

# Jinekolojik Kanserlerde Akdeniz Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Tedavi Protokolleri ve Sonuçları

Treatment Protocols and Results of Akdeniz University in Gynecological Cancers

**Melek Gamze Aksu, Aylin Fidan Korcum, Beyza Şirin Özdemir, Sare Çeçen, Bora Sındır, Nina Tunçel, Melek Nur Yavuz**

*Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Antalya*

## AMAÇ

Bu çalışmanın amacı radyoterapi ile tedavi edilen jinekolojik kanserli hastalarda klinik özelliklerin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 1999-2011 yılları arasında 11000 hastaya radyoterapi uygulanmıştır. Tüm hastaların %6'sı olan jinekolojik kanserli hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi protokolleri tanımlandı.

## BULGULAR

Hastaların %49'u uterin karsinom, %45'i servikal karsinom, %5'i vulvar karsinom ve %1'i vajinal karsinomdu. Tüm hastalar pelvik eksternal radyoterapi ve/veya HDR brakiterapi ile tedavi edildi.

## SONUÇ

Tedavi sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Ulusal çok merkezli tedavi protokolleri ile yan etki ve yaşam kalitesinin değerlendirildiği geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## OBJECTIVES

The purpose of this study was to assess the clinical characteristics and treatment outcomes in patients with gynecological cancer who had treated with radiotherapy.

## MATERIAL AND METHOD

The total of eleven thousand patients received radiotherapy in our department between 1999 and 2011. Six percentages of all patients with gynecologic cancer were evaluated retrospectively. The treatment protocols were defined.

## RESULTS

Forty nine percentages of patients were uterine carcinoma, 45% were cervical carcinoma, 5% were vulvar carcinoma and 1% was vaginal carcinoma. All patients were treated with pelvic external radiotherapy and/or HDR brachytherapy.

## CONCLUSIONS

Our results were consistent with the literature. There is a need for national multi-centre treatment protocols and further large prospective studies are required to evaluate side effects and quality of life.

## GİRİŞ

Jinekolojik kanserler meme kanserinden sonra kadınlardaki morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Tedavide multidisipliner yaklaşımlarla cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır. En çok kullanılan lokal tedavi yöntemlerinden biri radyoterapi olup en sık serviks ve endometrium kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Haziran 1999-Temmuz 2011 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon On-

kolojisi Anabilim Dalı'nda 11000 hastaya radyoterapi uygulanmış olup bu hastaların %6'sını jinekolojik kanserler oluşturmaktaydı. Tanılara göre dağılımları endometrium kanseri %49, serviks kanseri %45, vulva kanseri %5, vajen kanseri %1 şeklindedeydi. Eksternal radyoterapi tüm hastalarda lineer hızlandırıcı cihazında, 2009 öncesinde 4 alan kutu tekniği, sonrasında ise üç boyutlu konformal radyoterapi tekniği ile uygulandı. İntrakaviter brakiterapi İridyum-192 "high dose rate" (HDR) micro-Selectron cihazında iki boyutlu planlama ile yapıldı. Korpus ve serviks kanserlerindeki tedavi proto-

kollerimiz Tablo 1’de özetlenmiştir.

### Korpus Kanselerinde Postoperatif Radyoterapi Sonuçlarımız

Cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan endometriyum kanseri tanılı 233 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Medyan yaş 59 (34-82) idi. Evrelere göre dağılım: 143 (%61) hasta Evre I, 33 (%14) hasta Evre II ve 57 (%25) hasta ise Evre III’tü. Patolojik grade dağılımı: 64 (%28) hasta grade 1, 129 (%54) hasta grade 2 ve 40 (%17) hastada grade 3’tü. Pelvik eksternal RT ve intrakaviter brakiterapi 146 (%63) hastaya uygulandı. Yetmiş beş hastaya (%32) ise sadece intrakaviter brakiterapi yapıldı. Geniş alan RT ise 12 (%5) hastaya yapıldı. Medyan izlem süresi 50 (5-155) aydı. İki ve beş yıllık genel sağkalımlar sırasıyla %89 ve %86 idi. Takip süresi sonunda hastaların 173’ü (%74) hastaliksız ve 37’si (%16) hastalıklı olarak izlemdeydi.

### Serviks Kanseri Definitif Radyoterapi Sonuçlarımız

Evre Ib-IVa serviks kanseri tanısıyla toplam 80 hastaya definitif radyoterapi uygulanmıştır. Hasta-

ların medyan yaşı 55 (26-80) olup, %65’i postmenopozal, %35’i premenopozal dönemdedi. FIGO evreleme sistemine göre; %5’i evre I, %60’ı evre II, %22.5’i evre III, %12.5’i evre IV idi. Histopatolojik tanı %77.5 oranında en sık skuamöz hücreli karsinom idi. Hastaların %52.5’inde vajen uzanımı vardı. Eksternal radyoterapi hastaların %92.5’ine pelvik, %7.5’ine pelvik ve paraaortik bölgeye uygulandı. Radyoterapi ile eşzamanlı sispilin hastaların %83’ünde kullanıldı. Radyoterapi sonrası hastaların %65’inde tam veya tama yakın yanıt elde edildi. Medyan izlem süresi 38 ay (7-147 ay) olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %69 ve %53 idi.

### Serviks Kanseri Postoperatif Radyoterapi Sonuçlarımız

Kliniğimizde toplam 92 hastaya postoperatif radyoterapi uygulandı. Hastaların medyan yaşı 50 (29-75) idi, %47’si premenopozal, %53’ü postmenopozal dönemdedi. Hastaların %88’ine Tip III Histerektomi + bilateral salpingoofektomi + lenf nodu diseksiyonu yapılmış, %12’sine ise lenf nodu diseksiyonu uygulanmamıştı. Evre dağılımları; Ib %39, IIa %19.6, IIb %31, IIIa %4, IIIb %5.4 şek-

**Tablo 1.** Korpus ve serviks kanserlerinde radyoterapi protokolü

Protokol	Korpus Kanseri		Serviks Kanseri	
	Post-op BRT	Post-op ERT+BRT	Definitif	Post-op
<b>Eksternal RT</b>				
Doz/frk	–	45 - 50 Gy/25 frk	50 Gy/25 frk	45-50 Gy /25 frk
Yöntem (2D-3D)	–	3D	3D	3D
<b>Kemoterapi</b>				
Eşzamanlı	–	Sisplatin 40 mg/m <sup>2</sup> /hf	Sisplatin 40 mg/m <sup>2</sup> /hf	Sisplatin 40 mg/m <sup>2</sup> /hf
Adjuvan	–	–	–	–
<b>Brakiterapi</b>				
Frk dozu/ sayısı	5 Gy x 5 fr	4 Gy x 3 frk	7 Gy x 4 frk 6 Gy x 5 frk	4 Gy x 3 frk
BED10 Toplam		76,8 Gy	107,6 Gy	76,8 Gy
BED 10 BRT	37,5 Gy	16,8 Gy	47,6 Gy	14 Gy
EQD 200	31,3 Gy	64 Gy	89,7 Gy	64 Gy
<b>Rektum</b>				
Doz	%80	%80	% 80	% 80
BED3	46,7 Gy	19,8 Gy	64 Gy	19,8 Gy
<b>Mesane</b>				
Doz	%80	%80	% 80	% 80
BED3	46,7 Gy	19,8 Gy	64 Gy	19,8 Gy

ERT: Eksternal radyoterapi; BRT: Brakiterapi.

lindeydi. En sık histopatolojik tanı yassı epitel hücreli karsinom (%65) idi. Hastaların %44'ünde lenf nodu metastazı, %7'sinde cerrahi sınır pozitifliği, %49'unda lenfovasküler invazyon, %36'sında vajen invazyonu vardı, %43'ünde ise tümör çapı 4 cm ve üzerindedir. Yüzde 65 hastada haftalık 40mg/m<sup>2</sup> dozda eşzamanlı Sisplatin kemoterapisi kullanıldı. Medyan izlem süresi 62 (6-145) ay, üç ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %87 ve %81 idi. RTOG derece 3-4 akut yan etki %1, geç yan etki %3 hastada görüldü.

### TARTIŞMA

Endometrium kanserinde primer tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrasında hastanın yaşı, evresi, histolojik tipi ve derecesi gibi risk faktörlerine göre adjuvan radyoterapi uygulanmaktadır. Hastalığın evrelemesi cerrahi olarak yapılır, bu nedenle ilk tedavi basamağı TAH+BSO+pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonudur.<sup>[1,2]</sup> Tam lenf nodu diseksiyonu özellikle adjuvan tedaviden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi yönünden de önemlidir ve tedavi kılavuzları tarafından da önerilmektedir. Erken evre endometrium kanserli hastalarda adjuvan radyoterapinin rolünü değerlendiren prospektif çalışmalarda lokal kontrol ve hastaliksız sağkalım avantajı gösterilmekle birlikte genel sağkalım avantajı bildirilmemiştir.<sup>[3-8]</sup> Ancak bu çalışmaların tasarımı ve hastalık risk grupları açısından eleştirilen yönleri vardır. PORTEC-2 çalışmasında orta-yüksek riskli hastalarda postoperatif pelvik eksternal radyoterapi ile vajinal brakiterapi karşılaştırılmıştır. Lokal kontrol ve sağkalım açısından iki kol arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışma sonrasında erken evre orta-yüksek risk grubu hastalarda tek başına brakiterapi etkin bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir.<sup>[9]</sup> İki meta-analiz ve SEER analiz sonucunda yüksek riskli (grade 3 ve Evre IC) hastalarda adjuvan radyoterapinin genel sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir.<sup>[10-12]</sup>

Erken evre serviks kanserinde primer tedavi cerrahi veya radyoterapidir. Genel olarak evre IA, IB1 lezyonlarda cerrahi, IB2 ve üzerinde ise radyoterapi tercih edilmektedir. 1999-2000 yılları arasında yayınlanan beş randomize çalışma sonrasında definitif kemoradyoterapinin sağkalım avantajı kanıtlanmıştır.<sup>[13-17]</sup> Bir meta-analizde de kemo-

radyoterapi ile sadece radyoterapinin karşılaştırıldığı 15 çalışma analiz edilmiş ve 5 yıllık sağkalım oranında kombine tedavi ile %6'lık bir artış saptanmıştır.<sup>[18]</sup> Bu çalışmaların sonuçları ile lokal iletri serviks kanserinin standart tedavisi kemoradyoterapi olarak kabul edilmiştir. Kliniğimizde tedavi edilen hastalarımızın %83'ünde radyoterapi ile eşzamanlı sisplatin kullanılabilmiş olup, sağkalım sonuçlarımız da literatürle benzer bulunmuştur.

Erken evre hastalarda histerektomi sonrasında lenf nodu metastazı, cerrahi sınır pozitifliği, parametrium tutulumu, bulky tümör, derin stromal invazyon, lenfovasküler aralık invazyonu gibi kötü prognostik faktörler varlığında postoperatif radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır.<sup>[17,19,20]</sup> Hastalarımızın %65'ine eşzamanlı kemoterapi uygulanmış olup sağkalım sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Multidisipliner yaklaşımlarla tedavi sonuçlarımız literatürle uyumlu olmakla birlikte ulusal tedavi protokollerinin oluşturulması gerekli olup, geç yan etki ve yaşam kalitesinin de değerlendirileceği çok merkezli ulusal çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

### KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106(2):413-25.
2. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56(1):29-33.
3. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-27.
4. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC study group. *Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. Lancet* 2000;355:1404-11.
5. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT,

- Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for stage I endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834-8.
6. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
  7. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of stage IC grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J. Clin Oncol* 2004;22:1234-41.
  8. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC-ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9658):137-46.
  9. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375(9717):816-23.
  10. Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. Cochrane Gynaecological Cancer Group. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2007;18(10):1595-604.
  11. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114(11):1313-20.
  12. Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, Macdonald OK, Gaffney DK. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial carcinoma. *JAMA* 2006;295:389-97.
  13. Morris M, Eifel P, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1137-43.
  14. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
  15. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1144-53.
  16. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339-48.
  17. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-13.
  18. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD008285.
  19. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Mudderspach LI, et al. A phase III randomised trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):169-76
  20. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/ Southwest Oncology Group/radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):721-8.

**Akdeniz Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi  
Anabilim Dalı'nda 1999 – 2011 yılları arası  
tedavi edilen jinekolojik tümörlerin tanılarına  
ve tedavi yöntemlerine göre dağılımı**

**Kliniğin toplam hasta sayısı: 11000**  
**Jinekolojik tm. hasta sayısı: 700 (%6)**  
**Cihazlar: ERT; 3 Lineer hızlandırıcı (YART,  
IGRT)**  
**Brakiterapi; Nucletron Ir 192 HDR**

Serviks ca	Endometrium ca	Vulva ca	Vagina ca
Küratif 135	Küratif 0	Küratif 8	Küratif 3
Postoperatif 115	Postoperatif 300	Postoperatif 15	Postoperatif 3

1

**SERVİKS KANSERİ**

PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOPERATİF
<b>EKSTERNAL RT</b>	Doz/frk Yöntem (2D-3D) 50 Gy/25 frk 3D	45-50 Gy /25 frk 3D
<b>Kemoterapi</b>	Egzamanlı Adjüvan Kür sayısı 5	Sisplatin - 5
<b>Brakiterapi</b>	Doz hızı Frk dozlu/ sayısı Cihaz Yöntem (2D-3D) HDR 7 Gy x 4frk (6 Gy x 5 frk) Nucletron 2D	HDR 4 Gy x 3frk Nucletron 2D
<b>BED10</b>	Toplam Brakiterapi 107,6 Gy 47,6 Gy	76,8 Gy 14 Gy
<b>EQD 200</b>	89,7 Gy	64 Gy
<b>Rektum</b>	Doz BED3 % 80 64 Gy	% 80 19,8 Gy
<b>Mesane</b>	Doz BED3 % 80 64 Gy	% 80 19,8 Gy

2

**KORPUS KANSERİ**

PROTOKOL	KÜRATI F	POSTOPERATI F BRT	POSTOPERATİF ERT+BRT
<b>EKSTERNAL RT</b>	Doz/frk Yöntem (2D-3D)	-	45 - 50 Gy 3D
<b>Kemoterapi</b>	Kür sayısı	-	5 kür Sisplatin
<b>Brakiterapi</b>	Doz hızı Frk dozlu/ sayısı Cihaz Yöntem (2D-3D)	HDR 5 Gy x 5 fr Nucletron 2D	HDR 4 Gy x 3 frk Nucletron 2D
<b>BED10</b>	Toplam Brakiterapi	37,5 Gy	76,8 Gy 16,8 Gy
<b>EQD 200</b>		31,3 Gy	64 Gy
<b>Rektum</b>	Doz BED3	%80 46,7 Gy	%80 19,8 Gy
<b>Mesane</b>	Doz BED3	%80 46,7 Gy	%80 19,8 Gy

3

**JİNEKOLOJİK TÜMÖRLERDE SALVAJ RADYOTERAPİ**

PROTOKOL		
Hasta N		
<b>EKSTERNAL RT</b>	Doz/frk Yöntem (2D-3D)	45 - 50 Gy 3D
<b>Kemoterapi</b>	Egzamanlı Adjüvan Kür sayısı	Sisplatin
<b>Brakiterapi</b>	Doz hızı Frk dozlu/ sayısı Cihaz Yöntem (2D-3D) İnterstisyel, Intrakaviter, kombine	HDR 7 Gy x 4 frk Nucletron 2D
<b>Rektum</b>	Doz	
<b>Mesane</b>	Doz	

4

**Vulva kanseri protokolü**

**Vagina kanseri protokolü**

- IGRT-YART
- Bilat inguinal+ pelvik LN: 50 Gy
- ERT Boost: 16 Gy
- Eş zamanlı sisplatin

- IGRT-YART
- Bilat inguinal+ pelvik LN: 50 Gy
- ERT LN boost: 16 Gy
- Brakiterapi boost: 7 Gy/ 4 frk
- Eş zamanlı sisplatin

5