



TJOD İSTANBUL ANADOLU ŞUBESİ
BÜLTEN



**EKİM
2016**



TJOD İSTANBUL ANADOLU ŞUBESİ BÜLTEN

ÖNSÖZ

TJOD İSTANBUL ANADOLU ŞUBESİ YÖNETİM KURULU

Başkan

Dr. Gazi YILDIRIM

Başkan Yardımcısı

Dr. Mesut POLAT

Sekreter

Dr. Cem ÇELİK

Sayman

Dr. Niyazi TUĞ

Üyeler

Dr. Erkut ATTAR

Dr. Bülent TANDOĞAN

Dr. Çetin ÇAM

Dr. Meltem PİRİMOĞLU

Dr. Ateş KARATEKE

Değerli meslektaşlarım;

TJOD Anadolu şubesi, güncel gelişmeleri paylaşmak, meslektaşlarımız arasında bilgi alışverişini hızlandırmak amacıyla "TJOD Anadolu e-bülteni" hayata geçirmiştir. Teknolojinin gelişmesiyle meslektaşlarımızın her an buldukları yerden mobil telefon aracılığıyla ulaşabilecekleri şekilde tasarlanmış olan e-bülten Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki literatürdeki en son ve en çarpıcı bilgileri içermektedir. Sizden gelecek katkılarla bültenimizin daha da gelişeceğinden eminim. E-bültenin fikir ve oluşum aşamasında emeği geçen herkes adına saygılarımla.

TJOD İstanbul Anadolu Şubesi Yönetim Kurulu

HAZIRLAYANLAR

Dr. Selçuk Selçuk

Dr. Ahter Tanay TAYYAR

Dr. İlter Yenidede

Dr. Ahmet Eser

Dr. Ceren Ünal

Dr. Cem Çelik

TASARIM

Akif Turgut



INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, FIGO CANCER REPORT 2015

Targeted therapy in gynecologic cancers: Ready for prime time?

Muhieddine Seoud et al.

Dr. Ahter Tanay Tayyar

Giriş

Her yıl yaklaşık 225.000 kadın over kanseri tanısı almakta ve buna bağlı 140.000 'in üzerinde ölüm meydana gelmektedir. Erken evre vakalarda, yeterli evreleme, maksimal cerrahi efor, adjuvant ve neoadjuvant kemoterapi uygulansa bile rekürrens olabilmektedir. İleri evre vakalarda ise sağ kalım oranları hala yüz güldürücü değildir.

Benzer şekilde serviks kanseri düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde ve yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde yaşayan ancak sosyoekonomik düzeyi düşük olan kadınlarda ölümüne en fazla neden olan jinekolojik kanserdir. 2012 'de 528.000 kadın, serviks kanserinden etkilenmiş olup 226.000'i bu hastalığa bağlı olarak ölmüştür. Uygulanan primer (HPV aşısı), sekonder (sitolojik tarama) korunma yöntemlerine rağmen düşük gelirli ülkelerde taramalara yeterli ulaşım olmadığı için hala hastalar geç evrelerde tanı alabilmektedir. Metastatik, persistan, veya rekürren hastalığı bulunanlarda platin kemoterapisinden başka tedavi seçenekleri kısıtlı olup, yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Kanser hücrelerinin genetik yapısı hakkında bilgi birikiminin artması, spesifik yollara etkili, toksisitesi düşük yeni ilaçların gelişmesine katkı sağlamaktadır.

1. Over Kanseri

Over kanserinde yeni tedavi modaliteleri arasında antianjiogenik ilaçlar, poli(ADP-riboz) polimeraz(PARP) inhibitörleri, aşılarda ve anti-PD-1/PD-L1 terapileri sayılabilir.

1.1. Antianjiogenik terapiler

Anjiogenez yeni damar oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Yara iyileşmesi gibi durumlarda pro-anjiogenik ve anti-anjiogenik sinyal yolları arasında denge mevcuttur. Bu yollar vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörü (VEGFRs) ile kontrol edilir. Üç VEGFRs (VEGFR1,2 ve 3) mevcut olup bu reseptörlere bağlanan faktörler; VEGF ise A-E ve diğer büyüme faktörleridir. Reseptör- ligand etkileşimi ile büyüme, migrasyon, çoğalma gibi etkiler ortaya çıkmaktadır. Prensip olarak tümör 1 mm genişlediği zaman yeterli besin maddelerini almasında difüzyon yetersiz kalmaktadır, Bu sebeple yeni damar oluşumu için VEGF gibi anjiogenik faktörler salgılanmaktadır. VEGF sinyalleri birkaç seviyede engellenebilmektedir.

Hedefe yönelik tedaviler standart kemoterapiden farklıdır, çünkü direk hücre ölümüne neden olmak yerine ilerleme ve büyüme için gerekli zamanı uzatırlar. 2004 yılında bevacizumab, kolorektal kanserde kullanımı için US Food and Drug Administration (FDA) onayı aldı. Yakın zaman önce Gynecologic Oncology Group (GOG) 218 ve European International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) 7 çalışması ile yüksek riskli metastatik over kanserli hastalarda standart kemoterapiye bevacizumab eklenmesinin ilerlemesiz sağkalım süresini artırdığı gösterildi. European Medicines Agency (EMA), OCEANS çalışması ile platin duyarlı rekürren over kanserli hastalarda bevacizumab kullanımının, ilerlemesiz sağkalım süresini 2 kat artırması nedeniyle ilacın kullanımına onay verdi. AURELIA çalışması ile bevacizumab'ın kemoterapi ile kombinasyonun sadece kemoterapiye göre hastalık ilerleme riskini % 52 oranında azalttığı gösterildi, Bu sebeple platin dirençli rekürren over kanserli hastalarda bevacizumab kullanımı FDA ve EMA tarafından onaylandı. Şu anda bevacizumab'ın optimal zamanlaması (AGO-OVAR-17/BOOST), optimal kombinasyon dozu (GOG 262, OCTAVIA), primer neoadjuvan kemoterapisi (GOG 262, ROSIA) için çalışmalar devam etmektedir. Antianjiogenik ilaçların kullanımı bazı nedenlerden dolayı yaygınlık kazanamamıştır. Bunlar yüksek fiyatlı olmaları, hipertansiyon, trombotik olaylar, barsak perforasyonu gibi komplikasyonlara yol açmalarıdır.

Diğer antianjiogenik ilaçlardan pazopanib ile 36 rekürren, CA125'i yüksek over kanserli hasta üzerinde yapılan faz 2 çalışmasında CA 125 yanıtı hastaların % 31'inde izlenmiş olup ilerlemesiz sağkalım 6 ay da % 17 olarak bulunmuştur. Yine diğer bir ajan cediranib ile 47 rekürren over kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada median ilerlemesiz sağkalım 5.2 ay olarak saptanmıştır.

1.2. PARP inhibitörleri

PARP inhibitörleri, DNA da oluşan tek sarmal defektlerinin, düzeltilmesini önler ve böylece kanser hücrelerini, normal hücrelerden ayırt ederek ölümüne neden olurlar. ARIEL, SOLO, ve NOVA çalışmaları devam etmektedir. SOLO faz 3 çalışması ile olaparib platin duyarlı over kanserli hastalarda kullanımı için hem FDA hem de EMA onayı almıştır. SOLO 2 (olaparib vs placebo) ve SOLO 3 (olaparib vs kemoterapi) çalışmaları ise devam etmektedir.



2. Serviks kanseri

Neovaskülarizasyonla ilişkili olan, endotelial hücre belirteci CD 31' in pozitifliği durumunda serviks kanseri agresif seyretmektedir. Aynı şekilde yüksek grade'li servikal displazi ve invaziv kanserlerde VEGF ve hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α) ekspresyonu daha yüksek olarak bulunmuştur. VEGF'in yüksek olmasının invazyon ile ilgili olduğu saptanmıştır. Diğer bir taraftan onkojenik HPV subtipleri HIF-1 α protein üretimini ve VEGF ekspresyonunu artırmaktadır.

Yakın zamanda, bevacizumab rekürren, metastatik veya persiste hastalığı bulunan over kanserli hastalarda FDA ve EMA onayı almıştır. GOG 240 çalışmasında bevacizumab, paklitaksel kombinasyonuna ek olarak sisplatin veya topotekan'dan biri verilmiş ve ortalamala sağkalım süresinin 3.7 ay uzadığı gösterilmiştir. Bu küçük bir kazanç gibi gözüksede geliştirilecek olan yeni ajanlar bu süreyi daha da uzatabilir. Diğer VEGF veya non-VEGF ajanlar ise şuan çalışma aşamasındadır. Anjiogenez dışı sinyal yollarına etki eden Wee1 checkpoint inhibitörleri ve Notch γ - sekretaz inhibitörleri gibi yeni ajanlar ise ümit vericidir.

3. Diğer Jinekolojik kanserler

Over ve serviks kanserinin aksine endometrium kanserli hastaların %90'ında primer cerrahi ile %70, 5 yıllık sağkalım elde edilmektedir. Rekürren ve ileri evre endometrium kanserli hastalarda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapideki tüm gelişmelere rağmen prognoz kötüdür ve yaklaşık ortalama sağkalım 7-10 aydır. Bu sebeple tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Endometrium kanserli hastalarda VEGF düzeyi ile prognoz arasında bağlantı bulunmaktadır. Rekürren endometrium kanserli hastalarda bevacizumab ile yapılan faz 2 çalışmasında hastaların %40.4'ünde, en az 6 ay ilerlemesiz sağkalım olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında birçok hedefe yönelik biyolojik ajan denenmesine rağmen rekürren ve metastatik endometrium kanserli hastalarda sonuçlar hayal kırıklığı yaratmaktadır. Bu ilaçlar arasında aflibercept, talidomid (antianjiogenetik), gefitinib ve erlotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri, cetuximab, transtuzumab ve lapatinib gibi EGFR inhibitörleri sayılabilir.

Kemoterapi ile karşılaştırıldığında hedefe yönelik ajanlara karşı yanıt %43.3-87 dir. Bunun nedeni tek ajanın yeterli gelmemesi olabilir. Kemoterapötik ilaçlara gelişen direnç, hedefe yönelik ajanlar ile kombine edilerek engellenebilir.

4. Sonuç

Hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin jinekolojik kanserler üzerindeki etkisi diğer tüm kanserlerde olduğu gibi henüz net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Son 10 yılda bulunan yeni genetik yollar sebebiyle hedefe yönelik tedavilerde anlamlı gelişmeler olmuştur. Over kanserinde antianjiogenik ilaçlar ve PARP inhibitörleri , Serviks kanserinde bevacizumab dışında henüz FDA onayı almış ilaç bulunmamaktadır. İleride yapılacak çalışmalar yeni tedavi ajanlarının bulunmasına yardımcı olacaktır.

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: DOES AN EFFECTIVE PREVENTION STRATEGY EXIST?

Agha-Jaffar R, Oliver N, Johnston D, Robinson S.

Nat Rev Endocrinol. 2016 Sep;12(9):533-46.

Dr. İtler Yenidede

GDM nin dünya çapında insidansı giderek artmaktadır. Gebelikte patolojik hiperglisemi önlemenin öne çıkan yararlı etkileri; kötü gebelik sonuçlarında hızlı düzelmeler, azalmış uzun dönem sekel sıklığı ve sağlık sistemi üzerinde olan etkinin azalmasıdır.

Bu derlemede GDM için risk faktörleri olanlarda ve olmayanlarda hayat tarzı değişikliğinin stratejilerini destekleyen kanıtları, diyet desteğinin ve farmakolojik ajanların hastalığı önlemedeki etkinliğini inceleyeceğiz. Çalışmalar arasında yüksek derecede heterojenite olduğundan genel önerilerde bulunmak çok doğru bir yaklaşım olmayacaktır.

Diyet veya kombine hayat tarzı değişikliklerinin incelendiği popülasyon çalışmalarında, GDM gelişme riskini azalmadığı ve fiziksel aktivite ile ilgili tartışmalı sonuçlar olduğu görülmüştür. Obez kadınlarda fiziksel aktiviteyi inceleyen çalışmalarda diyet değişikliklerinin fetal makrozomi azaltmakla birlikte düşük komplians ve GDM sıklığında anlamsız bir azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca yaşam tarzı değişiklikleri kavramı konusunda da bile konsensusa varılamamıştır.

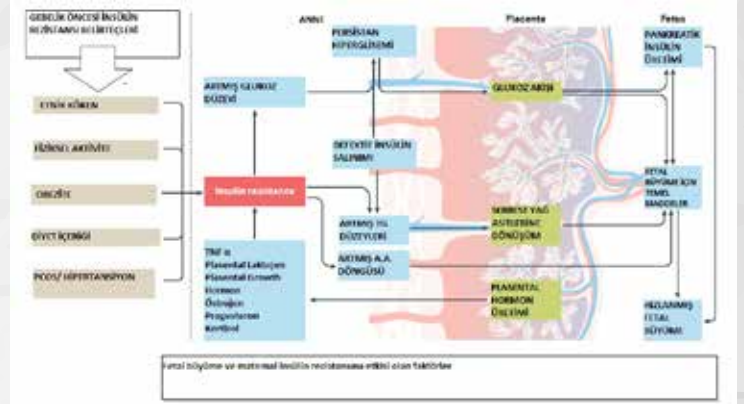
Probiyotikler veya myoinositol ile ilgili çalışmalarda, GDM insidansını azalttıkları görülmüşse de halen doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır. Randomize kontrollü çalışmalarda, metformin belli risk gruplarında GDM'yi önlememiştir. Sağlık sistemi üzerindeki yükü düşüldüğünde kolaylıkla ve etkin olarak toplum bazında uygulanabilecek stratejilerin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar mesajlar:

1. Diyet veya kombine hayat tarzı değişiklikleri belirli risk faktörleri bulunmayan hastalarda GDM sıklığını azaltmamaktadır ancak artan fiziksel aktivite ile ilgili kanıtlar tartışmalıdır.
2. Diyet ile obez gebelerde GDM gelişme riski ve makrozomili bebek sıklığı azalmakta ancak fiziksel aktivite ile aynı etki elde edilememektedir.
3. Kombine yaşam tarzı değişiklikleri; obez gebelerde toplam kilo alımını azaltmış ve hiperglisemi düzelmemişse bile maternal-fetal sonuçları iyileştirmiştir.

4. Yüksek riskli bireylerde yapılan çalışmalardan elde edilen erken veriler probiyotik ve myoinositol suplementasyonunun GDM insidansını azalttığını işaret etmektedir.

5. Metformin kullanımının obez veya PCOS olan gebelerde GDM insidansını azaltmadığı görülmektedir.





DOĞUM İNDÜKSİYONUNDA SERVİKAL SİLİNMENİN SAĞLANMASINDA DİNOPROSTON, MİSOPROSTOL VE FOLEY KATETER KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

W Chen, J Xue, MK Peprah, SW Wen, M Walker, Gao, Y Tangg

BJOG

Dr. Ahmet Eser

Giriş:

Doğum indüksiyonu, eylemin spontan başlamasından önce doğumun medikal ve ya mekanik yöntemlerle indüklenmesidir. Gebeliğin sonlandırılmasının, gebeliğin devamına üstün olduğu durumlarda uygulanır.

Gereç ve Yöntem:

Oksitosin ve artifisyonel olarak fetal membranın rüptüre edilmesi, servikal silinmenin olmadığı durumlarda çoğunlukla başarısızlıkla sonuçlanır. Başarılı bir doğum indüksiyonu için servikal silinmeyi arttıran mekanik ve medikal yöntemler çoğunlukla uygulanır.

Servikal kanala foley kateter yerleştirilmesi en sık kullanılan mekanik yöntemdir, ilk olarak 1967 de tanımlanmıştır ve diğer mekanik yöntemlere göre daha cost-efektif tir.

Prostoglandinler, araşidonik asitin siklopentan derivelileridir ve obstetrik ve jinekolojik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Prostoglandin E2(dinoproston), doğum indüksiyonunda servikal silinmenin sağlanmasında US Food and Drug Administration(FDA) onayı almış tek prostaglandin türevidir. Dezavantajları ise pahalı olması ve saklama koşullarıdır.

Prostaglandin E1(Mizoprostol); servikal silinmenin sağlanmasında etkili diğer bir prostaglandin analogudur. Çeşitli vaka serilerinde ciddi komplikasyon oranları gösterilmiştir. Bu komplikasyonlardan ciddi olanları çoğunlukla taşisistol, hiperstimulasyon sendromu ve uterin rüptürdür. Oral, vajinal, dilatı ve bukkal yollarla uygulanabilmesine rağmen doğum indüksiyonunda bukkal ve sublingual yollar önerilmez.

Etkinlik ve güvenilirlik açısından doğum servikal silinmeyi sağlayan doğum indüksiyon yöntemlerinde optimal bir metod tanımlanmamıştır. Yapılan meta-analizlerde vajinal misoprostol uygulamasının 24 saat içinde vajinal doğum başarısında en etkili yöntem olduğu gösterilmiştir. Foley katater ve sonrasında dinoproston kullanımında ise hiperstimülasyon sendromu daha az görülmektedir. Oral misoprostol kullanımı diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha düşük sezaryan oranları görülmüştür.

Oral misoprostol kullanımı vajinal yolla uygulanan misoprostol ile karşılaştırıldığında, hiperstimülasyon sendromu daha az görülmesine rağmen 24 saat içinde vajinal doğum daha az görülmüştür.

Hasta ve doktor açısından hızlı bir doğum tercih edilmesine rağmen, indüksiyonun primer amacı güvenli bir vajinal doğumdur. Bu yüzden vajinal misoprostol kullanımı yerine, foley kateter veya oral misoprostol kullanımı intakt membranı olan hastalarda tercih edilebilir.

Vajinal misoprostol kullanımı vajinal veya servikal dinoproston kullanımı

ile karşılaştırıldığında 24 saat içinde vajinal doğum başarısı vajinal misoprostolde daha fazladır fakat hiperstimülasyon sendromu vajinal veya servikal dinoproston kullanımına göre daha fazla görülmektedir.

Foley katater, yalnızca oksitosin kullanımı ile karşılaştırıldığında 24 saat içinde doğum oranları benzer bulunmasına rağmen sezaryen doğum riski foley kateter uygulamasında daha az sıklıkta görülmektedir.

Foley kateter kullanımına bağlı koryoamniyonit riski yayınlarında bildirilmesine rağmen, mekanik metodların infeksiyon riskini arttırdığına dair kanıtlar bulunmamaktadır.

Sonuç:

Vajinal misoprostol kullanımı 28. gestasyonel haftadan sonra intakt membranı olan hastalarda en etkili yöntemdir. 24 saat içinde vajinal doğum başarısı yüksek olmasına rağmen yüksek oranlarda hiperstimülasyon sendromuna neden olmaktadır. Foley katater yöntemi en az etkili yöntem olmasına rağmen prostoglandinlerde görülen hiperstimülasyon sendromu sıklığı daha azdır. Oral misoprostol kullanımı , vajinal misoprostol ile karşılaştırıldığında daha az sezaryen oranları ve hiperstimülasyon sendromuna neden olmaktadır



FERTILITY OUTCOMES FOLLOWING ABLATION USING PLASMA ENERGY VERSUS CYSTECTOMY IN INFERTILE WOMEN WITH OVARIAN ENDOMETRIOMA: A PROSPECTIVE MULTICENTRIC COMPARATIVE STUDY.

Mircea O, Puscasiu L, Resch B, Lucas J, Collinet P, Von Theobald P, Merviel P, Roman H.

J Minim Invasive Gynecol. 2016 Aug 20.

Dr. Ceren Ünal

AMAÇ

3 cm'den büyük ovarian endometrioması olan ve plazma enerjisi ile ablasyon veya kistektomi ile tedavi edilen infertil kadınlarda postoperatif gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

ÇALIŞMANIN PLANI

3 cm'den büyük ovarian endometrioması olan 104 infertil hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif vaka kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Hastaların %61.5'i (n=64) plazma enerjisi ile ablasyon yapılarak (vaka grubu); %38.5'i (n=40) kistektomi (kontrol grubu) ile tedavi edilmiştir. CIRENDO prospektif kohort veritabanına(NCT02294825) göre Haziran 2009 ve Haziran 2014 yılları arasında altı farklı merkezde tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Takip süresi en az 1 yıl olarak kabul edilmiştir. Vaka ve kontrol grupları arasındaki postoperatif gebelik oranları %95 güvenlik aralığı ile Kaplan Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmış olup Log Rank testi ile karşılaştırılmıştır. Gebelik için bağımsız prediktif etkenler Cox modeli ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Plazma enerji ile ablasyon yapılan hastalar kontrol grubuna göre belirgin olarak daha ileri yaşta olup daha fazla antral folikül sayısına ve daha fazla derin endometriozis, kolorektal tutulum ve Douglas obliterasyonuna sahipti. Ortalama 35.3 ± 17.5 ay takip sonrasında gebelik sonuçları karşılaştırıldı. Plazma enerjisi ve kistektomi grupları arasında gebelik oranları 24- 36 ay sonra değerlendirildiğinde sırasıyla, %61.3 ve %69.3; %84.4 ve %78.3 olarak izlendi. Cox modeline göre yaş, bilateral 3 cmden büyük kistler, kolorektal tutulum, antral folikül sayısı ve endometriozis evresi düzeltildiğinde gebelik oranları için cerrahi teknikler arasında belirgin bir fark gözlenmedi.

SONUÇ

Plazma enerjisi ile ablasyon yapılan grupta istenmeyen fertillite prediktif etkenleri daha yüksek oranda olmasına rağmen iki cerrahi teknik arasında gebelik oranları yönünden belirgin fark gözlenmemiştir.

