

JİNEKOLOJİK TÜMÖRLER

EL KİTABI

Tanı - Tedavi - Takip

EDİTÖRLER

Adnan AYDINER

Işık ASLAY

Sinan BERKMAN

nobel
tıp kitabevleri

Over Kanseri
Uterus Tümörleri
Serviks Kanseri
Vajina Kanseri
Vulva Kanseri
Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

EL KİTABI

Tanı - Tedavi - Takip

EDİTÖRLER

Adnan AYDINER

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Işık ASLAY

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı

Sinan BERKMAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

© 2016 Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.

JİNEKOLOJİK TÜMÖRLER EL KİTABI

Tanı - Tedavi - Takip

Editör: Adnan Aydınır • Işık Aslay • Sinan Berkman

ISBN: 978-605-335-

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, editörlerin yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.



NOBEL TIP KİTABEVLERİ TİC. LTD. ŞTİ.

www.nobeltip.com

Millet Cad. No: 111 Çapa-İstanbul

Tel : (0212) 632 83 33

Faks : (0212) 587 02 17

DAĞITIM

Tel : (0212) 771 52 11 - (0212) 771 33 09

Faks : (0212) 771 52 03 - (0212) 771 06 18

Yayımcı	: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul
Yayımcı Sertifika No	: 15710
Baskı / Cilt	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Ömerli mah. İhsangazi cad. Tunaboyu sk. No. 3 Arnavutköy – Hadımköy – İstanbul
Matbaa Sertifika No	: 12565
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	: Dr. Gülbeyaz Can
Kapak Tasarım	: Nobel Tıp Kitabevleri
Baskı Tarihi	: Ağustos 2016 - İstanbul

İçindekiler

BÖLÜM I. TUBA VE OVERİN MALİGN TÜMÖRLERİ VE PRİMER PERİTONEAL KANSERLER 1

BÖLÜM I-1. OVER/PRİMER PERİTONEAL/FALLOP TÜP KANSERLERİ 3

Tablo 1a. <u>Over/Tuba Kanserlerinin Evrelemesi</u>	6
Tablo 1b. <u>Over/Tuba Kanserleri Anatomik Evre</u>	7
Tablo 2a. <u>Fallop Tüp Evrelemesi</u>	8
Tablo 2b. <u>Fallop Tüp Anatomik Evre</u>	9
Şekil 1. <u>Epitelyal Over Kanser/ Tuba Kanser/ Primer Periton Kanseri ön tanısı olan hastalara genel yaklaşım</u>	10
Şekil 2. <u>Epitelyal Over Kanser/ Tuba Kanser/ Primer Periton Kanseri patolojik tanısı olan hastalarda yapılması gereken standart tetkikler</u>	11
Şekil 3. <u>Evre I-IV Epitelyal Over/Tuba ve Primer Peritoneal Kanserlerde Primer Adjuvan Tedavi</u>	12
Şekil 4. <u>Ön cerrahi ile tanı koyulan hastalarda tedavi yaklaşımları</u>	13
Şekil 5. <u>Tamamlanmamış ön cerrahi ve/veya tamamlanmamış evrelendirme yapılan hastalara yaklaşım</u>	14
Şekil 6. <u>Evre II, III, IV primer tedavi sonrası yaklaşım</u>	15
Tablo 3. <u>FIGO Evre IIIc-IV over karsinomunda primer kemoterapi başlama kriterleri</u>	16
Tablo 4. <u>Evre I-IV Epitelyal Over/Tuba ve Primer Peritoneal Kanserlerde Primer Adjuvan Tedavi</u>	17
Şekil 7. <u>Evre I-IV tam yanıt alınan ve takipte klinik nüks görülen hastalarda yaklaşım</u>	18
Şekil 8. <u>Refrakter ya da nüks hastalıkta yaklaşım</u>	19
Tablo 5. <u>Nükste kabul gören tedaviler</u>	20
Şekil 9. <u>Borderline epitelyal over kanseri (düşük malignite potansiyeli) hastalarda yaklaşım şekli</u>	21
Şekil 10. <u>Düşük malignite potansiyelli epitelyal over kanserinde nüks</u>	22
BOX 1. <u>Optimal sitoredüksiyon (her evre) için düşünülebilecek işlemler</u>	23
BOX 2. <u>Palyatif cerrahi girişimler</u>	23
BOX 3. <u>Genetik/ailesel yüksek risk değerlendirmesi</u>	23
BOX 4. <u>Kalıtsal meme/over kanseri olasılığı kimlerde vardır?</u>	24

BÖLÜM I-2. NADİR OVER TÜMÖRLERİ	25
Şekil 11. Nadir over histopatolojileri	26
Şekil 12. Malign germ hücre tümörleri cerrahisi	27
Şekil 13. Malign germ hücre tümörleri sistemik tedavisi	28
BOX 5. Germ Hücre tümörlerinde nükste kabul gören tedaviler	29
Şekil 14. Seks kord stromal tümörlerde klinik yaklaşım	30
Şekil 15. Karsinosarkomda (Malign Mikst Müllerian Tümör) klinik yaklaşım	31
BOX 6. Karsinosarkomda nükste kabul gören tedaviler	31
Kaynaklar	31

BÖLÜM II. UTERUS TÜMÖRLERİ 37

BÖLÜM II-1. ENDOMETRİYAL KANSER	39
Tablo 1. Endometrial Kanserde Cerrahi Evrelendirme Sistemleri (FIGO 2009, TNM 2010)	41
Şekil 1. Uterus tümörlerinde klinik yaklaşım	43
BOX 1. Patoloji raporlarında olması gereken sonuçlar	44
Şekil 2. Uterusta sınırlı hastalıkta yaklaşım	45
Şekil 3. Şüpheli veya belirgin servikal tutulumda yaklaşım	46
Şekil 4. Uterus dışı şüpheli hastalıkta yaklaşım	47
Şekil 5. Cerrahi tedavisi tam yapılan evre I endometrium kanserinde yaklaşım	48
Şekil 6. Cerrahi evrelendirmesi tam yapılan evre II ve IIIA hastalarda yaklaşım	49
Şekil 7. Cerrahi evrelemesi tam yapılan evre III-IV hastalarda yaklaşım	50
Şekil 8. Cerrahi evrelemesi tam yapılamayan evre I ve evre II hastalıkta yaklaşım	51
Şekil 9. Lokal bölgesel rekürrens ve metastatik hastalıkta yaklaşım	52
Şekil 10. Lokal/bölgesel rekürrenste yaklaşım	53
Tablo 2. Rekürren, Metastatik ya da Yüksek Riskli Hastalık için Sistemik Tedavi	54
Şekil 11. Endometriyumun papiller seröz ya da berrak hücreli karsinomu ya da karsinosarkom	55

BÖLÜM II-2. UTERUS SARKOMU	57
Tablo 3. Uterus Sarkomunda (Leiomyosarkom ve Endometrial Stromal Tümör) Cerrahi Evrelendirme Sistemleri (FIGO 2009, TNM 2010)	57
BOX 2. Uterin sarkom sınıflandırması	59
Şekil 12. Uterus sarkomunda klinik yaklaşım	60
Şekil 13. Endometriyal stromal sarkomda tedavi yaklaşımı	61
Tablo 4. Uterus Sarkomunda Sistemik Tedavi	62
Şekil 14. Uterus indifferansiyel sarkom veya leiomyosarkomda yaklaşım	63
Şekil 15. Uterus sarkomunda takip, ve tekrarlayan hastalıkta yaklaşım	64
Şekil 16. Uterus sarkomunda lokal tekrarlayan hastalıkta yaklaşım	65
Kaynaklar	66

BÖLÜM III. SERVİKS KANSERİ	69
Tablo 1. Serviks Karsinomunda Cerrahi Evrelendirme Sistemleri (FIGO 2009 ve AJCC TNM 2010)	75
Şekil 1. Serviks kanserinde tanı ve evreleme	77
Şekil 2. Evre IA1 ve IA2 serviks kanserinde tedavi	78
Şekil 3. Evre IB-IIA serviks kanserinde tedavi	79
Şekil 4. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi	80
Şekil 5. Evre IB2-II-III ve IVA serviks kanserinde tedavi	81
Şekil 6. Klinik evre IB2-II-III ve IVA da cerrahi sonrası patolojik lenf nodu durumuna göre tedavi	82
Şekil 7. Klinik evre IB2-II-III ve IVA da görüntülemeledeki lenf nodu durumuna göre tedavi	83
Şekil 8. Histerektomide tesadüfi kanser bulgusu bulunan hastalarda yaklaşım	84
Şekil 9. Serviks kanserinde takip	85
Şekil 10. Lokal bölgesel nüksü olan serviks kanserli hastada yaklaşım	86
Şekil 11. Nükste uzak metastatik serviks kanserli hastalığın tedavisi	87
BOX 1. Rekürren veya metastatik servikal kanserler için kemoterapi rejimleri	87
Kaynaklar	88
BÖLÜM IV. VAJEN KANSERİ	91
Tablo 1. Vajen kanserinin evrelemesi	94
Şekil 1. Vajinal intraepitelyal neoplazi tedavisi	95
Şekil 2. Evre I skuamoz hücreli vajen kanserinde tedavi	96
Şekil 3. Evre I vajen adenokanserinde tedavi	97
Şekil 4. Evre II vajen kanserinde tedavi	98
Şekil 5. Evre III-IVA vajen kanserinde tedavi	99
Şekil 6. Evre IVB vajen kanserinde tedavi	99
Şekil 7. Nüks vajen kanserinde tedavi (tüm önerilerde kanıt düzeyi düşüktür)	100
Kaynaklar	100
BÖLÜM V. VULVA KANSERİ	101
Tablo 1. Vulva kanserinin evrelemesi (AJCC 2010, FIGO 2009)	104
Şekil 1. Histolojik yüksek gradlı skuamoz intraepitelyal lezyonda tedavi	104
Şekil 2. Klinik evre I vulva kanserinde tedavi	105
Şekil 3. Klinik evre II vulva kanserinde tedavi	106
Şekil 4. Klinik evre III vulva kanserinde tedavi	107
Şekil 5. Evre IV vulva kanserinde tedavi	108
Şekil 6. Lokal nükslü vulva kanserinde tedavi	109
BOX 1. Sistemik Tedavi Rejimleri	109
Kaynaklar	110

BÖLÜM VI. GESTASYONEL TROFOBASTİK HASTALIKLAR (GTH) 111

Tablo 1.	Klinik ve Patolojik Kriterlere Göre Gestasyonel Trofoblastik Hastalığın Sınıflandırılması (WHO)	113
BOX 1.	Gestasyonel trofoblastik hastalıkta FIGO 2000 Evrelemesi	114
Şekil 1.	Gestasyonel trofoblastik hastalığın patolojik ve klinik sınıflaması	115
BOX 2.	Gestasyonel trofoblastik neoplazi tanısı konulduğunda gerekli olan rutin tetkikler	116
Tablo 2.	Postmolar gestasyonel trofoblastik neoplazi tanısı için FIGO kriterleri	116
Tablo 3.	Gestasyonel trofoblastik neoplazide FIGO kriterlerinin belirlenmesinde önerilen incelemeler	116
Şekil 2.	Hidatidiform mol şüphesinde tanı ve tedavi yaklaşımı	117
BOX 3.	Tanıda Temel Prensipler	118
Şekil 3.	Evre I persistan gestasyonel trofoblastik hastalıkta tedavi	118
BOX 4.	Persistan GTH Tanı Kriterleri (Persistan Postmolar Gestasyonel Trofoblastik Hastalık)	122
Şekil 4.	Evre I hastada, EMA-CO sonrası refrakter-progrese gestasyonel trofoblastik hastalıkta tedavi	123
Şekil 5.	Evre II-III persistan gestasyonel trofoblastik hastalıkta tedavi	124
BOX 5.	Methotrexate direnci	125
Tablo 4.	Gestasyonel Trofoblastik Neoplaziler-Prognostik Faktörlere Göre Skorlama-FIGO 2000	125
Tablo 5.	Düşük riskli gestasyonel trofoblastik neoplazide tek-ajan kemoterapi	126
Tablo 6.	Yüksek riskli hastalarda kullanılan polikemoterapi rejimleri	126
Şekil 6.	Evre IV persistan gestasyonel trofoblastik hastalıkta tedavi	127
Şekil 7.	Evre IV gestasyonel trofoblastik hastalıkta beyin ve karaciğerde lokal tedavi seçenekleri	127
Tablo 7.	EMA/CO Rejimi	128
BOX 6.	Persistan GTH'de tedavi özeti	129
BOX 7.	Koryokarsinoma tedavisi	130
BOX 8.	HCG takibi	130
Tablo 8.	Kurtarıcı (salvaj) kemoterapiler	131
BOX 9.	Tedavi ve Takipte Önemli Noktalar	135
	Kaynaklar	135

BÖLÜM VII. EKLER 137

EK 1.	Kemoterapi ve Radyoterapinin İlkeleri	139
EK 2.	Kemoterapide Doz Değişimi	143
Ek 3.	İlaç Reaksiyonları ve Yönetimi	167
Ek 4.	Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	179

Bu kitap jinekolojik tümörlerde kabul görmüş tanı, tedavi, takip ve bakım yaklaşımlarında kanıta dayalı algoritmaları içermektedir. Hazırlanmasında değişik uluslararası veri tabanlarından, yayınlardan ve kişisel deneyimlerden yararlanılmıştır. Algoritmaları Türkiye'nin çeşitli merkezlerinden konularının uzmanları onaylamıştır. Rehber jinekolojik tümörlerle ilgili olarak Tıbbi Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Jinekolojik Onkoloji, Patoloji, Nükleer Tıp, Radyoloji, Hemşirelik Bakımı ile ilgili uzman kişilerin katılımı ile hazırlanmıştır. Bu rehberi hazırlayanlar herhangi bir şekilde uygulama ya da kullanımlarla ilgili bir sorumluluk almamaktadır. Hastalara yapılacak tedavi seçimleri ve uygulama şekilleri uygulayan hekimin sorumluluğundadır. Kitapta yakın gelecekte değişme olasılığı az olan yüksek düzeyde kanıta dayalı öneriler "öneri 1" olarak vurgulanmıştır. Okunması önerilen önemli referanslar konu sonunda belirtilmiştir.

Adnan Aydınler
Işık Aslay
Sinan Berkman

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT
İlkeleri

KT Doz
Değişimi

İlaç
Reaksiyonu

Tedavi
Yanıtı

Tedavi
Yanıtı

İlaç
Reaksiyonu

KT Doz
Değişimi

KT/RT
İlkeleri

GTH

Vulva

Vajen

Serviks

Uterus

Endometri-
yum

Over

Yazarlar

İçindekiler

Yazarlar

Adnan Aydiner
Ahmet Bilici
Ahmet Kizir
Alper Sevinç
Alptekin Ağaoğlu
Atakan Sezer
Barış Bakır
Başak Oyan Uluç
Başak Öven Ustaaliğlu
Behiye Göksedef
Bekir Hakan Bakkal
Berkant Sönmez
Binnaz Demirkan
Binnur Dönmez Yılmaz
Cem Dane
Cem İyibozkurt
Cengiz Gemici
Çiğdem Usul Afşar
Devrim Çabuk
Didem Taştekin
Didem Tunalı
Dilek Şahin
Doğan Vatansever

Ekrem Yavuz
Emel Canaz
Enis Özyar
Ergin Bengisu
Esmâ Türkmen
Ethem Nezhil Oral
Fatih Köse
Fatih Selçukbiricik
Fatma Şen
Fuat Demirkıran
Fulden Yumuk
Gamze Göksel
Gülbeyaz Can
Gülgün Engin
Güzin Demirağ
Hacı Mehmet Türk
Hakan Harputluoğlu
Hale Başak Çağlar
Hamdullah Sözen
Hüsnü Gökaslan
Işık Aslay
Kerim Çayır
Kezban Nur Plancı

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilikleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

	Macit Arvas	Özlem Sönmez
	Mahmut Gümüş	Özlem Yetmen
	Makbule Eren	Pınar Mualla Saip
	Maktav Dinçer	Rudvan İlhan
	Mehmet Bilici	Rian Dişçi
	Mehmet Yalçınır	Rümeysa Çiftci
	Meltem Nalça Andreu	Samet Topuz
İçindekiler	Meral Günaldı	Selim Afşar
Yazarlar	Merdan Fayda	Semen Önder
Over	Merve Gülbiz Kartal	Serap Yücel
Endometriyum	Metin Güden	Serkan Keskin
Uterus	Murat Emin Güveli	Sevgi Özden
Serviks	Mustafa Yaylacı	Sezai Vatanserver
Vajen	Nalan Akgün Babacan	Sıtkı Tuzlalı
Vulva	Nergiz Dağoğlu	Sinan Berkman
GTH	Nihal Dizdar	Şule Karaman
KT/RT İlkeleri	Nil Molinas Mandel	Şükriye Bilge Gürsel
KT Doz Değişimi	Orhan Türken	Tugan Beşe
İlaç Reaksiyonu	Orhan Ünal	Türkan Öztürk Topçu
Tedavi Yanıtı	Ömer Demir	Ufuk Abacıoğlu
	Özge Kandemir	Yasemin Şanlı
	Özgür Akbayır	Yavuz Salihoğlu
	Özkan Özdamar	Zeynep Güral

Ad	Soyad	Kurum
Adnan	Aydiner	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Ahmet	Bilici	Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Ahmet	Kizir	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi
Alper	Sevinç	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Alptekin	Ağaoğlu	Neolife Tıp Merkezi, Radyasyon Onkolojisi
Atakan	Sezer	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi
Barış	Bakır	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik
Başak	Öven Ustaalioglu	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Başak	Oyan Uluç	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Behiye	Göksedef	Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Bekir Hakan	Bakkal	Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Berkant	Sönmez	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Binnaz	Demirkan	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Binnur	Dönmez Yilmaz	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Cem	İyibozkurt	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometri-
yum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT
İlkeleriKT Doz
Değişimiİlaç
ReaksiyonuTedavi
Yanıtı

Ad	Soyad	Kurum
Cem	Dane	Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Cengiz	Gemici	Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Çiğdem	Usul Afşar	İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Devrim	Çabuk	Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Didem	Tunali	Göztepe Medical Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Didem	Taştekin	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji
Dilek	Şahin	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyolojisi
Doğan	Vatanserver	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji
Ekrem	Yavuz	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji
Emel	Canaz	Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji
Enis	Özyar	Maslak Acıbadem Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Ergin	Bengisu	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji
Esmâ	Türkmen	Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Ethem Nezhî	Oral	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi
Fatih	Köse	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Fatih	Selçukbircik	Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Fatma	Şen	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji

Ad	Soyad	Kurum
Fuat	Demirkiran	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji
Fulden	Yumuk	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Gamze	Göksel	Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Gülbeyaz	Can	İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik
Gülgün	Engin	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik
Güzin	Demirağ	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Hacı Mehmet	Türk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Hakan	Harputluoğlu	Malatya İnönü Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji
Hale Başak	Çağlar	Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Hamdullah	Sözen	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji
Hüsnü	Gökaslan	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji
Işık	Aslay	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı
Kerim	Çayır	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Kezban Nur	Pılandı	Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Macit	Arvas	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji
Mahmut	Gümüş	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometri-
yum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT
İlkeleriKT Doz
Değişimiİlaç
ReaksiyonuTedavi
Yanıtı

Ad	Soyad	Kurum
Makbule	Eren	Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Maktav	Dinçer	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi
Mehmet	Yalçınar	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Mehmet	Bilici	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Meltem Nalça	Andrieu	Yakın Doğu Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi
Meral	Günaldı	Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Merdan	Fayda	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Merve Gülbiz	Kartal	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik
Metin	Güden	Anadolu Sağlık Merkezi, Radyasyon Onkolojisi
Murat Emin	Güveli	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi
Mustafa	Yaylacı	Emsey Hospital, Tıbbi Onkoloji
Nalan	Akgün Babacan	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Nergiz	Dağoğlu	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi
Nihal	Dizdar	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Nil	Molinas Mandel	VKV Amerikan Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Orhan	Türken	İstanbul Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

Ad	Soyad	Kurum
Orhan	Ünal	Sakarya Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Ömer	Demir	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Özge	Kandemir	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Özgür	Akbayır	Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji
Özkan	Özdamar	Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Özlem	Yetmen	Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Özlem	Sönmez	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Pinar Mualla	Saip	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji
Rıdvan	İlhan	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji
Rian	Dişçi	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Kanser Epidemiyolojisi ve Biyoistatistik
Rümeysa	Çiftçi	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji
Samet	Topuz	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji
Selim	Afşar	Çorlu Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Semen	Önder	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji
Serap	Yücel	Acıbadem Atakent Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Serkan	Keskin	Şişli Memorial Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Ad	Soyad	Kurum
Sevgi	Özden	Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Sezai	Vatansever	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Sıtkı	Tuzlalı	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji
Sinan	Berkman	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı
Şule	Karaman	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi
Şükriye Bilge	Gürsel	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Tugan	Beşe	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji
Türkan	Öztürk Topçu	Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Ufuk	Abacıoğlu	Neolife Tıp Merkezi, Radyasyon Onkolojisi
Yasemin	Şanlı	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
Yavuz	Salihoğlu	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji
Zeynep	Güral	Acıbadem Atakent Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Bölüm I

TUBA ve OVERİN MALİGN TÜMÖRLERİ PRİMER PERİTONEAL KANSERLER

Bölüm I - 1

OVER/PRİMER PERİTONEAL/ FALLOP TÜP KANSERLER

- Epitelyal Over Kanseri/Tuba Kanseri/ Primer Periton Kanseri
- Borderline epitelyal over kanseri

Over kanseri; Türkiye'deki kadınların sık ölüm nedenlerinden birisidir. Over kanseri için risk faktörleri; artan yaş, nulliparite ve aile hikayesidir; buna karşılık oral kontraseptif kullanımı ve tubal ligasyon over kanserinden koruyucudur. En öldürücü over kanserleri; yüksek gradlı seröz neoplazmlardır. Seröz over kanserleri genellikle distal fallop tübündeki tubal intraepitelyal karsinom lezyonlarından köken alırlar.

Epitelyal over kanserinin değişken prezentasyonu tedavi ve korunma için yeni stratejilerin gelişimi için imkan sağlamaktadır. Peritoneal kaviteye ulaşılan jinekolojik prosedürlerde (örn; kalıcı sterilizasyon ya da histerektomi esnasında) eş zamanlı salpenjektomi yapılması önerilmektedir. BRCA1 veya BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında yaşam boyu over kanser riski %20-40 oranındadır. Over kanser gelişimi için artmış risk altındaki kadınlarda riski azaltıcı bilateral salpingo-ooferektomi hala standart tedavi olarak önerilmelidir. Toplanan data bunun güvenli, uygulanabilir, kost-etkif olduğunu göstermiştir.

Over kanseri olan hastalardaki klinik çalışmalarda BRCA1/2 mutasyonu PARP inhibisyonunun etkinliğini göstermek için prediktiv bir biyomarkırdır. Yanlış eşleşme ve homolog olmayan uç birleştirme gibi nonhomolog rekombinant DNA onarım yolları, jinekolojik kanserlerde yeni terapötik stratejiler için önemli hedefler sunmaktadır. ARID1A ve p53 mutasyonlu jinekolojik kanserlerin temelindeki moleküler incelemeler olan CHK1,CHK2 ve WEE-1 gibi hedeflenmiş hücre siklusu kontrol noktası proteinleri DNA onarımı ve tamiri için gelecek vaat eden tedavi yaklaşımları sunmaktadır.

Over kanseri yılda 2500 kadında 1 gibi düşük bir prevalansa sahiptir. Pelvik muayene, transvaginal ultrasonografi ve CA-125

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

seviyeleri over kanseri taraması için BRCA mutasyon taşıyıcıları dahil hiçbir kadında yeterli etkinlikte bulunmamıştır. Premenopozal kadınlarda over kanseri sıklıkla palpabl adneksiel kitlelerle prezente olur. Sıklıkla iyi huyludurlar ve folliküler veya korpus luteum kistlerine bağlıdırlar. Postmenopozal kadınlardaki adneksial kitleler genellikle cerrahi eksplorasyon gerektirirler.

Cerrahi patolojik evre, over kanserli kadınlarda en önemli prognostik faktördür. İleri evre hastalıklı kadınlarda cerrahi sonrası rezidü hastalık volümü en önemli prognostik faktördür. Erken evre hastalıklı kadınlarda ise özellikle grad önemli bir prognostik faktördür.

Epitelyal over kanserli hastalar; geniş tabanlı multidisipliner ekipler tarafından tedavi edilmelidir. Over kanserinin standart yönetimi sitoredüktif cerrahidir ve cerrahide görünen tüm tümörlerin tam rezeksiyonu amaçlanır. Eğer hasta deneyimli bir hastanede deneyimli cerrahlar tarafından uygun cerrahi ile opere olursa, "primer debulking cerrahi" (PDC) sırasında optimal ve tam rezeksiyon vakaların çoğunda başarılıdır. PDC ile karşılaştırıldığında neoadjuvan kemoterapi (NAKT) yönteminde azalmış morbidite mevcuttur; aynı zamanda daha iyi hasta sonuçları ve yaşam kalitesi sonuçları ile birliktedir. NAKT'nin en büyük yararı; direnç mekanizmalarının araştırılması, prediktif ajanların araştırılması ve yeni tedavi ajanlarının test edilmesi gibi imkanları sağlamasıdır. Randomize faz 3 çalışmaları ve meta-analizler ve dünya verileri; epitelyal over kanserli kadınlarda optimal sitoredüktif cerrahi sonrası intraperitoneal kemoterapinin yararını göstermektedir. Evre 3 over kanserli hastalarda Jinekolojik Onkoloji Grubu 172 (GOG-172) çalışması; optimal debulking yapılan ve ardından intraperitoneal kemoterapi (İPKT) alan hastalarda 66 aylık ortalama sağkalım süresiyle İPKT'nin altın standart tedavi olduğunu belirtmiştir. Buna karşılık henüz optimal intraperitoneal/intravenöz kemoterapi rejimi tanımlanmış değildir; GOG-252, OV21/PETROC, JGOG iPocc randomize çalışmalarında sisplatinin, intraperitoneal karboplatinin yerine optimal tedavi olup olmadığı araştırılmaktadır. Over kanseri tanısı almış kadınlarda İPKT'nin hangi hastalarda gerekli olduğu hala tartışmalı bir konudur. İPKT'nin gerekliliği ve başarısını anlamak için biyolojisini anlamak gerekmektedir; ilk veriler, DNA tamir kusuru ile ortaya çıkan tümörlerde işe yarayacağını göstermektedir.

İleri evre over kanserinin standart tedavisinde 6 seans intravenöz karboplatin/paklitaksel tedavisi uygulanmaktadır. Platin dozunu arttırmanın sağkalımı arttırdığına dair ya da başka yararı olduğuna dair bir kanıt yoktur. Son çalışmalar (GOG 218 ve ICON-7) bevasizumab'ın istatistiksel olarak faydalı olduğunu göstermiş-

tir. İleri evre berrak hücreli ve müsinöz tümörler kemoterapiye rezistandır. Rekürren over kanseri genellikle kürtle sonuçlanmaktadır ancak primer tedavinin tamamlanmasından 6 aydan sonra rekürrens gerçekleşen hastalar kemoterapiden fayda görebilmektedirler. Platin duyarlı hastalıkta kombinasyon tedavilerinin tek ajan kemoterapiye göre daha çok etkili olduğu gösterilmiştir ancak genel sağkalım yararı ile ilgili veriler çelişkilidir. Sekonder debulking cerrahisi klinik çalışmalarda test edilmektedir.

Over kanserinin nadir bir alt tipi olan low-grade seröz ovaryan kanser; kemoterapiye rezistandır ve bu farklı biyolojisi onun üzerinde farklı tedavi stratejileri geliştirilmesine sebep olur. Berrak hücreli over kanseri epitelyal over kanserinin nadir ve farklı patolojik ve klinik alt tipidir. Karsinogenezinin patofizyolojisi gitgide daha açıklanabilir hale gelmektedir ve bu sayede moleküler karakteristiği üzerindeki çalışmalar yeni tedavi ajanlarının araştırılmasını sağlamaktadır.

Borderline tümörler genellikle overde sınırlıdır ve daha iyi bir prognoza sahiptir. Primer müsinöz over kanserlerini overin komşu organlara metastazından ayırmak zor olabilir. Borderline tümörlerde primer tedavi cerrahi tedavidir. Borderline over kanserli kadınlarda ileri evre hastalıkta bile postoperatif kemoterapinin sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur. Borderline tümörler, 10-15 yıl sonra tekrarlayabilirler. Frozen incelemede borderline histopatoloji olarak sonuçlanan over tümörlerinin %20-30'u son patolojide invaziv karsinom olarak kendini gösterir.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Tablo 1a. Over/Tuba Kanserlerinin Evrelenmesi

TNM	FIGO*	
Primer Tümör (T)		
TX		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümöre ait bulgu yok
T1	I	Tümör overlere sınırlıdır
T1a	IA	Tümör bir overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok
T1b	IB	Tümör her iki overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok
T1c	IC	Tümör bir ya da her iki overe sınırlıdır ve kapsül ruptürü, over yüzeyinde tümör, asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre varlığından herhangi biri
T2	II	Tümör pelvik yayılımla birlikte bir ya da her iki overi tutmaktadır
T2a	IIA	Uterus ve/veya tubada tümör yayılımı ve/veya tümör implantı. Asit sıvısında ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yok
T2b	IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım, asit veya batın yıkama sıvısında malign hücre yok
T2c	IIC	Pelvik yayılım ve/veya implant (2a veya 2b) ve asit veya batın yıkama sıvısında malign hücre varlığı
T3	III	Pelvis dışında mikroskopik olarak doğrulanmış peritoneal metastazlı bir veya her iki overi tutan tümör
T3a	IIIA	Mikroskopik pelvis dışı periton metastazı (makroskopik metastaz yok)
T3b	IIIB	En büyük çapı 2 cm'den küçük pelvis dışı periton metastazı
T3c	IIIC	En büyük çapı 2 cm'den büyük pelvis dışı periton metastazı ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı

Tablo 1a. Over/Tuba Kanserlerinin Evrelenmesi (Devam)

TNM	FIGO*	
Bölgesel Lenf Nodları (N)		
NX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	IIIC	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)		
M0		Uzak metastaz yok
M1	IV	Uzak metastaz var (peritoneal metastazlar hariç)

Not: Karaciğer kapsül metastazı T3/Evre III, Karaciğer parankim metastazı M1/Evre IV, plevral efüzyon M1/Evre IV için pozitif sitolojiye sahip olmalıdır.

* FIGO 7th edition.

Tablo 1b. Over/Tuba Kanserleri Anatomik Evre

Evre	Primer Tümör (T)	Bölgesel Lenf Nodu (N)	Uzak Metastaz (M)
Evre I	T1	N0	M0
Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
Evre IC	T1c	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIA	T2a	N0	M0
Evre IIB	T2b	N0	M0
Evre IIC	T2c	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
Evre IIIA	T3a	N0	M0
Evre IIIB	T3b	N0	M0
Evre IIIC	T3c	N0	M0
	Herhangi T	N1	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

pT, pN, pM kategorileri T, N ve M kategorilerine karşılık gelmektedir.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilkelileri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Tablo 2a. Fallop Tüp Evrelemesi

TNM	FİGO	
Primer Tümör (T)		
Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümör bulgusu yok
Tis*		Karsinoma in situ (tubal mukoza ile sınırlı)
T1	I	Fallop tüp(ler)e sınırlı tümör
T1a	IA	Serozal yüzeye penetrasyon olmaksızın tek tüpte sınırlı tümör; asit yok
T1b	IB	Serozal yüzeye penetrasyon olmaksızın iki tüpte sınırlı tümör; asit yok
T1c	IC	Tubal seroza yüzeyine ya da içine uzanan bir veya iki tüpü tutmuş tümör; asit ya da peritoneal yıkama sıvısında malign hücreler
T2	II	Pelvik uzanımı olan bir veya her iki tüpte tümör
T2a	IIA	Uterus ve/veya overlere yayılım ve/veya metastaz
T2b	IIB	Diğer pelvik yapılara yayılım
T2c	IIC	Asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücrelerle birlikte pelvik yayılım
T3	III	Pelvis dışında peritoneal implantlarla birlikte bir veya her iki tüpü tutan tümör
T3a	IIIA	Pelvis dışında mikroskopik peritoneal metastazlar
T3b	IIIB	Pelvis dışında en büyük çapı 2 cm veya az küçük makroskopik metastazlar
T3c	IIIC	Pelvis dışında en büyük çapı 2 cm den fazla peritoneal metastazlar
Bölgesel Lenf Nodları (N)		
Nx		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	IIIC	Bölgesel lenf nodu metastazı var

Tablo 2a. Fallop Tüp Evrelemesi (Devam)

TNM	FİGO	
Uzak Metastaz (M)		
M0		Uzak metastaz yok
M1	IVB	Uzak metastaz var (peritoneal kavite içindeki metastazlar hariç)

*Not: FİGO Evre 0 (Tis) içermez.

Not: Karaciğer kapsül metastazı Evre 3/T3; karaciğer parankim metastazı M1/Evre 4; plevral effüzyon M1/Evre 4 için mutlaka pozitif sitolojisi sahip olmalıdır.

Tablo 2b. Fallop Tüp Anatomik Evre

Evre	Primer Tümör (T)	Bölgesel Lenf Nodu (N)	Uzak Metastaz (M)
Evre 0*	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 1A	T1a	N0	M0
Evre 1B	T1b	N0	M0
Evre 1C	T1c	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 2A	T2a	N0	M0
Evre 2B	T2b	N0	M0
Evre 2C	T2c	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
Evre 3A	T3a	N0	M0
Evre 3B	T3b	N0	M0
Evre 3C	T3c	N0	M0
	Herhangi bir T	N1	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Not: FİGO Evre 0 (Tis) içermez.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilkelileri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

KLİNİK BULGULAR

Abdominal/pelvik muayenede şüpheli/ palpe edilebilen kitle ve/veya asit, abdominal şişlik ve/veya başka belirgin malignite kaynağı olmaksızın şişkinlik, pelvik ya da abdominal ağrı, yemek yemede güçlük veya çabuk doyma hissi ya da üriner semptomlar (baskı veya sıklık) gibi semptomlar

TETKİKLER

- Aile hikayesini değerlendir
- Abdominal/pelvik muayene
- Klinik olarak endike ise gastrointestinal değerlendirme
- Ultrasonografi ve/veya abdominal / pelvik BT veya MRI
- Akciğer görüntüleme
- Klinik olarak endike ise CA-125 ya da diğer tümör belirteçleri
- Tam kan sayımı
- Biyokimya (Karaciğer fonksiyon testlerini içermeli)

PRİMER TEDAVİ^{a,b}

Laparotomi, Pelvik-para-aortik lenfadenektomi, Omentektimi ve Total abdominal histerektomi (TAH) / Bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) ya da Unilateral salpingo-ooforektomi (USO) (Klinik Evre 1A ya da Evre 1C, hasta doğum yapmak istiyorsa kapsamlı evrelendirme ile tüm gradlarda) ya da

Klinik evre II, III ya da IV ise sitoredüktif cerrahi ya da

Cerrahi aday olmayan (bulky) evre III/IV hastalar için neoadjuvan kemoterapi / primer interval sitoredüksiyonu düşünün (tanı ince iğne aspirasyonu (FNA), biyopsi ya da parasetez ile konmalı)

Patolojik Evrelendirme (Bkz. [Şekil 3](#))

^aStandart öneriler bir jinekolojik onkolog tarafından hastanın değerlendirilmesini kapsar. Yayınlanmış veriler primer değerlendirme ve bir jinekolojik onkolog tarafından tümör hacminin küçültülmesinin sağ kalım avantajıyla sonuçlandığını gösterir. Neoadjuvan kemoterapi ile cerrahi yapılacak hastaların tedavi öncesi jinekolog onkolog tarafından değerlendirilmesi gereklidir.

^bOver kanseri tanısı ile ameliyat olması planlanan tüm kadınlar ameliyat öncesi uygulanan kombine IV ve IP kemoterapinin avantajları hakkında bilgilendirilmelidir.

Şekil 1. Epiteyal Over Kanseri/ Tuba Kanseri/ Primer Periton Kanseri ön tanısı olan hastalara genel yaklaşım

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

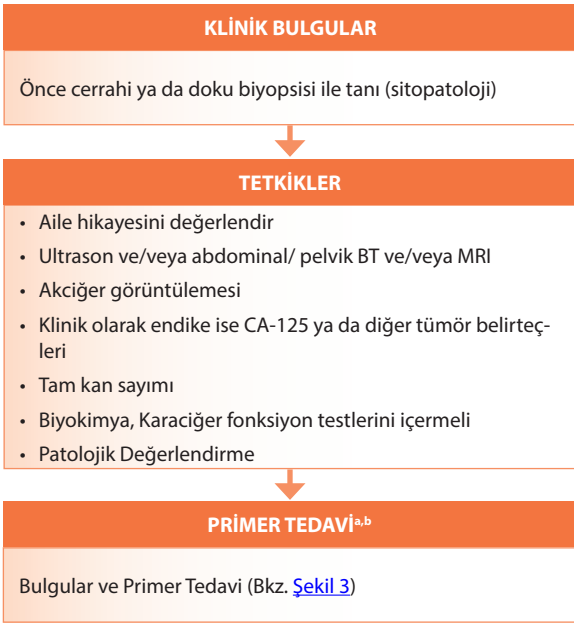
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

ilaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı



^a Standart öneriler bir jinekolojik onkolog tarafından hastanın değerlendirilmesini kapsar. Yayınlanmış veriler primer değerlendirme ve bir jinekolojik onkolog tarafından tümör hacminin küçültülmesinin sağ kalım avantajıyla sonuçlandığını gösterir. Neoadjuvan kemoterapi ile cerrahi yapılacak hastaların tedavi öncesi jinekolog onkolog tarafından değerlendirilmesi gereklidir.

^b Over kanseri tanısı ile ameliyat olması planlanan tüm kadınlar ameliyat öncesi uygulanan kombine IV ve IP kemoterapinin avantajları hakkında bilgilendirilmelidir.

Şekil 2. Epitelyal Over Kanseri/ Tuba Kanseri/ Primer Periton Kanseri patolojik tanısı olan hastalarda yapılması gereken standart tetkikler

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

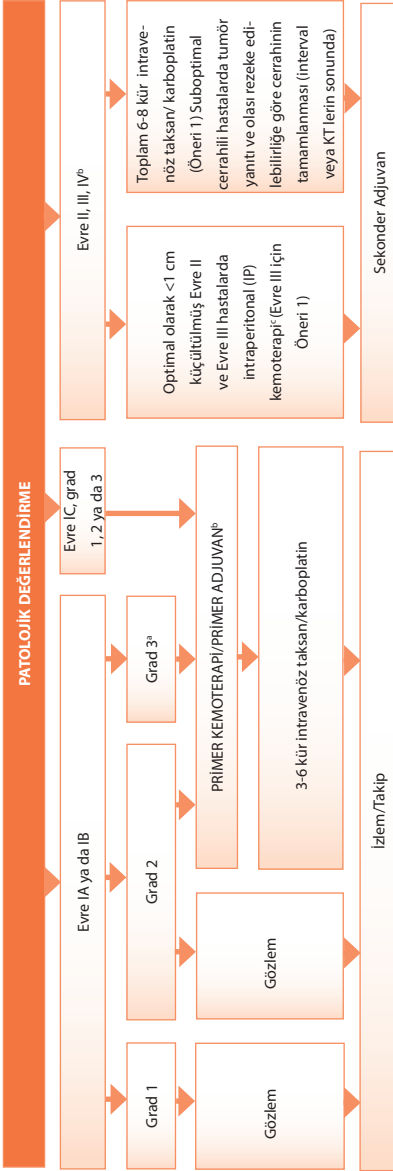
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı



^a Berrak -hücre patolojisi grad 3 'tür.

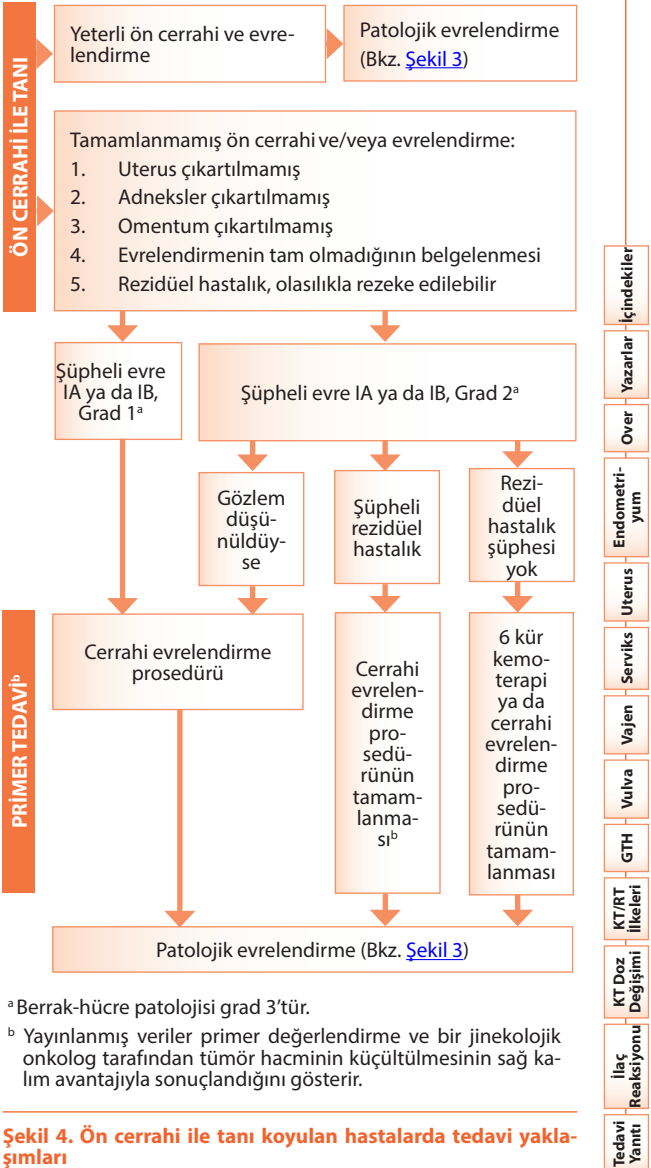
^b Primer kemoterapi alan hastalar aşağıdaki şekilde izlenecektir.

1. En az 2-3 kürde bir pelvik muayene

2. Belirtildiği şekilde trombosit sayısını içeren aralıklı tam kan sayımı ve biyokimya profili, tümör belirteçleri, endike ise radyografik görüntüleme.

^c Over kanseri tanısı ile ameliyat olması planlanan tüm kadınlar ameliyat öncesi uygulanan kombine IV ve IP kemoterapinin avantajları hakkında bilgilendirilmelidir.

Şekil 3. Evre I-IV Epitelial Over/Tuba ve Primer Peritoneal Kanselerde Primer Adjuvan Tedavi



^a Berrak-hücre patolojisi grad 3'tür.

^b Yayınlanmış veriler primer değerlendirme ve bir jinekolojik onkolog tarafından tümör hacminin küçültülmesinin sağ kalm avantajıyla sonuçlandığını gösterir.

Şekil 4. Ön cerrahi ile tanı koyulan hastalarda tedavi yaklaşımları

Tamamlanmamış ön cerrahi ve/veya evrelendirme:^a

1. Uterus çıkartılmamış
2. Adneksler çıkartılmamış
3. Omentum çıkartılmamış
4. Evrelendirmenin tam olmadığıının belgelenmesi
5. Rezidüel hastalık, olasılıkla rezeke edilebilir

Şüpheli Evre IA ya da IB, grad 3 ya da Evre IC^b

Evre II, III, IV

Rezidüel hastalık şüphesi

Rezidüel hastalık şüphesi yok

Olası rezeke edilebilir rezidüel hastalık şüphesi

Rezeke edilemeyen rezidüel hastalık şüphesi

Cerrahi evrelendirme prosedürünün tamamlanması

6 kür kemoterapi ya da cerrahi evrelendirme prosedürünün tamamlanması

Tümör küçültücü cerrahi

Toplam 6-8 kür kemoterapi
3-6 kür^c sonrası cerrahi yapılmalı, takiben postoperatif kemoterapi uygulanmalı

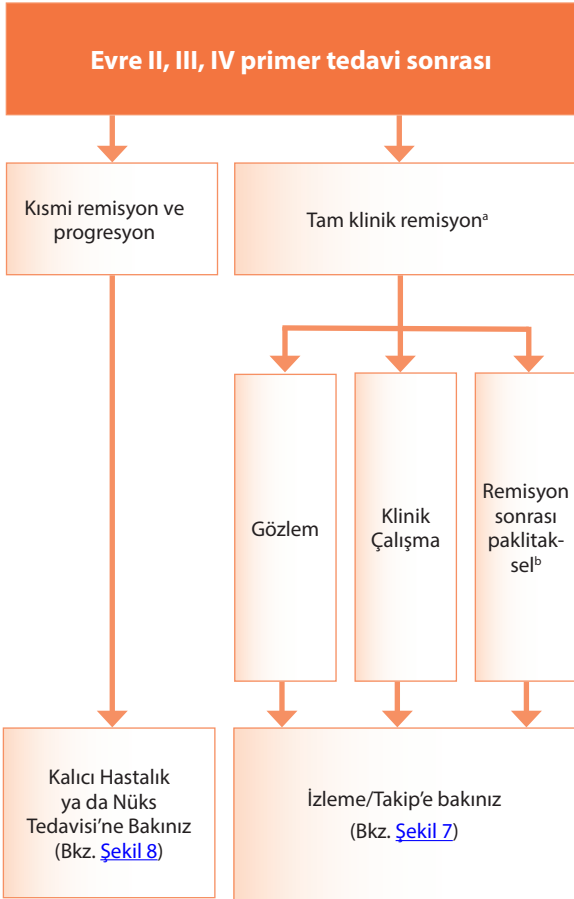
Patolojik evrelendirme (Bkz. [Şekil 3](#))

^a Yayınlanmış veriler primer değerlendirme ve bir jinekolojik onkolog tarafından tümör hacminin küçültülmesinin sağ kalım avantajıyla sonuçlandığını gösterir. Neoadjuvan kemoterapi ile cerrahi yapılacak hastaların tedavi öncesi jinekolog onkolog tarafından değerlendirilmesi gereklidir.

^b Berrak-hücre patolojisi grad 3'tür.

^c Jinekolojik onkoloğun kararına göre cerrahi 6 kür sonra gerçekleştirilebilir.

Şekil 5. Tamamlanmamış ön cerrahi ve/veya tamamlanmamış evrelendirme yapılan hastalara yaklaşım (Evre IA, IB, Grad 3, IC, II, III, IV)



^a Objektif hastalık kanıtı yok (örn, negatif fiziksel muayene, negatif CA-125, < 1 cm lenf nodülleriyle negatif BT)

^b İdame tedavisi ile ilgili düşük kanıt düzeyli çalışmalar vardır.

Şekil 6. Evre II, III, IV primer tedavi sonrası yaklaşım

Tablo 3. FIGO Evre IIIc-IV Over Karsinomunda Primer Kemoterapi Başlama Kriterleri

KRİTERLER	ESSEN KRİTERLERİ	LEUVEN KRİTERLERİ
TANI	Histopatolojik olarak tanımlanmış FIGO Evre IIIc-IV epitelyal over veya tuba, periton kanseri	veya CA 125 (KU/L) / CEA (ng/dl) oranı > 25 olan pelvik kitlesel olgularda ince iğne aspirasyon biyopsi ile tanımlanmış karsinom hücreleri. Eğer CA 125/ CEA oranı < 25 olursa primer mide, kolon veya meme kanserini dışlamak için görüntüleme veya endoskopi uygulanmalıdır
ABDOMİNAL METASTAZLAR	Superior mezenterik arter tutulumu	
	İnce barsak mezenter kökünde diffüz derin infiltrasyon	
	Total gastrektomiye veya geniş bir ince barsak rezeksiyonu sonucu kısa barsak sendromuna neden olabilecek diffüz kısa barsak ve/veya mide karsinomatöz tutulumları	
	Her iki lobda multipl karaciğer parankim tutulumu	Intrahepatik metastazlar
	Pankreasın ve/veya duodenumun büyük kısmının (Pankreasta sadece kuyruk değil) tümör ile tutulumu	Duodenum ve/veya pankreas ve/veya hepatoduodenal ligamentteki, trunkus çöliakus veya porta hepatis arkası büyük damar tutulumları
	Ligamentum hepatoduodenale veya trunkus çöliakus damarlarında tutulum olması	
ABDOMEN DIŞI METASTAZLAR	Tam olarak rezeke edilemeyen metastazlar <ul style="list-style-type: none"> • Multipl akciğer parankim metastazları • Rezeke edilemeyen lenf nodu metastazları • Beyin metastazları 	Aşağıdaki durumlar dışında <ul style="list-style-type: none"> • Rezeke edilebilir inguinal metastazlar • Tek rezeke edilebilen retrokrural veya parakardial nodlar • Plevral tümör olmadan malign hücre içeren plevral sıvı
HASTA KARAKTERİSTİKLERİ	Komplet rezeksiyon için gerekli olacak maksimal cerrahiye izin vermeyen hastalar; azalmış performans durumu veya komorbidite bulunması.	
	Kan transfüzyonu gibi potansiyel destek tedaviyi veya geçici stoma açılmasını kabul etmeyen hastalar.	

Tablo 4. Evre I-IV Epitelial Over/Tuba ve Primer Peritoneal Kanserlerde Primer Adjuvan Tedavi

Tedavi Rejimleri	
1.	Paklitaksel 135 mg/m ² IV sürekli infüzyon 24 saat boyunca (1. gün) IV paklitakselden sonra Sisplatin 75-100 mg/m ² IP (2. gün) Paklitaksel 60 mg/m ² IP (8. gün) (maks BSA 2 m ²) 3 haftada bir x 6 kür tekrarlayın (Öneri 1)
2.	3 saat paklitaksel 175 mg/m ² IV'yi takiben 1 saat karboplatin AUC 5-7.5 IV (1. gün) 3 haftada bir x 6 kür tekrarlayın (Öneri 1)
3.	1 saat dozetaksel 60-75 mg/m ² IV'yi takiben 1 saat karboplatin AUC 5-6 IV (1. gün) 3 haftada bir x 6 kür tekrarlayın (Öneri 1)
4.	Yoğun doz paklitaksel 80 mg/m ² IV 1 saat (1, 8 ve 15. gün) ve 1 saat karboplatin AUC 6 IV (1. gün) 3 haftada bir X 6 kür tekrarlayın (Öneri 1)
5.	Yoğun doz paklitaksel 60 mg/m ² IV 1 saat (1, 8 ve 15. gün) ve 1 saat karboplatin AUC 2 IV (1, 8 ve 15. gün) 3 haftada bir X 6 kür tekrarlayın (Öneri 1).

Doz hesaplamada önemli noktalar: maksimum kreatinin klerensi 125'dir, daha üst düzey değer yazılmaz.

Maksimum Karboplatin Dozu (mg) = target AUC (mg/mL/dak) x (125 mL/dak + 25 mL/dak)

Target AUC = 6, maksimum doz: 6 x 150 = 900 mg

Target AUC = 5, maksimum doz: 5 x 150 = 750 mg

Target AUC = 4, maksimum doz: 4 x 150 = 600 mg

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

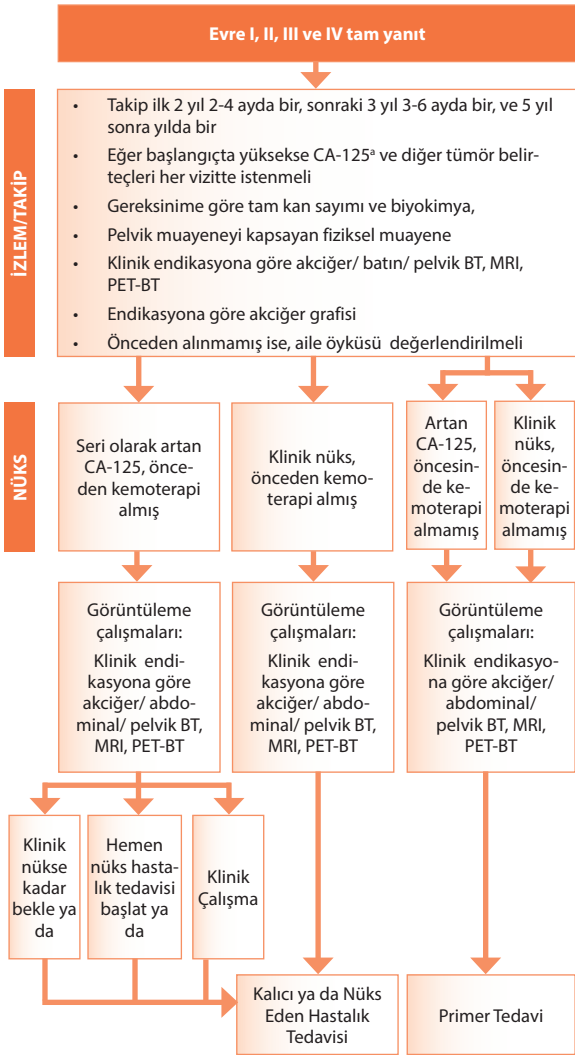
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı



^a Primer tedavinin tamamlanmasında sonra over kanserinin izlenmesinde CA-125'in faydası ile ilgili öncü çalışmalar mevcuttur

Şekil 7. Evre I-IV tam yanıt alınan ve takipte klinik nüks görülen hastalarda yaklaşım

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

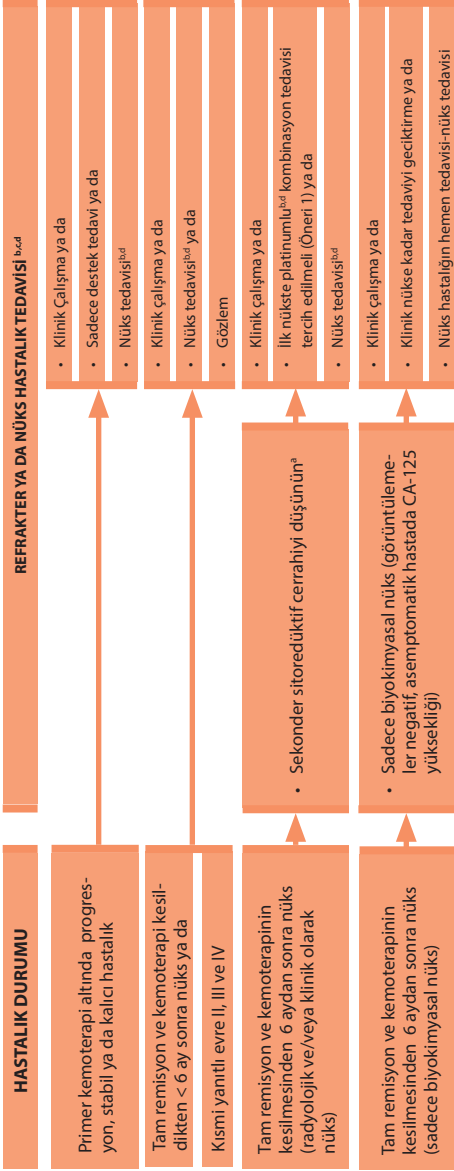
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı



^a Cerrahi Prensiplerine Bakınız

^b Klinik fayda bulgusu olmadan ard arda iki tedavi rejimi alan hastaların ek tedaviden faydalanma ihtimali düşük olabilir. Klinik çalışmalar, destekleyici tedavi ya da ek tedavi önerileriyle ilgili kararlar, büyük ölçüde bireysel bazda yapılmalıdır.

^c Cerrahinin Temel Prensiplerinde Yardımcı Palyatif Cerrahi Prosedürleri'ne bakınız

^d Kabul Edilebilir Nüks Tedavileri'ne bakınız

Şekil 8. Refrakter ya da nüks hastalıkta yaklaşım

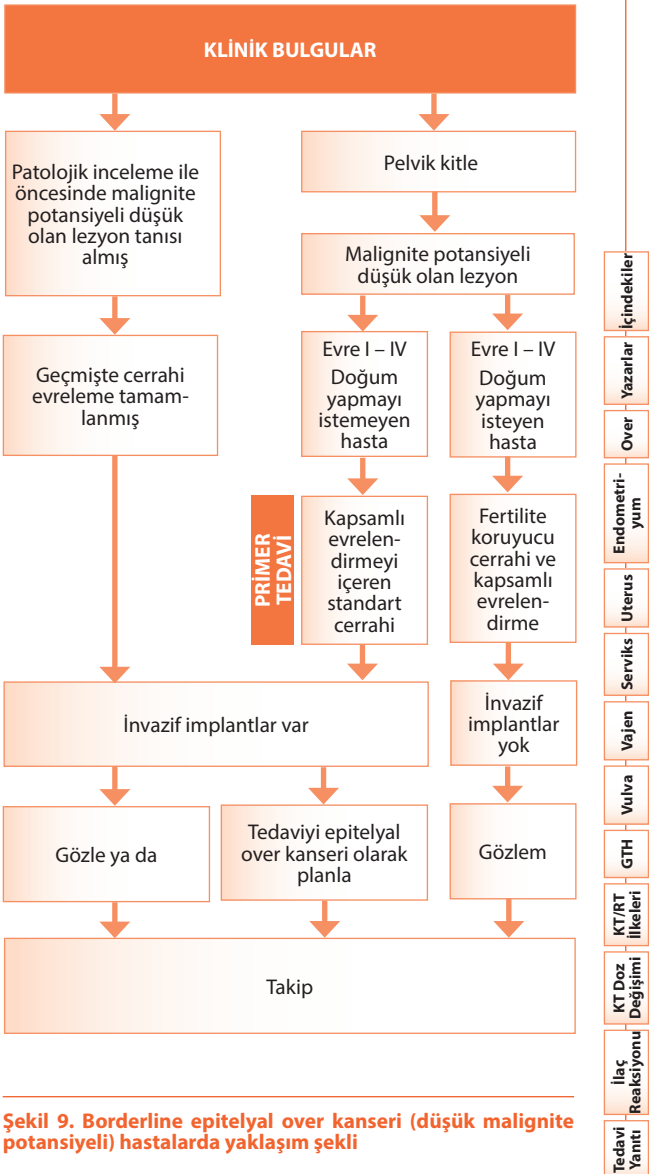


Tablo 5. Nükste Kabul Gören Tedaviler

TERCİH EDİLEN TEDAVİ YAKLAŞIMI	
Sitotoksik Tedavi	
<p>Platin duyarlı:</p> <p>Çoklu ajan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatin/ paklitaksel (Öneri 1) • Karboplatin/ haftada bir paklitaksel • Karboplatin/ dosetaksel • Karboplatin/ lipozomal doksorubisin • Sisplatin/ gemsitabin <p>Tek ajan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatin • Sisplatin 	<p>Platin dirençli:</p> <p>Platin bazlı olmayan tek-ajan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosetaksel • Etopozid, oral • Gemsitabin • Lipozomal doksorubisin • Haftada bir paklitaksel • Topotekan
Hedef tedavi	
<ul style="list-style-type: none"> • Bevasizumab , Olaparib 	
DİĞER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	
Sitotoksik Tedavi	
<p>Tek ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altretamin • Kapesitabin • Siklofosamid • Ifosfamid • Irinotekan 	<ul style="list-style-type: none"> • Melfalan • Oksaliplatin • Paklitaksel • Nab-paklitaksel • Pemetreksed • Vinorelbin
Hormonal Tedavi	
<ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol • Letrozol • Leuprolid asetat • Megestrol asetat • Tamoksifen 	
Radyasyon Tedavisi	
<ul style="list-style-type: none"> • Palyatif lokalize radyasyon tedavisi 	

^aKlinik fayda bulgusu olmadan ard arda iki tedavi rejimi alan hastaların ek tedaviden fayda alma ihtimali düşük olabilir. Klinik çalışmalar, destekleyici tedavi ya da ek tedavi önerileriyle ilgili kararlar, büyük ölçüde bireysel bazda yapılmalıdır.

^b Platin duyarlı nükslerde platin bazlı kombinasyon tedavileri düşünülmelidir.



Şekil 9. Borderline epitelyal over kanseri (düşük malignite potansiyeli) hastalarda yaklaşım şekli

İZLEM/TAKİP

- Takip ilk 5 yılda, 3 yıl 3-6 ayda bir, sonrası yılda bir
- Pelvik muayeneyi kapsayan fiziksel muayene
- Fertilitenin korunduğu cerrahi hastaları için klinik endikasyona göre ultrasonografi
- Eğer başlangıçta yüksekse CA-125^a ve diğer tümör belirteçleri her ziyarette istenmeli
- Gereksinime göre tam kan sayımı veya biyokimya,
- Unilateral salpingo-ooforektomi geçiren hastalarda doğum tamamlandıktan sonra cerrahinin tamamlanmasını değerlendirin

NÜKS HASTALIK

Klinik nüks

Cerrahi değerlendirme + mümkünse 'debulking'

İnvazif hastalık

İnvazif olmayan hastalık

NÜKS TEDAVİ

Tedaviyi epitelyal over kanseri olarak planla

Gözlem

^a Preliminer veriler primer tedaviden sonra over kanserinin Ca 125 ile takip edilebileceğini göstermiştir.

Şekil 10. Düşük malignite potansiyelli epitelyal over kanserinde nüks.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

BOX 1. Optimal sitoredüksiyon (her evre) için düşünülebilecek işlemler

- Radikal pelvik diseksiyon
- Bağırsak rezeksiyonu
- Diyafram ya da diğer peritoneal yüzeylerin sıyrılması
- Splenektomi
- Parsiyel hepatektomi
- Kolesistektomi
- Parsiyel gastrektomi
- Parsiyel sistektomi
- Üreteroneosistostomi
- Distal pankreatektomi

BOX 2. Palyatif Cerrahi Girişimler

Seçilmiş hastalarda yapılabilir.

- Parasentez
- Torasentez – Pleurodezi
- Ureteral stentler/nefrostomi
- Gastrostomi tüpü
- İntestinal tıkanıklığın cerrahi giderilmesi
- İntestinal stentler
- Vasküler giriş yolları
- Peritoneal ve plevral kateter
- Video-assisted torakoskopi

BOX 3. Genetik/Ailesel Yüksek-Risk Değerlendirmesi

Aile öyküsü (özellikle over kanseri olan 2 ya da daha fazla birinci derece yakını olan hastalar), BRCA1 ve BRCA2 genotipleriyle bağlantılı ya da herediter nonpolipoz kolorektal kanserden (HNPCC) etkilenmiş aileler erken başlangıçlı hastalıkla ilişkili bulunmuştur, bu hastalar over kanseri olan kadınların sadece %25'ini oluşturur.

- Yüksek riskli kadınlarda (BRCA1 ya da BRCA2 mutasyonlu), salpingo-ooforektomi, over ve tuba kanseri riskinde azalmaya neden olur; ancak profilaktik salpingo-ooforektomiden sonra dahi bu hasta grubunda primer peritoneal kanser için rezidüel risk bulunur.
- Cerrahi riski, bağırsak, mesane, üreter ve damarların hasarını kapsar. Son veriler, tubaların bazı over kanseri ve primer peritoneal kanserlerin orijini olabileceğini desteklemektedir.

BOX 4. Kalıtsal meme/over kanseri olasılığı kimlerde vardır?

Kendisinde herhangi bir sorun saptanmayan fakat kan bağı olan yakın akrabasında (yakın akraba: 1., 2. ve 3. derecede kan bağı olan akrabaları içerir) aşağıda belirtilen durumu olan kişiler bu gruba girerler:

1. BRCA1/BRCA2 ile genetik kanser riskinin varlığı saptananlar (bu tarama laboratuvarında kan alınarak yapılır ve aşağıda belirtilen durumlarda istenebilir),
2. Yakın akrabasında 45 yaş veya altında meme kanseri hikâyesi olanlar,
3. Yakın akrabasında her iki memede kanser veya 50 yaş veya altında bir memede kanser ve en az bir yakın akrabada daha 50 yaş ve altında meme kanseri veya over kanseri hikâyesi olanlar,
4. Yakın akrabasında meme kanserinin herhangi bir yaşta saptanması ve en az 2 yakın akrabada daha over kanseri hikâyesi olanlar,
5. Yakın akrabasında meme kanserinin herhangi bir yaşta saptanması ve en az 2 yakın akrabada daha meme kanseri hikâyesi (özellikle 50 yaş altında veya iki memede çıkmışsa) olanlar,
6. Yakın akrabasında meme kanserinin herhangi bir yaşta saptanması ve başka bir yakın erkek akrabasında meme kanseri hikâyesi olanlar,
7. Aynı yakın akrabasında hem meme hem over kanseri hikâyesi olanlar,
8. En az iki yakın akrabasında over kanseri hikâyesi olanlar,
9. Yakın akrabasında over kanseri ve en az bir yakın akrabasında daha 50 yaş ve altında meme kanseri veya iki memede kanser hikâyesi olanlar,
10. Bir yakın akrabasında over kanseri ve en az iki yakın akrabasında meme kanseri hikâyesi olanlar,
11. Yakın akrabasında over kanseri ve en az 1 yakın erkek akrabasında meme kanseri hikâyesi olanlar,
12. İki yakın erkek akrabasında meme kanseri hikâyesi olanlar,
13. Yakın erkek akrabasında meme kanseri ve en az bir yakın kadın akrabasında meme veya over kanseri hikâyesi olanlar,
14. Li-Fraumeni sendromu (aynı ailede akut kan kanseri, erken yaşta meme kanseri, beyin tümörü, böbrek üstü bezi kanseri, kemik ve yumuşak doku sarkomu, diğer erken yaşta saptanan nadir adenokanserler veya çocukluk çağı kanseri hikâyelerinin olması) hikâyesi olanlar.
15. Ashkenazi yahudileri.

NADİR OVER TÜMÖRLERİ

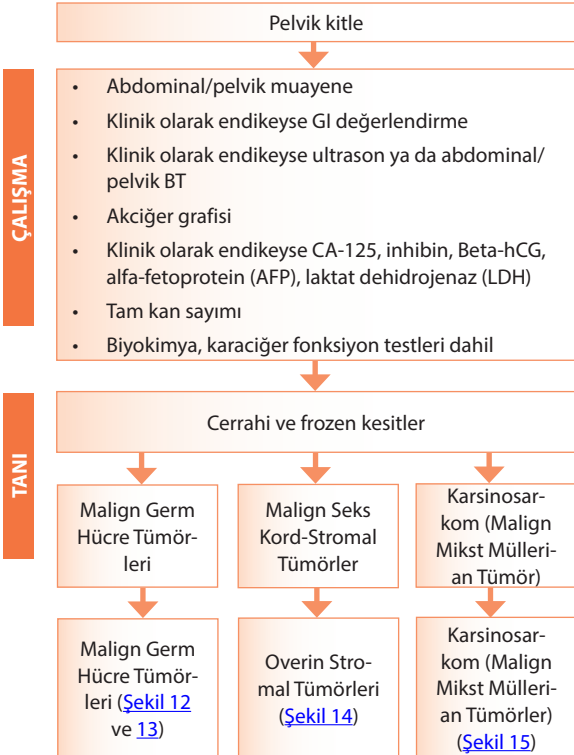
- Malign germ hücre tümörleri
- Seks kord stromal tümörler
- Karsinosarkom (Malign Mikst Müllerian Tümör)

Nonepitelyal over kanserleri sıklıkla germ hücreli over tümörleri ve seks kord stromal tümörleri içerir. Kadınlardaki en sık malign germ hücreli over tümörleri; disgerminom, endodermal sinüs tümörleri ve immatür teratomlardır. Germ hücreli tümörler tüm ovaryan tümörlerin %2-3'ünü oluşturur ve genellikle genç popülasyonda görülmektedirler. Hastaların çoğu evre 1 hastalıkla prezente olurlar. Germ hücreli tümörlerin bazı tipleri için hCG ve AFP yararlı tümör markırlarıdır. Germ hücreli over tümörlü ve seks kord-stromal tümörlü hastaların çoğunluğu uzun dönem sağkalıma sahiptir ve tedavi morbiditesini minimal yaşarlar. Cerrahi; tedavide ana seçenektir. Erken evre hastalıklı genç kadınlarda reproduktif potansiyellerini korumak amacıyla fertilitate koruyucu cerrahi yapılabilir. Sekonder sitoredüksiyon immatur teratomu içeren tümörü olan kadınlarda önemli bir seçenektir. Germ hücreli tümörlerde relaps riski sadece cerrahi uygulanan grupta yüksek olarak bulunmuştur. Çoğu hastada platin-bazlı kemoterapi rejimi önerilmektedir (Evre 1A Grade 1 immatür teratom ve Evre 1A disgerminomlar hariç). Geçerli tedavi rejimi; 3-4 siklus bleomisin-etoposid ve sisplatin rejimi (BEP) kombinasyonudur. Disgerminomlar kemoterapiye çok duyarlı tümörlerdir.

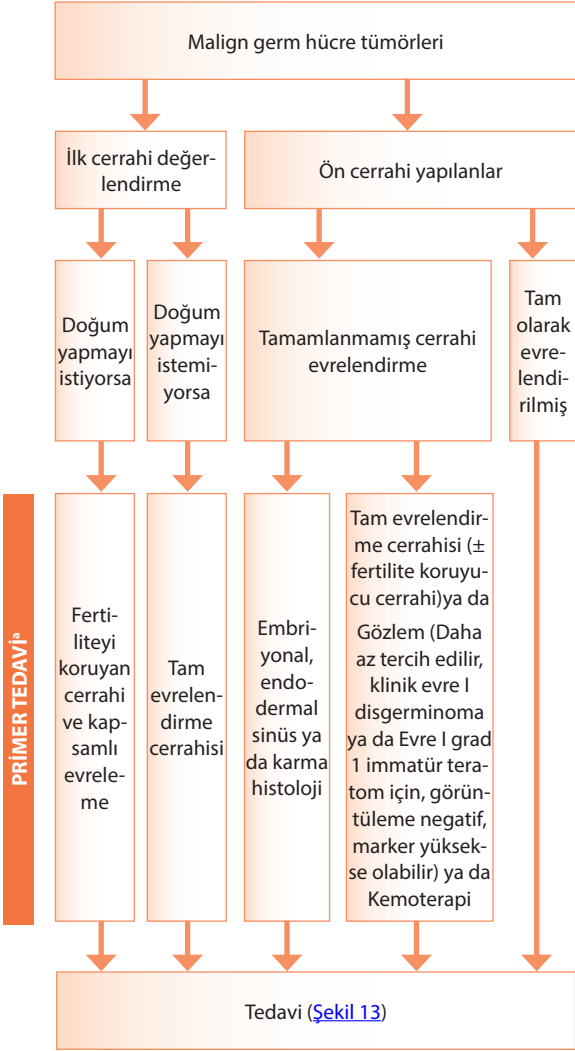
Seks kord-stromal tümörler tüm ovaryan kanserlerin yaklaşık olarak %7'sini oluşturur. Over seks kord-stromal tümörler endokrinolojik anormallikler ile birliktedir; granuloza hücre, teka hücre ve sertoli hücre tümörleri genellikle estrojenik; sertoli-leydig hücre tümörleri androjeniktir. Seks kord-stromal tümörlerin çoğu benign veya düşük malign potansiyelli tümörlerdir ve uzun dönem prognozu tümörlerin malignite potansiyeline uygun olarak iyidir.

Seks kord-stromal tümörlerin çoğu endokrin anormalliklerle prezente olurlar ve bu da erken evrede tanınmalarını sağlamaktadır. Malignite potansiyeli olmayan seks kord-stromal tümörlerde cerrahi rezeksiyon yeterlidir. İleri evre hastalıkta ve az diferansiasyon gösteren Sertoli-Leydig hücreli tümörlerde postoperatif adjuvan tedavi önerilmektedir. Standart postoperatif tedavi platin bazlı kemoterapiyi içermektedir; en sık rejim; 3-4 siklusluk BEP kombinasyonudur. Seks kord-stromal tümörler nadiren rekürrens gösterirler.

Karsinosarkom epiteliyal over kanseri gibi tedavi edilir.

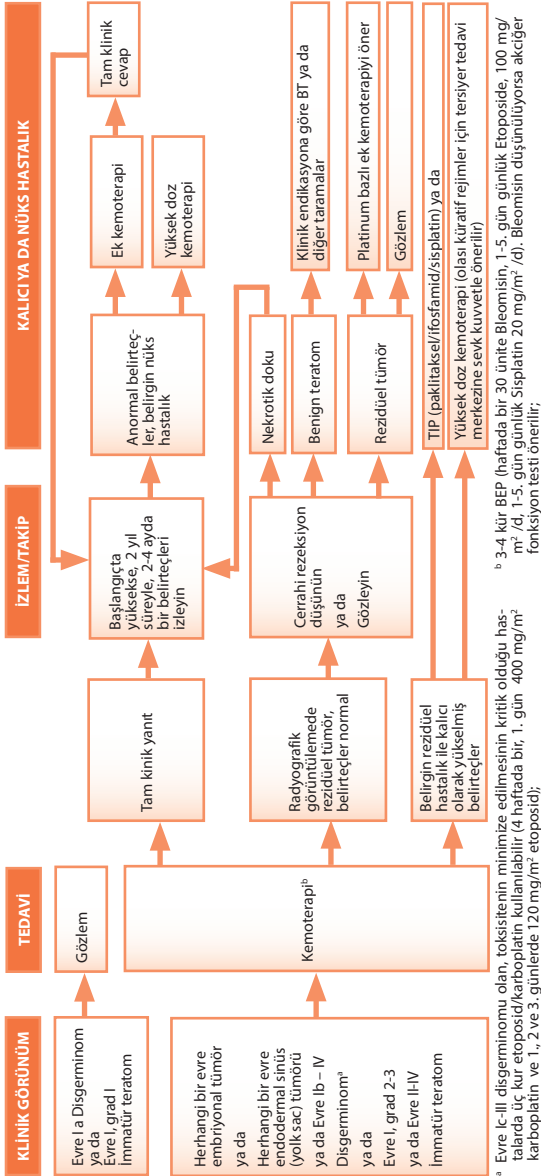


Şekil 11. Nadir over histopatolojileri



^aHastalar jinekolog onkolog tarafından görülmelidir.

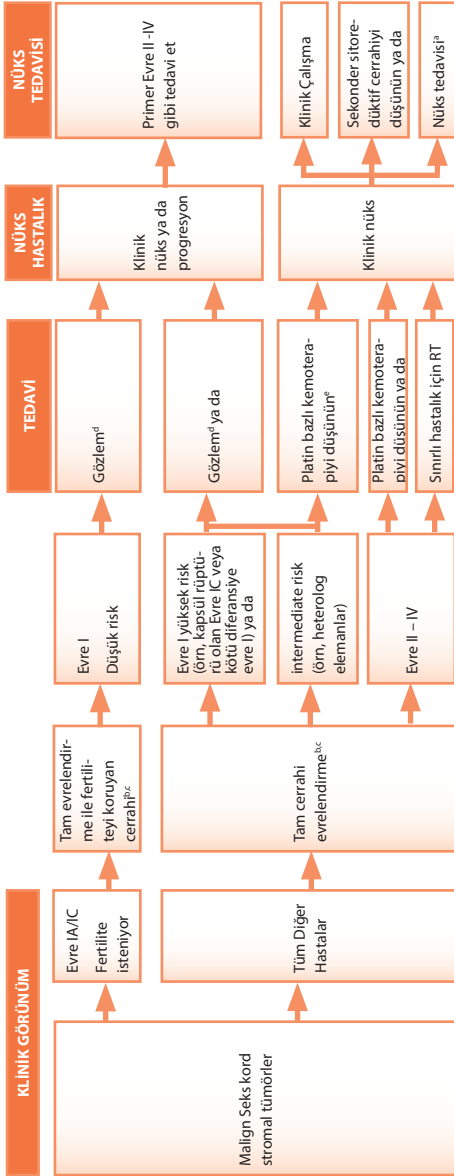
Şekil 12. Malign germ hücre tümörleri cerrahisi



Şekil 13. Malign germ hücre tümörleri sistemik tedavisi

BOX 5. Germ Hücre Tümörlerinde Nükste Kabul Gören Tedaviler

- Sisplatin/etoposid
- Doseksel
- Doseksel/karboplatin
- Paklitaksel
- Paklitaksel/ifosfamid
- Paklitaksel/karboplatin
- Paklitaksel/gemsitabin
- VIP (etoposid, ifosfamid, sisplatin)
- VeiP (vinblastin, ifosfamid, sisplatin)
- VAC (vinkristin, daktinomyisin siklofosfamid)
- TIP (paklitaksel/ifosfamid/sisplatin)
- Radyoterapi
- Destekleyici tedavi

^a Kabul Edilen Nüks Tedavilerine Bakınız^b Lenfadenektomi dışlanabilir^c Bakınız Primer Cerrahi Prensipleri^d Başlangıçta yüksekse inhibin düzeyleri takip edilmelidir^e Germ hücre rejimleri ya da paklitaksel/karboplatin rejimleri tercih edilir**Şekil 14. Seks kord stromal tümörlerde klinik yaklaşım**



Şekil 15. Karsinosarkomda (Malign Mikst Müllerian Tümör) klinik yaklaşım

BOX 6.Karsinosarkomda Nükste Kabul Gören Tedaviler

- Doksetaksel
- Paklitaksel
- Paklitaksel/ifosfamid
- Paklitaksel/karboplatin
- VAC (vinkristin, daktinomisin siklofosfamid)
- Radyasyon Tedavisi
- Destekleyici tedavi

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015.
2. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. BMC Womens Health 2014; 14:150.
3. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009; 101(2):80-87.
4. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database Syst Rev 2013; 8:CD008215.
5. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta- analysis. J Surg Oncol 2010; 101(1):13-17.

6. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralization of services for gynecological cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD007945.
7. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005; 99:447-461.
8. NCCN Guideline, ovarian cancer, v 1-2016. www.nccn.org.
9. Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(1):58.e1-8.
10. Zhang Y, Fan S, Xiang Y, Duan H, Sun L. Comparison of the prognosis and re-occurrence of apparent early-stage ovarian tumors treated with laparoscopy and laparotomy: a meta-analysis of clinical studies. *BMC Cancer* 2015; 15:597.
11. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115:1234-1244.
12. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006014.
13. Rutten MJ, Leeflang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD009786.
14. Vergote I, Trope C, Amant F, et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIc-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (abstract). Plenary presentation at the 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008.
15. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery (IDS) for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD006014.
16. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD005343.
17. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery (IDS) for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD006014.
18. Kim HS, Ju W, Jee BC, Kim YB, Park NH, Song YS, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(4):520-528.
19. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8):CD007565.
20. Ang C, Chan KK, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4):CD007697.
21. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322:1021-1027.

22. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD004706.
23. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecol Oncol* 2016; 140(3):457-462.
24. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12:CD004706.
25. Marth C, Walker JL, Barakat RR, Casado A, Gadducci A, Miller B, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109:645-649.
26. Topuz E, Salihoglu Y, Aydiner A, Saip P, Tas F, Sozen T, et al. Celsite port and catheter as an intraperitoneal access device in the treatment of ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74(3):223-226.
27. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD005340.
28. Mehta DA, Hay JW. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 132(3):677-683.
29. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Musella A, Di Donato V, Gasparri ML, et al. Efficacy and toxicity of bevacizumab in recurrent ovarian disease: an update meta-analysis on phase III trials. *Oncotarget* 2016; 7(11):13221-13227.
30. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9).
31. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6: CD007414.
32. Limei Z, Yong C, Yan X, Shuai T, Jiangyan X, Zhiqing L. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(4):598-607.
33. Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9:CD006119.
34. Sharma R, Graham J, Mitchell H, Brooks A, Blagden S, Gabra H. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pretreated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009; 100:707- 712.
35. Raja FA, Counsell N, Colombo N, Pfisterer J, du Bois A, Parmar MK, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013; 24(12):3028-3034.
36. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1):265-274.
37. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008765.
38. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD006910.

39. Woopen H, Richter R, Chekerov R, Siepmann T, Ismaeel F, Sehouli J. The influence of comorbidity and comedication on grade III/IV toxicity and prior discontinuation of chemotherapy in recurrent ovarian cancer patients: An individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO). *Gynecol Oncol* 2015; 138(3):735-740.
40. Li X, Zhu S, Hong C, Cai H. Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(3):555-562.
41. Ye Q, Chen HL. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(3):655-666.
42. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6:43-47.
43. Audeh MW, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, Scott C, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376(9737):245-251.
44. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361:123-134.
45. Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5:CD007929.
46. Kucukmetin A, Naik R, Galaal K, Bryant A, Dickinson HO. Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7):CD007792.
47. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL, Jr., Saigo PE, Curtin JP, Hoskins WJ. Platinum- based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995; 59:390-393.
48. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47:150-158.
49. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2752-2756.
50. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990; 65:578-585.
51. Shim SH, Kim SN, Jung PS, Dong M, Kim JE, Lee SJ. Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 54:84-95.
52. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist* 2015; 20(2):151-158.
53. Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, Scholten RJ, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD010360.
54. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, Yordan EL, Beecham JB, Bonfiglio T. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991; 41(3):230-233.

55. Kalapotharakos G, Högberg T, Bergfeldt K, Borgfeldt C. Long-term survival in women with borderline ovarian tumors: a population-based survey of borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2007. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95(4):473-479.
56. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996; 78:278-286.
57. Eccles DM, Balmaña J, Clune J, Ehlken B, Gohlke A, Hirst C, et al. Selecting Patients with Ovarian Cancer for Germline BRCA Mutation Testing: Findings from Guidelines and a Systematic Literature Review. *Adv Ther* 2016; 33(2):129-150.
58. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:574-580.
59. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:2917-2931.
60. Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003; 101:251-257.
61. Abdul Razak AR, Li L, Bryant A, Diaz-Padilla I. Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage, advanced and recurrent disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3):CD007584.
62. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007; 104:396-400.
63. Kleppe M, Amkreutz LC, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph-node metastasis in stage I and II sex cord stromal and malignant germ cell tumours of the ovary: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014; 133(1):124-127.
64. Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009; 113(1):86-90.
65. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, Sillet-Bach I, Chevreau C, Kerbrat P, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:446-452.
66. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD006912.
67. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180-1189.
68. Keskin S, Bengisu E, Tuzlali S, Aydinler A. Complete response in a patient with granulosa cell tumor treated with a combination of leuprolide and tamoxifen. *Onkologie* 2012; 35(7-8):451-453.
69. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, Oliva E, Penson R, Fuller AF. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed müllerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002; 85:459-463.

70. Mok JE, Kim YM, Jung MH, Kim KR, Kim DY, Kim JH, et al. Malignant mixed mullerian tumors of the ovary: experience with cytoreductive surgery and platinum-based combination chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:101-105.
71. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, Rutherford TJ, Mor G, Azodi M, et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:22-29.
72. Shylasree TS, Bryant A, Athavale R. Chemotherapy and/or radiotherapy in combination with surgery for ovarian carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006246.
73. Levine DA, Dizon DS, Yashar CM, Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall ME. *Handbook for Gynecologic Oncology*. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015.

Bölüm II

UTERUS TÜMÖRLERİ

Bölüm II - 1

ENDOMETRİAL KANSER

Biyopside kompleks atipili hiperplazi varlığı invaziv kanser gelişimi için yüksek risk göstergesidir. Tüm kadınlar anormal vajinal kanama varlığında doktora başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Yaşlı populasyonda en sık görülen jinekolojik kanser endometrium kanseridir. Bu nedenle tüm postmenopozal kanamalar değerlendirilmelidir. Tamoksifen kullanan kadınlarda (genellikle meme kanseri korunması ya da tedavisi amacı ile) semptom yokluğunda endometrial örnekleme gerekliliği bulunmamaktadır. Lynch sendromu (herediter nonpolipozis kolon kanser sendromu) kadınlarda hem endometrial kanser hem de kolon kanseri riskini artırır. Mutasyon taşıyıcılarında endometrial kanser riskini azaltmak için profilaktik histerektomi etkili bir yaklaşım olarak görülmektedir. Lynch sendromlu hastalarda endometrial kanser taraması için ispatlanmış bir yöntem bulunmamaktadır. Lynch sendromlu hastalarda yapılan profilaktik histerektomi sırasında risk azaltıcı bilateral salpingo-ooferektomi de operasyona eklenmelidir.

Cerrahi evreleme tüm endometrial kanserlerin yönetimi ve evrelemede kritik bir komponenttir. Prognozun en güçlü prediktörü FIGO evrelemesidir. Cerrahi evreleme laparoskopik olarak uygun bir biçimde gerçekleştirilebilir.

Endometrium kanserli yaşlı kadınlarda prognoz yüksek riskli histolojik tiplerden ve ileri evreden ötürü daha kötüdür ve bu hastalıktan ölüm oranı genç hastalara kıyasla daha fazladır. Yaşlı endometrium kanserli kadınlarda tedavi cerrahi, retroperitoneal nod diseksiyonu ve adjuvan tedavi kombinasyonu şeklindedir. Yaşlı endometrium kanserli kadınlarda tedavi kararında yaş önem arz etmemelidir.

Endometrial kanser için çok düşük riskli kadınlarda post-operatif tedavi gerekliliği bulunmamaktadır. Bu hastalarda tedavinin yaratacağı riskler sağlayacağı yararlardan çok daha fazladır.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilikleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Erken evre hastalıkta adjuvan radyasyon tedavisi lokal rekürrensi azaltmaktadır ve intravajinal radyasyon tedavisi genellikle yeterlidir. İleri evre hastalıkta kemoterapi tüm abdominal radyoterapiye tercih edilebilir. İleri evre hastalıkta kombinasyon tedavileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Rekürren hastalığın ortaya çıkarılmasında en iyi metod rutin fiziksel muayene ve semptomların sorgulanması kombinasyonudur. Pap smearler rekürren hastalığın az bir kısmını tespit eder. Daha önceden radyasyon tedavisi almayan hastalardaki lokal rekürrenslerde radyoterapi oldukça faydalıdır. İzole hastalıkta cerrahi en önemli seçenektir. İyi diferansiye tümörlerde hormonal tedavi seçeneği önemli hale gelmektedir. Multiajan kemoterapi tek ajan tedavisinden daha efektif bir tedavi seçeneğidir; ancak optimal tedavi kombinasyonu hala araştırılmaktadır.

Tedaviler sonrasında menopozun vazomotor ve genitoüriner semptomları postmenopozal kadınların %80'ini etkiler ve yaşam kalitesini azaltır. Hormon bağımlı kanserli kadınlarda ilk olarak nonhormonal tedaviler önerilmelidir. Gastrointestinal semptomlar, pelvik radyoterapinin en sık yan etkileridir ve hastaların %50 sinde geç toksisite olarak ortaya çıkar. Ürolojik yan etkiler daha nadirdir ancak zamanla artar. Pelvik radyoterapinin en sık yan etkilerinin sonucu olarak pelvik yetmezlik kırıkları görülmektedir.

Karsinosarkomlardan sonra en sık görülen uterin mezenkimal tümör leiomyosarkomdur. Uterin sarkomlar en sık Afro-Amerikan kadınlarda görülmektedir. Radyoterapi öyküsü; karsinosarkom ve indiferansiye sarkomlar için risk faktörüdür. Uterin sarkomlar için temel tedavi cerrahi tedavi; basit histerektomidir. Karsinosarkomların standart tedavisi için lenfadenektomi hala tartışmalıdır. Seçilmiş vakalarda rekürren hastalıkta cerrahi sitoredüksiyon düşünülebilecek tedavi yöntemidir. Karsinosarkomlar için radyoterapi iyi bir lokal kontrol sağlar ancak uzak organ metastazı için bir başarısı bulunmamaktadır. Leiomyosarkom ve endometrial stromal sarkom için radyoterapi endikasyonları henüz tam olarak tanımlanabilir bir tedavi yöntemi değildir. Kombine kemoterapi tek ajan tedavisinden daha efektif bulunmuştur. Karsinosarkom ve leiomyosarkomlar için aktif ajanlar farklıdır. Endometrial stromal sarkom için hormonal tedavi etkili bir tedavi yöntemidir.

Tablo 1. Endometrial Kanserde Cerrahi Evrelendirme Sistemleri (FIGO 2009, TNM 2010) *, ******

TNM	FIGO	Cerrahi-Patolojik Bulgular
Primer Tümör (T) *		
TX		Primer tümör değerlendirilemez
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis**		İn situ karsinoma (preinvaziv karsinoma)
T1	I	Korpus uteri ile sınırlı tümör
T1a	IA	Endometriyumla sınırlı tümör. Miyometriyumun yarısı ya da daha azına yayılmış tümör
T1b	IB	Miyometriyumun yarısından fazlasına yayılmış tümör
T2	II	Tümör serviksin stromal bağ dokusuna invaze, fakat uterus dışına çıkmamış#
T3a	IIIA	Seroza ve/veya adneksaya (direkt yayılım ya da metastaz) yayılmış tümör
T3b	IIIB	Vajinal tutulum (direkt yayılım ya da metastaz) veya parametrial tutulum##
	IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz##
	IV	İdrar kesesi mukozası ve/veya bağırsak mukozasını içine alan tümör, ve/veya uzak metastazlar
T4	IVA	İdrar kesesi mukozası ve/veya bağırsak mukozasını içine alan tümör (bullöz ödem varlığı, tümörü T4 olarak sınıflandırmak için yeterli değildir)
Bölgesel lenf nodları (N)		
NX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı
N2	IIIC2	Paraaortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı±pozitif pelvik lenf nodları

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Tablo 1. Endometrial Kanserde Cerrahi Evrelendirme Sistemleri (FIGO 2009, TNM 2010) *, **** (Devam)**

TNM	FIGO	Cerrahi-Patolojik Bulgular
Uzak organ metastazı (M)		
MO		Uzak metastaz yok
M1	IVB	Uzak metastazlar (İnguinal lenf nodları, intra-peritoneal, akciğer, karaciğer veya kemik dahil. Para-aortik lenf nodları, vajina, pelvik seroza veya adneksiyal metastazlar hariç)

* G1,G2 ya da G3

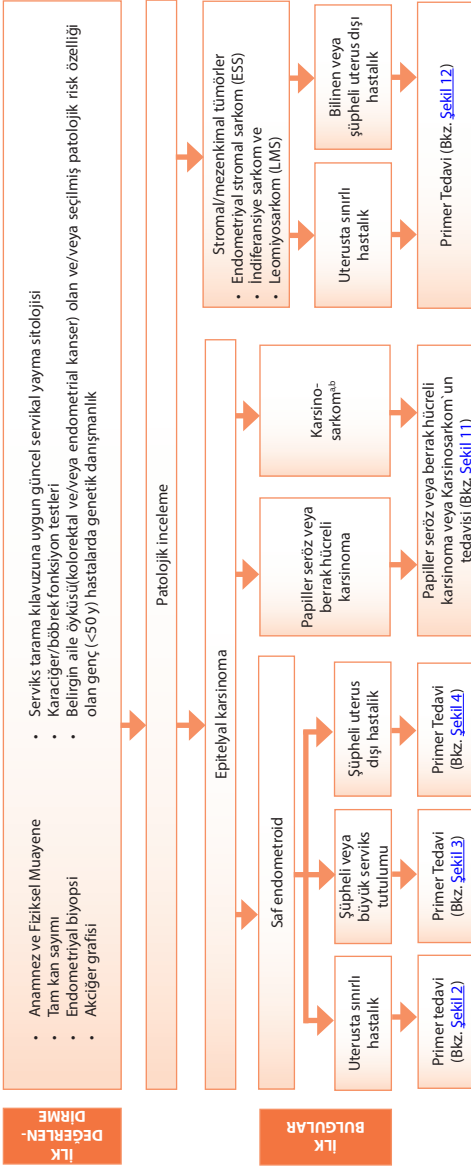
** Kısa bir süre önce FIGO sınıflandırmasına Evre 0 (Tis) eklendi

Endoservikal glandular tutulum Evre I olarak ve servikal stromal invazyon Evre II olarak düşünülmelidir

Evreyi değiştirmese de pozitif peritoneal sitoloji bildirilmelidir.

*** AJCC Evrelendirme El Kitabı, 7. baskı (2010) www.springer.com

**** Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4.



^a Agresif evrelendirme yapılmalıdır, Yüksek gradlı endometrial kanser olarak tedavi edilmelidir.

^b Ayrıca malignan mikst mezodermal tümör veya malignan mikst Müllerian tümör olarak bilinir ve homolog veya heterolog stromal unsurları olanlar da buna dahildir.

Şekil 1. Uterus tümörlerinde klinik yaklaşım

BOX 1. Patoloji Raporunda Olması Gereken Sonuçlar

TH/BSO: Total histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi

RH: Radikal histerektomi

Patolojik değerlendirme şunları kapsar:

- Nodüller
 - Nodal katılım düzeyi (pelvik, common iliak, para-aortik)
- Peritoneal sitoloji
- Uterus
 - Miyometriyal kalınlığa miyometriyal/stromal invazyonun derinliğinin oranı
 - Servikal stromal ya da glandular katılım
 - Tümör hacmi
 - Tümörün yerleşimi (alt uterin segment/servikse kıyasla fundus)
 - Grad ile histolojik alt tip
 - Lenfovasküler invazyon
 - Belirli patolojik risk faktörleri ve/veya belirgin aile öyküsü olan genç (<50 yaş) hastalarda kalıtsal onarım bozukluklarının olduğu ailevi kanser sendromları (Lynch sendromu gibi) açısından İHK ve MSI ile tarama yapmayı düşünün.
- Fallop tüpleri/ovaryumlar

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

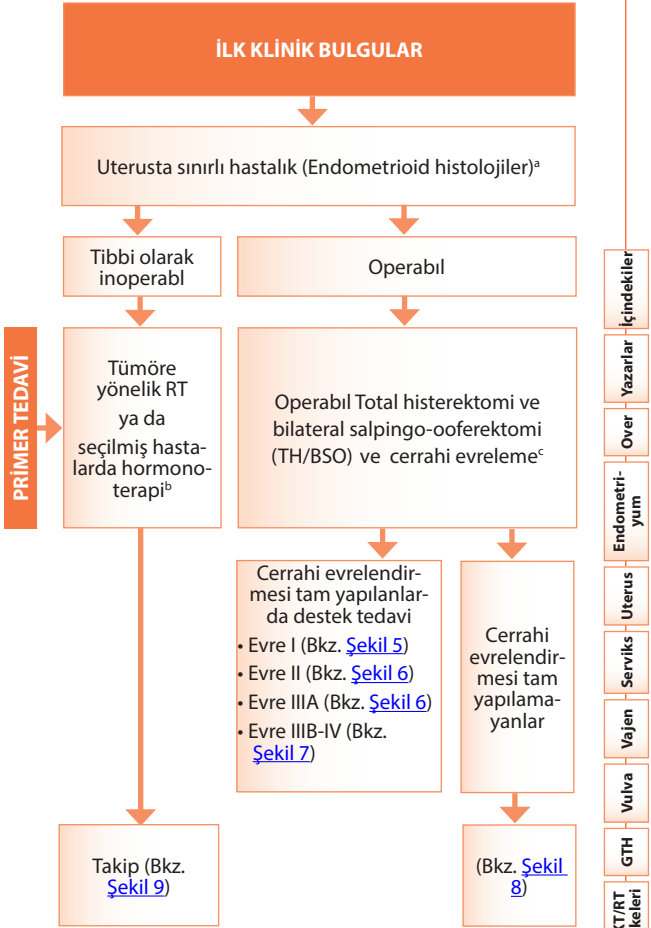
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

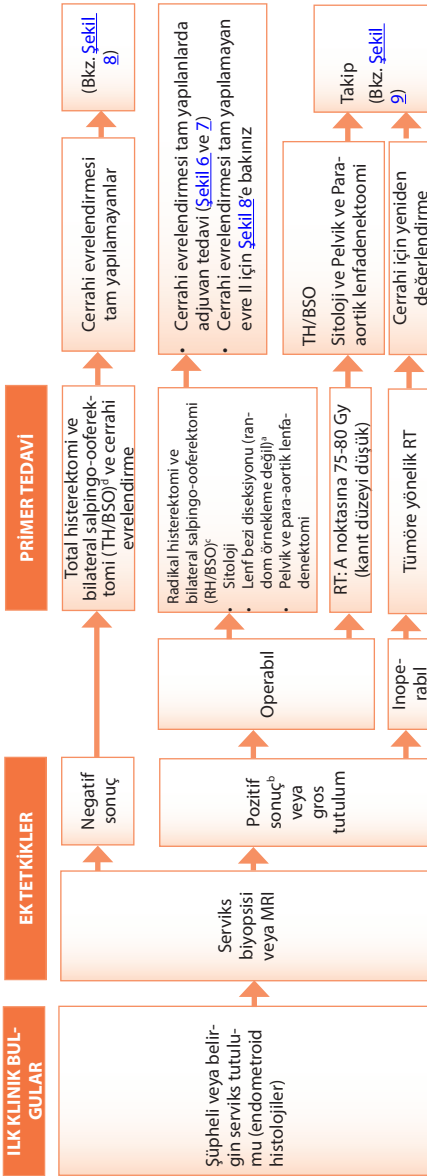


^a Uterus neoplazmlarının açıklaması (Bkz. [Şekil 1](#))

^b Hastalar 3-6 ayda bir endometrial biyopsi ile yakından takip edilmelidir.

^c Cerrahi evrelemenin kapsamı preoperatif ve intraoperatif bulgulara bağlıdır. Bazı hastalar lenf nodu disseksiyonu adayı ol-mayabilir. Multidisipliner değerlendirme önerilir.

Şekil 2. Uterusta sınırlı hastalıkta yaklaşım



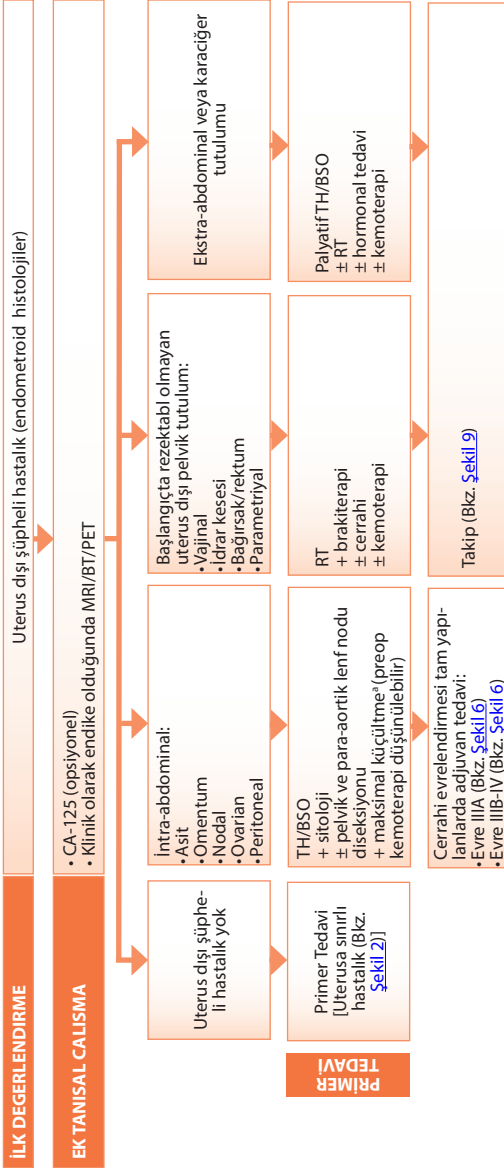
^a Total paraaortik lenfadenektomi renal damarlara yakın olanları da kapsmalıdır

^b Serviks stromal tutulumunun açık ifadesi olmalı

^c Geleneksel eksternal-ışın ve düşük-doza oran brakiterapi toplamına eşdeğerdir.

^d Cerrahi evrelemenin kapsamı preoperatif ve intraoperatif bulgulara bağlıdır.

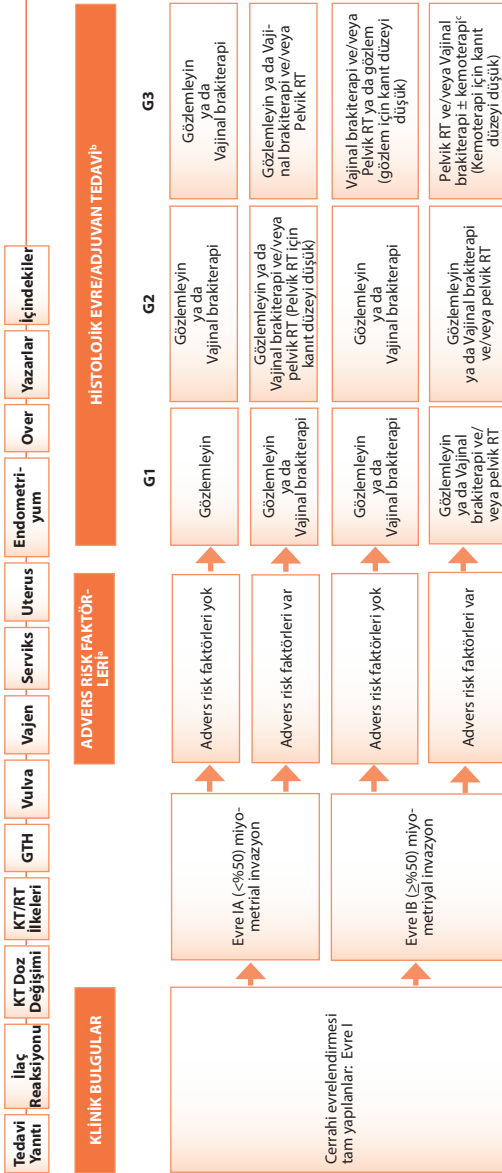
Şekil 3. Şüpheli veya belirgin servikal tutulumda yaklaşım



^a Cerrahinin hedefi ölçülebilir reziduel hastalık olmamasıdır.

Şekil 4. Uterus dışı şüpheli hastalıkta yaklaşım

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İç İndekler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------



^a Olası advers risk faktörleri aşağıdakileri içerir: Yaş, pozitif lenfovasküler invazyon, tümör büyüklüğü, alt uterin (servikal/glandular) katılım.

^b Adjuvan tedavi patolojik bulgulara dayanarak belirlenir.

^c Uterusa sınırlı yüksek riskli invaziv hastalıkta adjuvan kemoterapinin rolü çalışmaların konusudur.

Şekil 5. Cerrahi tedavisi tam yapılan evre I endometrium kanserinde yaklaşımlar

KLİNİK BULGULAR	HİSTOLOJİK EVRE/ADJUVAN TEDAVİ ^{a,b}			
	G1	G2	G3	
Cerrahi evrelendirmesi tam yapılanlar: Evre II ^{c,d}	Vajinal brakiterapi ve/ veya Pelvik RT	Pelvik RT + vajinal brakiterapi	Pelvik RT + vajinal brakiterapi ± kemoterapi ^b	İçindekiler
Cerrahi evrelendirmesi tam yapılanlar: Evre IIIA	Kemoterapi ± RT ya da Tümöre yönelik RT ± kemoterapi ya da Pelvik RT ± vajinal brakiterapi	Kemoterapi ± RT ya da Tümöre yönelik RT ± kemoterapi ya da Pelvik RT ± vajinal brakiterapi	Kemoterapi ± RT ya da Tümöre yönelik RT ± kemoterapi ya da Pelvik RT ± vajinal brakiterapi	Yazarlar
				Over
				Endometriyum
				Uterus
				Serviks
				Vajen
				Vulva
				GTH
				KT/RT İllikleri
				KT Doz Değişimi
				İlaç Reaksiyonu
				Tedavi Yanıtı

^a Adjuvan tedavi patolojik bulgulara dayanarak belirlenir.

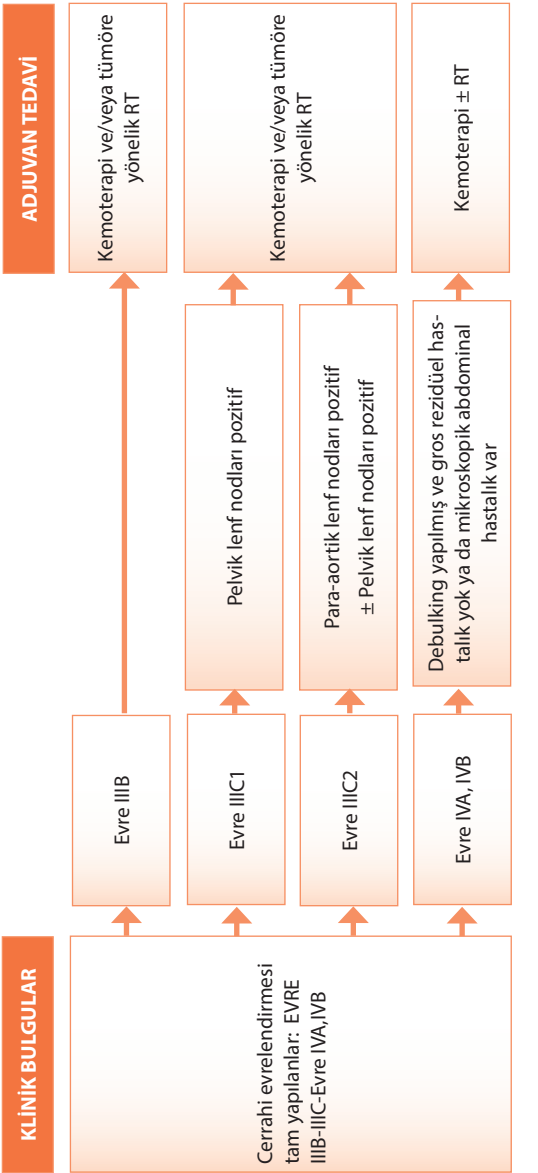
^b Uterusa sınırlı yüksek riskli invaziv hastalıkta adjuvan kemoterapinin rolü çalışmaların konusudur.

^c Radikal histerektomi yapılmış olan cerrahi sınırları negatif olan ve uterus dışı hastalığı olmayan evre II hastalarda gözlem veya vajinal brakiterapi ayrıca bir seçenektir.

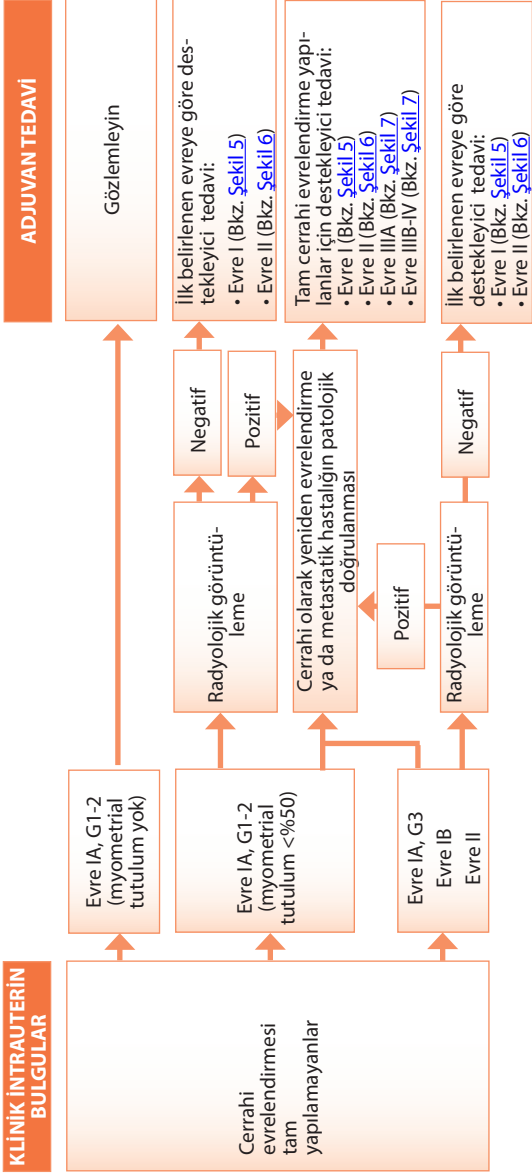
^d Evre I hastalıkta tedavi kararını etkileyen ilave risk faktörleri, evre II hastalıkta adjuvan tedavi seçiminde de etkili olabilir.

Şekil 6. Cerrahi evrelendirmesi tam yapılan evre II ve IIIA hastalarda yaklaşım

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

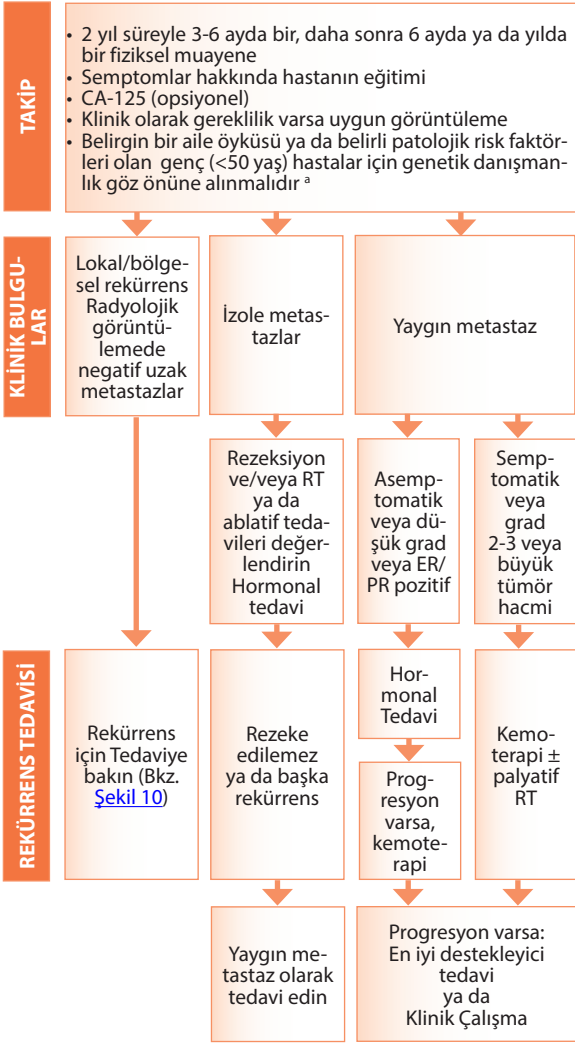


Şekil 7. Cerrahi evrelemesi tam yapılan evre III-IV hastalarda yaklaşım



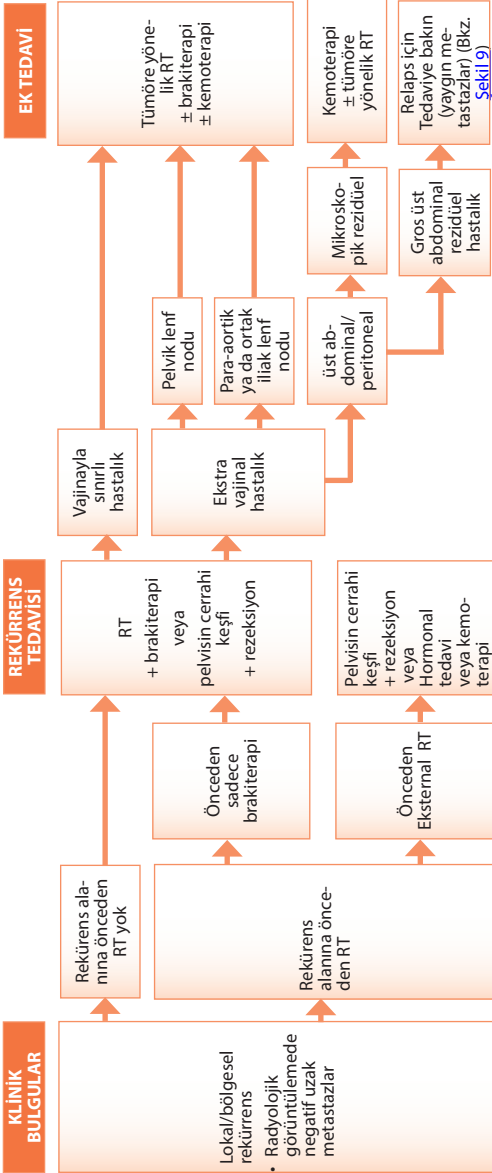
Şekil 8. Cerrahi evrelemesi tam yapılamayan evre I ve evre II hastalıkta yaklaşım

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------



^a Lynch sendromu için İHK ile tarama tüm hastalarda, özellikle de genç (<50 yaş) olanlarda düşünülmelidir.

Şekil 9. Lokal-bölgesel rekürrens ve metastatik hastalıkta yaklaşım



Şekil 10. Lokal/bölgesel rekürrenste yaklaşım

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

Tablo 2. Rekürren, Metastatik ya da Yüksek Riskli Hastalık için Sistemik Tedavi (klinik çalışmalara katılım için kuvvetli teşvik)

HORMON TEDAVİSİ	KEMOTERAPİ REJİMLERİ
<ul style="list-style-type: none"> • Aromataz inhibitörleri • Progestasyonel ajanlar • Tamoksifen • Dönüştürülebilir olarak megestrol ve tamoksifen 	<p>(Eğer tolere edilebiliyorsa, çoklu ajanlı kemoterapi rejimleri tercih edilir)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sisplatin/doksorubisin • Sisplatin/doksorubisin/paklitaksel • İfosfamid/paklitaksel (karsinosarkom için öneri 1) • Karboplatin/paklitaksel • Karboplatin/dosetaksel • Sisplatin • Karboplatin • Doksorubisin • Lipozomal doksorubisin • Paklitaksel • Dosetaksel (kanıt düzeyi düşük) • Topotekan • Bevasizumab • Sisplatin/İfosfamid (karsinosarkom için) • İfosfamid (karsinosarkom için)

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

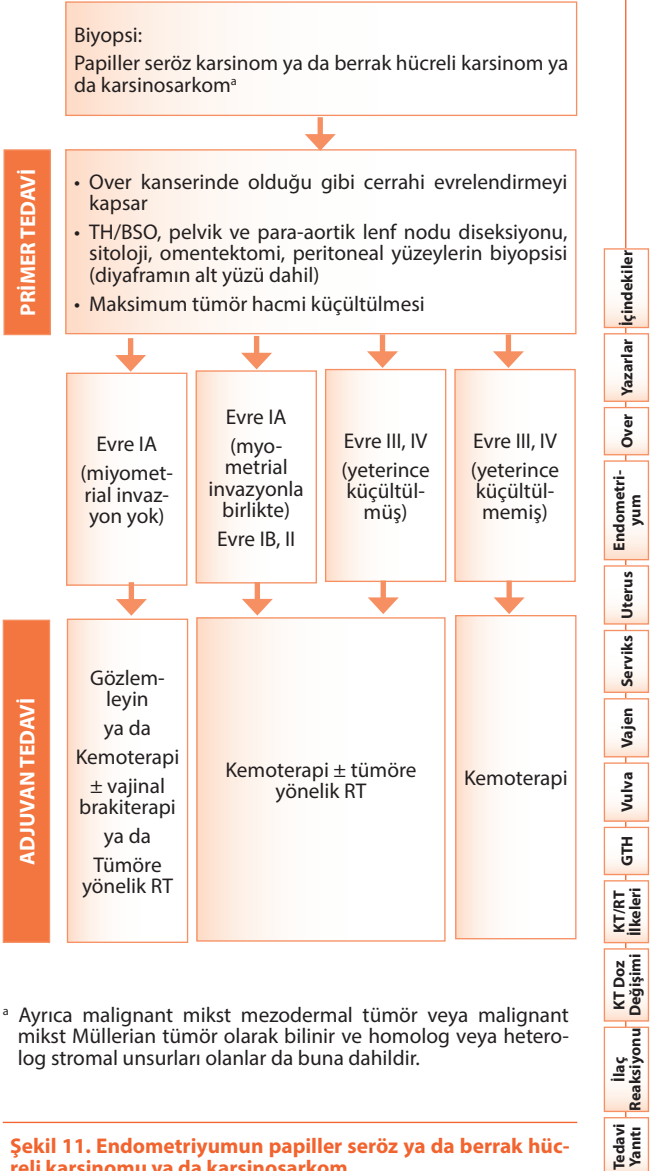
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı



^a Ayrıca malignant mikst mezodermal tümör veya malignant mikst Müllerian tümör olarak bilinir ve homolog veya heterolog stromal unsurları olanlar da buna dahildir.

Şekil 11. Endometriyumun papiller seröz ya da berrak hücreli karsinomu ya da karsinosarkom

Bölüm II - 2

UTERUS SARKOMU

Tablo 3. Uterus Sarkomunda (Leiomyosarkom ve Endometrial Stromal Tümör) Cerrahi Evrendirme Sistemleri (FIGO 2009, TNM 2010) *, ******

TNM	FIGO	Cerrahi-Patolojik Bulgular
Primer Tümör (T)		
TX		Primer tümör değerlendirilemez
T0		Primer tümör kanıtı yok
T1	I	Korpus uteri ile sınırlı tümör
T1a	IA	Tümör çapı 5 cm ve altında
T1b	IB	Tümör çapı 5 cm'nin üstünde
T2	II	Tümör pelvisin içinde, uterusu aşmış
T2a	IIA	Tümör adneksaya yayılmış
T2b	IIB	Tümör diğer pelvik dokulara yayılmış
T3	III**	Tümör abdominal dokuya infiltrat olmuş
T3a	IIIA	Bir bölge
T3b	IIIB	Bir bölgeden fazla
T4	IVA	Mesaneyi veya rektumu içine alan tümör
Bölgesel Lenf Nodları (N)		
NX		Bölgesel lenf nodülleri değerlendirilemez
N0		Bölgesel lenf nodülü metastazı yok
N1	IIIC	Bölgesel lenf nodülü metastazı var

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Tablo 3. Uterus Sarkomunda (Leiomyosarkom ve Endometrial Stromal Tümör) Cerrahi Evrelendirme Sistemleri (FIGO 2009, TNM 2010) *, **** (Devam)**

TNM	FIGO	Cerrahi-Patolojik Bulgular
Uzak organ metastazı (M)		
MO		Uzak metastaz yok
M1	IVB	Uzak metastaz (adneksler, pelvis ve abdominal doku hariç)

* Karsinosarkom endometriyal karsinom olarak sınıflandırılmalıdır.

** Bu evrede tümör abdomen içine değil, abdominal dokuya infiltrat olmalı

*** AJCC Evrelendirme El Kitabı, 7. baskı (2010) www.springer.com

**** Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4.

BOX 2.Uterin Sarkom Sınıflandırması

- Endometriyal stromal sarkom
- Indiferansiye sarkom (yüksek dereceli faklılaşmamış sarkom (HGUD) ya da saf heterolog sarkom)
- Leiomyosarkom
 1. Proliferatif faz endometriyal stroma morfolojik özellikleri ve herhangi bir mitotik indeks gösteren endometriyal stromal sarkomlar
 2. Proliferatif faz endometriyal stromada görülenden daha büyük pleomorfizm ya da anaplazi ya da tanımlanamayan stromal farklılaşma gösteren yüksek dereceli stromalar; mitotik indeks neredeyse her zaman > 10 mf/10 hpf.
 3. Malignant potansiyeli kesin olmayan düz kas tümörleri, epitelioid düz kas tümörleri, iyi huylu metastaz yapan leiomyomlar, intravenöz leiomyomatoz, yaygın leiomyomatoz kapsamın dışındadır. Bireysel vakalarda tedavi, boyut ($< ya da > 5$ cm), mitotik aktivite ($< ya da > 10$ mf/10 hpf), yaş ($< ya da > 50$ yaş) ve vasküler invazyon varlığı veya yokluğu gibi klinikopatolojik prognostik faktörlere göre modifiye edilebilir.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

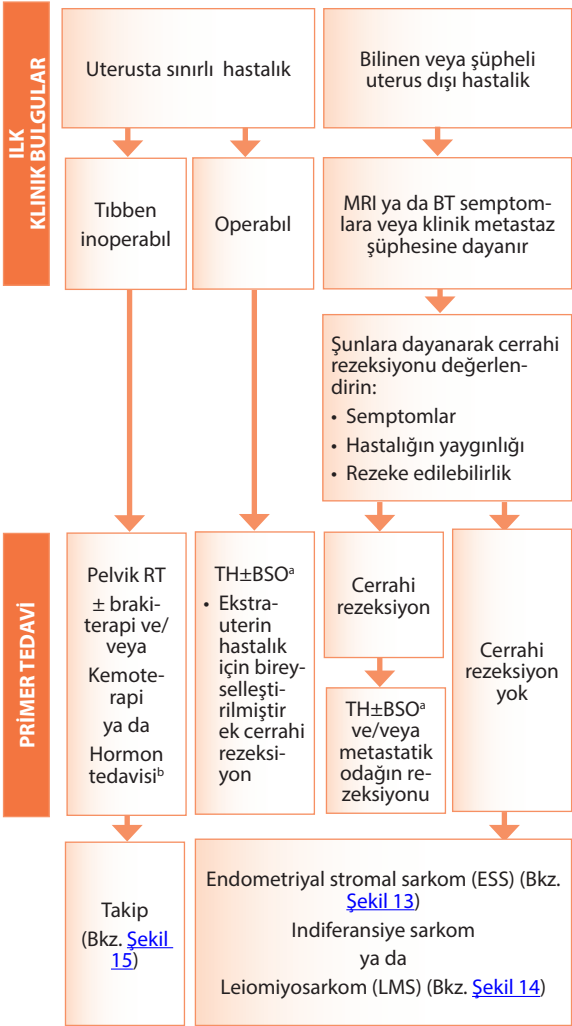
GTH

KT/RT ilkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

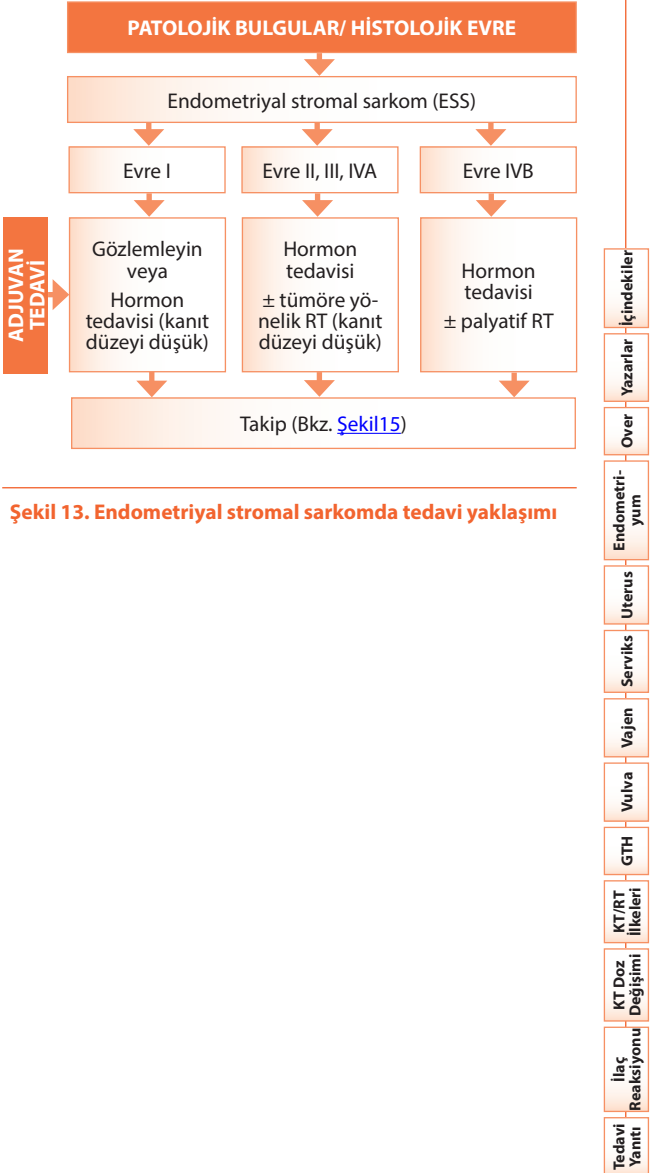
Tedavi Yanıtı



^a Ooferektomiyi üreme çağında vaka bazında değerlendir.

^b Endometrial stromal sarkomda

Şekil 12. Uterus sarkomunda klinik yaklaşım



Şekil 13. Endometriyal stromal sarkomda tedavi yaklaşımı

Şekil 4. Uterus Sarkomunda Sistemik Tedavi

KEMOTERAPİ REJİMLERİ	HORMON TEDAVİSİ (Sadece ESS için)
<p>Klinik olarak uygunsa aşağıdaki ajanlar tek ajan olarak ya da kombinasyon içinde kullanılabilir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubisin • Gemsitabin/doksetaksel (LMS'de tercih edilir) • Doksorubisin/ ifosfamid • Doksorubisin/ dakarbazin • Gemsitabin/vinorelbin • Diğer tek ajan seçenekler de düşünülebilir <ul style="list-style-type: none"> * Dakarbazin * Epirubisin * Gemsitabin * İfosfamid * Lipozomal doksorubisin * Vinorelbin * Pazopanib * Temozolamid 	<ul style="list-style-type: none"> • Medroksiprogesteron asetat • Megestrol asetat • Aromataz inhibitörleri • GnRH analogları

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

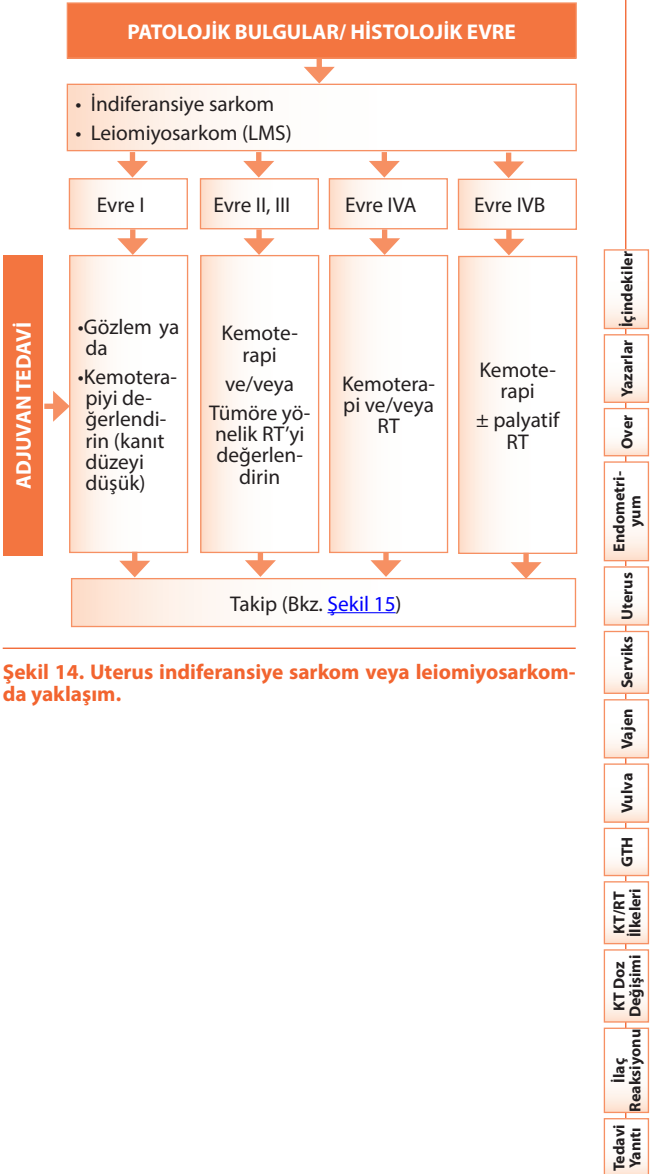
GTH

KT/RT İlkeleri

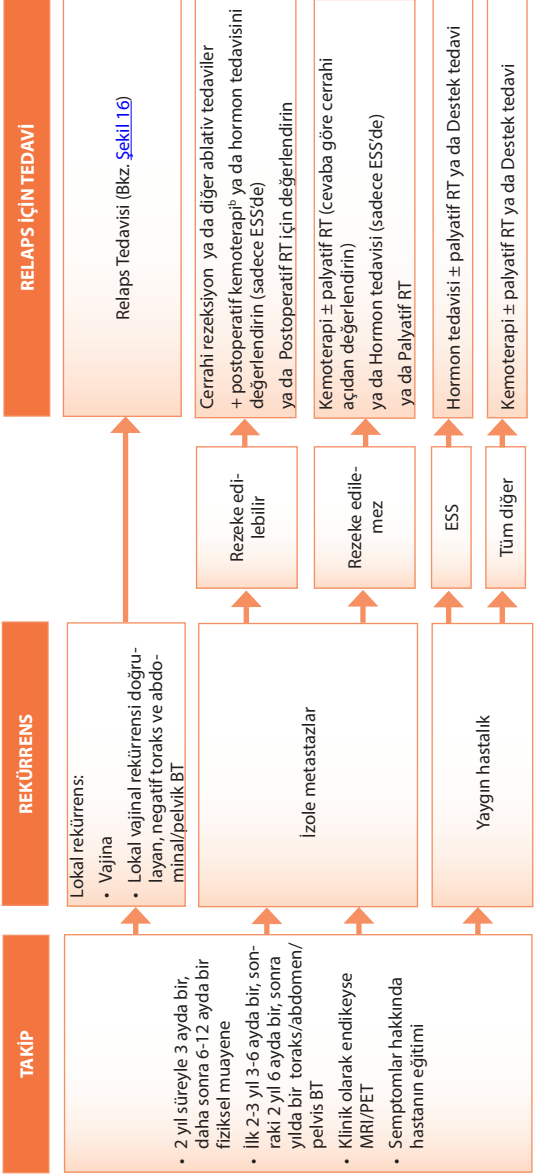
KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

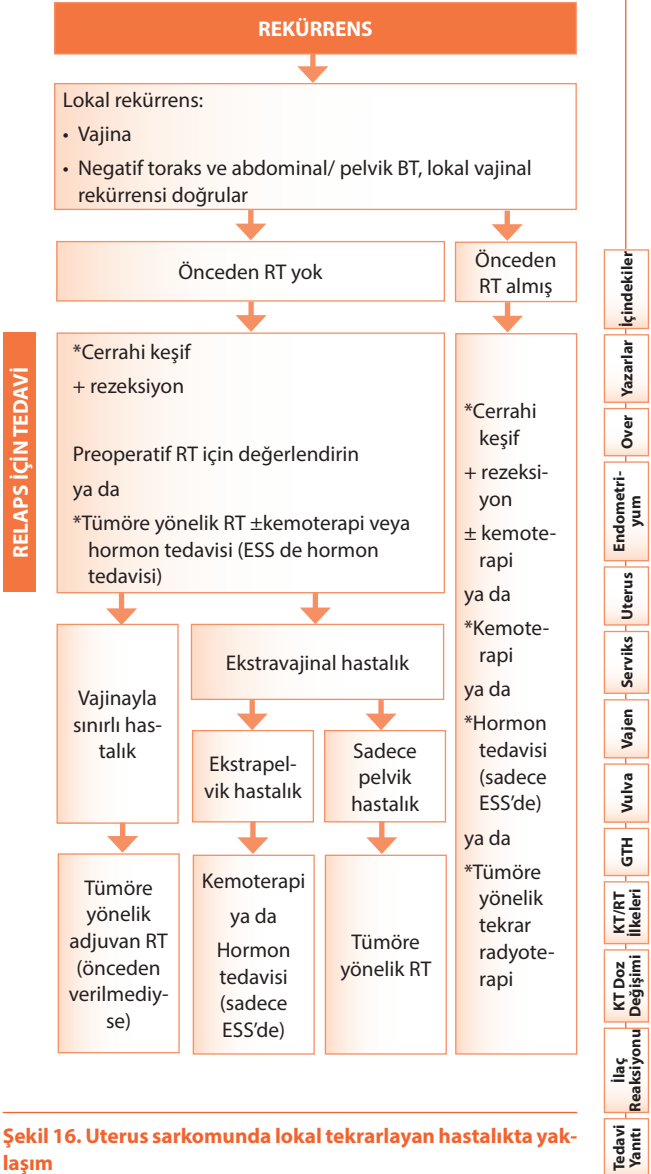
Tedavi Yanıtı



Şekil 14. Uterus indiferansiye sarkom veya leiomyosarkomda yaklaşım.



Şekil 15. Uterus sarkomunda takip, ve tekrarlayan hastalıkta yaklaşım



Şekil 16. Uterus sarkomunda lokal tekrarlayan hastalıkta yaklaşım

KAYNAKLAR

1. www.cancer.gov erişim tarihi: 23 mayıs 2016
2. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf erişim tarihi: 23 mayıs 2016
3. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, Fader AN, Franklin GE, Lee LJ, et al. Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2908-13.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Jan;26(1):2-30.
5. <https://www.cancercare.on.ca/.../drugformulary>. erişim tarihi: 23 mayıs 2016
6. Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, Nagle CM, Shu XO, Weiderpass E, et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E410-22.
7. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;Sept Oct 20(5):748-58.
8. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;Dec 40(6):621-9.
9. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, Timmermans A. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Feb;197:147-55.
10. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):160-7.
11. Polyzos NP, Mauri D, Tsiaras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Feb;20(2):261-7.
12. Alcázar JL, Orozco R, Martínez-Astorquiza Corral T, Juez L, Utrilla-Layna J, Mínguez JA, Jurado M. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Oct;46(4):405-13.
13. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007585, UK.
14. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, Zhou B, Zhu T, Wei J, Weng D, Ma D, Wang C, Kong B. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):782-7.

15. Palomba S, Falbo A, Mocciaro R, Russo T, Zullo F Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):415-21. Italy.
16. Ju W, Myung SK, Kim Y, Choi HJ, Kim SC; Comparison of laparoscopy and laparotomy for management of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Korean Meta- Analysis Study Group. Int J Gynecol Cancer.* 2009 Apr;19(3):400-6, Korea.
17. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;Sept 12;9:CD006655.
18. The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group. 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 Jan ;373(9658);137–146.
19. NCI Clinical Trials. GOG 258. A randomized phase III trial of cisplatin and tumor volume directed irradiation followed by carboplatin and paclitaxel vs carboplatin and paclitaxel for optimally debulked, advanced endometrial carcinoma
20. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD003175.
21. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, Kilgore LC, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):526-31.
22. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futoran RJ, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2007 Nov;107(2):177-85.
23. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A, Das N, Lopes AD. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb;28;2.CD006812
24. Sadeghi R, Zakavi SR, Hasanzadeh M, Treglia G, Giovanella L, Kadkhodayan S. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in uterine sarcomas: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Oct;23(8):1349-56.
25. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Eur J Cancer.* 2008 Apr;44(6):808-18.
26. NCI Clinical Trials. GOG 277 A phase III randomized trial of gemcitabine plus docetaxel followed by doxorubicin vs observation for uterus-limited, high grade uterine leiomyosarcoma
27. Levine DA, Dizon DS, Yashar CM, Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall ME. *Handbook for Gynecologic Oncology.* Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015.

Bölüm III

SERVİKS KANSERİ

Bölüm III

SERVİKS KANSERİ

Displazi, serviksin skuamoz hücreli karsinomu için prekürsör lezyondur. Displaziden karsinoma progresyonun oluşma zamanı tartışmalıdır. Sigara içiciliği ve seksüel partner sayısı serviks kanseri ve onun prekürsör lezyonları için en önemli risk faktörleridir. Sigara kullanımı; kronik HPV enfeksiyonu olan kadınlarda yüksek grad servikal displazi gelişimi için kofaktördür. Serviks kanseri; HPV'nin onkojenik tiplerinin seksüel geçişle bulaştırdığı kronik enfeksiyonla ilişkili bir hastalıktır. Servikal kanserlerin yaklaşık olarak %70'inden HPV tip16 ve tip 18 sorumludur. Servikal kanserden korunmak için profilaktik aşılama önerilmektedir. 9-26 yaşındaki kızlar ve 9-22 yaşındaki erkeklerde HPV aşısı önerilmektedir. HPV aşısı, önceden enfeksiyonu olanlarda daha az etkilidir ve terapötik değildir. 9-26 yaş aralığındaki tüm kadınlara önerilen kuadriyalan aşı HPV tip 6,11,16 ve 18'i hedefler. Dokuz major HPV tipine karşı geliştirilen aşı ile etkinlik % 90'lara çıkacaktır. Ancak aşılama rağmen servikal taramanın devam etmesi önerilmektedir.

HPV enfeksiyonu seksüel geçişle bulaşır ve serviks kanseri ve prekürsörlerinin gelişimi için mutlaka gereklidir. HPV enfekte kadınların çoğunun enfeksiyonları spontan olarak 1-2 yıl içinde temizlenir. Servikal sitoloji servikal kanser insidansını yaklaşık %80 oranında azaltabilmektedir. Serviksin değerlendirilmesi ilk cinsel ilişki yaşından bağımsız olarak 21 yaşında başlamalıdır. Likit-bazlı Pap smearler önemi belirsiz atipik skuamoz hücreli kadınlarda eş zamanlı HPV testine imkan verdiği için avantajlıdır. Adolesanlarda düşük gradlı intraepitelyal lezyon %90'dan fazla oranda kendiliğinden iyileşmekte ve vücuttan temizlenmektedir. Yüksek gradlı intraepitelyal lezyon tanısı, CIN 2-3 ve invaziv serviks kanseri için önemli oranda risk taşımaktadır.

Negatif sitoloji ve HPV testi kombinasyonu; CIN3 veya invaziv kanser gelişimini %95'in üzerinde yüksek bir negatif prediktif değerle göstermektedir. Düşük spesifikliğine rağmen, HPV testi

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İllkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

yüksek grad hastalığı saptamak için konvansiyonel smearlerden daha sensitiftir. Kolposkopi endikasyonları; anormal görünümde serviks, persiste eden postkoital kanama veya akıntı, persiste CIN1,2,3; in utero DES maruziyeti ve yüksek riskli HPV testi ile birlikte smearde ASCUS sonucu olmasıdır.

Tipik olarak transformasyon zonunda gelişen epitelyal displastik değişiklikler servikal intraepitelyal neoplaziden invaziv kansere kadar geniş bir spektrumda oluşur. İn situ karsinomdan invaziv kansere progresyon %12 ile %22 arasında değişmektedir. Skuamoz in situ karsinom; invaziv skuamoz karsinomun prekürsör lezyonudur. Tedavi edilmemiş in situ karsinom vakalarının 1/3'ü; 10 yılı aşkın bir sürede invaziv karsinoma dönüşürler. Servikal kanserlerin %20-25'i adenokanserdir ve HPV ile ilişkilidir (genellikle tip 18, bazen tip 16). Adenoskuamoz karsinomlar, servikal adenokanserlerden hem histolojik olarak daha agresiftir, hem de daha geç tanı alırlar.

Serviks kanseri fiziksel muayene ve radyolojik değerlendirme ile klinik olarak evrelendirilir. Eğer pelvik nodlar negatif ise paraaortik lenf nodu metastazı olma ihtimali çok nadirdir. En sık hematogen yayılım yerleri; akciğerler, mediasten, kemik ve karaciğerdir. Rekürrensler en sık ilk 24 ay içinde gerçekleşmektedir (ortalama 17 ay). PET; serviks kanserinde nodal hastalık görüntülenmesinde üst metod olarak değerlendirilmektedir. Peroperatif bulgular ve şüpheli lezyonlardan radyografi rehberliğinde alınan biyopsiler; klinik olarak evrelendirilmiş FIGO sisteminin evresini değiştirmek için kullanılmaz. Mikroinvaziv hastalığın tanısı; konizasyon ya da histerektomi materyalinin incelenmesi ile konmalıdır.

Radikal histerektomi sonrası sağ kalım süresi ile yakından ilişkili parametreler; primer tümör boyutu, stromal invazyonun derinliği, lenfovasküler invazyon ve parametrial tutulumdur. Serviks kanserinin FIGO evrelemesinde lenf nodu tutulumu olmamasına rağmen, lenf nodu pozitifliği en önemli prognostik faktörlerden biridir.

Tedavide önemli noktalar:

- Ağır displazi, servikal intraepitelyal neoplazi ve in situ karsinom; konizasyon, lazer ablasyon, kriyoterapi ya da basit histerektomi ile tedavi edilebilir.
- Evre 1A1 karsinom genellikle konizasyon veya histerektomi ile tedavi edilebilir.
- Evre 1A2 skuamoz hücreli karsinom modifiye radikal histerektomi (tip 2 histerektomi) ve pelvik lenfadenektomi ile tedavi

edilir, aynı zamanda küratif radyoterapi de verilebilir.

- Evre 1B ve Evre 2A nonbulky tümörlerde radikal cerrahi ve definitif kemoradyoterapi tedavileri benzer sonuçlar göstermektedir.
- Bulky Evre 1B2, 2B, 3B ve 4A tümörler küratif kemoradyoterapi ile tedavi edilirler.
- Jinekolojik hastalıkların çoğunda uygulanan en sık histerektomi tipi tip 1 ekstrasfasyal histerektomidir.
- Tip 2 histerektomi (modifiye radikal histerektomi); üreterin medialine ve vaginal sınırın 1-2 cm ile birlikteki parametrial dokuya kadar rezeksiyonu içermektedir.
- Tip 3 histerektomi veya radikal abdominal histerektomi; pelvik yan duvar boyunca vaginanın 2-3 cm'i ile birlikte parametrial dokunun rezeksiyonunu içermektedir.
- Radyasyon portalları; mikroskopik yayılım için risk oluşturan bölgesel alanları ve gross hastalığı kapsayacak şekilde dizayn edilmiştir.
- Genişletilmiş alan radyasyon tedavisi, paraaortik zincirde yer alan lenf nodlarını profilaktik/terapötik olarak tedavi etmek için kullanılabilir.
- Lokal ileri hastalık ve negatif paraaortik nod birlikteliğindeki hastalarda; RTOG 90-01 sonuçlarına göre, platin bazlı kemoterapi ve pelvik RT kombinasyonu, kemoterapisiz adjuvan genişletilmiş alan radyasyon tedavisine göre daha üstün bulunmuştur.
- Paraaortik nodlara gross metastazı olan ve genişletilmiş alan radyasyon tedavisi alan hastalara kemoterapi akut toksisite ihtimaline karşı bile eklenmelidir.
- Brakiterapi, yüksek doz radyasyonun güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlar ve servikal kanserde kür oluşmasının temel faktörü brakiterapinin etkinliğidir.
- Tüm pelvise uygulanan eksternal radyasyon tedavisinin standart dozları; 45-50 graydır ve bu genelde brakiterapiyle kombine edilmektedir.
- Tümör evresine göre düşük-doz brakiterapi 1-2 seans A noktasına 40-55 Gray dozunda ya da düşük doz brakiterapi+eksternal radyoterapi 85-90 Gray dozunda uygulanmaktadır. A noktasına düşük doz brakiterapi eş dozuyla 4-6 seans yüksek doz hızlı brakiterapi de uygulanabilir.
- Yoğunlaştırılmış radyasyon tedavisi ve görüntü rehberliğinde

brakiterapi gibi geliştirilmiş yeni tetkikler yan etkileri azaltıcı ve simültane doz yoğunlaştırılmasına imkan verici gibi görünmektedirler.

- Erken evre serviks kanseri için cerrahi tedaviye ek olarak postoperatif radyoterapi verilip verilmeyeceğinin kararında ek risk faktörleri önem taşımaktadır; orta derecede risk faktörleri; büyük tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve derin stromal invazyon iken yüksek derecede risk faktörleri; pozitif nodlar, pozitif sınır ve pozitif parametrial tutulumdur.
- Rekürrens gelişimi için orta derecede risk faktörleri olan serviks kanseri tanılı kadınlarda faz 3 GOG çalışması; radikal histerektomiden sonra radyoterapi eklenen grupta gözlem yapılan gruba göre rekürrens riskinin daha az olduğunu ve sağkalım oranının daha fazla olduğunu vurgulamıştır.
- Faz 3 randomize çalışmada rekürrens için yüksek risk taşıyan kadınlarda radikal histerektomi ve postoperatif radyoterapiye ek olarak kemoterapi (sisplatin ve 5-fluorourasil) verilmesi 3 yıllık sağkalım oranında sadece radyoterapi verilen gruba göre anlamlı artış sağlamıştır.
- Devam eden randomize kooperatif grup çalışma erken evre yüksek riskli serviks kanseri olan kadınlarda ameliyat sonrası kemoradyoterapiyi izleyen adjuvan kemoterapi yararını araştırmaktadır.
- Radikal histerektominin komplikasyonları üreteral yaralanmalar, vezikovajinal veya üreterovajinal fistüller (vakaların %1-2'si), mesane atonisi (%5), lenfokist formasyonu (%2) ve lenfödem (%4) olarak sıralanabilir.
- Grad 2 veya daha yüksek RT sekelleri vakaların %5-%15'ini oluşturur ve kronik rektosigmoidit, rektal striktür, rektal ülser, ileus, malabsorpsiyon, kronik sistit, mesane kontraktürü, üretral striktür, inkontinans, vajinal stenoz/fibroz, disparoni, organ nekrozu ve rektovajinal ve vezikovajinal fistülleri içerir.
- Birçok faz 3 çalışmada geç toksisitede anlamlı artış saptanmasına rağmen eşzamanlı kemoradyoterapide akut hematolojik toksisite olur.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Tablo 1. Serviks Karsinomunda Cerrahi Evrelendirme Sistemleri (FIGO 2009 ve AJCC TNM 2010)

TNM	FIGO	Cerrahi-Patolojik Bulgular
Primer tümör (T)		
TX		• Primer tümör değerlendirilemez
T0		• Primer tümör bulgusu yok
Tis*		• İn situ karsinom (preinvaziv karsinom)
T1	I	• Rahim ağzına sınırlı servikal karsinom (korpusa uzanım gözardı edilmelidir).
T1a**	IA	• İnvazif karsinom tanısı sadece mikroskopik olarak kondu. Epitelyumun tabanından ölçülen derinliği en fazla 5.0 mm ve horizontal yayılımı 7.0 mm ya da daha az olan stromal invazyon. Vasküler alan invazyonu, venoz veya lenfatik, sınıflandırmayı etkilemez.
T1a1	IA1	• Derinliği 3.0 mm ya da daha az ve horizontal yayılımı 7.0 mm ya da daha az olan stromal invazyon
T1a2	IA2	• Derinliği 3.0 - 5.0 mm arasında ve horizontal yayılımı 7.0 mm ya da daha az olan stromal invazyon
T1b	IB	• Rahim ağzına sınırlı, klinik olarak görülebilen lezyon ya da IA2/T1a'dan daha büyük mikroskopik lezyon#
T1b1	IB1	• En geniş çapı 4.0 cm ya da daha az olan klinik olarak görülebilen lezyon
T1b2	IB2	• En geniş çapı 4.0 cm'den fazla olan klinik olarak görülebilen lezyon
T2	II	• Uterusun ötesine geçen fakat pelvis duvarı ya da vajinanın alt üçte birine ulaşmayan tümör
T2a	IIA	• Parametrijal invazyonu olmayan tümör
T2a1	IIA1	• En geniş çapı 4.0 cm ya da daha az olan klinik olarak görülebilen lezyon
T2a2	IIA2	• En geniş çapı 4.0 cm'den fazla olan klinik olarak görülebilen lezyon
T2b	IIB	• Parametrijal invazyonu olan tümör

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilkelileri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Tablo 1. Serviks Karsinomunda Cerrahi Evrelendirme Sistemleri (FIGO 2009 ve AJCC TNM 2010) (Devam)

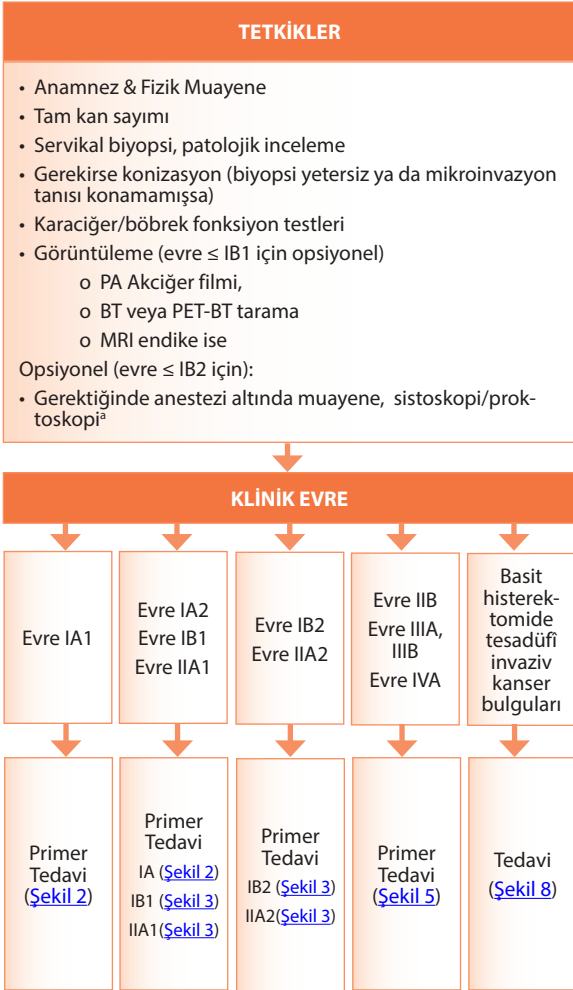
TNM	FIGO	Cerrahi-Patolojik Bulgular
Primer tümör (T)		
T3	III	• Tümör pelvis duvarına uzanır ve/veya vajinanın alt üçte birine uzanır ve/veya hidronefroz ya da böbreklerde fonksiyon kaybına neden olur##
T3a	IIIA	• Tümör vajinanın alt üçte birini kaplar, pelvis duvarına uzanma yoktur
T3b	IIIB	• Tümör pelvis duvarına uzanır ve/veya hidronefroz ya da böbreklerde fonksiyon kaybına neden olur
T4	IVA	• Tümör mesane ya da rektum mukozasına uzanır ve/veya gerçek pelvisin ötesine uzanır (Bullöz ödem varlığı bir tümörü T4 olarak sınıflandırmak için yeterli değildir)
Bölgesel Lenf Nodları (N)		
NX		• Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0		• Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1		• Bölgesel lenf nodu metastazı
Uzak organ metastazı (M)		
M0		• Uzak metastaz yok
M1	IVB	• Uzak metastaz var (peritoneal yayılım; supraklavikular, mediastenal, veya para-aortik lenf nodlarının tutulumu; akciğer, karaciğer veya kemik metastazı)

* FIGO artık Evre 0 (Tis) içermemektedir.

** Makroskopik olarak görülen tüm lezyonlar – hatta yüzeysel invazyonu olanlar – T1b/IB tümördür.

Makroskopik olarak görülen tüm lezyonlar – hatta yüzeysel invazyonu olanlar – Evre IB karsinom olarak kabul edilir. İnvazyonun derinliği 5 mm'den ve horizontal yayılımı 7.0 mm fazla olmamalıdır. İnvazyonun derinliği, yüzeysel ya da glandular, hangi bölgeden köken alıyorsa, epitelin temelinden 5 mm'den fazla olmamalıdır. Derinlik, erken evre minimal stromal invazyon dahil (yaklaşık 1 mm) olmak üzere, her zaman mm olarak bildirilmelidir. Venöz ya da lenfatik vasküler boşluk invazyonu sınıflandırmayı etkilemez.

Rektal muayene sırasında, tümör ve pelvis duvarı arasında kansersiz alan yok. Nedeni farklı olmadıkça, tüm hidronefroz ya da böbreklerde fonksiyon kaybı olan vakalar kapsama alınmalıdır.



^a Mesane/bağırsak tutulumu şüphesinde biyopsiyle sistoskopi/proktoskopi gereklidir.

Tüm evrelemelerde güncellenmiş FIGO 2009 evrelemesi esas alınmıştır.

Şekil 1. Serviks kanserinde tanı ve evreleme

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

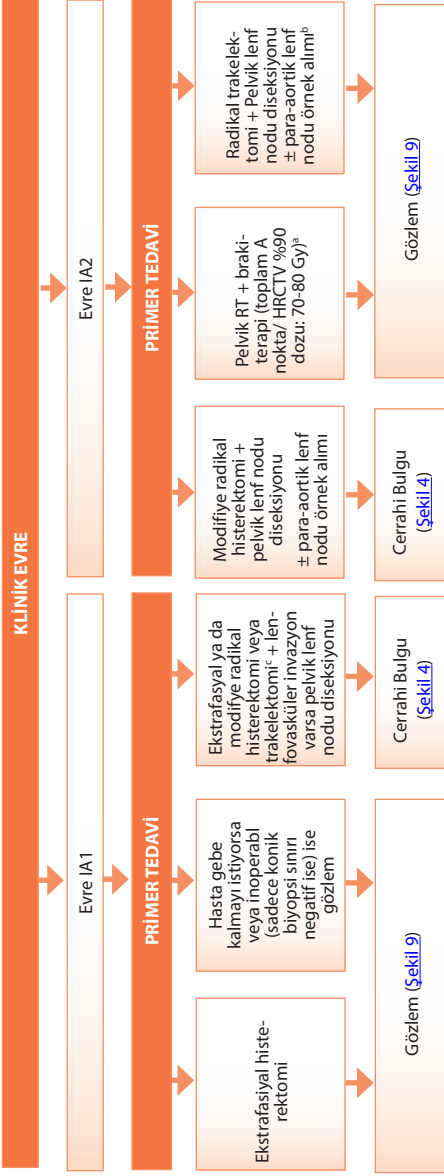
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

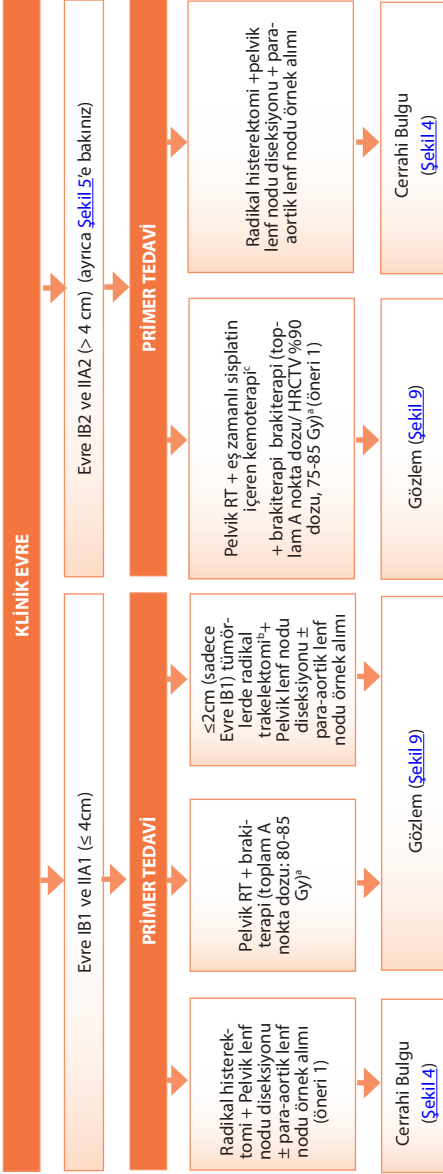


^a Çoğu hasta için bu dozlar, geleneksel eksternal ışın fraksiyonlarına ve düşük doz hızlı (40-70 cGy/h) brakiterapi eşdeğer dozlarının toplamına dayananak önerilir. Normal doku tolerans dozlarına göre doz değiştirilebilir.

^b Deneyimli merkezlerde sentinal lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılabilir.

^c Tümör < 2 cm ise yapılabilir. Küçük hücreli nöroendokrin tümör için endikasyon yoktur.

Şekil 2. Evre IA1 ve IA2 serviks kanserinde tedavi



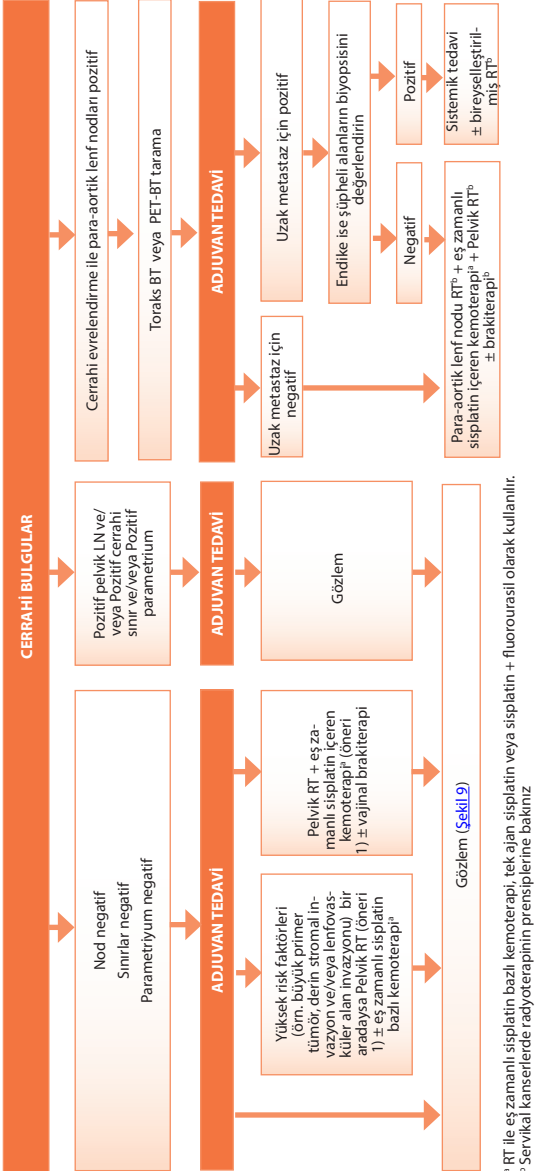
^a Çoğu hasta için bu dozlar, geleneksel eksternal ışın fraksiyonlarına ve düşük doz hızlı (40-70 cGy/h) brakiterapi eşdeğerlerinin toplamına dayanarak önerilir. Normal doku tolerans dozlarına göre doz değiştirilebilir.

^b Tümör < 2 cm ise yapılabilir. Küçük hücreli nöroendokrin tümör için endikasyon yoktur.

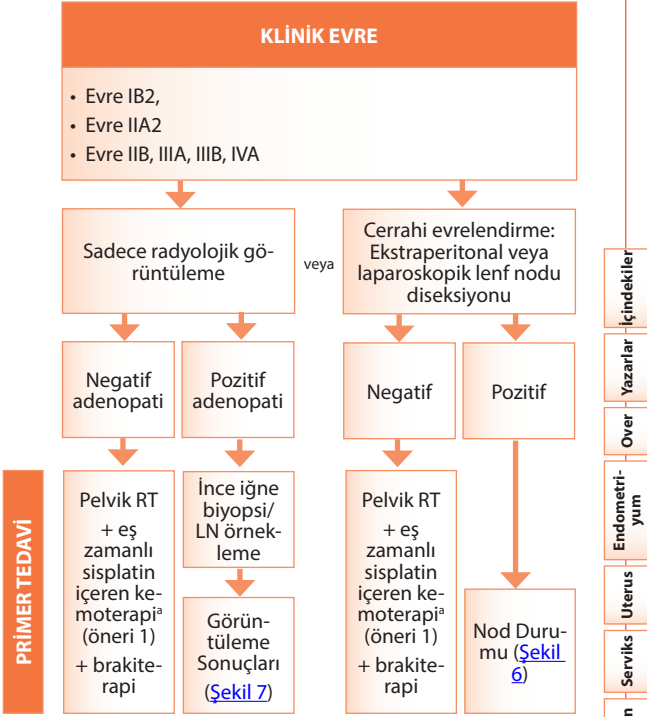
^c RT ile eş zamanlı sisleptin bazlı kemoterapi, tek ajan sisleptin veya sisleptin + florourasil olarak kullanılır.

Şekil 3. Evre IB-IIA serviks kanserinde tedavi

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

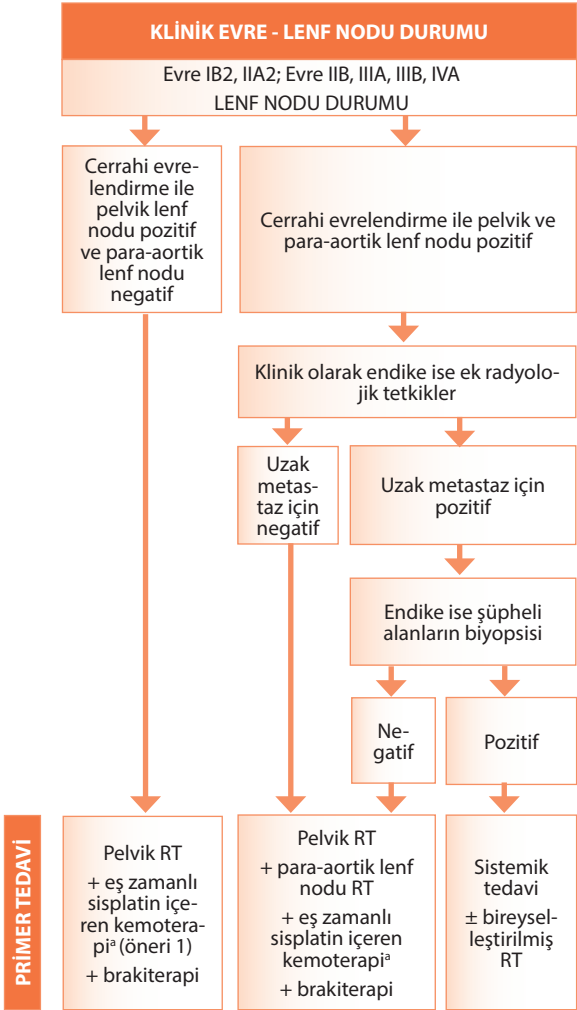


Şekil 4. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi



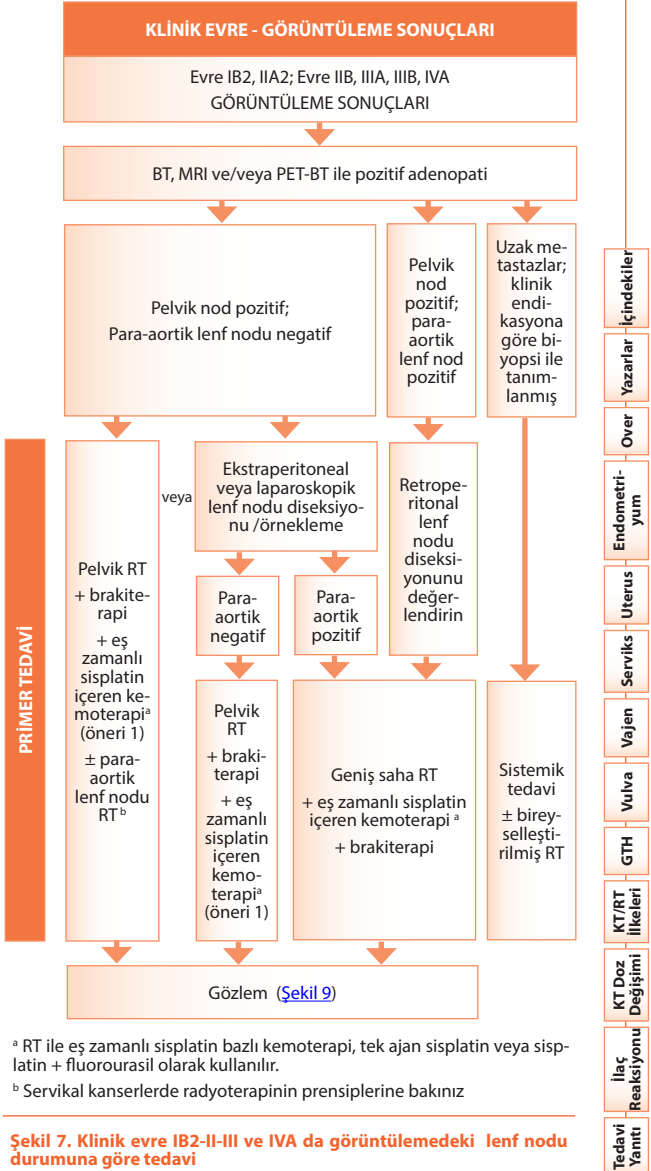
^a RT ile eş zamanlı sisplatin bazlı kemoterapi, tek ajan sisplatin veya sisplatin + fluorourasil olarak kullanılır.

Şekil 5. Evre IB2-II-III ve IVA serviks kanserinde tedavi



^a RT ile eş zamanlı sisplatin bazlı kemoterapi, tek ajan sisplatin veya sisplatin + fluorourasil olarak kullanılır.

Şekil 6. Klinik evre IB2-II-III ve IVA da cerrahi sonrası patolojik lenf nodu durumuna göre tedavi



^a RT ile eş zamanlı sisplatin bazlı kemoterapi, tek ajan sisplatin veya sisplatin + fluorourasil olarak kullanılır.

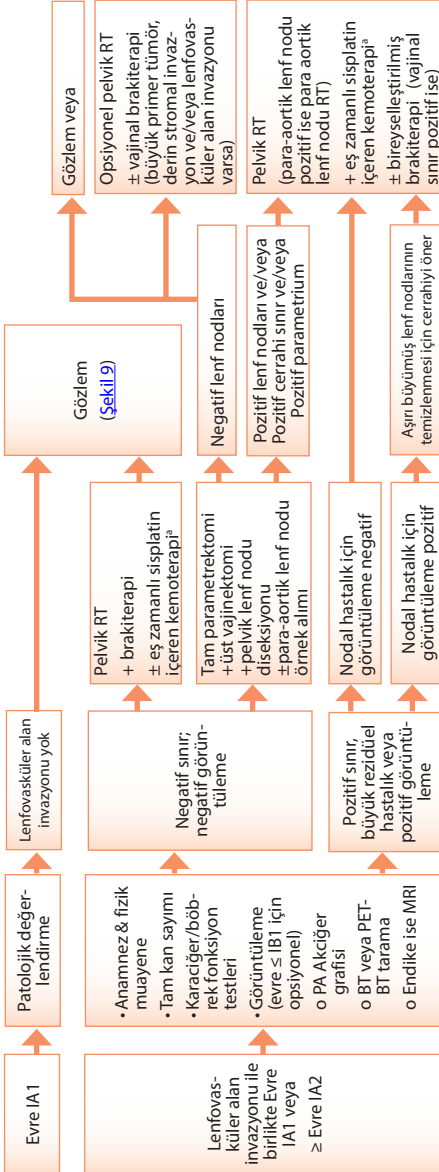
^b Servikal kanserlerde radyoterapinin prensiplerine bakınız

Şekil 7. Klinik evre IB2-II-III ve IVA da görüntüleme de lenf nodu durumuna göre tedavi

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	Çindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	------------

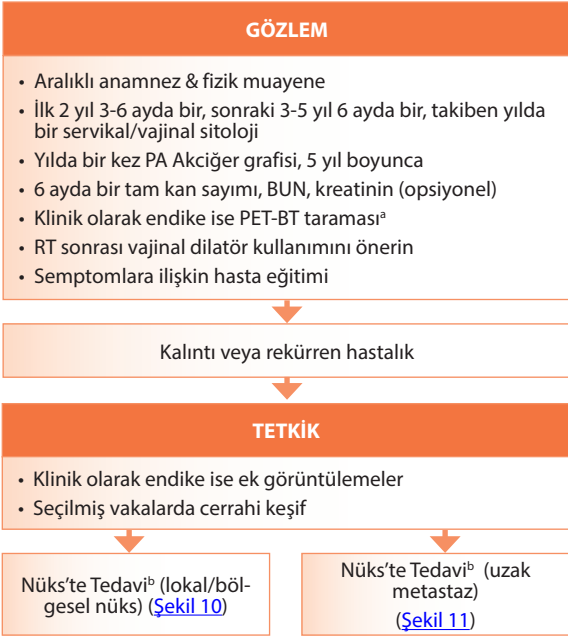
HİSTEREKTOMİDE TESADÜFİ İNVAZİF KANSER BULGULARI

PRİMER TEDAVİ



^a RT ile eş zamanlı sisplatin bazlı kemoterapi, tek ajan sisplatin veya sisplatin + fluorourasil olarak kullanılır.

Şekil 8. Histerektomide tesadüfî kanser bulgusu bulunan hastalarda yaklaşım



^a PET-BT taraması, kürativ tedavinin etkili olduğu izole nükslerin veya kalıcı hastalığın belirlenmesinde yararlı olabilir.

^b Tedavi planlanmadan önce nüksler biyopsi ile ispatlanmalıdır.

Şekil 9. Serviks kanserinde takip

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

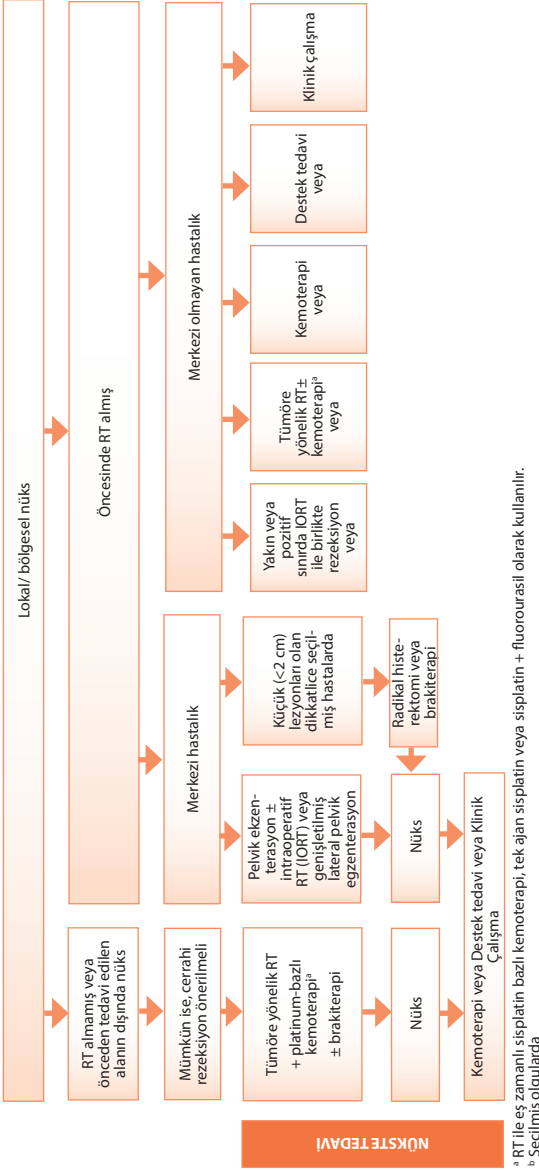
GTH

KT/RT ilkeleri

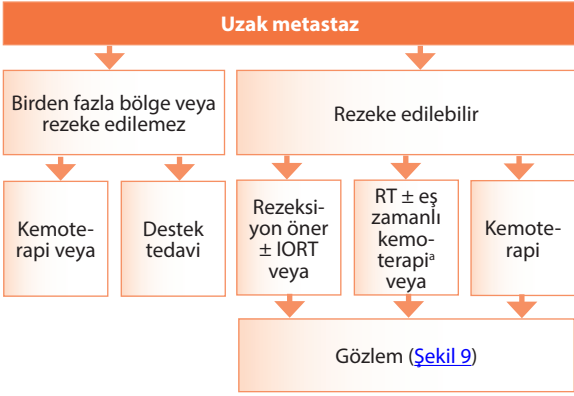
KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı



Şekil 10. Lokal-bölgesel nüksü olan serviks kanserli hastada yaklaşım



^a RT ile eş zamanlı sisplatin bazlı kemoterapi, sisplatin tek ajan veya sisplatin + fluorourasil olarak kullanır..

Şekil 11. Nükste uzak metastatik serviks kanserli hastalığın tedavisi

Box 1. Rekürren veya Metastatik Servikal Kanserler için Kemoterapi Rejimleri*

Birinci basamak tedavi	İkinci basamak tedavi
<p>Birinci basamak kombinasyon tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none"> Sisplatin/ paklitaksel Karboplatin/ paklitaksel Sisplatin/ topotekan Sisplatin/ gemsitabin (kanıt düzeyi düşük) <p>Olası birinci basamak tek ajan tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none"> Sisplatin (tek ajan olarak tercih edilir) Karboplatin Paklitaksel 	<p>(Listelenen tüm ajanlarda kanıt düzeyleri düşüktür)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bevasizumab Dosetaksel 5-fluorourasil Gemsitabin Ifosfamid Irinotekan Mitomisin Topotekan

*Sisplatin, karboplatin, dosetaksel ve paklitaksel ilaç reaksiyonuna neden olabilir

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilklere

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

KAYNAKLAR

1. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120:885-891.
2. Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE. Etiologic heterogeneity for cervical carcinoma by histopathologic type, using comparative age-period-cohort models. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:792-800.
3. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:107-108.
4. Moore DH. Surgical staging and cervical cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer*. 2008;112:1874-1876.
5. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178:855-862.
6. van de Lande J, Torrença B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007;106:604-613.
7. Schneider A. The sentinel concept in patients with cervical cancer. *J Surg Oncol*. 2007;96:337-341.
8. Wang X, Liu R, Ma B, Yang K, Tian J, Jiang L, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007563.
9. Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005;98:3-10.
10. Kim HS, Kim K, Ryoo SB, Seo JH, Kim SY, Park JW, et al. FUSION Study Group. Conventional versus nerve-sparing radical surgery for cervical cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):100-10.
11. Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers L. Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD006248. doi: 10.1002/14651858.CD006248.pub3.
12. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD008285.
13. Petrelli F, De Stefani A, Raspagliesi F, Lorusso D, Barni S. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):166-71.
14. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007583, UK.
15. Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Bozzetti MC, Pohlmann PR, Stein AT, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 8;(3):CD005342, Brazil.

16. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007406, UK.
17. Liu R, Wang X, Tian JH, Yang K, Wang J, Jiang L, Hao XY. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 9;10:CD007563. doi: 10.1002/14651858.CD007563.pub3.
18. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol.* 2000;78:187-193.
19. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Followup for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2009;114:528-535.
20. Zanagnolo V, Ming L, Gadducci A, Maggino T, Sartori E, Zola P, et al. Surveillance procedures for patients with cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:194-201.
21. Ang C, Bryant A, Barton DP, Pomel C, Naik R. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 4;2:CD010449. doi: 10.1002/14651858.CD010449.pub2.
22. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD006469. doi: 10.1002/14651858.CD006469.pub2.
23. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:421-439.
24. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734-43.
25. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ 3rd, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):301-11.
26. Vale C, Tierney JF, Stewart LA, Brady M, Dinshaw K, Jakobsen A, et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:5802-5812.
27. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19 Suppl 1:S1-12.
28. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5:283-291.
29. Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005:69-71.
30. Fruscalzo A, Londero AP, Bertozzi S, LELLè RJ. Second-generation prophylactic HPV vaccines: current options and future strategies for vaccines development. *Minerva Med.* 2016;107(126-38):26-38.
31. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693-1702.

32. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-1255.
33. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890-907.
34. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:926-935.
35. NCCN Guideline, ovarian cancer, v 1-2016. www.nccn.org.
36. Levine DA, Dizon DS, Yashar CM, Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall ME. *Handbook for Gynecologic Oncology*. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İllkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

Bölüm IV

VAJEN KANSERİ

Bölüm IV

VAJEN KANSERİ

Vajinal neoplazmların yaklaşık %80-90'ı ya direkt yolla ya da lenfatik yolla diğer primer jinekolojik kanserlerin metastazları ile ortaya çıkmaktadırlar. Vajinal kanserlerin pik yaşı 60-70 yaşlarıdır; bununla birlikte HPV enfeksiyonuna bağlı olarak genç kadınlarda da sıklığı giderek artmaktadır. Vajinal primer kanserler genellikle vajinal arka duvarda üst 1/3 lük alanda ya da apekte ortaya çıkarlar. Eğer muayeneyi yapan kişi dikkatli olmazsa, spekulumun alt tabakasından dolayı arka duvar atlanabilir. Tanı esnasında serviks veya vulvar biyopsi pozitif çıkarsa, tümör primer vajinal lezyon olarak değerlendirilmemelidir. Evre 1 hastalığı olan hastalarda nodal metastaz anlamlı bir risk oluşturmaktadır. Vajinanın primer maligniteleri klinik olarak evrelendirilir.

Vajinanın en sık malign tümörü skuamöz hücreli kanserdir (SCC). VAIN, SCC'nin prekürsör lezyonudur. İn-utero dietilstilbestrol maruziyeti berrak hücreli adenokarsinom gelişimi için risk teşkil etmektedir. Hastalığın evresi dominant prognostik faktördür. Vajinal melanomda uzak metastaz gelişimi sıklıdır.

VAIN tedavi seçenekleri arasında agresif cerrahi olan komplet/parsiyel vajinektomiden daha konservatif yaklaşımlar olan lokal eksizyon, elektrokoagülasyon, lazer vaporizasyon, topikal %5 flurourasil ve intrakaviter brakiterapi yer almaktadır.

Posterior/lateral vajinal duvarın apeksinde veya üst 1/3 ünde yerleşmiş küçük, yüzeysel invaziv SCC lezyonlu evre 1 ve 2 hastalarda cerrahi tercih edilebilir. Eksternal ışın tedavisi; evre 3 ve 4A hastaların tümüne ve derin infiltratif veya az diferansiye evre 1 ve 2 hastalara önerilebilir. İleri evre vajinal kanserde sisplatin bazlı kemoterapi ve radyoterapi önerilmelidir. Akut radyasyon toksisitesi genellikle tedavinin tamamlanmasından sonra 2-3 ay içinde düzelir.

Lokorejyonel başarısızlıkla rekürrens olan hastaların en az %85'inde bu rekürrensler pelvis ve vajinada gerçekleşmektedir.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

ler. Ortalama rekürrens süresi; 6-12 aydır. Tümör rekürrensi kötü prognoz ile ilişkilidir.

Tablo 1. Vajen Kanserinin Evrelemesi

Evre	Açıklama
I	Tümör vajinaya sınırlı
II	Tümör paravajinal dokulara invaze fakat pelvik duvara uzanım yok
III	Tümör pelvik duvara yayılmış (kas, fasya, nörovasküler yapılar ya da kemik pelvisin iskelet kısmı)
IVA	Gerçek pelvis dışına uzanım var veya tümör mesane ya da rektum mukozasına yayılmış (büllöz ödem tümörü T4 olarak sınıflamak için yeterli değildir)
IVB	Herhangi bir uzak metastaz.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

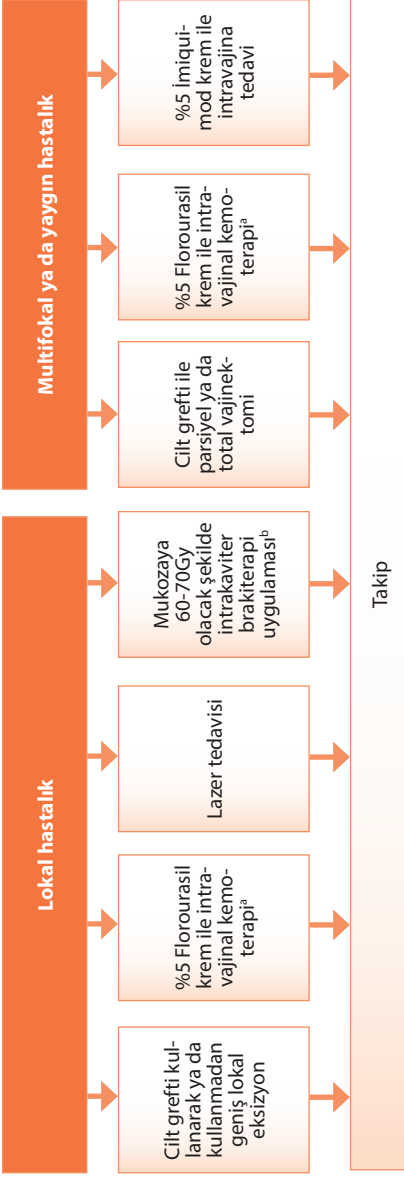
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

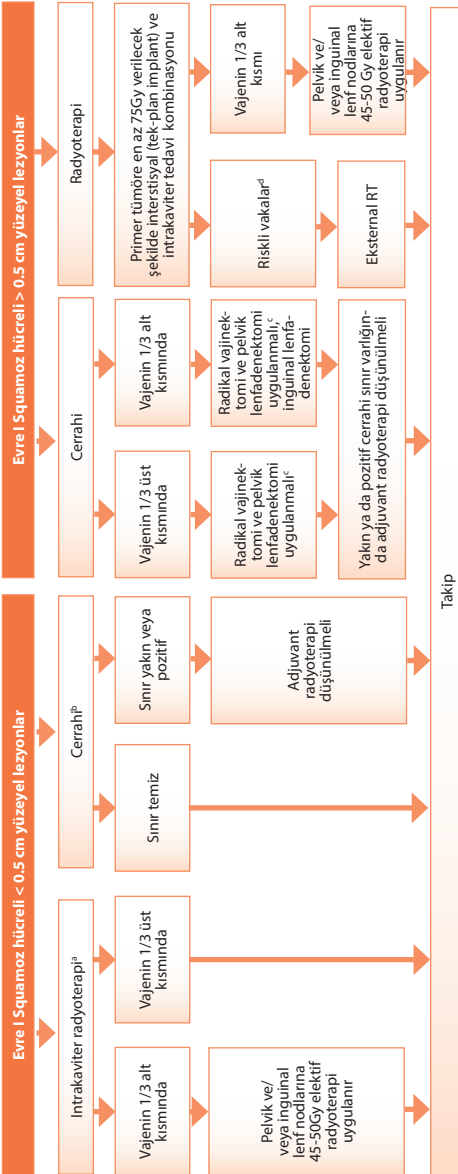


^a 10 hafta için haftada 1.5 g uygulanması daha sık kullanımlarla eş değer etkinlikte bulunmuştur.

^b Tüm vajen mukozası tedavi edilmeli.

Şekil 1. Vajinal intraepitelyal neoplazi tedavisi

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------



^a Çoğunlukla 0.5 cm derinliğe 60 Gy -70 Gy 5-7 günde uygulanır (eksternal radyoterapi ile total vajinektomi. [RT] bulky lezyonlar için kullanılır).

^b Özellikle üst vajen lezyonlarında geniş lokal eksizyon veya vajinal rekonstrüksiyon

ile total vajinektomi.

^c Uygun durumlarda hastanın isteğine bağlı olarak neovajen yapılabilir.

^d Lenf nodu metastaz riski yüksek, kötü diferansiyel veya infiltratif tümörlerde.

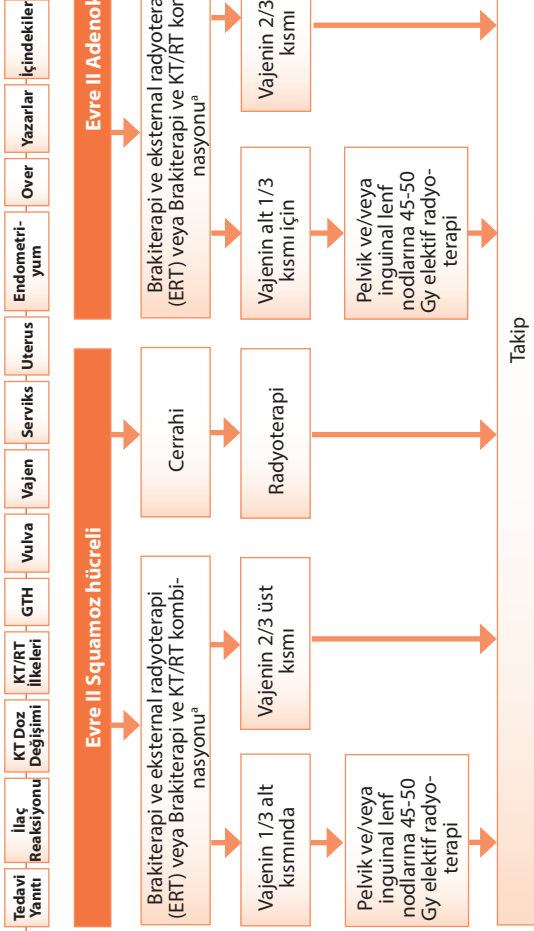
Şekil 2. Evre I squamoz hücreli vajen kanserinde tedavi



^a Tümörün subepitelyal yayılımı nedeni ile total radikal vajinektomi, histerektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılır. Eğer üst vajen tutulumu varsa derin pelvik nod diseksiyonu ve eğer alt vajen tutulumu varsa inguinal nod diseksiyonu uygulanır. Uygun durumlarda hastanın isteğine bağlı olarak neovajen yapılabilir.

Şekil 3. Evre I vajen adenokanserinde tedavi

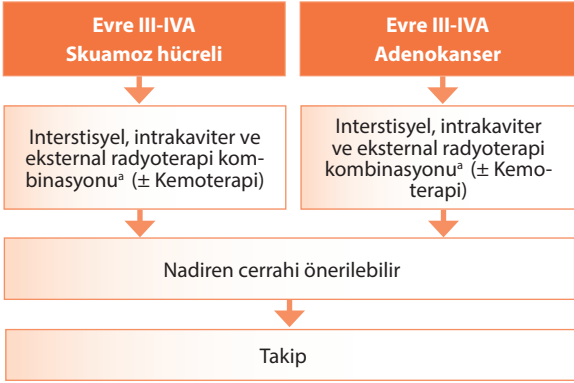
Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------



^a Primer tümörün 70-80Gy alınmasını sağlayacak şekilde yapılır.

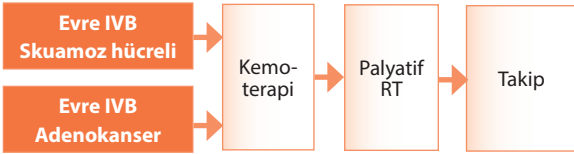
^b Radikal vajinektomi. Pelvik ekzenterasyon kurtarıcı cerrahi olarak saklanır.

Şekil 4. Evre II vajen kanserinde tedavi



^a Pelvik nodları içeren 5-6 haftalık eksternal radyoterapi sonrası total tümör dozu 75-80Gy ve lateral pelvik duvarlarda doz 55-60Gy olacak şekilde interstisyel ve/veya intrakaviter uygulama

Şekil 5. Evre III-IVA vajen kanserinde tedavi



Şekil 6. Evre IVB vajen kanserinde tedavi

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

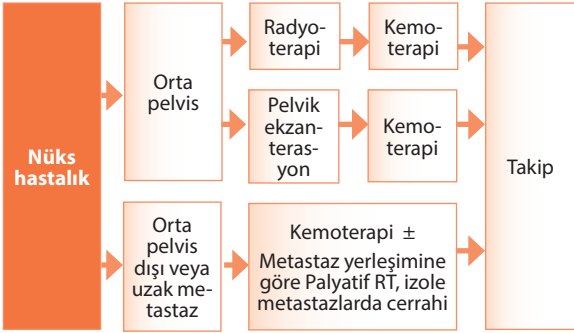
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı



Şekil 7. Nüks vajen kanserinde tedavi (tüm önerilerde kanıt düzeyi düşüktür)

KAYNAKLAR

1. Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, Fallani MG, Cattani P, Agrossi A, et al. Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). High-grade vaginal intra epithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016;20(5):818-24.
2. deWitte CJ, van de Sande AJ, van Beekhuizen HJ, Koeneman MM, Kruse AJ, Gerestein CG. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: A review. GynecolOncol. 2015 139(2):377-84.
3. Orton A, Boothe D, Williams N, Buchmiller T, Huang YJ, Suneja G, et al. Brachytherapy improves survival in primary vaginal cancer. Gynecol Oncol. 2016; 141 (3): 501-6
4. Shrivastava SB, Agrawal G, Mittal M, Mishra P. Management of Vaginal Cancer. Rev Recent Clin Trials 2015;10(4):289-97.
5. Ghia AJ, Gonzalez VJ, Tward JD, Stroup AM, Pappas L, Gaffney DK. Primary vaginal cancer and chemoradiotherapy: a patterns-of-care analysis. Int J Gynecol Cancer 2011;21(2):378-84.
6. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. Gynecol Oncol 2005; 99(1):153-9.
7. Levine DA, Dizon DS, Yashar CM, Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall ME. Handbook for Gynecologic Oncology. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015.

Bölüm V

VULVA KANSERİ

VULVA KANSERİ

Vulvar kanser menopozal kadınlarda daha sıktır. HPV invaziv tümörlerde %55-60 oranında tespit edilmiştir. Tüm şüpheli lezyonlardan biyopsi alınmalıdır. Vulvar distrofiler invaziv lezyonların prekürsör lezyonlarıdır. Vulvar karsinomaların küçük bir kısmı prekürsör lezyonlardan doğar. Skuamoz hücreli karsinom en sık histolojik subtipidir. Melanom ikinci en sık subtipdir ve %25 oranında nonpigmente olabilir. Vulvanın Paget hastalığı yüksek rekürrens riski ile birliktedir ve altta yatan bir adenokarsinomun habercisi olabilir.

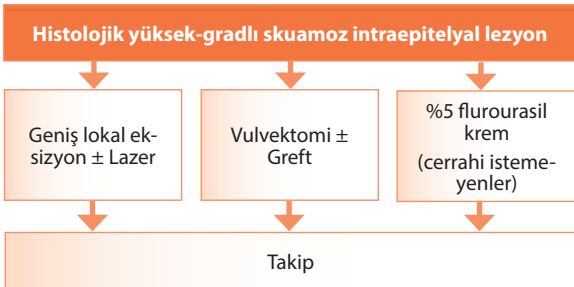
Tedavi lezyonun lokalizasyonuna göre bireyselleştirilmelidir. Evre 1B ve bazı Evre 2 tümörlerde tedavi seçeneği parsiyel radikal vulvektomi ve inguinal lenfadenektomidir. Primer rezeksiyon alanı içerisinde hayati yapılar olan ileri evre lezyonların hastalığın varlığında kombine kemoterapi ve radyasyon tedavisi gereksinimi vardır. Eş zamanlı tedavide sisplatinli uygulamalar tercih edilir. Nod tutulumu olan hastalarda postoperatif inguinal ve pelvik radyoterapi endikasyonu bulunmaktadır. Son yıllarda sentinel lenf nodu (SLN) değerlendirilmesi ile algoritmalar oluşturulmuştur. SLN deneyimli Merkezler ve hekimler tarafından yapılmalıdır. Evre III ve IV hastalarda neoadjuvan RT veya KT/RT sonrası cerrahi yapılabilir. Radikal vulvektomi ile pelvik egzenterasyon evre IV hastalarda bir seçenek olabilir.

VULVA KANSERİ DERECELENDİRMESİ (GRAD)

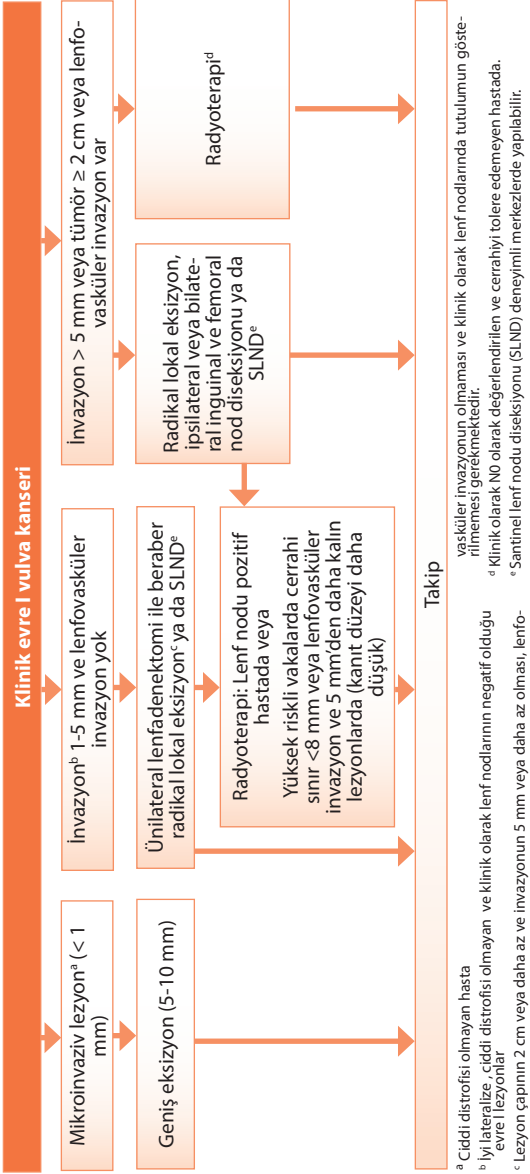
- GX: Grad değerlendirilemiyor.
- G1: İyi diferansiye
- G2: Orta derecede diferansiye
- G3: Az diferansiye
- G4: İndiferansiye

Tablo 1. Vulva kanseri evrelemesi (AJCC 2010, FIGO 2009)

Evre	Cerrahi-Patolojik Bulgular
IA	Tümör vulva ya da perinede sınırlı, en büyük çapı ≤ 2 cm ve stromal invazyon ≤ 1 mm, lenf nodu negatif
IB	Tümör vulva ya da perinede sınırlı, en büyük çapı > 2 cm veya stromal invazyon > 1 mm, lenf nodu negatif
II	Tümör herhangi bir büyüklükte ve komşu perineal yapılara uzanım göstermekte (1/3 alt üretra, 1/3 alt vajen, anüs), lenf nodu negatif
IIIA	Tümör herhangi bir büyüklükte ve pozitif inguino-femoral lenf nodları
	(i) 5mm'e eşit ya da büyük 1 lenf nodu metastazı (ii) 5mm'den küçük 1-2 lenf nodu metastazı
IIIB	(i) 5mm'e eşit ya da büyük 2 ya da daha fazla lenf nodu metastazı
	(ii) 5mm'den küçük 3 ya da daha fazla lenf nodu metastazı
IIIC	Ekstrakapsüler yayılımı olan pozitif lenf nodu/nodları
IVA	(i) Tümör diğer bölgesel yapılara uzanım göstermekte (2/3 üst üretra, 2/3 üst vajen), mesane mukozası, rektal mukoza, ya da kemiğe fikse
	(ii) fikse ya da ülserle inguino-femoral lenf nodları
IVB	Pelvik lenf nodları da dahil herhangi bir uzak metastaz

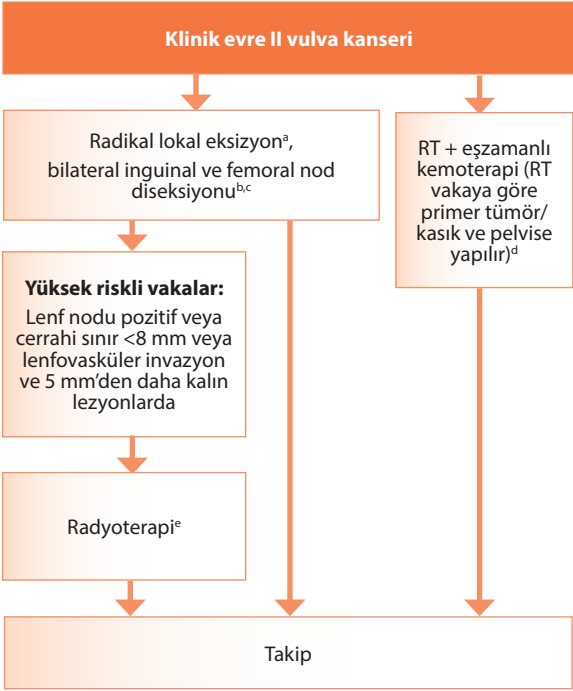


Şekil 1. Histolojik yüksek-gradlı skuamöz intraepitelyal lezyonda tedavi



Şekil 2. Klinik evre I vulva kanserinde tedavi

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------



^a Cerrahi sınırlar 10mm'den yakın olmamalı.

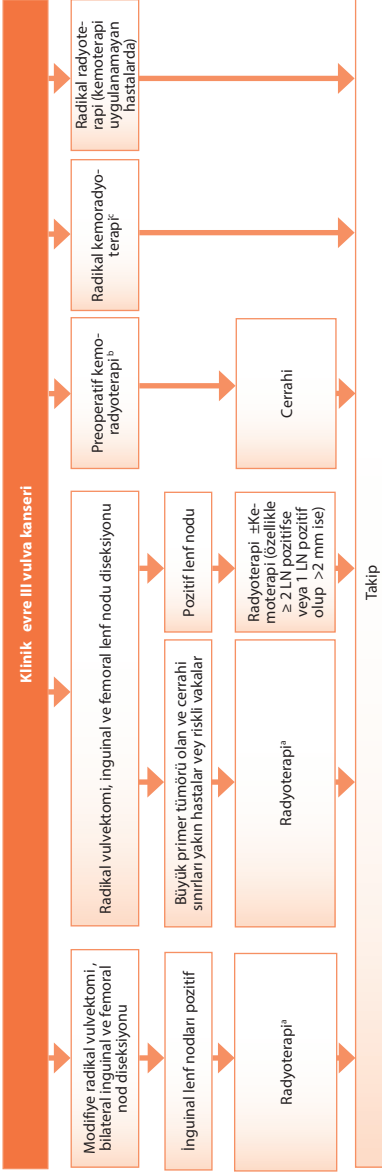
^b Seçilmiş erken lezyonlarda iki ayrı kasık insizyonu ve seçilmiş erken evre vakalarda unilateral ya da yüzeysel lenfadenektomi yapılabilir. Jinekoloji Onkoloji Grup'un (Gynecologic Onco-logy Group (GOG)) randomize çalışmasında, lenf nodu diseksiyonu sonrası pozitif lenf nodlarına adjuvan radyoterapiye kıyasla opere edilmeyip kasık bölgesine yapılan radyoterapi yapılan klinik N0 hastalarda, kasık bölgesi nükslerine bağlı olarak sağ kalımda azalma tespit edilmiştir.

^c Büyük T2 tümörlerde modifiye radikal ya da radikal vulvektomi gerekebilir.

^d Klinik olarak N0 olarak değerlendirilen ve nod diseksiyonunu kabul etmeyen ya da büyük T2 veya T3 tümürlü hastalarda ya da medikal olarak cerrahiye uygun olmayan vakalarda.

^e Radyoterapiye kemoterapi eklenebilir: özellikle ≥ 2 LN pozitifse veya 1 LN pozitif olup >2 mm ise veya T2 tümör >4 cm veya uretra, vajina veya anüs tutulumu varsa.

Şekil 3. Klinik evre II vulva kanserinde tedavi



^a Lenfovasküler invazyon varlığında veya 5mm'den daha fazla kalınlığı olanlarda veya özellikle pozitif lenf nodu varlığında (45-50Gy lokalize adjuvan radyoterapi uygulanabilir).

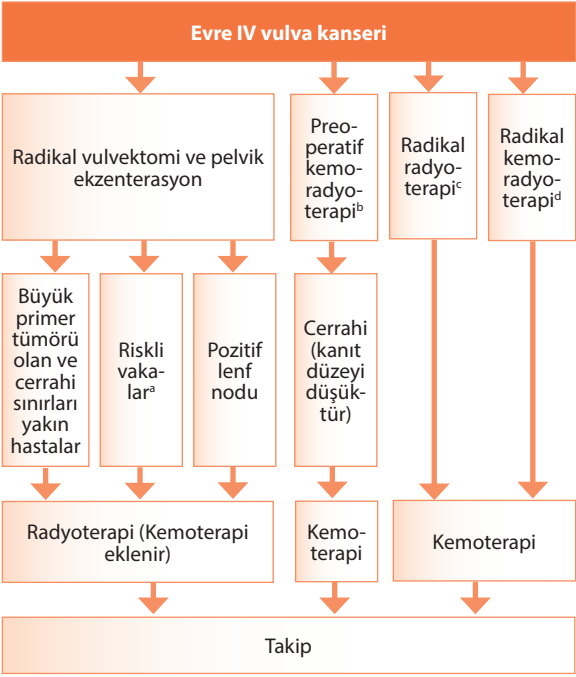
^b Kasık ve pelvik alana radyoterapi 2 ya da daha fazla lenf nodu tutulumu olan durumlarda uygulanmalı.

^c 5FU ile konkomitan olacak şekilde 55 Gy radyoterapi önerilmektedir.

^c Radikal vulvektomiye tolere edemeyen ya da hastalığın uzanımına bağlı olarak cerrahiye uygun olmayan az sayıda hasta. Vulva kanserinde radyoterapinin primer radikal tedavi olarak değerlendirildiği çalışmaların bazılarında 5FU ya da 5FU ve sisplatin konkomitan olarak kullanılmaktadır. Primer olarak unuzetabi kabul edilen ve geniş cerrahi gerektirecek hastalarda radyoterapi ile konkomitan olarak 5FU ya da 5FU ve sisplatin uygulanmış tam cevap oranları %53-89 olarak belirlenmiştir. Medyan 37 aylık takip süresinde hastaliksız sağ kalm oranları %47-84'tü. Fraksiyon büyüklüğü 1.8 Gy ya da altında tutulduğunda ve çok yüksek total doz kullanılmadığı sürece geç fibroz, atrofi, tele-njektaz ve nekroz gibi radyasyona bağlı yan etkiler nadirdir. En az 54 Gy ve en fazla 65Gy dozlar kullanılmaktadır.

Şekil 4. Klinik evre III vulva kanserinde tedavi

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İnkileri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------



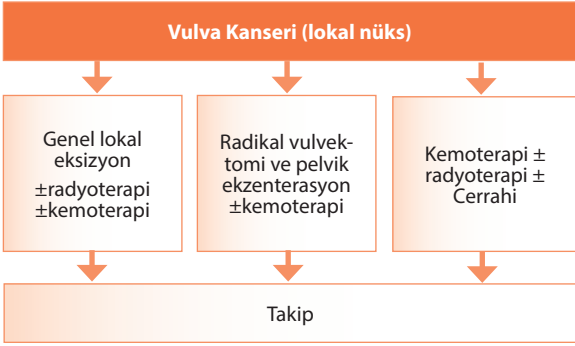
^a Lenfovasküler invazyon varlığında ya 5mm'den daha fazla kalınlığı olanlarda ve özellikle pozitif lenf nodu varlığında 45-50Gy lokalize adjuvan radyoterapi uygulanabilir.

^b Büyük lezyonlarda operabiliteyi arttırabilmek için radyoterapi sonrası radikal cerrahi yapılabilir. 5FU ile konkomitan olacak şekilde 55Gy radyoterapi önerilmektedir.

^c Radikal vulvektomiye tolere edemeyen ya da hastalığın uzanımına bağlı olarak cerrahiye uygun olmayan az sayıda hasta için radikal radyoterapi uzun dönem sağ kalım ile sonuçlanabilir.

^d Vulva kanserinde radyoterapinin primer radikal tedavi olarak değerlendirildiği çalışmaların bazılarında 5FU ya da 5FU ve sisplatin konkomitan olarak kullanılmaktadır. GOG, ileri evre vulva kanserinde neoadjuvan olarak kemoterapi ve radyoterapinin konkomitan uygulamanın uygunluğunu araştırmaktadır. Primer olarak rezeke edilemez kabul edilen ve geniş cerrahi gerektirecek hastalarda radyoterapi ile konkomitan olarak 5FU ya da 5FU ve sisplatin uygulanan 4 faz II çalışmanın sonucunda tam cevap oranları %53-89 olarak belirlenmiştir. Medyan 37 aylık takip süresinde hastaliksız sağ kalım oranları %47-84'tü. Fraksiyon büyüklüğü 1.8Gy ya da altında tutulduğunda ve çok yüksek total doz kullanılmadığı sürece geç fibroz, atrofi, telenjektaz ve nekroz gibi radyasyona bağlı yan etkiler nadirdir. En az 54 Gy ve en fazla 65Gy dozlar kullanılmalı.

Şekil 5. Evre IV vulva kanserinde tedavi



Şekil 6. Lokal nükslü vulva kanserinde tedavi

BOX 1. Sistemik Tedavi Rejimleri

Kemoradyoterapi: Sisplatin, 5-FU/Sisplatin, 5-FU/Mitomisin-C

İleri, metastatik ve rekürren tümörlerde kemoterapi: Sisplatin, Sisplatin/vinorelbin, Sisplatin/paklitaksel, Karboplatin/paklitaksel

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

KAYNAKLAR

1. Kaushik S, Pepas L, Nordin A, Bryant A, Dickinson HO. Surgical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 4;3:CD007928. doi: 10.1002/14651858.CD007928.pub3.
2. Edey KA, Allan E, Murdoch JB, Cooper S, Bryant A. Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 26;10:CD009245. doi: 10.1002/14651858.CD009245.pub2.
3. Pepas L, Kaushik S, Nordin A, Bryant A, Lawrie TA. Medical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 18;8.
4. Sanderson P, Innamaa A, Palmer J, Tidy J. Imiquimod therapy for extramammary Paget's disease of the vulva: a viablenon-surgical alternative. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(5):479-83.
5. Terlou A, vanSeters M, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-Antonissen C, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):157-62.
6. Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RT3.VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1361-8.
7. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol* 2015;137:351-361.
8. Hassanzade M, Attaran M, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):237-45.
9. Lawrie TA, Patel A, Martin-Hirsch PP, Bryant A, Ratnavelu ND, Naik R, et al. Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 27;6.
10. Van der Velden J, Fons G, Lawrie TA. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5).
11. Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38 (2): 381-9.
12. Luchini C, Nottegar A, Solmi M, Sergi G, Manzato E, Capelli P, et al. Prognostic implications of extranodal extension in node-positive squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2015 Sep 14. pii: S0960-7404(15)30027-X. doi: 10.1016/j.suronc.2015.09.005.
13. Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13;(4):CD003752. doi: 10.1002/14651858.CD003752.pub3.
14. Beriwal S, Shukla G, Shinde A, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, et al. Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1269-1274.
15. Reade CJ, Eiriksson LR, Mackay H. Systemic chemotherapy in squamous cell carcinoma of the vulva: Current status and future directions. *Gynecol Oncol.* 2014;132:780-789.
16. Levine DA, Dizon DS, Yashar CM, Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall ME. *Handbook for Gynecologic Oncology.* Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015.

Bölüm VI

GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIKLAR

Bölüm VI

GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIKLAR

Molar gebelik sıklığı Asya'da Amerika/Avrupa'ya kıyasla 7-10 kat daha fazladır. 50 yaşın üstündeki üç gebeliğin biri molar gebeliktir. Gestasyonel trofoblastik neoplaziler herhangi bir gebelikten sonra oluşabilir ancak en sık molar gebeliği takiben görülür. Mol hidatiform, gross morfoloji, histopatoloji ve karyotiplerine göre komplet veya parsiyel olarak sınıflandırılabilirler. Komplet mol en sık baştan sona paternal kromozomdan oluşan 46XX karyotipten oluşur. Parsiyel mol en sık triploid karyotipe sahiptir. Komplet molar gebelik genellikle kanama ve hCG yüksekliği ile, parsiyel molar gebelik genellikle missed abortus ile prezente olurlar. Molar gebeliğin tedavi şekli cerrahi tahliye'dir. Cerrahi sırasında profilaktik kemoterapi kullanımı hala tartışmalıdır. Molar gebeliğin tahliyesinden sonra, en az altı ay boyunca hCG seviyelerinin normal sınırlarda olması gerekmektedir ve kadınlar hCG seviyelerini kontrol ettirmelidir. Hormonal takip sırasında kadınlar gebelikten uzak durmalıdır. Kontrendikasyon yoksa oral kontraseptif ajanlar verilmelidir.

Tablo 1. Klinik ve Patolojik Kriterlere Göre Gestasyonel Trofoblastik Hastalığın Sınıflandırılması (WHO)

Villöz	Non-villöz
Molar gebelik <ul style="list-style-type: none">Parsiyel hidatiform mol (PHM)Komplet hidatiform mol (CHM)Invaziv mol (IM)	Benign lezyonlar <ul style="list-style-type: none">Abartılı plasental yerleşim (APY)Plasental site nodül (PSN) Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) <ul style="list-style-type: none">Koryokarsinoma (CCA)Plasental site trofoblastik tümör (PSTT)Epiteloid trofoblastik tümör (ETT)

Reprodüktif dönemde Gestasyonel trofoblastik neoplazi tanısı açıklanamayan sistemik veya pulmoner semptomlarla konabilir. Metastazlar çok vaskülerizedir ve kolayca kanarlar. Biyopsiden kaçınılmalıdır. Gerekli görülürse dikkatlice yapılmalıdır. Evreleme diğer sık solid tümörlerin evrelemesinden farklıdır ve 'risk skoru' na göre değerlendirilir. Hastaların çoğunluğu evrelemeden bağımsız olarak kemoterapi ile tedavi olurlar. Düşük riskli hastalar (prognostik skor 6 ve daha az) tek ajan kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Yüksek riskli hastalar (prognostik skor 7 ve daha fazla) kombine kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Etoposid kullanımı yüksek riskli hastalarda sonuçları iyileştirir ancak sekonder malignite (örneğin; lösemi) riskini artırır.

BOX 1: Gestasyonel trofoblastik hastalıkta FIGO 2000 Evrelemesi

Evre I	Hastalık uterus sınırlı
Evre II	GTH uterus dışında ancak genital organlarda sınırlı (adnoks, vajen, broad lig.)
Evre III	GTH akciğerlerde; genital organ metastazı var veya yok
Evre IV	GTH diğer tüm metastaz sahalarında

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

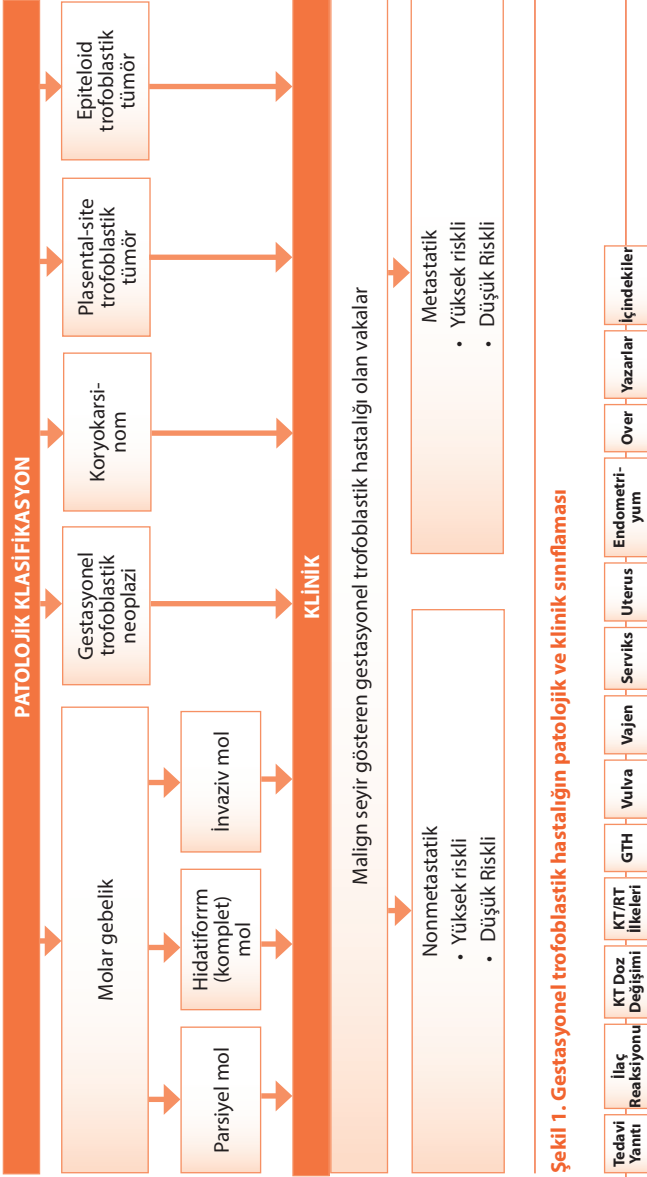
GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı



BOX 2: Gestasyonel trofoblastik neoplazi tanısı konulduğunda gerekli olan rutin tetkikler: (Tablo 2 ve 3; Şekil 2)

- Serum beta-hCG.
- Kemik iliği, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren kan tetkikleri
- PA akciğer grafisi
- Pelvik USG
- Kranial MRI

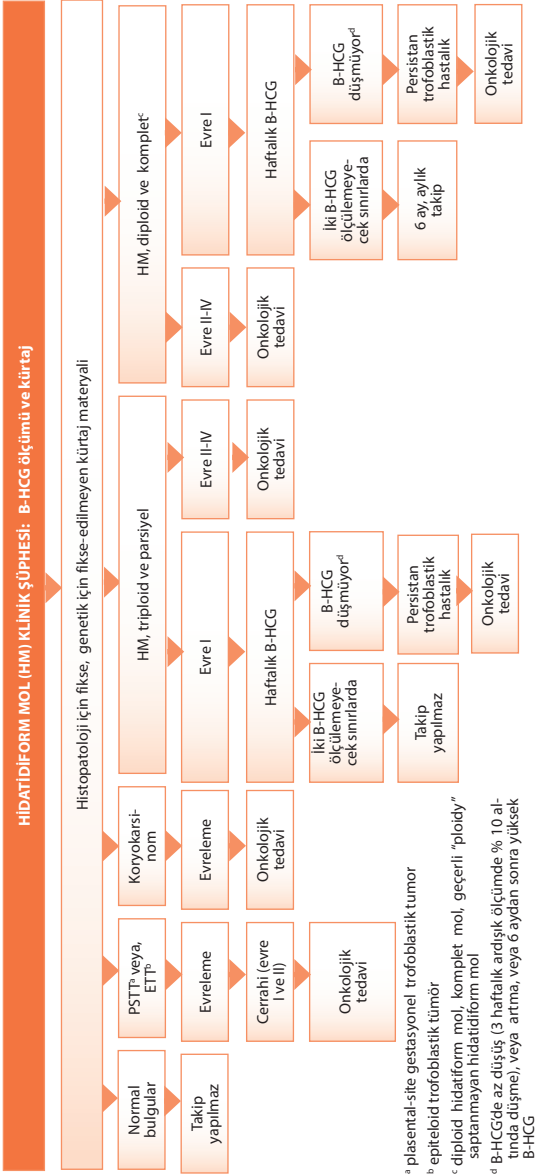
Tablo 2. Postmolar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi Tanısı için FIGO Kriterleri

- hCG platosu 3 haftalık bir sürede dört ölçümden sonra oluşuyorsa (1., 7., 14. ve 21. günlerde bakılır).
- hCG düzeyinde ardışık üç haftalık ölçümlerde artış oluyorsa (en az 2 haftalık bir periyotta), 1. gün, 7. gün ve 14. günlerde devamlı artış olması.
- hCG düzeyi 6 ay veya daha fazla süre yüksek bulunuyorsa.
- Koriyokarsinoma tanısı varsa.

hCG: human chorionic gonadotropin

Tablo 3. Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide FIGO Kriterlerinin Belirlenmesinde Önerilen İncelemeler

- Akciğer grafisi metastaz tanısı için uygundur. Risk skorunu tanımlamada akciğer grafisindeki metastaz sayısı belirleyici olmaktadır. Gerekirse akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir.
- Karaciğer metastazı tanısında ultrasonografi veya BT.
- Beyin metastazı tanısında MRI (tercih edilir) veya BT.

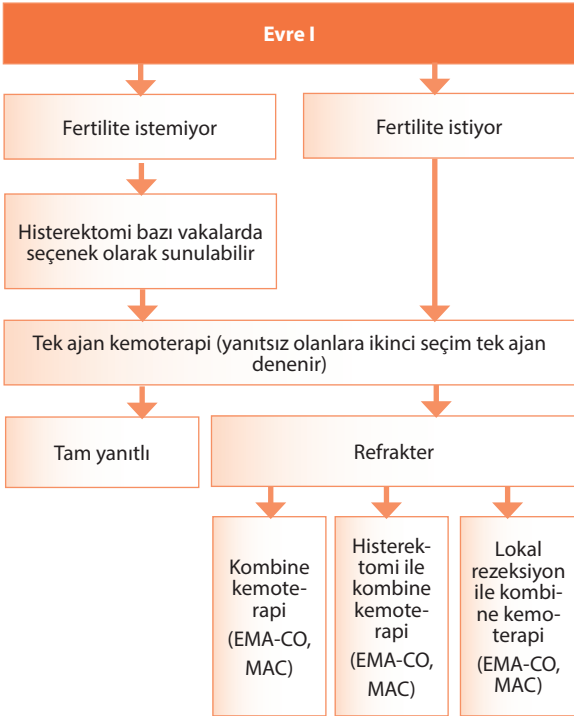


Şekil 2. Hidatidiform mol şüphesinde tanı ve tedavi yaklaşımı

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

BOX 3: Tanıda Temel Prensipler

- Serum B-hCG düzeyi önemlidir. Fantom düzey veya yalnızca yükseklik yönünden değerlendirme yapılmalıdır.
- Metastazdan biyopsi kanama riski nedeni ile önerilmez.
- Evrelemede ek radyolojik incelemeler gerekir.



Şekil 3. Evre I persistan gestasyonel trofoblastik hastalıkta tedavi

Bolze PA, Attia J, Massardier J, Seckl MJ, Massuger L, van Trommel N, et al.; EOTTD group. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. Eur J Cancer. 2015 Sep;51(13):1725-31

KONSENSUS ÖNERİLERİ:

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların (GTH) tanısı

1. GTH terimi parsiyel ve komplet mol gibi premalign antiteleri de içerir.
2. GTH terimi histolojik olarak malign antiteleri içerir ki bunlar: invaziv mol/gestasyonel koryokarsinom/plasental site trofoblastik tümör ve epiteloïd trofoblastik tümör (ETT) olarak adlandırılır.
3. Gebeliğin ilk trimesterinde mol hidatiform (MH) tanısı konulabilir.
4. MH şüphesinde pelvik USG yapılmalıdır.
5. Ultrasonda herhangi bir şüphe olduğunda serum HCG konsantrasyonlarına bakılması önerilmektedir.
6. MH tanısını kesin olarak koymak için histoloji zorunludur.
7. MH tanısını koymada yetkin bir patoloğ ile çalışmak en uygun olanıdır.
8. Parsiyel ve komplet mol hidatiform tanısındaki altın standart kriterler Sebire ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir.¹¹
9. Mol hidatiformlu zor vakalarda yardımcı tekniklerin kullanımı kabul edilebilir bir durumdur.

Mol hidatiformun (MH) tedavisi

10. MH'nın standart tedavisinde uterin kavitenin tam olarak boşaldığından emin olmak için ultrasonografik olarak kontrol etmek iyi bir yaklaşımdır.
11. MH ile ilişkili fonksiyonel bir kisti herhangi bir komplikasyon (rüptür, hemoraji, torsiyon) olmadığı sürece opere etmek kabul edilir değildir.
12. Parsiyel mol hidatiform tanısı alıp RH-negatif kan grubunda olan kadınlara anti-D immunglobulin yapılması önerilir.
13. Komplet mol hidatiform tanısı alıp RH-negatif kan grubunda olan kadınlara anti-D immunglobulin yapılması önerilir.

14. MH tanısı konup çocuk sayısını tamamlamış kadınlara histerektomi önerilebilir.
15. Reziduel molar doku kaldığını düşündüren sonografik bulguların varlığında ikinci bir uterin boşaltma işlemi düşünülebilir.
16. MH'da üçüncü bir uterin küretaj işlemi önerilmemektedir (artmış "synechia" riski nedeniyle)

MH sonrası takip

17. En az üç değer normal sınırlar içinde gelene kadar HCG takibi önerilmektedir.
18. Normale döndükten sonra HCG takibi aylık olarak yapılmalıdır.
19. Komplet MH'de değerler normale döndükten sonra HCG takibi aylık olarak en az 6 ay süreyle yapılmalıdır.
20. MH'de eğer HCG değerleri rutin olarak düşüyorsa rutin görüntüleme yapmaya gerek yoktur.
21. Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) tanısını koyabilmek için MH takibinde HCG değerlerine kantitatif olarak bakmak gerekmektedir.

GTN tanısı

22. Gebelik sonrası devam eden vajinal kanama varlığında gebeliğin sonuçları nasıl olursa olsun plasental retansiyon ekarte edildikten sonra kantitatif HCG değerlerine bakılması önerilmektedir.
23. Reprodüktif yaşta primeri bilinmeyen multipl metastazı (akciğer, karaciğer, beyin, böbrek, vajina) olan kadınlarda kantitatif HCG bakılması önerilmektedir.
24. HCG'nin 3 hafta veya daha uzun bir sürede en az 4 kez (0-7-14-21.günler) plato çizmesi halinde (%10'dan daha az varyasyon) GTN tanısına yönelmek gerekir.
25. HCG'nin 2 hafta veya daha uzun bir sürede en az 3 kez (0-7-14.günler) plato çizmesi halinde (%10'dan daha az varyasyon) GTN tanısına yönelmek gerekir.
26. MH nedenli uterin boşaltmadan 6 ay sonra yüksek ancak düşmekte olan HCG değerleri saptandığında hemen GTN tanısı konulmamalıdır.
27. Daha önce gestasyonel koryokarsinoma öyküsü olanlarda GTN tanısı konulmalıdır.

28. Eğer HCG değerleri kendiliğinden düşüyorsa daha önceden invaziv mol olması GTN tanısı koymak için yeterli değildir.
29. Prognoz ve tedavi hakkında bilgi verebilmek için GTN'de metastaz taraması mecburidir.
30. Lokal tarama en az ultrason ile pelvik değerlendirmeyi içermelidir.
31. Uzak tarama en azından bir akciğer filmi içermelidir; bilgisayarlı tomografi de kabul edilebilir.
32. Metastazların sayısını hesaplamada bilgisayarlı tomografi değil akciğer filmi kullanılır.
33. Akciğer metastazının varlığında abdominal ve beyin metastazları açısından tetkik önerilir.
34. Karaciğer metastazı ultrason ya da tomografi ile tanınabilir.
35. Beyin metastazları için manyetik rezonans görüntüleme bilgisayarlı tomografiye üstündür.

GTN'nin tedavi ve takibi

36. WHO/FIGO skora sistemi GTN tanılı olan düşük ve yüksek riskli hastaları tanımlamak için kullanılır.
37. Düşük riskli hastalar metastaz olsun ya da olmasın 6 ve altı skor alan hastalardır-yüksek riskliler 7 ve üstü skor alanlardır.
38. GTN için tedavi endikasyonları: FIGO skoruna göre belirlenmelidir.
39. GTN yönetiminde WHO/FIGO skora sisteminin kullanılması kabul edilmektedir.
40. Tek ajan kemoterapi düşük riskli GTN tedavisinde önerilmektedir ve tedavi oranları %100'e yakındır.
41. Düşük riskli GTN'nin tedavisinde birinci basamak tek ajanlı tedavi olarak metotreksat önerilmektedir.
42. Reprodüktif yaşta olup çocuk sahibi olmak isteyen düşük riskli GTN'nin birinci basamak tedavisinde cerrahi önerilmemektedir.
43. Yüksek riskli GTN medikal tedavisinde kombinasyon kemoterapisi önerilmektedir.
44. Yüksek riskli GTN'de metastazların cerrahi eksizyonu rutinde önerilmemektedir.
45. HCG normale döndükten sonra persiste eden akciğer lezyonlarının cerrahi eksizyonu endike değildir.

46. Düşük riskli GTN'de HCG normal olduktan sonra en az 12 ay takip edilmelidir
47. Yüksek riskli GTN'de HCG normal olduktan sonra en az 18 ay takip edilmelidir.

MH ve GTN'den sonra gebeliğe izin vermek için uygun zaman

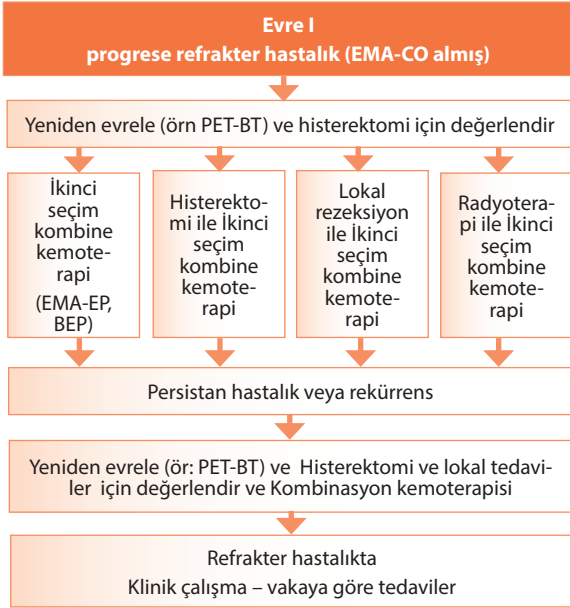
48. MH'un boşaltılmasından sonra kontrasepsiyon önerilir.
49. Komplet MH'dan sonra HCG normale döndükten 6 ay sonrasına kadar gebe kalınmaması önerilmektedir.
50. GTN nedeniyle kemoterapi gerekiyorsa HCG normale döndükten sonra; düşük riskli hastalarda 12, yüksek risklilerde 18 ay gebeliğin ertelenmesi önerilmektedir.

Plasental site trofoblastik tümör/epiteloid trofoblastik tümörün yönetimi

51. Uterusta sınırlı PSST ve ETT'de total histerektomi önerilmektedir.
52. Tedaviyi uygulamadan önce tanı deneyimli bir patoloğ tarafından histolojik olarak doğrulanmalıdır.

BOX 4: Persistan GTH Tanı Kriterleri (Persistan Postmolar Trofoblastik Hastalık)

1. En az 3 hafta içinde dört veya daha fazla ardışık hCG düzeyinde plato (önceki düzeyine göre % 10 altında değişim) olması (örn.: 0, 7, 14, 21. günler).
2. İki hafta içinde hCG düzeyinde bir öncekine göre % 10 üzerinde artış olması veya iki hafta içinde 3 ardışık ölçümde artış görülmesi (örn. 0, 7, 14. günler).
3. Altı aylık sürede hCG düzeyinin yüksek seyretmesi (6 ayın sonunda yüksek ve düşmeyen hCG düzeyi).



Şekil 4. Evre I hastada, EMA-CO sonrası refrakter-progrese gestasyonel trofoblastik hastalıkta tedavi

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

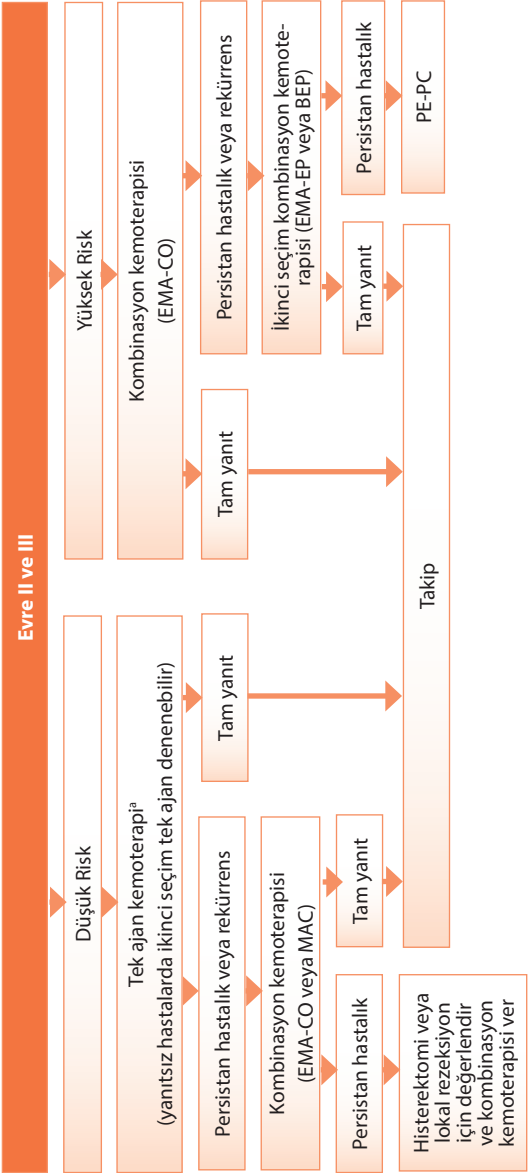
GTH

KT/RT ilkelileri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı



Şekil 5. Evre II-III persistan gestasyonel trofoblastik hastalıkta tedavi

BOX 5: Methotrexate direnci

Methotrexate direnci şu kriterlere göre belirlenir:

1. En az 3 hafta içinde dört veya daha fazla ardışık hCG düzeyinde plato (önceki düzeyine göre % 10 altında değişim) olması (örn. 0, 7, 14, 21. günler).
2. İki hafta içinde hCG düzeyinde bir öncekine göre % 10 üzerinde artış olmasiveya iki hafta içinde 3 ardışık ölçümde artış görülmesi (örn. 0, 7, 14. günler).
3. Yeni metastaz bulunması

Tablo 4. Gestasyonel Trofoblastik Neoplaziler - Prognostik Faktörlere Göre Skorlama - FIGO 2000

FIGO Skoru	0	1	2	4
• Yaş	<40	≥40		
• Önceki term gebelik	Mol Hidati-form	Abortus	Term	
• İndeks gebelikten sonraki aralık (ay)	<4	4-6	7-12	>12
• Tedavi öncesi hCG (mIU/ml)	<10 ³	< 10 ³ -10 ⁴	< 10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
• Uterustaki en büyük tümör boyutu (cm)	<3	3-4	>4	
• Metastaz bölgesi	Akciğer	Dalak, böbrek	GİS	Beyin, karaciğer
• Saptanan metastazların sayısı	0	1-4	5-8	>8
• Önceki başarısız kemoterapi			Tek ilaç	İki veya daha fazla ilaç

Bu yeni sistemde karaciğer metastazı risk faktörü dört olmaktadır ve ABO kan grupları sistemden çıkarılmaktadır. WHO sınıflamasındaki orta risk grubu (kombine kemoterapi ile tedavi edildiği için) kalkmakta, düşük risk olarak 0-6 ve yüksek risk olarak 7 ve üzeri olarak belirlenmektedir.

Tablo 5. Düşük Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Tek-ajan Kemoterapi^{a,b}

MTX-FA 8-gün rejimi: 50 mg MTX intramüsküler 1,3,5,7. gün-lerde; folinic acid 15 mg ağızdan MTX den 24 saat sonra 2,4,6,8. günlerde; 2 haftada bir tekrarlanır.

MTX-FA 8-gün rejimi: 1 mg/kg MTX intramüsküler 1,3,5,7. günlerde; folinic acid 15 mg ağızdan MTX den 24 saat sonra 2,4,6,8. günlerde; 2 haftada bir tekrarlanır.

MTX 0.4 mg/kg (max. 25 mg) intravenöz veya intramusküler 5 gün süre ile, 2 haftada bir tekrarlanır.

MTX 30 mg /m² intramüsküler haftada bir.

Actinomycin-D pulse 1.25 mg/m² (maximum 2 mg) intravenöz 2 haftada bir.

Actinomycin-D 0.5 mg/gün intravenöz 5 gün süre ile, 2 hafta-
da bir

^a MTX-FA, Methotrexate–folinic acid

^b HCG düzeyi normale geldikten sonra 3 kür daha tedavi uygulanmalıdır. MTX tedavisinde HCG düşmüyor ve 300 IU/L altında ise tek ajan Act-D denenebilir, diğer durumlarda multi-ajan tedavi gerekir.

Tablo 6. Yüksek Riskli Hastalarda Kullanılan Polikemoterapi Rejimleri

EMA-CO: etoposit, MTX, Act-D - siklofosamid ve vinkristin (Tablo 7)

EMA-EP: etoposit, MTX, folinik asit, Act-D – etoposit, sisplatin

PE-EMA: etoposit, sisplatin - etoposit, MTX, folinik asit, Act-D

BEP: etoposit, sisplatin, bleomycin

PE-PC: paklitaksel, etoposit - paklitaksel, sisplatin

MAC: MTX, folinik asit, Act-D ve siklofosamid

Diğer MAC: MTX, Act-D, klorambusil

EMA: etoposit, MTX, folinik asit, Act-D (CO olmadan EMA/CO)

CHAMOMA: MTX, folinik asit, Act-D, doksorubisin, melfalan, hidroksiüre ve vinkristin

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometri-
yum

Uterus

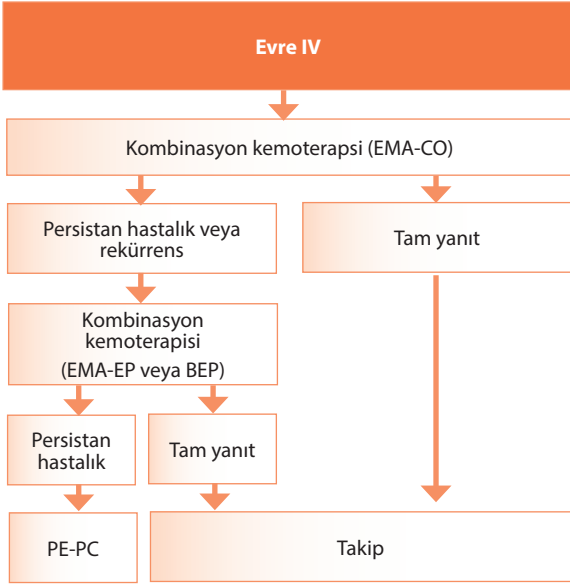
Serviks

Vajen

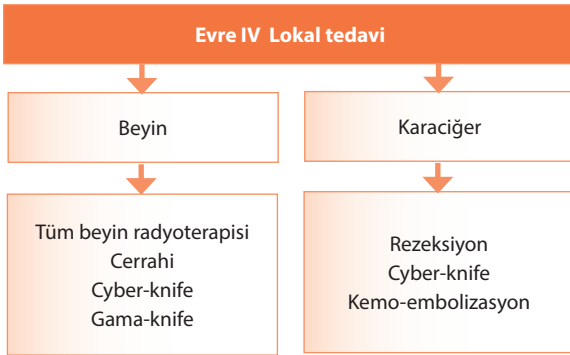
Vulva

GTH

KT/RT
İlkeleriKT Doz
Değişimiİlaç
ReaksiyonuTedavi
Yanıtı



Şekil 6. Evre IV persistan gestasyonel trofoblastik hastalıkta tedavi



Şekil 7. Evre IV gestasyonel trofoblastik hastalıkta beyin ve karaciğerde lokal tedavi seçenekleri

Tablo 7. EMA/CO Rejimi

Gün	İlaç	Doz
1	• Etoposit	• 100 mg/m ² IV, 30 dk
	• Act-D	• 0.5 mg IV puşe
	• MTX	• 300 mg/m ² IV, 12 saatte
2	• Etoposit	• 100 mg/m ² IV , 30 dk
	• Act-D	• 0.5 mg IV puşe
	• Folinik Asit	• 15 mg PO olarak 12 saatte bir × 4 doz, MTX'ın başlangıcından 24 saat sonra başlanır.
8	• Siklofosfamid	• 600 mg/m ² IV infüzyon, 30 dk
	• Vinkristin	• 0.8–1.0 mg/m ² IV puşe (maksimum doz 2 mg)

IV = intravenöz ; PO = oral

On dört günde bir tekrarlanır.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

BOX 6: Persistan GTH'da Tedavi Özeti**Evre I ve düşük riskli evre II-III hastalık**

- Başlangıç tedavisi: MTX-FA
- Rezistan vakalar: ACT-D (MTX tedavisinde hCG düşmüyor ve 300 IU/L altında ise tek ajan Act-D denenebilir) veya MAC veya EMA-CO
- hCG takibi: 3 hafta üst üste normal hCG düzeyinden sonra ayda bir, 12 ay bakılır.
- Kontrasepsiyon: 12 ay süre ile normal hCG düzeyi olana kadar yapılır.

Evre II-III yüksek riskli hastalık

- Başlangıç tedavisi: EMA-CO verilir.
- Rezistan vakalar: EMA-EP veya BEP verilir.
- hCG takibi: 3 hafta üst üste normal hCG düzeyinden sonra ayda bir, 18 ay bakılır.
- Kontrasepsiyon: 18 ay süre ile normal hCG düzeyi olana kadar yapılır.

Evre IV hastalık

- Başlangıç tedavisi: EMA-CO verilir.
- Beyin metastazı: Tüm beyin RT (3000 cGy), komplikasyonu önlemek için cerrahi yapılabilir. Cyber-knife, gama- knife vaka bazında değerlendirilir.
- Karaciğer metastazı: Komplikasyonu önlemek için cerrahi yapılabilir.
- Rezistan vakalar: EMA-EP veya BEP verilir. Karaciğer için kemo-embolizasyon düşünülebilir.
- hCG takibi: 3 hafta üst üste normal hCG düzeyinden sonra ayda bir, 18 ay bakılır.
- Kontrasepsiyon: 24 ay süre ile normal hCG düzeyi olana kadar yapılır.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

BOX 7: Koryokarsinoma Tedavisi

Bu vakalarda primer histerektomi önerilmez. Bunun hematojen yayılıma neden olduğu kabul edilmektedir. Hastalarda kanama fazladır ve perforasyon riski vardır. Hayatı tehdit eden kanama durumlarında ise histerektomi yapılabilir. Tanı koyulduktan sonra sistemik metastaz taraması yapılmalıdır.

Düşük-riskli hastalar (FIGO skoru < 7):

Methotrexate tek ajan folat ile birlikte önerilir. Rezistans durumunda EMA-CO önerilir.

Yüksek-riskli vakalar (FIGO skor > 6):

EMA-CO rejimi önerilir. Kemoterapi yüksek riskli vakalarda 4 hafta içinde kanama riskini belirgin olarak azaltır. Eğer hCG düzeyi artar veya plato gösterirse EMA-EP veya BEP önerilir. Her kürden önce hCG düzeylerine bakılması gerekir. hCG düzeyleri üç ardışık ölçümde laboratuvar üst sınırının altında bulunana kadar verilir, daha sonra 3 kez EMA-CO konsolidasyon tedavisi olarak uygulanır. 18 ay süre ile ayda bir hCG takibi yapılır. EMA-EP ve BEP'de konsolidasyon tedavisi önerilmez. Kemoterapi rezistansından kuşku lanıldığı durumlarda tekrar evreleme tetkikleri yapılmalıdır. Hastalar takip sırasında oral kontraseptif kullanılmalıdır.

BOX 8: HCG takibi**İnvaziv Mol ve Koryokarsinom**

- Düşük riskli GTN'de 3 hafta üst üste normal hCG düzeyinden sonra en az 12 ay takip edilmelidir
- Yüksek riskli GTN'de 3 hafta üst üste normal hCG düzeyinden sonra en az 18 ay takip edilmelidir.

Tablo 8. Kurtarıcı (salvaj) kemoterapiler

- EMA-EP (etoposide, methotrexate, actinomycin-D ve etoposide, cisplatin)
- TP/TE (paclitaxel, cisplatin/paclitaxel, etoposide)
- MBE (methotrexate, bleomycin ve etoposide)
- VIP veya ICE (etoposide, ifosfamide, ve cisplatin veya carboplatin)
- BEP (bleomycin, etoposide ve cisplatin)
- PC (paclitaxel, carboplatin)
- FAEV (floxuridine, actinomycin-D, etoposide ve vincristine)
- Otolog kemik iliği veya kök hücre transplantasyonu ile yüksek doz kemoterapi

KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİ:

TEK AJAN KEMOTERAPİ

MTX 50 mg/gün, İM, 1, 3, 5 ve 7. günlerde

FOLİNİK ASİT 15 mg/gün, PO, 2, 4, 6 ve 8. günlerde

En sık kullanılan rejimdir.

14 günde bir.

B-hCG her hafta bakılır, 3 ölçümde normal olduktan sonra üç kez daha verilir.

Kullanımı

Non-metastatik veya metastatik düşük riskli (FIGO 0-6) hastalarda verilir.

MTX 30-50 mg/m², IV/İM, Gün 1

7 günde bir.

B-hCG her hafta bakılır, 3 ölçümde normal olduktan sonra üç kez daha verilir.

Kullanımı

Non-metastatik veya metastatik düşük riskli (FIGO 0-6) hastalarda verilir.

MTX	1 mg/kg İM	Gün 1,3,5,7
FOLİNİK ASİT	0.1 mg/kg İM	Gün 2,4,6,8

14 günde bir.

Kullanımı

Non-metastatik veya metastatik düşük riskli (FIGO 0-6) hastalarda verilir.

ACTINOMYCIN-D (Act-D), 1.25 mg/m² (max 2 mg), İV, Gün 1

14 günde bir.

Kullanımı

Non-metastatik veya metastatik düşük riskli (FIGO 0-4) hastalarda verilir.

Daha Az Kullanılan Diğer Rejimler (Randomize Çalışması Olmayıp Vaka Serilerine Dayanır)

- **MTX** 20 mg/m², 1 -5.günler, İM, 14 günde bir tekrarlanır.
- **Act-D** 12 µg/kg/gün veya 0.5 mg/gün İV, 1-5.günler, İV, 2-3 haftada bir tekrarlanır.

Nadiren de olsa tek ajan kemoterapiye refrakter hale gelen hastalar vardır, bunlarda yüksek riskli hastalara verilen kombinasyon kemoterapilerinden biri önerilir.

KOMBİNASYON KEMOTERAPİSİ

MAC:

Beş gün süre ile her gün:

- Metotreksat 0.3 mg/kg (12-15 mg) intramusküler
- Aktinomisin-D 8-19 µg/kg (0.30-0.50mg) İV
- Siklofosamid 3-5 mg/kg (200-250mg) İV

14-21 günde bir tekrarlanır.

Beta HCG düzeyi normale geldikten sonra 2-4 kür daha uygulanır.

Kullanımı

Düşük riskli (FIGO<7) nüks veya refrakter vakalarda 1. seçim tedavide verilir.

EMA/CO

Gün 1: Act-D 0.5 mg IV; etoposid 100 mg/m² IV; MTX 300 mg/m² IV

Gün 2: Act-D 0.5 mg IV; etoposid 100 mg/m² IV; folat 15 mg PO 12 saatte bir x 4

Gün 8: vincristine 0.8 mg/m² IV veya 1mg/m² IV (maximum 2mg); cyclophosphamide 600 mg/m² IV

14 günde bir tekrarlanır.

Beyin metastazı varsa: MTX dozu 1. günde 1 g/m² ye çıkarılır; folat dozu 30 mg a çıkarılır; ek olarak 8. günde: MTX 12.5 mg intratekal

Beta HCG düzeyi normale geldikten sonra (3 ardışık ölçümde normal olması) 3 kür daha uygulanır.

Rasyoneli ve kullanımı: Yüksek riskli (FIGO≥7) hastalarda 1. seçim tedavide verilir, düşük riskli vakalarda tek ajan tedavisi başarısız olursa 1. seçimde polikemoterapi olarak verilir.

EP-EMA

Gün 1: etoposid 150 mg/m² IV 30 dakikada; cisplatin 75 mg/m² IV (3 x 25 mg her defasında 4 saatte)

Gün 8: etoposid 150 mg/m² IV 30 dakikada; MTX 300 mg/m² IV 12 saatte; Act-D 0.5 mg IV (bolus)

Gün 9–10: folat 4 x 15mg PO 12 saatte bir (MTX'dan 24 saat sonra)

14 günde bir tekrarlanır

Rasyoneli ve kullanımı: EMA-CO'ya refrakter, yüksek riskli (FIGO≥7) GTH'da (koryokarsinomada BEP tercih edilebilir) veya plasental- site trofoblastik tümör ve epitelioid trofoblastik tümörde 1. seçim tedavi olarak kullanılır.

EMA-EP

Gün 1: etoposid 100 mg/m² IV; MTX 300 mg/m² IV; Act-D 0.5 mg IV

Gün 2: folat 15 mg PO 12 saatte bir x 4 (MTX'dan 24 saat sonra)

Gün 8: etoposid 150 mg/m² IV; cisplatin 75 mg/m² IV

14 günde bir tekrarlanır.

Rasyoneli ve kullanımı: EMA-CO'ya refrakter, yüksek riskli (FIGO≥7) GTH'da.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilkelileri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

BEP

Gün 1, Gün 8, Gün 15: bleomycin 30 mg IV (Bolus)

Günler 1,2,3,4,5: etoposide 100 mg/m² IV (30 dakikada); cisplatin 20 mg/m² IV 1 saatte + hidrasyon

21 günde bir 3-4 kür uygulanır.

Rasyoneli ve kullanımı: EMA-CO' ya refrakter, yüksek riskli (FIGO≥7) GTH'da

PAKLİTAKSEL-ETOPOSİT ve PAKLİTAKSEL-SİSPLATİN (PE-PC)³²

Gün 1 ve 15: Paclitaksel 135mg/m² 3 saatte IV (önce verilir),

Gün 1: Etoposide 150mg/ m² IV

Gün 15: Cisplatin (50-) 75mg/m² IV

28 günde bir. Bu tedavi Filgrastrim (G-CSF) kullanımını gerektirebilir.

Rasyoneli ve kullanımı: EMA-EP' ya veya BEP'e refrakter yüksek riskli (FIGO≥7) GTH'da.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT
İlkeleriKT Doz
Değişimiİlaç
ReaksiyonuTedavi
Yanıtı

BOX 9: Tedavi ve Takipte Önemli Noktalar

- Klinik sınıflamaya göre nonmetastatik ve iyi prognozlu- metastatik gestasyonel trofoblastik hastalıkta (GTH) WHO skorlama sistemine göre düşük risk grubunda ve FIGO'ya göre Evre I ve düşük riskli Evre II ve III olgularında tek ajan kemoterapi ile tedavi başlar (Skor < 7).
- Klinik sınıflamaya göre yüksek riskli metastatik GTH'lerde, WHO skorlama sistemine göre orta ve yüksek risk grubunda ve FIGO'ya göre yüksek riskli evre II-III ve evre IV olgularında temel tedavi kombinasyon kemoterapisidir (Skor > 6).
- Plasental-site trofoblastik hastalık ve epiteloïd trofoblastik tümör: kemoterapiye genellikle dirençlidir ve evre I ve II'de histerektomi önerilir.
- Malign seyirli GTH'de tedavi hCG düzeyleri esas alınarak yapılır. Normal değerlere ulaşıldığında ve en az 3 hafta içinde dört veya daha fazla ardışık hCG düzeyi normal sınırlarda bulunduğu remisyona tanısı konulur. Remisyondan sonra evresine ve riskine göre 3 kür daha ilave kemoterapi verilir (tek ajan tedavi veya EMA-CO rejimleri verildi ise).
- Remisyona sağlandıktan sonraki takipte ise evre I-III'te risk skoruna göre 1-1,5 yıl süre ile, evre IV'de 1,5-2 yıl süre ile hCG düzeyine bakılır. 3 hafta üst üste normal hCG düzeyinden sonra ayda bir bakılır.
- Kemoterapi ile remisyona sağlandıktan sonra evre I-III'te risk skoruna göre 1-1,5 yıl süre ile, evre IV'te 2 yıl süre ile etkin kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Oral kontraseptifler önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131:S123-S126
2. Menczer J, Livoff A, Malinger G, Girtler O, Zakut H. Exaggerated placental site erroneously diagnosed as non-metastatic trophoblastic disease. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20: 115-116.
3. Nigam S, Dass R. Exaggerated placental site reaction mimicking choriocarcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 587-588.
4. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR. FIGO CANCER REPORT 2015 Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2015;31: S123-S126.
5. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfer F, Massuger L, Sessa C. ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 (Suppl. 6): vi39-vi50.

6. Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003; 17: 943–957.
7. Aydiner A, Keskin S, Berkman S, Bengisu E, Ilhan HR, Tas F, et al. The roles of surgery and EMA/CO chemotherapy regimen in primary refractory and non-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(6):971-7.
8. Fu J, Fang F, Xie L, Chen H, He F, Wu T, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole (HM) to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD007289.
9. Niemann I, Vejerslev LO, Frøding L, Blaakær J, Maroun LL, Hansen ES, et al. Gestational trophoblastic diseases - clinical guidelines for diagnosis, treatment, follow-up, and counselling. *Dan Med J.* 2015 Nov;62(11). pii: A5082.
10. Bolze PA, Attia J, Massardier J, Seckl MJ, Massuger L, van Trommel N, et al. EOTTD group. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. *Eur J Cancer.* 2015;51(13):1725-31.
11. Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC. Histopathological Diagnosis of Partial and Complete Hydatidiform Mole in the First Trimester of Pregnancy. *Ped Develop Pathol.* 2003; 6: 69-77.
12. Tempfer C, Horn LC, Ackermann S, Beckmann MW, Dittrich R, Eichenkel J, et al. Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No.032/049, December 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(2):134-144.
13. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;7:CD007102.
14. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(11):1293-304.
15. Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD005196.
16. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L, Dent J. Developments in chemotherapy for medium- and high-risk patients with gestational trophoblastic tumours (1979-1984). *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(1):63-9.
17. Horn LC, Vogel M. Gestational trophoblastic disease. Non-villous forms of gestational trophoblastic disease. *Pathologe.* 2004; 25: 281–291.
18. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, Newlands ES. Twenty-five years clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47(6):460-4.
19. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet.* 2009;374(9683): 48-55.
20. Feltmate CM, Genest DR, Wise L et al. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the NewEngland Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol.* 2001; 82: 415–419.
21. Chang YL, Chang TC, Hsueh S et al. Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor-report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecol Oncol.* 1999; 73: 216–222.

22. Feltmate CM, Genest DR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Advances in the understanding of placental site trophoblastic tumor. *J Reprod Med.* 2002;47 (5): 337-41.
23. Piura E, Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014; 35: 359-367.
24. Palmer JE, Macdonald M, Wells M, Hancock BW, Tidy JA. Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature. *J Reprod Med.* 2008;53 (7): 465-75.
25. Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, Crum CP, Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol.* 2015; 137: 456-461.
26. Zhang X, Lü W, Lü B. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome based literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23: 1334-1338.
27. Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. *Cancer.* 1990;66 (5): 978-82.
28. Newlands ES The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003; 17 (6): 905-23.
29. Rathod PS, Kundargi R, Pallavi VR, Vijay CR, Devi UK, Bafna UD. Refractory Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Novel Drug Combination With Paclitaxel and Carboplatin Produces Durable Complete Remission. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Nov;25(9):1737-41.
30. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 13;1:CD008891. doi: 10.1002/14651858.CD008891.pub3.
31. Xiang Y, Sun Z, Wan X, Yang X. EMA/EP chemotherapy for chemorefractory gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med.* 2004; 49 (6): 443-6.
32. Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol.* 2008; 19 (9): 1578-83.
33. Lehman E, Gershenson DM, Burke TW, Levenback C, Silva EG, Morris M. Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease. *J Clin Oncol.* 1994;12 (12): 2737-42.
34. Eoh KJ, Chung YS, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim SW, et al. Role of surgical therapy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Sci.* 2015; 58(4):277-83.

Bölüm VII

EKLER

Tedavi
Yanıtı

İlaç
Reaksiyonu

KT Doz
Değişimi

KT/RT
İlkeleri

GTH

Vulva

Vajen

Serviks

Uterus

Endometri-
yum

Over

Yazarlar

İçindekiler

KEMOTERAPİ VE RADYOTERAPİNİN İLKELERİ

KEMOTERAPİ

Kemoterapi ilacının maksimal etkinliği kritik tümör bölgelerinde zaman konsantrasyon eğrisi (AUC) altındaki alanın en uygun hale getirilmesine bağlıdır. Sitotoksik kemoterapi iyi diferansiye olmuş tümörlerde daha az etkili olurlar. Kemoterapötik ajanların metabolizması karaciğer, böbrek ve vücut dokuları yoluyla daha az olarak da dışkı yoluyla olur.

İlaç direncinin ortaya çıkması kemoterapinin tedavi edici etkisini sınırlar. Tedavinin düzenlenmesinde kemoterapinin dozunun şiddeti ve yoğunluğu önemlidir. Adjuvan veya neoadjuvan olarak daha yoğun rejimler üzerinde çalışılmaktadır. Tedavi izleminde genellikle tümör boyutları ölçülerek yanıt değerlendirilmesi yapılır. Klinik çalışmalarda tümör ölçümlerini yorumlamak için ortak standart olan RECIST kriterleri kullanılmaktadır. Radyolojik yanıt değerlendirmesinde bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme yöntemi ve PET-BT sık olarak kullanılan yöntemlerdir.

Kemoterapi belirgin toksisiteler ile sonuçlanabilir. Hasta eğitimi ve uygulayıcı bilgisi komplikasyonların yönetimi için en önemli noktalar. Kemik iliği toksisitesi kemoterapinin en sık görülen ciddi yan etkisidir. Lökeni ve enfeksiyon riskini önlemede, hastanın klinik durumuna göre profilaktik granulosit koloni stimulan faktörler kullanılabilir. Buna karşılık, randomize çalışmalarda eritropoietin gibi eritropoez stimüle edici ajanlar olumsuz sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Etkili antiemetik tedavi önemlidir ve rejimin emetojenik potansiyeline uygun olmalıdır. Özellikle paklitaksel ve platinlerin kullanımında ilaç allerjileri olabilir. Karboplatin aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle tedavinin ikinci küründe meydana gelir ve şiddetli olabilir. Allerji durumunda desensitizasyon yöntemi kullanılarak ilaçlar tekrar verilebilir. Bu uygulamanın deneyimli hekimlerin denetiminde yapılması gerekmektedir.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

RADYOTERAPİ

Genellikle radyasyon tedavisi 10 ile 40 seans arasında 2 ila 8 hafta arasında olacak şekilde yönetilerek her seans hücrelerin bir kısmını öldürecek şekilde yapılır. Radyasyon zararlı etkilerinin çoğunu karşılıklı iki DNA ipliğini kırarak serbest radikaller oluşturarak göstermesine rağmen, hipofraksiyone rejimler endotel hücre hasarı ve gelişmiş antitümör immünitesi yoluyla ek biyolojik etkiler gösterebilir. Oksijen radyasyonla indüklenmiş DNA hasarını kimyasal olarak modifiye ederek tamir edilemez hale getirir. Hipoksi, bunun aksine, hücre sağkalım eğrisini sağa kaydırır ve radyasyonun etkinliğini azaltır. Radyasyonun toplam dozu ve ne kadar hızlı verildiği sonuçları birlikte etkileyen parametrelerdir. Radyasyona karşı hücre hassasiyeti farklı hücre evresine göre değişir. Geç S (sentez) evresinde en fazla radio rezistan ve M (mitoz) evresinde en radyosensitif olmak üzere değişir. Tedavide en sık kullanılan radyasyon formları fotonlar (x- ve γ -dalgaları) ve elektronlardır. X- ve γ -dalgalarının enerjileri arttıkça penetrasyon artışı da vardır. X- ve γ -dalgaları oluşumlarında farklılaşırlar: X dalgaları yapay olarak üretilir. Halbuki γ dalgaları bir atomun nükleusunun doğal süreçte radyoaktif bozunmasıyla ortaya çıkar. Radyasyona maruz kalma fotonlar tarafından havada oluşan iyonizasyon miktarıdır, ve birimi röntgendir (R). Radyasyon, enerjisini dokunun içine fotonlardan iyonize partiküllere transfer olan enerji ile bırakır. Absorbe olmuş radyasyon dozu için SI birimi kilogram başına joule ya da graydir. Bu da önceden kullanılan terim olan "rad" ın yerine geçmiştir. 1 gray = 100 cGy = 100 rad.

Şiddeti ayarlanmış radyasyon terapisi (IMRT) başında küçük bilgisayar kontrollü yapıları olan bir makineyle değişik paternlerde ışını engelleyerek, ışının şiddetinin ayarlanması ve birçok kompleks tedavi alanı oluşturulması yoluyla yapılır. "Resim kılavuzluğunda radyasyon terapisi" hastaları titizlikle gruplamak ve tedavi keskinliğini arttırmak amacıyla tedavi uygulanmadan önce tedavi alanının resimlenmesidir.

Brakiterapi hastaya radyoaktif kaynak implante edilerek yakınındaki dokuya konsantrasyon dozda radyasyon verilmesidir. Implantlar geçici veya sürekli olabilir. Jinekolojik malignitelere en sık geçici implantlar kullanılır ve interstisyel (kaynaklar direk tümörlü dokuya yerleştirilir) veya intrakaviter (kaynaklar doğal oluşmuş vücut boşluklarına veya vajina ve uterus gibi boşluklara yerleştirilen) olarak yapılır. Doz oranı belli bir zaman aralığında verilen dozdur. LDR saat başı 40 ila 100 cGy aralığı olarak ifade edilir. HDR de dakikada 20 ila 250 cGy olarak belirlenmiştir.

"A noktası" santral uterus kanalının 2cm laterali ve uterus merkezinde lateral fornixsin mukoz membranına 2 cm uzaklık

olarak belirlenmiştir. Saatlik doz oranı 50 ila 60 cGy olan eksternal ışın terapisiyle birleştirilince A ve B noktalarına uygulanan standart total dozlar 85 ve 60 cGy dir. Eksternal ışın ve brakiterapi birlikte normal dokuya verilen toplam dozun üst limitleri: mesane 75 ile 80 cGy, rektum 70 ila 76 cGy den az ve vajinal yüzey 120 ila 140 cGy. Patterns of Care Studies (PCS) çok değişkenli analizinde brakiterapinin evre III-B serviks kanserinde hayatta kalım ve pelvis kontrolünün en önemli tek tedavi faktörü olduğunu açığa çıkarmıştır. A noktasına göre tedavi tarihsel olarak kullanılmasına rağmen, yüksek riskli grupta görüntü kılavuzluğunda brakiterapi kullanılmaktadır.

Vajinal ve servikal kanserlerde eksternal radyoterapinin rolü intrakaviter doz dağılımını yüksek doz aralığına getirmek için dev tümörleri küçültmektir. Anatomiyi bozarak optimal brakiterapiyi önleyen tümör geometrisini düzeltir. Aynı zamanda eksternal radyoterapi servikal, endometrial ve vajinal kanserlerde nodal hastalığı da sterilize eder.

KAYNAKLAR

1. Levine DA, Dizon DS, Yashar CM, Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall ME. Handbook for Gynecologic Oncology. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

KEMOTERAPİDE DOZ DEĞİŞİMİ

GİRİŞ

Kemoterapinin yan etkileri ilaçların uygulanma doz ve şeklinin değiştirilmesini gerektirmektedir. Her ilaç ve şemanın doz ayarlanması hastanın organ fonksiyonları ve gözlenen yan etkilere göre yapılmaktadır. Yan etkilerde toksisitenin gradı belirlenmelidir. İlk kürde 21 günde bir yapılan uygulamalarda 7 günde bir kan sayımı istenebilir. Genellikle en düşük kan değeri 10-12. günler arasında olduğu için bu günlerde yapılacak tek ölçüm de yeterli bilgi verebilir. Üç haftada bir yapılan uygulamalarda böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına kemoterapi öncesinde bakılması gerekmektedir. Bu bölümde en sık kullanılan ilaçlardaki doz düzenlemeleri anlatılmıştır.

Organ transplantasyonlu hastalar, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, hemodiyaliz hastaları, kronik karaciğer hastalığı olanlar, ciddi kardiyak veya akciğer ile ilgili sorunları olan hastalar deneyimli Onkoloji Merkezlerinde tedavi edilmelidirler. Bu kişilerde ilaçların uygulanma şekli ve dozları hastaya özgü olarak belirlenmelidir.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilkelere

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

KEMOTERAPİDE TOKSİTEYE GÖRE DOZ DEĞİŞİMİ

Kemoterapi MNS* $\geq 1.5 \times 10^9$ /L, Trombosit $\geq 100 \times 10^9$ /L ve diğer toksisiteler \leq grad 2 olana kadar verilmez.

* MNS = Mutlak nötrofil sayısı = Nötrofil + çömak hücre sayısı

Tablo 1. Kemoterapi ilişkili Hematolojik Toksikite

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Lökositler /mm ³	NAS - 3.000	3.000 - 2.000	<2.000	<1.000
Nötrofiller x10 ⁶ /L	NAS - 1.500	<1.500 – 1.000	<1.000 - 500	<500
Hemogloblin g/dL	NAS - 10.0	<10.0 – 8.0	<8.0 (transfüzyon endike)	Hayatı tehdit eden durum, acil müdahale gerekir
Trombosit /mm ³	NAS - 75.000	<75.000 – 50.000	<50.000 - 25.000	<25.000

NAS - Normal alt sınır

Tablo 1. Hematolojik Toksikitede Doz Değişimi: Tedavi dozu bir önceki kemoterapideki maksimum toksisiteye göre belirlenir.

En yüksek toksisite gradı	Sonraki siklustaki doz
MNS* < 0.5 ($\times 10^9$ /L); 5-7 gün süre ile veya febril nötropeni	% 25 azaltılır**
Trombosit < 25 ($\times 10^9$ /L) veya kanama	% 25 azaltılır

* MNS = Mutlak nötrofil sayısı = Nötrofil + çomak hücre sayısı

** Küratif tedavilerde G-CSF verilerek doz azaltılmayabilir; Kemoterapi MNS $\geq 1.5 \times 10^9$ /L, Trombosit $\geq 100 \times 10^9$ /L ve diğer toksisiteler \leq grad 2 olana kadar verilmez. Ancak hastanın klinik durumu nedeni ile daha düşük kan değerlerinde kemoterapi vermek gerekiyorsa dozlar %25-50 azaltılarak ve gerekirse G-CSF verilerek tedavi uygulanabilir.

Tablo 2. Non-Hematolojik Toksikitede Doz Değişimi: Tedavi dozu bir önceki kemoterapideki maksimum toksisiteye göre belirlenir.

Grad	Bir önceki kemoterapideki maksimum toksisiteye göre yeni kemoterapi dozları
1	Tedavi devam eder ve semptomlar tedavi edilir. Dozda değişiklik yapılmaz.
2	Tedavi devam eder ve semptomlar tedavi edilir. Dozda değişiklik yapılmaz veya uygulanan tedavi rejimine göre değişiklik yapılabilir.
3	Tedavi ertelenir; semptomlar tedavi edilir. Daha önceki dozun %75'i verilir.
4	Tedavi ertelenir veya tamamen kesilir. Devam edilirse dozlar tekrar düzenlenir.

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İç indexler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	Çindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	------------

DOSETAKSEL

Toksosite	Verilecek doz
Grad 1-3 hematolojik toksosite VE grad 1-2 non-hematolojik toksosite	Önceki dozun % 100'ü
Grad 4 MNS < 5 gün	Önceki dozun % 100'ü (G-CSF eklenebilir)
Febril nötropeni /veya Grade 4 MNS \geq 5 gün	Önceki dozun %75'i (G-CSF eklenir)
Grad 3 non-hematolojik toksosite	Önceki dozun % 75'i
Grad 4 non-hematolojik toksosite veya doz azaltulmasına rağmen Grad 3 non-hematolojik toksosite tekrarı	Verilmez.
Ciddi hipersensitivite reaksiyonlarında veya pulmoner toksisite-lerde	Verilmez.
Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma	
• Bilirubin normal VE ALT/AST > 1,5 x Üst Normal Limit (ÜNL) VE Alkalen fosfataz > 2,5 x ÜNL	Önceki dozun % 75'i verilir.
• ALT/AST >3,5 x ÜNL VE Alkalen fosfataz >6 x ÜNL (VEYA Bilirubinler >1 x ÜNL)	Verilmez.
Renal Fonksiyonlarda Bozulma	Doz ayarlaması yoktur. Kombinasyonlarda beraberinde verilen ilaçta doz ayarlaması gerekebilir.

GEMSİTABİN

1, 8 ve 15. Günlerde 1000 mg/m² dozunda (28 günde bir). 8 veya 15. Gündeki toksisiteye göre doz değişimi

Toksosite	Verilecek doz
Grad 1-2 non-hematolojik toksisite VE MNS > 1000 x 10 ⁶ /L VE Trombositler > 100,000 x 10 ⁶ /L	Önceki dozun % 100 ü
Grad 1-2 non-hematolojik toksisite VE MNS = 500-1000 x 10 ⁶ /L VEYA Trombositler = 50,000-100,000 x 10 ⁶ /L	Verilmemesini değerlendirir veya önceki dozun %75'i
Grad 3-4 non-hematolojik toksisite VEYA MNS < 500 x 10 ⁶ /L VEYA Trombositler < 50,000 x 10 ⁶ /L	Verilmez; non-hematolojik toksisitede %75 dozda başlanabilir.
Kapiller leak sendromu, Stevens-Johnson sendromu, hemolitik üremik sendrom, posterior reversible ensefalopati sendromu, pnomonitis	Kesilir
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	Dikkatli olunmalıdır. Dozlarda düşürme yapılabilir. Özellikle bilirubinlerin yüksek olduğu durumlarda toksisite yönünden dikkatli olunmalıdır.
Böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması	Kr Kl > 60 mL/dak olması tercih edilir. Geçmişte renal yetmezlik hikayesi olanlarda hemolitik üremik sendrom yönünden takip gerekir. Klerensi düşük hastalarda dozlarda düşürme yapılabilir.

Tedavi Yanıtı

İlaç Reaksiyonu

KT Doz Değişimi

KT/RT İlgileri

GTH

Vulva

Vajen

Serviks

Uterus

Endometriyum

Over

Yazarlar

İçindekiler

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT İlkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

KARBOPLATİN**Karboplatin dozu, AUC dozu belirlenerek Calvert veya Chatelut formülü ile hesaplanır.*****Karboplatin Dozu için Chatelut Formülü:***

Doz (mg) = Target AUC (mg/mL/dak) x Karboplatin klerensi (mL/dak)

Karboplatin klerensi = $K \times \text{Karboplatin mL/dak}$ aşağıdaki formül ile hesaplanabilir
 $(0.134 \times \text{Kilo}) + \{218 \times \text{Kilo} \times (1 - \{0.00457 \times \text{yaş}\})\} \times \{1 - (0.314 \times \text{cins})\} / \text{Serum Kr}$

Kilo (kg olarak ağırlık)

Yaş (yıl)

Cins (erkek = 0; kadın = 1)

Serum Kr = Serum kreatininin ($\mu\text{mol/L}$)

Chatelut E, Canal P, Brunner V, et al. Prediction of carboplatin clearMNSe from standard morphological and biological characteristics. JNCI 1995; 87(8): 573-80.

KARBOPLATİN DOZUNU HESAPLAMADA ÖNEMLİ NOKTALAR

Maksimum KrKl 125'dir, daha üst düzey değer yazılmaz.

Maksimum Karboplatin Dozu (mg) = target AUC (mg/mL/dak) x (125 mL/dak + 25)

Maksimum Karboplatin Dozu (mg) = target AUC (mg/mL/dak) x (150 mL/dak)

Target AUC = 6, maksimum doz: 6 x 150 = 900 mg

Target AUC = 5, maksimum doz: 5 x 150 = 750 mg

Target AUC = 4, maksimum doz: 4 x 150 = 600 mg

Karboplatin Dozu için Calvert Formülü:

Doz (mg) = Target AUC (mg/mL/dak) x [KrKl (mL/dak) + 25]

KrKl (mL/dak) = [(140-yaş) x ağırlık] / 72 x Kr

(maksimum KrKl 125 dir, daha üst düzey değer yazılmaz)

- yaş yıl olarak, ağırlık kg olarak, Kr mg/dL olarak yazılır

- kadınlarda, sonuç 0,85 ile çarpılır

Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 1989; 7: 1748-56.

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	Çindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	------------

KARBOPLATİN

		Verilecek Doz
Toksosite		
Grad 1-3 hematolojik toksisite (Grad 3 MNS VEYA trombosit) VE grad 1-2 non-hematolojik toksisite		Önceki dozun % 100'ü
Grad 3 hematolojik toksisite (Grad 3 MNS VE trombosit) VE grad 1-2 non-hematolojik toksisite		Önceki dozun % 100'ü (hastanın durumuna göre doz ertelemesi yapılabilir)
Grad 4 MNS < 5 gün VE trombosit grad 1-2		Önceki dozun % 100'ü (G-CSF eklenebilir)
Febril nötrojeni /veya grad 4 MNS ≥ 5 gün VE trombosit grad 1-2		Önceki dozun %75'i (G-CSF eklenir)
Febril nötrojeni /veya grad 4 MNS ≥ 5 gün VE trombosit grad 3		Önceki dozun %75'i (G-CSF eklenebilir, Egorin formülü tercih edilir)
Sadece trombosit < 25 (x10 ⁹ /L) veya kanama		Egorin formülü trombositopenisi ön planda olan toksisiteelerde tercih edilmeli
Grad 3 non-hematolojik toksisite		Önceki dozun % 75'i
Grad 4 non-hematolojik toksisite veya doz azaltılmasına rağmen Grad 3 nonhematolojik toksisite tekrarı		Verilmez.
Ciddi hipersensitivite reaksiyonlarında veya pulmoner toksisiteelerde		Verilmez (hipersensitivitede desensitizasyon protokolü düşünülebilir)
Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma		Doz düzeltilmesi yapılmaz, ancak bu hastalarda hematolojik toksisite artabilir (grad 3 ve 4 de verilmesi önerilmez)
Renal Fonksiyonlarda Bozulma		AUC dozu belirlenerek Calvert veya Chatelut formülü ile verilir.

KARBOPLATİN

Trombositler değeri düşüklük olan vakalarda karboplatin dozunu hesaplamada Egorin formülünün kullanımı tercih edilebilir.

Egorin Formülü:

Önceden tedavi almamış hastada mg/m² dozu:

$$(mg/m^2) = 317 \times \{(\text{pre} - \text{nadir/pre}) \times 100 - 82.1\} \times (VYA / \text{KrKl}) + 447$$

Önceden tedavi almış hastada mg/m² dozu dozu:

$$(mg/m^2) = 317 \times \{(\text{pre} - \text{nadir/pre}) \times 100 - 92.4\} \times (VYA / \text{KrKl}) + 447$$

$$\text{KrKl (mL/dak)} = [(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık}] / 72 \times \text{Kr}$$

(maksimum KrKl 125 dir, daha üst düzey değer yazılmaz)

- yaş yıl olarak, ağırlık kg olarak, Kr mg/dL olarak yazılır

- kadınlarda, sonuç 0,85 ile çarpılır

Pre = tedavi öncesi Trombosit sayısı; Nadir = olması istenen en düşük trombosit düzeyi; VYA = Vücut Yüzeysel Alanı; Kr Kl = Kreatinin Klerensi
Egorin MJ, Van Echo DA, Tipping SJ, et al, Pharmacokinetics and dosage reduction of carboplatin in patients with impaired renal function. Cancer Res, 1984; 44: 5432-8.

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

SISPLATİN

Toksosite	Verilecek Doz
Grad 1-3 hematolojik toksisite VE grad 1 non-hematolojik toksisite	Önceki dozun % 100'ü
Grad 4 MNS < 5 gün VE trombosit grad 1-2	Önceki dozun % 100'ü (G-CSF eklenebilir)
Febril nötropeni /veya Grad 4 MNS \geq 5 gün VE trombosit grad 1-3	Önceki dozun %75'i (G-CSF eklenir)
Sadece trombosit < 25 ($\times 10^9$ /L) veya kanama	Önceki dozun %75'i
Grad 2 nörotoksiste veya ototoksiste	Önceki dozun %75'i
Grad 3-4 nörotoksiste veya ototoksiste	Verilmez.
Diğer grad 3 non-hematolojik toksisite	Önceki dozun % 75'i
Grad 4 non-hematolojik toksisite veya doz azaltılmasına rağmen Grad 3 nonhematolojik toksisite tekrarı	Verilmez
Ciddi hipersensitivite reaksiyonlarında	Verilmez (hipersensitivitede desensitizasyon protokolü düşü- nülebilir)
Hemoliz, arterial tromboembolizm, optik nörit	Verilmez

SISPLATİN

	Verilecek Doz
Toksisite	
Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma	Doz düzeltilmesi yapılmaz, ancak bu hastalarda hematolojik toksisite artabilir (grad 3 ve 4 de verilmesi önerilmez)
Renal Fonksiyonlarda Bozulma	
• Kreatinin klerensi > 60 ml/dak	Önceki dozun % 100'ü
• Kreatinin klerensi = 46 - 60 ml/dak	Önceki dozun %75'i
• Kreatinin klerensi = 30- 45 ml/dak	Önceki dozun % 50'si
• Kreatinin klerensi < 30 ml/dak	Verilmez

Tedavi
Yanıtıİlaç
ReaksiyonuKT Doz
DeğişimiKT/RT
İlkeleri

GTH

Vulva

Vajen

Serviks

Uterus

Endometri-
yum

Over

Yazarlar

İçindekiler

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

SISPLATİN (40 MG/M²) İLE EŞ ZAMANLI RADYOTERAPİ

Toksisite	Verilecek Doz
Grad 1-3 hematolojik toksisite VE grad 1 non-hematolojik toksisite	40 mg/m ²
Grad 4 MNS < 5 gün VE trombosit grad 1-3	40 mg/m ²
Febril nötropeni veya Grade 4 MNS ≥ 5 gün veya trombosit grad 4 veya trombositopenik kanama	30 mg/m ²
Grad 2 nörotoksiste veya ototoksiste	30 mg/m ²
Grad 3-4 nörotoksiste veya ototoksiste	Verilmez
Diğer grad 3 non-hematolojik toksisite	30 mg/m ²
Diğer grad 4 non-hematolojik toksisite	Verilmez
Renal Fonksiyonlarda Bozulma	
• Kreatinin klerensi > 60 ml/dak	40 mg/m ²
• Kreatinin klerensi = 46 - 60 ml/dak	30 mg/m ²
• Kreatinin klerensi = 30- 45 ml/dak	20 mg/m ²
• Kreatinin klerensi < 30 ml/dak	Verilmez

PAKLİTAKSEL (175 MG/M², 3 SAATTE)

Toksosite	Verilecek Doz
Grad 1-3 hematolojik toksosite VE grad 1-2 non-hematolojik toksosite	Önceki dozun % 100'ü
Grad 4 MNS < 5 gün ve grad 1-3 trombosit	Önceki dozun % 100'ü (G-CSF eklenebilir)
Febril nötropeni veya Grade 4 MNS ≥ 5 gün veya grad 4 trombosit	Önceki dozun %80'i (nötropenide G-CSF eklenir)
Grad 3 non-hematolojik toksosite	Önceki dozun % 80'i
Grad 4 non-hematolojik toksosite veya doz azaltılmasına rağmen Grad 3 nonhematolojik toksosite tekrarı	Verilmez.
Ciddi hipersensitivite reaksiyonlarında	Verilmez. (desensitizasyon protokolü düşünülebilir)
Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma: Bilirubin VE/VEYA ALT/AST	
> 2-4 x ÜNL	135 mg/m ² , 3 saatte
> 4 x ÜNL	50 mg/m ² 3 saatte veya verilmez.
Renal Fonksiyonlarda Bozulma	Doz ayarlaması yoktur. Kombinasyonlarda beraberinde verilen ilaçta doz ayarlaması gerekebilir.

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

METOTREKSAT (GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLAR)

Toksiste	Verilecek Doz
Grad 1-3 hematolojik toksiste VE grad 1-2 non-hematolojik toksiste (grad 2 mukozitte doz değişimi gerekir)	Önceki dozun %100'ü
Febril nötrojeni VEYA grad 4 nötrojeni VEYA trombositopenik kanama	Önceki dozun %75'i
Grad 2 mukozit	Leucoverin dozunu arttır
Grad 3 non-hematolojik toksiste	Önceki dozun % 75'i
Grad 4 non-hematolojik toksiste veya doz azaltılmasına rağmen grad 3 non-hematolojik toksiste tekrarı veya grad 2-3 mukozitin tekrarlaması	Verilmez.
Pneumonitis	Ara verilir ve tanı doğrulanırsa MTX verilmez.
Lökoensefalopati, karaciğer fibrozisi, viral reaktivasyonlar	Verilmez
Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma :	
• Bilirubin : 2.5 - 4 x ÜNL VEYA ALT/AST: > 3 x ÜNL	Önceki dozun %75'i
• Bilirubin : > 4 x ÜNL	Verilmez

METOTREKSAT (GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLAR)

Toksisite	Verilecek Doz
Renal Fonksiyonlarda Bozulma	
• Kreatinin klerensi > 80 ml/dak	%100
• Kreatinin klerensi = 60-80 ml/dak	%75
• Kreatinin klerensi = 55-60 ml/dak	%60
• Kreatinin klerensi = 50-55 ml/dak	%50
• Kreatinin klerensi < 50 ml/dak	Verilmez

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

PAKLİTAKSEL (175 MG/M², 3 SAATTE); VE KARBOPLATİN AUC 6 VERİLEN HASTA

Toksosite	PAKLİTAKSEL	KARBOPLATİN
Grad 1-3 hematolojik VE grad 1-2 non-hematolojik toksite	175 mg/m ²	AUC 6
Grad 4 MNS < 5 gün	175 mg/m ²	AUC 6 G-CSF eklenebilir
Febril nötropeni: Grade 4 MNS ≥ 5 gün	175 mg/m ² veya 160 mg/m ²	AUC 6 G-CSF eklenir
Febril nötropeni: Grade 4 MNS ≥ 5 gün VE Trombositler < 100 bin yedi günden uzun süre, VEYA grad 4 trombositopeni veya trombositopenik kanama.	175 mg/m ² veya 160 mg/m ²	AUC 5 Nötropenide G-CSF profilaksisi önerilir
Grad 3 non-hematolojik toksite	160 mg/m ²	AUC 5
Grad 4 non-hematolojik toksite veya doz azaltılmasına rağmen Grad 3 non-hematolojik toksite tekrarı	Verilmez.	Verilmez.

PAKLİTAKSEL (175 MG/M², 3 SAATTE); VE KARBOPLATİN AUC 6 VERİLEN HASTA

Toksosite	PAKLİTAKSEL	KARBOPLATİN
Ciddi hipersensitivite reaksiyonlarında	Verilmez. (desensitizasyon protokölü düşünülebilir)	Verilmez. (desensitizasyon protokölü düşünülebilir)
Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma: Bilirubin		
2-4 x ÜNL	135 mg/m ² , 3 saatte	AUC 5-6
> 4 x ÜNL	50 mg/m ² 3 saatte veya verilmez.	AUC 5-6
Renal Fonksiyonlarda Bozulma	Doz ayarlaması yoktur	AUC'ye göre verilir

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

PAKLİTAKSEL (160 MG/M², 3 SAATTE); VE KARBOPLATİN AUC 6 VERİLEN HASTA

Toksosite	PAKLİTAKSEL	KARBOPLATİN
Grad 1-3 hematolojik VE grad 1-2 non-hematolojik toksite	160 mg/m ²	AUC 6
Grad 4 MNS < 5 gün	160 mg/m ²	AUC 6
Febril nötropeni: Grade 4 MNS ≥ 5 gün	135 mg/m ² veya 160 mg/m ²	AUC 5-6
Febril nötropeni: Grade 4 MNS ≥ 5 gün VE Trombositler < 100 bin yedi günden uzun süre, VEYA grad 4 trombositopeni veya trombositopenik kanama.	135 mg/m ² veya 160 mg/m ²	AUC 5
Grad 3 non-hematolojik toksite	135 mg/m ²	AUC 5
Grad 4 non-hematolojik toksite veya doz azaltılmasına rağmen Grad 3 non-hematolojik toksite tekrarı	Verilmez.	Verilmez.

PAKLİTAKSEL (160 MG/M², 3 SAATTE); VE KARBOPLATİN AUC 6 VERİLEN HASTA

Toksosite	PAKLİTAKSEL	KARBOPLATİN
Ciddi hipersensitivite reaksiyonlarında	Verilmez. (desensitizasyon protokölü düşünülebilir)	Verilmez. (desensitizasyon protokölü düşünülebilir)
Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma: Bilirubin		
2-4 x ÜNL	135 mg/m ² , 3 saatte	AUC 5-6
> 4 x ÜNL	50 mg/m ² 3 saatte veya verilmez.	AUC 5-6
Renal Fonksiyonlarda Bozulma	Doz ayarlaması yoktur	AUC'ye göre verilir

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

PAKLİTAKSEL (175 MG/M², 3 SAATTE); VE KARBOPLATİN AUC 5 VERİLEN HASTA

Toksosite	PAKLİTAKSEL	KARBOPLATİN
Grad 1-3 hematolojik toksisite VE grad 1-2 non-hematolojik toksisite	175 mg/m ²	AUC 5
Grad 4 MNS < 5 gün	175 mg/m ²	AUC 5
Febril nötropeni: Grade 4 MNS ≥ 5 gün	160 mg/m ²	AUC 5
Febril nötropeni: Grade 4 MNS ≥ 5 gün VE Trombositler < 100 bin yedi günden uzun süre, VEYA grad 4 trombositopeni veya trombositopenik kana- ma.	160 mg/m ² veya 160 mg/m ²	AUC 4
Grad 3 non-hematolojik toksisite	160 mg/m ²	AUC 4
Grad 4 non-hematolojik toksisite veya doz azaltılmasına rağmen Grad 3 non-hematolojik toksisite tekrarı	Verilmez	Verilmez

PAKLİTAKSEL (175 MG/M², 3 SAATTE); VE KARBOPLATİN AUC 5 VERİLEN HASTA

Toksosite	PAKLİTAKSEL	KARBOPLATİN
Ciddi hipersensitivite reaksiyonlarında	Verilmez. (desensitizasyon protokölü düşünülebilir)	Verilmez. (desensitizasyon protokölü düşünülebilir)
Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma: Bilirubin		
2-4 x ÜNL	135 mg/m ² , 3 saatte	AUC 5
> 4 x ÜNL	50 mg/m ² , 3 saatte veya verilmez.	AUC 5
Renal Fonksiyonlarda Bozulma	Doz ayarlaması yoktur	AUC'ye göre verilir

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

PAKLİTAKSEL (160 MG/M², 3 SAATTE); VE KARBOPLATİN AUC 5 VERİLEN HASTA

Toksosite	PAKLİTAKSEL	KARBOPLATİN
Grad 1-3 hematolojik toksisite VE grad 1-2 non-hematolojik toksisite	160 mg/m ²	AUC 5
Grad 4 MNS < 5 gün	160 mg/m ²	AUC 5
Febril nötropeni: Grade 4 MNS ≥ 5 gün	135 mg/m ²	AUC 5
Febril nötropeni: Grade 4 MNS ≥ 5 gün VE Trombositler < 100 bin yedi günden uzun süre, VEYA grad 4 trombositopeni veya trombositopenik kanama.	135 mg/m ²	AUC 4 Nötropenide G-CSF profilaksisi önerilir
Grad 3 non-hematolojik toksisite	135 mg/m ²	AUC 4
Grad 4 non-hematolojik toksisite veya doz azaltılmasına rağmen Grad 3 non-hematolojik toksisite tekrarı	Verilmez.	Verilmez.

PAKLİTAKSEL (160 MG/M², 3 SAATTE); VE KARBOPLATİN AUC 5 VERİLEN HASTA

Toksosite	PAKLİTAKSEL	KARBOPLATİN
Ciddi hipersensitivite reaksiyonlarında	Verilmez. (desensitizasyon protokölü düşünülebilir)	Verilmez. (desensitizasyon protokölü düşünülebilir)
Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma: Bilirubin		
2-4 x ÜNL	135 mg/m ² , 3 saatte	AUC 5
> 4 x ÜNL	50 mg/m ² , 3 saatte veya verilmez.	AUC 5
Renal Fonksiyonlarda Bozulma	Doz ayarlaması yoktur	AUC'ye göre verilir

İLAÇ REAKSİYONLARI VE YÖNETİMİ

- İlaç reaksiyonları infüzyon reaksiyonları ya da allerjik reaksiyonlar olarak sınıflandırılabilir.
 - İnfüzyon reaksiyonları sıklıkla hafif semptomlarla karakterizedir (örn, sıcak basması, döküntü)
 - Aşırı duyarlılık (allerjik) reaksiyonları sıklıkla daha şiddetli semptomlarla karakterizedir (örn, nefes darlığı, jeneralize ürtiker/kaşıntı, kan basıncında değişiklik).
 - İnfüzyon ya da allerjik reaksiyonlardan ileri gelen semptomlar üst üste gelebilir. Ayrıca hastalarda, hafif allerjik reaksiyon ya da şiddetli infüzyon reaksiyonları olabilir.
- Advers ilaç reaksiyonlarının çoğu hafif reaksiyonlardır, fakat daha şiddetli reaksiyonlar da oluşabilir.
 - Anafaksi, platin ya da taksan ajanlarıyla (ve daha az yaygın olarak diğer ajanlarla) oluşabilen nadir tip çok şiddetli bir allerjik reaksiyondur, kardiyovasküler kollapsa neden olabilir ve hayatı tehdit edebilir.
 - İlaç reaksiyonları, infüzyon esnasında ya da infüzyonun tamamlanmasından sonra (ve hatta günler sonra) oluşabilir.
- Jinekolojik onkoloji tedavisinde daha sık advers reaksiyonlara neden olan ilaçlar; karboplatin, sisplatin, dosetaksel, lipozomal doksorubisin, oksaliplatin ve paklitakseli kapsar.
 - Taksan grubu ilaçlarla (örn; paklitaksel, dosetaksel) ilişkili advers reaksiyonlar, tedavinin ilk birkaç küründe oluşma eğilimindedir (yine de önceden uygulanan tedavi sayısından bağımsız olarak herhangi bir infüzyon sırasında da oluşabilirler).
 - Platin grubu ilaçlarla (karboplatin, sisplatin) ilişkili advers reaksiyonlar, stimüle edici ilaca tekrar maruziyeti takiben oluşma eğilimindedir.

Olası bir ilaç reaksiyonu için hazırlık

- Hastalar ve aileleri ilaç reaksiyonu belirti ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalara klinikten ayrıldıktan sonra

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilikleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

karşılaştıkları bir ilaç reaksiyonunun belirti ve semptomlarını bildirmeleri söylenmelidir.

- Hekimler ve yardımcı personel, hastaya bir ilaç infüzyonu uygulanırken olası bir ilaç reaksiyonuna karşı her zaman hazırlıklı olmalıdır.
- Ciddi bir ilaç reaksiyonu oluşması halinde acil müdahale için yönetmelik yazılmalıdır.
- Hayatı tehdit eden bir reaksiyon durumunda tedavi ortamında uygun medikal ekipman bulunmalıdır.
- Desensitizasyon, hastanın bir allerjene yanıt vermesini daha az olası hale getirme işlemini ifade eder ve ilaç reaksiyonları olan hastalar için düşünülebilir.
- Eğer bir hasta daha önce çok şiddetli hayatı tehdit eden reaksiyon geçirdiyse, uygulanan ilaç tekrar uygulanmamalıdır.
- Allerjik ya da aşırı duyarlılık reaksiyonunun diğer semptomları olsun olmasın kemoterapi uygulanırken ya da hemen sonrasında hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg) ortaya çıkan her hastaya epinefrin (1mg/ml'lik solüsyonda 0.3 ml, intramüs-küler yolla) uygulanmalıdır.

İNFÜZYON REAKSİYONLARI

- Semptomlar şunları kapsar: Sıcak basması, döküntü, ateş, nefes darlığı, hafif kan basıncı değişikliği, sırt ağrısı ve ürperme.
- Semptomlar sıklıkla infüzyon hızının azaltılmasıyla tedavi edilebilir ve infüzyonun durdurulmasından sonra hemen düzelir. Ancak, karboplatin, sisplatin ya da oksaliplatine hafif reaksiyonlar geliştiren hastalarda platin grubu ilaçlar yavaş infüze edilse dahi daha şiddetli reaksiyonlar gelişebilir. Bu nedenle bir allerji uzmanının görüşünün alınması düşünülebilir.
- Paklitaksel ile daha sık olmakla birlikte (hastaların %27'si) platinum ajanlarla ve lipozomal doksorubisinle hafif reaksiyonlar oluşabilir.
- Eğer taksana daha önce bir infüzyon reaksiyonu oluşmuşsa:
 - Hafif reaksiyonlar için (ateş basması, kızarma, döküntü, ürperme) hastalara tekrar taksan uygulanabilir eğer
 - Hasta, hekim ve yardımcı personel için bu plan uygunsuzsa,
 - Hasta doğru şekilde bilgilendirildiyse, ve
 - Klinik ortamında acil durum ekipmanları mevcutsa
 - Taksan infüzyonu çok daha yavaş şekilde başlatılabilir ve infüzyon hızı, hekimin kararı doğrultusunda yavaş yavaş, tolere edildiği kadar artırılabilir.

- Birçok kurum, hasta önceden bir infüzyon reaksiyonu yaşadıysa, nasıl tekrar infüzyon yapılacağını belirleyen hasta bakım yönetmeliklerine sahiptir.
- Bir platin grubu ajana önceden infüzyon reaksiyonu oluşmuşsa, devam ediyorsa çok dikkatli olunmalıdır. Bu hastaların desensitizasyon tedavisi, bu konuda uzmanlığı ve deneyimi olan bir hekim tarafından gerçekleştirilmelidir (örn, allerji uzmanı ya da kalifiye medikal onkolog).

ALLERJİK REAKSİYONLAR (GERÇEK İLAÇ ALLERJİLERİ)

- Semptomlar şunları kapsar: Döküntü, ödem, nefes darlığı, senkop/presenkop, göğüs ağrısı, taşikardi, ürtiker/kaşıntı, kan basıncında değişiklik, bulantı, kusma, ürperme ve bağırsak fonksiyonlarında değişiklik. Şiddetli reaksiyonları olan hastalarda şu semptomlar olabilir: Tedavi gerektiren kardiyak problemler, bronkospazm ve kan basıncı değişiklikleri.
- Semptomlar, infüzyonun durdurulmasından ve/veya tedavi müdahalelerinden sonra devam eder.
- Karboplatin (hastaların %16'sı), sisplatin ve oksaliplatin gibi platinum ilaçlarda daha sıktır.
- Hastalarda aşırı duyarlılık (allerjik) reaksiyonu gelişme riski daha yüksek olan durumlar şunları kapsar:
 - Uygulama yapılmamış bir dönemden sonra ilacın tekrar verilmesi ve ilaç çok sayıda kürler halinde verildiğinde ilk ve takip eden uygulamalarda
 - Oral ya da intraperitoneal uygulamaya nazaran intravenöz uygulama
 - Diğer ilaçlara allerji durumlarında
 - Önceden reaksiyon geçirmiş hastalar

Önceden bir allerjik reaksiyon oluşmuşsa:

- Çok şiddetli hayatı tehdit eden reaksiyonlar için (örn; anafaksi) ilaç tekrar uygulanmamalıdır.
 - Daha şiddetli reaksiyonlar için -kan basıncı değişikliği, dispne, taşikardi, yaygın ürtiker, hipoksi gibi- hekim tekrar uygulamadan önce bir allerji uzmanından görüş almalıdır.
 - Platin grubu ilaçlarla (karboplatin-aşırı duyarlılık reaksiyonu) reaksiyonu yaşamış hastalar için bir allerji uzmanıyla konsültasyonu ve deri testi düşünülmelidir. Daha önceden platin ile hafif reaksiyon gelişenlerde ilacın daha yavaş verilmesi durumunda bile daha ciddi reaksiyonlar oluşabilir. Bu hastalara uzman kişi tarafından platin desensitizasyonu yapılmalıdır.

- İlacın tekrar verilmesi uygunsa, semptomlar düzelmişse bile, hastalar kemoterapi almadan önce desensitize edilmelidir. Hastalar, önceden bir reaksiyon geçirmişlerse her infüzyonda desensitize edilmelidir.

Kimlere hızlı desensitizasyon uygulaması önerilmelidir?

Bir kemoterapi ajanı ya da monoklonal antikor infüzyonu süresince ya da infüzyondan sonraki 48 saat içinde ciddi hipersensitivite reaksiyonu (HSR) olan hastalara önerilir. Ciddi hipersensitivite reaksiyonu tanımı için aşağıdakilerden en az birinin olması gereklidir:

- Göğüs ağrısı, hipo/hipertansiyon, dispne, oksijen desaturasyonu, boğazında sıkıntı hissi olması.

12 ADIMDA HIZLI DESENSİTİZASYON PROTOKOLÜ*

İlk desensitizasyonlar yoğun bakım ünitesinde birebir hemşire gözetiminde yapılır. Daha sonra ayaktan infüzyon merkezlerinde yapılabilir.

KARBOPLATİN DESENSİTİZASYONU:

Protokole başlamadan 20 dakika önce Feniramin (1 ampul avil 2 ml) 22.75 mg/ml (1 ampul, 45,5 mg IV), ranitidine ampul (1 ampul ulcuran 2 ml'dir) 25 mg/ml (1 ampul, 50 mg IV) 100 cc SF içine konarak infüzyonla verilir ve lorazepam tb (ativan tb 1 mg'dır) (0.5-1 mg PO, anksiyete için) verilir. İşlemden 24 saat önce beta blokerler kesilir.

Her biri 250 cc % 5 Dekstrozun içinde olacak şekilde 3 farklı solüsyon hazırlanır. Bu üç solüsyon 12 ardışık basamak halinde artan infüzyon hızlarında verilir. (Karboplatin örneği için bkz. [Tablo 1](#) ve [2](#)).

1. Solüsyon hedeflenen konsantrasyonun 1/100 dilüsyonu şeklinde (1-4. adımda kullanılacak)
2. Solüsyon hedeflenen konsantrasyonun 1/10 dilüsyonu şeklinde (5-8. adımda kullanılacak) hazırlanır.
3. Solüsyona konulacak ilacın dozu ise 1. adımdan 8. adıma kadar kullanılan toplam kümülatif dozun hedef dozdan çıkartılmasıyla hesaplanır.

Karboplatin, sisplatin ya da oksaliplatinle ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonu saptanan hastalara öncelikle cilt testi yapılmalıdır. Skin prick test için bir damla karboplatin (10 mg/ml), sisplatin (1 mg/ml) veya oksaliplatin (5 mg/ml) ön kol volar yüze uygulanır. Test intradermal injeksiyon şeklinde yapılacaksa 0.03 ml karboplatin (1 mg/ml ve 10 mg/ml), sisplatin (0.1 mg/ml ve 1 mg/ml) veya oksaliplatin (0.5 mg/ml ve 5 mg/ml) enjekte edilir. Cilt testi ilk aşırı duyarlılık reaksiyonundan en az 2 hafta sonra yapılmalıdır. Pozitif reaksiyon, negatif kontrol ile (dilüenle) karşılaştırıldığında 3 mm den fazla kabarıklık şeklinde reaksiyon olması şeklinde tanımlanır. Pozitif kontrol için histamin (10 mg/ml) kullanılır. Paklitaksel için cilt testinin değeri yoktur. Lipozomal doksorubisin ve doksorubisin yüksek cilt toksitesi nedeniyle cilt testinde kullanılmaz.

Tablo 1. Karboplatin için Desensitizasyon Protokolü (650 mg): Solüsyonların Hazırlanması

	Hacim	Konsantrasyon	Her solüsyondaki toplam ilaç dozu (mg)
1.Solüsyon	250 mL	0.026 mg/mL	6,5
2.Solüsyon	250 mL	0.260 mg/mL	65
3.Solüsyon	250 mL	2.580 mg/mL	644,9

Desensitizasyon reaksiyonlarının tedavisi

İnfüzyon durdurulur. Feniramin (Avil) amp. IV verilir. Ciddi reaksiyonlarda oksijen, ventolin nebül, Ulcuran amp. (50 mg IV) ve prednol (0.5 mg/kg IV) verilir. Epinefrin (0.3 ml, 1mg/ml) hasta başında hazır bulundurulur. Reaksiyon sona erince işlemin durdurulduğu adımdan yeniden başlanır.

Aynı hastada birkaç kez reaksiyon gelişirse protokol reaksiyondan bir önceki basamaktaki infüzyon süresinin uzatılmasıyla modifiye edilebilir veya hastada reaksiyon gelişen her basamaktan önce yeniden profilaksi yapılır.

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

Tablo 2. Karboplatin 650 mg Uygulama Protokolü

Adım no.	Solüsyon no.	Solüsyon Hızı (mL/h)	Zaman (dak)	Her adımda kullanılan hacim (mL)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz(mg)
1	1	2.0	15	0.50	0.0130	0.013
2	1	5.0	15	1.25	0.0325	0.0455
3	1	10.0	15	2.50	0.0650	0.1105
4	1	20.0	15	5.00	0.130	0.249
5	2	5.0	15	1.25	0.325	0.565
6	2	10.0	15	2.50	0.650	1.215
7	2	20.0	15	5.00	1.30	2.52
8	2	40.0	15	10.00	2.60	5.12
9	3	10.0	15	2.50	6.45	11.56
10	3	20.0	15	5.00	12.895	24.46
11	3	40.0	15	10.00	25.79	49.125
12	3	75.0	186	232.50	598.33	650

*Castells et al Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(3):574-80.

PAKLİTAKSEL DESENSİTİZASYONU:

- Protokole başlamadan 20 dakika önce Feniramin (1 ampul avil 2 ml'dir). 22.75 mg/ml (1 ampul, 45,5 mg IV), ranitidine ampul (1 ampul ulcuran 2 ml'dir) 25 mg/ml (1 ampul, 50 mg IV) 100 cc SF içine konarak infüzyonla verilir ve lorazepam tb (ativan tb 1 mg dir) (0.5-1 mg PO, anksiyete için) verilir. Paklitaksel desensitizasyonu için 20 mg deksametazon tb (PO) işlemden önceki akşam ve işlem sabahı alınır. İşlemden 24 saat önce beta blokerler kesilir.

Her biri 250 cc % 5 Dekstrozun içinde olacak şekilde 3 farklı solüsyon hazırlanır. Bu üç solüsyon 12 ardışık basamak halinde artan infüzyon hızlarında verilir. (Paklitaksel örneği için bkz. [Tablo 3](#) ve [4](#)).

1. Solüsyon hedeflenen konsantrasyonun 1/100 dilüsyonu şeklinde (1-4. adımda kullanılacak)
2. Solüsyon hedeflenen konsantrasyonun 1/10 dilüsyonu şeklinde (5-8. adımda kullanılacak) hazırlanır.
3. Solüsyona konulacak ilacın dozu ise 1. adımdan 8. adıma kadar kullanılan toplam kümülatif dozun hedef dozdan çıkartılmasıyla hesaplanır.

Tablo 3. Paklitaksel için Desensitizasyon Protokolü (300 mg): Solüsyonların Hazırlanması

	Hacim	Konsantrasyon	Her solüsyondaki toplam ilaç dozu (mg)
1.Solüsyon	250 mL	0,012 mg/mL	3,0
2.Solüsyon	250 mL	0,12 mg/mL	30,0
3.Solüsyon	250 mL	1,19 mg/mL	297,639

Paklitaksel için 3. solüsyonun hacmi ilacın doyma noktasından daha yüksek konsantrasyonda çıkması halinde yeniden hesaplanır (<1.2 mg/ml olmalıdır.)

1'den 11. adıma kadar her basamak 15 dak. sürer (Her adımda ilacın dozu 2-2.5 kat artmaktadır).

12. adım hedef doz tamamlanana kadar sürer. Toplam desensitizasyon süresi 5.8 saattir. Nadiren 100 ml.lik solüsyonlar ile infüzyon 3.8 saatte de tamamlanabilir.

Tedavi Yanıtı	İlaç Reaksiyonu	KT Doz Değişimi	KT/RT İlkeleri	GTH	Vulva	Vajen	Serviks	Uterus	Endometriyum	Over	Yazarlar	İçindekiler
---------------	-----------------	-----------------	----------------	-----	-------	-------	---------	--------	--------------	------	----------	-------------

Tablo 4. Paklitaksel 300 mg uygulama protokolü

Adım no.	Solüsyon no.	Solüsyon Hızı (mL/h)	Zaman (dak)
1	1	2.0	15
2	1	5.0	15
3	1	10.0	15
4	1	20.0	15
5	2	5.0	15
6	2	10.0	15
7	2	20.0	15
8	2	40.0	15
9	3	10.0	15
10	3	20.0	15
11	3	40.0	15
12	3	75.0	186

*Castells et al Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(3):574-80.

KAYNAKLAR

1. Castells et al Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(3):574-80.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilkeleri

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ

Tedavi uygulanan hastalarda yanıtın belirlenmesi gerekir. Burada objektif parametre olarak tümör markırları ve radyolojik değerlendirmeler kullanılır. Hasta kliniği, tümör belirteçleri ve radyolojik değerlendirme birlikte daha doğru sonuç vermektedir.

RADYOLOJİK BULGULAR

Yanıt değerlendirmesinde en çok kullanılan yöntem RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterleridir.¹ Hastadaki tümörde gerileme olunca "yanıtlı", aynı kalırsa "stabil", kötüleşme olursa "ilerleme-progresyon" olarak tanımlanır. PET ile yapılan yanıt kriterleri ise PERCIST (*PET Response Criteria in Solid Tumors*) olarak yayınlanmıştır.^{2,3}

RECIST'de yanıt değerlendirilmesinde lezyonlar dört alt gruba ayrılır:

- Ölçülebilir lezyonlar: BT veya MRI ile tümör ≥ 10 mm, lenf nodu ≥ 15 mm veya akciğer grafisinde ≥ 20 mm.
- Ölçülemeyen lezyonlar: Verilen lezyonlardan küçük olan veya direk ölçüme uygun olmayan lezyonlar (sklerotik kemik metastazları, leptomeningeal hastalık, asit, plevral / perikaridyal efüzyon gibi).
- Hedef lezyonlar (target): Yanıt değerlendirilmesinde kullanılan ölçülebilir lezyonlardır.
- Hedef olmayan lezyonlar (non-target): Ölçülemeyen tümörlerin veya bulguların değerlendirilmesidir.

RECİST kriterlerin kullanımında aşağıdaki kurallar uygulanır:

1. Tümörün en uzun çapı ölçülür.
2. Ölçümlerde tümör olmayan bölge ölçüm içine katılmaz.
3. Ölçümde en büyük tümörlerin seçme zorunluluğu yoktur. En iyi tanımlanabilen ve tekrarlanan tetkiklerde ölçümde değerlendirilebilecek tümörler seçilir.
4. Görüntüleme kalitelerinin iyi olması sağlanmalıdır.
5. Görüntülemelerde en doğru sonucu intravenöz kontrastlı incelemeler vermektedir. Özellikle klinik çalışma hastalarında bu önemlidir (ancak böbrek fonksiyonu uygun olmayan hastalarda kontrastsız BT gerekebilir).
6. Tüm tekrarlanan değerlendirmelerde aynı tümörler ölçülmelidir. Böylece karşılaştırma daha güvenilir olacaktır.
7. Ölçümde büyük olan, ancak ölçüm güvenilirliği yüksek olan tümörler kullanılır.
8. Ölçülen hedef tümörler dışındaki ölçülemeyen (non-target) tümörlerdeki hafif-büyüme tek başına progresyon kanıtı değildir.
9. Ölçülen hedef lezyonlar ayrı lezyonlar haline gelirse her lezyonun en uzun çapı ayrı ölçülür ve toplamları alınır ve böylece çapların toplamı (ÇT) bulunur.
10. Hedef lezyonlar birleşirse son lezyonun en büyük çapı ölçülür.
11. Lezyonun çevresinde görülen hiper-vasküler kenar alan da ölçüm içine alınır (örneğin beyindeki tümörde tümör çevresinde kontrast madde parlak bir halka şeklinde görülür ve bu bölge de ölçüm içine alınmalıdır). Santral nekroz göz önüne alınmadan en büyük çap ölçülür.
12. Hedef lezyonda merkezde kavite ve nekroz oluşsa bile en büyük çap ölçülür, Ancak çapların toplamı hastanın klinik yanıtı ile uyumlu değilse başka bir değerlendirme yöntemi gerekebilir.

DEĞERLENDİRMEDE SPESİFİK KURALLAR

- **Lenf nodları:** Lenf nodunun veya nodal kitlenin en uzun çapı belirlenir (örneğin 20 mm), daha sonra bu çizgiye dik olarak en uzun kısa aks ölçülür (örneğin 13 mm). Kısa aksı 13 mm olan lenf nodu patolojik (> 10 mm) olarak kabul edilir ancak ölçülebilir değildir (non-target). Ölçülebilir "target" lezyon olabilmesi için ≥ 15 mm olmalıdır.
- **Litik kemik lezyonları:** Görülebilen yumuşak doku komponenti varsa BT veya MRI ile değerlendirilebilir. Yumuşak doku komponenti ölçülebilir lezyon kurallarını gösteriyorsa "target" lezyon

olabilir. Blastik kemik lezyonları ölçülemeyen lezyonlardır (non-target).

- **MRI:** Çok iyi kontrast verir ve değişik teknikler kullanılarak iyi ölçümler sağlanabilir. Ancak MRI kalitesi çok önemlidir. Akciğer parankimindeki lezyonlarda MRI ölçümde kullanılmaz. Ölçüm sagittal, koronal (oblik) olabilir. Ölçümler hep aynı düzleme göre yapılmalıdır.
- **PET-BT:** Bazı durumlarda progresyon kararı vemek için PET-BT gerekebilir.
 - a. Başlangıçta negatif PET-BT olan hastalar: Yeni PET-BT pozitif bulunursa yeni lezyon nedeni ile progresyon olarak kabul edilir.
 - b. Başlangıçta PET-BT olmayan hastalar:
 - Pozitif PET'de, BT deki bulgu eskiden olmayan yeni bir yerleşimde ise progresyon kabul edilir.
 - Pozitif PET'deki bulgu BT'de yeni bir lezyon olarak tanımlanamazsa progresyon olarak kabul etmek için belirli zaman aralığı ile çekilen BT'lerle yeni lezyonun doğrulanması gerekir.
 - Pozitif PET lezyonu, daha önceki BT'lerde olan bir lezyon ise ve anatomik olarak büyüme yok ise progresyon kabul edilmez.

Tablo 1. RECIST 1.1 Kriterlerine göre yanıt değerlendirmesi

Olması gereken en küçük ölçülebilir (target) lezyon büyüklüğü	≥10 mm (BT+MRI) ≥15 mm Lenf nodları ≥20 mm Akciğer X-Ray
Ölçülen lezyon sayısı	Maksimum 5, organ başı en fazla 2
Ölçülebilen lezyona göre progresif hastalık	TÇ da % 20 artış + tümörde başlangıçtaki ölçümden en az 5-mm net artış olmalı
Ölçülemeyen lezyona (non-target) göre progresif hastalık	Anlamlı kötüleşme varsa, veya tümör yükü yeteri kadar artmışsa progresyondur
PET-BT	Progresyonu doğrulamada kullanılabilir

TÇ: Toplam çap

TÜMÖR MARKIRLARI

CA125

Kanıt düzeyleri düşük olmakla birlikte aşağıdaki kriterler CA125 azalma - artma kriterleri olarak kullanılabilir:⁴

CA125 primer tedavi takibinde ve tedavi sonrası takipte kullanılır.

CA125 azalması tedavi öncesi değere göre en az % 50 azalma olarak tanımlanır. Azalma doğrulanmalı ve en az 28 gün yükselmemelidir.

CA125 azalması dört ölçümde % 50 azalma veya üç ölçümde % 75 azalma olarak da tanımlanabilir.

Tedavi öncesi düzeyi yüksek olan ve hiç normaleşmeyen hastalarda CA125 artması, ölçülmüş en düşük düzeyin iki katına çıkmasıdır.

Tedavi öncesi düzeyi yüksek olan ve normal düzeye gelen hastalarda CA125 in tekrar artması, laboratuvar üst-sınırının (35 kU/L) iki katının üzerine çıkmasıdır (>70 kU/L).

AFP ve β -HCG

Overin malign germ hücreli tümörlerinde tanı ve takip amacı ile kullanılan tümör markırlarıdır. AFP ve β -HCG yolk sak tümör elementleri ve koriyokarsinom bulunan tüm tümörlerde artar. Embriyonel karsinom ve poliembriyoma β -HCG ve AFP oluşturabilirler. Az sayıdaki disgerminom vakasında "multinucleated syncytiotrophoblastic giant cells" varlığında düşük düzeyde β -HCG salgılanabilir. İmmatür teratomların üçte birinde AFP salgılanabilir. Tedavilerde tam yanıt denebilmesi için serum tumor markırları normal düzeye inmelidir. AFP değerlendirmede BT den daha duyarlıdır.⁵

Tablo 2. Overin Malign Germ Hücreli Tümörlerinde Serum Tümör Markırları

Histoloji	AFP	β -HCG
Disgerminom	-	\pm
Endodermal sinus tümörü	+	-
İmmatür teratom	\pm	-
Koriokarsinoma	-	+
Embriyonel karsinom	\pm	+
Karışık (mixed) germ-hücreli tümör	\pm	\pm

OVER KİTLESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANISINDA YARDIMCI KRİTERLER

Pelvik kitle ile gelen bir kadında preoperatif tanıda kanser riski yönünden farklı algoritmalar yayınlanmıştır. Aşağıda kısaca özetlenmiştir.⁶

CA125 asemptomatik kadınlarda evre I de ve özellikle premenopozal kadınlarda düşük sensitivitesinin olması nedeni ile rutin taramada önerilmez (BRCA pozitifliği veya yoğun aile hikayesi olanlar hariç).

RMI (Risk of Malignancy Index) algoritmaları, özellikle postmenopozal kadınlarda pelvik kitlenin malign potansiyelini belirlemede kullanılabilir.

ROMA (The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) ve ADNEX algoritmaları, özellikle premenopozal kadınlarda pelvik kitlenin malign potansiyelini belirlemede kullanılabilir. ROMA, human epididymis protein 4 (HE4) ve CA125 düzeyleri kullanılarak belirlenir.

Tümör yükündeki değişiklik klinik olarak anlamlı ise CA125 ta kipte kullanılabilir.

Çalışmalara göre HE4'ün tek markır olarak CA125'e göre daha yüksek spesifitesi vardır. Ancak bu sonuçlar yeni çalışmalarla doğrulanmalıdır. Renal yetmezlikte çok yüksek düzeylere çıkabilir.

Mevcut verilere göre CA125 seröz epitelyal over kanserinde en önemli markırdır. Müsinözlerde ise CEA ve CA199 kullanılabilir.

RMI (Risk of Malignancy Index) Skoru

Ultrasonografi bulguları: Multiloküler kist, solid alanlar, bilateral lezyonlar, asit, intra-abdominal metastazlar.

0 = anormallik yok

1 = bir anormallik

2 = iki veya daha fazla anormallik

Premenopozal 1

Postmenopozal 4

CA125 kU/l

RMI skoru: ultrasonografi skoru x menopozal skor x CA125 konsantrasyonu (kU/l olarak)

RMI>200 olması over malignansi riskini gösterir (sensitivitesi % 80, spesifitesi % 92)

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometriyum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT ilkelere

KT Doz Değişimi

İlaç Reaksiyonu

Tedavi Yanıtı

KAYNAKLAR

1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.
2. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50:122S-50S.
3. Min SJ, Jang HJ, Kim JH. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget*. 2016 Mar doi: 10.18632/oncotarget.8425.
4. Sölétormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, Verheijen RH, Tholan-der B, Bast RC Jr, et al. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):43-51.
5. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treatment Reviews*. 2008; 34: 427-441.
6. Aslam N, Tailor A, Lawton F, Carr J, Savvas M, Jurkovic D. Prospective evaluation of three different models for the pre-operative diagnosis of ovarian cancer. 2000;107:1347-1353.

İçindekiler

Yazarlar

Over

Endometri-
yum

Uterus

Serviks

Vajen

Vulva

GTH

KT/RT
İlkeleriKT Doz
Değişimiİlaç
ReaksiyonuTedavi
Yanıtı

www.nobeltip.com

ISBN 978-605-335---