmiş IIA)	- Karın ve pelvis BT'si - Parametrial yayılımı daha fazla karakterize etmek için isteğe bağlı MRG
Anatomik görüntüleme de retroperitoneal lenfadenopati kanıtı yoksa	- PET taraması yapılmalıdır
Şüpheli uzak metastaz (küratif tedaviyi ekarte etmek için)	- Biyopsi doğrulaması

Şekil 2. Yeni tanı almış serviks kanserinde evreleme şeması

RT tamamlandıktan 3 ay sonra FDG-PET görüntülemesinin tedavi etkinliğinin erken değerlendirilmesinde kullanımı sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ve ayrıca agresif kurtarma tedavisine uygun izole nükslerin tanımlanmasına yardımcı olur (68).

Pelvik ve paraaortik lenf düğümlerinin cerrahi evrelemesi, prognostik bilgi elde etmek, genişletilmiş alan ışınlamasından fayda görecek hastaları tanımlamak ve büyük ölçüde büyümüş lenf düğümlerini çıkarmak için kullanılmıştır. Transperitoneal lenfadenektomiyi takiben radyasyon ile tedavi edilen hastalarda yüksek komplikasyon oranlarının erken raporları, bu prosedürün kullanımını caydırmıştı, ancak daha yeni çalışmalar, operasyonun retroperitoneal yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilmesi durumunda büyük komplikasyonların önemli ölçüde daha düşük olduğunu belgeledi (69). Pelvik ve aortik lenf düğümlerinin laparoskopik biyopsisi daha az invazivdir, iyileşme süreleri daha kısadır ve cerrahiye bağlı yapışıklık olasılığı daha azdır, bu da tedavi ile ilişkili bağırsak toksisitesi potansiyelini azaltır (70). Çeşitli cerrahi yaklaşımlar kullanılarak, Goff ve ark. tedavi öncesi cerrahi evrelemenin hastaların %43'ünde planlanmış RT'de değişikliklere neden olduğunu bildirmiştir (71). PET veya PET-CT görüntüleme ile histolojik paraaortik nodal durumunu karşılaştıran çalışmalarda, yanlış negatif oran %5 ile %17 arasında değişmektedir (genel olarak %12). Benzer şekilde, Gouy ve ark. 2004 ile 2011 yılları arasında lokal olarak ileri serviks kanseri olan ve paraaortik bölgenin negatif PET görüntülemesi ve laparoskopik paraaortik lenfadenanektomi uygulanan 237 hastayı kapsayan prospektif çok merkezli bir çalışma yürüttü (72). Yirmi dokuz hastada (%12) nodal tutulum vardı (yanlış negatif PET-CT sonucu). On üçünde 5 mm veya daha az ölçülen nodal metastaz vardı, on altısında ise 5 mm'den büyük nodal metastaz vardı. Paraaortik metastazı 5 mm veya daha az olan ve genişletilmiş alan kemoradyasyon ile tedavi edilenler, paraaortik lenf nodu tutulumu olmayanlarla benzer 3 yıllık olaysız sağkalım oranına sahipti (%69'a karşı %74), oysa 5 mm'den büyük paraaortik nodal tutulumu olan hastaların sağkalımı kötü kaldı (%17; $p < 0.001$), bu da cerrahi evrelemenin bir alt grupta olası etkisini düşündürmektedir.

Sadece bir randomize çalışma, lokal olarak ileri serviks kanseri olan 61 hastada cerrahi evreleme (laparoskopik veya ekstraperitoneal) ile klinik evrelemeyi (BT veya MRI) karşılaştırmıştır (73). Ara analizde, cerrahi evreleme yapılan hastalar, cerrahi evreleme yapılmayanlara göre anlamlı derecede daha kötü PFS'ye sahipti, bu da çalışmanın erken kapanmasına yol açtı. Genel olarak, tümörle tutulan lenf düğümlerinin tedavi öncesi cerrahi debulking değerini kanıtlamamış olmasına rağmen, cerrahi evrelemeden elde edilen bilgiler, seçilmiş hastalarda değerli olabilir.

2.7. Primer tedavi

Servikal kanserli hastalar genellikle hastalığın pelvise sınırlı olduğu şekilde ortaya çıktığından, lokal bölgesel hastalık kontrolü, başlıca tedavi zorluğudur. Tümör

özelliklerine dayanarak bireyselleştirilmiş tedavi, yerel olarak sınırlı hastalığı olan hastalarda etkileyici iyileşme oranları üretmiştir (Tablo 3)

Tablo 3. Serviks kanseri evrelerine göre tedavi ve 5 yıllık GS oranları

Evre (2009sistemi)	**Birincil Tedavi***	**5 yıllık Genel Sağkalım**
IA1	Konizasyon biyopsisi; basit histerektomi, brakiterapi	>%98
IA2	Radikal histerektomi artı pelvik lenf nodu diseksiyonu; radyoterapi	≥%95
IB1/sınırlı IIA1	Radikal histerektomi artı pelvik lenf nodu diseksiyonu; radyoterapi	~%90
IB2/çoğu IIA1/IIA2	Kemoradyoterapi	%80-%85
IIB	Kemoradyoterapi	%70-%75
III	Kemoradyoterapi	~%50
IVA	Kemoradyoterapi; seçici egzenterasyon	%15-%25
IVB, sınırlı**	Yakın takip ile kemoradyoterapi	%5-%15
IVB	Kemoterapi; palyatif radyoterapi	~%0

* Birincil tedavi seçimi ve genel sağkalım oranları, tanı ve evreleme değerlendirmesi sırasında hastalığın yaygınlığına bağlı olarak belirlenir.
** Yalnızca soliter inguinal veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu.

Patolojik ekstraservikal yayılım (örneğin, pozitif lenf nodları, parametrial invazyon) gibi olumsuz faktörlere sahip olan çoğu hastanın, cerrahiden sonra saptanan birden fazla olumsuz primer tümör özelliğine sahip hastalara adjuvan RT veya kemoradyasyon sunulacağını kabul ederek, çoğu cerrah artık radikal histerektomiyi ameliyatta olumsuz faktörler bulma beklentisi düşük olan, hastalığı sınırlı olan premenopozal hastalarla sınırlamaktadır. Genel olarak, hastalar ister cerrahi, ister radyoterapi, isterse kemoradyasyon olsun, tek modalli kesin tedavi ile tedavi edilmelidir; böylece birden fazla modalitenin kullanımından kaynaklanan potansiyel artmış toksisite riskinden kaçınılır.

Servikal kanserde, PFS'nin genel sağkalımla (OS) yakından izlendiği, yerel olarak nüks eden veya metastatik hastalığı olan kadınlar için son derece sınırlı tedavi seçeneklerini yansıttığı vurgulanmalıdır. Bu, bazı diğer malign tümörlerle, örneğin prostat ve meme kanserleri veya lenfomalarla olan durumların aksinedir; burada yavaş seyreden tümör biyolojisi veya birden fazla kurtarma seçeneğinin bulunması, önceki

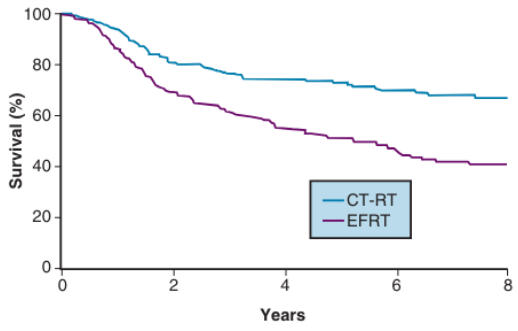
iki sonuç ölçümü arasında geniş farklılıklara yol açabilir. Ayrıca, servikal kanserde başlangıçta kesin tedavi ile nihai tümör kontrolünün önemini vurgular.

RT, özellikle cerrahi adayı olmayan herhangi bir evredeki lokal bölgesel sınırlı servikal kanserli hastalar için etkilidir. Tedavi, hastaya ve hastalığın yayılım derecesine dikkatlice uyarlanmalıdır, ancak genellikle eksternal beam radyoterapi (EBRT) ile eş zamanlı kemoterapi ve sonrasında brakiterapi kombinasyonundan oluşur. Tarihsel olarak bildirilen 5 yıllık OS oranları, yalnızca RT ile tedavi edilen hastalar için FIGO evresi IB için %75 ile %85, FIGO evresi II için %65 ile %70, FIGO evresi III için %30 ile %40 ve FIGO evresi IVA hastalığı için %10 ile %15 arasındadır (74).

2.8. Kemoradyoterapi

2.8.1. Radyoterapi ve kemoradyoterapi

Yerel olarak ileri hastalığı olan hastalar için, 1999'da Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) beş adet Faz III klinik denemenin sonuçlarına dayanan bir uyarı yayınlamasından bu yana kemoradyasyon standart bakım olmuştur (GOG 85, GOG 120, GOG 123, Southwest Onkoloji Grubu/Intergrup protokolü 0107 [SWOG 8797/intergrup 0107] ve Radiation Therapy Onkoloji Grubu [RTOG] Denemesi 90-01). SWOG 8797/Intergrup 0107 çalışma genel sağkalım grafiği Şekil 3. te gösterilmiştir.



Şekil 3. SWOG çalışması Pelvik RT+Kemoterapi vs Genişletilmiş alan radyoterapisi genel sağkalım grafiği

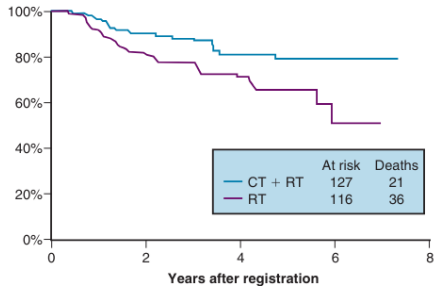
Bu beş çalışmanın farklı uygunluk kriterleri vardı, ancak toplamda geniş grubu içeriyordu:

1. Kemoradyasyonun primer tedavi olarak temsil edildiği lokal ileri tümörler.

2. Kemoradyasyonun yardımcı histerektomi öncesinde uygulandığı, tümör boyutu ≥4 cm olan erken evre kanserler.

3. Yüksek riskli patolojik faktörlerle (pozitif lenf nodları, pozitif parametrium, pozitif cerrahi sınırlar) radikal histerektomi sonrası adjuvan tedavi.

Rose ve Bundy, çalışmalarının toplu sonuçlarını özetledi ve yalnızca RT veya hidroksiüre ile birlikte RT'ye kıyasla, sisplatin bazlı eş zamanlı kemoradyasyon lehine ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı %36'lık bir azalma gösterdi (75) (Şekil 4).



Şekil 4. Sisplatin+radyoterapi vs yalnızca radyoterapi genel sağkalım grafiği

Bu klinik deneme sonuçlarının genel bir popülasyona uygulanabilir olduğu, Pearcey ve arkadaşlarının 1992 ile 2001 yılları arasında servikal kanserli hastaları tedavi ettiği ve servikal kanser sağkalımında, evre veya primer cerrahi için seçilen vakalardaki dengesizliklerle açıklanamayan önemli bir iyileşme bulduğu bir analizde doğrulandı (76). Araştırmacılar, hayatta kalma kazanımlarını, servikal kanser için RT alan çoğu hastada yaygın ve uygun şekilde kullanılan, öncelikle sisplatin bazlı eş zamanlı kemoradyasyona atfetmektedir. RT ile karşılaştırıldığında kemoradyasyonun temel Faz III denemelerinin özel ayrıntıları Tablo 4'te ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Tablo 4. Serviks skuamöz hücreli karsinomu için radyasyon ve kemoradyoterapi Faz III denemeleri

Çalışma	N	FIGO Evresi	Tedavi	Eşzamanlı Kemoterapi	Takip (yıl)	OS (%)	PFS (%)	RR Ölüm	P Değeri (OS)
GOG 85	368	IIB-IVA	WPRT + LDR	**-HU - Sisplatin/5-FU (q4w)**	8.7	43 65	47 57	0.72	0.018
GOG 120	526	IIB-IVA	WPRT + LDR	**- Sisplatin/5-FU (q4w) -Haftalık sisplatin**	8.0	35 53	45 48	0.58	0.002
GOG 123	369	IB2	WPRT + LDR + adjuvan histerektomi	**-Yok -Haftalık sisplatin**	3.0	74 83	63 79	0.54	0.008

Çalışma	N	FIGO Evresi	Tedavi	Eşzamanlı Kemoterapi	Takip (yıl)	OS (%)	PFS (%)	RR Ölüm	P Değeri (OS)
RTOG 90-01	386	IB2-IVA	**EFRT vs. WPRT + LDR**	**-EFRT tek -WPRT + sisplatin/5-FU (q3w)**	6.6	41 67	36 61	0.52	<0.0001
SWOG 8797/INT 0107	268	IB veya IIA (yüksek riskli postoperatif)	**-Histerektomi -WPRT**	Sisplatin/5-FU (q4w)	4.0	71 81	63 65	0.50	0.007
NCIC	253	IB2-IVA	WPRT + LDR/MDR/HDR	**-Yok -Haftalık sisplatin**	5.0	58 62	62 64	0.90	0.53

Kısaltmalar: 5-FU: 5-Fluorourasil; **EFRT:** geniş alan radyoterapi; **FIGO:** Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu; **GOG:** Jinekolojik Onkoloji Grubu; **HDR:** yüksek doz hızlı brakiterapi; **HU:** hidroksiüre; **INT:** İntergroup; **LDR:** düşük doz hızlı brakiterapi; **MDR:** orta doz hızlı brakiterapi; **NCIC:** Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü; **OS:** genel sağkalım; **PFS:** progresyonsuz sağkalım; **RR:** relatif risk; **RTOG:** Radyasyon Tedavi Onkoloji Grubu; **Rx:** reçete; **SWOG:** Southwest Onkoloji Grubu; **WPRT:** tüm pelvik radyasyon.

Kuzey Amerika'da GOG, servikal kanserin kemoradyasyonu için temel olarak tedavi haftalık sisplatinin 40 mg/m2 (maksimum haftalık 70 mg doz) altı siklus kadar EBRT ile eş zamanlı olarak seçmiştir. Sisplatin ile 5-florourasil'in (5-FU) birleştirilip birleştirilmeyeceği çözülmemiş bir sorudur çünkü RTOG 90-01'in pozitif kolu hem eş zamanlı sisplatin hem de 3 haftalık bir siklusta verilen 5-FU içeriyordu (sisplatin 75 mg/m2, 5-FU günde 1000 mg/m2, 4 gün). Ancak, standart haftalık sisplatin ile uzatılmış infüzyon florourasilin karşılaştırıldığı sonraki bir deneme, 5-FU/RT'nin daha yüksek bir tedavi başarısızlığı riski (relatif risk, 1.29) ve daha yüksek bir ölüm oranı (relatif risk, 1.37) ile, 5-FU kolunda uzak başarısızlık artışı nedeniyle erken kapatıldı (77).

Başka bir çalışmada, 234 kadın standart EBRT (25 fraksiyonda 50 Gy) veya hiperfraksiyonlu RT (33 fraksiyonda 52.80 Gy) ile rastgele atandı ve bir ikinci

rastgele atama ile RT'nin ilk ve son 4 günü boyunca günlük 1g/m2 5-FU ile veya ek kemoterapi almayan kola yapıldı. 59 ay median takip süresiyle, bu kollar arasında sağkalım veya pelvik kontrol açısından fark yoktu. Bu denemede hastalar eş zamanlı sisplatin almamıştı ve bu nedenle özellikle 5-FU'nun serviks kanseri için tek ajan etkin olmadığı gösterilmiştir (78).

Servikal kanser için kemoradyasyonun faydası, bu hastaların yönetimindeki en büyük çağdaş terapötik kazançlardan biridir. Önemli ölçüde daha uzun takip dönemleri ile, sisplatin bazlı kemoradyasyonun uygulanması ile sağkalım avantajını doğrulamaya devam etmektedir. Ayrıca, yerel olarak ileri servikal kanser için gelecekteki denemelerde, 3 yıllık median takip aralıkları ile PFS ve OS tahminlerinin oldukça anlamlı sonuçlar temsil ettiğini göstermektedir. Sadece evre IIIB hastalarının Hindistan'daki bir merkezde tedavi edildiği bir deneme, radyasyon tek başına karşılaştırıldığında eş zamanlı kemoterapi ile benzer bir sağkalım avantajı gösterdi; eş zamanlı kemoradyasyon kolunda 5 yıllık DFS %52 ve 5 yıllık OS %54 idi (79).

Sisplatinin RT ile birleşiminin etkinliği genel olarak kabul edilsede, çeşitli araştırmacılar olarak sisplatin dışındaki diğer kemoradyasyon rejimlerini değerlendirdi, bunlar arasında karboplatin ve gemsitabin bulunmaktadır (80-81). Faz II çalışması, sisplatin ve pelvik radyasyon ile eş zamanlı olarak bevasizumabın uygulanabilirliğini gösterdi (82). Mevcut çalışmalar, sisplatinin her hafta mı yoksa her 3 haftada bir mi verilmesi gerektiğini araştırmaktadır.

2.8.2. Kemoradyasyondan sonra sistemik tedavinin rolü

Kemoradyasyondan sonra uzak nüks riski, pelvik nüksler kadar yüksek, hatta daha yüksektir. Eş zamanlı sisplatin ve RT den sonra adjuvan kemoterapi eklemek hem uzak hem de lokal bölgesel tümör kontrolü açısından bir fayda sağlayabilir. Intergroup 0107'nin bir alt grup analizinde, Peters ve arkadaşları, pelvik RT ile verilen kemoterapi sikluslarının sayısının (RT tamamlandıktan sonra iki siklusa kadar dahil) iyileştirilmiş bir sonuçla korele olduğunu buldu (83).

Prospektif bir denemede, Duenas-Gonzalez ve arkadaşları, kemoradyasyonu takiben karşılaştırmalı olarak sisplatin artı gemsitabin ve sisplatin tek ajan olarak ek sistemik tedaviyi değerlendirdi (84). 3 yıl median takip süresiyle, RT ile ve ardından RT sonrası tedavi olarak sisplatin artı gemcitabin alan kadınlar, yalnızca sisplatin ile tedavi edilenlere göre 3 yılda %32 daha az ilerleme (hazard oranı [HR], 0.68; %95 güven aralığı [CI], 0.49 ile 0.95) ve daha yüksek PFS oranına sahipti (%74'e karşı %65). Ayrıca, sisplatin artı gemsitabin, %32'lik bir sağkalım avantajı sağladı (HR, 0.68; %95 CI, 0.49 ile 0.95). Diğer raporlardan gelen endişeler, sisplatin, gemcitabin ve pelvik ışınlamanın birleşiminin yüksek toksisite oranlarına yol açabileceğini göstermektedir (85). Eklenen sistemik tedavi, geleneksel sitotoksikler veya yeni biyolojik ajanlarla olsun, toksisite ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak dengelenmelidir.

Bu çalışma sonuçlarına bakılarak iki uluslararası Faz III denemesi aktive edildi; bu denemeler, sisplatin ve RT'yi takiben ek kemoterapinin (dört siklus karboplatin ve paklitaksel) rolünü değerlendirmektedir. Bir deneme, histerektomi sonrası yüksek riskli hastaları ele alacak ve pozitif lenf nodları, pozitif marjlar veya parametrial uzanımı olanları içerir, diğer deneme ise definitif kemoradyasyonla tedavi edilen ve ardından karboplatin ve taxol ile kemoterapi uygulanan lokal ileri servikal kanserli hastaların (evreler IB2'den IVA'ya) sonuçlarını değerlendirecektir. (OUTBACK Avustralya-Yeni Zelanda Jinekoloji Onkoloji Grubu [ANZGOG] liderliğindeki deneme).

2.8.3. Radyoterapi tedavi değişkenleri

Servikal kanser hastaları için radyasyon tedavisi, birkaç kritik tedavi kararının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini ve entegrasyonunu gerektirir. Bunlar arasında RT ile eş zamanlı kemoterapinin rolü, EBRT ile brakiterapinin kullanımı ve zamanlaması, RT'nin toplam dozu ve genel süresi ile nodal radyoterapi alanı yer alır. Bu tedavi değişkenleri, tümör risk faktörleri, genel hasta performans durumu ve komplikasyon riskiyle dikkatli bir şekilde dengelenmelidir.

2.8.4. Brakiterapi ve EBRT

İntakt servikal kanserin iyileştirici tedavisinde brakiterapinin önemi tartışılmaz. Klinisyenler bazen radyasyonun hastalığın pelvik duvara ulaşamayacağı gerekçesiyle FIGO evre III hastalığı olan hastalarda brakiterapinin kullanımını azaltma eğiliminde olabilirler. MD Anderson Kanser Merkezi'nden (MDACC) raporlar, EBRT ve intrakaviter brakiterapi kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda anlamlı derecede daha iyi sağkalım oranları göstermiştir (86). MDACC raporunda, FIGO evre IIIB hastalığı için radyoterapi ile tedavi edilen 1007 hastanın hastalığa özgü sağkalım oranı, intrakaviter brakiterapi alanlar için %43 iken, yalnızca EBRT ile tedavi edilenler için %21'dir. Brakiterapi kullanımının vurgulandığı dönemlerde tedavi edilen hastaların sağkalım oranları anlamlı derecede daha iyidir. Pelvise yüksek doz EBRT uygulanan (ve buna bağlı olarak intrakaviter brakiterapi dozlarının daha düşük olduğu) hastaların sağkalım oranları daha kötüdür. Ayrıca, büyük komplikasyon oranı, EBRT ile verilen pelvik tedavi dozu ile korele edilmiş ve bu korelasyon, tüm pelvise verilen EBRT dozu 45 Gy'yi aştığında terapötik oranın daraldığını öne sürmüştür. Daha yakın zamanda, SEER analizi, 2003'ten başlayarak on yıl boyunca brakiterapinin kullanımında bir azalma göstermiş ancak brakiterapi alan hastalarda OS'de %34'lük bir artış olduğunu ortaya koymuştur (87) (HR, 0.66; %95 CI, 0.6 ile 0.74).

2.8.5. Radyasyon dozu ve süresi

Tarihsel olarak, servikal kanser (IB2'den IVA'ya evreler) için birincil RT alan hastalar için nokta A'ya 80 ila 85 Gy veya daha yüksek bir kümülatif doz (EQD 2 Gy/ fraksiyon veya LDR eşdeğeri) arzu edilir, en az 45 Gy doz EBRT ile mikroskobik tümör yayılımı riski altındaki tüm hacimlere verilir. Geçtiğimiz on yıl boyunca,

birçok kurum, A noktasına doz belirtmekten ziyade, CT veya MRI üzerinde bir tümör hacmi çizmeye geçiş yapmıştır (88). Bu doz rehberleri geniş bir şekilde alıntılanmış ve kooperatif gruplar tarafından kullanılmış olmasına rağmen, doz reçetesi açıkça tümör ve hasta özgü faktörlere dikkatle uyumlu hale getirilmelidir. Daha küçük ve daha erken tümörler (IA'dan IB1'e evreler), biraz daha düşük dozlar olan 75 ila 80 Gy ile tedavi edilebilir. Birçok merkez, brakiterapiye devam etmeden önce tüm pelvis EBRT'yi 40 ila 45 Gy doza kadar vermeyi tercih eder. Başlangıçtaki parametrial veya pelvik nodal hastalık, pelvik yapıları invaze eden sınırlı ve doz sınırlamalarına uyumlu EBRT alanları ile kümülatif doz 55 ila 65 Gy'ye, hatta daha yükseğe (EBRT ve brakiterapi bileşenlerini birleştirerek) artırılabilir. Bazı kurumlar, özellikle daha erken evre ve daha küçük hacimli hastalığı olan hastalar için, tüm-pelvis EBRT dozlarını 20 ila 30 Gy arasında tutarak, daha erken brakiterapiye başlamayı ve vurgulamayı tercih eder. EBRT daha sonra pelvise devam edilir. Rektum ve sigmoid dozunun sırasıyla 70 Gy ve 75 Gy'ye, mesane D2cc'sinin ise 80 Gy ila 100 Gy'ye sınırlanması önerilmiştir (89). Ancak, en önemli düşünce normal doku doz önerileri biraz aşılsa bile yeterli tümörisidal dozların sağlanmasıdır. CT veya MR görüntüleme erişimi olmayan kurumlar, maksimum dozları belirlemek için ICRU rektum ve mesane noktalarını kullanmaya devam etmektedir. Ancak, servikal kanser için toplam D90 CTV veya nokta A dozu 85 ila 90 Gy, çevreleyen normal pelvik yapıların dozlarına dayanarak makul bir sınırdır. Primer cerrahi sonrası adjuvan RT'de, brüt tümör kalıntısı olmadığında, pelvise 45 ila 50 Gy EBRT dozu tolere edilebilir olarak kabul edilir.

Bundan önceki doz tartışmaları, günde 1.8 ila 2 Gy ve LDR brakiterapi ile konvansiyonel EBRT fraksiyonasyonuna dayanmaktadır. Değiştirilmiş fraksiyonlama veya özellikle HDR brakiterapinin kullanımı, farklı referans dozları sistemini gerektirir.

Servikal kanserde tedavi süresinin uzatılmasının olumsuz etkisi birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Radikal RT tedavisinin yaklaşık 7 ila 8 hafta ötesine uzatılmasının, her fazladan gün için pelvik kontrolde %0,5 ila %1 oranında azalma ile ilişkilendirildiği konusunda genel bir fikir birliği vardır (90). Tedavi süresinin artırılmasının sonuçları olumsuz etkileyip etkilemediği veya bu durumun sadece olumsuz tümör veya hasta özelliklerini yansıtıp yansıtmadığı veya bu durumun kemoradyasyon ile tedavi edilen hastalarla ilgili olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Ancak, RT'nin etkinliğini azaltan, tümör repopülasyonunu gösteren ikna edici radyobiyolojik kanıtlar vardır. Buna karşılık, tedavi süresinin uzatılmasının geç normal doku yan etkilerinde azalmaya yol açtığına dair bir kanıt yoktur. Bu nedenle, servikal kanser için eş zamanlı kemoradyasyon tedavisini 7 ila 8 hafta içinde tamamlamak, brakiterapi uygulamaları arasında tedavi aralarını ortadan kaldırarak veya bunlarla birlikte EBRT parametrial artışlarını sağlayarak, akut toksisiteler boyunca hastaları aktif olarak destekleyerek RT kesintilerinden kaçınmak artık uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

2.8.6. Genişletilmiş alan radyoterapisinin rolü

Servikal karsinomlu hastaların prognozu, bölgesel ve paraaortik nodal tutulumun derecesiyle ters orantılıdır. Bununla birlikte, hematojen metastaz genellikle bu hastalığın seyrinde geç bir olaydır, ancak lenf nodu metastazları olan hastalar, pelvik hastalık kontrol altına alınabilirse bölgesel EBRT ile tedavi edilebilir. Paraaortik lenf nodu metastazları olan hastaların 5 yıllık OS'si, pelvik hastalığın yaygınlığına bağlı olarak %20 ile %50 arasındadır.

İki araştırma grubu paraaortik metastazı olmayan hastalarda profilaktik genişletilmiş alan EBRT'nin kullanımını araştırdı (91). Bir çalışma, eş zamanlı kemoterapi kullanılmadan önce yapıldı. Randomize edilen hastalar daha lokal ileri pelvik hastalığa (hacimli FIGO evre IIB, FIGO evre III veya biyopsi ile kanıtlanmış pelvik lenf nodu metastazları) sahipti. İki tedavi kolundaki hastaların DFS'leri 4 yıl sonra anlamlı bir fark göstermedi, ancak paraaortik lenf nodlarında nüks oranı, bu bölgeye RT almamış hastalarda daha yüksekti. OS rapor edilmedi. Retrospektif veriler, IB1'den IIA evresine kadar olan hastalarda paraaortik lenf nodu nüksü için prognostik faktörleri göstermektedir; bunlar arasında 46 yaşından büyük olmak, tümör boyutunun 3.5 cm'den büyük olması ve FIGO evre IIA bulunmaktadır. Skuamöz karsinom hastaları için faktörler yalnızca yaş, evre ve SCCA 6.5 ng/mL'den büyük olmasıdır (92). IB'den IVA evresine kadar olan skuamöz hücreli karsinom hastaları için riskli faktörler serum SCCA'nın 40 ng/mL'den fazla olması, ileri parametrial tutulum ve pelvik lenf nodlarının pozitif olmasıdır.

RTOG 90-01 sonuçları, pelvik RT ile eş zamanlı kemoterapinin, kemoterapi olmadan genişletilmiş alan EBRT'ye kıyasla IIB'den IVA evresine kadar olan hastalarda OS ve DFS'de önemli iyileşmeler sağladığını açıkça göstermektedir (93). Proflaktik paraaortik RT'nin faydalarına dair soru, paraaortik nodların bazı hastalar için izole okült ekstra pelvik hastalığı temsil edebileceği varsayımına dayanmaktadır ve RT ile tedavisinin, ulaşılabilir pelvik kontrol ve uzak metastaz olmaksızın, sağkalımda uzamaya katkısı düşünülmektedir. RTOG 90-01 sonuçları, kemoradyasyonun hem pelvik hem de uzak nüksleri önemli ölçüde azalttığını göstermiş ve eş zamanlı kemoterapinin, RT alanının ötesinde subklinik metastazları engellediğini öne sürmüştür. **(Tablo 5)**

Tablo 5. RTOG 90-01'de nüks paternleri, kemoterapi ile birlikte pelvik ışınlama ile kemoterapi olmadan genişletilmiş alan radyoterapi karşılaştırması

Nüks Paterni	CT/RT	EFRT	Göreceli Risk*	p Değeri
Lokorejional (pelvik)				
5 yıl	%18	%34	0.42	<0.0001
8 yıl	%18	%35		

Paraaortik				
5 yıl	%7	%4	1.65	0.15
8 yıl	%9	%4		
Uzak metastazlar (paraaortik hariç)				
5 yıl	%18	%31	0.48	0.0013
8 yıl	%20	%35		

*Risk değeri 1'den küçükse CT/RT lehine bir avantaj olduğunu gösterir.
CT/RT: Kemoterapi ile birlikte pelvik ışınlama
EFRT: Kemoterapi olmadan genişletilmiş alan radyoterapisi

Proflaktik genişletilmiş alan RT'nin ek sistemik kemoterapiye ek olarak terapötik kazanç sağlayıp sağlamayacağı sorusu yanıtsız kalmıştır. Proflaktik paraaortik nodal EBRT tipik olarak 25 fraksiyonda 45 Gy olarak, 5 hafta boyunca, kemoterapi ile eş zamanlı olarak (böbrek damarlarının seviyesine veya L1 ile L2 omurga aralığına kadar) uygulanır ve subklinik paraaortik hastalık potansiyeli en yüksek olan hastalar için düşünülür. Ancak, bu tür genişletilmiş alan profilaksisinin etkinliği, özellikle kemoradyasyon çağında kanıtlanmamış olmasına rağmen, genişletilmiş alan RT ile eş zamanlı sisplatin bazlı kemoterapinin kullanımının Faz II denemelerde tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (94).

2.8.7. Anemi ve tümör hipoksisinin radyoterapi sonucu üzerindeki etkisi

Primer RT sonrası servikal kanser tedavisi sonucu üzerinde anemi ile olumsuz ilişki, birçok klinik incelemede iyi belgelenmiştir. Bu ilişkinin neden-sonuç ilişkisini yansıtıp yansıtmadığı veya aneminin daha büyük ve daha fazla radyasyona dirençli tümörler gibi daha kötü prognostik ve prediktif değişkenler için bir neden olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Geniş bir retrospektif inceleme, çok değişkenli analizde, sadece radyasyon sırasında hemoglobin düzeyinin 10'dan düşük olmasının hastalığa özgü sağkalımı düşürdüğünü göstermiştir, ancak transfüzyon herhangi bir fayda sağlamamıştır (95). GOG, lokal ileri servikal kanserli hastaların kemoradyasyon (haftalık 40 mg/m2 dozda eş zamanlı sisplatin) ile tedavi edildiği bir prospektif Faz III denemesi yürütmüş, hastalar hemoglobin seviyelerini 10 g/dL'de koruma veya hemoglobin seviyelerini 12 ile 13 g/dL'ye yükseltmek için agresif müdahale (transfüzyon ve eritropoietin ile) arasında randomize edilmiştir. Ancak, eritropoetin ilişkili artmış tromboembolik olaylar ve olası negatif yaşam süresi etkisi hakkındaki endişeler, bu denemenin erken kapanmasına yol açmış ve kemoradyasyonu takiben optimal hemoglobin seviyelerini korumanın sonuçları üzerindeki etkisi belirsiz kalmıştır (78). Eritropoez uyarıcı ajanların kullanımı, tromboembolizm ve olası tümör progresyonu endişeleri nedeniyle önerilmemektedir.

Standart uygulama olarak, radyasyon onkologları servikal kanser tedavisi sırasında hastaların hemoglobin seviyelerini genellikle 10 g/dL'de tutmaya çalışır. Bu hemoglobin seviyesini korumanın tümör kontrolü üzerindeki etkisi belirsiz olsa da düşük hemoglobin seviyelerinin hasta yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve kemoradyasyonu tolere etme yeteneğini etkileyebileceği düşünülmektedir. Transfüzyon kullanımının yanı sıra, hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi sırasında servikal travma ve kan kaybını en aza indirmek için her türlü çaba gösterilmelidir. Lokal hemostatik ajanlar (Monsel çözeltisi) ve vajinal tampon kullanılarak, gerekli biyopsiler ve muayeneler sonrası kan kaybı en aza indirilmelidir. Lokal hemostatik önlemler kanamayı kontrol altına almakta başarısız olduğunda, radyoterapötik hemostaz, EBRT'nin hızlı başlatılması ile sağlanabilir. Tamamen tedavi edilebilir kanserleri olan hastalarda, hiperfraksiyonlu EBRT yaklaşımının kullanılması (örneğin, günde iki kez 1.8 Gy per fraksiyon, 2 ila 3 gün boyunca) büyük günlük fraksiyonlarla aynı hemostaz olasılığını sağlarken, normal doku toleransını ve nihai tedavi planlama esnekliğini korur.

Son çalışmalar, tümör agresifliği ve ilerlemesi ile ilişkilendirilebilecek hipoksik tümörlerde gen ifadesinde önemli modülasyonlar tespit etmiştir; bunlar arasında hipoksiye duyarlı faktör 1, TP53, vasküler endotelyal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı endotelyal hücre büyüme faktörü, nitrik oksit sentaz ve matriks metalloproteinazlar bulunmaktadır. Bu biyomoleküler işaretleyiciler, gelecekteki terapötik araştırmalar için potansiyel yeni hedefler sunmaktadır. Nötrofili (lökositlerin %70'inden fazlasının nötrofil olması) de agresiflik ile ilişkilendirilebilir ve servikal kanserde kötü OS ile ilişkilidir (96).

2.8.8. Sigara içme ve radyoterapi sırasında sigara bırakma

Sigara içmek, servikal kanser gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Birkaç retrospektif seri, sigara içme ile servikal kanser prognozu arasında çelişkili korelasyonlar göstermiştir. Ancak, yakın tarihli prospektif çok merkezli bir analiz, kemoradyasyon sırasında sigara içmenin, tedavi öncesi sigarayı bırakmış veya hiç sigara içmemiş hastalarla kıyaslandığında daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu güçlü bir şekilde desteklemiştir. Bu çalışmanın bir güçlü yanı, hastaların bildirdiği sigara içme durumunu doğrulamak için idrar kotinin seviyelerinin kullanılmasıydı (97). Başka bir büyük retrospektif inceleme de sigara içmenin, servikal kanser için pelvik RT'yi takiben geç komplikasyon riskini artırdığı ile ilişkilendirilmiştir (98). Sigara içme ile tedavi sonucu ve toksisite arasındaki mekanizmalar henüz aydınlatılmamış olsa da ve spesifik bir kanser tedavi değişkeni olmasada, servikal kanser tedavisi sırasında hastaları sigarayı bırakmaları konusunda desteklemek için yapılan çabaların makul olduğu ve daha iyi sonuçlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

2.8.9. Neoadjuvan kemoterapinin rolü

Eş zamanlı sisplatin bazlı kemoradyasyon yaygın olarak kabul edilen standart tedavi olmuştur, ancak RT veya cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi kullanımı stratejileri konusunda dikkatli olunmalıdır. Çoğu küçük hasta sayısıyla yapılan çoklu randomize denemeler, neoadjuvan kemoterapiyi takiben definitif RT veya cerrahi için optimal bir strateji belirleyememiştir. Sistematik bir inceleme ve bireysel hasta verileri meta-analizi, neoadjuvan kemoterapi alan hastalar için (çoğunlukla sisplatin bazlı) definitif tedavi öncesinde hiçbir fayda göstermemiş ve genel bir zarar eğilimi olduğunu göstermiştir (99). Randomize denemede, neoadjuvan kemoterapi yaklaşımının, makul bir başlangıç yanıtı ile ilişkili olmasına rağmen, tek başına definitif RT ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede daha düşük pelvik kontrol ve OS ile sonuçlandığı bildirilmiştir (100). Kemoterapi ile RT veya cerrahi öncesi gözlenen fayda eksikliğinin olası bir açıklaması, sistemik sitotoksikler tek başına kullanıldığında bazı hücreler yok olurken, kalan klonların hızlı bir şekilde çoğalmasıdır, böylece lokal tedavinin etkinliğini azaltmaktadır.

Cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapinin etkinliği de araştırılmıştır. Bu strateji, tümör kitlesini azaltabilir ve negatif rezeksiyon marjlarının olasılığını artırabilir. Kanıtlar, neoadjuvan kemoterapiye yanıt verenlerin tümör boyutunda azalma ve LVSI, parametrial invazyon ve lenf nodu metastazları gibi diğer kötü prognostik faktörlerde azalma yaşayabileceğini göstermektedir (101). Neoadjuvan kemoterapi ile yanıt oranları gözlemlenmiş olsa da yayımlanmış literatürün son meta-analizleri bir sağkalım avantajı göstermemiştir (102). Ayrıca, IB2, IIA veya IIB evresi skuamöz hücreli servikal kanseri olan 633 hastayı kapsayan randomize kontrollü bir deneme, üç siklus neoadjuvan kemoterapiyi takiben radikal histerektomi yapılanları haftalık eş zamanlı sisplatin ile radyoterapi yapılanlarla karşılaştırmıştır. Sisplatin bazlı eş zamanlı kemoradyasyon, neoadjuvan kemoterapiyi takiben radikal cerrahi yapılanlara kıyasla %69'a karşı %77'lik üstün DFS ile sonuçlanmıştır (103). (HR, 1.38; %95 CI, 1.02- 1.87; p=0.038).

Şu anda ne genel sağkalım ne de radyoterapi kullanımında azalma açısından neoadjuvan kemoterapi ile tutarlı bir fayda bulunmamaktadır, kullanımını desteklemek bu sonuçlarla yeterli kanıta sahip değildir. Daha etkili sitotoksik ajanlar belirlenmedikçe, lokalize, tedavi edilebilir servikal kanseri olan hastalarda neoadjuvan kemoterapiyi takiben cerrahi, RT veya kemoradyasyon düşünmek için şu anda geçerli bir neden yoktur.

2.9. Hastalığın evresine göre tedavi türleri

2.9.1. Preinvaziv hastalık

Preinvaziv lezyonlar genellikle yerel ablasyon prosedürleri (kriyocerrahi veya lazer ablasyon) veya eksizyonel prosedürler (loop eksizyon veya servikal konizasyon) ile tedavi edilir. Histerektomi, artık doğurganlık koruma isteği olmayan kadınlar için yüksek dereceli servikal displazi tedavisinde uygun bir seçenektir. Ablatif tedavi, tüm transizyon bölgesi iyi görüntülenmemişse, Pap smear sonuçları ile kolposkopi bulguları arasında belirgin bir uyumsuzluk varsa veya biyopsi ile yapılan kolposkopi değerlendirmesi invaziv hastalık varlığını çözmezse kontrendikedir. Bu durumlarda, invazyon varlığını dışlamak için konizasyon yapılmalıdır. Özellikle, patolojik değerlendirme zorlukları nedeniyle, servikal biyopside in situ adenokarsinom bulunan hastalar, invaziv adenokarsinom varlığını değerlendirmek için her zaman konizasyona tabi tutulmalıdır.

2.9.2. Mikroinvaziv hastalık (FIGO evre IA hastalık)

Erken mikroinvaziv (FIGO evre IA1) hastalık, koni biyopsisi ile invazyon derinliği doğrulandıktan sonra, geleneksel olarak non-radikal abdominal veya vajinal histerektomi ile tedavi edilir. Bununla birlikte, doğurganlığı korumak isteyen ve yakından takip edilmeyi kabul eden seçilmiş hastalar için, serviksin terapötik konizasyonu yeterli tedavi olabilir.

Servikal kanserlerin yaklaşık %10 ila %15'i premenopozal kadınlarda görülür ve bu hastaların bazıları, doğurganlık ve yumurtalık fonksiyonlarının kalıcı kaybına neden olacak radikal pelvik cerrahi veya RT'ye girmekten çekinirler. Birçok araştırmacı, erken evre servikal kanser (çoğunlukla IA2, ancak 2 cm'den büyük olmayan IB tümörlerini de içeren) için vajinal ve abdominal yaklaşımlar kullanarak doğurganlığı koruyucu cerrahi ile ilgili deneyimlerini rapor etmiştir. Bu doğurganlığı koruyucu prosedürlerin ardından nüks oranı, radikal histerektomi geçiren kadınlarla karşılaştırılabilir görünmektedir. Tarihsel olarak, vajinal trakelektomi sonrası nüks oranı daha büyük tümörler (>2 cm) için daha yüksek olmuştur, ancak abdominal trakelektomi tekniklerinin benimsenmesi ve daha büyük lezyonlarda olası neoadjuvan kemoterapi dahil olmak üzere son gelişmeler, daha fazla hasta için doğurganlığı koruyucu seçeneklerin uygulanabilirliğini genişletebilir. Orta risk (lenfovasküler invazyon [LVI], tümör boyutu, stromal invazyon derinliği) veya yüksek risk özellikleri (pozitif nodlar, parametrium tutulumu, pozitif marjlar) olan hastalar için, post-trakelektomi EBRT ve brakiterapi gereklidir (104).

Cerrahi için tıbbi kontrendikasyonları olan kadınlar için brakiterapi, mikroinvaziv hastalığın yayılımına, serviksin boyutuna ve normal doku anatomisine bağlı olarak daha düşük dozlarda (65 ila 75 Gy [EQD2]) 10 yıllık PFS %98 ila %100 arasında olduğundan etkin bir tedavi olabilir (105).

FIGO evre IA2 karsinomlarda bölgesel lenf nodu yayılım riski %5'ten az olmasına rağmen, IA2 servikal kanser için konservatif cerrahinin erken raporları suboptimal kanser kontrol sonuçları vermiştir. Bu nedenle, IA2 evreli servikal kanserli çoğu hasta geleneksel olarak nod diseksiyonu ile radikal histerektomi geçirmiştir. Daha yeni analizler, yaşam kalitesine vurgu yaparak, bu erken evre tümörler için gerekli cerrahi kapsamın yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır. Küçük tümörleri ve iyi prognostik faktörleri olan hastalar için önceki radikal histerektomi serilerinde parametrial tutulum riski düşük olduğundan, gelecekte bu tür hastalar non-radikal cerrahi için iyi adaylar olabilir (106).

Birkaç retrospektif çalışma, radikal histerektomi geçiren erken servikal kanserli geniş hasta kohortlarını gözden geçirmiş ve parametrial tutulum riskini belirlemiştir. Covens ve ark., tümör boyutu 2 cm veya daha az, negatif pelvik nodlar ve tümör invazyon derinliği 10 mm veya daha az olan hastaları içeren 536 hastayı düşük risk olarak tanımlamıştır. Bu hasta grubunda parametrial tutulum insidansı %0,6 olarak bildirilmiştir (107). Kodama ve ark., radikal histerektomi geçiren 200 evre IB1 servikal kanser hastasında, invazyon derinliği 10 mm veya daha az olan ve LVSI olmayan hastalarda parametrial tutulum oranı %1,1 olarak bildirilmiştir ve Baiocchi ve ark., radikal cerrahi örnekleri olan 345 hasta arasında, tümör boyutu 2 cm veya daha az olan, LVSI olmayan ve negatif pelvik nodları olan hastalarda parametrial tutulumu %0 olarak bildirilmiştir (108-109). Bu bulgular, bu kriterlere sahip hastaların parametrial yapıları çıkarmadan nonradikal cerrahi için aday olabileceğini göstermektedir.

Birçok çalışma, basit histerektomi ile tedavi edilen erken evre servikal kanser hastalarında iyi onkolojik sonuçlar bildirmiştir. Landoni ve ark., 4 cm veya daha küçük boyutta IB1 ve IIA evreli servikal kanserli 125 hastayı, basit histerektomi (n=62) ve tip 3 radikal histerektomi (n=63) arasında rastgele atanmış bir prospektif çalışma yürütmüştür (110). Parametrium invazyonu, pozitif veya yakın rezeksiyon marjları (<3 mm), LVSI ve pozitif lenf nodları olan hastalara adjuvan RT verilmiştir. Basit histerektomi kolunun %69'u, radikal histerektomi kolunun ise %55'i (p=0.11) radyoterapi almıştır. Her iki grupta da pelvik nüksler eşit olmuştur. Minimum 280 aylık (>20 yıl) takip süresi sonunda, 5 yıllık OS basit histerektomi grubunda %85, radikal histerektomi grubunda %95 olmuştur (p=0.11). 3 cm veya daha küçük tümörleri olan hastalar için sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (15 yıllık OS %76 vs. %80; p=0.88). Bu çalışma, küçük tümörleri ve iyi prognostik faktörleri olan hastalar için nonradikal cerrahinin uygun olabileceğini önermektedir.

Evre IA2 için radyoterapi kullanımı genellikle birincil cerrahiyi reddeden veya tıbbi kontrendikasyonları olanlar için kullanılır. Tek başına brakiterapi, 70 ila 80 Gy EQD2 dozları ile kullanılabilir. Konizasyon örneğinde LVSI bulunan hastalar için, 40 ila 45 Gy pelvik EBRT ile kombine edilerek 70 ila 80 Gy kümülatif EQD2 dozunu sağlamak üzere EBRT ve intrakaviter brakiterapi kombinasyonu kullanılabilir.

Cerrahi veya radyasyon tedavisi ile 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranı en az %95'tir.

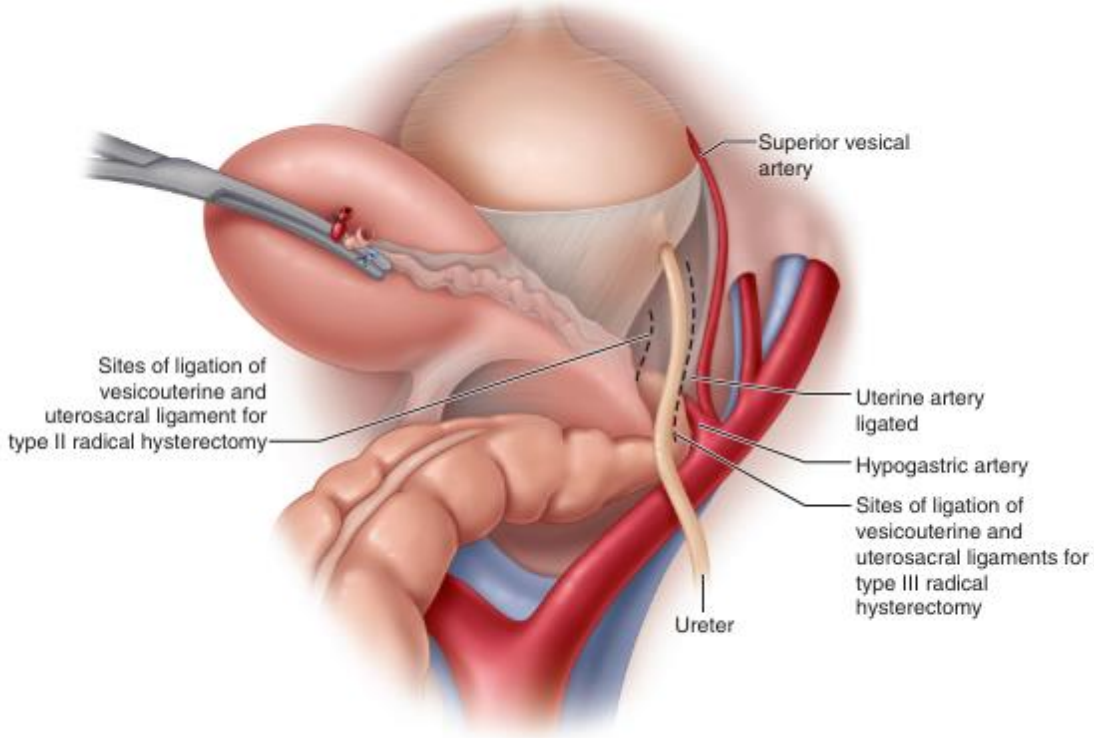
Evre IA servikal kanserde RT ile elde edilen olağanüstü iyileşme oranlarını ve erken evre hastalığı olan bu hastalarda primer cerrahi yerine tipik olarak radyoterapi kullanıldığını kabul ederek, bu vakalarda rutin olarak eş zamanlı kemoradyasyon kullanımını haklı çıkarılamaz. Ayrıca, bu popülasyondaki hastalarda kemoradyasyonun rolünü değerlendiren klinik denemeler, mükemmel kanser kontrol oranına sahip olduklarından, istatistiksel olarak fark mümkün olmaz.

"Mikroinvaziv" servikal kanserin önceki raporları, skuamöz hücreli tümörlere odaklanmışken, biriken kanıtlar, serviksin erken evre adenokarsinomunun erken evre skuamöz hücreli karsinom ile benzer onkolojik sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Reynolds ve ark., 25 yayınlanmış çalışmayı ve 735 mikroinvaziv adenokarsinom vakasını içeren bir meta-analiz gerçekleştirmiştir (111). FIGO evre IA için kriterleri karşılayan 367 vaka (217 evre IA1, 47 evre IA2 ve 103 evre IA daha fazla ayrılmamış) vardır. Cerrahi türü ile ilgili bilgi bulunan 294 vakadan, 193'ü radikal cerrahi geçirmiştir. Parametrial tutulum bildirilmiş vaka yoktur. Lenfadenektomi yapılan 210 hastadan 2'sinde lenf nodu metastazı görülmüştür. Bu retrospektif veriler, evre IA1 ve evre IA2 servikal adenokarsinomlu hastaların yönetiminin, skuamöz hücreli lezyonlara sahip olanlardan farklı olmaması gerektiğini göstermektedir.

Genel olarak, erken evre servikal kanser yönetimi gelişmeye devam etmektedir. Küçük tümörleri ve iyi prognostik faktörleri olan kadınlar için nonradikal cerrahi uygun olabilir ve böylece radikal cerrahi ile ilişkili morbiditeyi azaltabilir. Şu anda erken evre servikal kanserde konservatif cerrahiyi değerlendiren üç devam eden prospektif çalışma bulunmaktadır (ConCerv çalışması, SHAPE çalışması ve GOG-0278 çalışması). Bu çalışmaların sonuçları gelecekte erken evre servikal kanser yönetimine yardımcı olabilir.

2.9.3. FIGO evre IB ve IIA hastalık

Primer cerrahi yönetim FIGO evre IA veya IB1 servikal kanserleri olan ve lenf nodu metastazı, parametrial veya vajinal yayılım için klinik kanıtı bulunmayan hastalar için en uygunudur. Hastanın cerrahi yerine kemoradyasyon ile tedavi edilmesinin gerekip gerekmediğini değerlendirmek için, lenf nodu metastazlarının var olup olmadığını değerlendirmek, bunun için PET/CT taraması, tümör boyutunu ve LVI varlığını değerlendirmek için bir loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) yapılmalıdır. Kombine cerrahi ve postoperatif radyasyon ile yan etkilerin artması göz önüne alındığında, birçok hastada amaç, her iki tedaviden birini kullanmaktır. LEEP orta risk faktörlerinin varlığını veya PET/CT pozitif lenf nodlarını gösteriyorsa, cerrahi yerine kemoradyasyon seçilmelidir. Servikal tümörün boyutuna bağlı olarak, cerrahlar paraservikal dokuların ve uterosakral ligamentlerin rezeksiyonu kapsamı konusunda farklılık gösterebilirler **(Şekil 5).**



Şekil 5. Tip 1 veya tip 3 radikal histerektomi için vezikouterin ve uterosakral bağların ligasyon yerleri.

Büyük komplikasyonların riski, özellikle mesane ve rektum disfonksiyonu veya üreteral yaralanma, cerrahi rezeksiyonun kapsamıyla orantılıdır ve bu nedenle daha büyük tümörleri tedavi etmek için radikal histerektomi kullanıldığında daha fazla olabilir. Premenopozal kadınların yumurtalıkları genellikle çıkarılmaz, bu da genç kadınlarda nispeten küçük tümörler için radikal cerrahiyi radyoterapiye karşı avantajlı yapar. Masif obezite ve majör pelvik cerrahi prosedür riskini artıran diğer tıbbi sorunlar genellikle birincil cerrahi yaklaşımda göreceli kontrendikasyon olarak kabul edilir.

FIGO evre IB servikal karsinomları için radikal histerektomi ile tedavi edilenlerin sonuçları ile RT sonuçları karşılaştırıldığında, hastaların %80 ila %90'ı 5 yıl hayatta kalmaktadır; ancak, orta veya yüksek riskli prognostik özellikler nedeniyle postoperatif radyasyon gerektiren hastalarda komplikasyonlar çok daha yüksektir (112). Cerrahlar genellikle nispeten küçük tümörleri olan genç hastaları cerrahi tedavi için seçerler ve büyük tümörleri olan, preoperatif değerlendirmede orta veya yüksek risk özelliklerine sahip olan veya bölgesel yayılım kanıtı olan hastaları kemoradyasyon için yönlendirirler.

FIGO evreleri IA ve IB hastalığı olan hastalar için tedavi sonuçları tümör boyutuyla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu faktör uygun birincil tedavi seçimini etkiler. Çoğu FIGO evre IB1 tümörü, radikal histerektomi veya kombine EBRT ve intrakaviter brakiterapi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir; her ikisinin de iyileşme oranları %85 ila %90'dır.

Radikal cerrahiyi (postoperatif RT ile veya olmadan) yalnızca RT ile karşılaştıran tek randomize denemenin raporunda, Landoni ve arkadaşları, FIGO evreleri IB ila IIA tümörleri olan ve 4 cm veya daha küçük çapta olan hastalar için birincil cerrahi ile tedavi edilen hastalar için 5 yıllık OS oranının %87 olduğunu, definitif RT ile tedavi edilen hastalar için %90 olduğunu bildirmişlerdir (112). Protokol gereği parametrial veya lenf nodu tutulumu, pozitif tümör marjları veya stromaya derin invazyon nedeniyle postoperatif pelvik RT alan hastalar nedeniyle, cerrahi ile tedavi edilen hastalarda morbidite biraz daha yüksekti. Aynı çalışmada, 4 cm'den büyük FIGO evreleri IB2 ve IIA tümörleri olan hastaların 5 yıllık OS oranı her iki tedavi için de benzerdi (cerrahi ile tedavi edilen hastalar için %70 ve RT ile tedavi edilen hastalar için %72). Ancak, daha büyük lezyonları olan hastaların %84'ü daha önce belirtilen yüksek riskli özelliklere sahipti ve postoperatif pelvik RT aldı. Sonuç olarak, başlangıçta cerrahi geçiren hastalarda morbidite, yalnızca RT alanlara kıyasla yine daha yüksekti. Elde edilen eşdeğer hayatta kalma sonuçları, bu çalışmada hastaları tedavi etmek için kullanılan EBRT ve LDR intrakaviter brakiterapi kombine dozunun (A noktasına kümülatif ortalama doz 76 Gy idi) uluslararası standart doz seviyelerinden daha düşük olmasına rağmen elde edilmiştir. Kemoradyasyonun cerrahi ile karşılaştırıldığı başka randomize bir çalışma yayınlanmamıştır.

Sınırlı RT olan bazı ülkelerde bazı hekimler, boyutuna bakılmaksızın FIGO evresi IB2 servikal karsinomlu hastalar için radikal cerrahi tedaviyi önermektedirler; ancak, postoperatif pelvik radyasyon sonrası komplikasyon riski ve pelvik nüks riski bu hastaların çoğu için yüksektir. Bu hastaları radikal histerektomi ve RT'nin birleşik risklerine maruz bırakmaktan kaçınmak için, cerrahi olmaksızın eş zamanlı kemoradyasyon genellikle birincil tedavi olarak tercih edilir. Aynı nedenle, pelvik lenf nodu metastazı ve pelvik nüks riskini artıran diğer bulgular (yaygın LVSI, derin stromal invazyon) bazı klinisyenler tarafından birincil hastalık yönetimi olarak cerrahinin kontrendikasyonları olarak kabul edilir. Ne yazık ki, bu faktörlerin varlığı veya yokluğu geleneksel klinik evreleme ile güvenilir bir şekilde belirlenemez. Bir kohort analizi, ameliyat öncesi yüksek serum SCCA seviyelerinin, postoperatif RT ihtiyacı ve kanser nüks olasılığının arttığını öngördüğünü öne sürdü (113). Bu gözlemler ilginç olsa da daha fazla çalışma ile doğrulanmalıdır.

IB ila IIA evreli tümörler için birincil RT için seçilen hastalarda, eş zamanlı kemoterapi kullanımı tümör boyutuna veya pelvik lenfadenopati varlığına bağlı olmalıdır. Klinik olarak pelvik nodal hastalık belirtisi olmayan küçük hacimli hastalıklarda (evre IB1) RT tek başına mükemmel tümör kontrolü ve iyileşme oranları sağlar. Ancak, tümör boyutu arttıkça (yani evre IB2 hastalığı) veya pelvik nodal metastazların varlığında, mevcut kanıtlar eş zamanlı sisplatin bazlı kemoradyasyonun yararını göstermektedir.

2.9.4. Minimal invaziv cerrahi

Birçok yenilikçi cerrah, laparoskopik veya vajinal cerrahi becerilerini servikal kanser tedavisinde transabdominal cerrahiye alternatif olarak uygulamıştır. Erken servikal

kanserler için, laparoskopik radikal vajinal histerektomiler, total laparoskopik radikal histerektomiler ve robot yardımlı radikal histerektomiler dahil olmak üzere minimal invaziv cerrahi teknikleri tanımlayan birçok retrospektif çalışma bulunmaktadır. Genel olarak, laparoskopik cerrahinin transabdominal cerrahiye göre birkaç avantajı vardır; daha kısa hastanede kalış süresi, daha az kan kaybı, daha hızlı genel iyileşme süresi ve daha iyi kozmetik sonuçlar. Parametrial doku miktarı, vajinal kılıf veya elde edilen negatif marjlar açısından fark yoktur (114). Laparoskopik cerrahinin faydalarına rağmen, bu cerrahi tekniğin benimsenmesi yavaş olmuştur.

Robotik teknolojisinin ortaya çıkışı, minimal invaziv laparoskopik cerrahiye başka bir boyut kazandırmıştır. Robot yardımlı cerrahi, nispeten kısa bir süre içinde hızla benimsenmiştir. Avantajları arasında hareket kabiliyeti, 3D görüşler, titreme azaltma ve cerrah için daha ergonomik pozisyonlama bulunmaktadır. Önceki laparoskopi deneyimi olmayan bazı cerrahlar, daha kısa öğrenme süreleri ile robot yardımlı cerrahi yapabilmektedir. Ancak, bu cerrahi tekniğin artan maliyeti bazı kurumlar için engelleyici olabilir. Birkaç vaka serisi, robot yardımlı radikal histerektomilerin açık radikal histerektomiler veya laparoskopik radikal histerektomiler ile karşılaştırıldığında perioperatif sonuçlarını bildirmiştir. Genel olarak, robot yardımlı radikal histerektomiler, laparoskopik cerrahinin kan kaybı, daha kısa hastane kalış süreleri ve transabdominal cerrahiye kıyasla patolojik örneklerde fark olmaması gibi benzer avantajlarını göstermektedir (115).

Kruijdenberg ve arkadaşlarının bir incelemesine, 342 robotik radikal histerektomi ve 914 total laparoskopik radikal histerektomiyi kapsayan 27 çalışma dahil edilmiştir (116). Ortalama ameliyat süresi, kan kaybı ve çıkarılan lenf nodu sayısı arasında fark yoktur. Her iki yöntem de benzer adjuvan kemoradyasyon oranları ve nüks oranları ile sonuçlanmıştır. Majör postoperatif komplikasyonlar robotik cerrahi hastalarında (%9,6) laparoskopik cerrahi hastalarına (%5,5) kıyasla daha sık görülmüştür, bu durum robotik vakaların sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Ancak, IA1 (LVI olan), IA2 ve IB1 servikal skuamöz hücreli karsinomlar ve adenokarsinomların tedavisinde laparoskopik radikal histerektomileri veya robotik radikal histerektomileri transabdominal histerektomi ile karşılaştıran randomize bir çalışma, minimal invaziv cerrahinin DFS oranının daha düşük olduğunu göstermiştir (117). Başka bir yayın, National Cancer Database ve SEER veri tabanlarını analiz ederek, açık cerrahi ve minimal invaziv cerrahi popülasyonları arasındaki farkları düzeltmek için ters olasılık ağırlığı kullanmış; 4 yıllık mortalite minimal invaziv cerrahi ile %9,1 ve açık cerrahi ile %5,3 (HR, 1.65; %95 CI, 1.22 ila 2.22; p=0.002) olmuştur. 2006'dan bu yana, minimal invaziv cerrahinin benimsenmesi, 2006'dan sonra yılda %0,8'lik (95% CI, 0.3-1.4) 4 yıllık göreceli sağkalım oranında bir düşüşle ilişkilendirilmiştir (118). Bu sonuçlar endişe vericidir ve hangi alt grupların minimal invaziv cerrahiden fayda sağlayabileceği sorusu hala yanıtlanmamıştır.

2.9.5. Sentinel lenf düğümleri değerlendirmesi

Erken evre servikal kanserde, pelvik lenf nodu metastazı insidansı yaklaşık %15'tir. Bu nedenle hastaların %80'den fazlası tam bir pelvik lenfadenektomiden fayda sağlamaz, dahası prosedürle ilişkili morbiditeden, örneğin kan kaybı, sinir hasarı, lenfosel oluşumu ve lenfödemden muzdarip olabilir. Sentinel lenf düğümü, belirli bir anatomik konumdan lenfatik drenajı alan ilk lenf düğümüdür ve birincil tümörden metastatik hastalığın yayılacağı ilk düğümdür. Kavramsal olarak, sentinel düğüm negatifse, bölgesel havzadaki diğer lenf düğümleri de negatiftir ve tam bir lenfadenektomi önlenebilir.

Sentinel lenf düğümü değerlendirmesi için mavi boya, teknesyum-99 radyoaktif izleyici veya indosiyanin yeşili boya ile tümöre çevresel olarak enjekte edilir ve intraoperatif olarak tespit edilir. Erken servikal kanserde sentinel lenf düğümü belirleme hassasiyeti %92 (%95 CI, %84 ila %98) ve tespit oranı %97 (%95 CI, %95 ila %98) olmuştur. Hassasiyet, tümör boyutu 20 mm veya daha az olanlarla daha büyük tümörlerle karşılaştırıldığında daha da iyileşmiştir (119). Sentinel düğüm belirlemenin faydaları, tam bir lenfadenektomiden kaçınarak morbiditeyi en aza indirme, drenajın anormal yollarını tanımlama ve standart hematoksilin ve eozin boyamasıyla tanımlanamayan mikrometastazların tespiti gibi faydalar içerir. Bu da nihayetinde tedavi kararlarını değiştirebilir.

Sentinel lenf düğümü metastazları tespit edilmez ve tedavi edilmezse, bu durum hastayı nüks ve olası ölüm riskine sokar. Yanlış negatif oranlar, belirli kriterlere uyulursa ve sentinel düğüm prosedürünün kalite güvencesi sağlanırsa en aza indirilebilir. Prosedür, büyük tümörleri olan hastalarda lenf nodunun tümörle değişme oranının daha yüksek olması ve lenfatik drenajı bozması nedeniyle, erken evre hastalığı olan hastalarla (FIGO evreleri IA ila IB1) sınırlı olmalıdır. Büyümüş lenf düğümleri, sentinel düğüm olmasalar bile çıkarılmalıdır. Sentinel düğüm tek taraflı olarak tespit edilse bile her iki hemipelvis de değerlendirilmelidir. Ek olarak, jinekolojik onkolog, jinekolojik patolog ve nükleer tıp uzmanının iş birliği, sentinel lenf düğümü haritalama deneyimini kazanmak ve prosedürün kalitesini artırmak için önemlidir.

Negatif sentinel lenf düğümleri olan hastalarda tam lenfadenektomiyi atlamanın güvenliğini doğrulamak için prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Zamanla ve artan deneyimle, sentinel lenf düğümü haritalamanın nihayetinde erken evre servikal kanserin cerrahi yönetiminin standart bir parçası haline gelmesi beklenmektedir.

2.9.6. Doğurganlığı koruyucu cerrahi

Dargent ve Mathevet, büyük olmayan evre I ve IIA hastalığı olan hastalar için laparoskopik pelvik lenf nodu diseksiyonu ve radikal vajinal trakelektomi ile öncü

deneyimlerini rapor etmişlerdir (120). Serviks, parametrium ve üst vajinal kılıf çıkarılırken, uterus korpusu ve adneksler korunmuş ve alt uterin segment etrafına bir isthmik serklaj yerleştirilmiştir.

Erken evre (çoğunlukla IA2 ve IB tümörleri 2 cm'den büyük olmayan) servikal kanser için doğurganlığı koruyucu cerrahi ile ilgili deneyimler vajinal, abdominal, laparoskopi ve robot yardımlı cerrahi gibi minimal invaziv yaklaşımlar kullanarak uygulanmaktadır. Erken evre tümörleri olan hastalarda, çalışmalar radikal trakelektomilerin onkolojik sonuçlarının radikal histerektomilerle karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir.

Beiner ve ark., doğurganlığı koruma amacıyla 2 cm veya daha küçük servikal kanser için radikal vajinal trakelektomi geçiren 90 hastayı, benzer bir grup radikal histerektomi ile tedavi edilen klinikopatolojik olarak eşleştirilmiş hastalarla karşılaştırmıştır (121). Beş yıllık nükssüz sağkalım (RFS) veya OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Analizleri ayrıca, histolojik olarak adenokarsinomun da uygun şekilde seçilmiş hastalarda radikal trakelektomi ile güvenli bir şekilde tedavi edilebileceğini ve yalnızca LVSI'nin diğer olumsuz patolojik prognostik faktörler olmadan doğurganlığı koruyucu cerrahi geçiren hastalarda sonucu tehlikeye atmadığını göstermiştir.

Obstetrik sonuçlara gelince, radikal vajinal trakelektomi sonrasında 250'den fazla hamilelik bildirilmiştir. Hamilelik denemek isteyen kadınların sayısını içeren raporlarda, %41 ila %79 arasında hamilelik oranlarına ulaşılmıştır. Genel olarak, tüm hamileliklerin yaklaşık %40'ı tam süreli bir doğumla sonuçlanmıştır (>37 hafta). Preterm doğum oranları %20 ila %30 arasında değişmektedir (122).

Radikal abdominal trakelektomi de literatürde doğurganlığı koruyucu bir seçenek olarak bildirilmiştir. Radikal abdominal trakelektominin onkolojik sonuçları, %4,8'lik bir nüks oranıyla makuldür. Ancak, radikal trakelektomi sonrası nüks oranı tarihsel olarak daha büyük tümörler (>2 cm) için daha yüksek olmuştur, bu durumda 2 cm'den küçük tümörleri olan hastalarda %1.9, 2 cm'den büyük olanlarda ise %20 nüks oranı bildirilmiştir (123). Doğurganlığı koruma isteği olan hastalar bu nedenle dikkatli bir şekilde seçilmeli ve riskler konusunda yeterince bilgilendirilmelidir.

Neoadjuvan kemoterapi, doğurganlığı koruyucu cerrahiden önce tümör boyutunu azaltmak kullanılmıştır. Bu durumda neoadjuvan kemoterapi başlatılmadan önce pelvik lenfadenopati yapılmalıdır. Robova ve ark., stromanının üçte ikisinden fazlasını infiltre etmeyen 2 cm'den büyük tümörleri olan 15 kadını rapor etmiştir (124). Kemoterapi, basit trakelektomi ve pelvik lenfadenopati ile takip edilmiştir. On iki hastada doğurganlık korunmuştur. Üç nüks meydana gelmiş, biri ölümle sonuçlanmıştır. Yedi hamilelik gerçekleşmiş, bunlardan altısı rapor edilme sırasında doğum yapmış, bunların ikisi prematüre doğum olmuştur. Başka bir çalışmada, tedavi laparoskopik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve lenf nodu metastazı tespit edilmediğinde neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal vajinal trakelektomi ile

devam etmiştir (125). Çalışmaya uygun 18 kadının 12'si (%67) laparoskopik lenfadenektomi sonrası metastaz tanısı almış ve bu nedenle primer kemoradyasyon uygulanmıştır. Altı hasta sisplatin, paklitaksel ve ifosfamid ile neoadjuvan kemoterapi almıştır. Üç hastada tam yanıt görülürken, sadece üçünde %50'den fazla boyut azalması olmuştur. Ortalama 30,6 aylık takip süresi sonrası, nüks görülmemiştir.

Lenf nodlarının değerlendirilmesi, bu erken evre IA veya IB1 popülasyonunda yönetimi yönlendirmek için neoadjuvan kemoterapi başlatılmadan önce PET görüntülemeyi içerebilir. Bu koruyucu yaklaşımı doğrulamak için daha fazla hasta ile dikkatli seçim ve takip ile daha fazla araştırma gerekmektedir, özellikle de ileri tedavi seçeneği mevcut olduğunda. Postoperatif tedavi veya lokal ileri hastalık için radyoterapi gerektiren hastalarda ooforopeksi düşünülebilir, ancak başarı yaş ve yumurtalığın radyasyon alanı dışında tutulmasına bağlıdır.

2.9.7. Adjuvan postoperatif radyoterapi

Postoperatif ışınlama en yaygın olarak iki klinik durumda önerilmektedir:

(1) radikal histerektomi sırasında rezeke edilen örneklerde patolojik bulguların, adjuvan tedavi olmaksızın pelvik hastalık nüksü riskinin önemli olduğunu göstermesi ve (2) basit histerektomi sırasında rezeke edilen örneklerde klinik olarak beklenmedik invaziv servikal kanser bulgularının görülmesi.

Çoğu klinisyen, histolojik inceleme sırasında radikal histerektomi ile rezeke edilen örneklerde pozitif lenf nodları, parametrial tutulum veya pozitif tümör marjları bulunduğunda postoperatif pelvik RT önermektedir. Tarihsel olarak, bu hastalarda adjuvan RT kullanımı pelvik kontrolün iyileştirilmesine yol açmış, ancak sağkalım faydası açısından net bir kanıt bulunamamıştır (126). Ancak, mevcut kanıtlar, bu hastalarda kombinasyon kemoradyasyonunun OS faydası da dahil olmak üzere avantaj sağladığını açıkça göstermektedir (127). Bu hastalarda, herhangi bir gross tümör kalıntısı bulunmadığında, adjuvan tedavi olarak tüm pelvise 50 Gy dozunda tedavi uygulanır. Bazı klinisyenler ayrıca vajinal brakiterapi takviyesi eklerler, ancak bunun ek terapötik faydası belirsizdir ve yukarıda belirtilen denemenin sonuçlarının intravajinal brakiterapi kullanımı olmaksızın elde edildiği unutulmamalıdır. Nodal metastazlar gibi yerel nüks riskiyle ilişkilendirilen tümör özellikleri aynı zamanda uzak metastazların da belirteçleri olma eğilimindedir ve bu da lokal kontrolün iyileştirilmesinin sağkalım oranlarına olan faydasını azaltır. Ayrıca, postoperatif RT'nin etkinliğini azaltan bir dizi faktör olabilir. Mikroskobik hastalığı sterilize etmek için daha yüksek ışınlama dozları gerekebilir. Ayrıca, geniş bir transperitoneal pelvik cerrahi prosedür geçirmiş hastalarda büyük komplikasyonlara yol açma korkusu, uygulanabilecek ışınlama dozunu genellikle sınırlamaktadır.

Adjuvan postoperatif RT için daha tartışmalı endikasyonlar, bir tek mikroskobik olarak pozitif düğüm, büyük primer hastalık, derin stromal penetrasyon, lenfovasküler alan invazyonu veya yüksek dereceli adenokarsinom bulgularını içerebilir. GOG, primer tümöre sınırlı risk faktörlerine sahip (ekstraservikal yayılım veya nodal

metastazlar olmaksızın) evre IB servikal kanserde postoperatif RT ile radikal histerektomi sonrası yalnızca gözlem denemesi GOG 92'yi yürütmüştür (128). Uygun hastalar, yalnızca cerrahi sonrası yaklaşık %30'luk bir 3 yıllık nüks riski taşıyan, tümör boyutu, lenfovasküler alan tutulum ve servikal stromal invazyon derinliği gibi faktörlerin çeşitli kombinasyonlarına dayanan hastalardır. Bunlar orta riskli hastalar olarak adlandırılırlar. 1988 ile 1995 yılları arasında çalışmaya toplam 277 uygun hasta alınmıştır. Postoperatif RT'ye (eş zamanlı kemoterapi olmaksızın) randomize edilen hastalar, vajinal brakiterapi takviyesi olmaksızın 50.4 Gy'lik tüm pelvik RT almışlardır. Gözlem koluna göre RT kolunu tercih edenlerde 2 yıllık RFS'de (%88'e karşı %79) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme vardı. Ayrıca RT kohortunda (%6) cerrahi kola göre (%2,1) daha yüksek ciddi toksisite insidansı vardı. Yaklaşık 10 yıllık takip ile yapılan güncellenmiş bir analiz, adjuvan pelvik RT'nin nüks riskini önemli ölçüde azalttığını ve orta riskli erken evre servikal kanser hastalarında PFS süresini uzattığını doğruladı. Adjuvan RT için OS'de iyileşme eğilimi olmasına rağmen, bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.074), bu da yeterince güçlü olmayan bir deneme olduğunu yansıtabilir. GOG 92'den ilginç bir gözlem, postoperatif RT'nin skuamöz hücre dışı histolojik bulguları (adenokarsinom, adenoskuamöz kanser) olan hastalar için özellikle faydalı görünmesiydi. Bu çalışmanın birincil analiz son noktası olmayan ve çok değişkenli analizle düzeltilmemiş olmasına rağmen, skuamöz hücre dışı ve skuamöz hücre histolojik türleri için nüks azalmasının büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.019). Şu anda, lenf nodu negatif hastalarda radikal histerektomi sonrası servikse sınırlı çoklu risk faktörlerine sahip hastalar için adjuvan RT kullanımı genellikle önerilmektedir, ancak kullanımı hasta fizyolojisi, cerrahi-patolojik bulgular ve hasta, cerrah ve radyasyon onkoloğu arasında multidisipliner tartışma ile dikkatlice değerlendirilmelidir.

NCI konsensüs konferansı, "birincil tedavi hem radikal cerrahi hem de RT'nin rutin kullanımından kaçınılmalıdır" sonucuna varmıştır. Klinik değerlendirme, radikal histerektomi sonrası pelvik RT gerektirecek risk faktörlerini ortaya koyuyorsa, RT birincil tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Görüntüleme teknolojisindeki ilerlemeler nodal hastalığı daha iyi belirlemeye ve derin stromal invazyon ve lenfovasküler alan tutulum gibi daha ince intratümör risk özelliklerini değerlendirmeye izin verebilir, ancak histerektomi öncesi rutin olarak değerlendirilebilecek tek tümör parametresi tümör boyutudur. Servikal lezyon ne kadar büyükse, radikal histerektomi sonrası postoperatif RT endikasyonları o kadar olasıdır. Bu nedenle, birçok klinisyen, böyle vakalarda %50 ila %80'inin postoperatif RT aldığı için, 4 cm'den büyük (evre IB2) tümör çapına sahip hastalarda primer cerrahiden kaçınmaktadır (129).

Herhangi bir nedenle histerektomi yapılmadan önce kadınları servikal kanser için taramak standart bir uygulama olmasına rağmen, bazen benign hastalık veya CIN için basit bir histerektomi yapılan bir örnekte beklenmedik invaziv kanser keşfedilir. Kanser invazyonu 3 mm'den fazla veya lenfovasküler alana geniş invazyon varsa, paraservikal veya pelvik lenf nodu tutulumu riski yüksektir ve postoperatif pelvik RT

veya kemoradyasyon endikedir. Bu tedavi ile, tümör servikse sınırlı görünüyorsa ve cerrahi marjlar negatifse, prognoz hala iyidir, 5 yıllık OS yaklaşık %80'dir (130).

Histerektomi sonrası gross rezidüel hastalık olan hastalar hala tedavi edilebilir, ancak 5 yıllık OS yalnızca yaklaşık %30'dur. Gross rezidüel hastalık varlığında, eş zamanlı kemoradyasyon endikedir.

EBRT'ye ek olarak brakiterapi kullanımı bireyselleştirilmelidir. Vajinal mukozal marjlar pozitif olan hastalar için brakiterapi takviyesi düşünülmesi makuldür. Radial veya parametrial pozitif marjları olan hastalar için, intravaginal brakiterapinin hızlı doz düşüşü yeterli kapsama sağlamayabilir ve tüm pelvik RT'den 45 ila 50 Gy'ye ek olarak 10 ila 15 Gy'lik bir EBRT takviyesi düşünülebilir. Bu EBRT takviyesi, vajinal kılıf ve parametria'yı içerecek ve histerektomi sonrası parametrial dokunun yan duvara geri çekilmesi göz önüne alındığında pelvik yan duvarlara kadar uzanmalıdır. Gross rezidüel tümörü olan hastalar için, interstisyel brakiterapi ile bir takviye gerekebilir.

2.9.8. Ek cerrahi

Optimal ışınlama dozları verildikten sonra, servikse sınırlı büyük tümörler için primer RT sonrası adjuvan histerektomi rutini destekleyecek net veri yoktur. GOG, eş zamanlı kemoterapi olmaksızın, RT ile ekstrafasiyal histerektomi geçiren hastaları içeren bir Faz III deneme (GOG 71) yürütmüştür. Adjuvan histerektomi, primer RT'yi takiben lokal nüks oranını hafifçe azaltmış görünmesine rağmen, OS'de bir iyileşme görülmemiştir (131).

Daha yakın zamanda, görüntü tabanlı brakiterapi döneminde, RT sonrası brakiterapi adjuvan histerektomiye göre eşdeğer sonuçlar ve daha az toksisite (%3'e karşı %15) göstermiştir (132). Ancak, RT'ye zayıf yanıt veren hastalarda, tümör ve pelvik anatomisi brakiterapi geometrisini engelleyen hastalarda veya izole servikal kanser nüksü için kurtarma tedavisi olarak seçici olarak cerrahi uygulanabilir.

2.10. Nüks-metastatik hastalık ve palyasyon

Lokorejyonel olarak ileri hastalığı (1B2'den 4A'ya kadar) olan çoğu hasta için tercih edilen tedavi, genellikle cisplatin bazlı, eşzamanlı kemoterapi ile definitif radyoterapidir (RT). RT, EBRT ve brakiterapi kombinasyonundan oluşur. Bugün çoğu otorite, optimal RT'yi, tüm tedavinin 8 hafta içinde tamamlanmasıyla yaklaşık 80 Gy kümülatif CTV EQD2 dozu olarak kabul etmektedir. Kemoradyasyon ile tedavi edilen hastaların beş yıllık genel sağkalımı, evre IIB hastalık için %70 ila %90, evre IIIB hastalık için %50 ila %70 ve evre IVA hastalık için %15 ila %25 arasındadır (Tablo 6). Agresif tedavi ile, masif, lokorejyonel olarak ileri tümörleri olan hastaların bile iyileşme şansı vardır.

Paraaortik nodal hastalığı olan hastalar için, 5 hafta boyunca 25 fraksiyonda paraaortik zincirin tamamına 45 Gy doz verilmesi ve ardından paraaortik pozitif lenf nodlarına doz artırımı yapılması mümkün olmuştur. Toplamda 65 Gy'ye kadar 2 Gy günlük fraksiyonlarda ardışık tedavi iyi sonuçlar vermiştir; böbrek, omurilik ve ince bağırsak gibi normal doku doz sınırlamalarının dikkatle korunması kritik önemdedir. Günlük profilaktik proton pompa inhibitörü tedavisi ve antiemetik ilaçlar düşünülmelidir. Kontras içirilerek bağırsakların konturlanması ile ince bağırsak için D5cc'nin 55 Gy'den az olması, az sayıda ince bağırsak toksisitesi ile sonuçlanmıştır. Duodenumun bitişiğinde büyük nodal hastalığı olan hastalar için, olası ölümcül duodenum perforasyonlarını önlemek amacıyla 55 Gy (v55) alan bir hacim için duodenal planlama doz sınırlamaları 15 cc'den az ve D2cc'nin 60 Gy'den az olması da önerilmektedir (133). Küçük nodları (<2 cm) olan hastalar için, 55 Gy'ye kadar eşzamanlı boost tedavisinin etkili olduğu veya 55 Gy'ye kadar boost ile ardından ardışık olarak 65 Gy'ye ulaşmanın mümkün olduğu gösterilmiştir. Büyük lenf düğümleri olan hastalar için, boost alanına küçük bağırsağın hareket etme riski göz önüne alındığında, başlangıç tedavisinden sonra yeniden planlama düşünülmelidir ve ölümcül bağırsak perforasyonlarının rapor edilmesi önemlidir. İshal ve uzun vadeli bağırsak komplikasyonlarını en aza indirmek için büyümüş paraaortik noda eşzamanlı boost artış dozunu 50 Gy ile sınırlamak, ardından ardışık tedavi önerilmiştir (134). 2005'ten 2013'e kadar tedavi edilen hastalarda beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı %47 olarak bildirilmiştir, bu oran IMRT kullanılmadan 2000'den 2004'e kadar tedavi edilenler için %23'tü. 5 hafta boyunca 45 Gy sonrası büyümüş lenf noduna EBRT ile boost dozu alternatifi olarak, 2 ila 4 hafta sonra yeniden evreleme ve rezidü düğüm hastalığının çıkarılması ile keşif laparotomisi, kalıntı hastalık için intraoperatif radyoterapi (IORT) düşünülmelidir.

2.10.1. İzole bölgesel nüks hastalığın tedavisi

Serviks kanseri için birincil yönetimden sonra, izole lokorejyonel relaps ile başvuran hastaların bir hasta grubu için radikal tedavi düşünülebilir, yalnızca brakiterapi veya kemoradyasyon ile brakiterapi, pelvik ekstenterasyon ile veya tek başına stereotaktik vücut radyoterapisi gibi seçenekler uygulanabilir. Hasta seçimi, dikkatli yeniden evreleme ve tedavinin bireyselleştirilmesi esastır. Tedavinin en önemli belirleyicisi, hastanın aldığı önceki tedavi türüdür.

Yalnızca cerrahi sonrası lokal rekürrens yaşayan hastalar, lokorejyonel ileri hastalığın birincil yönetiminden çıkarım yapılarak, radikal RT ve eşzamanlı kemoterapi için aday olabilirler. Genellikle IMRT dahil olmak üzere yüksek teknolojili teknikler kullanan uygulama ve tedavi planlamasına yardımcı olmak için görüntüleme ile EBRT ve intrakaviter veya interstisyel brakiterapi kombinasyonları kullanılır. Kurtarma RT'si, vajina veya paravajinal dokularla sınırlı küçük merkezi nüksler için özellikle etkilidir, bir seride beş yıllık OS %69 olarak bildirilmiştir (135). Rektum ile serviks veya vajina arasına tamponlamak için bir ayırıcı yerleştirilmesi teknikleri nüks sonrası tedaviler için denenmektedir.

Pelvik RT sonrası nüks eden hastalar için radikal yeniden ışınlama raporları sınırlıdır. Ancak, önceki ışınlanmış hastalarda izole pelvik rekürrensler için kurtarma tedavisinin birincil temeli radikal cerrahidir. Çoğu durumda, potansiyel olarak iyileştirici tek seçenek pelvik ekzenterasyondur. Pelvik ekzenterasyonun başarılı bir şekilde tamamlandığı merkezi rekürrensleri olan, son derece seçilmiş hastalar için beş yıllık OS yaklaşık %50'ye ulaşabilir (136).

Lokorejyonel rekürren tümörün pelvik yan duvara yakınlığı veya tutulumu olumsuz bir prognostik bulgudur ve çoğu araştırmacı, yan duvar tutulumu intraoperatif olarak tespit edildiğinde cerrahi kurtarma girişimlerinden vazgeçilmesini önerir. Ancak, ekzenterasyon ile iyileştirilemeyen bazı hastalar, preoperatif kemoradyasyon (EBRT dozu, önceki RT miktarına bağlıdır) ve ardından maksimum rezeksiyon ve başlangıçta tutulan pelvik yan duvara (rezeksiyon sınırlarına) yönelik IORT (elektronlar veya HDR brakiterapi) ile kurtulmuşlardır (137).

2.10.2. İleri hastalık ve palyasyon

Cerrahi veya küratif amaçlı ışınlama ile tedavi edilemeyen rekürren veya metastatik serviks kanseri olan hastalar için prognoz son derece kötü ve sağkalım süreleri kısadır. Sistemik kemoterapi genellikle kullanılan bir tedavi seçeneğidir, ancak bugüne kadar yapılan hiçbir çalışma, palyasyon için en iyi destekleyici bakım ile kemoterapiyi karşılaştırmamıştır.

Kemoterapi ve biyolojik tedavi

Relaps yaşayan kadınlar için, kombine cisplatin bazlı kemoterapi standarttır. **(Tablo 6)**

Tablo 6. Lokal ileri, nüks veya metastatik serviks karsinomunda sisplatin ve sisplatin İçeren rejimlerin Faz III denemeleri

Yazar	Yıl	Rejim	Hasta Sayısı	OR (%)	CR (%)	PFS (ay)	OS (ay)
Omura ve ark.	1997	P	140	19	6	3.2	8.0
		P + IFX	151	31	13	4.6	8.3
Bloss ve ark.	2002	P + IFX	146	32	NS	4.6	8.5
		P + IFX + B	141	32	NS	5.1	8.4
Moore ve ark.	2004	P	134	19	6	3.0	8.9
		P + T	130	36	15	4.9	9.9
Long ve ark.	2005	P + Topo	145	13	NS	2.9	7.0
		P	148	26	NS	4.6	9.2
Monk ve ark.	2009	P + T	103	29	3	5.8	12.9
		P + Topo	111	23	2	4.6	10.3
		P + Gem	112	22	1	4.7	10.3
		P + Vin	108	26	7	4.0	10.0

- **B**: Bleomisin
- **CR**: Tam yanıt
- **Gem**: Gemcitabin
- **IFX**: İfosfamid/MESNA
- **NS**: Belirtilmemiş
- **OR**: Objektif yanıt
- **OS**: Genel sağkalım
- **P**: Sisplatin
- **PFS**: Progressyon-serbest sağkalım
- **T**: Paklitaksel
- **Topo**: Topotekan
- **Vin**: Vinorelbin

Cisplatin tek başına karşılaştırıldığında, Omura ve arkadaşları, cisplatin ve ifosfamid kombinasyonu ile daha yüksek objektif yanıt oranı ve PFS göstermiştir; ancak OS'de bir iyileşme olmamış ve kombinasyon kemoterapisi ile toksisite oranları önemli ölçüde artmıştır (138). Başka bir GOG Faz III denemesi, cisplatin ve ifosfamid kombinasyonuna bleomisin eklenmesinin bir avantajı olmadığını göstermiştir. GOG, sonuçlarla beraber yaşam kalitesi değerlendirmelerini de dahil edilerek, tek ajan cisplatin ile cisplatin ve paklitaksel kombinasyonunu karşılaştırmıştır. Cisplatin ve paklitaksel kombinasyonu, daha yüksek objektif yanıt oranı, daha uzun PFS ve daha yüksek toksisite oranı ile sonuçlanmış, ancak hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesinde belirgin bir azalma olmamıştır (139).

GOG 204, paklitaksel, topotekan, gemcitabin ve vinorelbin içeren dört cisplatin çiftini karşılaştıran dört kollu bir çalışmaydı (140). 513 hasta kaydedildikten sonra, planlanmış bir ara analiz, diğer kolların hiçbirinin kontrol kolu olan cisplatin ve paklitakselin üzerinde istatistiksel olarak fayda göstermeyeceği gerçeğine dayanarak çalışmanın erken kapatılmasını önermiştir. PFS 4 ila 6 ay kadar kısaydı. Çoklu ajan sistemik tedavi hala aktif bir araştırma alanı olmasına rağmen, kurtarma kemoterapisinin faydaları tartışmalıdır.

Artık, başlangıç tedavisinden sonra rekürrens yaşayan hastaların çoğunun, kemoradyoterapi veya adjuvan tedavi olarak platin bazlı tedavi almış olduğu bilinmektedir. Önceki platin kullanımı, onun palyatif bir ortamda kullanıldığında potansiyel yanıtı açıkça etkiler. Rekürren veya metastatik hastalık için cisplatin bazlı sistemik kemoterapiye yanıt için prognostik faktörlerin bir analizinde, bu beş faktör bağımsız olarak kötü yanıtın öngörücüsü olarak tanımlamıştır:

- Afrika kökenli Amerikalı ırk,
- ECOG performans skoru 0'dan büyük
- Pelvik hastalık
- Daha önce kemoterapi almış olması
- Tanıdan ilk rekürrense kadar olan süre bir yıldan az

Basit bir prognostik indeks ile risk faktörlerini birleştirerek, cisplatin içeren rejimlerden fayda görme olasılığı düşük olan ve diğer yeni araştırma ajanları veya destekleyici bakım için değerlendirilecek bir hasta alt grubunun tanımlanabileceğini öne sürmektedirler.

Bevacizumab'ın birinci basamak tedaviye dahil edilmesi GOG 240'ta değerlendirilmiştir (141). Bu çalışmada, hastalar platin bazlı kemoterapi ile veya bevacizumab ile rastgele atanmıştır. Bu hastalar 40'lı yaşlardaydı ve ağırlıklı olarak skuamöz histolojilere sahipti (%70 civarında). Çoğunluk rekürren hastalığa sahipti ve daha önce sisplatin almıştı. Bu hastaların yaklaşık yarısında pelvik hastalık vardı.

Bevacizumab'ın kemoterapiye eklenmesi, OS'yi artırmış ve daha yüksek yanıt oranları ile sonuçlanmıştır. Bevacizumab, kemoterapiye kıyasla, daha yüksek hipertansiyon, tromboembolik olaylar ve gastrointestinal fistül insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuca rağmen, ortalama sağkalım süresi hala iki yıldan azdır.

İmmünoterapi denemeleri devam etmektedir. Programlanmış ölüm ligandı (PDL) pozitif serviks kanseri olan 24 hastada pembrolizumab 10 mg/kg her iki haftada bir 24 haftaya kadar verilen bir Faz IB çalışmasının güvenlik ve etkinlik sonuçları yayımlanmıştır (142). Ortalama takip süresi 11.0 aydı (1.3 ila 32,2 ay). Genel yanıt oranı %17 idi; dört hasta (17%) doğrulanmış kısmi yanıt elde etti ve üç hasta (13%) stabil hastalık yaşadı. Kısmi yanıt elde eden dört hasta için yanıt süresinin ortalama süresi 5.4 aydı. Tedaviyle ilişkili yan etkiler 18 hastada (75%) görülmüştür; 5 hasta grade 3 tedaviyle ilişkili yan etkiler yaşamıştır. Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen 4 (CTLA-4) blokajı kullanılarak ipilimumab ile tedavi edilen serviks kanseri hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada, 34 hastadan biri kısmi yanıt göstermiş ve 10'u stabil hastalık göstermiştir. Ortalama PFS ve OS sırasıyla 2,5 ay ve 8.5 aydı. Toleranslı olmasına rağmen, belirgin bir tek ajan aktivitesi tespit edilememiştir (143).

Palyasyon için radyoterapi

RT, cerrahi veya definitif RT ile tedavi edilemeyen ileri evre hastalığı olan hastaların palyasyonunda da önemli bir rol oynayabilir. Hipofraksiyone pelvik radyoterapi genellikle kanamayı kontrol eder ve sıklıkla pelvik ağrıyı bir miktar hafifletir. Optimum palyatif radyoterapi rejimleri üzerine veri eksikliği vardır ve randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Çeşitli fraksiyonasyon şemaları kullanılmıştır. Semptom rahatlamasını ölçmek için standartlaştırılmış araçlar kullanılmamıştır. Doz ve fraksiyonasyon programının seçimi, beklenen sağkalım süreleri, hasta performans durumu, semptomlar, tümör tutulumunun yeri ve hacmi, komşu normal doku toleransları, tıbbi komorbiditeler ve lojistik düşünceler tarafından etkilenir.

RTOG, ileri pelvik hastalığı olan hastalara misonidazol ile ayda bir kez üç fraksiyona kadar fransiyon başına 10 Gy verilen bir Faz I/II çalışmasının sonuçlarını bildirmiştir (144). Genel objektif yanıt oranı %57 idi, ancak grade 3 ve grade 4 toksisite oranı yüksekti (%45), ancak bazı komplikasyonların tümör progresyonu sonucu olabileceği düşünüldü. MDACC'nin bu yöntemle ilgili deneyimini inceleyen çalışmalar, iki fraksiyon fraksiyon başına 10 Gy ile semptomatik yanıt oranının yaklaşık %75 olduğunu göstermiş, ancak üçüncü fraksiyon 10 Gy verildiğinde kabul edilemez derecede komplikasyon oranı da ortaya çıkmıştır (145).

İkinci bir RTOG çalışmasında, ileri evre pelvik hastalığı olan hastalar için palyatif tedavi olarak akselere EBRT kullanıldı (146). Hastalar, 2 gün boyunca günde iki kez 3.7 Gy fraksiyonlarda verilen 14.8 Gy'ye kadar RT aldılar. Bu şema üç kez tekrarlandı. Tekrarlar arasında 3 ila 6 haftalık bir dinlenme aralığı verildi. Üç EBRT

tedavisini tamamlayan hastalar, yaklaşık %60 oranında genel yanıt oranına sahipti ve hastaların %50'sinde ağrı tamamen giderildi.

Diğer tipik olarak kullanılan fraksiyonasyon şemaları, 10 fraksiyonda 30 Gy veya 5 fraksiyonda 20 Gy, bir miktar başarı ile kullanılmıştır. Uzatılmış fraksiyonasyon, serviks kanserinden ekstrapelvik metastazları olan hastaların palyasyonunda nadiren etkilidir çünkü bu hastaların medyan yaşam beklentisi kısadır. Her şeyden önce, bu hastalar semptomlarının yakından izlenmesinden, analjezik ilaçlarla hızlı ve agresif tedaviden ve duyarlı, destekleyici bakım hizmetlerinden yararlanır. Anestezik veya nöroablative tedaviler, seçilmiş vakalarda yardımcı olabilir ve inatçı ağrısı olan hastalar için multidisipliner bir ağrı hizmetine sevk gereklidir.

2.11. Eksternal radyoterapi

Serviks kanserinin radikal tedavisinde, EBRT pelvik hastalığı tedavi etmek ve bilinen veya şüphelenilen bölgesel metastazları tedavi etmek için kullanılır. Büyük tümörlü hastalığı olan hastalar için, pelvise EBRT uygulaması genellikle önemli tümör gerilemesine neden olur, bu da endoservikal hastalığı küçülterek veya intrakaviter vajinal aplikatörlerin istenmeyen kaudal yer değiştirmesine neden olacak ekzofitik tümörü azaltarak intrakaviter ışınlamanın doz dağılımını potansiyel olarak iyileştirir. Bu nedenlerle, lokal olarak ileri hastalığı olan hastalar genellikle EBRT ile tedaviye başlar.

EBRT veya intrakaviter ışınlama ile verilen tedavi dozları dikkatle dengelenmelidir. Mesane, rektum ve ince bağırsak gibi EBRT pelvik alanlarına dahil olan organlar nedeniyle, 45-50 Gy'nin üzerindeki yüksek dozlarda EBRT verildiğinde güvenli bir şekilde verilebilecek intrakaviter tedavi dozu nispeten azaltılmıştır.

Tarihsel olarak, bazı radyasyon onkologları, hacimli hastalığı olan hastalarda bile, 20 ila 30 Gy'den sonra merkezi normal yapıları koruyarak intrakaviter ışınlamaya mümkün olduğunca erken başlamışlardır.

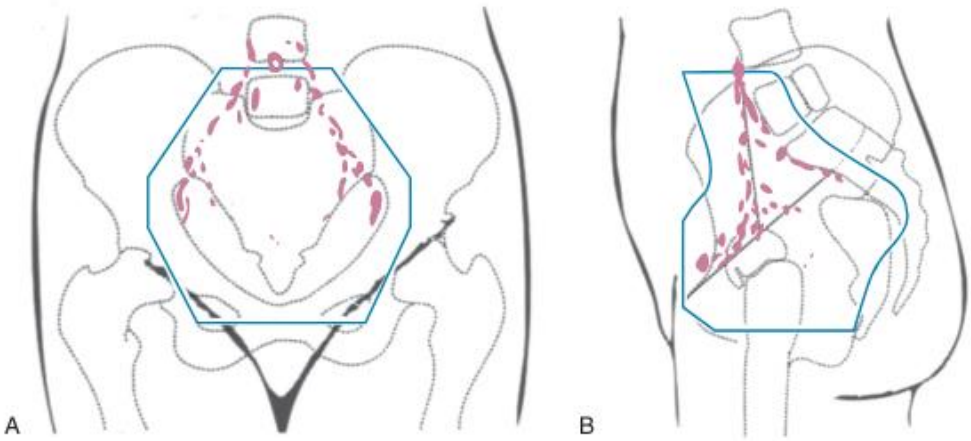
Dünya çapında standart uygulama, intrakaviter RT öncesinde tüm pelvise daha yüksek dozda EBRT (45 Gy) vermektir. Bu yaklaşım, brakiterapi yoluyla verilebilecek toplam dozu biraz azaltabilir, ancak lokal olarak ileri tümörler için tüm pelvise mikroskopik hastalığı ortadan kaldırmak için yeterli homojen bir doz vermek avantajlı olabilir. Ek olarak, ilk intrakaviter tedaviden sonra pelvik duvarı veya lenf düğümlerini içeren hastalığa hedeflenmiş EBRT verilebilir. Bu artış alanlarının medial kenarı genellikle intrakaviter doz dağılımının 50cGy/saat izodoz marjında veya vajinal aplikatörün yan yüzeyinden yaklaşık 0,5 cm uzaklıkta yerleştirilir.

EBRT, vajinal apeksin bir miktar büzülmesine neden olma eğilimindedir. Vajinal kapasite, vajinal aplikatörlerin boyutunu sınırlayabileceğinden, dar bir vajinaya sahip kadınlarda (genellikle postmenopozal) küçük tümörler, EBRT'nin erken

dönemlerinde veya öncesinde intrakaviter ışınlama verilerek daha etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

Tüm vakalarda, pelviste risk altındaki tüm alanları içermeye dikkat edilmelidir. Pelvisi tedavi etmek için konvansiyonel alan düzenlemeleri, dört alanın (ön, arka ve iki lateral alan) kullanılmasını içerir. EBRT dozları 40-45 Gy'yi aşmadığı sürece genellikle tolere edilebilir. Bir doz arttırımı gerektiğinde bile ince bağırsak dozunu sınırlamak için her zaman dikkat edilmelidir, çünkü radyasyondan sonra ince bağırsak ileusu riski artar.

Tarihsel olarak, EBRT hacmini tanımlayan alan sınırları, ampirik olarak türetilmiş kemik anatomik işaretlere dayandırılmıştır. Bu kemik işaretler, hala geniş çapta ders kitaplarında ve RT protokol kılavuzlarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve radyolojik olarak kolayca anlaşılabilen iskelet anatomisini, potansiyel yumuşak doku tümör yayılımı, nodal drenaj ve bölgesel yayılma yollarını kapsamayı amaçlar. Alan tabanlı planlama için standartlaştırılmış alanlar dört alanlı "box" tekniği için **Şekil 6'da** gösterilmektedir.



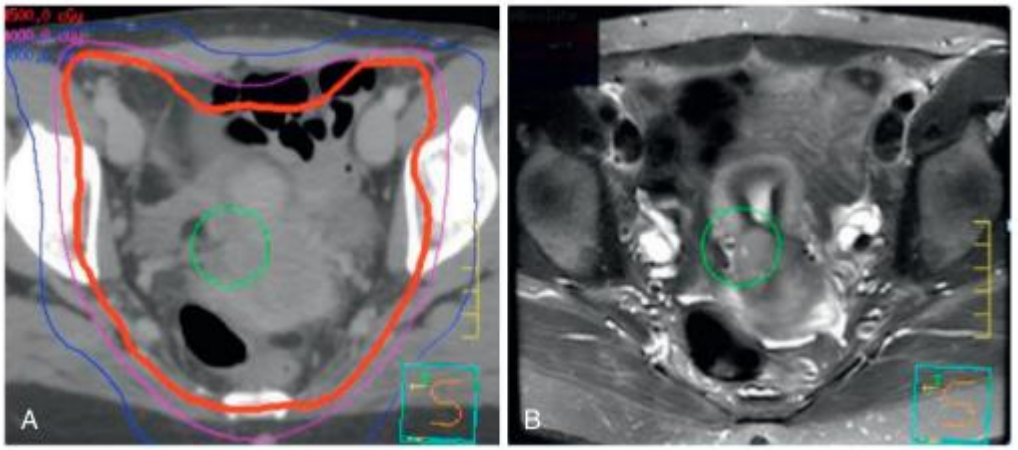
Şekil 6. Serviks kanseri tedavisi için anterior (A) ve sol lateral (B) alanlar.

Lateral görünümde, eksternal iliak nodlar tipik olarak S1'den S2'ye ve pubis ucuna kadar olan düzlemde konumlanır ve common iliak nodlar L4'ün ön yüzeyinden dış iliak düzleminin ikiye bölen hattı boyunca yer alır. Bölgesel lenf nodlarını ve primer tümörü marj ile kapsayan alanlar tasarlarken dikkat edilmesi gerekir.

Ön ve arka alanlar genellikle alt obturator foramina'nın ortasına veya alt kısmına yerleştirilmiş bir alt sınır veya en az 3-4 cm aşağıda klinik olarak anlaşılabilir serviks veya vajinal hastalığın uzantısını içerir ve yan sınırlar gerçek pelvik kemik sınırlarının yaklaşık 1.5-2 cm ötesine yerleştirilir. Lateral alanlar genellikle symphysis pubis'in önünde bir sınır ile yerleştirilir; arka sınır, uterosakral bağlarda özellikle hastalık posteriora uzandığında, tümörü kaçırmamak için sakrumu kapsamalıdır. Modern görüntüleme tekniklerinin tümör yayılımını yaklaşık olarak belirlemek için kullanılmaması durumunda, lateral alanların ön-superior sınırının belirlenmesi dikkatle yapılmalı veya olasılıkla üst eksternal iliak düğümlerdeki hastalığı

kaçırmamalıdır. Geniş çapta faydalı olmasına rağmen, kemik anatomisine dayalı olan standartlaştırılmış alanları rutin kullanımı, intraoperatif ölçümler ve görüntüleme çalışmalarına dayalı olarak bireysel vaka kapsamını kesinlikle belirlemekten yoksun olduğu gerekçesiyle sorgulanmıştır (147).

Çoğu merkez 1990'lardan beri CT kullanmakta ve daha yakın zamanda eksternal radyoterapi planlama sürecine tanısal MRI'yı dahil etmektedir. Bu görüntüleme teknikleri pelviste mikroskopik yayılımın boyutlarını belirlemese bile, en azından lenf nodlarının ve hastalığın yerini daha iyi belirlemeye olanak tanır.
(Şekil 7)

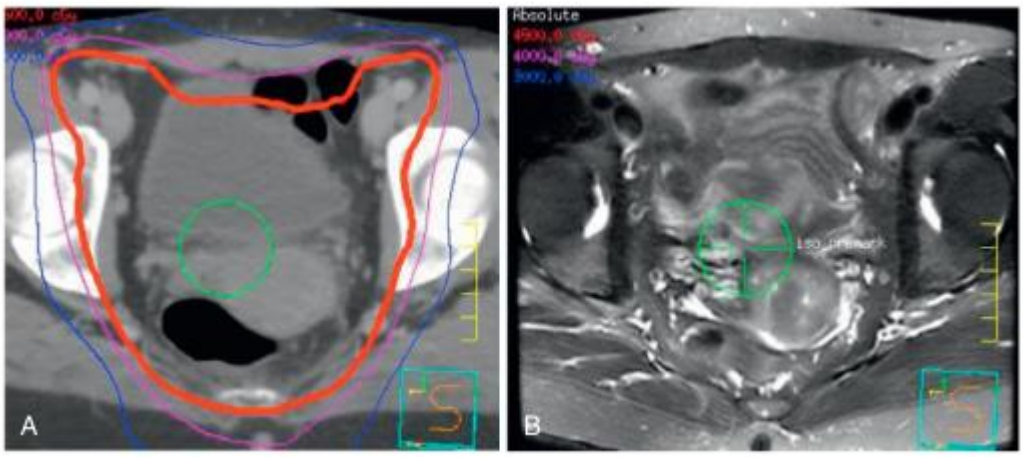


Şekil 7.Serviks kanseri tedavisi için izodoz çizgileriyle (A) bilgisayarlı tomografi ve (B) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) simülasyon görüntüleri.

Manyetik rezonans görüntüleme taraması, uterin fundus, tümör, parametrium, yumurtalıklar ve bağları bilgisayarlı tomografi simülasyon görüntülerinden daha yüksek çözünürlükte gösterir. 45 Gy izodoz çizgisi kırmızı renkte gösterilmiştir. Bölgesel lenf nodlarını ve primer tümörü kapsayan alanlar tasarlarken dikkat edilmesi gerekir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi ile, mikroskopik hastalığı barındırma riski taşıyan tüm alanları yeterince kapsamak için planlama hedef hacmi marjları gereklidir. Rektum ve mesanenin korunması, uterosakral bağları ve presakral lenf nodlarını arkadan kaplama ihtiyacı ve tümörün hızla küçülmesi nedeniyle uterin fundusun öne doğru düşmesi nedeniyle son derece dikkatli yapılmalıdır.

Bu görüntüleme teknikleri pelvis içindeki mikroskopik yayılımın kapsamını vurgulayamasa da en azından nodların ve belirgin hastalığın yerinin daha iyi tahmin edilmesini sağlarlar. Aynı zamanda, belirgin tümörün kapsamını tanımlama yeteneğini artırır ve aynı zamanda radyasyon onkologlarının radyolojik çalışmaları yorumlama konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip olmaları gerektiğini vurgular. Detaylı bir pelvik muayeneden elde edilen bulgular, tedavi planına dikkatle dahil edilmelidir çünkü vajina ve parametriyum gibi yalnızca görüntüleme ile kesin olarak tanımlanamayan tümör yayılım alanları vardır. Radyasyon onkologları, serviks kanserinin bölgesel ve nodal yayılım yollarının farkında olmalıdır çünkü mikroskopik hastalığın görüntüleri elde edilemez ve bu tür bir farkındalığın eksikliği, risk altındaki hacmin yetersiz kaplanmasına yol açabilir. Ayrıca, serviksten myometriyal hastalık yayılımı potansiyeli göz önünde bulundurularak tedavi edilen hacim tüm uterin

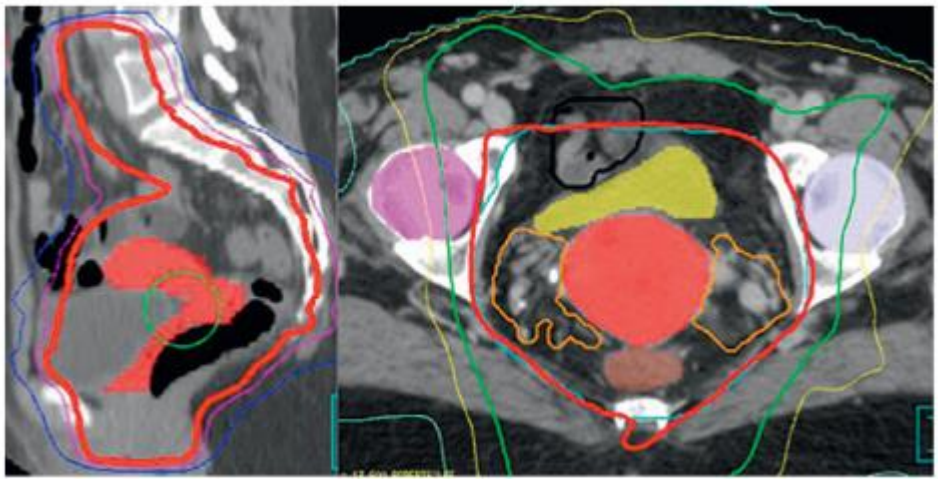
gövdeyi içermelidir. Simülasyon sırasında ve tedavi süresince günlük olarak mesane ve rektum doluluk durumlarındaki değişiklikler dikkate alınarak dikkatli olunmalıdır ***(*Şekil 8).**



Şekil 8. Serviks kanseri tedavisi için izodoz çizgileriyle (A) bilgisayarlı tomografi (BT) ve (B) manyetik rezonans simülasyon görüntüleri *(Manyetik rezonans görüntülerinin BT taramasından 1 saat önce elde edilmiştir).*

BT taramasında mesanenin daha fazla dolu olduğunu ve bunun ince bağırsağı alandan dışarı ittiğini fark edilmektedir. Ayrıca BT taramasında rektumda daha fazla gaz olduğu ve serviks ile parametriyumu yanlara ve öne ittiği gözlemlenmiştir; bu, posterior tümörün ve uterosakral bağların tedaviden çıkarılmaması için tam rektumun 45 Gy'ye kadar kaplanmasını gerektirir, çünkü rektum boşsa tümör posteriora doğru hareket edebilir.

Serviks kanseri hastaları için IMRT'ye dayalı EBRT dozimetrisinin örnekleri gösterilmiştir. (**Şekil 9)**

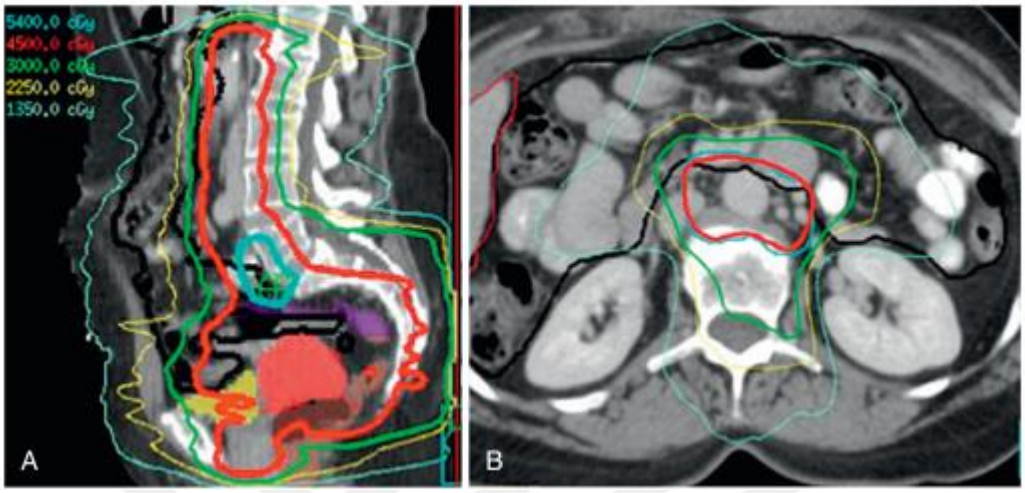


Şekil 9. Yoğunluk ayarlı radyoterapi kullanarak eksternal radyotepi planlaması.

Önerilen doz, serviksi (katı kırmızı) ve parametriyumu (turuncu çizgi) kapsayan tüm pelvise 45 Gy'dir (kırmızı çizgi). Mesane (sarı) doludur, böylece ince bağırsak (siyah çizgi) dozu en aza indirilir.

Görüntü tabanlı brakiterapi kullanılarak parametriyal uzanımı kapsayacak şekilde brakiterapi uygulandığında parametriyal ek doz gerekli değildir.

İnce bağırsaklar ve nodal boost ile birlikte genişletilmiş alan IMRT dozimetrisi örneği gösterilmiştir. (**Şekil 10)**



Şekil 10. Yoğunluk ayarlı radyoterapi ile böbrek seviyesindeki paraaortik nodlarda sagittal (A) ve aksiyal (B) görüntüler, evre IIIB serviks kanseri ve common iliak lenf nodu metastazlı bir hastada genişletilmiş pelvik ve paraaortik EBRT.

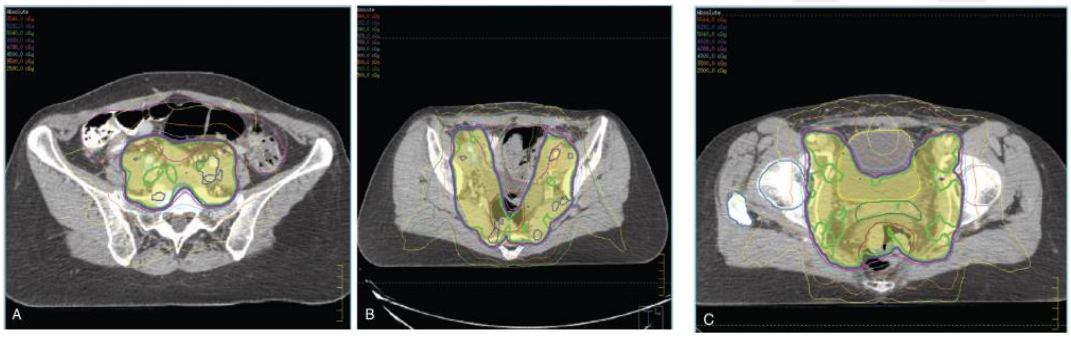
Gösterilen alanlar servikal tümör hacmini (kırmızı), bilgisayarlı tomografi/pozitron emisyon tomografi görüntülemesi ile belirlenen nodal boost izodoz çizgisi (açık mavi) ile belirgin nodal tutulum alanlarını, ilgili pelvik ve paraaortik nodal alanları ve her iki böbreği içerir. Tümör küçülmesinden kaynaklanan olası hareketi dikkate alarak tümörü tam olarak tedavi etmek için dikkat edilmelidir. Bu, pelviste dört alanlı bir tedaviye çok benzeyen bir alan oluşturur, ancak paraaortik bölgede ince bağırsak, böbrekler ve omuriliği korur.

CT ve MRI'ye dayalı tedavi planlaması, bireysel hasta bulgularına göre özelleştirmeye olanak tanır, ancak bu alanların geleneksel kemik anatomi tabanlı alanlara genel benzerliği, görüntüleme modlarına erişimi olmayan önceki klinisyenlerin klinik beceri ve gözlem yeteneklerinin bir kanıtıdır.

RT'nin verilmesinde IMRT gibi modern teknolojiler, konvansiyonel yaklaşımlarla ulaşılamayan yüksek uyumlu doz dağılımlarının oluşturulmasını sağlar. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme, bilgisayar tedavi yazılımı ve lineer hızlandırıcı kolimasyon yeteneklerindeki ilerlemeler, advers planlama ve radyasyon ışını akısı modülasyonu bir araya gelir. IMRT gibi yüksek uyumlu RT'nin başarısı, tümörün görüntüleme yoluyla doğru delineasyonu ile büyük ölçüde bağımlıdır. Jinekolojik kanserlerde kullanımının dozimetrik değerlendirilmesi, IMRT'nin komşu normal dokulara istenmeyen radyasyon maruziyetini önemli ölçüde azaltırken tümör kapsamını koruyabileceğini göstermektedir. Jinekolojik kanseri olan hastalar için

pelvik IMRT ile tedavi edilenlerde akut gastrointestinal toksisitenin azaldığı bu sebeptendir. IMRT ile tedavi edilen hastalar için özellikle kemoterapi de alanlarda akut hematolojik baskılanmanın azaldığı bildirilmiştir. Hedef tanımlarının doğruluğu, tedavi standardizasyonu, hastada tedavi tekrarlanabilirliği ve tedavi planlaması ve uygulanmasının zaman gereksinimleri hakkında sorular devam etmektedir.

IMRT, posthisterektomi ışınlamasında faydalı bir tekniktir, çünkü dikkatle anatomik detaya ve hedeflerin konturlanmasına dikkat edildiğinde, özellikle pelvise ameliyat sonrası yerleşen ince bağırsak gibi normal dokuların daha fazla korunmasını sağlar. Simultane entegre nodal boost kullanıldığında hedef hacim içinde doz heterojenliği ve geniş "düşük doz saçılması" gibi konular çözülmeyi beklemektedir. NRG Onkoloji web sitesinde RTOG atlas "Postoperatif Pelvik Radyoterapi CTV'nin Belirlenmesi için Konsensüs Kılavuzları" posthisterektomi konturlaması için mevcuttur. Endometriyal veya servikal karsinom hastaları için posthisterektomi pelvik IMRT kullanımını değerlendiren bir Faz II denemesi olan RTOG-0418, IMRT'nin çok merkezli denemelerde genel uygulanabilirliğini göstermiştir (148). Ancak, yüksek oranda hasta IMRT planlama kısıtlamalarına uymamış ve bu nedenle sonraki denemeler için daha az katı kısıtlamalar yazılmıştır. IB evresi servikal kanser için radikal histerektomi sonrası adjuvan kemoradyasyon uygulanan bir hastada IMRT CTV konturlarının örneği gösterilmiştir; bu, geniş hedef hacimler kullanılmasına rağmen, IMRT planı için ince bağırsak, mesane ve bir miktar rektumun nispi korunması ile daha geleneksel dört alanlı pelvik tekniğe kıyasla daha yüksek izodozların oluşturulmasını sağladığını gösterir. (**Şekil 11)**



Şekil 11. Lenf nodu pozitif evre IB serviks kanseri nedeniyle radikal histerektomi sonrası adjuvan radyoterapi (eşzamanlı sisplatin ile) için yoğunluk ayarlı radyoterapi dozimetrisi.

Nodal hedef hacimleri, vajina, parametriyum, bağırsak, mesane, rektum ve femur başları belirlenmiştir. 100% izodoz çizgisini temsil eden 5040 cGy'nin yanı sıra, 110%, 105%, 98%, 95%, 89%, 69% ve 50% izodoz çizgileri gösterilmiştir. (A) Common iliak nodların kapsandığı üst pelvis. (B) Common iliak ve presakral nodların kapsandığı orta pelvis. (C) Vajinal manşet, parametriyum ve distal eksternal iliak nodların kapsandığı alt pelvis.

Simülasyon sırasında değişebilen rektal dolgunluk durumu, planlama hedef hacim marjları hesaplanırken dikkate alınmalıdır. Planlama hedef hacmi marjları hesaplanırken, rektum doluluk durumunun 2 ila 6 cm arasında öne doğru değişebileceği dikkate alınmalıdır.

İnopere serviks kanseri için yoğunluk ayarlı radyoterapinin (IMRT) kullanımı artmıştır, ancak tedavi süresince rektumun etrafında dolaşan uterosakral bağlar dahil olmak üzere tüm pelvik bağ dokularını tam olarak kapsayacak kadar geniş marjlar verilmesine dikkat edilmelidir (Şekil 9). Tümörün, sigmoid kolona yakın olduğunda bile, posterior taraftan kapsanması zorunludur. İntakt kanser vakalarında, hedef hacmin hareketliliği ve radyoterapi süresince tümör deformasyonu/gerilemesi, post-histerektomi durumuna kıyasla daha büyük bir endişe kaynağıdır. IMRT ile dar marjlar nedeniyle yetersiz tedavi sonucunda relaps riski yüksektir; bu nedenle, uzun vadeli yan etki riskinin düşük olması nedeniyle rektum ve mesanenin büyük bir kısmı dahil olmak üzere tüm merkezi pelvisin 45 Gy ile kaplanması önerilir. İntakt serviks kanserinde IMRT'nin prospektif çok merkezli bir çalışması, akut gastrointestinal ve hematolojik toksisitelerde azalma sağladığını göstermiştir (149).

2.12. Brakiterapi

Radyoaktif radium kaynakları, Marie Curie'nin keşfinden kısa bir süre sonra servikal kanserlerin tedavisinde kullanılmaya başlandı. Serviks kanserlerinin içi boş, nispeten radyorezistan bir organın ağzında oluşması, hastalığı intrakaviter tedavi için ideal hale getirdi. Uterus ve vajinaya kaynakların dikkatlice yerleştirilmesiyle, merkezi servikal tümöre yüksek doz radyasyon verilebilirken, mesane, rektum ve ince bağırsak gibi kritik çevre dokuların korunması sağlanabilir.

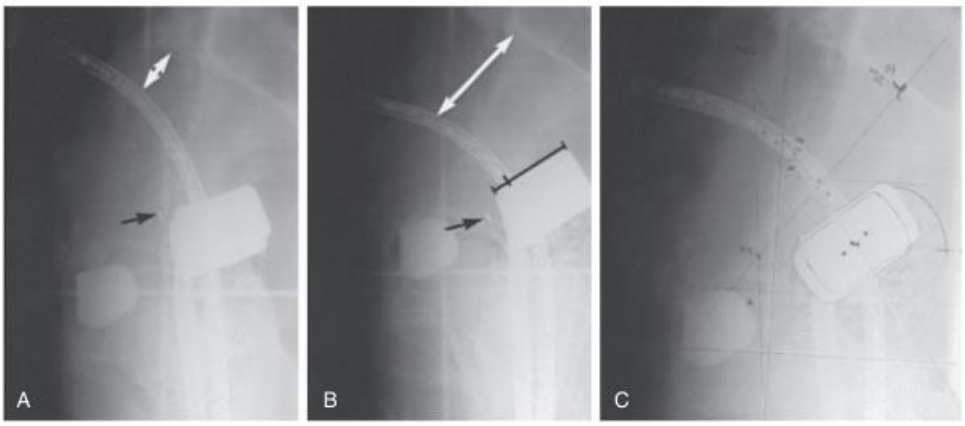
Ampirik kanıtlar, doz oranının tümör hücre öldürme ve geç normal doku etkileri üzerindeki etkisine ilişkin in vitro çalışmalar, mevcut teknoloji ve radyasyon koruma düşünceleri, başlangıçta nispeten düşük doz oranlarında iyonlaştırıcı radyasyon veren kaynakların kullanımına yol açtı. LDR intrakaviter brakiterapi servikal kanserli çoğu hasta için geleneksel olarak kullanılmış olsa da son on yılda HDR brakiterapi kullanımı önemli ölçüde artmıştır (150).

GOG ve RTOG gibi büyük klinik iş birliği deneme grupları, uygun şekilde ve açıkça belirtilmiş doz ve fraksiyonasyon kılavuzları dahilinde uygulandığında, HDR ve LDR intrakaviter servikal brakiterapi rejimlerinin terapötik olarak benzer olduğunu kabul etmektedir. LDR ile ilişkili personel maruziyeti, kaynak düzenlemeleri ve depolama, kaynak değiştirme ve tedarikçilerden teknik desteğin geri çekilmesi ile ilgili konularla karşı karşıya kalan çoğu merkez, şimdi serviks kanseri için ayakta tedavi temelli HDR brakiterapi kullanmaktadır. 2014'te yapılan bir ankete yanıt verenlerin %80'i sadece HDR kullanmıştır (151). PDR brakiterapi, LDR terapisine biyolojik olarak daha benzediği ve daha az geç komplikasyona neden olabileceği nedeniyle HDR'ye alternatiftir.

2.12.1. Düşük doz oranlı intrakaviter brakiterapi (LDR)

Son 20 yılda HDR brakiterapi kullanımında dünya genelinde dramatik bir artış olmasına rağmen, bazı kurumlar HDR imkanlarına sahip değildir ve LDR kaynaklarına güvenmeye devam etmektedir. Tarihsel olarak, 1980'lerin başlarına kadar, çoğu intrakaviter tedavi radyoaktif radium (radium-226) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ortalama enerjisine benzer yapay olarak üretilmiş bir izotop olan Sezyum-137, çoğu uygulamada yavaş yavaş ^{226}Ra'nın yerini almaya başlamıştır. Ticari olarak temin edilebilen sezyum kaynakları genellikle ^{226}Ra kaynaklarından biraz daha kısadır (≤17 ila 20 mm). Bu nedenle, kısa sezyum kaynakları boşluklar olmadan kullanılmadığında, radium için tasarlanmış standart yüklemeler ile kritik yapılar daha yüksek doza maruz kalır.

Birçok intrakaviter aplikatör sistemi, kaynakların uterus ve vajinaya yerleştirilmesini sağlamıştır. Hepsi merkezi bir uterin tandem içerir; vajinal kaynak tutucuların tasarımında ise önemli farklılıklar vardır. Çoğu radyasyon onkoloğu, Fletcher-Suit-Delclos aplikatör sisteminin bir varyasyonunu kullanır. (**Şekil 12)**



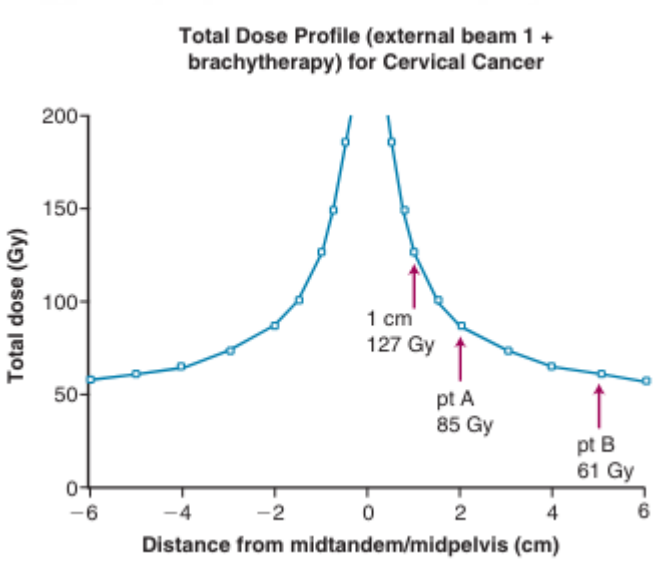
Şekil 12. Genç bir kadında FİGO evre 1B2 endoservikal tümörü olan Fletcher-Suit-Delclos düşük doz oranlı intrakaviter yerleştirmelerin lateral görünümleri.

(*A) Hasta esnek bir vajinaya sahipti ve agresif tamponlama, uterus ve aplikatörleri pelviste sakruma karşı yüksek bir konuma itti, bu da bağırsakları intrakaviter sistem ile sakrum arasında sıkıştırma potansiyeline sahipti (beyaz oklar bu iki alan arasındaki boşluğu gösterir). (B) Aplikatörler, tamponlama sırasında karşı çekiş sağlamak için serviksten geçirilmiş bir dikiş kullanılarak yeniden tamponlandı. Bu aplikatörleri pelviste daha düşük tutarken, ovoidlerin posteriora düşmesine izin verdi. Bu pozisyon, özellikle ovoidlerin baş kısmına doğru rektumun aşırı doz almasına neden olabilir. Beyaz oklar sakrum ve tandem arasındaki daha fazla boşluğu gösterir. (C) İkinci bir yeniden tamponlama, aplikatörlerin sakrum ve mesane arasında kabul edilebilir bir konumda orta bir yere yerleştirilmesiyle sonuçlandı. Ovoidler tandem tarafından ikiye bölünmüş ve servikal işaretleyicilere yakındır (A ve B görünümlerinde siyah oklar); posterior tamponlama rektumu korur. Bir intrakaviter sistemin iki kez ayarlanması nadirdir, ancak bu çaba ile elde edilen önemli iyileştirme, bu hasta için terapötik oranı artırmalı ve serviks kanseri brakiterapisinde intraoperatif radyografların önemini vurgulamalıdır.*

Dar bir vajinaya sahip hastalar için çeşitli boyutlarda tandem ve silindirler kullanılabilir, ancak parametrial kapsama alanının zayıf olması ve yüksek lokal başarısızlık oranı nedeniyle önerilmez.

Başarılı intrakaviter terapi, deneyim beceri, biraz pragmatizm ve optimum yerleştirme sağlanana kadar ısrar etme isteği gerektirir. Aplikatör ve tamponlamanın düzgün yapılması, lokal kontrolü maksimize etmek için önemlidir. Radyasyon kaynakları, serviks ve paraservikal dokuların alanlarına düşük doz vermekten kaçınarak, mukozal tolerans sınırlarına duyarlı bir şekilde uterus ve vajinaya yerleştirilmelidir. Her tümör, klinik olarak karşılaşılan tümörler ve hasta anatomisinde geniş varyasyonlar nedeniyle farklı bir zorluk sunar.

Optimum intrakaviter brakiterapi sistemi konusunda büyük bir tartışma olmasına rağmen ve brakiterapinin teknik beceri ve ayrıntılara dikkat gerektirdiği konusunda hiçbir şüphe olmasa da brakiterapinin nasıl yerleştirildiğinin önemi açıktır. Radyoaktif kaynakların endoservikal ve endometriyal kanala yerleştirilmesi, yerleştirme ayrıntılarından bağımsız olarak herhangi bir EBRT tekniğiyle ulaşılamayan merkezi tümöre doz yoğunlaştırılmasına olanak tanır. (**Şekil 13)**



Şekil 13. İntrakaviter brakiterapi ile ekstenal radyoterapinin birleştirilmesiyle elde edilen merkezi doz artışının illüstrasyonu.

Uterin tandemdeki en yüksek kaynaklar, uterin fundusa kadar uzanmalıdır. Nispeten uzun bir kaynak hattı, yüksek endoservikal tümörün lateral doz penetrasyonunu ve kapsama alanını daha iyi sağlayacak ve ayrıca pelvik yan duvar lenf nodlarına bazı ek dozlar sağlayacaktır.

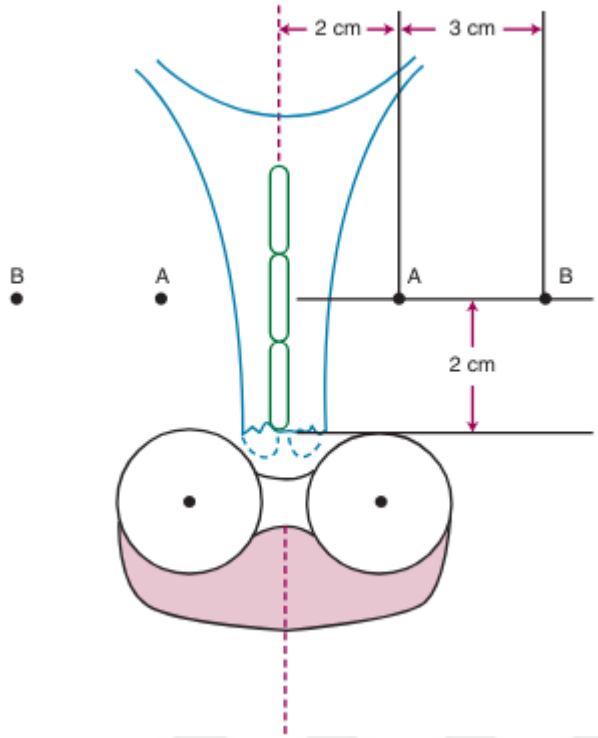
LDR için, 6.5 ila 8 cm'lik bir tandem, 22 ila 25 mm aralıklarla merkezleri olan üç doğrusal kaynağa dağıtılmış 35 ila 40 mg radium eşdeğerinde (mgRaEq) sezyumu alabilir. LDR doğrusal sezyum kaynaklarının tipik yüklemeleri (kranialden kaudala doğru), intrakaviter yerleştirme sırasında hala endoserviksi genişleten nispeten büyük tümörler için 15-15-10 mgRaEq veya daha küçük tümörler için 15-10-10 mgRaEq olacaktır. Tandemdeki kaudal kaynak, mesane ve rektuma bitişik bir sıcak nokta oluşturmamak için kolpostatların üst yüzeyinin birkaç milimetreden fazla altına inmemelidir.

Vajinal aplikatörün seçimi, vajinal kapasite ve vajinal hastalığın dağılımı tarafından belirlenir. Tandem ile silindirler genellikle dar bir vajinaya sahip hastalar için ayrılır, çünkü bu aplikatörler parametriuma düşük dozlar ve zayıf lokal kontrol nedeniyle düşük sağkalım ile ilişkilidirler. Genelde kolpostatlar medial yüzeyleri merkezi soğuk bir nokta oluşturmamak için 1 cm veya daha az ayrılmalıdır. Bunun yerine, intravajinal kaynaklardan verilebilecek dozu maksimize etmek ve nispi derinlik dozunu optimize etmek için vajina, servikse sıkıca yerleştirilebilecek en büyük ovoidlerle doldurulmalıdır. Direk grafi görüntülemesi kullanılıyorsa, serviksin ön ve arka duvarları her zaman radyopak madde ile işaretlenmelidir. **(Şekil 12**) Kolpostatların anlamlı kaudale yer değiştirmesi, servikal tümöre verilen dozu önemli ölçüde azaltacak ve artan vajinal stenoz ve muhtemelen fistül riski ile sonuçlanacaktır. Kolpostatlar, servikal bölümün üzerine yerleştirilmelidir; ön veya arka duvar orantısız bir şekilde etkilenmedikçe, kolpostatlar lateral görünümde tandem tarafından ikiye bölünmelidir. Kolpostatların çok posteriora yerleştirilmesi, anterior hastalığın düşük doz almasına ve özellikle kolpostatın üst kısmına bitişik rektum kısmına kabul edilemez yüksek doz verilmesine yol açabilir. Fletcher-Suit-Delclos ovoidleri için standart yüklemeler, 2 cm için 10 veya 15 mgRaEq (küçük); 2,5 cm için 15 veya 20 mgRaEq (orta); 3 cm için 20 veya 25 mgRaEq (büyük); ve miniovaryumlar için 5 ila 10 mgRaEq. Bu yüklemeler, lateral vajinal yüzeyde saatte 75 ila 110 cGy'lik bir doz oranı ile sonuçlanacaktır. Yüksek aktivite kaynakları yerleştirme mükemmel olduğunda veya hasta santral hastalığı olduğunda kullanılır. Düşük aktiviteler küçük tümörlerde, suboptimal yerleştirme ve toplam vajinal yüzey dozunu 120 ila 140 Gy'nin altında tutmak için kullanılma eğilimindedir.

Yerleştirme sırasında yeterli ağrı kontrolünü sağlamak için anestezi gereklidir ve pelvisin iyi bir şekilde incelenmesine izin verir ve intrakaviter aplikatörün yerleştirilmesi ve paketlenmesi sırasında perineal kasların maksimum gevşemesini sağlar. Aplikatörler radyopak iplik içeren gazlı bezle yerinde tamponlanmalıdır. Rektum ve mesaneyi sistemden uzaklaştırarak dikkatlice yerleştirilmelidir. Tamponlama sırasında serviksi kolpostatlardan uzaklaştırmamak önemlidir. Sıkı tamponlama ile 48 ila 72 saatlik bir yerleştirme sırasında LDR vakaları için yer değiştirme riski minimaldir. Ancak, tampon yerine vajinal silindirler kullanıldığında veya uzaktan yükleme cihazı kullanıldığında, yer değiştirmeyi önlemek için labia içine bir dikiş yerleştirilmelidir. Aplikatör pozisyonunun doğruluğu, hasta hala sedasyon altındayken ultrason, anteroposterior ve lateral radyografiler, CT veya MRI ile doğrulanmalıdır. Yerleştirme tatmin edici değilse, yeniden yerleştirilip yeniden tamponlanmalıdır. Uzun süreli immobilizasyon ile, derin ven trombozu riski göz önüne alındığında, tromboprofilaksi olarak subkutan heparin anestezi sırasında başlatılmalıdır.

Son 20 yılda, brakiterapi doz spesifikasyonuna yönelik hacim tabanlı yaklaşımlara doğru önemli bir kayma olmuştur. Ancak, brakiterapi sırasında görüntüleme dünya çapında mevcut değildir, ancak çoğu ultrasona erişime sahiptir ve birçok merkez CT'ye erişime sahiptir. Manchester sisteminde, doz ve doz oranı, parasantral bir

noktaya (A noktası) ve pelvik duvara yakın bir noktaya (B noktası) belirlenmiştir. **(Şekil 14)**



Şekil 14. Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (ICRU) 38 (2016 yılında ICRU 89'da güncellenmiştir) tarafından önerilen yöntemle A noktası ve B noktasının yeri. *(Kaynak: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu. Jinekolojide intrakaviter tedavinin raporlanması için doz ve hacim spesifikasyonları (Rapor 38). Bethesda, MD: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu; 1985:1-23.)*

A noktası, intrauterin tandem boyunca aplikatörün ekseninden 2 cm lateral ve 2 cm superiora yerleştirilir, ancak bu referans noktasının konumunu belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. ICRU tarafından yeniden tanımlanmıştır ve 2012 yılında tekrardan yayınlanmıştır (152). Dik bir doz gradyanı bölgesinde yer aldığından, konumundaki nispeten küçük değişiklikler, hesaplanan doz oranında önemli farklılıklara neden olabilir. Bu nedenle, ICRU, intrakaviter doz ve hacim spesifikasyonu üzerine 1985 tarihli raporunda A noktası veya benzer referans noktalarının kullanımını eleştirmiştir. Komisyon, belirli bir doza ve referans hava kerma hacmine (1 metrede mikrogray cinsinden [μGy]) dokunun hacminin belirtildiği bir sistemi önermiştir. A noktası, interstisyel implantlardan doz belirtmek ve raporlamak için bir referans noktası olarak kullanıldığında, anormal sonuçlardan kaçınmak için implantın tüm çevresindeki 3D izodoz dağılımlarına dikkat edilmelidir. A noktasına standart dozun kötü yerleştirilmiş bir aplikatörlerden veya sıra dışı kaynak düzeninden verilmesi beklenmeyen sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle A noktasının kullanımı interstisyel implantlarda doz belirtmek için önerilmez; CT veya MRI ile bir tümör hacminin konturlanması sonrasında 3D uyumlu dozimetri önerilir. Büyük merkezi hastalığı ve uygun anatomisi olan hastalar, genellikle A noktasına

kümülatif 80 ila 90 Gy dozuna tedavi edilebilir (40 ila 45 Gy EBRT ve 40 ila 50 Gy brakiterapi ile), büyük kalıcı hastalıkta doz artışı durumunda geç komplikasyon riski kabul edilebilirdir. EBRT'nin daha yüksek dozları, brakiterapi yoluyla en etkili şekilde verilebilecek toplam parasantral dozu tehlikeye atma eğilimindedir. Daha küçük (1A ila 1B1) tümörler için genellikle daha düşük dozlar (75 ila 85 Gy) önerilir (153). Brakiterapiyi LDR ile vermenin radyobiyolojik avantajları birçok kişi tarafından vurgulanmıştır. Ancak, HDR brakiterapi teknikleri konusunda artan kabul, deneyim ve eğitim, birçok kişinin ayakta tedavi temelli HDR brakiterapiyi benimsemesine yol açmıştır. LDR veya HDR terapisi kullanılırken, anatomik detaya dikkat, normal doku toleransının anlaşılması, radyobiyolojik ilkelerin bilinmesi önemlidir.

2.12.2.Yüksek doz oranlı intrakaviter brakiterapi (HDR)

LDR brakiterapiye alternatif olarak HDR brakiterapi kullanımının dünya çapında hızla arttığı gözlenmiştir. HDR tedavisi her zaman uzaktan yükleme ekipmanı ile gerçekleştirildiği için personel radyasyon maruziyeti ortadan kalkar. Hastaların tedavi için hastaneye yatmasına gerek kalmaz, bu da ekonomik bir avantaj sağlayabilir ve tedavinin birkaç kısa fraksiyonda verilmesi, tedavi sırasında kaynakların pozisyonu üzerinde daha fazla kontrol sağlayabilir. En önemli endişe, büyük HDR fraksiyonları ile tedavinin, subletal normal doku yaralanmasının iyileşme fırsatını azaltarak, tümör kontrolü ile komplikasyonlar arasındaki terapötik oranı daraltabileceğidir. Diğer olası dezavantajlar arasında sürecin emek yoğunluğu ve keşfedilmeyen geri dönüşü olmayan bir hatanın olma olasılığı bulunur. Aplikatörler, LDR'de bahsedilenlere benzer, ancak modern aplikatörler, brakiterapi dozunu parametrial dokulara genişletmek için halkalar veya ovoidlereden interstisyel iğnelerin sokulmasına izin verir. HDR de, daha yüksek fraksiyon dozları riski nedeniyle CT veya MRI ile görüntüleme zorunludur. HDR kaynağı (tipik olarak iridyum-192 [^{192}Ir]) konumlandırma yerleri, lokal olarak ileri vakalarda mikroskopik veya makroskopik uzantı nedeniyle uterin fundustan başlamalıdır. Bilgisayarlı uzaktan yükleme teknolojisi, brakiterapiyi saatler veya günler yerine dakikalar içinde yüksek dozlarda vermeyi mümkün kılmıştır.

HDR brakiterapi deneyimlerini birkaç on yıldır rapor eden araştırmacılar, HDR tedavisinin uygulanabilir, etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, HDR ile LDR brakiterapi karşılaştıran dört randomize çalışma yapılmıştır**. (Tablo 7)**

Tablo 7. Serviks kanserinde yüksek doz oranı ve düşük doz oranı brakiterapi karşılaştırması ile randomize denemeler

Yazar	Hasta Sayısı	Sağkalım	Ciddi Geç Toksisite	Yorumlar
Patel ve ark.	Grup 1: erken evre	LDR: n = 36	GI %3	Lokal kontrol, sağkalım ve geç toksisite sonuçları eşdeğerdir.
		5 yıllık OS %72		
		HDR: n = 34	GI %0	
		5 yıllık OS %82		
	Grup2: ileri evre	LDR: n = 210	GI %2	Ciddi GU toksisite yok.
		5 yıllık OS %55		
		HDR: n = 202	GI %1	
		5 yıllık OS %54		
Teshima ve ark.	LDR: n = 171	Evre I/II/III **(5 yıllık CSS) %93/%78/%47**	%4	Dengesiz randomizasyon; yaşlı hastalar HDR için özellikle yönlendirilmiştir.
	HDR: n = 259	Evre I/II/III **(5 yıllık CSS) %85/%73/%53**	%10	
Hareyama ve ark.	Evre II	**LDR: n = 26** **5 yıllık DSS %87**	%13	
		HDR: n = 22 **5 yıllık DSS %69**	%10	
	Evre III	LDR: n = 45 **5 yıllık DSS %60**	-	
		HDR: n = 39 **5 yıllık DSS %51**	-	
Lertsanguansinchai ve ark.	HDR: n = 109	**3 yıllık RFS %70**	%3	Lokal kontrol, RFS ve komplikasyon oranları karşılaştırılabilir.
	HDR: n = 112	**3 yıllık RFS %70**	%7	

• **CSS**: Neden-spesifik sağkalım
• **DSS**: Hastalık-spesifik sağkalım
• **GI**: Gastrointestinal
• **GU**: Genitouriner
• **HDR**: Yüksek doz oranlı brakiterapi
• **LDR**: Düşük doz oranlı brakiterapi
• **n**: Numara
• **OS**: Genel sağkalım
• **RFS**: Nükssüz sağkalım

Her çalışmanın metodolojik sorunları olmasına rağmen, toplamda, dikkatle dozlama ve fraksiyonasyon kılavuzları dahilinde uygulanan HDR brakiterapinin, geleneksel LDR yaklaşımlarına terapötik olarak eşdeğer olduğunu öne sürmektedir.

Nominal bir radyasyon dozunun biyolojik etkisi (özellikle normal dokulara) HDR ile verildiğinde, LDR brakiterapi ile verilmesine göre önemli ölçüde daha büyük olacaktır ve bu fraksiyon boyutuna bağlıdır. Bu faktör, HDR tedavisi kullanılırken fraksiyon sayısının artırılması ihtiyacını doğurur. HDR programının LDR tedavisine benzer olmasını seçmek için, fraksiyonasyon ve doz oranı etkilerini ve özellikle bu etkileri tanımlamak için kullanılan lineer kuadratik (LQ) modelin uygulamalarını dikkate almak faydalıdır.

LQ modeli, biyolojik olarak etkili dozu (BED) tanımlamak için kullanılmıştır, bu şöyle verilir:

BED = toplam doz [(1 + fraksiyon başına doz) (α / β)]

Burada α/β, fraksiyon boyutunun farklı tümörler ve normal dokulardaki radyasyon etkileri üzerindeki değişen etkisini tanımlar. Bu BED/1.2 formülü kullanılarak EQD2'ye dönüştürülür ve α/β = 10 değeri tümör için kullanılır.

LQ denkleminin kullanılması, HDR tabanlı dozların geleneksel LDR tabanlı dozlara biyolojik eşdeğerliğini hesaplamaya ve yaklaşık olarak belirlemeye olanak tanır. Tipik olarak, akut olarak yanıt veren dokular ve tümörler için α/β oranı 10 ve geç yanıt veren normal dokular için oran 3 olarak kullanılır. LQ denklemi kullanılarak LDR eşdeğerinde 80 ila 85 Gy A noktasına tümör dozları, 96 ila 102 Gy BED_{10}'lere denk sonuçlanacaktır. Geç yanıt veren normal doku toleranslarını dikkate alarak EQD2 70 Gy rektum ve 75 Gy mesane için LDR eşdeğer dozları sırasıyla 120 Gy ve 125 Gy BED_3'lere denk gelir. Brakiterapi aplikatör yerleştirme sonrasında CT veya MRI sonrası normal dokular için doz-hacim histogram değerlerinin hesaplanması ve EQD2'ye dönüştürülmesi, rektum için 65 ila 70 Gy ve mesane için 80 ila 90 Gy D2cc önerilerini ortaya çıkarmıştır (154). Bağırsak için doz sınırı standart değildir, ancak 55 Gy'nin altındaki 5 cc ince bağırsak veya 65 Gy'nin altındaki 2cc kalın bağırsak için doz sınırlaması önerilebilir. 2 cc vajinal doz sınırı 108 Gy olarak bildirilmiştir (155).

Görüntü tabanlı brakiterapinin artan kullanımı, konturlanmış CTV'ye doz spesifikasyonuna izin vermiştir. MRI sonrası brakiterapi aplikatör yerleştirilmesi,

brakiterapi sırasında tüm serviks ve parametrium, vajina veya uterusun tümör uzantısını kapsayan yüksek riskli CTV'yi içerir; orta riskli CTV ise tanıdaki hastalık uzantısını içerir. ASTRO servikal kanser kılavuzlarına dayanarak, yüksek riskli CTV D90 doz hesaplamaları için kullanılmaktadır (hedef 80 ila 90 Gy), bu nedenle yüksek riskli CTV en yaygın olarak konturlanan hacimdir ve CT konturlu CTV ile korelasyon gösterir (156). CT, serviksin üst sınırını görüntülemez ve bu nedenle superior sınır, serviksin şeklinin değiştiği ve geniş bağın sona erdiği, superior servikal os'a kadar yaklaşık 3 cm tahmin edilir. CT konturlar MRI tabanlı konturlardan daha geniştir, ancak bu farkın dozimetrik bir etkisi olup olmadığı belirsizdir.

Dünya genelinde literatürde rapor edilen HDR fraksiyonasyon programları, 9'dan 3 Gy'ye kadar değişen fraksiyon boyutları ve 2 ila 6 fraksiyon içeren geniş bir yelpazede değişir. Geç normal doku hasarına karşılık gelen bir α/β oranı 3 olarak kabul edilirse, Stitt ve ark. LQ modelini kullanarak, normal dokuya etkisi 70 Gy LDR brakiterapiye benzer olan bir HDR brakiterapi dozunun nasıl bölüneceğini hesaplamışlardır (157). Modellerine göre, beş veya altı fraksiyon yeterlidir, ancak anatomi biraz daha az elverişli olduğunda ve normal doku dozu tümör dozunun %90'ı olduğunda, daha fazla fraksiyon düşünülebilir.

Lokal ileri servikal kanserde HDR brakiterapiyi inceleyen 24 rapor serisinin detaylı bir analizi, tümör kontrolü veya geç doku komplikasyonları için bir doz-yanıt ilişkisi belirleyememiştir. Bu, HDR brakiterapinin uygulanmasında radyobiyolojik değerlendirmelerin ve hesaplamaların önemini reddetmese de servikal kanserin radyoterapötik yönetiminde hasta ve tedavi ile ilgili değişkenlerin karmaşıklığını ve HDR doz-fraksiyon konularının basit bir matematiksel formüle indirgenmesinin zorluğunu vurgular.

Gynecologic Cancer Intergroup üyeleri arasında HDR brakiterapi uygulamasının uluslararası uygulama anketinde bildirilen ortalama EBRT dozu yaklaşık 45 Gy'dir. Evre IB ila IIA tümörler için en yaygın üç program, beş fraksiyon için 6 Gy, dört fraksiyon için 6 Gy ve üç fraksiyon için 7 Gy'dir, brakiterapi dozları ağırlıklı olarak A noktasına tanımlanmıştır. Evre IIB ila IVA tümörler için en yaygın üç program beş fraksiyon için 6 Gy, dört fraksiyon için 7 Gy ve üç fraksiyon için 7 Gy'dir (158). LQ modelinin fraksiyonasyon şemalarını karşılaştırmak için yararlı bir araç olmasına rağmen, hiçbir matematiksel formül klinik yargının ve gözlemin yerini tutamaz. NRG klinik denemeleri, 41.4 ila 45 Gy pelvik doz, ardından beş fraksiyon için 5.4 ila 6 Gy HDR brakiterapi, EBRT sırasında tümör regresyonuna dayalı olarak opsiyonel parametrial artırma önerir. GOG geç yanıt veren normal dokulara biyolojik eşdeğer doz hesaplama için ICRU rektum noktasının her implant başına en fazla 4.1 Gy ve mesane doz noktasının en fazla 4.6 Gy almasını önermiştir, ancak doz-hacim histogram değerleri ve D2cc sınırlarının kullanılması ve 3D görüntü tabanlı brakiterapinin tercih edilmesi önerilir. ICRU 89 raporu, 2D, CT ve MRI tabanlı brakiterapi için parametreler içerir. HDR brakiterapi ile doz şekillendirmedeki artan esneklik, tümör-normal doku doz oranlarını optimize etmede yararlı olabilir.

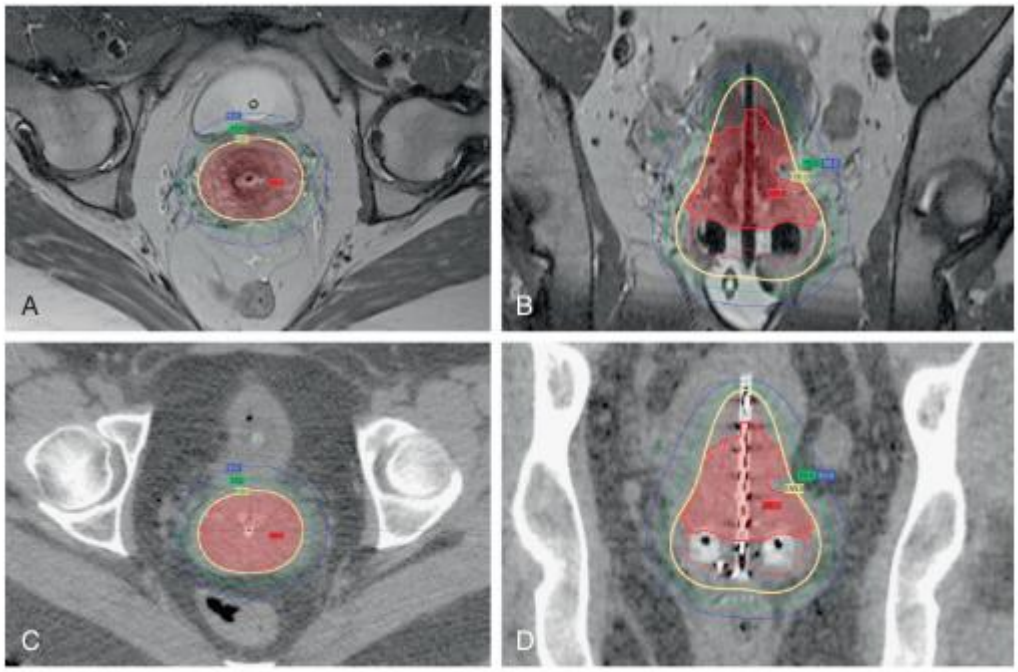
Brakiterapi planlaması, başlangıç tanısı sırasında başlar. Hastalar, prosedüre hazırlanmalı ve hekim, klinik muayene ve başlangıç görüntülemesi, MRI ve PET bulgularını dikkatlice belgelendirmelidir. EBRT sırasında dikkatlice yapılan muayene, tümör regresyonunu değerlendirmeye olanak tanır; hekim, tanı sırasında tümör yayılımına ve brakiterapi sırasında kalan hastalığa dayanarak hangi aplikatörün en uygun olduğunu belirlemelidir. Yaygın olarak kullanılan aplikatörler, tandem/ovoid, ring/tandem, interstisyel iğnelerle tandem/ovoid veya interstisyel iğnelerle birlikte ring/ovoid içerir.

LDR brakiterapi gibi, HDR uygulamalarının zamanlaması, hastalık evresi ve tümör hacmi ve EBRT'ye yanıtına bağlıdır. Küçük servikal kanserler için, brakiterapi RT'nin ilk 2 haftasında başlatılabilir; daha lokal ileri lezyonlar için brakiterapi EBRT'nin sonunda gerçekleştirilir. EBRT'nin çoğu veya tamamı brakiterapiden önce verilecekse, toplam tedavi süresini (genellikle 8 haftayı geçmemelidir) gereksiz yere uzatmamak için haftada iki veya üç HDR fraksiyonu verilebilir (159). HDR brakiterapi ile EBRT birleştirilebilir; ancak, brakiterapi yapılan günlerde, örtüşen tedavi alanlarına EBRT verilmemelidir.

Literatürde, HDR brakiterapi uygulaması sırasında kullanılan sedasyon yöntemlerinin geniş bir yelpazesi tanımlanmıştır; bunlar arasında genel, spinal, oral veya intravenöz bilinçli sedasyon, eğitimli bir hemşire tarafından intravenöz midazolam ve fentanil uygulaması bulunur. Bilinçli sedasyonun radyasyon onkoloji kliniğinde uygulanabilmesi için, hasta en azından pulse oksimetri ve kan basıncı ölçümleri ile sürekli izlenmelidir. Hekim ve hemşire bilinçli sedasyon prosedürlerinde sertifikalı olmalı, kardiyopulmoner resüsitasyon önlemlerinde güncel olmalı ve bir resüsitasyon arabasına kolayca erişebilmelidir. MRI incelemesinin ardından, hastada ilk HDR uygulaması, intrauterin tandemin yerleştirilmesi için transabdominal ultrason rehberliği kolaylık sağlayabilir. Endoservikal kanal, tandemin yerleştirilmesi için zorluk çıkarıyorsa, ultrason rehberliği yerleştirmeyi yönlendirebilir. Mesanenin doldurulması, serviksin ekojenliğini artırır. Serviksin tek dişli tenekulum ile çekilmesi, uterusu düzleştirerek intrauterin setin yerleştirilmesine olanak tanır. İlk implantta, sonraki uygulamaları kolaylaştırmak için intrauterin Smit kılıfı yerleştirilebilir. Yerleştirmeden sonra yapılan MRI veya CT, aplikatör pozisyonunu 3D olarak değerlendirmeye, normal dokuların ve tümörün konturlanmasına ve bu kritik dokulardan doz optimizasyonuna olanak tanır. Konturlama atlası şu adreste mevcuttur: www.nrgoncology.org/Resources/Contouring-Atlases/GYN-Cervical-Brachytherapy

HDR yükleme şemalarının başlangıç noktası, LDR brakiterapide tipik olarak kullanılan tanıdık ve simetrik armut şeklindeki doz dağılımını yeniden oluşturmayı amaçlar. Bu izodoz dağılımı, tandem ve kolpostatlar etrafında bir dizi doz noktası belirleyerek ve istenen doz dağılımını oluşturmak için her kaynak konumundaki kaynak bekleme sürelerini hesaplamak üzere dozimetrik programı kullanarak elde ters planlama tekniği ile elde edilir. Standart bir plan oluşturduktan sonra, bu plan, normal dokulardan uzaklaşacak şekilde dozun şekillendirilmesine ve BT veya MRG'de

görülen CTV'nin (Klinik Hedef Hacmi) kapsanmasını sağlamak için optimize edilmelidir. Hekim brakiterapi cihazındaki her bir seçilmiş bekleme pozisyonunun göreceli ağırlığını belirtebilir, bu da biraz LDR sistemindeki bireysel kaynakların yüklenmesine benzer. Çoğu HDR uygulayıcısı, LDR Fletcher-Suit-Delclos aplikatörüne dayanan tandem ve ovoidler kullanır. Ancak bazıları, sabit geometriye sahip olma avantajına sahip ve yerleştirilmesi daha hızlı olabilecek tandem ve ring sistemini tercih eder **(Şekil 15).** MRI ile belirlenen tümör hacmini kapsamak için ek iğneler gerektiğinde, şekil klasik dağılımdan daha kesin, konformal bir dağılıma kayar.



Şekil 15. Yüksek doz oranlı yükleme brakiterapi için intrakaviter tandem ve ring yerleştirmenin manyetik rezonans görüntüleme (A ve B) ve bilgisayarlı tomografi (C ve D) aksiyal ve sagittal görünümleri.

Yükleme için seçilen kaynak bekleme pozisyonları, intrauterin tandemdeki ve ring içindeki lateral vajinal fornikslere karşılık gelen lateral pozisyonları içerir, böylece tandem ve ovoidlerin dozimetrik dağılımını taklit eder. Bilgisayarlı brakiterapi veya manyetik rezonans görüntüleme dozimetrisi, dozu geleneksel hesaplama düzlemlerinde (koronal, sagittal ve enine) görselleştirmeye olanak tanır, ancak aynı zamanda alışılmadık tümör geometrilerine daha iyi uyacak şekilde doz dağılımının üç boyutlu temsilini de sağlar.

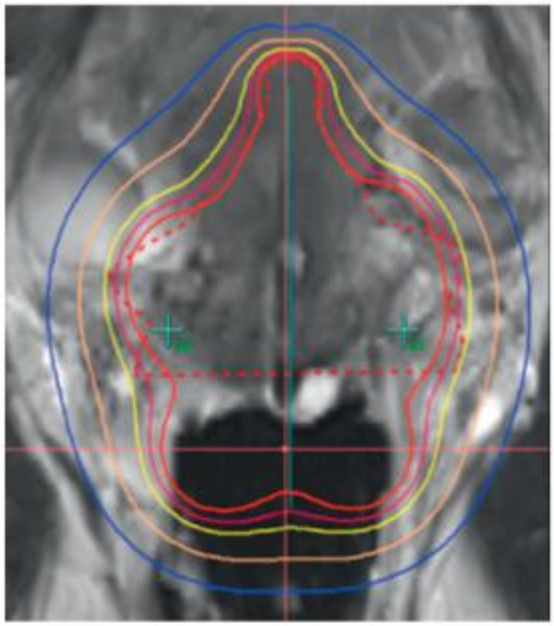
Brakiterapi uygulayıcıları nihayetinde kullanmayı seçtikleri brakiterapi sistemi konusunda iyi eğitimli ve yeterince deneyimli olmalıdır. Üç boyutlu görüntüleme klavuzluğunda ve adaptif brakiterapide kapsamlı uluslararası çabalar, klasik armut şeklindeki dağılımın merkezi simetrisini korumak için dikkatli olmayı tavsiye eder. Ancak, artık kalıntı tümör hacmine doğru daha konformal ve genellikle asimetrik bir doz dağılımına geçiş yapılmaktadır. Üç boyutlu görüntülemeye geçişin avantajları, serviks kanseri olan 705 hastanın prospektif bir çalışmasında rapor edilmiştir; bunların bir alt kümesi, kemoradyasyonun ardından ya iki boyutlu grafi ya da üç

boyutlu, çoğunlukla BT, görüntüleme tabanlı brakiterapi almıştır (160). BT görüntüleme tabanlı brakiterapi ile kemoradyasyon tedavisi gören hastalarda toksisite %20 azalmış, lokal kontrol %5 iyileşmiş ve OS %9 artmıştır. 488 hastada BT ve MRG tabanlı brakiterapinin retrospektif analizinde, CTV D90, tümör hacmi ve toplam tedavi süresinin 7 haftadan az veya çok olması çok değişkenli analizde anlamlı bulunmuştur (161). BT görüntüleme komşu risk altındaki organları belirlemede yardımcı olabilir ve parametrial yayılımı olmayan veya minimal parametrial yayılımı olan hastalarda tümör hedef hacimlerini tedavi etmek için yeterlidir. BT ile tedavi edilen evre I-II serviks kanseri hastalarının raporunda, 2 yıllık lokal kontrol oranı %96 idi. Daha ileri evre kapsama için interstisyel iğneler gerektiren hastalarda, 2 yıllık lokal kontrol MRG ile %96, BT ile %87 idi ve MRG ile OS için anlamlı bir iyileşme gözlendi, ancak MRG ve BT arasında toksisitelerde fark yoktu (162).

MRG tabanlı brakiterapi büyük tümör hedef hacimlerini tanımlamak için özellikle kemoradyasyon sonrası büyük kalıntı hastalığı olan, komşu organ invazyonu olan veya parametrial yayılımı olan hastalarda tercih edilir; bu durumlarda BT ve MRG arasındaki farklılık en belirgindir. MRG görüntü kılavuzluğunda brakiterapinin küçük tümörleri tedavi ederken komşu risk altındaki organlara verilen dozu azaltan, büyük tümörlerde ise lokal kontrolü iyileştirmek için doz artırımı sağlayan özelleştirmeye olanak tanıdığı öne sürülmüştür. 2014 yılında yapılan bir ankete katılanların %95'inden fazlası, tedavi planlaması için tandem yerleştirdikten sonra BT kullandığını, %34'ü ise MRG kullandığını bildirmiştir. Çoğunluk CTV'ye göre plan yaparken, A noktasına göre plan yapanlar daha azdır (163).

2.12.3. İnterstisyel Brakiterapi

İnterstisyel brakiterapi, büyük hacimli rezidüel hastalık, geniş vajinal tutulum, komşu organ invazyonu veya histerektomi sonrası vajinal hastalık nüksü olan hastaları tedavi etmek için uzun süredir kullanılmaktadır ve tüm tutulum bölgelerini kapsayacak şekilde yapılır. Şablon veya ovoid/ring uygulayıcılar mevcuttur. Birçok grup geniş interstisyel implantlar kullanarak perineal bir şablon rehberliğinde, çeşitli klinik prezentasyonlara sahip hastalar için interstisyel brakiterapiyi savunmuştur. İnterstisyel implantla birlikte uterusun intakt olduğu durumlarda yalnızca iğneler yerine mutlaka bir tandem yerleştirilmelidir. Tedavi odasında genel veya epidural anestezi altındaki hasta için ya bir CT veya MRI simülatöründe görüntü rehberliğinde iğnelerin doğru yerleştirilmesi gerçek zamanlı görüntü rehberliği yaklaşımlarıyla desteklenebilir ve tüm tümör hacminin serviksin tamamını ve parametrial yayılımı yüksek riskli CTV olarak ve tanı sırasında hastalık yayılımını orta riskli CTV olarak kapsaması gerekmektedir. **(Şekil 16)**



Şekil 16. Manyetik rezonans görüntüleme tabanlı interstisyel brakiterapi, vajinal halka üzerinden yerleştirilen bitişik interstisyel iğnelerle merkezi tandemi göstererek, kalıntı parametrial hastalığa brakiterapi dozunun uygulanmasına izin verir.

Alternatif bir yöntem, iğnelerin bağırsağa girmesi riskini azaltmak için ameliyathanede laparoskopik rehberliktir (164). Görüntü rehberli yaklaşım ile mükemmel sonuçlar elde edilmiştir. LDR 192Ir veya HDR 192Ir kullanılabilir; bazı merkezlerde hasta mümkün olduğunda hasta kontrollü analjezi altında hastanede tutulurken günde iki kez tedavi edilir ve nadiren ayaktan tedavi gerçekleştirilir.

2.12.4. Brakiterapinin normal doku üzerine etkileri

Radyasyon dozlarını belirlemek için normal dokuların radyasyona toleransını anlamak gereklidir. Deneyimler, vajinal mukozanın üst üçte birinin 120 ila 140 Gy kadar yüksek radyasyon dozlarını tolere edebileceğini, alt üçte ikisinin ise genellikle 80 ila 85 Gy'den fazla almaması gerektiğini göstermektedir. Çoğu kurum, ICRU mesane referans noktasına toplamda 75 ila 80 Gy'yi veya D2cc mesane dozunu 80 ila 90 Gy'yi ve ICRU rektum noktasına 70 ila 75 Gy'yi veya D2cc rektum ve sigmoid dozunu 65 ila 75 Gy'yi geçmemeyi tercih eder. Bu referans dozları yalnızca genel kılavuz olarak kullanılmalıdır. Rektum ve mesanenin küçük hacimlerinin rutin olarak hesaplanandan çok daha yüksek dozlar aldığı uzun süredir bilinmektedir. Ayrıca, referans doz limitleri konusundaki endişe, tümöre yeterli doz verme gereksinimi ile her zaman dengelenmelidir.

Genellikle hastaneye yatış veya cerrahi müdahale gerektiren mesane, rektum veya ince bağırsak yaralanması gibi ciddi geç normal komplikasyonların raporları, kaba

tahminlerle %5 ila %10 arasında değişmektedir, aktüeryal hesaplamalarla daha yüksek olabilir (165). Komplikasyonlar, başlangıçtaki evre ve hastalığın hacmi ve bireysel normal dokulara verilen doz ile ilişkilidir. Ciddi komplikasyonlar, RT'nin tamamlanmasından sonraki ilk 3 ila 5 yıl içinde meydana gelir, ancak bundan sonra düşüktür ama sürekli risk devam eder. RT sırasında sigara içmek, geç komplikasyon riskini önemli ölçüde artırmakla ilişkilendirilmiştir. Çoğu geç morbidite raporu, cerrahi veya geniş tıbbi bakım gerektirmeyen, ancak hastanın yaşam kalitesini etkileyen, daha az ciddi sonuçları izlemeye yönelik katı çabalar sadece son zamanlarda yapılmıştır. Pelvik yetersizlik kırığı, vajinal darlık, lenfödem ve nöropati gibi diğer geç etkiler artık önemli sonuçlar olarak tanınmaktadır.

Kullanılan eş zamanlı kemoradyasyonun, özellikle hematolojik ve gastrointestinal fonksiyonlar açısından akut toksisiteleri artırdığı açıkça gösterilmiştir, ancak RT ile geç morbiditede eşzamanlı bir artış görünmemektedir, ancak uzun dönem takip verileri yetersizdir (166). Ne yazık ki, çoğu prospektif klinik çalışma, toksisite değerlendirmelerinin çoğunu akut etkiler raporlamayı tercih eden NCI ortak toksisite kriterlerine dayandırmıştır. Geç etkileri vurgulayan ve doğrulanmış yaşam kalitesi değerlendirme araçlarını kullanan yeni denemelere ihtiyaç duyulmaktadır ve bize faydalı bilgileri sağlayacaktır.

Radyobiyoloji ilkeleri, HDR brakiterapi ile tedavi edilen hastalar için rektum ve mesanenin CTV ile aynı dozu alması durumunda kabul edilemez bir komplikasyon oranını öngörebilir. Ancak dikkatli muayene ve tamponlama ile, bu normal dokulara verilen dozlar genellikle önemli ölçüde azaltılabilir aynı zamanda HDR tedavisinin dozu yeterince fraksiyonlandığında çalışmalarda artmış komplikasyon oranı gösterilmemiştir. LDR brakiterapide olduğu gibi, teknik yeterlilik ve brakiterapi uzmanının uzmanlığı, diğer faktörler kadar önemli olabilir. Bu parametrelerin değerlendirilmesi zordur. Çalışmalar, serviks kanserinin HDR tedavisinden kaynaklanan komplikasyon oranlarının kurumsal deneyim arttıkça azalma eğiliminde olduğunu önermektedir (167).

3. Gereç ve Yöntemler

3.1. Hasta seçimi ve özellikleri

Ocak 2023 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tedavi gören hastalar retrospektif olarak incelendi. Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak,
- Histopatolojik olarak konfirme edilmiş serviks kanseri tanısı olmak
- Serviks kanseri nedeniyle cerrahi geçirmemiş olmak
- En az evre 2B olmuş olmak
- Tandem ve ovoid ile brakiterapi için anestezi onamı almış olmak
- Hem gazlı bezle tamponlama yapılmış hem de yapılmamış en az iki ayrı tomografi görüntüsüne sahip olmak

Seçilen hastaların biri vajinal tamponlama yapılmış biri yapılmamış en az iki planlama tomografisi vardı. Bütün hastalar Figo evrelemesine göre Evre 2B-3C olan inoperable serviks kanseri tanısı almıştı. Bu proje ve protokol Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu tarfaından onaylandı. (Proje numarası: 2024/125)

Tüm hastalar toplamda 50.4 cGy ve 28 fraksiyon EBRT aldı. Hastalar 4-6 kür eşzamanlı haftalık 40 mg/m^2 sisplatin tedavisi de aldı. EBRT sonrası kontrastlı pelvik MRI çekilerek brakiterapi öncesi değerlendirme yapıldı. Tüm hastalar genel anestezi altında işleme alındı. Tüm hastalara HDR brakiterapi planlandı ve Fletcher-Suit-Delclos tandem ovoid aplikatör yerleştirildi. A noktasına 4 fraksiyonda fraksiyon başına 600 cGy olacak şekilde plan yapıldı. Haftada 2 defa olacak şekilde tedaviye alındı.

3.2. Aplikatör yerleştime ve gazlı bezle tamponlama

Hastalar, ağrı kontrolü sağlanarak genel anestezi altında işleme alındı. İlk olarak, anatomik yapıyı ve lokal tümör yayılımını değerlendirmek için detaylı jinekolojik bir muayene yapıldı. İşlem için uygun bulunan hastalara aplikatörler yerleştirildi.

Standart planlamada (SP) hastalara litotomi pozisyonunda Foley sonda takılarak 55 cc salin ve 5 cc opak madde olmak üzere toplamda 60 cc mesaneye kontrast madde verildi. Sonda balonu 7 cc opak madde ile şişirildi. Rektum a 25 cc salin ve 5 cc radooprak madde olmak üzere 30 cc kontrast madde verildi. Uygun boyutlu tandem uzunluğu, görüntüleme ve histerometre ile muayene edilerek uterus boyutuna göre belirlendi. 4, 6 ve 8 cm lik uzunluktaki tandemlerden uygun olan yerleştirildi. Ovoid olarak hastaya yerleştirilebilecek 2,2.5 ve 3 cmlik çaplı ovoidlerden mümkün olan en geniş çaplı olanı yerleştirildi. En sonunda aplikatörler bir eksternal fiksatör olan perineal bar ile hastaya sabitlendi. Hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) ile 3D görüntüleri elde edildi.

VGT plan için ise aplikatör yerleştirildikten sonra 1/10 oranda salin ile sulandırılmış radyoopak madde emdirilmiş gazlı bezler, tandem ve ovoidlerin posterior ve anterior kısmına yerleştirildi. Introitusa kadar tamponlama yapıldı. Vajen boyutuna ve esnekliğine göre gazlı bezlerin sayısı değişkenlik göstermesine rağmen rektum ve mesaneyi uzaklaştırmak için olabilecek en fazla sayıda yerleştirildi **(Şekil 17)**. SP plandaki ile aynı şekilde aplikatörler bir eksternal fiksatör olan perineal bar ile hastaya sabitlendi. Hastaların 3D-BT görüntüleri çekildi. Hasta simülasyonu, BT Simülatör cihazı ile 2 mm'lik kesit kalınlığı kullanılarak 3. lomber vertebradan femur ortasına kadar olan bölge görüntülemeye dahil edilerek yapıldı. Tedavi sonrası hastalar yaklaşık 2 saat boyunca gözlem odasında takip edildikten sonra bir komplikasyon oluşmamış ise taburcu edildi.



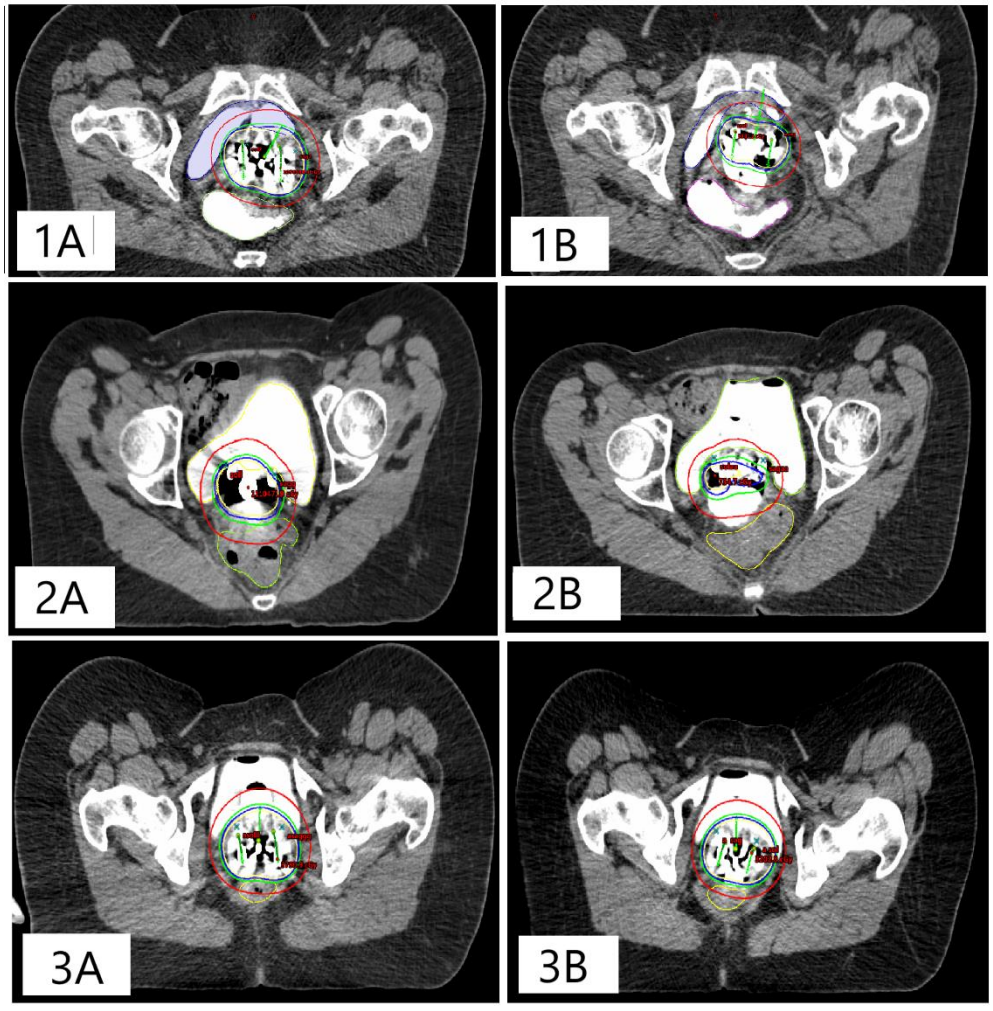
Şekil 17. Uygulamada kullanılan gazlı bez, tandem ve ovoidler

1. Her iki tarafta oval stabilizatörler bulunan tandem stabilizatör; 2. 8 cm, 6 cm ve 4 cm uzunluğunda tandemler soldan sağa; 3. İki adet gazlı bez; 4. Soldan sağa 30 mm, 25 mm, 20 mm ve 15 mm çaplı ovoidler; 5. Soldan sağa: büyük boyutlu spekulum, orta boyutlu spekulum, küçük boyutlu spekulum ve en sağda vajinası sığ hastalar için kısa, küçük spekulum.

3.3. Konturlama ve planlama

Tedavi planlanması her iki BT görüntülerine benzer şekilde yapıldı. A noktası sağ ve sol için iki ayrı nokta olarak belirlendi. Ovoid yüzeyinden 2 cm süperior ve tandem yüzeyinden 2 cm laterale A noktaları konumlandırıldı. Dozlar her iki A noktasına da 600 cGy olacak şekilde planlandı (168). D2cc mesane dozları tanımlanan dozun %80 nini D2cc rektum dozları %70 ini geçmeyecek şekilde optimize edildi.

Tüm hastalarda konturlanan mesane hacmi aynıydı. Mesane ve rektum, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) konturlama rehberine göre konturlanmıştır. Rektum hacimleri ölçülerek iki BT arasındaki hacimsel farklılık kıyaslandı. Doz dağılımını değerlendirmek için doz-volüm histogramları (DVH) oluşturulmuştur. Riskli organların aldığı doz değerlendirmesi DVH üzerinden yapılmıştır. Mesane ve rektumun 0,1cc, 1cc, 2cc, 5cc ve 10cc hacimlerinin aldığı en düşük dozlar sırasıyla $D_{0,1cc}$, D_{1cc}, D_{2cc}, D_{5cc} ve D_{10cc} olarak tanımlanmıştır Mesane ve rektum için bu doz değerleri her iki planda kıyaslandı. Hastaların standart ve VGT planların izodoz eğrileri şekilde gösterilmiştir (**Şekil 18 ve Şekil 19**).

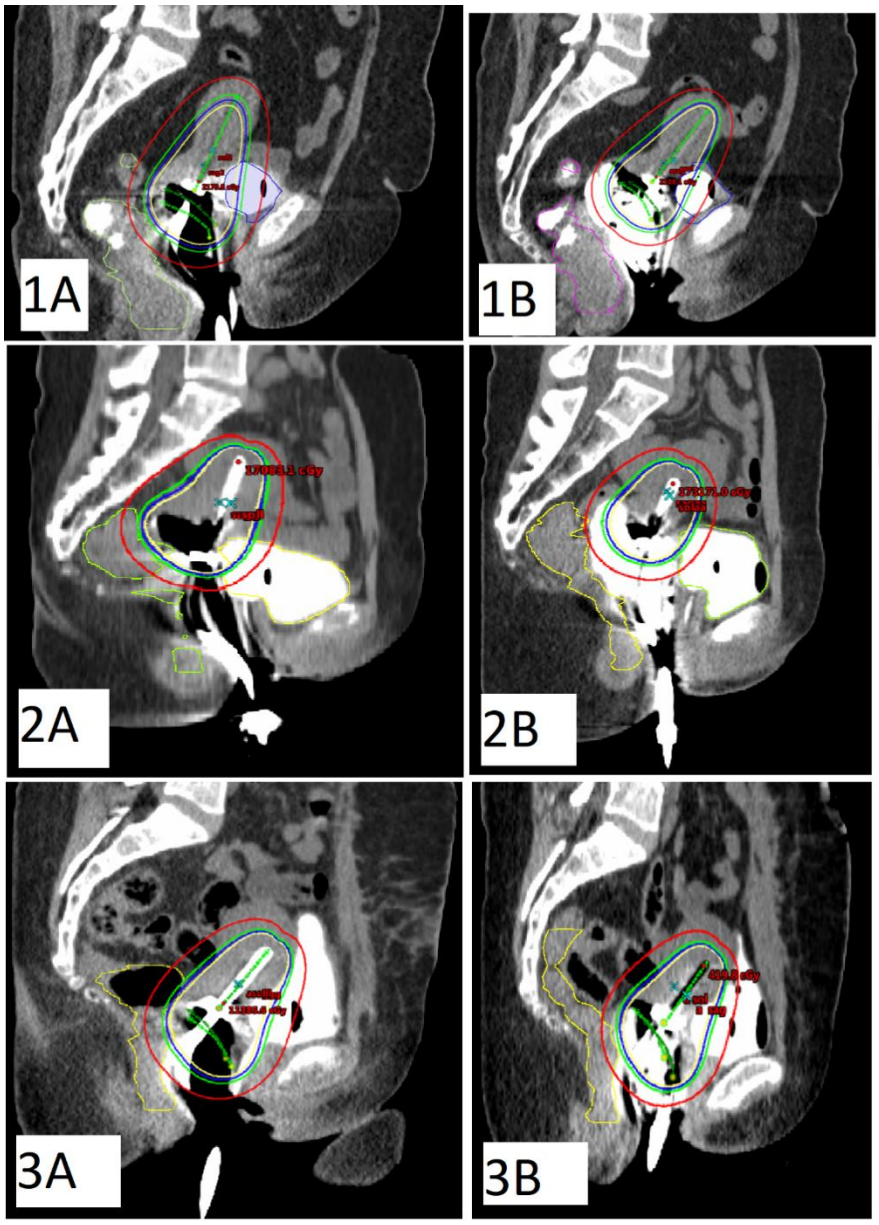


Şekil 18. Bilgisayarlı tomografi ile aksiyal kesitleri elde edilen üç ayrı hastanın dozimetrik görüntülemesi standart plan ve tamponlanmış plan karşılaştırması

Hasta numaralarının yanında "A" ile etiketlenen görseller SP'ye, "B" ile etiketlenen görseller ise VGT plana karşılık gelir.

Doz dağılımları: sarı çizgi %100 izodozu; mavi çizgi %90 izodozu; yeşil çizgi %80 izodozu ve kırmızı çizgi %50 izodozu temsil eder.

SP: Standart plan; VGT: Vajinal gazlı bez tamponlanmış



Şekil 19. Bilgisayarlı tomografi ile sagittal kesitleri elde edilen üç ayrı hastanın dozimetrik görüntülemesi- standart plan ve tamponlanmış plan karşılaştırması

Hasta numaralarının yanında "A" ile etiketlenen görseller SP'ye, "B" ile etiketlenen görseller ise VGT plana karşılık gelir.

Doz dağılımları: sarı çizgi %100 izodozu; mavi çizgi %90 izodozu; yeşil çizgi %80 izodozu ve kırmızı çizgi %50 izodozu temsil eder.

SP: Standart plan; VGT: Vajinal gazlı bez tamponlanmış

3.4. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir.

Risk altındaki organların D0,1cc, D1cc, D2cc, D5cc, D10cc ve ortalama dozları arasındaki karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun değişkenlerde Paired t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

4. Sonuçlar

Toplamda kriterlere uygun 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastanın biri tamponlama yapılmış biri yapılmamış olmak üzere ikişer tomografisi toplamda 64 BT görüntüsü TPS de yeniden planlandı. Ortalama hasta yaşı 53'tü. 16 hastanın evresi evre 2B, 6 hastanın evre 3B ve 12 hastanın evresi evre 3C olarak evrelendirildi. Yerleştirilen gazlı bez sayısı hastaya ve anatomik yapısına göre değişmiş olup ortanca 3 adet gazlı bez yerleştirildi. Hasta özellikleri **Tablo 8. de** gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta özellikleri

Özellik	**Değer**
Toplam hasta	34
Yaş	38-73 (ortanca 53)
Figo evresi	
Evre 2B	*16*
Evre 3B	*6*
Evre 3C	*12*
A noktası dozu (cGy)	600
Kullanılan aplikatör	Tandem Ovoid Aplikatör
Yerleştirilen gazlı bez sayısı	2-5 (ortanca 3)

Kritik organların dozimetrik sonuçları Tablo 9' da gösterilmiştir. İki teknik arasında farklı olarak tamponlanmış planda standart plana göre daha düşük rektum dozları elde edildi. Rektumda bakılan doz parametrelerinde istatiksel anlamlı düşüş sağlandı. $D_{0.1cc}$ için %23,79, D_{1cc} için%22,94, $D_{2\ cc}$ için %22.20, $D_{5\ cc}$ için %20.29, $D_{10\ cc}$ için %18,43 anlamlı doz azalması elde edildi ($p < 0,05$).

Rektum dozları tek tek incelendiğinde sonuçlar ve dozlar şöyle bulunmuştur. Rektum $D_{0.1cc}$ SP de 607 cGy iken VGT planda 462 cGy düşürülmüştür. D_{1cc} SP de 501 cGy iken VGT planda 386 cGy düşürülmüştür. D_{2cc} SP de 456 cGy iken VGT planda 355 cGy düşürülmüştür. D_{5cc} SP de 386 cGy iken VGT planda 308 cGy düşürülmüştür. D_{10cc} SP de 327 cGy iken VGT planda 267 cGy düşürülmüştür. Tüm rektum doz parametlerinde p değeri <0.001 olup istatiksel olarak VGT plan lehine sonuçlanmıştır.

Mesane için bakılan hiçbir doz parametresinde her iki plan arasında istatiksel anlamlı fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$). Mesane $D_{0.1cc,}$ D_{2cc}, $D_{5\ cc}$, $D_{10\ cc}$ dozlarında VGT plan lehine ortalama değerlerde bir azalma olmuş olsa da istatiksel anlamlı değildir.

Hastaların mesanesi aynı miktarda salin ile doldurulup öncesinde foley sonda yerleştirilmiş olduğu için her iki grupta mesane farklılığı yoktu. Kontrol ve kıyaslama amaçlı bakılan rektum hacimlerinde de her iki grup arasında fark yoktu. SP de hacim 85.93 ± 27.23 iken VGT de 80.34 ± 27.52 ölçülmüş olup p değeri 0.154 tür. Hastaların aynı günde her iki teknikle işlem sonrası BT görüntüleri alındığı için hacimlerin benzer çıktığı düşünülmektedir.

Tablo 9. Standart plan (SP) ve vajinal gazlı bezle tamponlanmış plan (VGT) doz parametreleri kıyaslaması

Metrikler	SP Mean ± Std	VGT Plan Mean ± Std	Test p-değeri
Rektum parametreleri			
Rektum 0.1 cc	607.368 ± 114.836	462.868 ± 114.595	<0.001
Rektum 1 cc	501.64 ± 88.44	386.57 ± 92.03	<0.001
Rektum 2 cc	456.31 ± 79.68	355.02 ± 84.19	<0.001
Rektum 5 cc	386.51 ± 68.82	308.06 ± 74.42	<0.001
Rektum 10 cc	327.587 ± 59.890	267.221 ± 66.503	<0.001
Mesane parametreleri			
Mesane 0.1 cc	881.59 ± 274.8	877.27 ± 266.72	0.986
Mesane 1 cc	702.58 ± 150.19	704.57 ± 181.04	0.865
Mesane 2 cc	643.63 ± 132.5	642.98 ± 154.82	0.748
Mesane 5 cc	561.57 ± 116.34	552.5 ± 123.41	0.710
Mesane 10 cc	487.84 ± 101.76	476.46 ± 102.97	0.648
Hacimler			

Rektum hacmi (cc)	85.93 ± 27.23	80.34 ± 27.52	0.154

5. Tartışma

Bu çalışmada, serviks kanseri brakiterapisinde aplikatör fiksasyonu için ekternal fiksatör kullanıldığı durumlarda VGT'nin kritik organları korumak için uygulamaya devam edilip edilmemesi sorusuna cevap aradı. Bunun rektum ve mesane üzerindeki radyasyon dozlarına etkisini araştırdı. Sonuçlar, tamponlama yönteminin rektal dozları önemli ölçüde azalttığını gösterdi: $D_{0.1cc}$ için %23,79, D_{1cc} için %22,94, D_{2cc} için %22.20, D_{5cc} için %20,29 ve D_{10cc} için %18.43. Bu bulgular, VGT'nin rektum koruması için etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

VGT, hidrojel enjeksiyonları, balon uygulamaları ve rektal retraktörler gibi diğer koruyucu yöntemlere kıyasla daha uygun maliyetli ve uygulanabilir bir çözüm sunmaktadır.

Narukawa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, prostat kanseri hastalarına 7.5 mm kalınlığında bir hidrojel yerleştirilmesi, rektal dozlarda 10 Gy'lik bir azalma sağlamıştır (169). Bu yöntem, gazlı bez tamponlamaya göre daha büyük bir doz azaltımı sağlasa da maliyeti ve bulunabilirliği özellikle kaynakların az olduğu bölgelerde sınırlıdır.

Khalil ve arkadaşlarının çalışmasında, proton bazlı prostat radyoterapisinde spacer enjeksiyonunun yüksek ve orta dozları (73-50 Gy) alan rektal hacimlerde azalma sağladığı ve derece 2 ve 3 rektal toksisitelerde önemli bir azalma elde edildiği gösterilmiştir (170). Bu sonuçlar, hidrojel gibi ileri teknolojilerin serviks kanseri brakiterapisinde de rektum koruması için daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, 36 hastayı içeren ve 28'inin serviks kanseri olduğu bir çalışmada, Hyaluronat jel enjeksiyonunun rektum $D_{2.0cm^3}$ ve $D_{0.1cm^3}$ dozlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (171). Başka bir çalışmada, serviks kanseri hastalarına brakiterapi sırasında rektovajinal fossa ve vesikouterin fossa'ya spacer olarak hyaluronat jel enjekte edildiğinde, daha iyi bir CTVHR D90 (EQD2) elde edilmiş ancak mesane ve rektum $D_{2.0cm^3}$ dozlarında bir fayda gözlemlenmemiştir (172).

Serviks kanseri brakiterapisinde bir başka risk altındaki organ olan sigmoid kolonun korunması amacıyla mezosigmoid içine hidrojel enjekte edilen tek bir hastayı içeren bir raporda, önemli bir azalma sağlanmıştır (173).

Diğer bir spacer aracı olarak kullanılan rektal balonlar üzerine de birçok çalışma bulunmaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada, lokalize prostat kanseri radyoterapisinde rektal balon spacerleri kullanıldığında, hastaların %90,6'sı klinik fayda elde etmiş, rektal V_{70} dozlarında ortalama %25 azalma görülmüş ve hastaların %11'inde V70 alan rektum hacmi oluşmamıştır (174). Ancak, bu balonlar özel ekipman gerektirir ve daha pahalıdır.

Prostat kanserinde rektal retraktörlerin kullanımı, intra ve inter-fraksiyonel prostat hareketini azaltır ve rektal dozları düşürür, ancak bu yöntem hastanın rahatlığı ve işlemin invazivliği nedeniyle sınırlı olabilir (175-176).

Sud ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek doz hızında (HDR) intrakaviter tandem ve ovoid brakiterapide speculum bazlı vajinal tamponlama (SBVP) ile konvansiyonel vajinal gazlı bez tamponlama (VGT) karşılaştırılmıştır. SBVP, mesane $D_{0.1cc}$ dozlarını %9,3 oranında azaltmış ve rektal dozları önemli ölçüde etkilemeden mesane korumasında etkinliğini maliyet etkin bir yöntem olarak göstermiştir (177).

Serviks kanserinde rektal doz azaltma yöntemlerini karşılaştıran prospektif başka bir çalışmada, rektal retraktör blade (RR), vajinal gazlı bez tamponlama (VGT) ve Foley balonu (FB) kullanılmıştır. Çalışma sonuçları, RR yönteminin en iyi rektal doz azaltımını sağladığını, FB ve VGT arasında ise anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir (178). Yalnız RR nispeten daha invaziv bir işlem olup dikkatli uygulama gerekmektedir.

Rai, Patel ve diğerleri, VGT ile kullanılan mesane-rektum spacer balonlarının (MRSB) yalnızca VGT ye göre D_{2cc} rektal dozlarını %12 oranında azalttığını göstermiştir (7.1 Gy vs. 8.1 Gy) (179). Bu çalışma, MRSB'nin VGT'ye göre belirli rektal doz parametrelerinde daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu ayrıca, gazlı bez tamponlama gibi basit ve uygun maliyetli yöntemlerin, optimal sonuçlar için daha gelişmiş cihazlarla birleştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Eng ve arkadaşları, VGT'ye ek olarak intravajinal balon kullanımının, mesane $D_{0.1cm^3}$ dozlarında ortalama %7,2'lik ve rektum $D_{0.1cm^3}$ dozlarında %9,3'lük bir azalma sağladığını bildirmiştir. Ancak, bu faydanın hastanın anatomisine ve balonların yerleştirilmesine bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir (180).

Vajinal balon ve VGT'nin birlikte kullanıldığı başka bir prospektif çalışmada, kombinasyon yaklaşımı, yalnızca VGT'ye kıyasla rektal dozları önemli ölçüde azaltmış, ancak mesane dozlarında bir artışa yol açmıştır (181). Kombine kullanımda mesane dozları, hasta seçiminde önemli bir kriter olarak görünmektedir.

Xu-Welliver ve Lin, HDR brakiterapi sırasında hasta kontrollü analjezi (HKA) ile vajinal balon bazlı tamponlama (VBT) kullanımının, VGT ile karşılaştırıldığında mesane ve rektum üzerindeki radyasyon dozlarını önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. VBT, mesane D2cc dozlarını %85,7'ye (VGT ile %104,8) ve rektal ICRU nokta dozlarını %55,4'e (VGT ile %65,2) düşürerek önemli doz azaltımları sağlamıştır (182). Bu bulgular, VBT ve HKA'nın hem hasta konforunu hem de dozimetrisini geliştirdiğini göstermektedir.

Sawada ve arkadaşlarının çalışmasında, VGT rektal retraktörlerle (RR) karşılaştırılmıştır. VGT yöntemi, rektal D_{2cc} dozlarını %8,5 (4.234 Gy vs. 4.627 Gy, $p = 0.008$) ve mesane D_{2cc} dozlarını %10,9 (5.959 Gy vs. 6.690 Gy, $p < 0.001$) oranında daha fazla azaltarak rektum ve mesane korumasında VGT'nin etkinliğini göstermiştir (183).

Tandem ve ring uygulamasında yalnızca rektal retraktör kullanımına kıyasla rektal retraktör ve VGTnin birlikte kullanıldığı bir çalışmada, kombine yaklaşımın hem mesane hem de rektuma daha düşük dozlar sağladığı bildirilmiştir. Özellikle, ICRU rektum noktası %13 daha düşük doz, ICRU mesane noktası ise %10,1 daha düşük doz göstermiştir (184). Bu sonuçlar, daha gelişmiş cihazlar kullanıldığında bile kolay uygulanabilir ve uygun maliyetli olan VGT'nin dozimetrik avantajını vurgulamaktadır.

Romano ve arkadaşlarının 20 hastayı içeren prospektif çalışmasında, VGT ile hidrojen bazlı bir tamponlama sistemi BrachyGel ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada, iki yöntem arasında mesane veya rektum üzerinde klinik dozimetrik bir fark bulunmamıştır. Ancak, hasta ve doktor konforu açısından BrachyGel'in daha kolay uygulanabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, mesane dozlarındaki artış, hidrojel bazlı sistemlerin dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (185).

Ekonomik kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde, VGT en erişilebilir seçenek olarak öne çıkmaya devam etmektedir. Birçok yöntem araştırılmasına ve yeni uygulamalar tanıtılmasına rağmen, serviks kanseri brakiterapisi için optimal yaklaşım henüz belirlenememiştir.

Bu çalışmanın gücü, her iki uygulamanın da aynı hastada gerçekleştirilmiş olmasıdır. Ancak, zayıf yönü uygulamaların aynı anda yapılamaması ve her uygulama arasında en az iki gün olmasıdır. Buna rağmen, rektum hacimlerinin benzer olması dikkat çekicidir. Karşılaştırma için uygun durumu bu şekilde sağlamıştır. Mesane hacmi ve sağ ve sol A noktalarından geçen izodozlar da aynıydı, bu da VGT'nin etkinliğini karşılaştırmak için uygun bir koşul sağladı.

Bu çalışmadan çıkarılacak sonuç, yeni sabitleme araçları kullanılıyor olmasına rağmen tamponlamanın hala terk edilemeyeceğidir. Bu konuyu vurgulayan ilk çalışma niteliğindedir. Eksternal bir fiksatör vajinal tamponlama yapılmadan tedavi yapmaya ortam hazırlamış ve bu karşılaştırmayı yapmamamızı sağlamıştır. Nitekim tamponlama yapmadan aplikatörleri sabitlemek ancak eksternal bir sabitleyici ile mümkün olabilirdi. İlk defa tamponlama yapılan bir grupla yapılmayan bir grup karşılaştırılmış olup bunun yalnızca teorik değil de istatiksel bir avajantajı değerlendirilmiştir. Doğru ve dikkatlice yerleştirilen tamponlama hastalarda rektum dozlarını ve dolayısıyla gelişebilecek potansiyel toksisiteyi önemli ölçüde değiştirir. Ancak uygulayıcının deneyimi ve birikimi bu uygulamalarda çok önemli olup uzmanlık gerektirmektedir. Ayrıca VGT mesane dozlarını azaltmada etkili olmamış ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Diğer tamponlama araçları ile yapılacak benzer çalışmalar da bu alana katkı sağlayacaktır.

Gelecekteki araştırmalar, daha büyük hasta grupları ve uzun süreli takipler içermeli ve tamponlama yöntemlerini değerlendirmelidir. VGT gibi basit, uygun maliyetli yöntemlerin, hidrojel veya balon uygulamaları gibi ileri teknolojilerle birleştirilmesi hem rektum hem de mesanenin korunmasını optimize edebilir. Bu kombinasyon stratejileri özellikle tedavi sırasında mesane dozlarını ve dolayısıyla yan etkileri azaltmada etkili olabilir.

6. Sonuç

Eksternal fiksatörler VGT yapılmadan hastanın tedaviye alınmasına olanak sağlamış olsa da tamponlama sadece aplikatör sabitleyici olarak değil aynı zamanda rektum ile anatomik bir bariyer oluşturmak amacıyla kullanılmalıdır ve uygulanmasından vazgeçilmemelidir. Teorik olarak önerilen bu yöntem dozimetrik olarak kritik organ korumada önemli avantaj sağlamaktadır. Fiksasyon amaçlı kullanılma ihtiyacı olmasa da anatomik bariyer görevi gördüğü için VGT den vazgeçilmemelidir. Bu alanda deneyimli ve tecrübeli kişilerce doğru uygulandığında güvenlidir.

Rektum dozlarını azaltmak için kullanılan balon, rektal retraktörler ve hidrojel tabanlı sistemde etkin ancak halen ülkemizde ve birçok ülkede erişilmesi güç ekipmanlardır. Ulaşılabilindiğinde uygulama konusundaki tecrübe ve debeyim eksikliği ile ne kadar benimseneceği tahmin edilememektedir. Gazlı bez uygun maliyeti ve etkinliği ile halen ulaşılabilir ve uygulanabilir yöntem olarak dikkat çekmeye devam etmektedir.

Ancak, mesane koruması için ek stratejilere ihtiyaç vardır. Gazlı bezin mesane dozlarını düşürmede etkisi olmamıştır. Literatürde çoğu çalışma bu konuda başarısız olup daha ileri ekipman ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın güçlü yanları olarak aynı hastaya aynı gün tamponlama yapıp BT görüntüleri alınması ve rektum hacimlerinin her iki grupta benzer olup aralarındaki dozimetrik farkin yalnızca tamponlamadan kaynaklı olmasıdır.

Zayıf yönleri olarak çalışmada 2D boyutlu tedavi noktası olan A noktasına doz tanımlanmış olup, HR-CTV konturlanan tedavilerde bu yöntemin etkinliğini niceliksel olarak tespit edemeyecek olmasıdır. Aplikatör yerleşiminden sonra çekilecek bir MRI görüntüsü hem rezidü tümörün belirlenmesine olanak tanıyıp bu değerlendirmenin daha kesin yapılmasını sağlayacaktır. HR-CTV ve MRI kullanılan hastalarda yeni bir çalışma düzenlenmesi önerimizdir.

Bu çalışma, klinik pratiğe yönelik olarak daha güvenli ve etkili brakiterapi uygulamalarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Mevcut kullanılan yöntemlerin değiştirilme zamanlaması hakkında fikir verebilir.

7. Kaynaklar

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. The Lancet Global Health. 2020;8(2). doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.

2. Landoni, F., Maneo, A., Colombo, A., Placa, F., Milani, R., Perego, P., Favini, G., Ferri, L., & Mangioni, C. (1997). Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet (London, England)*, *350*(9077), 535–540. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02250-2

3. Pötter, R., Tanderup, K., Kirisits, C., de Leeuw, A., Kirchheiner, K., Nout, R., Tan, L. T., Haie-Meder, C., Mahantshetty, U., Segedin, B., Hoskin, P., Bruheim, K., Rai, B., Huang, F., Van Limbergen, E., Schmid, M., Nesvacil, N., Sturdza, A., Fokdal, L., Jensen, N. B. K., … EMBRACE Collaborative Group (2018). The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clinical and translational radiation oncology*, *9*, 48–60. https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001

4. Pötter, R., Haie-Meder, C., Van Limbergen, E., Barillot, I., De Brabandere, M., Dimopoulos, J., Dumas, I., Erickson, B., Lang, S., Nulens, A., Petrow, P., Rownd, J., Kirisits, C., & GEC ESTRO Working Group (2006). Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *78*(1), 67–77. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.11.014 5. 5. Tanderup K, Lindegaard JC, Kirisits C, Lang S, Grau C, Fokdal LU, et al. Image-guided adaptive brachytherapy in cervix cancer: A new paradigm changing clinical practice. Radiotherapy and Oncology. 2010;96(3):219-228. doi:10.1016/j.radonc.2010.05.003.

6. Eustace, N., Liu, J., Ladbury, C., Tam, A., Glaser, S., Liu, A., & Chen, Y. J. (2024). Current Status and Future Directions of Image-Guided Adaptive Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Cancers*, *16*(5), 1031. https://doi.org/10.3390/cancers16051031

7. Thakur, P., Dogra, E., Gupta, M., Negi, R. R., Fotedar, V., Thakur, S., & Sharma, C. (2019). Comparison of iso-effective and cost-effective high-dose-rate brachytherapy treatment schedules in cervical cancer - regional cancer center experience. *Journal of contemporary brachytherapy*, *11*(5), 428–435. https://doi.org/10.5114/jcb.2019.88329

8. Gutiérrez Miguélez, C., Rodríguez Villalba, S., Villafranca Iturre, E., Fuentemilla Urio, N., Richart Sancho, J., Córdoba Lago, S., Pino Sorroche, F., Gracia Lucio, R., Herreros Martínez, A., Najjari-Jamal, D., & GEB (Spanish Brachytherapy Group) (2023). Recommendations of the Spanish brachytherapy group of the Spanish Society of Radiation Oncology and the Spanish Society of Medical Physics for interstitial high-dose-rate brachytherapy for gynaecologic malignancies. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, *25*(4), 912–932. https://doi.org/10.1007/s12094-022-03016-1

9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68:7–30.

10. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol Oncol. 2015;136:189–197.

11. Patterns of Cancer in Five Continents. 1st ed. New York: Oxford University Press; 1990

12. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. N Engl J Med. 1996;334:1030–1038

13. Xu H, Egger S, Velentzis LS, et al. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30-44 years: a case-control study in New South Wales, Australia. Cancer Epidemiol. 2018;55:162–169.

14. Agarwal SS, Sehgal A, Sardana S, et al. Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. Cancer. 1993;72:1666–1669.

15. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med. 2002;346:1105–1112

16. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Shah KV. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. Mutat Res. 1994;305:293–301.

17. Tenti P, Romagnoli S, Silini E, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 infection in infiltrating adenocarcinoma of the cervix: PCR analysis of 138 cases and correlation with histologic type and grade. Am J Clin Pathol. 1996;106:52–56.

18. Sigurdsson K. Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991. Int J Cancer. 1993;54:563–570

19. Gao T, Wang J, Yang M, Li H. Transcriptome analysis reveals the effect of oral contraceptive use on cervical cancer. Mol Med Rep. 2014;10:1703–1708.

20. Herbst AL, Cole P, Norusis MJ, et al. Epidemiologic aspects and factors related to survival in 384 Registry cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. Am J Obstet Gynecol. 1979;135:876–886.

21. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. JAMA. 1989;261:737–743

22. Petersen O. Spontaneous course of cervical precancerous conditions. Am J Obstet Gynecol. 1956;72:1063–1071.

23. Koss LG, Stewart F, Foote FW, et al. Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. A Long-Term prospective study. Cancer. 1963;16:1160–1211.

24. Kottmeier HL. [The development and treatment of epitheliomas]. Rev Fr Gynecol Obstet. 1961;56:821–826.

25. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. Am J Obstet Gynecol. 1969;105:386–393

26. Walton RJ. Cervical cancer screening programs: errata in full 1982 report. Can Med Assoc J. 1982;127:95328. Committee on Practice B-G. Practice Bulletin No. 168: cervical cancer screening and prevention. Obstet Gynecol. 2016;128:e111–e130.

27. Committee on Practice B-G. Practice Bulletin No. 168: cervical cancer screening and prevention. Obstet Gynecol. 2016;128:e111–e130.

28. Moyer VA, Force USPST. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012;156:880–891, W312.

29. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012;62:147–172

30. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol Oncol. 2015;136:189–197

31. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Obstet Gynecol. 2015;125:330–337

32. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer. April 1-3, 1996. Gynecol Oncol. 1997;66:351–361

33. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med. 2009;360:1385–1394.

34. Shastri SS, Mittra I, Mishra GA, et al. Effect of VIA screening by primary health workers: randomized controlled study in Mumbai, India. J Natl Cancer Inst. 2014;106:dju009

35. Robert ME, Fu YS. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix–a review with emphasis on prognostic factors and unusual variants. Semin Diagn Pathol. 1990;7:173–189

36. Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, et al. Surgically treated, earlystage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. Obstet Gynecol. 1988;71:10–14

37. Peters RK, Chao A, Mack TM, et al. Increased frequency of adenocarcinoma of the uterine cervix in young women in Los Angeles County. J Natl Cancer Inst. 1986;76:423–428.

38. Plentl AA, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy. Major Probl Obstet Gynecol. 1971;2:1–223

39. Kraima AC, Derks M, Smit NN, et al. Lymphatic drainage pathways from the cervix uteri: implications for radical hysterectomy? Gynecol Oncol. 2014;132:107–113.

40. Berman ML, Keys H, Creasman W, et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol. 1984;19:8–16.

41. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;24:197–204.

42. Kim RY, Weppelmann B, Salter MM, Brascho DJ. Skeletal metastases from cancer of the uterine cervix: frequency, patterns, and radiotherapeutic significance. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987;13:705–708.

43. Rose PG, Java J, Whitney CW, et al. Nomograms predicting ProgressionFree survival, overall survival, and pelvic recurrence in locally advanced cervical cancer developed from an analysis of identifiable prognostic factors in patients from NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Randomized Trials of Chemoradiotherapy. J Clin Oncol. 2015;33:2136–2142.

44. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy.

45. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. Cancer. 1991;67:2776–2785. Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1989;35: 314–320.

46. Ferenczy A, Winkler B. Cervical intraepithelial neoplasia and condyloma. In: Kurman R, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1987:117–217

47. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. EMBO J. 1984;3:1151–1157.

48. Lambert PF, Pan H, Pitot HC, et al. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:5583–5587.

49. Griep AE, Lambert PF. Role of papillomavirus oncogenes in human cervical cancer: transgenic animal studies. Proc Soc Exp Biol Med. 1994;206:24–34.

50. Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. Nature. 2014;506:371–375

51. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 1998;338:423–428

52. Vernon SD, Hart CE, Reeves WC, Icenogle JP. The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. Virus Res. 1993;27:133–145.

53. Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, et al. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. Am J Obstet Gynecol. 1988;158:910–913

54. Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A, et al. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. Obstet Gynecol. 1986;68:251–258.

55. Piper JM. Oral contraceptives and cervical cancer. Gynecol Oncol. 1985;22:1–14.

56. Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007;356:1915–1927.

57. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2007;369:2161–2170

58. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. Br J Cancer. 2011;105:28–37.

59. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(5):CD009069

60. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. N Engl J Med. 2008;359:821–832.

61. Dempsey AF, Gebremariam A, Koutsky LA, Manhart L. Using risk factors to predict human papillomavirus infection: implications for targeted vaccination strategies in young adult women. Vaccine. 2008;26:1111–1117.

62. Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet. 2019;145(1):129–135.

63. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105:107–108.

64. Hricak H, Powell CB, Yu KK, et al. Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up–cost minimization and diagnostic efficacy analysis. Radiology. 1996;198:403–409.

65. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 2001;19:3745–3749.

66. Yen TC, Ng KK, Ma SY, et al. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-dglucose positron emission tomography in cervical cancer. J Clin Oncol. 2003;21:3651–3658

67. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. J Clin Oncol. 2010;28:2108–2113

68. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. JAMA. 2007;298:2289–2295.

69. Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2007;105:304–311

70. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, et al. Laparoscopic abdominal staging in locally advanced cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 1999;9:194–197

71. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, et al. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 1999;74:436– 442.

72. Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. Lancet Oncol. 2012;13:e212–e220.

73. Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2003;89:160–167

74. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostics factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38:969–978.

75. Rose PG, Bundy BN. Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? J Clin Oncol. 2002;20:891–893.

76. 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;20:966– 972.

77. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2005;23:8289–8295.

78. Thomas G, Ali S, Hoebers FJ, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008;108:317–325

79. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, et al. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018;4:506–513

80. Nam EJ, Lee M, Yim GW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. Oncologist. 2013;18:843–849.

81. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, et al. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. Anticancer Drugs. 2004;15:761–766.

82. Schefter T, Winter K, Kwon JS, et al. RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88:101–105.

83. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000;18:1606–1613

84. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 2011;29:1678–1685.

85. Rose PG, Degeest K, McMeekin S, Fusco N. A phase I study of gemcitabine followed by cisplatin concurrent with whole pelvic radiation therapy in locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2007;107:274–279.

86. Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43:763–775.

87. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87:111–119.

88. Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, et al. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90:320–328.

89. Georg P, Potter R, Georg D, et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:653–657

90. . Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. II. Lack of impact of prolongation of overall treatment time on morbidity of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;34:3–11.

91. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. Radiother Oncol. 1988;11:101–112

92. Han X, Wen H, Ju X, et al. Predictive factors of para-aortic lymph nodes metastasis in cervical cancer patients: a retrospective analysis based on 723 para-aortic lymphadenectomy cases. Oncotarget. 2017;8:51840–51847.

93. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol. 2004;22:872–880.

94. Malfetano JH, Keys H, Cunningham MJ, et al. Extended field radiation and cisplatin for stage IIB and IIIB cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 1997;67:203–207.

95. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, et al. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91:196– 205.

96. Tavares-Murta BM, Mendonca MA, Duarte NL, et al. Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010;20:1154–1159.

97. Waggoner SE, Darcy KM, Fuhrman B, et al. Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiation: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2006;103:853–858.

98. Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, et al. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. J Clin Oncol. 2002;20:3651–3657

99. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis C. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer. 2003;39:2470–2486.

100. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. J Clin Oncol. 1995;13:444–451

101. Robova H, Rob L, Halaska MJ, et al. High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer. Gynecol Oncol. 2013;128:49–53.

102. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2013;39:115–124

103. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2018;36:1548–1555.

104. Hazell SZ, Stone RL, Lin JY, Viswanathan AN. Adjuvant therapy after radical trachelectomy for stage I cervical cancer. Gynecol Oncol Rep. 2018;25:15–18

105. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21:375–378.

106. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? Gynecol Oncol. 2013;131:222–230.

107. Covens A, Rosen B, Murphy J, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? Gynecol Oncol. 2002;84:145–149

108. Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, et al. Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery. Gynecol Oncol. 2011;122:491–494.

109. Baiocchi G, de Brot L, Faloppa CC, et al. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? Gynecol Oncol. 2017;146:16–19.

110. Landoni F, Maneo A, Zapardiel I, et al. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. Eur J Surg Oncol. 2012;38:203–209.

111. Reynolds EA, Tierney K, Keeney GL, et al. Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type. Obstet Gynecol. 2010;116:1150–1157.

112. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350:535–540.

113. Reesink-Peters N, van der Velden J, Ten Hoor KA, et al. Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. J Clin Oncol. 2005;23:1455–1462.

114. Frumovitz M, dos Reis R, Sun CC, et al. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early-stage cervical cancer. Obstet Gynecol. 2007;110:96–102.

115. Soliman PT, Frumovitz M, Sun CC, et al. Radical hysterectomy: a comparison of surgical approaches after adoption of robotic surgery in gynecologic oncology. Gynecol Oncol. 2011;123:333–336.

116. Kruijdenberg CB, van den Einden LC, Hendriks JC, et al. Robot-assisted versus total laparoscopic radical hysterectomy in early cervical cancer, a review. Gynecol Oncol. 2011;120:334–339.

117. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med. 2018;379:1895–1904.

118. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. N Engl J Med. 2018;379:1905–1914

119. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. J Clin Oncol. 2008;26:2943–2951.

120. Dargent D, Mathevet P. Schauta's vaginal hysterectomy combined with laparoscopic lymphadenectomy. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1995;9:691–705.

121. Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, et al. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. Gynecol Oncol. 2008;110:168–171.

122. Plante M. Vaginal radical trachelectomy: an update. Gynecol Oncol. 2008;111:S105–S110.

123. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. Lancet Oncol. 2011;12:192–200

124. Robova H, Halaska M, Pluta M, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010;20:S42–S46

125. Vercellino GF, Piek JM, Schneider A, et al. Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012;126:325–329

126. Thomas G, Dembo A. Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer? Int J Gynecol Cancer. 1991;1:1–8

127. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000;18:1606–1613.

128. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1999;73:177–183.

129. Rutledge TL, Kamelle SA, Tillmanns TD, et al. A comparison of stages IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? Gynecol Oncol. 2004;95:70–76.

130. Roman LD, Morris M, Mitchell MF, et al. Prognostic factors for patients undergoing simple hysterectomy in the presence of invasive cancer of the cervix. Gynecol Oncol. 1993;50:179–184

131. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2003;89:343–353.

132. Mazeron R, Gilmore J, Dumas I, et al. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. Oncologist. 2013;18:415–422.

133. Verma J, Sulman EP, Jhingran A, et al. Dosimetric predictors of duodenal toxicity after intensity modulated radiation therapy for treatment of the para-aortic nodes in gynecologic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88:357–362.

134. Osborne EM, Klopp AH, Jhingran A, et al. Impact of treatment year on survival and adverse effects in patients with cervical cancer and paraortic lymph node metastases treated with definitive extended-field radiation therapy. Pract Radiat Oncol. 2017;7:e165–e173.

135. Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, Oswald MJ. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 1998;70:241–246.

136. Stanhope CR, Webb MJ, Podratz KC. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer. Clin Obstet Gynecol. 1990;33:897–909

137. Garton GR, Gunderson LL, Webb MJ, et al. Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: update of the experience at a single institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37:839–843.

138. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1997;15:165–171

139. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2004;22:3113–3119

140. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatincontaining doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2009;27:4649–4655.

141. Tewari KS, Sill M, Penson R, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017;390:1654–1663.

142. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-Positive cervical cancer: results from the phase ib KEYNOTE-028 trial. J Clin Oncol. 2017;35:4035–4041.

143. Lheureux S, Butler MO, Clarke B, et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human Papillomavirus-Related cervical carcinoma. JAMA Oncol. 2018;4:e173776.

144. Spanos WJ Jr, Wasserman T, Meoz R, et al. Palliation of advanced pelvic malignant disease with large fraction pelvic radiation and misonidazole: final report of RTOG phase I/II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987;13:1479–1482.

145. Boulware RJ, Caderao JB, Delclos L, et al. Whole pelvis megavoltage irradiation with single doses of 1000 rad to palliate advanced gynecologic cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1979;5:333–338.

146. Spanos WJ Jr, Perez CA, Marcus S, et al. Effect of rest interval on tumor and normal tissue response–a report of phase III study of accelerated split course palliative radiation for advanced pelvic malignancies (RTOG-8502). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;25:399–403.

147. Bonin SR, Lanciano RM, Corn BW, et al. Bony landmarks are not an adequate substitute for lymphangiography in defining pelvic lymph node location for the treatment of cervical cancer with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;34:167–172.

148. Jhingran A, Winter K, Portelance L, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:e23–e28.

149. Mell LK, Sirak I, Wei L, et al. Bone Marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage IB-IVA cervical cancer: an international multicenter phase II clinical trial (INTERTECC-2). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97:536–545.

150. Erickson B, Eifel P, Moughan J, et al. Patterns of brachytherapy practice for patients with carcinoma of the cervix (1996-1999): a patterns of care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:1083–1092.

151. Grover S, Harkenrider MM, Cho LP, et al. Image Guided Cervical Brachytherapy: 2014 survey of the American brachytherapy society. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94:598–604.

152. Viswanathan AN, Thomadsen B, American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations C, American Brachytherapy S. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. Brachytherapy. 2012;11:33–46.

153. Haie-Meder C, Kramar A, Lambin P, et al. Analysis of complications in a prospective randomized trial comparing two brachytherapy low dose rates in cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;29:953–960.

154. Manea E, Escande A, Bockel S, et al. Risk of late urinary complications following image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: refining bladder Dose-Volume parameters. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101:411–420

155. Susko M, Craciunescu O, Meltsner S, et al. Vaginal dose is associated with toxicity in image guided tandem ring or Ovoid-Based brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94:1099–1105

156. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D imagebased anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol. 2006;78:67–77.

157. Stitt JA, Fowler JF, Thomadsen BR, et al. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: the Madison system: i. Clinical and radiobiological considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;24:335–348

158. Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P, et al. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:250–255.

159. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. Brachytherapy. 2012;11:47–52.

160. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. Radiother Oncol. 2012;103:305–313.

161. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol. 2016;120:441–446.

162. Kamran SC, Manuel MM, Cho LP, et al. Comparison of outcomes for MR-guided versus CT-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in women with locally advanced carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol. 2017;145:284–290.

163. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76:104–109.

164. de Arcos J, Schmidt EJ, Wang W, et al. Prospective clinical implementation of a novel magnetic resonance tracking device for Real-Time brachytherapy catheter positioning. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 99:618–626.

165. Eifel PJ, Morris M, Burke TW, et al. Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 1995; 59:51–56

166. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. Radiother Oncol. 2003; 68:217–226.

167. Utley JF, von Essen CF, Horn RA, Moeller JH. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1984; 10:2259–2263.

168. Tod, M., & Meredith, W. J. (1953). Treatment of cancer of the cervix uteri, a revised Manchester method. *The British journal of radiology*, *26*(305), 252–257. https://doi.org/10.1259/0007-1285-26-305-252

169. Narukawa, T., Aibe, N., Tsujimoto, M., Shiraishi, T., Kimoto, T., Suzuki, G., Ueda, T., Fujihara, A., Yamazaki, H., & Ukimura, O. (2023). Increasing rectum-prostate distance using a hydrogel spacer to reduce radiation exposure during proton beam therapy for prostate cancer. *Scientific reports*, *13*(1), 18319. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45557-7.

170. Ahmad Khalil, D., Jazmati, D., Geismar, D., Wulff, J., Bäumer, C., Kramer, P. H., Steinmeier, T., Schulze Schleitthoff, S., Plaude, S., Bischoff, M., Tschirdewahn, S., Hadaschik, B., & Timmermann, B. (2022). Dosimetric feasibility of moderately hypofractionated/dose escalated radiation therapy for localised prostate cancer with intensity-modulated proton beam therapy using simultaneous integrated boost (SIB-IMPT) and impact of hydrogel prostate-rectum spacer. *Radiation oncology (London, England)*, *17*(1), 64. https://doi.org/10.1186/s13014-022-02025-2.

171. Kashihara, T., Murakami, N., Tselis, N., Kobayashi, K., Tsuchida, K., Shima, S., Masui, K., Yoshida, K., Takahashi, K., Inaba, K., Umezawa, R., Igaki, H., Ito, Y., Kato, T., Uno, T., & Itami, J. (2019). Hyaluronate gel injection for rectum dose reduction in gynecologic high-dose-rate brachytherapy: initial Japanese experience. *Journal of radiation research*, *60*(4), 501–508. https://doi.org/10.1093/jrr/rrz016

172. Kobayashi, R., Murakami, N., Chiba, T., Okuma, K., Inaba, K., Takahashi, K., Kaneda, T., Kashihara, T., Takahashi, A., Shimizu, Y., Nakayama, Y., Kato, T., Ito, Y., & Igaki, H. (2022). Effect of Hyaluronate Acid Injection on Dose-Volume Parameters in Brachytherapy for Cervical Cancer. *Advances in radiation oncology*, *7*(3), 100918. https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.100918

173. Sakuramachi, M., Murakami, N., Nagao, A., Kojima, K., Miyata, Y., Kashihara, T., Kaneda, T., Takahashi, K., Inaba, K., Okuma, K., Nakayama, Y., Okamoto, H., Ishikawa, M., & Igaki, H. (2023). Hydrogel spacer injection to the meso-sigmoid to protect the sigmoid colon in cervical cancer brachytherapy: A technical report. *Journal of contemporary brachytherapy*, *15*(6), 465–469. https://doi.org/10.5114/jcb.2023.134174

174. Costa, P., Vale, J., Fonseca, G., Costa, A., & Kos, M. (2024). Use of rectal balloon spacer in patients with localized prostate cancer receiving external beam radiotherapy. *Technical innovations & patient support in radiation oncology*, *29*, 100237. https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2024.100237

175. Arefpour, A. M., Abbasi, M., Rabi Mahdavi, S., Shafieesabet, M., & Fadavi, P. (2021). Clinical effects of rectal retractor application in prostate cancer radiotherapy. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, *35*, 69. https://doi.org/10.47176/mjiri.35.69

176. Ghaffari, H., & Mehrabian, A. (2022). Rectal retractor in prostate radiotherapy: pros and cons. *Radiation oncology (London, England)*, *17*(1), 204. https://doi.org/10.1186/s13014-022-02176-2

177. Sud, S., Roth, T., & Jones, E. (2018). Clinical analysis of speculum-based vaginal packing for high-dose-rate intracavitary tandem and ovoid brachytherapy in cervical cancer. *Journal of contemporary brachytherapy*, *10*(1), 32–39. https://doi.org/10.5114/jcb.2018.74316

178. Kong, I., Vorunganti, S., Patel, M., Farrell, T., Timotin, E., Quinlan-Davidson, S., Pond, G., Sur, R., & Hunter, R. (2016). Prospective comparison of rectal dose reduction during intracavitary brachytherapy for cervical cancer using three rectal retraction techniques. *Brachytherapy*, *15*(4), 450–455. https://doi.org/10.1016/j.brachy.2016.03.005

179. Rai, B., Patel, F. D., Chakraborty, S., Kapoor, R., Sharma, S. C., Kumaravelu, S., Raghukumar, P., & Aprem, A. S. (2015). Bladder-Rectum Spacer Balloon versus Vaginal Gauze Packing in High Dose Rate Brachytherapy in Cervical Cancer: A Randomised Study. Part II. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, *27*(12), 713–719. https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.06.014

180. Eng, T. Y., Patel, A. J., & Ha, C. S. (2016). Rectal and bladder dose reduction with the addition of intravaginal balloons to vaginal packing in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy*, *15*(3), 312–318. https://doi.org/10.1016/j.brachy.2016.02.008.

181. Dhanapalan, R., Pandjatcharam, J., Saravanan, K., & Patil, N. H. (2022). Comparison of vaginal gauze packing technique with or without balloon in high-dose-rate brachytherapy of uterine cervical cancer: A crossover randomized controlled trial. *Journal of contemporary brachytherapy*, *14*(6), 551–559. https://doi.org/10.5114/jcb.2022.123975

182. Xu-Welliver, M., & Lin, L. L. (2013). Evaluation of a balloon-based vaginal packing system and patient-controlled analgesia for patients with cervical cancer undergoing high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Practical radiation oncology*, *3*(4), 263–268. https://doi.org/10.1016/j.prro.2012.11.004

183. Sawada, M., Shiraishi, Y., Toyama, H., Tanaka, T., Kota, R., & Shigematsu, N. (2023). Dosimetric comparison of rectal dose-reductive techniques in intra-cavitary brachytherapy for cervical cancer: A retrospective analysis. *Journal of contemporary brachytherapy*, *15*(4), 269–274. https://doi.org/10.5114/jcb.2023.130842

184. Vats, S., Thakur, S., Sharma, M., Gupta, M., Chandrakant, L., Negi, M., Verma, S., Negi, A., Kumar, V., Sharma, P., & Negi, R. M. (2022). A comparison of dosimetric parameters in high-dose-rate intracavitary brachytherapy using tandem and ring applicators: is the combination of a rectal retractor and radio-opaque vaginal packing better than rectal retractor alone for rectum sparing in cervical cancer?. *Ecancermedicalscience*, *16*, 1439. https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1439

185. Romano, K. D., Petroni, G., Ward, K., Zheng, W., Mistro, M., Libby, B., McLaughlin, C., Showalter, T. N., & Janowski, E. M. (2024). A randomized trial evaluating a novel hydrogel packing system compared to standard packing during image-guided high-dose rate brachytherapy boost for cervical cancer. *Brachytherapy*, *23*(3), 248–256. https://doi.org/10.1016/j.brachy.2024.02.004