

Görüntü Rehberliğinde Adaptif Brakiterapinin Morbidite ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri

Ayşe Nur DEMİRAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi, İzmir

Giriş

Yerel ileri evre serviks kanserinde görüntü rehberliğinde adaptif brakiterapi (GRABT) son 10 yılda uygulanmaya başlanmış bir tekniktir.[1] Brakiterapi uygulaması öncesi ve brakiterapi uygulaması sırasında görüntüleme MRG'nin kullanıldığı bu yeni teknikle jinekolojik brakiterapide gerek dozimetrik gerekse klinik sonuçlar yönünden önemli ilerlemeler sağlanmıştır.[2,3]

Serviks kanserinde GRABT uygulanmasının önemli gerekçeleri söz konusudur. 1) Serviks kanseri radyoterapi ve kemoterapiye duyarlı bir tümör olduğu için eksternal radyoterapi sırasında ve brakiterapi öncesinde önemli ölçüde küçülme gösterebilmektedir. Serviks kanseri 40–50 Gy eksternal radyoterapi sırasında ortalama olarak tanıdaki volümünün %20–30'una inebilmektedir.[4] 2) Serviks, konumu mesane doluluğu vb. faktörlerden etkilenen internal organ hareketinin fazla olduğu bir organdır. 3) Büyük tümörlerde iki boyutlu brakiterapi ile yerel kontrol düşüktür. 4) Eksternal radyoterapi + GRABT ile hedef volümde D90 >87 Gy olduğunda yerel kontrol %90'ın üzerine çıkmaktadır.

Son 20 yılda serviks kanserinde eşzamanlı kemo-radyoterapi ile ilgili gelişmeler ve GRABT'nin uygulanmaya başlanıp yaygınlaşmasıyla tedavi başarısında artış olmuştur. Bu artışa bağlı olarak sağkalım uzadığı için radyoterapinin geç yan etkileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

CTCAE v 4.03'teki adlandırmaya göre risk altındaki organlarda (rektum, sigmoid, mesane, barsak, vagina, üretra) radyoterapiye bağlı yan etkilerin listesi Tablo 1'de izlenmektedir.

Serviks kanserinde GRABT alanında, içerdiği hasta sayısı 30'dan fazla olan çalışmaların klinik sonuçları Tablo 2'de görülmektedir. Bu serilerin sonuçlarına göre ciddi yan etki sıklığı %10'un altındadır.[5–12] Serviks kanserinde 3-B konformal radyoterapi + eşzamanlı kemoterapi + GRABT'nin klinik sonuçlarının ortaya konduğu Viyana Medikal Üniversitesi'nden Pötter ve ark.'larının çalışmasında, sistematik olarak MRG'nin kullanıldığı GRABT ile hem yerel kontrol hem de morbidite açısından olumlu sonuçlar alınmıştır.[5] Bu seride evre IB-IVA serviks kanserli 156 hastada, 3-yıllık yerel kontrol sınırlı evrede %95–100 iken, yerel ileri evrede %85–90'dır. Ayrıca ciddi (LENT-SOMA derece 3 ve 4) yan etki sıklığı %7'dir. Bu sonuçlar Viyana'nın tarihsel 2-boyutlu brakiterapi serisine göre genel sağkalım, pelvik kontrol ve uzak metastaz sıklığında istatistiksel anlamlı düzeyde azalmayı göstermektedir. Ayrıca GRABT ile ciddi yan etki oranı 3 kat azalmış (%21 vs %7) olup 3-yıllık aktüryel ciddi yan etki oranı %15'ten %8'e inmiştir (p=0.06).[5]

Fransadan çok merkezli non-randomize prospektif bir çalışmada kemoterapi ile eşzamanlı eksternal radyoterapi + brakiterapi ile tedavi edilen 235 serviks kanserli hastada derece 3-4 toksisite 2-boyutlu brakiterapi ile %22.7 iken, bu oran 3-boyutlu brakiterapi

Tablo 1 CTCAE v 4.03'teki adlandırmaya göre risk altındaki organlarda (rektum, sigmoid, mesane, barsak, üretra, vagina) radyoterapiye bağlı yan etkiler

Riskli organ	Yan etki
Rektum	Fekal inkontinans, proktit, rektal ağrı, rektal mukozit, rektal kanama, rektal fistül, rektal ülser, rektal nekroz, rektal stenoz, rektal perforasyon
Sigmoid	Gastrointestinal ağrı, alt gastrointestinal kanama, kolon fistülü, kolon ülseri, kolon stenozu, kolon perforasyonu
Mesane	Mesane spazmı, non-infektif sistit, ani idrara çıkma hissi, sık idrar yapma, hematüri, üriner traktta ağrı, üriner fistül, mesane perforasyonu, üriner trakt obstrüksiyonu, üriner inkontinans
Barsak	Gastrointestinal ağrı, alt gastrointestinal kanama, kolon fistülü, kolon ülseri, kolon stenozu, kolon perforasyonu (Kalın barsak) Gastrointestinal ağrı, alt gastrointestinal kanama, diare, ileus, ince barsak ülseri, ince barsak stenozu, ince barsak obstrüksiyonu, ince barsak perforasyonu, malabsorbsiyon (İnce barsak)
Üretra	Ani idrara çıkma hissi, sık idrar yapma, hematüri, üriner traktta ağrı, üriner fistül, üriner trakt obstrüksiyonu, üriner inkontinans
Vagina	Vaginal akıntı, vaginal ağrı, vaginal enflamasyon, vaginada kuruluk, vaginal fistül, vaginal kanama, dispareüni, vaginal striktür, vaginal perforasyon

Tablo 2 Serviks kanserinde eksternal radyoterapi+eşzamanlı kemoterapi+GRABT ile elde edilen klinik sonuçlar

Kaynak	Hasta sayısı	Doz hızı	Görüntü rehberliği	Yerel kontrol (%)	Kansere özgü sağkalım (%)	Genel sağkalım (%)	Derece >3 yan etki (%)
Pötter R et al, 2011[5]	156	HDR	MRG	95	74	68	7
Lindegaard JC et al, 2013[6]	140	PDR / MDR	MRG	91	87	79	7
Mazon R et al, 2013[7]	163	PDR	MRG (%88) BT (%12)	92	78	76	7.4
Nomden CN et al, 2013[8]	46	PDR / HDR	MRG	93	74	65	9.5
Rijkmans EC et al, 2014[9]	83	HDR / LDR	MRG (%87) BT (%13)	93	SY	86	8.4
Charra-Brunaud C, et al, 2012[13]	117	PDR	MRG BT	79	60	74	2.6
Lakosi F et al, 2015[10]	85	PDR	MRG	94	85	81	8 ^a
Castelnau-Marchand P et al, 2015[11]	225	PDR	MRG	86	72	76	6.8
Gill BS et al, 2015[12]	128	HDR	MRG	92	85	77	0.9 ^b

^aToplam yan etki oranı belirtilmemiş ancak organlara göre ayrı ayrı verilen ciddi yan etki sıklığı <%8.

^bToplam yan etki oranı belirtilmemiş ancak organlara göre ayrı ayrı verilen ciddi yan etki sıklığı <%0.9.

ile %2.6'ya düşmüştür.[13] Leiden Üniversitesi'nden toplam 126 serviks kanserli hastayı içeren retrospektif bir çalışmada GRABT'de 2-boyutlu brakiterapiye göre hem tam yanıt (%99 vs %84) ve genel sağkalımda (%86 vs %51) istatistiksel anlamlı artış olmuş, hem de derece 3-4 yan etki sıklığı %15'ten %8'e düşmüştür (p=0.06). [9] Aarhus Üniversitesi'nden toplam 239 serviks kanserli hastayı içeren retrospektif bir çalışmada; 2-boyutlu brakiterapi uygulanan hasta kohortuyla GRABT kohortu karşılaştırılmıştır.[6] Bu çalışmada, GRABT'de 2-boyutlu brakiterapiye göre genel sağkalım artmış (%79 vs %63; p=0.005); bunun yanı sıra derece 3-4 kombine ürolojik ve gastrointestinal morbidite azalmıştır (%3 vs %10; p=0.01).[6]

GRABT ile alınan bu olumlu sonuçların GEC-ESTRO önerileri ışığında bu modalitenin sistematik olarak uygulandığı çok merkezli prospektif çalışmalarda da tekrarlanarak doğrulanması amaçlanmaktadır. Bu hedefle 2008 yılında yerel ileri evre serviks kanserinde MRG rehberliğinde brakiterapi üzerine uluslararası bir çalışma (EMBRACE) tasarlanmıştır. EMBRACE verileri ışığında yerel kontrol ile hedef volüm doz-volüm parametreleri arasındaki ve geç morbidite ile riskli organ doz-volüm parametreleri arasındaki korelasyonun ortaya çıkarılabileceği düşünülmektedir.

ICRU 89 yeni serviks kanseri brakiterapi rehberinde rutinde (araştırma hariç) raporlanması önerilen riskli organ doz parametreleri Tablo 3'te görülmekte-

Tablo 3 ICRU 89'da rutinde (araştırma hariç) raporlanması önerilen riskli organ doz parametreleri[14]

Riskli organ	Düzye 1 (minimum standart)	Düzye 2 (gelişmiş standart)
Rektum	Rekto-vaginal referans nokta dozu, D0.1cc, D2cc	Rekto-vaginal referans nokta dozu, D0.1cc, D2cc V15Gy, V25Gy, V35Gy, V45Gy veya D%98, D%50, D%2
Sigmoid	–	D0.1cc, D2cc V15Gy, V25Gy, V35Gy, V45Gy veya D%98, D%50, D%2
Mesane	D0.1cc, D2cc	D0.1cc, D2cc, mesane referans nokta dozu V15Gy, V25Gy, V35Gy, V45Gy veya D%98, D%50, D%2
Barsak	–	Dcc V15Gy, V25Gy, V35Gy, V45Gy veya D%98, D%50, D%2
Vagina	–	Kaynaklar düzeyinde vagina mukozasından 5 mm lateralde vagina nokta dozları Alt ve orta vagina dozları (PIBS, PIBS + 2cm)

PIBS: Simfisis Pubis'in posterior-inferior sınırı.

dir.[14] GRABT'de ABD ve Avrupa'daki kooperatif çalışma gruplarının önerdiği riskli organ doz sınırlamaları ise Tablo 4'te verilmiştir.[15]

Rektum Yan Etkileri

GRABT ile rektuma ilişkin ciddi yan etki oranı, %1–5 olarak bildirilmektedir.[5,8,16–18] Viyana Medikal Üniversitesinden Georg ve ark.'larının çalışmasında rektumda derece 1-4 geç yan etki oranı %13.8 olup en sık görülen rektum geç yan etki türü kanamadır (%10.7).[17] Geç rektal yan etkilerin 5-yıllık aktüryel insidansının %19 olarak hesaplandığı bu çalışmada, tüm geç yan etkiler radyoterapi sonrası ilk 3 yılda ortaya çıkmıştır. Geç yan etkilerin ortaya çıkış süresi ortalama 14 (3–34) ay, devam etme süresi ise ortalama 19 (1–75) aydır.[17]

Gustave Roussy Kanser Merkezi'nden Mazon ve ark.'larının yaptığı çalışmada rektumun derece 1–4 ve derece 2–4 morbiditesi ile rektum D2cc parametresinin ilişkili olduğu gösterilmiştir.[16] Leuven Kan-

ser Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada ise rektum D2cc>65 Gy olması ile > derece 3 geç rektal morbidite arasında korelasyon saptanmıştır.[18]

Sigmoid Yan Etkileri

Brakiterapi uygulanan hastalarda genel olarak sigmoid ile ilgili yan etkilerin dokümantasyonu yetersizdir. GRABT uygulanmış hastalarda bu konuda veri sunan sınırlı sayıdaki çalışmada sigmoide ilişkin ciddi yan etki oranı %0–2 olarak bildirilmektedir.[5,18,19] Sigmoid D0.1cc ve D2cc parametrelerinin sigmoide radyoterapiye bağlı yan etkileri öngörmede herhangi bir rolü gösterilememiştir. Sigmoidde morbidite ile ilişkili doz-volüm parametresi belirlenememesinin nedenleri; sigmoidin hareketli bir organ olması, yan etki sıklığının düşük olması, yan etkilerinin klinik olarak sigmoidden değil de rektumdan kaynaklandığının zannedilmesi, sigmoidde yan etkinin saptanabilmesi için rutin olarak yapılan bir işlem olmayan sigmoidoskopi gerektirmesidir.[19]

Tablo 4 GRABT'de ABD ve Avrupa'daki kooperatif çalışma gruplarının önerdiği riskli organ doz sınırlamaları[15]

Volüm/Nokta	ABS	EMBRACE
A noktası	Değişken	Öneri yok
HR-CTV D90	>80–90 Gy EQD2	Kurumsal alışkanlığa göre değişir
IR-CTV D90	Öneri yok	Kurumsal alışkanlığa göre değişir
D2cc mesane	<90 Gy EQD2	<90 Gy EQD2
D2cc rektum	<75 Gy EQD2	<70–75 Gy EQD2
D2cc sigmoid	<75 Gy EQD2	<75 Gy EQD2

HR-CTV: Yüksek riskli klinik hedef volüm; IR-CTV: Orta riskli klinik hedef volüm; EQD2: 2 Gy fraksiyon dozu ile verilen eşdeğer toplam doz (hedef volüm dozları için α/β : 10; riskli organ dozları için α/β : 3 alınarak hesaplanır).

Sigmoidde şimdilik rektumdakine benzer şekilde D2cc, D1cc, D0.1cc değerlendirilmektedir. Ayrıca GRABT’de herhangi bir sigmoid kıvrımının aplikatöre bitişik olması durumunda bilgisayarlı planlamada doz optimizasyonunda bu durum mutlaka dikkate alınmalıdır.

Mesane Yan Etkileri

GRABT ile mesaneye ilişkin ciddi yan etki oranı, %3–6 olarak bildirilmektedir.[5,16–18,20] Viyana Medikal Üniversitesi’nden Georg ve ark.nın çalışmasında mesanede derece 1–4 geç yan etki oranı %21.8 olup en sık görülen mesane geç yan etki türü idrar inkontinansıdır (%13.8).[17] Geç mesane yan etkilerinin 5-yıllık aktüryel insidansının %28 olarak hesaplandığı bu çalışmada, tüm yan etkiler radyoterapi sonrası ilk 3 yılda ortaya çıkmıştır. Geç yan etkilerin ortaya çıkış süresi ortalama 27 (3–94) ay, devam etme süresi ise ortalama 20 (1–62) aydır.[17] Bu çalışmada eksternal radyoterapi + GRABT ile mesane geç yan etkilerinin, rektal geç yan etkilere göre daha geç ortaya çıktığı ve daha yavaş iyileştiği gösterilmiştir.[17]

Gustave Roussy Kanser Merkezinden Mazon ve ark.larının yaptığı çalışmada mesanenin derece 2–4 ve 3–4 morbiditesi ile mesane D0.1cc ve D2cc parametrelerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir.[16] Aynı araştırmacının yaptığı bir başka çalışmada ise mesane D2cc’nin ortalama pozisyonunun ICRU mesane noktasının konumundan farklı olup ICRU mesane noktasına göre 1.7 cm kranyalde ve 0.6 cm posteriorda yer aldığı ortaya konmuştur.[21] Çalışmaya göre D2cc/DICRU >1.1 ise D2cc volümü ICRU mesane noktasının superiorunda, bu oran <1.1 ise D2cc volümü ICRU mesane noktasının inferiorundadır. D2cc/DICRU oranının <1.1 olduğu hastalarda; mesane D2cc’nin derece 2–4 inkontinans riski ile korele olduğu saptanmıştır (p=0.017).[21]

Barsak Yan Etkileri

GRABT ile barsaklara ilişkin ciddi yan etki oranı %0–4.8 olarak bildirilmektedir.[5,8,22] Çalışmalar arasında radyoterapiye bağlı barsak yan etkilerinin karşılaştırılması yönünden sorunlar vardır. Bunun en önemli nedenlerinden biri barsağın konturlanmasındaki farklılıklardır. GRABT için yapılan BT-simülasyon görüntülemesi sırasında, anestezi almış olup oral alıma izin verilmeyen hasta grubunda ağızdan kontrast madde içirilememektedir. Bu durum BT kesitsel görüntülerinde konturlama sırasında barsak kıvrımlarının seçil-

mesini zorlaştırmakta, ayrıca ince barsak - kalın barsak ayrımının rahat yapılamamasına yol açmaktadır. Bu ayrımın yapılamadığı durumlarda sigmoid üstünde kalan kalın ve ince barsakların tümü barsak olarak konturlanmaktadır. Ayrıca bazı kurumlarda barsak hareketliliğinden kaynaklanabilecek belirsizliği azaltmak için yalnızca barsak segmentleri değil, peritoneal kaviteyi içerecek şekilde barsağın konturlanması tercih edilebilmektedir.

Gustave Roussy Kanser Merkezi’nden Petit ve ark.larının yaptığı çalışmada eşzamanlı kemoradyoterapi + GRABT uygulanan yerel ileri evre serviks kanserli hastalarda > derece 3 geç ince barsak yan etkisi %2.6 olup geç ince barsak yan etkisini belirlemede barsak D2cc ve D0.1cc parametrelerinin herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır.[22] Son yıllarda, özellikle ince barsağın seri bir organ olmakla birlikte, mukozal, mezenşimal, vasküler, immün ve inflamatuvar bileşenlerin organizasyonundan oluşan daha karmaşık bir model olduğu öne sürülmektedir.[23] Bu nedenle de daha çok seri organlar için geçerli olan D2cc ve D0.1cc gibi parametrelerin radyoterapi morbiditesiyle anlamlı düzeyde korele bulunmamış olabileceği düşünülmektedir.[22] Bazı çalışmacılar tarafından radyoterapiye bağlı ince barsak geç yan etkilerinin oluşumunda eksternal radyoterapiden kaynaklanan “geniş alanlara ılımlı dozlar”ın brakiterapiden kaynaklanan “küçük alanlara yüksek dozlar”dan daha fazla rol oynayabileceği ortaya konmuştur.[22,24] Ancak yine de, özellikle fistül, striktür ve obstrüksiyon gibi yan etkiler için barsak D2cc ve D0.1cc önemli olabilir; herhangi bir ince barsak segmenti aplikatöre bitişik ise bu durum daha da önem kazanır. GRABT’de bilgisayarlı planlamada doz optimizasyonunda bu durum mutlaka dikkate alınmalıdır.

Vagina Yan Etkileri

GRABT ile vaginaya ilişkin ciddi yan etki oranı %3–5.7 olarak bildirilmektedir.[5,8,18,20,25,26] EMBRACE çalışmasında eksternal radyoterapi + GRABT ile görülen vaginal morbidite tipleri içinde en sık görülenleri sırasıyla, vaginal stenoz, vaginal kuruluk ve vaginal kanama/mukozittir.[25] Genel olarak radyoterapiye bağlı vaginal morbidite sıklığı radyoterapi bitiminden itibaren 2. yılda en yüksek düzeyine ulaşmaktadır. Diğer vaginal yan etkilerle karşılaştırıldığında, vaginal stenoz (kısılma ve/veya daralma) ve vaginal kuruluk kalıcı olmaya daha eğilimlidir.[25]

Bazı çalışmalara göre vaginada radyoterapiye bağlı morbiditeyi öngörmede vagina D2cc’nin rolü bulunmamaktadır.[26,27] Viyana Medikal Üniversitesi’nden

serviks kanserli 34 hastadan oluşan bir seride ortalama vagina D2cc yalnızca GRABT ile 95.2 Gy, eksternal radyoterapi ve GRABT kombinasyonu ile toplam 141 Gy'dir.[27] Hindistan Chandigarh Araştırma Enstitüsü'nden Rai ve ark. ise eksternal radyoterapi + GRABT bitiminden sonra 1. yılda vaginal toksisite (telenjektazi, vaginada kısılma, dispareuni) ile vagina D0.1cc, D2cc, D5cc, D10cc arasında herhangi bir ilişki gözlemlenmemiştir.[26] Çalışmalarda böyle bir ilişkinin gösterilememişinin nedenleri; vagina konturlanmasındaki zorluk (organın kişisel anatomik farklılıklara göre kalınlığının değişmesi, kullanılan aplikatörün çapına göre yer yer çok incelemesi) ve değişkenlik (bazı çalışmacıların serviks distal yüzeyini de vaginaya dahil etmesi, vb), vaginanın bir bölümü ya da tamamının hem hedef volüm hem de riskli organ olması, özellikle vaginanın yüzeyinin radyoaktif kaynaklara yakın konumunun yüksek doz açısından belirsizliğin artmasına neden olması ve vaginanın eksternal radyoterapi içine giren kısmında oluşan toplam (eksternal radyoterapi + GRABT) dozun belirlenmesindeki güçlüktür. Öte yandan GRABT'de vaginal morbiditeyi inceleyen en büyük kohort olan ABD'deki Duke Kanser Merkezi'nde yapılan bir çalışmada, gerek vagina D2cc, gerekse vagina D1cc > derece 2 vaginal morbiditeyi etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak ortaya konulmuştur.[28] Serviksin distal kısmını örten mukozanın dahil edilmeden vaginanın konturlandığı bu çalışmada vagina D2cc'nin eksternal radyoterapi + GRABT ile toplamda 108 Gy'i geçmemesi önerilmektedir.[28] Viyana Medikal Üniversitesi'nden yapılan güncel bir çalışmada ise rektovaginal referans nokta dozunun toplam >65 Gy olması, eksternal radyoterapi dozunun >45 Gy/25 fx olması ve tümörün vaginaya uzanımı vaginal stenoz için risk faktörleri olarak saptanmıştır.[29]

Ayrıca distal vaginanın radyoterapiye toleransının proksimal vaginaya göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Prospektif GRABT çalışmalarıyla vaginanın üst-orta-alt anatomik bölgelerine göre farklı doz-volüm sınırlamalarının belirlenebilmesi mümkün olabilecektir.

Üretra Yan Etkileri

GRABT uygulanan jinekolojik tümörlü hastalarda üretrayla ilgili radyoterapi yan etkilerinin bildirimi çok kısıtlıdır. Bu nedenle prostatik üretra için var olan tolerans bilgileri kadın üretrası için mevcut değildir. Üretrada şimdilik mesanedekine benzer şekilde D2cc bildirilmektedir. Üretra için morbiditeyi öngörecektir doz-volüm parametrelerinin gösterilememesinin nedenleri; üretranın konturlama zorluğu, çoğu jineko-

lojik tümörde vaginanın 1/3 üst bölümü hedefe dahil edildiği için üretranın konumunun daha distalde olması nedeniyle ciddi düzeyde doz almaması ve üretranın önemli düzeyde doz aldığı vagina tümörlü hastalardan oluşan serilerin azlığı olabilir.

Viyana Medikal Üniversitesi'nden Dimopoulos ve ark.'larının eksternal radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi sonrası GRABT uyguladıkları yerel ileri evre vagina kanserli 13 hastadan oluşan serilerinde üretraya aşırı tümör invazyonu olan 1 hastada radyoterapi sonrası üretral nekroz izlenmiştir. Bu olgu dışında herhangi bir üretral morbidite izlenmediği bildirilen bu çalışmada üretra D2cc ortalama 76 Gy'dir.[30]

Yaşam Kalitesi

Tedaviye ilişkin geç morbidite küratif tedavi gören kanser hastalarında önemli bir sorundur. Geç morbidite klinik olarak çözümlenmesi gereken sorunlar yaratabildiği gibi hastaların yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. GRABT ile ilgili çalışmaların tedavi başarısı ve morbiditesi yanı sıra yaşam kalitesini de prospektif olarak değerlendirerek nasıl geliştirilebileceği konusunda yol göstermesi gerekmektedir.

Viyana Medikal Üniversitesi'nden Kirchheiner ve ark.'larının yaptığı çalışmada 50 ardışık yerel ileri evre serviks karsinomlu hastada yaşam kalitesi prospektif ve longitudinal olarak değerlendirilmiştir.[31] Bu çalışmada EORTC QLQ C30 genel yaşam kalitesi anketi ve EORTC CX24 serviks kanseri hastalarına yönelik yaşam kalitesi anketi, radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasında ve GRABT'den 1 hafta ve 3 ay sonra hastalara uygulanmıştır. Genel popülasyondan alınan yaşa göre eşleştirilmiş referans grupla yaşam kalitesi yönünden karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmada, serviks kanserli hastaların global sağlık durumunun, fiziksel ve rol işlevselliğinin tedavi sırasında belirgin azaldığı (p<0.001), tedavi sonrası 3. ayda ise baz değerine döndüğü saptanmıştır. Ayrıca referans gruba göre; serviks kanserli hastaların global sağlık durumu, emosyonel ve rol işlevselliği düşük bulunmuştur. Çalışmada, tedavi sırasında hastalar tarafından "önemli düzeyde" yaşandığı belirtilen semptomlar: halsizlik (%78), diare (%68), idrar sıklığı (%60), bulantı (%54) olarak belirtilmiştir. Bu semptomların radyoterapi bitiminden 3 ay sonra kısmen düzeldiği, ancak halsizliğin (%50) devam ettiği, sıcak basması (%44), cinsel kaygılar (%38) ve bacak ödeminin (%22) ise yeni ortaya çıktığı ifade edilmiştir.[31]

Son EMBRACE çalışmalarından birinde eşzamanlı kemoradyoterapi + GRABT uygulanan 744 yerel ileri evre serviks kanserli hastada yaşam kalitesi prospektif

ve longitudinal olarak değerlendirilmiştir.[32] Önceki paragrafta belirtilen çalışmaya benzer şekilde aynı anketler bu kez GRABT sonrası daha uzun dönemli olarak (1. yıl 3 ayda bir, 2. ve 3. yıl 6 ayda bir, daha sonra hastaliksız hale gelen kişilerde yılda bir) yaşam kalitesi ölçümü için kullanılmıştır. EMBRACE çalışmasında serviks kanserli hastalarda genel yaşam kalitesi, emosyonel ve sosyal işlevselliğin tedavi öncesi yetersiz iken, tedavi sonrası ilk 6 ayda düzeldiği ve referans grubun düzeyine ulaştığı, ancak bilişsel işlevselliğin yetersiz kalmaya devam ettiği belirtilmektedir. Öte yandan çalışmada sosyal ve rol işlevselliğinin tedavi öncesi en düşük düzeyde iken, tedavi sonrası düzeldiği (6. ayda plato yaptığı), 3. ve 4. yıllarda ise hafif kötüleştiği saptanmıştır. Tümöre ilişkin semptomlar (ağrı, iştah kaybı, kabızlık) tedavi öncesi fazla iken, tedavi sonrası ilk kontrolde belirgin azaldığı izlenmiştir. Ayrıca tedaviye ilişkin semptomların tedaviden sonra aniden gelişip aynı düzeyde kaldığı (diare, menopozal semptomlar, periferik nöropati, cinsel işlev sorunları) ya da tedaviden sonra yavaş bir şekilde giderek arttığı (lenfödem, dispne) gözlenmiştir.[32]

Sonuç olarak jinekolojik kanserli hastalara tedavi sonrası ne gibi durumlarla karşılaşabilecekleri anlatılmalı ve iş, aile ve toplumsal yaşamlarını nasıl düzenlemeleri gerektiği konusunda kapsamlı danışmanlık verilmelidir; bu konularda daha fazla destek alabilmeleri sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Haie-Meder C1, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al; Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74(3):235–45.
2. Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, Haack S, Gelineck J. MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):756–64.
3. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhäusl C, Wachter-Gerstner N, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007;83(2):148–55.
4. Potter R, Kirisits C, Fidarova EF, Dimopoulos JC, Berger D, Tanderup K, et al. Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. *Acta Oncol* 2008;47(7):1325–36.
5. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011;100(1):116–23.
6. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol* 2013;52(7):1510–9.
7. Mazon R, Gilmore J, Dumas I, Champoudry J, Goulart J, Vanneste B, et al. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2013;18(4):415–22.
8. Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Moerland MA, Witteveen PO, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: a single institution experience. *Radiother Oncol* 2013;107(1):69–74.
9. Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IH, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2014;135(2):231–8.
10. Lakosi F, de Cuyper M, Viet Nguyen P, Jansen N, Warlimont B, Gulyban A, et al. Clinical efficacy and toxicity of radio-chemotherapy and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer patients: A mono-institutional experience. *Acta Oncol* 2015;54(9):1558–66.
11. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, Dumas I, Del Campo ER, Cao K, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139(2):288–94.
12. Gill BS, Kim H, Houser CJ, Kelley JL, Sukumvanich P, Edwards RP, et al. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: the University of Pittsburgh experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(3):540–7.
13. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012;103(3):305–13.