

Jinekolojik Tümörlerde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneyimi

Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Experience in the Management of
Gynecological Tumors

Şefika Arzu Ergen, Didem Çolpan Öksüz, Songül Karaçam, Başak İktueren, İsmet Şahinler, Gülyüz Atkavar

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

Kliniğimizde ilk hasta 9 Şubat 1978 tarihinde tedaviye alınmış olup o tarihten Kasım 2011'e geçen 33 yıllık süreçte toplam 54.685 hasta başvurusu gerçekleşmiştir. Bu olguların 6.925'ini (%12.7) jinekolojik kanserli olgular oluşturmaktadır. Kliniğimiz özellikle brakiterapi açısından referans merkezi olduğu için eksternal pelvik ışınlanması başka hastanelerde yapılmış hastalara da hizmet vermektedir. Bu hastalar toplam sayıdan düşüldüğünde değerlendirme 3338 hasta üzerinden yapılmıştır. Endometrium kanseri 1841 olgu ile ilk sırada gelmektedir; bunu serviks kanseri 1321, vulva kanseri 123 ve vagina kanseri 53 olgu ile takip etmektedir. Serviks kanserli olguların; %47.5'i radikal radyoterapi, %31.3'ü radikal radyokemoterapi ile tedavi edilirken, %21.2'sine postoperatif radyoterapi ± kemoterapi uygulanmıştır.

Serviks kanserli olgularda tedaviye eksternal pelvik ışınlama ile başlanılmaktadır. Standart pelvik alanlar kullanılmakta ve orta hat koruması yapılmamaktadır. Pelvik bölgeye 1.8'lik fraksiyonla 45-50.4 Gy radyoterapi uygulanmaktadır. Evre IIIB hastalarda yeterli yanıt yoksa tutulu parametrial bölgeye 5-10 Gy eksternal boost uygulanmaktadır. Pelvik ışınlama, daha önceleri ön-arka karşılıklı paralel alanlardan veya kutu (box) tekniği ile Co60 veya Linear akseleratörde, 4-18 MV foton ışınları ile yapılmıştır. 2001 yılından beri tüm olgular 3D-konformal radyoterapi tekniği ile tedaviye alınmaktadır. Mart 2010 tarihinden itibaren ise seçilmiş olgularda IMRT kullanılmaktadır. Şubat 1999 tarihinde National Cancer Institute (NCI)'in uyarısı sonucunda pelvik ışınlama alacak serviks kanserli olgulara eş zamanlı haftalık sisplatin 40 mg/m² uygulanmaya başlanmıştır.

Paraaortik ışınlama lenf nodu metastazı saptanan olgularda veya profilaktik amaçla yapılmaktadır. Toplam doz 45 Gy olarak saptanmış olup fraksiyon dozu 1.5-1.8 Gy'dir. Bulky tümör kitlesinde doz 54 Gy'e tamamlanır.

Brakiterapiye eksternal radyoterapi tamamlandıktan sonraki hafta içerisinde başlanılmaktadır. Hastalar 1978-1982 yılları arasında düşük doz hızlı brakiterapi, 1982 yılından sonra afterloading sistemi ile yüksek doz hızlı brakiterapi ile tedavi edilmişlerdir. Düşük doz hızlı (DDH) uygulamada Manchester aplikatörleri kullanılarak intrauterin tüpe 30 mg, vajinal ovoidlere 20 mg radyum radyoizotopu yüklemesiyle A noktasına ortalama 32 Gy verilmiştir. Yüksek doz hızlı (YDH) grupta ise 1982-1999 yılları arasında Co60

In our clinic, the first patient was treated on 9th of February 1978 and 54.685 patients have been referred until November 2011. 6925 of these patients (12.7%) had gynecological tumors. As our center is a referral center for brachytherapy, 3587 patients who have had external pelvic irradiation in other centers, received brachytherapy in our center. Thus, total 3338 patients are evaluated and the endometrial cancer is the most commonly referred tumor group with 1841 patients in our clinic. The other gynecological tumors are cervical cancer (1321 patients), vulvar cancer (123 patients) and vaginal cancer (53 patients). Of these 1321 cervical cancer patients, 47.5% of them were treated with radical radiotherapy, 31.3% of them with radical radiochemotherapy, 21.2% of them with postoperative radiotherapy ± chemotherapy.

Initially, cervical cancer patients are treated with external pelvic irradiation. In external pelvic radiotherapy, standard pelvic fields are used and no midline shielding is used. Whole pelvic doses range from 45 to 50.4 Gy, using 1.8 Gy per fraction, five fractions per week. In stage IIIB patients who has no enough tumor regression in involved parametria after external radiotherapy, a booster dose of 5-10 Gy is given. In external pelvic irradiation, Co60 or 4-18 MV photons of linear accelerator were used. The radiotherapy technique consisted of an anterior and posterior pair or a four-field box technique. However, all patients has been planned with 3-D conformal radiotherapy since 2001 and IMRT has been used in selected cases since March 2010. In February 1999 a National Cancer Institute (NCI) alerted a Clinical Announcement and cisplatin 40 mg/m² weekly has been started to be used concurrently with external pelvic radiotherapy in cervical cancer patients.

In case of paraaortic metastases, paraaortic field irradiation with 1.5 Gy daily fractionation to 45 Gy and total 54 Gy with a booster dose to bulky lymphadenopathy is given.

Intracavitary treatment is started one week after the completion of external irradiation. The patients were treated with low dose rate (LDR) brachytherapy between 1978 and 1982; high dose rate (HDR) has been used from 1982. In LDR application; intracavitary insertion was applied with Manchester applicators loaded with radium (30 mg) in an intrauterine tube and 20 mg in vaginal ovoids. The dose delivered to point A on average was 32 Gy in one application. HDR brachytherapy with Co60 remote afterloader was

kaynaklı Curietron afterloading sistemiyle A noktasına 3 fraksiyonda toplam 24 Gy tümör dozu verilmiştir. 1978-1998 yılları arasında DDH veya YDH brakiterapi uygulanan lokal ileri evre serviks kanserli olguları irdelediğimiz çalışmada lokal kontrol ve sağ kalım oranları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak serimizde geç komplikasyon oranı YDH grupta daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeninin toplam pelvis dozunun yüksekliği (50.4 ve 54 Gy) ve brakiterapide fraksiyon dozunun (8 Gy) büyük olması olabileceği düşünülmüştür. Bu yüzden toplam pelvis dozunun 45 Gy'e ve brakiterapi dozunun fraksiyon başına 5.5 Gy'e indirilerek toplam fraksiyon sayısının 5 olması benimsenmiştir. Ayrıca, toplam tedavi süresinin uzamaması için haftalık fraksiyon sayısının 2 olması kararlaştırılmıştır. Postoperatif olgularda ise vagen mukozasından 0.5 cm uzaklığa 3 fraksiyonda toplam 15 Gy brakiterapi uygulanmaktadır. Şubat 2000 yılından itibaren ise Gammamed cihazında Ir-192 kaynağı kullanımına geçilmiştir. Tandem ve çift ovoidler uygulamada kullanılırken, silindir ile ışınlama vaginal uzanımı saptanan hastalarda tercih edilmektedir. Kliniğimizde tüm brakiterapi uygulamaları 2D yapılmakta olup, ICRU 38 kriterleri uygulanmaktadır. Rektum ve mesane dozları, bu organlara yerleştirilen probalar yardımıyla *in vivo* dozimetre ile ölçerek kontrol edilmektedir.

Endometrium kanserli olgular sıklıkla postoperatif kliniğimize refere edilmektedir. Bu olgularda eksternal radyoterapi ve/veya brakiterapi kararı evre ve risk gruplarına göre belirlenmektedir. İntravaginal ışınlamada çift ovoid veya silindir aplikatörleri kullanılmakta, doz vajen mukozasından 0.5 cm derinde hesaplanmaktadır. Eğer brakiterapi öncesi hastaya pelvik ışınlama yapılmış ise 3 fraksiyonda toplam 15 Gy, erken evre sadece brakiterapi endikasyonu olan olgularda 3 fraksiyonda toplam 21 Gy doz seçilmektedir.

Vagina ve vulva kanserli hastalarda hastalığın evresi, yayılımı ve lokalizasyonuna göre olgu bazında NCI kılavuzları doğrultusunda tedavi kararı verilmektedir. Vagina kanserli hastalarda radikal radyoterapi veya eşzamanlı kemoradyoterapi yapılmaktadır. Vulva kanserli hastalar genellikle cerrahi sonrası başvurmakta olup lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği ve cerrahi sınırların durumuna göre postoperatif radyoterapi ± kemoterapi uygulanmaktadır.

used between 1982-1999. A total dose of 24 Gy was given to point A in 3 insertions. Our study, which evaluated the results of patients treated with LDR or HDR brachytherapy between 1978 and 1998, confirmed that there was no significant difference between LDR and HDR brachytherapy on pelvic control, and survival rates. However; overall incidence of late complications in HDR group was higher compared to most of the other reports. The reason for this may be explained with higher total pelvic dose (50.4 and 54 Gy) and higher doses per fraction (8 Gy). For this reason; total pelvic dose was decreased to 45-50.4 Gy, whereas fraction size of HDR brachytherapy was decreased to 5.5 Gy per fractions, two fractions weekly for five fractions in our department. In postoperative cervical cancer patients, dose is prescribed to 0.5 cm surface of vagina in 3 fraction at total 15 Gy. We have also changed our HDR brachytherapy equipment by starting to use Gammamed 12i with Ir192 sources for the brachytherapy since February 2000. Vaginal ovoids and tandem applicators are used in Gammamed device. Vaginal cylinder is preferred in cases with vaginal involvement. All brachytherapy applications are performed in 2D and according to the recommendation in ICRU report 38. Rectal and bladder doses were calculated from AP and lateral X-rays and measured using *in vivo* dosimetry.

Patients with endometrial cancer are generally referred us post-operatively. The decision of external pelvic irradiation and/or brachytherapy is given according to stage and risk group of the patients. In vaginal cuff irradiation; vaginal ovoids or cylinders are used and the dose is prescribed to a depth of 0.5 cm from the vaginal surface. If HDR brachytherapy is administered alone, the prescribed dose is 21 Gy in 3 fractions to a patients . When used in conjunction with EBRT, intravaginal brachytherapy dose is 15 Gy in 3 fractions.

The treatment decision of patients with vaginal or vulvar cancer are reviewed according to stage, location and spread of disease, NCI guidance. The recommended treatment for vaginal cancer is radical radiotherapy or concomitant chemoradiotherapy. In surgically treated cases with vulvar cancer positive lymph nodes, close or positive surgical margins dictates the use of adjuvant radiation ± chemotherapy.

İ.Ü.CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ AD. DENEYİMİ

**Şefika Arzu Ergen, Didem Çolpan Öksüz,
Songül Karaçam, Başak İktueren, İsmet
Şahinler, Gülyüz Atkovar**

1

Ocak 1978- Kasım 2011

Kliniğimize başvuran

Toplam hasta sayısı: 54.685

**Jinekolojik tümürlü hasta sayısı :
6.925 (12.7%)**

**Başka merkezlerden brakiterapi için
refere edilen hasta sayısı: 3.587/6.925**

2

EKSTERNAL RT

- 1978-1999: Co60, Linak (9-18 MV)
- 1999-2011: Linak (4-6-15 MV)
- 2009-2011:
Varian Clinac® ix model Linak (Rapid arc)
Elekta Synergy® platform model Linak

3D-Konformal RT : ≥ 2001
IMRT : 03.2010

3

BRAKİTERAPİ

- 1978-1982: Radyum intrauterin tüp 30 mg vajinal ovoidler 20 mg 32 Gy/ 1 fr – A noktasına
- 1982-1999: Curietron Co60 afterloading Fletcher-suit app. + ovoidler 24 Gy/ 3 fr
- 2000-2011: Gammamed 12-i model YDH (Ir-192)
Post op 3x5 Gy (Eksternal RT uygulanmayan olgularda 3x7 Gy)
Radikal RT uyguladığımız olgularda 5x5.5 Gy

4

Serviks Kanseri**Küratif**

Radikal RT : 627 (%47.5)
Radyokemoterapi : 414 (%31.3)

Postoperatif RT: 280 (%21.2)

5

SERVİKS KANSERİ

PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOP
EKSTERNAL RT Doz/fr 2D-3D	45-50.4 Gy/25-28 fr 3D-CRT	45 Gy/25 fr 3D-CRT/IMRT
KEMOTERAPİ	Sisp 40 mg/m ² /hafta	Sisp 40mg/m ² /hafta LN (+), CS (+), parametrium tutulu
BRAKİTERAPİ Doz hızı Fr/doz 2D-3D	YDH 5x5.5 Gy 2D	YDH 3x5 Gy 2D

6

SERVİKS KANSERİ

PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOP
BED10		
Toplam	95.7/102.1	75.6
Brakiterapi	42.6	22.5 (35.7-3x7Gy)
EQD 2	79.8/85.1	63
Rektum		
EQD2 (toplam) ≤ 70-75 Gy		≤ 70-75 Gy
Mesane		
EQD2 (toplam) ≤ 80-85 Gy		≤80-85 Gy

7

JİNEKOLOJİK TÜMÖRLERDE SALVAJ RADYOTERAPİ-daha evvel RT almayanlarda

PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOP
EKSTERNAL RT Doz/fr 2D-3D	45-50.4 Gy/25-28 fr 3D-CRT	45 Gy/25 fr 3D-CRT/IMRT
KEMOTERAPİ Eşzamanlı/ Adjuvan	KT multidisipliner toplantı kararına göre veriliyor	
BRAKİTERAPİ Doz hızı Fr/doz 2D-3D	YDH 5x5.5 Gy 2D	YDH 3x5 Gy 2D

8

PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOP
BED10		
Toplam	95.7/102.1	75.6
Brakiterapi	42.6	22.5
EQD 2	79.8/85.1	63
Rektum EQD2 (toplam)	≤ 70-75 Gy	≤ 70-75 Gy
Mesane EQD2 (toplam)	≤ 80-85 Gy	≤80-85 Gy

9

Endometrium kanseri

Postoperatif: 1841 olgu

10

ENDOMETRİUM KANSERİ		
PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOP
EKSTERNAL RT	45-50.4 Gy/ 25-28 fr 3D-CRT	45 Gy/25 fr 3D-CRT/IMRT
KEMOTERAPİ	Evre 3 olgularda	Evre 3 olgularda
BRAKİTERAPİ	YDH 5x5.5 Gy 2D	YDH 3x5 Gy/ 3x7 Gy (EBRT yapılmıyacaksa) 2D

11

ENDOMETRİUM KANSERİ		
PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOP
BED10	95.7/102.1	75.6
Toplam	42.6	22.5
Brakiterapi		(35.7-3x7Gy)
EQD 2	79.8/85.1	63
Rektum EQD2 (toplam)	≤ 70-75 Gy	≤ 70-75 Gy
Mesane EQD2 (toplam)	≤ 80-85 Gy	≤80-85 Gy

12

Vulva kanseri:	Vagina kanseri:
Küratif: 41 olgu	Küratif: 37 olgu
Postoperatif: 82 olgu	Postoperatif: 16 olgu

13

VULVA KANSERİ TEDAVİ PROTOKOLÜ	
IA	Geniş lokal eksizyon (LE)
IB/II	LE/vulvektomi+ inguinal LND Preop veya radikal RTKT (45-50.4 Gy 65-70 Gy)
III-IVA	Vulvektomi+ bilateral LND+RT Preop veya radical RTKT (45-50.4 Gy 65-70 Gy) sisp 5FU
Postop RT: vulva (50.4 Gy ± 10-15 Gy boost) CS +, CS < 8 mm, LVSI, derinlik >5 mm	
Postop RTKT:bilateral inguinal & pelvic LN 50.4±10Gyboost >1 LN (+), nodal ekstrakapsüler yayılım	

14

VAGİNA KANSERİ TEDAVİ PROTOKOLÜ	
I	<0.5cm kalınlık,<2cm >0.5cm kalınlık, >2cm
	Op veya IC ± IS RT 65 Gy (60-70 Gy/5-7 fr) Op veya Eks. RT pelvik LN ± inguinal LN 45 Gy± IS± IC boost (75-80 Gy)
II-IVA	Eks. RT Pelvik LN ± inguinal LN 45 Gy± eş zamanlı sisplatin, IS ± IC boost (75-80 Gy)
Postop RT (50.4 Gy ± 10-15 Gy boost) yakın veya CS (+)	

15