

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ**

**SERVİKS VE ENDOMETRİUM KANSERİ TEDAVİSİNDE 3  
BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİNİN AKUT YAN  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE 3 BOYUTLU  
KONFORMAL RADYOTERAPİ İLE YOĞUNLUK AYARLI  
RADYOTERAPİ TEDAVİ TEKNİKLERİNİN  
(PLANLAMALARININ) DOZİMETRİK OLARAK  
KARŞILAŞTIRILMASI**


**DR.ÖZGÜR YILDIRIM  
UZMANLIK TEZİ**


**DANIŞMAN: PROF.DR. P. BAHAR BALTALARLI**

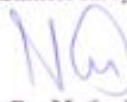
**DENİZLİ-2013**

## ONAY

Prof. Dr. Papatya Bahar BALTALARLI danışmanlığında Dr. Özgür YILDIRIM tarafından yapılan "Serviks Ve Endometrium Kanseri Tedavisinde 3 Boyutlu Konformal Radyoterapinin Akut Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi ve 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi İle Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tedavi Tekniklerinin (Planlamalarının) Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması " başlıklı tez çalışması 28/05/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim/Bilim Dalı'nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

  
BAŞKAN: Prof. Dr. Papatya Bahar Baltalarlı  
PAÜTF Hastanesi Radyasyon Onkolojisi AD

  
ÜYE: Prof. Dr. Nuran Sabir Akkoyunlu  
PAÜTF Hastanesi Radyoloji AD

  
ÜYE: Doç. Dr. Metin Akbulut  
PAÜTF Hastanesi Patoloji AD

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.  
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr. Hasan HERKEN  
Dekan V.  
Prof. Dr. ....  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimiyle her zaman bana yol gösterici olan, yetişmemde katkısını ve emeğini esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. P. Bahar Baltalarlı' ya, yetişmemde emeği geçen Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi' ndeki değerli hocalarıma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi'ndeki tüm hocalarıma, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim doktor, hemşire, radyasyon onkolojisi fizik uzmanı arkadaşlarıma, kliniğimizin tekniker, sekreter ve personellerine ve çalışmamın istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Prof. Dr. Beyza Akdađ ve Arř. Gör. Hande şenol'a, beni yetiştiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli anneme, babama ve ablama sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgür YILDIRIM

## İÇİNDEKİLER

ONAY .....	II
TEŞEKKÜR .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	VII
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ .....	IX
ÖZET .....	X
SUMMARY .....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ .....	2
2.2. ANATOMİ: .....	3
2.3. PATOLOJİ:.....	5
2.3.1. Uterin kanserler .....	5
1) Endometrium Adenokarsinomu: .....	5
2. Uterin Sarkomlar: .....	7
2.3.2. Serviks Kanseri .....	7
1- Skuamöz hücreli karsinom: .....	7
2-Serviks adenokarsinomları:.....	8
3-Küçük hücreli serviks kanseri: .....	8
4-Serviksin diğer nadir görülen tümörleri:.....	8
2.4. EVRELEME .....	9
2.5. KLİNİK.....	12
2.6. HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ VE YAYILIM YOLLARI .....	12
2.7. TARAMA VE TANISAL YAKLAŞIMLAR .....	13

2.8. PROGNOTİK FAKTÖRLER .....	14
2.9 TEDAVİ .....	15
2.9.1 Cerahi tedavi çeşitleri .....	15
Tip 1 (Ekstrafasial) Histerektomi: .....	15
Tip 2 (Modifiye Radikal) Histerektomi .....	15
Tip 3 (Radikal Abdominal) Histerektomi: .....	15
Tip 4 Histerektomi: .....	15
Tip 5 Histerektomi: .....	15
2.9.2. Radyoterapi: .....	15
2.9.2.1. Radyoterapinin Canlılar Üzerine Etkisi Ve Tedaviye Girişi .....	16
2.9.2.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT=3D-CRT): .....	17
2.9.2.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART, IMRT): .....	17
2.9.2.4. Brakiterapi: .....	17
2.9.3 Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı .....	19
2.9.3.1 Endometrium Kanseri Evreye Göre Tedavi Yaklaşımı .....	19
2.9.3.2 Serviks Kanseri Evreye Göre Tedavi Yaklaşımı .....	20
2.10. RADYOTERAPİ YAN ETKİLERİ .....	24
2.10.1. Akut Yan Etkiler .....	24
2.10.1.1. Akut Gastrointestinal Yan Etkiler .....	24
2.10.1.2. Akut Genitoüriner Sistem Yan Etkileri .....	24
2.10.1.3. Akut Cilt Yan Etkileri .....	25
2.10.1.4. Hematolojik Yan Etkiler .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
3.1. AMAÇ .....	25
3.2. HASTA SEÇİMİ ve BULGULARIN DAĞILIMI: .....	25
3.3. İSTATİSTİK .....	32

4. BULGULAR .....	32
4.1. Hastaların genel özellikleri .....	33
4.2. Tedavi ile ilgili özellikler .....	34
4.3. Histopatolojik dağılımlar .....	36
4.4. Uygulanan Eksternal Radyoterapi doz dağılımı .....	36
4.5. Sistemik hastalık dağılımı .....	37
4.6. Serviks ca evre dağılımı .....	37
4.7. Endometrium ca evre dağılımı .....	38
4.8. Yaşam kalitesi değerlendirmesi .....	38
4.9. Radyoterapi erken dönem toksisite .....	39
4.10. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (KNF) ve IMRT Planlamalarının Karşılaştırması .....	41
5. TARTIŞMA .....	44
5.1. GİS Toksisitesi .....	44
5.2. GÜS toksisitesi .....	45
5.3. Hematolojik toksisite .....	45
5.4. Dozimetrik karşılaştırma .....	46
5.5. Yaşam kalitesi değerlendirmesi .....	46
6. SONUÇ .....	47
KAYNAKLAR .....	48

## KISALTMALAR ve SİMGELER

- HG: Histolojik Grad
- KT: Kemoterapi
- LINAC: Lineer Akselator
- LVİ: Lenfovasküler İnvazyon
- 3B-KRT=3D-CRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
- RT: Radyoterapi
- IMRT= YART: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
- FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
- EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Merkezi
- LS V10: Lumbosakral Kemiğin 10 Gy Alan % Volümü
- LS V20 : Lumbosakral Kemiğin 10 Gy Alan % Volümü
- IL V10: İliak Kemiğin 10 Gy Alan % Volümü
- IL V20: İliak Kemiğin 20 Gy Alan % Volümü
- AP V10 : Alt Pelvik Kemiklerin 10 Gy alan % Volümü
- AP V20: Alt Pelvik Kemiklerin 10 Gy alan % Volümü
- TOT Kİ V10: Tüm Pelvik Kemiğin 10 Gy alan % Volümü
- TOT Kİ V20: Tüm Pelvik Kemiğin 20 Gy alan % Volümü
- MES V40: 40 Gy alan Mesane % Volümü
- MES MEAN: Mesanenin ortalama aldığı doz
- MES MAX: Mesanenin maksimum aldığı doz
- REK V40: : 40 Gy alan Rektum % Volümü
- REK MEAN: Rektumun ortalama aldığı doz
- REK MAX: Rektumun maksimum aldığı doz
- İBV20: 20 Gy alan İnce barsak % Volümü
- İB V40: 40 Gy alan İnce barsak % Volümü

- İB V20 cc: 20 Gy alan İnce barsak Volümü cc olarak
- İB V40 cc: 40 Gy alan İnce barsak Volümü cc olarak
- SAG FEM V40: 40 Gy alan Sağ Femur % Volümü
- SOL FEM V40: 40 Gy alan Sol Femur % Volümü
- PTV % 95: PTV'nin %95'inin aldığı Gy cinsinden doz miktarı
- PTV % 75: PTV'nin %75'inin aldığı Gy cinsinden doz miktarı
- PTV % 70: PTV'nin %70'inin aldığı Gy cinsinden doz miktarı
- PTV % 60: PTV'nin %60'ının aldığı Gy cinsinden doz miktarı
- PTV % 50: PTV'nin %50'sinin aldığı Gy cinsinden doz miktarı
- PTV % 40: PTV'nin %40'ının aldığı Gy cinsinden doz miktarı
- Mesane max doz: Mesanenin maksimum aldığı doz
- HT :Hipertansiyon
- DM: Diabetes Mellitus
- ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements, Uluslararası Radyasyon Birim ve Ölçüleri
  - Ekst. Radyoterapi: Eksternal Radyoterapi
  - GİS: Gastrointestinal sistem
  - GÜS:Genitoüriner sistem
  - GTV: Gözle görülen ve tetkiklerde saptanan tümör hacmi
  - CTV: GTV+ Subklinik tümör uzantıları hacmi
  - PTV: Tümörün geometrik şeklini içerecek şekilde planlanan tedavi hacmi
  - KNF: Konformal radyoterapi
  - BT: Bilgisayarlı Tomografi
  - MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
  - PETBT: Pozitron Emisyon Tomografi ve Bilgisayarlı Tomografi



## ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

ŞEKİLLER	SAYFA
Şekil 1. Uterusun anatomik yapısı .....	3

### TABLolar

Tablo 1.1. Serviks tümörlerinde cerrahi evreleme FIGO 2009 evrelemesi.....	10
Tablo 1.2. Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme,FIGO, 2009.....	11
Tablo 2. EORTC QLQ30 Anketi.....	28
Tablo 3. RTOG yan etki skalası.....	30
Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.....	33
Tablo 4.2. Tedavi ile ilgili özellikler .....	34
Tablo 4.3. Histopatolojik dağılımlar .....	36
Tablo 4.4. Uygulanan Eksternal Radyoterapi doz dağılımı.....	36
Tablo 4.5. Sistemik hastalık dağılımı.....	37
Tablo 4.6. Serviks ca evre dağılımı .....	37
Tablo 4.7. Endometrium ca evre dağılımı .....	38
Tablo 4.8. Yaşam kalitesi değerlendirmesi .....	38
Tablo 4.9. Radyoterapi erken dönem toksisite .....	39
Tablo 4.10. Üç boyutlu Konformal Radyoterapi ve IMRT Planlamalarının Karşılaştırması.....	41

## ÖZET

**Serviks ve endometrium kanseri tedavisinde 3 boyutlu konformal radyoterapinin akut yan etkilerinin değerlendirilmesi ve 3 boyutlu konformal radyoterapi ile yoğunluk ayarlı radyoterapi tedavi tekniklerinin (planlamalarının) dozimetrik olarak karşılaştırılması**

Dr. Özgür YILDIRIM

Serviks ve endometrium kanserinde Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) tedavisine ait yan etkileri ve yaşam kalitesi üzerine etkileri değerlendirmek ve planlama bazında Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT=YART) tedavisinin 3B-KRT tedavisinden ne gibi farklılıklar sağlayacağını dozimetrik olarak karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoterapi Merkezinde Nisan 2011-Mart 2013 tarihleri arasında üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) ile tedavisi tamamlanmış 28 hasta retrospektif olarak değerlendirildi ve hastalar IMRT tekniğine göre yeniden planlandı. Olguların kritik organ ve hedef volüm dozları dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Olgularda yan etki değerlendirmesi RTOG toksisite skalası ve yaşam kalitesi Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Merkezi (EORTC) QLQ30 anketi uygulanarak değerlendirildi.

Hastaların yaşları 34 ile 73 arasında olup, ortalama yaş 57 idi. Çalışmamızın sonucuna göre üç boyutlu konformal radyoterapi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemeyen ve hastalarda kabul edilebilir düşük derecede toksisiteye neden olan bir tedavi şeklidir. IMRT tedavisi ile tümörü daha iyi saran, hassas normal dokuların aldığı radyasyon dozlarını daha da düşürdükçe daha az toksik ve daha etkin tedaviler uygulanacaktır. Bunu gösteren çalışmamızda hasta sayısının azlığı dışında bulduğumuz bulgular literatürdeki çalışmalara benzer bulunmuştur. Daha geniş kapsamlı çalışmalar yapıldıkça daha iyi sonuçlar elde edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Serviks ve Endometrium kanseri, 3 boyutlu konformal radyoterapi, IMRT, yaşam kalitesi, yan etkiler

## SUMMARY

Evaluation of acute side effects in three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of cervical and endometrial cancer, and difference between three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity-modulated radiation therapy techniques (IMRT) as a dosimetric comparison

Dr. Özgür YILDIRIM

The study was completed at Pamukkale University Faculty of Medicine, Radiotherapy Center between April 2011 - March 2013 using 3D-CRT on 28 patients who were evaluated retrospectively and re-planned with IMRT technique. Twenty-eight patients with cervical, endometrial cancer were compared for critical organ dosimetry and target volume doses. early adverse side effects were assessed with toxicity scale of RTOG. Quality of life was assessed with the EORTC QLQ30 questionnaire.

The patients were between the ages of 34-73 with an average age of 57. According to the results of our study, three-dimensional conformal radiotherapy in patients with a low degree of toxicity does not adversely affect the quality of life, and can be considered as a form of treatment. However, we saw better doses in IMRT planning than in 3D CRT, with better tumor control, less damage to healthy tissues and structures in the treatment area and a better quality of life for the patient. In spite of the small number of patients in our study, the results we found were comparable to other studies in the literature which had larger groups. More extensive studies will be performed to achieve better results.

Key words: Cervical and endometrial cancer, 3D-CRT, IMRT, quality of life, side effects

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde endometrium kanseri ve gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri en sık görülen jinekolojik tümörlerdir. Endometrium karsinomu, bugün ABD’de kadın pelvisinde en sık rastlanan malign tümördür. Kadınlarda akciğer, meme ve bağırsak kanserlerinden sonra dördüncü en sık görülen tümördür.

Bu tümörlerde lokal ileri evrenin tedavisi radyoterapi ve uygun vakalarda eşzamanlı kemoterapi tedavisidir. Çok eski teknolojilerle yapılmış çalışmalarda radyoterapiye bağlı toksisite verileri ve yaşam kalitesinde bozulmalara dair bildirimlerden dolayı birçok kişi (bunlar arasında sağlık çalışanları da bulunmaktadır) radyoterapi tedavisinden korkmaktadır. Teknolojik gelişmelerle birlikte radyoterapi tedavisi de büyük yol kat etmiş ve iki boyutlu tedaviden 3 boyutlu tedaviye geçilmiştir. Artık günümüzde teknolojik ilerlemeye paralel olarak daha da ilerlenerek Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi tedavisi (YART=IMRT) gündeme gelmiştir. Serviks ve endometrium kanseri tedavisinde yoğunluk ayarlı radyoterapi artarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızın amacı, serviks ve endometrium kanserinde 3B-KRT (3 boyutlu konformal radyoterapi) tedavisine ait yan etkileri ve yaşam kalitesi üzerine etkileri değerlendirmek ve planlama bazında IMRT tedavisinin 3B-KRT tedavisinden ne gibi farklılıklar sağlayacağını dozimetrik olarak karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık meme, kolorektal ve akciğer kanserlerinden sonra dördüncü sırada korpus uteri kanseri görülmekte iken gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerde gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri %13,9'luk pay ile ilk sırada yer almaktadır. Türkiye'de 2008 yılı kayıtlarına göre kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında korpus uteri kanseri (insidans yüz binde 5,2) beşinci ve serviks kanseri (insidans yüz binde 4,2) dokuzuncu sırada yer almaktadır (1).

2008 yılı GLOBOCAN verileri incelendiğinde dünyanın değişik bölgelerinde serviks kanseri insidans hızı yüz binde 7 ile yüz binde 43 arasında, mortalite hızları ise yüz binde 3 ile yüz binde 34 arasında değişmektedir (2).

Serviks kanseri olgularının %95'i skuamoz hücreli kanser türündendir. Yirmi yaşından önce nadir görülmekle beraber en sık 50 yaş civarında görülür. Serviks kanseri için sosyoekonomik düzey düşüklüğü, ilk evlilik yaşının erken oluşu, ilk çocuk sahibi olma yaşının küçük olması, çok doğum yapmış olmak, erken yaşta başlayan cinsel aktivite, çok eşlilik, HPV enfeksiyonu, genital hijyenin kötü olması, sigara içimi, folik asit vitamin eksiklikleri gibi durumlarda risk anlamlı olarak artmaktadır (1).

Endometrium kanserinin 2008 verilerine göre yaşa standardize edilmiş insidansı yüz binde 8,2' dir. Gelişmiş ülkelerde serviks kanserinin iki katı sıklıkta görülmesine rağmen gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinden daha seyrekler. Başlıca adenokanser türündedir. Adenokanserli olguların ortanca yaşı 61 olup %75-80'i postmenopozaldir. Evlenmemiş ve doğum yapmamış kadınlarda, obezite sorunu olanlarda, adet düzensizliği olanlarda, erken menarşa girenlerde, menopoza geç giren kadınlarda, diyabetiklerde, hipertansiflerde, östrojen tedavisi alanlarda diğer kadınlardan daha fazla risk mevcuttur (1,3,4).

Lynch sendromu ya da diğer adıyla herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC), kolorektal kanser açısından artmış risk dışında endometrial

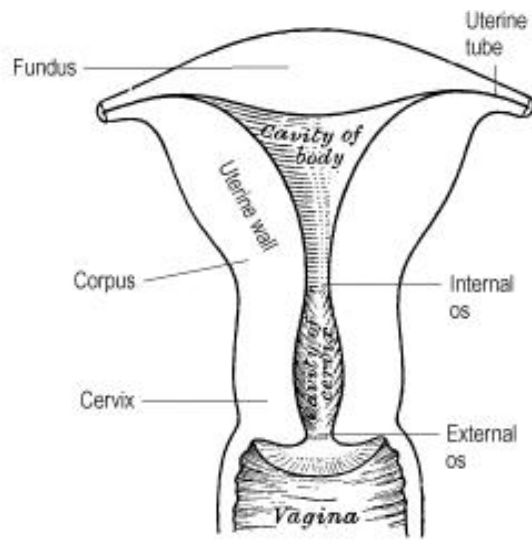
kanser sıklığının da yüksek olduğu bir sendromdur. Bu sendromda MLH1,MSH2, MSH6, PMS1 veya PMS2 gibi MMR gen ailesinde mutasyonlar görülmektedir. Genç kadınlarda endometrium kanseri görüldüğünde Lynch sendromu araştırılması uygun olur (4).

## 2.2. ANATOMİ:

Uterus, pelvis boşluğunda mesane ile rektum arasında yer alan, armut şeklinde ve kalın duvarlı, kas yapısında bir organdır. Uterus aşağıda vagina, yan-üst kısımlarda ise tuba uterinalar ile bağlantı halindedir (5).

Erişkinlerde uterus yaklaşık 7,5 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde (en geniş yeri) ve 30–40 gr ağırlığındadır. Doğum yapmışlarda bu ölçüler biraz daha artmıştır. Uterus boyutları yaş ve hormonal duruma göre farklılıklar gösterir. Uterusun duvarı histolojik olarak dıştan içe doğru perimetrium (t.serosa), myometrium (t.muscularis), endometrium (tunica mucosa) olmak üzere üç tabakadan oluşur (5,6,7).

Uterus; fundus uteri, korpus uteri, isthmus uteri ve serviks uteri olmak üzere dört kısımda incelenir( şekil 1). şekil 1de Grays Anatomy 39-e den alıntı anatomik görüntü şematize edilmiştir.



© Elsevier Ltd 2005. Standing: Gray's Anatomy 39e - [www.graysanatomyonline.com](http://www.graysanatomyonline.com)

### Şekil 1. Uterusun anatomik yapısı

Korpus uteri: Uterusun dış yüzünde, orta noktasının biraz aşağısında hafif bir darlık vardır. Bu darlığın üst kısmına korpus uteri adı verilir. (Uterus kitlesinin yaklaşık 2/3'ünü kapsar.) Korpus uterinin yukarısında tuba uterinaların giriş yerleri bulunur. Bu giriş yerleri horizontal bir çizgi ile birleştirildiğinde, üstte kalan kısma, fundus uteri denir. Fundus uteri kubbe şeklinde olup üzeri periton ile örtülüdür. İnce bağırsak kıvrımları ve sigmoid kolonla komşuluk yapar. Fundus uteri, uterusun en geniş kısmıdır ve salpinksler buraya tutunur. Korpus uteri, fundustan isthmusa doğru daralır (7).

Serviks uteri: Uterus kitlesinin 1/3 alt bölümüdür. Korpus uteriden daha dar ve daha yuvarlak olan serviks uteri yaklaşık 2.5 cm uzunluğundadır. Serviks uterinin orta bölümü, üst ve alt kısımlarından daha geniştir. Boyun bölümü içinde kalan uterus boşluğuna, canalis cervicis (servikal kanal) denir. Servikal kanal internal os ile cavitas uteriye; eksternal os ile vaginaya bağlanır. Serviks uteri, iç kısımda histolojik olarak tek katlı silyalı kolumnar epitelden oluşan endoserviks ve çok katlı keratinize olmayan, glikojen içeren skuamöz epitel ile döşeli ektoserviks ve bunun dışında fibröz ve musküler komponentler içeren servikal stromadan oluşur.

Isthmus uteri: Uterus korpusu ile boynu arasında kalan yaklaşık 1 cm'lik bölümdür.

Uterusun Bağları: Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır.

Ligamentum latum uteri (broad ligament): Uterusu çepeçevre saran peritondan oluşur, uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayarak parietal periton ile devam eder. Uterusun kenarlarından pelvisin yan duvarlarına uzanan periton parçasıdır. Uterus ile beraber küçük pelvis boşluğunu iki kısma ayırır. Lig. latum uterinin mesosalpinx, mesoovarium ve mesometrium olmak üzere üç kısmı vardır. Mesosalpinx lig. latum uterinin tuba uterinaya, mesoovarium ovariuma, mesometrium ise uterusu yakın olan kısımlarıdır.

Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri); Tuba uterinin ön-alt kısmında, lig. latum uterinin iki yaprağı arasında bulunur. Uterusun yan

köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun subkutan dokusuna karışır.

Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı): Uterusun en güçlü bağıdır. Serviks uteri ve vaginanın forniksinden pelvisin yan duvarlarına uzanır. Serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir parçasıdır.

Ligamentum uterosakrale: Serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromüsküler dokudur.

Ligamentum puboservikale: Uterusu alttan destekleyen bağıdır.

Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterlerden gelen uterin arterlerle beslenir. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri ovarian arter boyunca giderek birinci lomber vertebra hizasında paraaortik nodlarına dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodlarına dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyel lenf nodlarına dökülür. Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den, parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'den gelir (5- 8).

## **2.3. PATOLOJİ:**

### **2.3.1. Uterin kanserler**

#### ***1) Endometrium Adenokarsinomu:***

Endometrium adenokarsinomu, histomorfolojik özellikleri, patogenezi ve prognozları bakımından farklı iki gruptur. Tip I endometrium adenokarsinomlarının patogenezi uzun süreli, progesteronla dengelenmemiş östrojenik uyarı yer almaktadır. Bu uyarı, endojen veya ekzojen olabilir. Östrojen salgılayan over tümörlerinde (granüloza veya fonksiyonel tekoma) ve polikistik over sendromu gibi yüksek östrojen varlığında 40 yaş öncesi kadınlarda endometrial hiperplazinin eşlik ettiği endometrium kansinomu görülmektedir.



Tip I endometrium adenokarsinomları genellikle, endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Bu tip karsinomlar iyi diferansiye, normal endometrium glandlarına benzer nitelikte endometrioid tip adenokarsinomlardır. Genellikle derin myometrial invazyon göstermezler. Prognozu iyidir. En çok bu tip karsinomlar izlenmekte olup tüm endometrial karsinomların %80-85'ini Tip I endometrium karsinomları oluşturur.

Tip II endometrial adenokarsinoma hiperplazi eşlik etmez. Daha ileri yaşlarda görülür. Histolojik olarak az diferansiye neoplazilerdir. Prognozları kötüdür. Östrojenle ilgili olmayan gruptur. %10-15 oranında görülür. Grade'i ve malignite potansiyeli yüksektir. Seröz ve şeffaf hücreli (clear cell) karsinomlar tip II endometrial adenokarsinom grubunda yer alır (9).

**Endometrioid tip adenokarsinom:** Endometrial kanserlerin %80'i endometrioid tip olup mikroskopik olarak değişen derecelerde farklılaşma gösteren glandlar izlenmektedir.

**Müsinöz Karsinom:** Endometrial karsinomların %0.6-5'ini oluşturur. Müsinöz alanlar intraluminal ve intrasitoplazmik sekresyonlar ile mikroglandüler patern ve mikropapiller yapılar meydana getirirler. Müsinöz karsinom tanısı koyabilmek için tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında intrasitoplazmik müsin görülmelidir.

**Seröz Adenokarsinom:** Endometrial karsinomların %5-10'unu oluşturmaktadır. Overin papiller seröz adenokarsinomuna benzer histolojisi bulunmaktadır. Genellikle derin myometrial invazyon ve yaygın lenfovasküler yayılım ile ilişkilidir. Vakaların %30'unda psammom cisimcikleri görülür.

**Şeffaf hücreli Adenokarsinom:** Endometrial karsinomların %5'ini oluşturur. Tümör hücre sitoplazmasındaki yoğun glikojen içeriğine bağlı olarak şeffaf olabileceği gibi oksifilik de olabilir. Tipik hobnail hücreler yanı sıra hiyalen cisimcikler de görülebilir. Bunlar yüksek dereceli tümörlerdir.

**Mikst Adenokarsinom:** Endometrioid tip adenokarsinomların seröz veya şeffaf hücreli karsinomlarla birlikte görüldüğü ve her bir komponentin en az %10 bulunduğu karsinom türüdür.

**Skvamöz hücreli karsinom:** Tüm endometrial kanserlerin %0.1-0.5'ini oluşturur. İnterselüler köprüler ve keratin varlığı gösterilmeli ve skuamöz farklılaşma gösteren endometrioid karsinom tanısı elimine edilmelidir.

**Transizyonel hücreli karsinom:** Üriner sistemin transizyonel hücreli karsinomuna benzer. Tümörün % 90'ından fazlası transizyonel hücreli olmalıdır.

**Küçük hücreli karsinom:** Akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer.

**Andiferansiye karsinom:** Hiçbir yönde farklılaşma göstermeyen tümörlerdir (9, 10).

**2. Uterin Sarkomlar:** Uterus malignitelerinin yaklaşık %3' ünü oluşturan uterus sarkomları mesodermal kaynaklı nadir tümörlerdir. En sık görülen sarkomu leiomyosarkom olup sık rekürrens göstermesiyle bilinir. Pelvik radyasyonun dışında bilinen predispozan epidomiyolojik faktör yoktur. Histolojik olarak dört subtipi vardır;

-Endometrial stromal sarkom

-Leiomyosarkom

-Adenosarkom

-Malign mikst müller tümörü

Evrelemede genelde endometrium kanseri için kabul edilen FIGO sistemi kullanılmaktadır. Uterus sarkomları hızlı seyir gösteren kötü prognozlu tümörlerdir (11).

### **2.3.2. Serviks Kanseri**

**1- Skvamöz hücreli karsinom:** Serviks kanserlerinin %80-90'ı skuamöz hücrelidir. Skvamöz hücreli serviks kanseri hücre büyüklüğü ve keratin içerip içermemesine göre dört alt grupta incelenir.

1-Büyük hücreli keratinize olanlar

2-Büyük hücreli nonkeratinize olanlar

3-Küçük hücreli olanlar

4-Verrüköz olanlar

Skuamöz hücreli serviks kanseri transformasyon bölgesinden başlayan CIN I, CIN II, CIN III ve mikroinvaziv kanser gibi lezyonlar ile devam eden bir sürecin sonunda başlar. Büyük hücreli nonkeratinize grup en iyi prognoza sahip iken küçük hücreli karsinomlu hastalar, keratinizasyon olsun olmasın küçük hücreli tipten daha iyi prognoza sahiptir.

**2-Serviks adenokarsinomları:** İnvaziv serviks kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Histolojik olarak

- 1- Müsinöz adenokanser,
- 2- Adenoskuamöz kanser,
- 3- Şeffaf hücreli (berrak hücreli, clear-cell) kanser ve
- 4- Papiller adenokanser olmak üzere alt gruplara ayrılır.

Servikal adenokanserlerin prognozu skuamöz kanserlerden kötüdür. Çünkü tümörler geç klinik bulgu verirler ve erken dönemde yakın ve uzak metastaz yaparlar. İnvaziv adenokarsinom saf olabilir veya skuamöz hücreli karsinom ile mikst olabilir. Adenoskuamöz karsinom, servikal adenokarsinomların %80'i müsin üreten hücrelerden oluşur. Hamilelik döneminde dietilstilbestrol (DES) maruziyeti olan annelerin kız çocuklarında şeffaf hücreli karsinom sıklığının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir.

**3-Küçük hücreli serviks kanseri:** nöroendokrin karsinom, serviksin karsinoid tümörü ve yulaf hücreli kanser gibi alt gruplara ayrılır. Genel olarak kötü prognozludurlar. Serviksin nöroendokrin tümörü nadirdir ve tanı konulduğunda genellikle metastaz yapmıştır.

**4-Serviksin diğer nadir görülen tümörleri:** sarkom, lenfoma adenoid bazal, adenoid kistler ve malign melanomdur. Serviksin en önemli sarkomu embriyonel rabdomyosarkomdur (12-13).

#### **2.4. EVRELEME**

Serviks kanserinde klinik evreleme değerliiyken endometrium kanserinde cerrahi evreleme daha değerlidir. Serviks kanserinde ideal evreleme tedavi başlamadan önce genel anestezi altında bimanuel pelvik ve rektal muayene ile yapılır. FIGO evreleme sistemine göre evreleme inspeksiyon, palpasyon, kolposkopi, endoservikal kūrataj, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi, intra-venöz ürografi, akciğer filmi ve ağrılı kemiklerin filmleri temel alınarak yapılır. Őüpheli mesane veya rektum invazyonu varlığında bu durum biyopsi ile doğrulanmalıdır. Lenf nodu tutulumunu değerlendirmede BT, MRG, lenfanjiyografi ve PETBT kullanılır. PETBT'in paraaortik ve pelvik lenf nodlarını ve metastatik hastalığı saptamada BT ve MRG' ye göre üstün olduğu bulunmuştur. Serviks kanserinde cerrahi evreleme patolojik lenf nodlarının varlığını desteklemek amacıyla kullanılır.

**Tablo 1.1. Serviks tümörlerinde cerrahi evreleme FIGO 2009 evrelemesi:**

Evre I: Evre IA:  Evre IA1:  Evre IA2:  Evre IB:  Evre IB1:  Evre IB2:	Tümör kesinlikle servikste sınırlıdır.  Tümör sadece mikroskopik olarak görülebilir. En derin stromal yayılım 5 mm den fazla ve en geniş boyutu 7mm den fazla değildir.  Stromal yayılım $\leq 3$ mm ve tümör 7 mm den geniş değildir.  Stromal yayılım 3–5 mm arasında ve tümör 7 mm den geniş değildir.  Servikse sınırlı klinik olarak görülebilen lezyonlar veya Evre IA'dan büyük preklitik lezyonlar.  $\leq 4$ cm olan klinik lezyonlar  > 4 cm olan klinik lezyonlar.
Evre II:  Evre IIA:  Evre IIA1:  Evre IIA2:  Evre IIB:	Tümör rahmin dışına çıkmış, ama pelvis duvarına ulaşmamıştır. Vajen tutulumu olabilir ancak alt 1/3'e ulaşmamıştır.  Parametriyal tutulum yok.  $\leq 4$ cm klinik lezyonlar  Tümör 4 cm den büyük.  Belirgin parametrial tutulum vardır.
Evre III:  Evre IIIA:  Evre IIIB:	Tümör pelvik duvara kadar ulaşmıştır ve/veya tümör vajen alt 1/3' ünü tutmuştur ve/veya hastalarda hidronefroz ya da böbrek yetmezliği bulguları vardır.  Pelvis duvarına ulaşmamıştır, fakat vajen alt 1/3'ü tutulmuştur. Tümör pelvis duvarına ulaşmış ve/veya hidronefroz ya da nonfonksiyonel böbrek vardır.
Evre IV:  Evre IVA:  Evre IVB:	Tümör gerçek pelvisi aşmış veya biopsi ile kanıtlanmış mesane veya rektum mukozası tutulumu vardır.  Tümörün komşu pelvik organlara yayılımı vardır. Uzak organlara yayılım mevcuttur.

1988 yılına kadar endometrium kanserinde de klinik evreleme kullanılmakta idi. Hastalar opere edildikten sonra yapılan değerlendirmelerde myometriyum invazyon derinliği ve lenf nodu durumu gibi prognostik faktörler de incelenmiş ve operasyon öncesi evrelerle karşılaştırılmış. Klinik evrelemede bu prognostik faktörler bilinmediğinden dolayı hastaların %22'sinin evresi daha düşük bulunmuş. 1988'de Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonunun (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) cerrahi evreleme sistemi kullanılmaya başlanmış ve daha sonra eksiklikleri görüldükçe modifiye edilmiştir (14, 15, 16).

**Tablo 1.2. Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 2009**

Evre I:	Tümör korpus uteri içine sınırlı
IA:	Myometriyal invazyon yok ya da %50'den daha az
IB:	%50 ya da daha fazla myometriyal invazyon
Evre II:	Servikal stromal invazyon var ancak tümör uterus dışına çıkmamıştır.
Evre III:	Lokal ve/veya bölgesel yayılım
IIIA:	Seroza ve /veya adneks invazyonu
IIIB:	Vajinal ve / veya parametriyal tutulum
IIIC:	Pelvik/paraaortik lenf nodu metastazı
IIIC 1:	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC 2:	Paraaortik lenf nodu metastazı
EvreIV:	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu ya da uzak metastaz Mesane
IVA:	ve/veya barsak mukoza invazyonu
IVB:	Uzak metastaz; intraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastazı dahil

## **2.5. KLİNİK**

Preinvaziv ve minimal invaziv servikal kanserler genellikle rutin sitolojik tarama ile tespit edilir. Hastaların çoğu, postkoital vajinal kanama, renksiz ya da kötü kokulu akıntı ile başvurur. Pelvik hassasiyet ve ateş varlığında özellikle pelvik inflamatuvar hastalık ekarte edildikten sonra malignite araştırılmalıdır. Siyatik ağrısı, bacak ödemi ve hidronefroz üçlüsü hemen her zaman hastalığın pelvik yan duvar içine uzantı yapmasıyla ilişkilidir. Mesane ve rektal belirtiler de lokal ileri pelvik hastalık belirtisi olabilir ve bu nedenle üriner ve gastrointestinal yolların iyi bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir.

Anormal uterin kanama endometrium kanserinin en sık görülen belirtisidir. Kan kaybı endometriyal proliferasyonun erken belirtilerinden biri olduğundan, hastaların %75'i erken evre hastalık ile başvurur. Bununla birlikte, postmenopozal kanama ile başvuran hastaların sadece yaklaşık %15-20'sinde endometrial kanser olduğu tespit edilmiştir. Bunun dışında, nonspesifik semptom bol, sulu akıntı gelmesidir. Premenopozal veya perimenopozal hastalarda, başvuru semptomu düzensiz kan kaybı veya menoraji olabilir. Pyometri olmadıkça ağrı genellikle yoktur. Endometrial kanserin daha ileri evrelerinde hastalar abdominal semptomlar, gastrointestinal semptomlar, sırt ağrısı veya lenfödem ile başvurabilirler (17).

## **2.6. HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ VE YAYILIM YOLLARI**

Serviksin yassı epitel hücreli karsinomu genellikle serviksin skuamöz-kolumnar epitelyum birleşim bölgesinden yani transformasyon bölgesinden başlar. Çoğunlukla kanser lezyonları servikal displazi ve karsinoma insitu odakları arasında saptanır. Bu odaklardan da ortalama 10-20 yılda kanser gelişimi saptanır. Malign süreç epitelyum bazal membran bütünlüğünün bozulup stroma invazyonu olması ile başlar. Serviks kanserinde FIGO (International Federation of Gynecologists and Obstetricians) evrelemesi yapılmaktadır ve bu evrelemede pelvik bölge lenf nodlarına yayılma sıklığı invazyon derinliği ile ilişkilidir ve sıklığı evre arttıkça artmaktadır. Tümör tedavi edilmezse, komşu vaginal forniks

veya paraservikal ve parametrial dokuları, mesane, rektum ya da her ikisini doğrudan invaze ederek yayılabilir.

Paraservikal bölgeye uzanım stromal invazyon derinliği, tümör çapı, lenfatik invazyon ve lenf nodlarına metastaz varlığı ile ilişkilidir. Venöz pleksus ve paraservikal ven yolu ile meydana gelen yayılım daha az sıklıkla görülür. Ancak bu sıklık kanserin evresi arttıkça artar (17).

## **2.7. TARAMA VE TANISAL YAKLAŞIMLAR**

İlk başvuran hastalarda genel fizik muayene yapılarak supraklavikular bölgeye, batın ve karaciğere dikkat edilir ve sonrasında bimanuel pelvik muayeneyi içeren genel pelvik muayene önemlidir. Endoservikal kanalın detaylı değerlendirilmesinde servikal kanalın ve endometriumun fraksiyone küretajı gereklidir. İnvaziv karsinomlarda hemogram, detaylı biyokimyasal çalışmalar ve idrar tahlili tedavi öncesi mutlaka istenilmelidir. Sistoskopi veya rektosigmoidoskopi tüm evre 2B, 3 ve 4A hastalarda ve tüm üriner veya alt gastrointestinal sistem (GİS) şikayeti olan erken evre olgularda istenilmelidir.

Lenf nodu tutulumunu değerlendirmede BT, MRG, lenfanjiyografi ve PET kullanılır. Jinekolojik Onkoloji Grubunun (GOG) yapmış olduğu prospektif bir çalışmada paraaortik lenf nodu tutulumunun saptanmasında BT'nin tanısal duyarlılığının %96 olduğu bulunmuştur (18). MRG ise tümör yayılımını belirlemede ve pelvik radyoterapide lateral alanların tanımlanmasında yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte lenfanjiyografi de tedavi alanlarının şekillendirilmesinde ve paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesinde değerli bir görüntüleme tekniğidir. Yen ve ark. PET ile MRG ve/veya BT' yeni tanı konulan hastalarda karşılaştırmış ve lokal lezyonlar için benzer metastatik lezyonlar için PET görüntülemeyi daha değerli bulmuştur (19-20).



## 2.8. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Endometrium kanserinde prognostik faktörlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kapsamlı retrospektif analizler ve prospektif randomize çalışmalarda sağkalım ve nüks için en önemli prognostik faktörler evre, hastanın yaşı, histolojik hücre tipi, tümör derecesi, myometrial invazyon derinliği ve LVSI (LVI) olarak bulunmuştur (21-22-23).

Serviks kanserinde uzak hematogen metastaz için, retroperitoneal nodal tutulum varlığı en önemli olumsuz prognostik faktördür. Hastalar genellikle erken evrede opere edilip lokal ileri evrede kemoradyoterapi tedavisi aldıkları için histerektomi materyallerinin incelenmesi çok değerlidir. Nagell J. Van ve arkadaşlarının klinik evre IB hastalığı olan serviks kanserli hastalarda yaptığı prospektif GOG (Jinekolojik Onkoloji Grubu) çalışmasında radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmış, pelvik nodal metastaz için klinik tümör boyutu, lenfovasküler alan invazyonu ve servikal stroma içine tümör invazyonunun derinliği bağımsız prognostik öneme sahip olarak bulunmuştur. Serviks karsinomunda prognostik faktörler evre, hücre tipi, lezyonun büyüklüğü, derin invazyon varlığı, parametrium tutulumu, lenfovasküler invazyon ve bölgesel lenf nodlarının tutulumudur. Belirtilen faktörler arasında en önemli olan lenf nodlarının durumudur. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafında yürütülen prospektif çalışmada lokal ileri evre lezyonu olan 642 hasta incelenmiş ve tek başına paraaortik lenf nodu tutulumu olması tek başına nüks ve sağkalımı etkileyen en önemli bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş (24).

Bunun haricinde pelvik lenf nodu tutulumu ve tümör büyüklüğü sadece paraaortik metastaz yokluğunda önemi korumuş. Diğer zayıf prognostik değişkenler klinik evre, hastanın yaşı ve performans durumu bulunmuş. Bu çalışmalarda ileri evre tümörlerde, hücre tipi, histolojik grade ve tedavi öncesi hematokrit ve peritoneal sitoloji bulguları bu analizde önemli prognostik faktörler olarak saptanmamıştır (25-26).

## 2.9 TEDAVİ

### 2.9.1 Cerahi tedavi çeşitleri

#### ***Tip 1 (Ekstrafasial) Histerektomi:***

Total (ekstrafasial) abdominal histerektomi (sınıf I), serviks ve bitişik dokuların, puboservikal ligamentin eksize edildiği ameliyat tipidir. Servikal intraepitelyal lezyonlarda erken stromal invazyon olan durumlarda tercih edilir.(Evre IA1) Üreter ve mesane ilgili komplikasyon oranı minimaldir. Operasyonda üst vajinanın küçük bir kısmı da çıkarılır.

#### ***Tip 2 (Modifiye Radikal) Histerektomi:***

Modifiye radikal genişletilmiş histerektomi (sınıf II), serviks ve üst vajina (vajinanın üst 1/3'ü ) ve paraservikal dokular uterosakral ve kardinal ligamanların medial ½'si çıkarılır. Bu işlem, lenfadenektomi ile ya da lenfadenektomisz gerçekleştirilebilir. Evre IA2 serviks kanserinde uygulanabilir.

#### ***Tip 3 (Radikal Abdominal) Histerektomi:***

Kardinal ve uterosakral ligamanların tamamı, vajen üst ½-'ü çıkartılır. Evre 1B ve 2A serviks tümörlerinde uygulanır.

#### ***Tip 4 Histerektomi:***

Tip 3 histerektomiye ek olarak süperior vezikal arter eksize edilerek periüretal dokular ve vajen ¾ ü çıkartılır. Distal üreterleri tutan ve parametriuma aşırı invaze olan malign lezyonlarda uygulanır.

#### ***Tip 5 Histerektomi:***

Üreter ve mesanenin tutulan kısmı eksize edilir. Distal üreteri veya mesaneyi tutan santral rekürrensli serviks tümörlerinde uygulanır (27).

### 2.9.2. Radyoterapi:

Radyasyon bir kaynaktan çevreye enerji taşınımıdır. Radyoterapi ise yüksek enerjili (kısa dalga boylu, yüksek frekanslı) radyo dalgalarını malignite ve bazı malign olmayan hastalıklarda kullanan tedavi yöntemidir. Radyoterapide kullanılan radyasyon iyonizan radyasyon türüdür. İyonizan radyasyon, fotonlar (x

ve gama ışınları) gibi elektromanyetik formunda veya elektronlar, nötronlar ve protonlar, alfa parçacık, negatif pi mesonlar ve ağır iyonlar gibi parçacık formunda olabilir.

Elektromanyetik radyasyonlardan X ve gama ışınları, radyoterapide en sık kullanılan ışınlar olup fiziksel olarak aynı özelliklere sahip olup üretilme şekillerinin farklı oluşundan dolayı farklı isimlendirilmişlerdir. X ışınları ektranükleer süreçler sonucu yüksek enerjilere kadar hızlandırılmış elektronların tungsten veya altın bir hedefe çaptırılıp durdurulması ve kinetik enerjisinin X ışınına çevrilmesiyle oluşur. Gama ışını intranükleer olarak bir radyoaktif elementteki kararsız çekirdeğin bozunması ile oluşur. Bunun bilinen en iyi örnekleri Co-60 bozunumunda çevreye verilen gama ışınlarıdır (28).

### ***2.9.2.1. Radyoterapinin Canlılar Üzerine Etkisi Ve Tedaviye Girişi***

Hücredeki tüm moleküller iyonlaştırıcı radyasyondan zarar görmeye beraber en çok hücrenin bölünmesi ve gelişimi ile ilgili genetik bilgileri taşıyan DNA molekülleri etkilenir. Klinikte tümör tedavisi için uygulanan dozlarda hücre zarı ve organellerde meydana gelen hasar kalıcı olmaz. Ancak uzun atom zincirli DNA'da meydana gelen hasarlar önemli hasarlarla sonuçlanabilir. Radyasyonun hücrede radyobiyolojik etkileri DNA üzerindedir. Radyasyona bağlı oluşan DNA hasarı mitotik ve apoptotik ölümün gerçekleşmesine neden olur. Oluşan bu hasar tamir mekanizmaları ile tamir edilebilirse hücre yaşamaya devam eder. Hasar tamir edilemediği veya yanlış şekilde tamir edildiği durumda hücre ölümü gerçekleşir. Canlı hücre tarafından absorbe edilen radyasyon, DNA üzerine direkt veya indirekt etki oluşturarak DNA'da bazı hasarları ve DNA kırıklarına neden olur. Çift sarmallı DNA'da tek kırıklar genelde tamir edilebilirken çift kırıklar ölümle sonuçlanır. Direkt etkide uygulanan radyasyon direkt olarak DNA'yı etkileyip sarmal kırığına neden olmaktadır. İndirekt etkide absorbe edilen radyasyon hücrede su ve diğer moleküllerde iyonizasyon oluşturur. Bu iyonizasyon sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri DNA hasarına sebep olurlar (29).

### **2.9.2.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT=3D-CRT):**

X-Y-Z eksenlerinde tümörü ve normal dokuları görerek yapılan planlama sistemidir. Tedavi planlarının doz dağılımlarının üç boyutlu olarak görülüyor olması PTV'yi daha iyi ve daha homojen sarmak tedavi alanları oluşturulmasına olanak sağlamıştır. PTV'yi homojen sarmak ve normal dokuların daha iyi korunması mümkün olmaktadır. PTV'yi en uygun şekilde saracak ışın alanlarının seçilmesi için her ışın alanının kenarında veya içinde ışın almasını istemediğimiz bölgeler kişiye özel koruma bloklarıyla korunur. Bu korumalar özel kurşun bloklar olabileceği gibi günümüzde daha çok kullandığımız lineer hızlandırıcılarda bulunan çok yapraklı kolimatör leaf sistemi ile de yapılabilmektedir (29-31).

### **2.9.2.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART, IMRT):**

PTV'yi homojen sarmak ve normal dokuların daha iyi korumak bazı lokalizasyonda yer alan tümörlerde çok mümkün olmamaktadır. Özellikle riskli normal dokulara yakın yerleşimli tümörlerde tedavinin başarı şansı azalmaktadır. Özellikle konkav şekilli tümörlerde klasik yöntemlerle tedavi şansı yeterli olmamaktadır. IMRT tedavi yönteminde her bir alan kendi içinde daha küçük alancıklara bölünerek ve her bir alancığın radyasyon miktarı değiştirilerek ışınlanır. Her bir alancık segment olarak isimlendirilir ve birçok segmentten oluşan tedavi alanları sayesinde tümörün şekline ve yoğunluğuna uygun şekilde daha hassas tedavi olanağı oluşur. Bu şekilde alanların segmentlere bölünerek uygulandığı tedavilere yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT, YART) denilir (29-31).

### **2.9.2.4. Brakiterapi:**

Brakiterapi, radyoaktif kaynakların hasta vücuduna veya tümör içine yerleştirilerek ya da tümöre yaklaştırılarak uygulanan bir radyoterapi yöntemidir. “Braki” sözcüğü Yunan alfabesinde “kısa mesafe” anlamına gelir. Tedavi oranı tüm RT hastalarının %10'undan azdır. Brakiterapide kullanılan kaynaklar genellikle gamma ışını yayarlar. Brakiterapinin uygulanabilmesi için tümörün orta büyüklükte, ulaşılabilir ve sınırlı olması gereklidir.

**İntrakaviter Brakiterapi:** Radyoaktif kaynaklar vücut boşluklarına yerleştirilir (kaynağın uterin kavite ve vajina içine yerleştirildiği jinekolojik tümörlerde). Aplikatörler vücut boşluklarına yerleştirilir. Serviks, vajen, uterus, rektum vb...

**İnterstisyel Brakiterapi:** Kaynakların doku içine özel iğnelerle doğrudan yerleştirildiği uygulamalardır. İmplantlar doğrudan tümör içine ya da yatağına yerleştirilir. Dil tümörleri, meme kanseri, prostat vb...

**İntravasküler Brakiterapi:** Kaynakların damarlara yerleştirildiği uygulamalardır.

**İntraluminal Brakiterapi:** Kateterler lümeni olan organlara yerleştirilir. Bronş, safra kesesi, özefagus vb...

**İntraoperatif Brakiterapi:** İmplantlar operasyon sırasında tümör yatağına yerleştirilir. Yumuşak doku sarkomları, beyin tümörleri (29-31).

#### **Serviks kanserinde brakiterapi:**

Evre IB, IIA, IIB, IIIA, IV olgularda eksternal radyoterapi ile kombine intrakaviter brakiterapi ana tedavi yöntemidir. Postoperatif olgularda, kötü prognostik faktörlerinin bulunduğu durumlarda, eksternal radyoterapi ve intrakaviter brakiterapiden oluşan adjuvan radyoterapi tedaviye eklenmektedir. Yüksek doz hızlı brakiterapi uygulandığında fraksiyon başına doz 5-10 Gy olmak üzere toplam olarak 30 - 45 Gy uygulanır (29-33).

#### **Endometrium kanserinde brakiterapi:**

Endometrium kanserinin radyoterapisinde eksternal radyoterapi ve intrakaviter brakiterapi kombinasyonu uygulanmaktadır. Bu olgularda intrakaviter brakiterapi tedavinin en önemli basamağını oluşturur. Bazı erken evre olgularda yalnızca intrakaviter brakiterapi ile kombine tedavilere benzer lokal kontrol ve sağkalım oranları elde etmek mümkündür. Derin myometriyal invazyonu olmayan düşük gradeli tümörlerde yalnızca intrakaviter tedavi yeterli olurken derin

myometriyal invazyonu olan ve yüksek gradeli tümörlerde eksternal radyoterapi ve brakiterapi kombinasyonu en uygun tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (29-33).

### **2.9.3 Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı**

Endometrium ve serviks kanserinde tedavi, prognostik faktörlere göre belirlenmelidir.

#### **2.9.3.1 Endometrium Kanserinde Evreye Göre Tedavi Yaklaşımı**

**Evre I endometrium kanseri:** Grade 1 endometrium kanserli hastalarda, derin myometrial invazyon yoksa Total Abdominal Histerektomi +Bilateral Salpingo-Ooforektomi (TAH+BSO) ve periton yıkama sıvısının sitolojik incelemesi yeterli kabul edilmektedir. Derin myometrial invazyonlu hastalarda, tanımlanan cerrahi işleme pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir.

**Evre II endometrium kanseri:** Grade 2 veya 3 hastalarda, lenf nodu metastaz sıklığı arttığı için Total Abdominal Histerektomi, Bilateral Salpingo-Ooforektomi (TAH+BSO) ve periton yıkama sıvısının sitolojik incelemesi ± pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu önerilir. Grade 1 veya 2 hastalarda, hastalık uterusu sınırlı ise veya Grade 3 hastalarda yüzeysel myometrial invazyon varsa sadece cerrahi tedavi yeterlidir. Grade 3 hastalarda derin myometrial invazyon varsa, rekürrens sıklığı göz önüne alınarak, postoperatif dönemde pelvise eksternal radyasyon uygulaması gerekir. Hastalar kemoterapi için değerlendirilmelidir.

Evre II endometrium kanseri için eskiden önerilen cerrahi işlem TAH+BSO, pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme şeklidir. Patolojisinde kötü prognostik faktörler varsa postoperatif radyoterapi önerilir.

**Evre III ve IV endometrium kanseri:** Bu hastalarda, cerrahi ve radyasyon tedavisine ek olarak kemoterapi ve/veya hormonal tedavi kullanılabilir (34-35).

### 2.9.3.2 Serviks Kanserinde Evreye Göre Tedavi Yaklaşımı

#### a) **Karsinoma in situ**

Fertilitenin korunmasını istemeyen yüksek gradlı servikal displazili hastalarda uygun tedavi yöntemi vajinal kafi koruyarak ya da çıkartarak yapılan total abdominal histerektomidir. Bu yöntemde overlerin de çıkartılmasına hastanın yaşına ve overlerin durumuna bakarak karar verilir. Çocuk isteyen kadınlarda; konservatif yaklaşım olarak konizasyon, lazer ablasyon ya da kriyocerrahi uygulanabilir. Özellikle cerrahi açıdan kontrendikasyonları olan vakalarda ya da serviks ve vajinada çok sayıda karsinoma insitu odakları olan hastalarda intrakaviter radyoterapi uygulanabilir.

#### b) **Mikroinvaziv serviks kanseri (evre IA1 ve IA2)**

Kon biyopsisi ile invazyon derinliği tespit edildikten sonra basit (tip I) abdominal ya da vajinal histerektomi ile tedavi edilir. Bu evre hastalarda tedavi seçiminde prognostik faktörler ve fertilitate çok önemlidir. Fertilitate korunması planlanan, iyi prognostik faktörlere sahip olan hastalarda tek başına konizasyon yeterli olabilir. Evre IA1 tümörler, ekstraservikal yayılım nadir olduğundan, genelde tip I (basit) histerektomi ile tedavi edilir. Cerrahiye kontrendike olan durumlarda tek başına brakiterapi etkin şekilde yapılabilir.

Evre IA2 serviks kanserinde konservatif cerrahi ile yapılan tedavi denemeleri başarılı olmamıştır. Evre IA2'de serviks kanserinin tedavisinde eksternal radyoterapi ve intrakaviter radyasyon kullanılmaktadır. 40-45 Gy'lik pelvik eksternal radyoterapi (orta hat koruması ile birlikte) intrakaviter brakiterapi ile kombine edilerek A noktasına en azından 75-80 Gy'lik doz verilmektedir. Tedavi şekli olarak ister cerrahi ister radyoterapi seçilsin, 5 yıllık yaşam oranı %95'tir.

**c) Erken evre serviks kanseri (evre IB-evre IIA)**

Evre IB ve küçük evre IIA'da hastalık genellikle servikte sınırlıdır ve rezekte edilebilir. Cerrahi için tıbbi kontrendikasyon oluşturan veya obez hastalarda cerrahi yaklaşım tercih edilmez. FIGO Evre IB1 tümörlerin çoğu radikal histerektomi ya da eksternal radyoterapi ve intrakaviter radyoterapi ile %85-90'a varan oranlarda başarı ile tedavi edilmektedir. FIGO Evre IB2 ve IIA tümörlerde tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması durumunda 5 yıllık yaşam oranları cerrahi ile tedavi edilenlerde %70, radyoterapi ile tedavi edilenlerde %72 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak cerrahi ile tedavi edilenlerde morbidite daha yüksek bulunmuştur (34-36).

FIGO Evre IB2 karsinomlu hastalarda radikal cerrahi tedavi bazı araştırmacılar tarafından önerilse de pelvik yineleme riski postoperatif radyoterapi almayanlarda daha yüksektir. Evre IB/IIA tümörlerde primer radyoterapi için seçilmiş hastalarda eşzamanlı kemoterapinin kullanımı tümör boyutu ve/veya retroperitoneal lenf nodu metastazı varlığına bağlı olarak planlanmalıdır.

Erken Evre Serviks Kanseri Postoperatif Radyoterapi: Cerrahi sonrası dönemde radyoterapinin iki temel endikasyonu bulunmaktadır. Bu endikasyonların ilki radikal histerektomi esnasında alınan örneklerde çok sayıda lenf nodunun tutulu olması ya da bulky lenf nodu, parametrial tutulum ya da pozitif cerrahi sınır olması durumudur. İkinci endikasyon ise basit histerektomi esnasında alınan örneklerde klinik olarak şüphelenilmeyen invaziv servikal kanser bulunmasıdır (37-38).

Belirgin tümör rezidüsünün olmadığı durumda tüm pelvisi kapsayan 50 Gy'lik adjuvan tedavi dozu önerilmektedir. Bu yaklaşım pelvik kontrolü arttırmakta ama genel sağkalıma katkısı olmamaktadır. Tek mikroskopik nodal yayılımı olanlar, derin stromal invazyonu olanlar, lenfovasküler tutulumu bulunanlar ve yüksek gradlı adenokarsinomu olanlarda da adjuvan radyoterapi yapılabilir. GOG 92 çalışmasında ekstraservikal yayılımı ve nodal yayılımı olmayan Evre IB servikal kanserli hastalarda radikal histerektomi sonrasında gözlemin ve radyoterapinin etkinlikleri karşılaştırılmış ve radyoterapinin iki yıllık hastaliksız sağkalım oranı açısından %9 oranında daha üstün olduğu sonucu çıkmıştır (39). Radyoterapi alanlarda toksisite görülebileceği de unutulmamalı ve



hasta uygunluğu dikkate alınmalıdır. Radyoterapi ancak radikal histerektomi sonrası pelvik radyoterapiye ihtiyaç duyulacağını gösteren klinik risk faktörleri mevcutsa düşünölmelidir. İleri görüntöleme yöntemleri nodal tutulumun daha iyi belirlenmesini, lenfovasköler tutulum ile stromal invazyonun derinliği gibi özelliklerinin daha iyi değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Servikal lezyon büyödükçe postoperatif radyoterapi endikasyonu artmaktadır. Bu nedenle birçok klinisyen tümör çapı 4 cm'den daha büyük hastalarda (evre IB2) primer cerrahiden kaçınmakta ve postoperatif radyoterapiye yönelmektedir. İnvazyon derinliğinin 3 mm'den fazla olması ya da lenfovasköler aralığın tutulması durumunda paraservikal ya da pelvik lenf nodu tutulum riski artmakta olup, bu durumda post operatif pelvik radyoterapi gerekliliği bulunmaktadır (40). Cerrahi sınırları negatif olanlarda yapılan radyoterapi sonrası prognoz oldukça iyi olup 5 yıllık sağkalım oranı %80'dir. Radyoterapi, histerektomi sonrası büyük rezidüel tümör kalan hastalarda da uygulanabilmekle birlikte, belirtilen durumda sağkalım ancak %30 civarında gerçekleşmektedir. Primer radyoterapiyi izleyen adjuvant histerektomi ise lokal rekürrens oranını azaltmakta, ancak genel sağkalım süresi üzerine etkili olmamaktadır.

#### **d) İleri evre serviks kanseri (evre IIB-evre IV)**

Lokal ileri evre hastalıkta temel tedavi yöntemi eşzamanlı cisplatin bazı kemoterapi ile birlikte uygulanan radikal radyoterapidir. Radikal radyoterapi eksternal radyoterapi ve brakiterapiden oluşmaktadır. Optimal radyoterapi dozu A noktasına 85-90 Gy olacak ve toplam tedavi süresi 8 haftayı geçmeyecek şekilde önerilmektedir. Kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastaların 5 yıllık sağkalım süreleri evre IIB için %70-80, evre IIIB için %50-60, evre IVA için %15-25 arasındadır (41-42). Neoadjuvan kemoterapi ile ümit verici cevap oranları elde edilse de, bu randomize çalışmalarda bu yaklaşımın sağkalıma herhangi bir katkısının olmadığı gösterilmiştir (43).

Radyoterapi ile eşzamanlı uygulanan cisplatin içeren kemoterapinin özellikle lokal ileri serviks kanserli hastalarda, genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve lokal kontrol oranlarını artırdığını gösteren prospektif randomize çalışmalarda bulunmaktadır (41-44).

Radyoterapi ve kemoterapötik ajanlar tümör dokusu üzerinde sitotoksik

etki göstermektedir. Radyoterapinin etkisi lokal tedavi sahası içinde yer alan tümör dokusuna ve normal dokulara zarar verirken, kemoterapötik ilaçlar sistemik etkileri nedeniyle vücuttaki herhangi bir dokuyu etkileyebilirler. Genel anlamda, radyoterapinin ve kemoterapötik ajanların birlikte kullanımları hem antitümöral aktiviteyi, hem de normal doku toksisitesini arttırmaktadır.

Lokal ileri evre serviks kanserinde en etkili kemoradyoterapötik ajan sisplatin ve Cisplatinin ve iyonizan radyasyonun birlikte kullanımının hücre ölümünde yol açma mekanizması olarak, letal hasar tamiri inhibisyonu ve hipoksik tümör hücrelerinin radyoduyarlılığının artması gösterilmektedir.

### **Metastatik hastalıkta ve nüksde tedavi yaklaşımı**

Cerrahi ya da radyoterapiye uygun olmayan metastatik veya nüks hastalığı olan hastalarda prognoz oldukça kötüdür. Bu hastalarda sistemik kemoterapi bir seçenek olarak sunulmaktaysa da, bu tedavi alternatifini kemoterapi ile karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Cisplatin serviks kanserinde bilinen en etkili ajandır. GOG'un yapmış olduğu faz II çalışmada, serviks kanserinin platin analogu olan carboplatin ve iroplatine daha düşük yanıt verdiği bulunmuştur (45-46). Mitolactol, ifosfamide, paclitaxel, topotecan, gemcitabine ve vinorelbine gibi servikal kansere karşı kullanılan etkisi daha az tek ajan kemoterapi seçeneğidir.

Terapötik verimliliği arttırmak için yapılan faz III çalışmalarında sisplatin ile farklı ilaç kombinasyonları denenmiş. Tek başına cisplatinle karşılaştırıldığında, yan etkinin arttığı ama hastaliksız geçen sürenin de arttığı gözlenmiş, ancak genel sağkalım üzerine bir farklılık yaratmadığı görülmüştür. GOG çalışmasında, sisplatin, sisplatin ve paclitaxel kombinasyonu ile karşılaştırılmış, kombine tedavinin daha yüksek objektif cevaba, daha uzun hastaliksız geçen süreye ve daha yüksek toksisiteye neden olduğu görülmüştür (47).

Radyoterapi, tedavi edilemeyen ileri evre hastalığı olan kişilerde palyasyon için önemli bir rol oynar. Hipofraksiyone pelvik radyoterapi genellikle kanamayı kontrol eder ve sıklıkla pelvik ağrının azalmasına yardımcı olur. Tüm bu yapılan çalışmalarla birlikte, analjezik ilaçların ve dikkatli bir bakımın yardımıyla birlikte,

yaşam süresi ve yaşam kalitesi üzerine olumlu gelişmeler sağlanabilir.

## **2.10. RADYOTERAPİ YAN ETKİLERİ**

Jinekolojik tümörlerde uygulanan radyoterapi tedavisine ait yan etki ve komplikasyonlar özellikle rektum ve mesane ile ilgili olup erken dönemde veya geç dönemde görülebilir. Erken dönem yan etki ve komplikasyonlar radyoterapi sırasında ve radyoterapiden sonraki bir ay içinde görülen yan etkileri kapsar. Bir ay ile üç ay arasında görülen yan etkiler subakut, üç aydan sonra görülen yan etkiler geç dönem yan etki olarak kabul edilir.

### **2.10.1. Akut Yan Etkiler**

#### ***2.10.1.1. Akut Gastrointestinal Yan Etkiler***

Karın ve pelvis bölgesine radyasyon tedavisi alan hastaların yaklaşık % 1'inde GİS komplikasyonları gelişmektedir. Radyasyona bağlı gelişen barsak hasarının yaklaşık %80'nini jinekolojik malignite nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalar oluşturmaktadır. Hastalarda bulantı, kusma, ishal, proktite bağlı ağrı, tenesmus ve kanama semptomları görülmektedir. Bu bulgular özellikle teknolojik olarak gelişmeyle birlikte belirgin şekilde azalmıştır.

Alt GİS toksisitesi olarak en korkulan ve en az görülen komplikasyon obstruksiyon, perforasyon iken en sık görülen medikal tedaviyle düzelebilecek olan ağrı, bulantı ve ishaldir.

Üst GİS toksisitesi olarak en korkulan ve en az görülen komplikasyon ileus, perforasyona bağlı kanama iken en sık görülen iştahsızlık, dispepsi ve kilo kaybıdır.

#### ***2.10.1.2. Akut Genitoüriner Sistem Yan Etkileri***

Bu yan etkiler içinde en önemlileri dizüri, pollaküri ve noktüridir. Mikroskopik ya da bazen makroskopik hematüri saptanabilir. Günlük sıvı alımı günde en az 2000-2500 ml olmalıdır. Çok nadir görülse de en korkulan komplikasyon mesane nekroz ve ülserasyonudur.

### **2.10.1.3. Akut Cilt Yan Etkileri**

Hastayı en çok rahatsız eden ve en az görülen toksisite ülserasyon iken daha sık görülen medikal tedaviye güzel cevap veren eritem, kuru ya da yaş deskuamasyondur.

### **2.10.1.4. Hematolojik Yan Etkiler**

Radyoterapiye bağlı pelvik kemiklerdeki kemik iliğinin fonksiyonlarında azalma olmasına bağlı nötropeni, anemi, trombositopeni görülebilmekte ve bu yan etkiler eşzamanlı kemoterapi tedavisi alan hastalarda daha fazla izlenmektedir (48-50).

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. AMAÇ**

Çalışmada birincil amaç, serviks ve endometrium kanseri nedeniyle 3B-KRT (üç boyutlu konformal radyoterapi) tedavisi uyguladığımız hastalarda tedaviye bağlı yan etkileri ve yaşam kalitesinin değişikliklerini değerlendirmek ve sonuçlarımızı literatür verileriyle karşılaştırmaktır. İkincil amacımız hastalarımıza uyguladığımız 3B-KRT tedavisini, başta baş boyun bölgesi ve toraks tümörleri olmak üzere jinekolojik tümörlerde de hızla kullanımı yaygınlaşan IMRT tedavi planlamasıyla dozimetrik olarak karşılaştırmaktır.

### **3.2. HASTA SEÇİMİ ve BULGULARIN DAĞILIMI:**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoterapi Merkezinde Nisan 2011- Mart 2013 tarihleri arasında üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) ile tedavisi tamamlanmış 28 hasta retrospektif olarak değerlendirildi ve hastalar IMRT tekniğine göre yeniden planlandı. Yirmi sekiz serviks ve endometrium kanserli olgunun kritik organ ve hedef volüm dozları dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) tekniği ile küratif amaçlı pelvik radyoterapi uygulanmış endometrium ve serviks kanserli olgularda

RTOG toksisite skalası ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Merkezi (EORTC) QLQ30 yan etki değerlendirme anketi uygulanarak erken dönem yan etki değerlendirmesi yapıldı.

Hastalar tedavi boyunca dolu mesane ve boş rektum ile tedaviye alınacağı hakkında bilgilendirildi. Hastalara rektum boş şekilde tedavi uygulanması için planlama BT tekik günü ve tedavi günleri günlük lavman uygulandı, mesane doluluğunu standartize etmek için idrar yaptıktan sonra 1500 cc suyu 1 saatte içip bundan 45 dakika sonra planlama tomografisi çekildi. Hastalar tedavi süresince de aynı uygulamaları günlük olarak tekrarladı. Serviks ve endometrium kanseri tanısıyla radyoterapi uygulanan 28 olgunun sırtüstü ve yüzüstü pozisyonda bilgisayarlı tomografi (BT) cihazında 3 mm aksiyal kesitlerle görüntüleri alındı. Üç mm kesit aralığıyla elde edilen görüntüler Prowess 5.1 tedavi planlama sistemine (TPS) aktarıldı. Bu olgularda hedef volümler ve riskli organlar ICRU 62 (ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements, Uluslararası Radyasyon Birim ve Ölçüleri) kriterlerine göre işaretlendi. Klinik hedef volüme (CTV) vajina 1/3 üst bölümü ve uterus, parametriumlar ile pelvik lenf nodları dahil edildi. Planlama hedef volümü (PTV) oluşturulurken CTV'ye 1 cm marj verildi. Risk altındaki organlar olarak ince barsaklar, mesane, rektum, L4 vertebradan trokanter minör altına kadar kemik iliği ve femur başları konturlandı. Set-up öncelikle planlama tomografisinde yerleştirilen BT markerlara göre yapıldı. Tedaviler Siemens Artiste cihazı ile uygulandı. Hastalara 3 boyutlu konformal tedavi planları yapıldı. Daha sonra aynı hastaların Prowess Panther V5.1 planlama sistemi kullanılarak inverse yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) planlamaları yapılarak PTV'nin %95'i tanımladığımız istenen (prescription) dozu alması sağlanacak şekilde IMRT planları oluşturuldu.

3B-KRT uygulamasında primer tümör alanı ve pelvik lenf nodlarında 45 Gy'e gelindikten sonra ek doz tedavileri uygulandı. Paraaortik lenf nodu saptanan olgulara bu lenfatik alan medyan 45 Gy (AP-PA) olacak şekilde doz verildi. Daha sonra brakiterapi endikasyonu konulan vakalara dış merkezlerde medyan 18 Gy (intrakaviter brakiterapi uygulandı. Brakiterapi endikasyonu olan ancak anatomik

nedenlerle brakiterapi uygulanamamış hastalar eksternal radyoterapi tedavisine devam etti. Uygun hastalara eşzamanlı haftalık 40 mg/m<sup>2</sup> sisplatin uygulandı.

Yapılan planlamalarda planlanan hedef hacme (PTV) %95'lik izodoza 1,8 Gy fraksiyon dozu ile toplam 50,4 Gy dozunda radyoterapi uygulandı. Eksternal radyoterapi dozu olarak hastanın risk durumu, operasyon varlığı, histopatolojik özelliği, lenfovasküler invazyon (LVİ=LVSI) varlığı, lenf nodu tutulumu, brakiterapi yapılıp yapılamaması ve kritik organların tolerans dozları göz önüne alındı.

Hastalara yan etki değerlendirmesi yapmak için hastalara tedavi bitiminden 30-90 gün sonrasında Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) toksisite kriterlerine yönelik yüz yüze soru-cevap şeklinde ve EORTC QLQ-30 yaşam kalitesi değerlendirme anketi uygulanarak tedavi yan etkileri ve yaşam kalitesinin tedaviden etkilenme durumu incelendi. Hasta planlama sistemlerinin IMRT planlama ile hedef volümü daha iyi sarma ve daha az normal doku toksisitesi sağlanabilirliği incelemek için IMRT planları yapıldı. Karşılaştırmanın homojenliğini sağlamak amacıyla tüm hastalarda 45 Gy tedavi alan volümler üzerinden IMRT planları aynı hedef hacimler için kritik yapılar ve kritik normal doku doz sınırlamaları ile tekrar oluşturuldu. IMRT tedavi planlarında 6 MV foton enerjisi ile 7 alan IMRT tekniği kullanıldı. Uygulanan her iki teknikte de hedef organ ve kritik organ dozları DVH ile değerlendirildi. Planlama karşılaştırması yapılırken çalışmada her iki teknikle de planlamaları yapılan olgularda rektum için V40, rektum mean doz, rektum maksimum doz, mesane için V40, mesane mean doz, mesane maksimum doz, ince barsak için V20 ve V40, femur başları için V40, kemik iliği değerlendirmesi için V10 ve V20 değerleri, PTV değerlendirmesi için PTV'nin V95, V75, V70, V60, V50 ve V40 yüzde dozlara bakıldı.

Yaşam kalitesi değerlendirilirken hastalara, fiziksel iyilik halini, sosyal yaşantı halini, metabolik ve genel durumlarını değerlendirmek amacı ile 30 sorudan oluşan Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Merkezi (EORTC) tarafından geliştirilen QLQ-C30 yaşam kalitesi değerlendirme anketinin Türkçe validasyon formu uygulandı. Bu ankette 29. ve 30. sorular hariç, tüm soruların yanıtları "hiç", "biraz", "oldukça" ve "çok" tan oluşmaktadır. "hiç" ve "biraz" yanıtları olumlu,

“oldukça” ve “çok” yanıtları olumsuz durumu ifade etmekteydi. Genel değerlendirmeyi sorgulayan 29-30’uncu soruların yanıtlarında “1-3” olumsuz, “4” orta ve “5-7” olumlu hali göstermekteydi. 1-7. , 9-12. ve 18-19. sorular fiziksel iyilik halini, 20-25. sorular ruhsal iyilik halini, 26-28. sorular sosyal yaşantı halini, 8 ve 13-17. sorular metabolik durumu ve 29-30. sorular genel değerlendirmeyi sorgulamaktaydı.



### EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Siz ve sağlığınız hakkında bazı şeylerle ilgileniyoruz. Lütfen soruların tamamını size uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların “doğru” veya “yanlış” yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

		Lütfen ad ve soyadınızın baş harflerini yazınız:			
		Doğum gününüz (Gün, Ay, Yıl):			
		Bugünkü tarih (Gün, Ay, Yıl):			
		<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
1.	Ağır bir alışveriş torbası veya valiz taşımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük çeker misiniz?	1	2	3	4
2.	Uzun bir yürüyüş yaparken herhangi bir zorluk çeker misiniz?	1	2	3	4
3.	Evin dışında kısa bir yürüyüş yaparken zorlanır mısınız?	1	2	3	4
4.	Günün büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
5.	Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>		<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>

6.	İşinizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?	1	2	3	4
7.	Boş zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uğraşmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?	1	2	3	4
8.	Nefes darlığı çektiniz mi?	1	2	3	4
9.	Ağrınız oldu mu?	1	2	3	4
10.	Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?	1	2	3	4
11.	Uyumakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
12.	Kendinizi güçsüz hissettiniz mi?	1	2	3	4
13.	İştahınız azaldı mı?	1	2	3	4
14.	Bulantınız oldu mu?	1	2	3	4
15.	Kustunuz mu?	1	2	3	4
16.	Kabız oldunuz mu?	1	2	3	4
17.	İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18.	Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19.	Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20.	Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
21.	Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
22.	Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23.	Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24.	Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25.	Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk	1	2	3	4



	çektiniz mi?					
26.	Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>aile</u> yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4	
27.	Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>sosyal</u> aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4	
28.	Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4	
29.	Geçen haftaki <u>sağlığınızı</u> genel olarak nasıl değerlendirirsiniz? 1 2 3 4 5 6 7 Çok kötü Mükemmel					
30.	Geçen haftaki <u>hayat kalitenizi</u> genel olarak nasıl değerlendirirsiniz? 1 2 3 4 5 6 7 Çok kötü Mükemmel					
© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Bütün hakları saklıdır. Version 3.0						

Tablo 2. EORTC QLQ30 Anketi

## YAN ETKİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

Yan etki değerlendirmesi için Radyoterapi Onkolojisi Grubu (RTOG)' nun düzenlediği yan etki değerlendirme kılavuzu kullanılmıştır.

### RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) TOKSİSİTE KRİTERLERİ

TOKSİSİTE	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
<b>GÜS</b>	Aktif yakınma yok	Pollaküri/noktüri, dizüri, Medikasyon gerektirmeyen urgency	Seyrek miksiyon, noktüri, lokal anestezi gerektiren dizüri, urgency, mesane spazmı	Saate bir kez veya daha sık miksiyon/noktüri; Düzenli-sık narkotik kullanımı gerektiren dizüri, pelvik ağrı, mesane spazmı; hematüri	Transfüzyon gerektiren hematüri; koagulum pasajına bağlı olmayan akut mesane obstrüksiyonu; ülserasyon; nekroz

<b>Alt GİS</b>	Aktif yakınma yok	Bağırsak alışkanlıklarında medikasyon gerektirmeyen değişiklikler; analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık hissi	Parasempatolitik gerektiren diare; pet kullanımı gerektirmeyen müköz akıntı; analjezik kullanımı gerektirmeyen rektal abdominal ağrı	Parenteral destek gerektiren diare, pet kullanımı gerektiren ciddi müköz kanlı akıntı, abdominal distansiyon	Akut/subakut obstrüksiyon; fistül/perforasyon; transfüzyon gerektiren gis kanama; tüple dekompresyon/ barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı/tenezm
<b>Üst GİS</b>	Aktif yakınma yok	Anoreksi;kilo kaybı<%5; antiemetik gerektirmeyen bulantı;analjezik gerektirmeyen abdominal rahatsızlık	Anoreksi;kilo kaybı<%15; antiemetik gerektiren bulantı; analjezik gerektiren abdominal ağrı	Anoreksi;kilo kaybı %15; kusma/kilo kaybı nedeni ile NGS ile beslenme gerekliliği; medikasyona rağmen abdominal ağrı;hematemez/ melena; abdominal distansiyon	İleus;subakut/akut obstrüksiyon; transfüzyon gerektiren GİS kanama; tüple dekompresyon/ barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı
<b>Deri</b>	Aktif yakınma yok	Follikuler,belirsiz/donuk eritem;epilasyon; kuru desquamasyon; terlemede azalma	Yamalı yaş desquamasyon, parlak eritem;orta derecede ödem	Birleşme eğiliminde yaş desquamasyon (deri kıvrımları dışında); gode bırakan odem	Ulserasyon; kanama; nekroz
<b>Lökosit</b>	>4,0	3,0-<4,0	2,0-4,0	1,0-<2,0	<1,0
<b>Platelet</b>	>100	75-< 100	50-< 75	25-<50	<25 veya spontan kanama
<b>Nötrofil</b>	>1,9	1,5-<1,9	1,0-1,5	0,5-<1,0	<0,5 yada sepsis
<b>Hemoglobin</b>	>11,0	9,5-11	7,5-<9,5	5,0-7,5	.....
<b>Hematokrit</b>	>=32	28-<32	<28	Transfüzyon gerekir	.....

Tablo 3. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) yan etki skalası

### 3.3. İSTATİSTİK

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Bağımsız gruplar karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (independent samples t test) ve Ki-kare analizi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test) ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiyi incelemek için pearson korelasyon analizi ve çoklu regresyon analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 4. BULGULAR

Bu yapılan çalışmaya 28 hasta alındı. Yaşları 34 ile 73 arasında olup, ortalama yaş 57 idi. Hastaların 23'ü postmenopozal (%82), 5'i (%18) premenopozal dönemde idi. Hastaların 17 tanesi (%61) opere, 11'i (%39) inopere jinekolojik tümörü olan hastalardan oluşuyordu. İnopere hastalardan 7 tanesi servikal biyopsi ile tanı konulup muayene ve tetkiklerde inopere serviks kanseri tanısı almış hasta olup; 2 tanesi sistemik rahatsızlıkları nedeniyle P/C + serviks biyopsisi ile tanı konulup opere edilememiş serviks kanseri, 2 tanesi de opere edilememiş endometrium kanseri tanıli hastaydı. Opere hastalardan 16 tanesi endometrium kanseri tanıli olup 1 tane opere serviks kanseri tanıli hasta mevcuttu.

#### 4.1. Hastaların genel özellikleri

	Sayı	%
Yaş (Medyan)	60	
Menopoz		
Premenopozal	5	18
Postmenopozal	23	82
Tanı		
Opere Uterus tümörü	16	57.1
İnopere uterus tümörü	2	7.1
Opere serviks tümörü	1	3.6
İnopere serviks tümörü	9	32.1
Operasyon Var	17	61
Operasyon Yok	11	39
Radyoterapi		
Sadece Ekst. radyoterapi	19	61
Ekst. Radyoterapi +brakiterapi	9	39
Eşzamanlı KT		
Var	7	25
Yok	21	75
Adjuvan KT		
Var	11	39.3
Yok	17	60.7
LVI		
Var	7	25
Yok	8	28.6
Bilinmiyor	13	46.4
Lenf nodu tutulumu		
Yok	20	71.4
1-3	1	3.6
3'den fazla	7	25

Sistemik hastalık		
Yok	16	57.1
Var	12	42.9

#### 4.2. Tedavi ile ilgili özellikler

	Sayı	%
Operasyon		
Var	17	61
Yok	11	39
Operasyon tipi		
TAH+BSO	9	53
TAH+BSO+ BSO + PLND	5	29.4
TAH+BSO+BPLND+OMENTEKTOMİ	3	17.6
Radyoterapi		
Sadece Ekst. Radyoterapi	19	67.9
Ekst. Radyoterapi+brakiterapi	9	32.1
Adjuvan KT		
Var	11	39.3
Yok	17	60.7
Adjuvan KT ilacı		
Cisplatin	1	9.1
Carboplatin+Paklitaksel	8	72.7
Cisplatin+Paklitaksel	1	9.1
İfosfamid+Epirubisin	1	9.1
Adjuvan KT kür sayısı		
1	1	9.1
2	2	18.2
3	1	9.1
4	1	9.1
6	5	45.4
8	1	9.1

Eşzamanlı KT		
Var	7	25
Yok	21	75

3B-KRT uygulamasında primer tümör alanı ve pelvik lenf nodlarında 45 Gy'e gelindikten sonra ek doz tedavileri uygulandı. Paraaortik lenf nodu saptanan olgulara bu lenfatik alan medyan 45 Gy (AP-PA) olacak şekilde doz verildi. Hastalara 45 Gy-65 Gy arasında eksternal radyoterapi uygulandı ( Medyan doz 50.4 Gy (45-65)'di. Daha sonra brakiterapi endikasyonu konulan vakalara dış merkezlerde medyan 18 Gy (13-28), medyan 3 fraksiyonda (2-4) intrakaviter brakiterapi uygulandı. Brakiterapi endikasyonu olan ancak anatomik nedenlerle brakiterapi uygulanamamış hastalar eksternal radyoterapi tedavisine devam etti. Yedi vakaya (%25) eşzamanlı haftalık 40 mg/m<sup>2</sup> sisplatin uygulandı (medyan 3 hafta sisplatin).

Yapılan planlamalarda planlanan hedef hacme (PTV) %95'lik izodoza 1,8 Gy fraksiyon dozu ile toplam 50.4 Gy dozunda radyoterapi uygulandı. Eksternal radyoterapi dozu olarak hastanın risk durumu, operasyon varlığı, histopatolojik özelliği, lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, lenf nodu tutulumu, brakiterapi yapılıp yapılamaması ve kritik organların tolerans dozları göz önüne alınarak 13 hasta (%46,4) 45 Gy, 7 hasta (%25) 50,4 Gy, 1 hasta 54 Gy, 3 hasta 59,4 Gy, 1 hasta 46,8 Gy, 1 hasta 61,2 Gy, 1 hasta reirradiyasyon tedavisinden dolayı 45 Gy ( ilk tedavi dozu da 45 Gy olarak uygulanmış), 1 hasta 65 Gy tedavi aldı.

#### 4.3. Histopatolojik dağılımlar

	Sayı	%
Serviks skuamöz hücreli karsinomu	6	21,4
Serviks adenokarsinomu	1	3,6
Endometrium adenokarsinomu	12	42,9
Sarkom	4	14,3
Transizyonel hücreli karsinom	1	3,6
Müsinöz karsinom	1	3,6
Seröz papiller karsinom	1	3,6
Miks tip karsinom	1	3,6
Berrak hücreli endometrium karsinomu	1	3,6

#### 4.4. Uygulanan Eksternal Radyoterapi doz dağılımı

	Hasta Sayısı	%
45 Gy	13	46,4
50,4 Gy	7	25,0
54 Gy	1	3,6
59,4 Gy	3	10,7
65 Gy	1	3,6
46,8 Gy	1	3,6
61,2 Gy	1	3,6
45+45 Gy	1	3,6

#### 4.5. Sistemik hastalık dağılımı

	Hasta Sayısı	%
SİSTEMİK HASTALIK YOK	16	57.2
HT	2	7.1
HT+ASTİM	1	3.6
HT+KAH	1	3.6
HT+DM	2	7.1
DM	2	7.1
DM+DİSLİPİDEMİ	1	3.6
BÖBREK YETMEZLİĞİ	1	3.6
SITMA	1	3.6
TOPLAM	28	100

#### 4.6. Serviks ca evre dağılımı

	Hasta Sayısı	%
2 B	2	20
3B	5	50
3C	1	10
4A	2	20



#### 4.7. Endometrium ca evre dağılımı

	Hasta Sayısı	%
1A	4	22.2
1B	6	33.3
2A	2	11.1
2B	1	5.6
3A	1	5.6
3B	1	5.6
3C	1	5.6
4B	2	11.1

#### 4.8. Yaşam kalitesi değerlendirilmesi

	Hasta Sayısı	%
Fiziksel iyilik hali		
İyi	26	92.9
Orta	2	7.1
Kötü	0	0
Ruhsal iyilik hali		
İyi	28	100
Orta-Kötü	0	0
Sosyal iyilik hali		
İyi	28	100
Orta-Kötü	0	0
Metabolik durum		
İyi	28	100
Orta-Kötü	0	0
Genel değerlendirme		
İyi	28	100
Orta-Kötü	0	0

#### 4.9. Radyoterapi erken dönem toksisite

	Sayı	%
Alt GİS toksisitesi		
Toksisite yok	12	42.9
Grade 1 toksisite	16	57.1
Grade 2-3-4 toksisite	0	0
Üst GİS toksisitesi		
Toksisite yok	18	64.3
Grade 1 toksisite	9	32.1
Grade 2 toksisite	1	3.6
Grade 3-4 toksisite	0	0
GÜS toksisitesi		
Toksisite yok	13	46.4
Grade 1 toksisite	15	53.6
Grade 2-3-4 toksisite	0	0
Deri toksisitesi		
Toksisite yok	14	50
Grade 1 toksisite	14	50
Grade 2-3-4 toksisite	0	0
Hematolojik toksisite		
Toksisite yok	16	57.1
Grade 1 toksisite	1	3.6
Grade 2 toksisite	9	32.1
Grade 3 toksisite	2	7.2
Grade 4 toksisite	0	0

Yan etki ve yaşam kalitesi değerlendirmesinde 28 hastadan 16'sında (%57,1) grade 1 alt GİS toksisitesi görüldü. Hastaların 9 tanesinde (%32,1) grade

1, 1 tanesinde (%3,6) grade 2 üst GİS toksisitesi görüldü. Hastaların 15 tanesinde (%53,6) grade 1 GÜS toksisitesi görüldü. Hastaların 14'ünde grade 1 deri toksisitesi görüldü. Hastaların 12'sinde (%42,8) hematolojik toksisite izlenmiş olup bunlardan 1 tanesinde (%3,6) grade 1, 9 tanesinde (%32,1) grade 2, 2 tanesinde (%7,1) grade 3 hematolojik toksisite görüldü. Grade 3 hematolojik toksisite 61,2 Gy ve 65 Gy eksternal radyoterapi tedavisi alan (yani çalışmadaki en yüksek eksternal radyoterapi dozlarını alan iki hastada) görüldü. Grade 1 ve grade 2 toksisite açısından hastalar arasında belirgin farklılık oluşturacak bir özellik saptanmadı. Yaşam kalitesi değerlendirmesinde hastaların yaşamlarında 2 hastada (%7,1) izlenen “orta” derecede fiziksel iyilik hali dışında tüm hastalarda “iyi” olarak saptandı.

“Orta” fiziksel iyilik hali saptanan hastalarda istatistiksel bir neden saptanamadı. Hastalarda konformal tedaviye ait yaşam kalitesi sonuçları göstermiştir ki konformal tedavide hastaların “ruhsal iyilik hali”, “sosyal yaşantı hali”, “metabolik durum”, “genel durum değerlendirmesi” ve “fiziksel iyilik hali” olumsuz yönde etkilenmemektedir.

Dozimetrik olarak 3B-KRT ile IMRT'nin karşılaştırmasında iliak kemik V10, iliak kemik V20, total kemik iliği V20, mesane V40, mesane mean doz, rektum V40, rektum mean doz, ince barsak V40 ve PTV'nin % 95'inin aldığı dozlar istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermiştir. Bu değerlere göre normal dokuların aldığı yüksek dozlar IMRT kolunda daha düşük saptanmıştır.

#### 4.10. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (KNF) ve IMRT Planlamalarının Karşılaştırması

	IMRT <KNF	IMRT > KNF	IMRT=KNF	
LS V10	3	8	17	p>0.05
LS V20	9	7	12	p>0.05
<u>İL V10</u>	7	17	4	p= 0.02 *
<u>İL V20</u>	28	0	0	p= 0.0001*
AP V10	20	6	2	p>0.05
AP V20	28	0	0	p= 0.0001*
TOT Kİ V10	12	10	6	p>0.05
<u>TOT Kİ V20</u>	28	0	0	p= 0.0001*
<u>MES V40</u>	26	1	1	p= 0.0001*
<u>MES MEAN</u>	28	0	0	p= 0.0001*
MES MAX	0	28	0	p>0.05
<u>REK V40</u>	28	0	0	p= 0.0001*
<u>REK MEAN</u>	28	0	0	p= 0.0001*
REKMAX	28	0	0	p>0.05
İBV20	0	28	0	p>0.05
<u>İB V40</u>	13	6	9	p= 0,014*
İB V20 cc	16	12	0	p>0.05
İB V40 cc	13	10	5	p>0.05
SAG FEM V40	28	0	0	p>0.05
SOL FEM V40	10	10	8	p>0.05
<u>PTV % 95</u>	28	0	0	p= 0,006*
PTV % 75	28	0	0	p>0.05
PTV % 70	28	0	0	p>0.05
PTV % 60	28	0	0	p>0.05
PTV % 50	16	12	0	p>0.05
PTV % 40	15	12	1	p>0.05

PTV %95: Hedef hacmin %95'inin aldığı Gy cinsinden radyoterapi dozu

Lumbosakral (LS) V10: Lumbosakral kemiğin 10 Gy alan % volümü

İliak (İL) V10: İliak kemiğin 10 Gy alan % volümü

Alt pelvik (AP) V10: Alt pelvik kemiklerin 10 Gy alan % volümü

Total pelvik kemik (Tot Kİ) V10: Tüm pelvik kemiğin 10 Gy alan % volümü

Mesane V40: 40 Gy alan mesane % volümü

Rektum V40: 40 Gy alan rektum % volümü

İnce barsak V40: 40 Gy alan ince barsak % volümü

Sağ femur V40: 40 Gy alan sağ femur % volümü

Sol femur V40: 40 Gy alan sol femur % volümü

İnce barsak V40 cc: 40 Gy alan ince barsak volümü cc olarak

Mesane mean doz: Mesanenin ortalama aldığı doz

Mesane max doz: Mesanenin maksimum aldığı doz

Planlama yöntemlerinin karşılaştırılmasında lumbosakral kemik V10 ve V20 değerindeki farklılık çoğu hastada benzer bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Planlama yöntemlerinin karşılaştırılmasında iliak kemik V10 değeri konformal planlamada daha düşük iken V20 değeri İMRT kolunda belirgin şekilde azalmış ve iki değerdeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Planlama yöntemlerinin karşılaştırılmasında alt pelvik kemik V10 değeri IMRT kolunda daha düşük iken V20 değeri İMRT kolunda belirgin şekilde azalmış ve sadece V20 değerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Planlama yöntemlerinin karşılaştırılmasında total pelvik kemik V10 değeri IMRT kolunda daha düşük iken; V20 değeri IMRT kolunda belirgin şekilde azalmış ve sadece V20 değerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Planlama yöntemlerinin karşılaştırılmasında mesane V40 değeri, mesane mean doz değeri IMRT kolunda daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mesane max doz değeri IMRT kolunda konformal planlamaya göre daha yüksek görülmüş ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Planlama yöntemlerinin karşılaştırılmasında rektum V40 değeri, rektum mean doz değeri IMRT kolunda daha düşük bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Rektum max doz değeri IMRT kolunda konformal planlamaya göre daha yüksek görülmüş ancak istatistiksel anlam saptanmamıştır.

Planlama yöntemlerinin karşılaştırılmasında incebarsak V20 değeri konformal kolda daha düşük bulunmuş ama bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İncebarsak V40 değeri IMRT kolunda konformal planlamaya göre daha düşük görülmüş ve bu farklılık istatistiksel anlam saptanmamıştır.

Sağ femur V40 değeri ve sol femur V40 değeri IMRT kolunda konformal

planlamaya göre daha düşük görülmüş ancak bu farklılık istatistiksel anlam saptanmamıştır.

PTV' nin %95'i , %75'i, %70'i, %60'ı, %50'si, %40'mın aldığı dozlar karşılaştırıldığında sadece %95 değerinde konformal kolda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek değerler görülmüş olup diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Serviks ve endometrium kanserinde eksternal konformal tedavinin yan etki ve yaşam kalitesi üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalar literatürde hızla artarak yer almaktadır. Yan etkileri ve yaşam kalitesi üzerine etkileri üzerine eksik bilgilerin giderilmesi ve daha iyi tedavilerin uygulanabilmesi için bu çalışmalara ihtiyaç her zaman vardır. Ayrıca 3B-KRT ve IMRT tedavilerini karşılaştıran birçok çalışma da yapılmaktadır. Teknolojik gelişmelerle günlük hayatımıza giren tedavilerin bize sunduğu gelişmeleri ancak eski çalışmalarla karşılaştırarak değerlendirebiliriz.

Kliniğimizde 3B-KRT uyguladığımız hastalar tedavi sırasında ve sonrasında kontrollerinde hastalığına ait fizik muayene ve tetkikler dışında toksisite ve yaşam kalitesi açısından da değerlendirilmektedir. Literatürdeki toksisite ve planlama karşılaştırması şeklinde yapılan bazı çalışmalarla kendi bulgularımızı maddeler halinde karşılaştırdık.

### 5.1. GİS Toksisitesi

Yamazaki ve ark. larının postoperatif serviks kanserli hastalarda yaptığı 3B-KRT ile iki boyutlu konvansiyonel tedaviyi karşılaştırdığı 2000 yılında yayınlanan çalışmasında 3B-KRT ile ince barsak komplikasyonunun %17,5'den %2,9' a düşürüldüğü gösterilmiş (51). Mundt ve ark. larının 2002'de yaptığı çalışmada 40 jinekolojik tümörlü hasta incelenmiş. Bunlardan 35' i daha önce eksternal radyoterapi alan, 5 tanesi ilk kez radyoterapi alan hasta olup bunlardan 25' ine konvansiyonel 15'ine IMRT tedavileri uygulanmış. IMRT kolunda hastaların hiçbirinde grade 3 toksisite görülmemiş. IMRT kolunda grade 2 akut GİS toksisitesinin %91'den %60'a düşürüldüğü gösterilmiş (52). Liu ve ark. larının Haziran 2012'de yayınlanan rekürren ve metastatik 50 hastada 3B-KRT ve IMRT klinik tedavi deneyimlerini yayınladıkları çalışmalarında grade 2 ve üstünde GİS toksisitenin %18 olduğu bulunmuş (53). Roeske ve ark. ları 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında IMRT ile konformal radyoterapiyi yan etki açısından

karşılaştırmış ve IMRT kolunda grade 1 toksisiteyi %34, 3B-KRT kolunda %75 (p=0.001) bulmuşlar. Ayrıca ince barsak hacminin IMRT kolunda 3B-KRT koluna göre daha az radyasyona maruz kaldığını göstermişler (%17 vs %33,8). Bu çalışmada grade 2 GİS toksisitesi IMRT kolunda %28 bulunmuş (54). Biz kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada hastalarımızda grade 3 GİS toksisitesi görmedik. Bunun yanı sıra grade 1 ve 2 GİS toksisitelerini literatürdeki diğer çalışmacıların bulgularına benzer şekilde bulduk. Hastalarımızın 16'sında (%57.1) grade 1 GİS toksisitesi görülmüş ve grade 2-3-4 gibi ciddi toksisite gözlenmemiştir. Üst GİS toksisitesini incelediğimizde 9 hastada (%32.1) grade 1, 1 hastada (%3.6) grade 2 toksisite izlenmiş; hiçbir hastada grade 3-4 toksisite izlenmemiştir.

## **5.2. GÜS toksisitesi**

Mundt ve ark. larının 2002'de yaptığı çalışmada 40 jinekolojik tümörlü hastada IMRT kolunda Grade 2 GÜS toksisitesinin %20'den %10'a düşürüldüğü izlenmiştir (52). Biz kendi çalışmamızda 15 hastada (%53,1) grade 1 GÜS toksisitesi saptadık. Hiç bir hastamızda grade 2-3-4 toksisite görülmedi.

## **5.3. Hematolojik toksisite**

Brixey ve ark. larının 2002'de yayınlanan çalışmasında jinekolojik tümörlü kadınlarda IMRT ile hematolojik toksisitenin azaltılabilirliği incelenmiş. Kemik iliğinin %40'ı pelvik kemik kemiklerde üretildiği için IMRT kullanılarak hematolojik toksisitenin de azaltıldığı gösterilmiş. Çalışmada IMRT kolunda grade 2 hematolojik toksisite %31,2 konvansiyonel kolda %60 bulunmuş (p=%0.08) (55). Liu ve ark. larının Haziran 2012'de yayınlanan rekürren ve metastatik 50 hastada 3B-KRT ve IMRT klinik tedavi deneyimlerini yayınladıkları çalışmalarında grade 3 hematolojik toksisite %18 bulunmuş. Bunun diğer çalışmalardan bir miktar yüksek olduğunu çalışmacılar da kabul etmektedir.



Çalışmacılar bunun PTV'nin tanımlanan dozu alması için gerektiğini, uzun dönem çalışmalarla daha sağlıklı değerlendirileceğini ifade etmektedirler (53). Biz kendi çalışmamızda 1 hastada grade 1 toksisite, 9 hastada (% 32,1) grade 2, 2 hastada (% 7,2) grade 3 toksisite saptadık.

#### **5.4. Dozimetrik karşılaştırma**

Heron ve ark.larının 2002'de yayınlanan çalışmalarında jinekolojik tümörlerde 3B-KRT ile IMRT tedavilerini dozimetrik olarak karşılaştırmışlar ve yaptıkları çalışmada 30 Gy alan ince barsak, rektum ve mesane dozlarını IMRT kolunda sırasıyla %52, %66, %36 daha düşük bulmuşlar. Çalışmacılar bu düşüşün tümör dozunu azaltmadan normal dokuları daha çok koruduğunu ancak daha geniş çaplı prospektif araştırmalar gerektiğini vurgulamışlar (56).

Biz kliniğimizde yaptığımız 3B-KRT ile IMRT planlarımızın dozimetrik olarak karşılaştırdığımızda 40 Gy alan mesane hacmi, 40 Gy alan ince barsak, 40 Gy alan rektum dozlarını karşılaştırdığımızda sırasıyla IMRT kolunda %41.6, %7.1, %41.01 iken 3B-KRT kolunda sırasıyla %86.1, %11.3, %70.6 bulundu. Mesane mean dozu, rektum mean dozu sırasıyla IMRT kolunda 36,9 ve 34,8 iken 3B-KRT kolunda 42,2 ve 39,5 bulundu.

#### **5.5. Yaşam kalitesi değerlendirmesi**

Literatürde jinekolojik tümörlerle ilgili bilinen en geniş çaplı araştırmalardan biri olan PORTEC-2 çalışmasının 2010 yılında postoperatif endometrium kanserinde radyoterapi uygulanan hastaların 5 yıllık yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu çalışmada brakiterapi tedavisi alan ve eksternal radyoterapi tedavisi alan hastalarda tedaviye bağlı yaşam kalitesinin değişmesi incelenmiştir. Bu çalışmaya göre yaşam kalitesini EORTC QLQ-C30 ile değerlendirmişler ve normal popülasyona göre sosyal iyilik halinde düşüş izlenmiş

(57). Kliniğimizde 3B-KRT tedavisi uyguladığımız hastalarda yaşam kalitesini değerlendirdiğimizde hastaların yaşamlarında 2 hastada (%7,1) izlenen “orta” derecede fiziksel iyilik hali dışında tüm hastalarda “iyi” olarak saptanmış. Orta fiziksel iyilik hali saptanan hastalarda istatistiksel bir neden saptanmamıştır. Hastalarda konformal tedaviye ait yaşam kalitesi sonuçları göstermiştir ki konformal tedavide hastaların “ruhsal iyilik hali”, “sosyal yaşantı hali”, “metabolik durum”, “genel durum değerlendirmesi” ve “fiziksel iyilik hali” olumsuz yönde etkilenmemektedir. Fiziksel iyilik hali de hastaların çok azında değişmekte ve “kötü” olarak değişen hasta bulunmamaktadır.

## 6. SONUÇ

Üç boyutlu konformal radyoterapi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemeyen ve hastalarda kabul edilebilir düşük derecede toksisiteye neden olan bir tedavi şeklidir. İMRT tedavisi ile tümörü daha iyi saran, hassas normal dokuların aldığı radyasyon dozlarını daha da düşürdükçe daha az toksik ve daha etkin tedaviler uygulanacaktır. Bunu gösteren çalışmamızda hasta sayısının azlığı dışında bulduğumuz bulgular literatürdeki çalışmalara benzer bulunmuştur. Daha geniş kapsamlı çalışmalar yapıldıkça daha iyi sonuçlar elde edilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Bilir N, Çakır B. Dünyada Jinekolojik Kanserlerin Epidemiyolojisi, Ayhan A. Ed. Jinekolojik Onkoloji. Ankara: Güneş Kitabevi 2013: 25-26
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> 14 Ocak 2013 tarihinde ulaşılmıştır.
3. Copeland L.J. (ed.) *Textbook of Gyecology*. 2nd edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia PA: 2000
4. Gunderson L.L. & Tepper J.E. *Clinical Radiation Oncology*, 2nd edition. Elsevier. Philadelphia, PA: 2007:1360
5. Yıldırım M. *Klinik Jinekoloji*. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi 1992:1-8
6. Schwalm H. & Dubrauszky V. The Structure of Musculature of Human Uterus. *Muscles and Connective Tissue Am J Obstet Gynecol* 1996: 391-404
7. Mattingly R.F. *Normal Pelvic Anatomy in the Linde's Operative Gynecology*. 1977: 25-43
8. Süzen, L.B. *İnsan Anatomisi ve Fiziyojisine Giriş*. İstanbul: Birol A.Ş. 2000-2001.
9. Perez C.A. & Brady L.W. *Principles and Practise of Radiation Oncology*. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008:1610-1611
10. Reyhan A.N. *Endometriyum Kanserinin Patolojisi*, Ayhan A. Ed. *Jinekolojik Onkoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi 2013: 839-843
11. Sağlıcan Y. Zeren E.H, Koyuncuoğlu M. *Uterusun Malign Mezenkimal Tümörleri*, Ayhan A. Ed. *Jinekolojik Onkoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi 2013: 845-858
12. Perez C.A. & Brady L.W. *Principles and Practise of Radiation Oncology*. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008:1540-1541
13. Ayhan A. ,Baykal C. *Servikal Lezyonların Patolojisi*, Ayhan A. Ed. *Jinekolojik Onkoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi 2013: 867-881
14. Perez C.A. & Brady L.W. *Principles and Practise of Radiation Oncology*. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008:1538-1539,1613-1614
15. Gunderson L.L. & Tepper J.E. *Clinical Radiation Oncology*, 2nd edition. Elsevier. Philadelphia, PA: 2007:1327-1328,1364

16. Compton C.C. , Byrd D.R. (Çev. Ergüney S.) AJCC Cancer Staging Atlas (AJCC Kanser Evreleme Atlası). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2013:463-494
17. Perez C.A. & Brady L.W. Principles and Practise of Radiation Oncology. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008:1534-1538,1610
18. Heller PB, Malfenato JH, Bundy BN ve ark. Clinical-Pathologic Study of Stage IIB, III and IVA Carcinoma of the Cervix: Extended Diagnostic Evaluation for Paraaortic Node Metastase. Gynecol Onco 1990: 425-430
19. Grisby PW, Siegel BA, Dehdashti F:Lymph Node Staging by Positron Emission Tomography in Patients with Carcinoma of the Cervix. J Clin Gynecol 2001:3745-3749.
20. Yen T.C. ,Ng K.K. ,Ma S.Y. ve ark. Value of Dual-phas 2-fluoro–2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography in Cervical Cancer. J Clin Oncol 2003:3651-3658.
21. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship Between Surgical-Pathological Risk Factors and Outcome in Clinical Stage I and II Carcinoma of the Endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1991 Jan;40(1):55-65
22. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic Models to Predict Outcome for Women With Endometrial Adenocarcinoma: the Importance of the Distinction Between Surgical Stage and Clinical Stage-a Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1996 Mar 15;77(6):1115-1121.
23. Greven KM, Corn BW, Case D, Purser P, Lanciano RM. Which Prognostic Factors Influence the Outcome of Patients With Surgically Staged Endometrial Cancer Treated With Adjuvant Radiation? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Sep 1;39(2):413-418.
24. Van Nagell J, Donaldson E, Parker J. The prognostic significance of cell type and lesion size in patients with cervical cancer treated by radical surgery. Gynecol Oncol 1977;5:142–151.
25. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC.Carcinoma of the Cervix Treated With Radiation Therapy. I. A Multi-Variate Analysis of Prognostic Variables in the Gynecologic Oncology Group. Cancer. 1991 Jun 1;67(11):2776-2785.

26. Perez C.A. & Brady L.W. Principles and Practise of Radiation Oncology. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008:1541-1546.
27. Aban M. Abdominal Histerektomi, Ayhan A. Ed. Jinekolojik Onkoloji. Ankara: Güneş Kitabevi 2013: 593-595.
28. Khan F. The Physics of Radiationof Radiation Therapy. Lippincott Williams & Wilkins 2010:6,11,413-452.
29. Gunderson L.L. & Tepper J.E. Clinical Radiation Oncology, 2nd edition. Elsevier. Philadelphia, PA: 2007:47-55.
30. Khan F. The Physics of Radiation Therapy. Philadelphia, PA Lippincott Williams & Wilkins 2010:315,341-346.
31. Atalar B. ,Tezcanlı K.E. , Özyar E., Serviks Kanserinde Radyoterapi. Ayhan A. Ed. Jinekolojik Onkoloji. Ankara: Güneş Kitabevi 2013: 1065-1072.
32. Hanks G, Herring DF, Kramer S. , Patterns of Care Outcome Studies. Results of the National Practice in Cancer of the Cervix. Cancer 1983;51: 959-967.
33. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, ve ark. Radiotherapy Alone in Carcinoma of the Intact Uterine Cervix According to GH Fletcher Guidelines: A French Cooperative Study of 1388 Cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14: 605-611
34. Perez C.A. & Brady L.W. Principles and Practise of Radiation Oncology. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008:1566-1592, 1614-1625.
35. Finan MA, Decesare S, Fiorica JV, Chambers R, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Cavanagh D. Radical Hysterectomy For Stage IB1 Vs IB2 Carcinoma Of The Cervix: Does The New Staging System Predict Morbidity And Survival? Gynecol Oncol. 1996 Aug;62(2):139-47.
36. Hart K, Han I, Deppe G, Malviya V, Malone J Jr, Christensen C, Chuba P, Porter A. Postoperative Radiation For Cervical Cancer With Pathologic Risk Factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37(4):833-8.
37. Koh WJ, Panwala K, Greer B:Adjuvant Therapy For High-Risk, Early Stage Cervical Cancer. Sem Radiat Oncol 2000;10:51-60.
38. Thomas GM, Dembo AJ: Is There A Role For Adjuvant Pelvic Radiotherapy After Radical Hysterectomy İn Early Stage Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer 1991;1:1-8.

39. Sedlis A., Brian N. Bundy, Samuel S. 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 *Gynecologic Oncology* 1999;73, 177–183.
40. Baltzer J, Lohe KJ, Kopcke W, Et Al. Histological Criteria For The Prognosis In Patients With Operated Squamous Cell Carcinoma Of The Cervix. *Gynecol Oncol.* 1982;13:184–194.
41. Whitney C, Sause W, Bundy BN, Ve Ark, Randomized Comparison Of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus As An Adjunct To Radiation Therapy In Stage III/IV Carcinoma Of The Cervix With Negative Paraortic Lymph Nodes. A Gynecologic Oncology Group And Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348.
42. 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;22:972-980.
43. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, Et Al. [Randomized Trial Of Initial Chemotherapy in 151 Locally Advanced Carcinoma Of The Cervix (T2b-N1, T3b,MO)]. *Bull Cancer.* 77:1007-24, 1990.
44. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY. *J Clin Oncol.* Randomized Comparison Of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea As An Adjunct To Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma Of The Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group And Southwest Oncology Group Study 1999 May;17(5):1339-48.
45. Frederick B. Stehman, Shamshad Ali, Henry M. Keys, Radiation Therapy with or without Weekly Cisplatin For Bulky Stage 1B Cervical Carcinoma: Follow-Up Of A Gynecologic Oncology Group Trial *American Journal Of Obstetrics & Gynecology* November 2007; Volume 197, Issue 5 , Pages 503.E1-503.E6.

46. Mcguire WP, Arseneau JC, Bleesing JA, Et Al: A Randomized Comparative Trial Of Carboplatin And İproplatin İn Advanced Squamous Carcinoma Of The Uterine Cervix: Gynecologic Oncology Group Study.J Clin Oncol 1989;7:1462-1468.
47. Moore DH, Bleesing JA, Mcquellon RP, Et Al:Phase III Study Of Cisplatin With Or Without Paclitaxel İn Stage IVB, Recurrent, Or Persistent Squamous Cell Carcinoma Of The Cervix: : A Gynecologic Oncolgy Group Study.J Clin Oncol 2004; 22:3113-9.
48. Alanyalı H. , Alıcıküş Z.A jinekolojik onkoloji eksternal radyoterapide temel prensipler. Ayhan A. Ed. Jinekolojik Onkoloji. Ankara: Güneş Kitabevi 2013: 1046-1047.
49. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003 Jul;13(3):176-81.
50. Williams J, Chen Y, Rubin P, Finkelstein J, Okunieff P. The biological basis of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003 Jul;13(3):182-8.
51. Yamazaki A, Shirato H, Nishioka T, Hashimoto S, Kitahara T, Et Al. Reduction Of Late Complications After İrregularly Shaped Four-Field Whole Pelvic Radiotherapy Using Computed Tomographic Simulation Compared With Parallelopposed Whole Pelvic Radiotherapy. Jpn J Clin Oncol 2000;30: 180–184.
52. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52: 1330–1337.
53. Liu SP, Huang X, Ke GH, Huang XW. 3D radiation therapy or intensity-modulated radiotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer: the Shanghai Cancer Hospital experience. PLoS One. 2012;7(6):e40299. doi: 10.1371/journal.pone.0040299. Epub 2012 Jun 29. 12 Nisan 2013 tarihinde bakılmıştır.
54. Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J. Intensity modulated whole pelvis therapy in patients with gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1613–21.

55. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE. Impact of intensity modulated radiation therapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54: 1388–96.
56. Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN, *et al.* Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):39-45.
57. Nout R.A., Putter H., Jobsen J. Jurgenliemk-Schulz I. *et al.* Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data *Eur J Cancer.* 2012 Jul;48(11):1638-48.



