



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2019, 6(3):154-159

Serviks Kanserinde Prognostik Kriterlerin Tedavi Sonrası Erken Radyolojik Cevaba Etkisi

Cenk Ahmet Şen^{1*}

¹ Medical Park İzmir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği İzmir, Türkiye

email: cenkassen@gmail.com

Orcid:0000-0003-1043-8105

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sorumlu Yazar: Cenk Ahmet Şen

Gönderim Tarihi / Received: 02.05.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 08.08.2019

DOI: 10.34087/cbusbed.547980

Öz

Amaç: Serviks kanseri tanısıyla kliniğimizde tedavi uygulanan hastalarda bilinen prognostik faktörlerin, erken dönem radyolojik tümör yanıtı ile olan ilişkisini belirlemek amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Kliniğimizde definitif radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapi uygulanan 26 hastanın eksternal pelvik radyoterapi ve brakiterapi öncesi ve sonrasında çekilen manyetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT) tetkikleri ile gözlenen radyolojik klinik cevabın/tümör yanıtının prognostik kriterler ile ilişkisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi öncesi ve sonrası MR ve PET-CT tetkiklerindeki tümör çapı ve SUVmax değeri ölçüm yüzde farkları karşılaştırıldığında; MR'da % 50'nin altında yanıt alınanlarda sigara varlığı (p=0,07) ve başlangıç tümör çapının 2 cm'nin üzerinde olması (p=0,01) ile istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu. PET-CT'de ise SUVmax değişim oranı % 50'nin altında yanıtlı hastalarda skuamoz hücreli karsinom dışı histoloji (p=0,03) ve mesane invazyonu varlığı (p=0,06) açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç: Serviks kanserinde bilinen prognostik kriterlerden bazıları tedaviye bağlı erken dönem tümör cevabı ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Serviks Kanseri, Prognostik Kriterler, Radyolojik Cevap, Radyoterapi.

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the relationship between known prognostic factors and early radiological tumor response in patients with cervical cancer.

Methods: In our clinic, magnetic resonance (MR) and positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) were performed before and after external pelvic radiotherapy and brachytherapy to 26 patients who performed definitive radiotherapy and concurrent chemotherapy. The relationship of radiological clinical response / tumor response with prognostic criteria was evaluated retrospectively.

Results: When the measurement percentage differences between tumor diameter and SUVmax value were compared in pre- and post-treatment MR and PET-CT tests; there was a statistically significant correlation between the presence of cigarette smoking (p = 0.07) and initial tumor diameter over 2 cm (p = 0.01) in patients with MR responses are under 50%. In PET-CT, there was a statistically significant relationship in patients with SUVmax change rate less than 50%, in terms of squamous cell carcinoma histology (p = 0.03) and bladder invasion (p = 0.06).

Conclusion: Some of the known prognostic criteria in cervical cancer may be associated with early term tumor response to treatment.

Keywords: Cervical Cancer, Prognostic Criteria, Radiological Response, Radiotherapy.

1. Giriş

Serviks kanseri, kadınlarda dördüncü sırada en sık görülen kanser türü olup Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2018 yılı içinde, 13240 yeni invaziv servikal kanser olgusunun beklendiği ve 4107 hastanın serviks kanseri nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir [1]. Tüm toplumlar için önemli bir halk sağlığı sorunu olan, Türkiye'de tüm kanserler içinde 12. sırada yer alan

serviks kanseri için Sağlık Bakanlığı tarafından HPV-DNA ve pap-smear testi tarama programları yürütülmektedir [2]. Yüksek insidans ve mortaliteye sahip düşük ve orta gelirli bölgeler için uluslararası diyalog ve destek faaliyetlerine şiddetle ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir [3,4]. Tedavide erken evrelerde cerrahi ya da radyoterapi (RT) uygulanarak iyi tümör

kontrolü ve yüksek sağkalım oranları sağlanabilmektedir. Lokal-bölgesel ileri evre hastalıkta başlıca tedavi yöntemi eş zamanlı RT ve kemoterapi (KT)'dir. Opere edilen yüksek riskli hastalarda da postoperatif olarak RT gerekebilmektedir [5]. RT dozlarının yükseltilmesi ile tedavi başarısı artmaktadır. RT, eksternal olarak ve/veya brakiterapi şeklinde uygulanabilir. Brakiterapinin eksternal RT'ye eklenmesiyle daha az yan etki oranları ve daha yüksek tümör kontrol dozlarına ulaşılabilir [6].

RT ile tedavi edilen lokal ileri evre serviks karsinomunun prognozunu etkileyen pek çok faktör bildirilmektedir. Klinik evre, tümör büyüklüğü, histoloji, lenf bezi yayılımı gibi tümöre ait faktörlerin yanında, yaş, hemoglobin değeri, komorbid hastalıklar gibi hastaya ait faktörler de prognozda önem taşımaktadır [7,8]. Lokal kontrol ve sağkalımda etkili olduğu bilinen bu prognostik faktörlerin yanında, menapoz durumu, sigara içimi, vajinal uzanım, parametrial tutulum, mesane-rektum invazyonu, tedavi öncesi PET-CT'de SUVmax değeri, eksternal RT'ye brakiterapi eklenmesi ve toplam RT dozu gibi parametreler de tek başına ya da diğer prognostik faktörler ile birlikte etkili olabilir.

RT öncesi ve sonrası temel değerlendirme tetkiklerini 18F-FDG-pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT) ve alt abdomen manyetik rezonans görüntüleme (MR) oluşturmaktadır. Klinik protokolümüzde PET-CT tetkiki RT öncesi ve RT sonrası 3.ayda olmak üzere, alt abdomen MR tetkiki RT öncesi ve RT tamamlandıktan 1 ay sonra, brakiteapi uygulanacak ise brakiterapi öncesi dönemde istenmektedir. Lokal ileri evre serviks kanserlerinde eksternal RT sonrası uygulanacak brakiterapi işlemi için tümör regresyonunun derecesi ve regrese olan tümörün anatomik yerleşimini belirlemek amacıyla MR tetkiki yapılabilir. Bu sayede brakiterapi sırasında eksternal RT sonrası kalan rezidü tümörün haritası elde edilip tümör üzerine yüksek doz yönlendirmesi sağlanabilir [9].

MR başlangıçtaki evrenin belirlenmesinde son dönemlerde oldukça sık kullanılan etkin bir görüntüleme tetkikidir ve FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evrelemesinde uterus, vajina, parametrium, rektum ve mesane invazyonunu yüksek doğrulukta gösterebilir [10,11]. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de etkin olarak kullanılabilir [12].

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada definitif RT ve eş zamanlı KT uygulanan tüm hastalarda, yaş, menapoz durumu, sigara, evre, histopatolojik tip, komorbid hastalık, hemoglobin düzeyi, tedavi öncesi jinekolojik muayenede tümör çapı, vajinal uzanım, parametrial tutulum, mesane invazyonu, rektum invazyonu, tedavi öncesi MR'da tümör çapı, tedavi öncesi PET-CT'de SUVmax değeri, eksternal RT'ye brakiterapi eklenmesi, toplam RT dozu

parametreleri, tedavi öncesi ve sonrası istenen MR ve PET-CT tetkiklerindeki tümör çapı ve SUVmax değeri ölçüm yüzde farkları ile karşılaştırıldı.

2.1 Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri

2012-2018 yılları arasında, opere edilemeyen serviks karsinomu tanısıyla kliniğimizde definitif radyoterapi uygulanan 26 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi tüm hastalara; anamnez, jinekolojik muayene (gerekli hastalarda genel anestezi altında), alt abdomen MR, PET-CT, tam kan sayımı, rutin kan biyokimyası yapılarak evreleme tamamlandı [13-15].

Hastaların 10'u (%38,5) Evre IIB, 10'u (%38,5) Evre IVA ve 6'sı (% 23) diğer evre gruplarındaydı. Hastaların 5'i (%19,2) premenopozal, 21'i (%80,8) postmenopozal dönemdeydi ve 18 (%69,2) hastada komorbidite vardı. Hastaların %58,8'inde 5 ve üzerinde gebelik öyküsü mevcuttu. Radyoterapi, hastaların tamamında definitif amaçla uygulandı. Definitif RT uygulanan 26 hastada medyan yaş 62 (26-89) olup, 21 hasta (%81) epidermoid karsinom, 3 hasta (%11,5) adenokarsinom histolojideydi.

2.2 Tedavi Özellikleri

Hastaların 22'sine eksternal pelvik radyoterapi ve intrakaviter brakiterapi yapılırken 4 hastaya sadece eksternal pelvik radyoterapi uygulandı. RT tekniği olarak 24 hastada yoğunluk ayarlı radyoterapi, 2 hastada konformal RT tercih edildi. RT alanına primer tümör, üst vajina ve pelvik lenf nodları, dahil edildi. 17 hastaya parametrial boost alanı, 5 hastaya paraaortik alan eklendi. Eksternal RT dozu 45-50,4 Gy, median 46 Gy, fraksiyon dozu 1,8-2 Gy idi. Parametrium tutulumu olan hastalara 8 Gy boost alanı eklendi. Brakiterapiye eksternal RT sonrası başlandı ve toplam 27,5-33 Gy doz aralığında uygulandı.

Hastaların tamamında radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi kullanıldı. Yirmidört hastada Sisplatin 35-40 mg/m², haftalık, infuzyonel, 2 hastada Karboplatin, AUC 6, haftalık infuzyonel olarak uygulandı.

2.3 İmaj Analizi

Yirmialtı hastanın tamamında MR ve PET-CT görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik/radyolojik yanıtı değerlendirmede MR imajları için Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1), PET-CT imajları için Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST 1.0) kriterleri kullanıldı. İmajlar hastaların klinik ve histolojik verileri hakkında bilgi sahibi olmayan Radyoloji ve Nükleer Tıp uzmanları tarafından değerlendirildi. Tümör çapının değerlendirilmesinde RT öncesi MR, PET-CT görüntüleme ve jinekolojik baki bulguları esas alındı. Bu sonuçlara dayanarak, hastalar tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR), stabil hastalık (SD) ve ilerleyici hastalık (PD) olarak gruplandı.

2.4 MR görüntülerinin değerlendirilmesi:

Tedavi öncesi ve eksternal RT'nin tamamlanmasından 1 gün sonra çekilen MR görüntüleri serviks kaynaklı

kitlenin en büyük çapındaki değişimin ölçülmesi ile değerlendirildi ve kitledeki yanıtın değişimi; Değişim kitle MR(%) = [(RT öncesi kitle MR – RT sonrası kitle MR) / RT öncesi kitle MR] x 100 formülü ile hesaplandı. Elde edilen datalar, yanıt yüzde 50'nin altında, yanıt yüzde 50 ve üstünde olarak üzere 2 alt gruba ayrıldı.

2.5 PET-CT görüntülerinin değerlendirilmesi:

Tedavi öncesi ve eksternal RT ya/ya da brakiterapi'nin tamamlanmasından 3 ay sonra sonra çekilen PET-CT görüntüleri, serviks kaynaklı kitlenin SUVmax değerindeki farkın ölçülmesi ile değerlendirildi ve kitledeki yanıtın değişimi; Değişim kitle SUVmax PET-CT(%) = [(RT öncesi kitle SUVmax PET-CT – RT sonrası kitle SUVmax PET-CT) / RT öncesi kitle PET-CT] x 100 formülü ile hesaplandı. Elde edilen datalar, SUVmax değerindeki değişim oranı yüzde 50'nin altında, yüzde 50 ve üstünde olarak üzere 2 alt gruba ayrıldı. PET-CT görüntüleri, PET-CT'deki serviks kaynaklı kitlenin SUVmax değerindeki farkın ölçülmesi ile değerlendirildi.

Tablo 1. Serviks karsinomu tanısıyla definitif RT uygulanan hastaların genel özellikleri

Hasta Özellikleri		Hasta Sayısı (n)	Hasta Sayısı (%)
Yaş	Medyan 62 (36-89)		
Histoloji	Epidermoid karsinom	21	81
	Adenokarsinom	3	11.5
	Diğer	2	7.5
Klinik evre	IB1	1	3.8
	IIA2	2	7.7
	IIB	10	38.5
	IIIA	1	3.8
	IIIB	2	7.7
	IVA	10	38.5
Tanı şekli	Yeni tanı	25	96.1
	Nüks	1	3.9
Tümör çapı	≤ 4 cm	12	46.1
	> 4 cm	14	53.9
Menapozal durum	Premenapozal	5	19.2
	Postmenapozal	21	80.8
Sigara öyküsü	Var	11	23.5
	Yok	15	76.5
Doğum sayısı	<5	11	41.2
	≥5	15	58.8
Komorbid hastalık	Var	18	69.2
	Yok	8	30.8

3. Bulgular

Yapılan değerlendirmede; MR'da % 50'nin altında yanıt alınan hastalarda; sigara varlığı (p=0,07) ve başlangıç tümör çapının 2 cm'nin üzerinde olması (p=0,01) ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttu. PET-CT'de SUVmax değişim oranı % 50'nin altında yanıt alınan hastalarda ise skuamoz hücreli karsinom dışı histoloji (p=0,03) ve mesane invazyonu varlığı (p=0,06)

istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye sahipti. Toplam RT dozunun 80 Gy'in altında olması da p=0,21 değeri ile kısmi anlamlı olarak değerlendirildi.

4. Tartışma

4.1 Yanıt değerlendirme ve evreleme kriterleri: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1979 yılında solid tümörlerin yanıt kriterlerini tanımlamada ortak bir dil sağlamak amacıyla ilk kez stabil hastalık (SD), kısmi yanıt (PR), tam yanıt (CR) ve ilerleyici hastalık (PD) terimlerini kullandı [16]. Ancak klinik kullanımındaki zorluklar nedeniyle 2000 yılında Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.0) yayınlandı [17] ve 2009'da revize edilmiş, şu anda yaygın olarak kullanılan bir versiyon ile (RECIST 1.1) güncellendi (18,19). Bunun dışında malign melanomda ipilimumab gibi immünoterapötik ajanların farklı biyolojik aktivitesini ölçmek amacıyla özel ve yeni yanıt değerlendirme modellerine ihtiyaç duyulmuş ve immune related RECIST kriterleri (irRECIST 1.1) geliştirilmiştir [20]. Hepatosellüler kanserlerin spesifik biyolojik özelliği nedeniyle de tedavi yöntemlerine uyarlanmış, ek kriterler getiren modifiye edilmiş RECIST (mRECIST) oluşturulmuştur [21].

Görüntüleme tetkikleri serviks kanserinde değerlendirme ve tedavi kararını belirlemede ana rol oynar. MR tedavi seçeneklerini yönlendiren önemli bir görüntüleme yöntemidir, PET-CT ise invaziv tümörün vajina uzanımını ve uterus içinde yayılımını belirlemede MR'ı tamamlayıcı rol oynayabilir [22,23]. Ancak primer tümörün yoğun FDG tutulumu özellikle mesane ve rektum uzanımını abartılı gösterebilir. Özellikle parametrium, rektum ve mesane invazyonunu belirlemede PET-CT ve MR'ın birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir [24].

MR'ın mesane ve rektum invazyonunu belirlemedeki sensitivitesi %71-100, spesifitesi %88-91 ve negatif prediktif değeri %100'dür [25], bu nedenle alt endoskopik değerlendirme ve sistoskopi artık nadiren kullanılmaktadır [26]. MR'da özellikle parametrial invazyonu belirlemede, T2A görüntülerde tümörü çevreleyen stromal halkanın değerlendirilmesi sonrası düşük sinyal yoğunluğunun bozulmaması parametrial invazyon bulunmadığını gösteren yüksek negatif prediktif değer olarak kabul edilir [27].

Difüzyon ağırlıklı MR imajları prognozu belirlemede yardımcıdır, özellikle olumsuz difüzyon ağırlıklı sonuçlar (çoğunlukla düşük ADC) yüksek tümör nüks riski ile ilişkili olabilir [28].

4.2 Prognostik kriterler

Serviks kanserinde hastalık sürecini belirleyen prognostik faktörler genel olarak tümörle, hastayla ve tedaviyle ilgili olmak üzere 3 alt grupta değerlendirilebilir. Tümör ile ilgili en önemli prognostik faktörler; evre, tümör boyutu, grade, histolojik tip, parametrial tutulum, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve stromal invazyon derinliği, hastaya ait

prognostik faktörler; hemoglobin değeri, yaş, komorbidite, tedavi ile ilgili faktörlerde toplam radyoterapi dozu sayılmaktadır. Takeshi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, maksimum tümör çapı 6 cm'nin altında olan evre III hastalıkta 5 yıllık genel sağkalım %56,6 iken 6 cm'nin üzerindeki tümörlerde bu oranın %38,6'ya indiği gösterilmiştir [29]. Dubben ve arkadaşlarının çalışmasında da yineleme oranlarının anlamlı derecede tümör boyutuna bağlı olduğu bildirilmiştir [30]. Parametrium tutulumunun da prognozu anlamlı ölçüde etkilediği saptanmıştır [31].

Çeşitli retrospektif çalışmalar, endometrial uzanımı olan primer serviks karsinomlu hastalarda uzak yayılım oranının arttığını ve sağkalım süresinin azaldığını göstermiştir [32,33]. Lenf bezi yayılımı da önemli bir prognostik faktördür. Evre IB hastalık için radikal histerektomi ile tedavi edilmiş hastalarda, lenf bezi yayılımı olmayan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranları %85 – 95 iken, lenf bezi yayılımı olan hastalarda bu oran %45 – 55'e düşebilmektedir. Pelvik, paraortik lenf nodu metastazı varlığı genel sağkalım üzerine etkilidir [34].

Derin stromal invazyon varlığı ile parametrial yayılım ve pelvik lenf nodu metastazı varlığı arasında bir ilişki mevcuttur [35]. Anjiyogenez, serviksin yüksek grade'li servikal displazisi ve invaziv yassı epitel hücreli karsinomu ile birliktedir. Mikrovasküler damarlanma artışı servikal displazili ve tedavi sonrası nüüsü olan hastalarda kontrol gruplarına göre daha fazladır [36].

Histolojik açıdan serviksin adenokarsinomaları skuamöz hücreli karsinoma göre daha kötü sağkalım oranlarına sahiptir [37, 38]. Hemoglobin değeri 11 gr/dl'nin üstünde olan hastalarda sağkalım oranının yüksek olduğu pek çok retrospektif çalışmada gösterilmiştir [39]. Kan transfüzyonun anemik kanser hastası için çoğunlukla yararlı olduğu ve etkiyi arttırmak için ilk radyasyon dozundan önce verilmesi gerektiği bildirilmektedir [40].

Yaş konusunda tartışmalı sonuçlar olsa da genç yaşın kötü prognostik faktör olarak değerlendirildiği pek çok yayın mevcuttur [41,42]. Kesin olmamakla birlikte arteriyel hipertansif hastalarda komplikasyonlar ve pelvik yinelemelerin yüksek oranda görüldüğü de bildirilmektedir.

Toplam radyoterapi dozunun pelvik tümör kontrolü ile direkt ilişkili olduğu, yüksek radyasyon dozları ile lokal kontrol ve sağkalım oranlarında anlamlı artış sağlandığı bildirilmektedir. Grigsby ve arkadaşları'nın çalışmasında, pelvik yineleme oranı toplam radyoterapi dozu ve lateral parametriumlara verilen doz ile bağlantılı bulunmuş, lateral parametriumlara 50 Gy'den az uygulanan hastalarda, pelvik yineleme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır [43]. Fyles ve arkadaşları'nın 965 hastalık çalışmasında, toplam

radyoterapi dozu 85 Gy'in altında olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %53 iken, 85 Gy üzerinde doz uygulananlarda bu oran % 62 olarak bulunmuştur [44].

Bu çalışmada prognostik kriterlerin sağkalım üzerindeki etkisi değil, erken dönem yanıt oranları değerlendirilmiştir. Tedavilerin hemen bitiminde, erken dönemde, hızlı tümör yanıtı elde edilen ve edilmeyen hastalar saptanarak bu gruplardaki anlamlı olabilecek ortak faktörlerin varlığı sorgulanmıştır. Çalışmamızda saptanan ve hızlı tümör yanıtını engelleyen kriterler; başlangıç tümör çapının büyük olması, skuamöz hücreli karsinom dışı doku tipleri, sigara kullanımı ve mesane invazyonu varlığıdır.

Tümör çapı büyüklüğünün erken dönem tedavi yanıtını engellemesi yüksek tümör hücre popülasyonu, heterojen diferansiyasyon, merkezi tümör hipoksisi gibi kavramlar ile açıklanabilir. Mesane invazyonu gibi çevre organ ve yapılara uzanım, hızlı tümör regresyonunu etkileyebilir.

Aynı zamanda mesane invazyonu bulunan hastalar büyük tümör çapı grubu içinde yer almış olabilir. Skuamöz hücreli karsinom dışındaki doku tiplerinin pek çok çalışmada kötü genel sağkalım ve bazı çalışmalarda da yüksek lokal yineleme ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Aynı nedenler tedavi yanıt hızı düşüklüğündeki mekanizmaları açıklayabilir.

Sigara kullanımının serviks kanseri riskini arttırdığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Ancak hızlı tümör yanıt oranını engellemesinin tamamen farklı bir mekanizma üzerinden olacağı düşünülmelidir. Tedavi süresince aktif sigara kullanımı tümör hipoksisini arttırarak radyorezistan etki oluşturabilir.

5. Sonuç

Çalışmamızda hasta sayısının az olması önemli bir eksiktir. Ancak elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılığı ve klinik uyumluluğu değerli kabul edilebilir. Serviks kanserinde bilinen prognostik kriterler tedaviye bağlı erken dönem tümör cevabı ile ilişkili olabilir. Yüksek hasta sayılarını içeren geniş serilerin incelenmesi daha kesin sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

6. Kaynaklar

1. American Cancer Society 2018, Uterine cervix, Cancer Facts & Figures 2018, page 25
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Dairesi Başkanlığı, Ulusal kanser tarama standartları, Serviks kanseri tarama programı ulusal standartları. Erişim tarihi: 19.06.2019. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/483-serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>
3. Kurtoğlu E, AG Ayşenur. Cervical cancer epidemiology, Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2014;7(4):1-4
4. Parkin DM, Bray F, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.

5. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2. 2019, October 12. 2018, Cervical Cancer, <https://www.nccn.org>, Erişim tarihi: 12.11.2018
6. Viani GA, Manta GB, et al. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy - a meta-analysis of clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Apr 5;28:47
7. Endo D, Todo Y, et al. Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort. *J Gynecol Oncol.* 2015 Jan;26(1):12-18
8. Wang SC, Lin LC, et al. Radiographic number of positive pelvic lymph nodes as a prognostic factor in cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy or intensity-modulated radiotherapy. *Front Oncol.* 2018 Nov 30;8:546
9. Asher D, Padgett KR, et al. Magnetic Resonance-guided External Beam Radiation and Brachytherapy for a Patient with Intact Cervical Cancer. *Cureus.* 2018 May 4;10(5)
10. Balleyguier C, Sala E, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2001;21:1102–1110
11. Siegel CL, Andreotti RF, et al. ACR appropriateness criteria(R) pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. *J Am Coll Radiol* 2012;9:395–402
12. Vincens E, Balleyguier C, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results. *Cancer* 2008;113:2158–2165
13. Sala E, Rockall AG, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology* 2013;266:717-740
14. Balleyguier C, Sala E, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011;21:1102-1110
15. Sala E, Micco M, et al. Complementary prognostic value of pelvic MRI and whole-body FDG PET/CT in the pretreatment assessment of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2015;25:1461-1467
16. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization Offset Publication No. 48, Geneva; 1979
17. Therasse P, Arbuck SG, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205–216
18. Eisenhauer EA, Therasse P, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228–247
19. Schwartz LH, Bogaerts J, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer.* 2009;45:261–267
20. Nishino M, Gargano M, et al. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? *J Immunother Cancer.* 2014;2:17
21. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30:52–60
22. Grigsby PW. The contribution of new imaging techniques in staging cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1 Suppl 1):S10-2. Epub 2007 Aug 28
23. Rockall AG, Cross S, et al. The role of FDG-PET/CT in gynaecological cancers. *Cancer Imaging.* 2012 Mar 5;12:49-65
24. Kido A, Fujimoto K, et al. Advanced MRI in malignant neoplasms of the uterus. *J Magn Reson Imaging.* 2013 Feb;37(2):249-64
25. Sala E, Wakely S, et al. MRI of Malignant Neoplasms of the Uterine Corpus and Cervix. *AJR* 2007;188:1577–1587
26. Amendola MA, Hricak H, et al. Utilization of diagnostic studies in the pretreatment evaluation of invasive cervical cancer in the United States: results of intergroup protocol ACRIN 6651/GOG 183. *J of Clin Oncol* 2005;23:7454–7459
27. Mezrich R. Magnetic resonance imaging applications in uterine cervical cancer. *Magn Resonance Imag Clin North Am* 1994;2(2):211-43
28. Wang YT, Li YC, et al. Can Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging Predict Survival in Patients with Cervical Cancer? A Meta-Analysis. *Eur J Radiol.* 2016 Dec;85(12):2174-2181
29. Takeshi K, Katsuyuki K, et al. Definitive radiotherapy combined with high – dose – rate brachytherapy for stage III carcinoma of the uterine cervix: Retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41(2):319-327
30. Dubben HH, Thames HD, et al. Tumor volume: A basic and specific response predictor in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 47: 167-174
31. Teke F, Yöney A, et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in 739 patients with uterine cervix carcinoma: a single institution experience. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(2):130-136
32. Grimard L, Genest P, et al. Prognostic significance of endometrial extension in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 31(2): 301-309
33. Mitani Y, Yukinari S, et al. Carcinomatous infiltration into the uterine body in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89: 984–989
34. Yamashita H, Nakagawa K, et al. Treatment results and prognostic analysis of radical radiotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol.* 2005 Sep;78(933):821-826
35. Gauthier P, Gore I, et al. Identification of histopathologic risk groups in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985;66:569–574
36. Wiggins DL, Granai CO, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 56 :353- 356
37. Yokoi E, Mabuchi S, et al. Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2017 Mar;28(2):e19
38. Rose PG, Java JJ, et al. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 208-212
39. Haensgen G, Krause U, et al. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jul 15;50(4):865-872
40. Grinsky T, Pejovic-Lenfant MH, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of cervix treated by radiation therapy: Results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 16(1): 37-42
41. Delaloye JF, Pampallona S, et al. Younger age as a bad prognostic factor in patients with carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64(2):201–205
42. Dattoli MJ, Gretz HF 3rd, et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Jul;17(1):41-47
43. Grigsby PW, Perez CA, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1988; 12(4): 289-296
44. Fyles A, Keane TJ, et al. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1993; 28(2): 179-180

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu
Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0
Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

