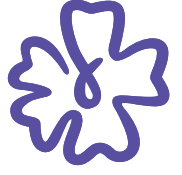


VOLUME: 12/3

EYLÜL 2024

ISSN 2147-6160



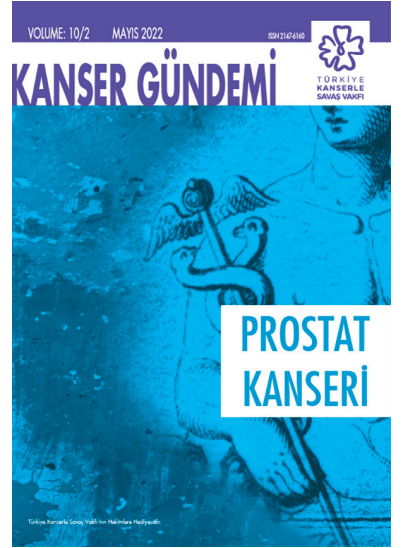
TÜRKİYE
KANSELERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

OVER KANSERİ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın Hekimlere Hediyesidir.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.



KANSER GÜNDEMİ
Volume 12/3, Eylül 2024

OVER KANSERİ

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Tařpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

řubat 2025

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

•

Yazıřma Adresi

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Abdullah Serdar Açıkgoz

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Atacem Mert Aytekin

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Cansu Türker Sarıçoban

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

Dr. Fatma Ferda Verit

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Zeynep Ömer

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Burçhan Aydın

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Esra Özaydın

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı,*

Dr. Bilgehan Sağlık Gökmen

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Ayşe Yavuz

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı*

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Kanser Gündemi 12. volümünün elinizdeki son sayısını Over Kanseri'ne ayırdık. Konuyla ilgili yayınladığımız bir önceki sayı on yıl öncede, 2014'te kalmış. Bilimin ve buna paralel olarak tıbbın zor takip edilebilir hızda geliştiği 21. yüzyılda, konuyu güncelleştirmekte geç kaldığımız söylenebilir. Web sayfamızdan Kanser Gündemi'nin tüm sayılarına ulaşılabilceğini hatırlatmak isteriz. Maalesef bu tematik, kitapçık olarak adlandırılabilcek yayınınızın dağıtımını yeterli düzeyde sağlayamıyoruz.

Vakfımızın daha önce düzenlediği bilimsel toplantılara, gerek pandemi, gerek maddi yetersizlik nedeniyle uzun süre ara verdik. Yakında bu faaliyetimlerini de tekrar canlandırmak istiyoruz. Bu toplantıların duyuruları da vakfımızın web sitesinden (www.kanservakfi.com) yapılacaktır.

Sayının hazırlanmasında emeği geçen, başta sayı editörümüz sayın Prof. Dr. Serdar Açıkğöz olmak üzere, tüm değerli yazarlara teşekkür ediyor, sayının camiamıza yararlı olmasını diliyoruz.

Prof. Dr. Metin ERTEM

*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı*

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Editör

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Değerli Okurlar,

Over kanserleri, kadın sağlığını ciddi şekilde tehdit eden ve multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılan karmaşık bir hastalık grubudur. Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın 'Kanser Gündemi' dergisinin bu özel sayısında böylesine önemli bir konuyu, bilimsel derinlikle ele alarak, okuyucularımıza kapsamlı bir kaynak sunmayı hedefledik. Bu sayının editörlüğünü üstlenmek, benim için büyük bir onur ve sorumluluk olmuştur.

Yumurtalık kanserleri, erken evrede semptom vermemesi ve tanı sürecinin zorluğu nedeniyle, klinik açıdan önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, tıp bilimindeki son gelişmeler, bu alanda umut verici bir perspektif sunmaktadır. Bu bağlamda, yumurtalık kanserlerinin tanı yöntemlerinden patolojik incelemelerine, güncel tedavi stratejilerinden gelecekte uygulanması muhtemel yenilikçi terapilere kadar geniş bir yelpazeyi kapsayan sekiz adet makale bir araya getirilmiştir.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın, kanserle mücadelede bilginin gücüne inanarak, her türlü kanser hastalıkları konusunda önleyici erken teşhis, tedavi, insanları bilgilendirme, motive etme ve toplumu aydınlatma misyonuna uygun şekilde, bu sayıda over kanserlerine dair tanı, tedavi ve güncel yaklaşımlar gibi kritik konulara odaklanılmıştır.

Konuların hazırlık aşamasında, değerli yazarlarımızın titiz çalışmaları ve bilgi birikimleri temel rol oynamıştır. Her biri, alanındaki önemli noktaları okuyuculara sunmak için yoğun bir emek harcamıştır. Bu vesile ile katkı sağlayan tüm yazarlara ve emeği geçenlere en içten dileklerle teşekkür ediyorum.

Umarım sunmuş olduğumuz makaleler yalnızca bilgi paylaşımını artırmakla kalmaz, aynı zamanda over kanserleri konusundaki bilimsel iş birliğini ve farkındalığı da güçlendirir. Kanser Gündemi'nin bu özel sayısının, siz değerli okuyucularımıza ilham vermesi ve akademik camiamızın kolektif aklına katkı sağlaması dileğiyle.

Dr. Abdullah Serdar AÇIKGÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER

OVER KANSERİ	9
Op. Dr. Atacem Mert Aytekin <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı</i>	
OVERİN MALİGN EPİTELYAL TÜMÖRLERİNİN PATOGENEZİ, HİSTOLOJİK SINIFLAMASI VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ	18
Uzm. Dr. Cansu Türker Sarıçoban <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı</i>	
EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE GENETİK VE İMMUNOTERAPİ	24
Prof. Dr. Fatma Ferda Verit <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı</i>	
OVARIAN MALİGN GERM HOCRE TÜMÖRLERİ	34
Op. Dr. Zeynep Ömer <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı</i>	
SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER	42
Op. Dr. Burçhan Aydınmer <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı</i>	
OVER KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİNİN YERİ	48
Op. Dr. Esra Özaydın <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı</i>	
OVER KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİNİN YERİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ	53
Op. Dr. Bilgehan Sağlık Gökmen <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı</i>	
OVER KANSERLİ HASTALARDA FERTİLİTE KORUYUCU YAKLAŞIM	62
Dr. Ayşe Yavuz <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı</i>	
YAZIM KURALLARI	66



OVER KANSERİ

Dr. Atacem Mert Aytekin

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı*

Özet:

Over kanseri kadınlarda jinekolojik maligniteler arasında ölümlerin önde gelen nedenidir. Dünya çapında yıllık tahmini 325.000 yeni over kanseri tanısı alan kadın bulunmakta ve her yıl 207.000 kadın over kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde ise her yıl 2500-3500 yeni tanı alan kadın bulunmaktadır. Hastalarda non-spesifik pelvik ve abdominal semptomlar gelişir ve genellikle ileri evrede tanı koyulmaktadır. Epitelyal over kanserinin standart tedavisi primer sitoreduksiyon cerrahisi ve kombine adjuvan kemoterapidir. Optimal sitoreduksiyon uygulanamayan hastalarda ise interval sitoreduksiyon tedavisi uygulanır.

Abstract:

Ovarian cancer is the leading cause of gynecological malignancy-related deaths among women. There are approximately 325,000 new women diagnosed with ovarian cancer globally and 207,000 women die per year of ovarian cancer. In Turkey, there are 2500-3500 women newly diagnosed with ovarian cancer each year. Patients develop non-specific pelvic and abdominal symptoms and are usually diagnosed at an advanced stage. The standard treatment for epithelial ovarian cancer is primary cytoreductive surgery and combined adjuvant chemotherapy. However, in patients who cannot undergo optimal cytoreduction, interval cytoreductive therapy is applied.

Giriş

Over kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ikinci jinekolojik malignitedir. Jinekolojik maligniteler arasında en mortal seyreden kanser over kanseridir. Hastaların %60-%70'i ileri evrede (evre III-IV) tanı alırken sadece %30-%40'ı erken evrede (evre I-II) tanı alabilmektedir. Overin malign tümörleri her yaşta görülebilir ancak yaşa göre en sık rastalanan histolojik tip değişkenlik göstermektedir. Epitelyal over tümörleri genellikle 50 yaşından sonra görülmekle birlikte en sık 60-64 yaş aralığında görülür⁽¹⁾. Yaşam boyu over kanseri gelişme riski %1,3'tür. Genel olarak, epitelyal over kanseri kadınlardaki tüm yeni kanser teşhislerinin %4'ünü ve kanserle ilişkili tüm ölümlerin %5'ini oluşturur⁽²⁾. Epitelyal over kanserlerinin (EOC) %75'i high grade seröz karsinomlardır. High grade over/tuba/periton kanserleri ortak klinik davranış ve tedavi biçimiyle

aynı tip kanser olarak görülürler. Artan kanıtlarla birlikte ortak patogeneze sahip oldukları düşünülmektedir.

Klinik Özellikler

EOC spesifik bulgularının olmaması hatta ileri evre hastalık gelişene kadar asemptomatik olabilmeleri nedeniyle erken tanı ve tarama için genel popülasyonda kabul edilmiş bir yöntem yoktur. Hatta ister malign ister benign karakterli olsun, adneksiyel kitleler benzer klinik bulgular vermektedir. Erken veya ileri evre hastalık durumunda da semptomlar arasında ciddi farklar yoktur⁽³⁾. Hastalarda genellikle subakut semptomlar görülmektedir. Karın ağrısı, şişkinlik yeme güçlüğü, mide bulantısı, iştahsızlık, erken doyma, urgency, frequency sık görülebilen semptomlardır⁽⁴⁾. Assit, Plevral efüzyon, intestinal obstrüksiyona bağlı gelişen akut semptomlar da hastalarda görülebilmektedir. Lenfadenopati, paraneoplastik sendromlar (polinörit, dermatomiyozit, hemolitik anemi vb) çok nadir de olsa görülebilmekte-

dir⁽⁵⁾. Yine başka bir endikasyon için yapılan muayene, görüntüleme veya cerrahi sırasında tesadüfen de saptanabilir.

Risk Faktörleri

Yaş, infertilite, nulliparite, endometriozis artan riskle ilişkili iken multiparite, laktasyon RİA kullanımı, Oral kontraseptifler, tüp ligasyonu, histerektomi, salpenjektomi ise azalan riskle ilişkilidir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Risk Faktörleri

	Rölatif risk	Yaşam Boyu Risk (%)
Genel popülasyon	1	1.3
BRCA-1 mutasyonu	15-29	35-46
BRCA-2 mutasyonu	12-19	13-23
Lynch Sendromu	5-8	3-14
BRIP1/RAD51C/RAD51D		5.8/5.2/12
İnfertilite	2,67	
Endometriozis (berrak hücreli karsinom)	2,04-3,05	
Rahim içi araç	0,68	
OKS kullanım öyküsü	0,73	
Laktasyon	0,72	
Tüp Ligasyonu	0,69	

Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.

BRCA1, BRCA2, homolog rekombinasyon yolundaki diğer genler ve Lynch sendromuyla ilişkili mismatch repair genleri over kanserine yatkınlık yaratmaktadır. BRCA gen mutasyonları bu artan riskin önemli bir kısmından sorumludur.

Tanı

Epitelyal over kanserinden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesi çok aşamalı ve kapsamlı bir süreçtir. Tam bir fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve serum belirteçleri gibi laboratuvar testleri ile yapılan ilk değerlendirme, hangi hastalarda ek değerlendirme veya cerrahi seçeneklerini belirlemekte oldukça önemlidir.

Pelvik muayene ve görüntülemelerde adneksiyel kitlenin bulunması en önemli bulgudur. Adneksiyel kitlenin doğru şekilde karakterize edilmesi tedavi seçeneklerini belirlemede kritik öneme sahiptir⁽⁶⁾. Malignite kuşkulu kitleler için hastaların jinekolog onkologa yönlendirilmesi, benign kitlelerin konservatif takibi veya overe metastaz yapmış başka bir primer tümör için ilgili kliniğe sevk hastanın ve hastalığın seyri için oldukça önemlidir⁽⁷⁾. Pelvik muayene benign/ malign adneksiyel kitleleri ayırmada yetersiz olsa da yapılan bimanuel pelvik muayenede kitlenin mobilitesi, yüzey düzeni, kıvamı, büyüklüğü oldukça önemlidir ve not edilmelidir. Ek olarak palpe edilebilen kitleler ve asit yol gösterici olabilir.

Pelvik görüntülemelerde ilk tercih edilen yöntem transvajinal ultrasonografidir⁽⁸⁾. Görüntü kalitesi ve uygulayıcının deneyimi tanısal doğruluğu etkilemektedir. Bazı histolojik tiplerin patognomonik ultrasonografik görüntüleri ayırıcı tanıda önemlidir (endometroma, teratom gibi).

Doppler akım içeren solid alan, nodüler veya papiller bileşenler, düzensiz ve kalın septasyonlar, bilateralite ve serbest sıvı malignite kuşkusu uyandıran bulgulardır.

Benign ve malign kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılmak için geliştirilen daha objektif algoritmalar bulunmaktadır. RMI (risk of malignancy) menopoz durumu, ultrasonografi skoru ve CA125 (kanseri antijen 125) değerini içermektedir. ROMA (risk of ovarian malignancy algorithm) ise CA125, HE-4 (insan epididim protein-4) ve menopozal durumu içermektedir⁽⁹⁾. IOTA grubu ayrıca ultrasonografik morfolojik özelliklere dayanarak benign/malign kitlelerin ayırımında yardımcı olacak bir sistem ortaya koymuştur⁽¹⁰⁾. Basit IOTA sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (**Tablo 2**).

Tablo 2. Basit IOTA

Malignite lehine	Benign lehine
M1: Düzensiz solid tümör	B1: Uniloküle kist
M2: Assit	B2: <7mm solid alan
M3: En az 4 papiller projeksiyon	B3: Akustik gölgelenme
M4: Düzensiz multiloküle solid ≥ 100 mm	B4: <100 mm düzenli multiloküle
M5: Yoğun kan akımı, renk skala skor 4	B5: kan akımı yok, renk skala skor 1

Timmerman D, Am J Obstet Gynecol. 2016 doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.007.

IOATA grubu ayrıca ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa) modelini de geliştirmiştir⁽¹¹⁾. Benign, borderline, evre 1, evre 2-4, metastatik over neoplazileri arasında ayırım yapabilecek risk tahminine dayalı bir modeldir. Performansta düşüşe neden olsa da CA125 değeri olmadan da hesaplanabilir (**Tablo 3**).

Tablo 3. Adnex Modeli Parametreli

YAŞ	
ONKOLOJİ VEYA REFERE MERKEZ	Evet/Hayır
LEZYON ÇAPI	
SOLID BİLEŞEN ÇAPI	
KİSTEKİ LOKÜLASYON SAYISI	<10, ≥ 10
PAPİLLER PROJeksiYON SAYISI	0, 1, 2, 3, ≥ 4
AKUSTİK GÖLGELENME	Var/yok
ASSİT	Var/yok
SERUM CA125 DEĞERİ	

Van Calster B, BMJ. 2014 Oct 15; 349: g5920. doi: 10.1136/bmj.g5920.

GI-RADS (Gynecologic Imaging-Reportind and Data System) adneksiyel kitlelerin tahmini malignite olasılığına dayalı bir sistemdir⁽¹²⁾. O-RADS (Ovari-

an-Adnexal Reporting and Data System) da yine tahmini riske dayalı daha yakın bir tarihte geliştirilmiş başka bir sistemdir⁽¹³⁾.

Tümör Belirteçleri

Biyobelirteçler; normal biyolojik ve patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik yanıtın bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özellik olarak tanımlanmıştır⁽¹⁴⁾. EOC tanısına yardımcı olacak biyobelirteçler aktif araştırma alanıdır. Her ne kadar yaygın olarak kullanılsa da spesifiteleri ve sensitiveleri düşüktür. Spesifik belirteci yoktur. EOC histolojik alt tipleri arasında da ayırım yapamazlar. Diğer bulgulara ek olarak klinik şüphe uyandırmak ve gerekirse jinekolog onkologa sevk gerekliliği için kullanılırlar.

CA125 EOC'de en sık kullanılan belirteçtir. Hem çölemik (periton, plevra, perikard) hem de müllerian (salpenks, endometrium, endoserviks) epitelden salgılanan bir glikoproteindir. İki antijenik bölgesi vardır. A bölgesine OC125, B bölgesine M11 bağlanır. CA125 kitlerinde bu antikorlar kullanılmaktadır. Tanısal performansı düşüktür fakat postmenopozal dönemde sensitivitesi ve spesifitesi artar. Müsinöz tümörlerde yükselme eğiliminde değildir. Erken evrede de normal seviyede olabilir. Bunun dışında birçok jinekolojik ve non-jinekolojik benign-malign durumda da yüksek seviyelere ulaşabilir. BMI, sigara, mens dönemi de serum seviyesini etkileyebilir.

HE-4 nüks ve ileri evre hastalıkta kullanılabilir. Tanı anında yükselmemiş CA125 seviyesi olan hastaların takibinde oldukça değerlidir⁽¹⁵⁾. Yaş ve gebelik durumdan etkilense de endometrioziste yükselmemesi klinik kullanımda önemlidir. Müsinöz tümörlerde yükselmeye de erken evrede daha yararlı gibi görünüyor. CEA gastrointestinal kaynaklı tümörlerde yükselse de müsinöz over tümörlerinde yükselmesi değerlidir. Pelvik kitlesi bulunan ve CA125 ile birlikte CEA yüksekliği bulunan hastalarda CA125/CEA oranı, tanısal çıkarımda bulunmada yardımcı olabilir. Bu oranın 25'in üzerindeyse primer over malignite ihtimali artar hatta bu oran 100'e çıktığında spesifite %85'lere çıkmaktadır⁽¹⁶⁾.

CA19-9 da EOC'de yükselmekle birlikte mide, pankreas gibi kanserlerde de yükselmektedir. Mezotelin, sEGFR, haptoglobulin, prealbümin, apolipoprotein, transferrin, lizofosfatidik asit, OVX1 diğer belirteçlerdir. Belirteçlere dayalı skorlama sistemleri de mevcuttur. OVA-1'de beş belirteç kullanılır. Prealbümin, transferrin, apolipoprotein A1, β 2 mikroglobulin ve CA125 kullanılarak skorlama yapılır. ROCA (Risk of Ovarian

Cancer Algorithm)'da ise CA125 değerlerine periyodik olarak bakılır.

Cell-free DNA ve dolaşımdaki tümör hücrelerinin biyobelirteç olarak kullanılması birçok araştırmaya konu olmaktadır^(17, 18). Umud verici olsa da henüz rutin klinik uygulamada önerilmemektedir.

İleri Değerlendirme ve Ek Tanısal Yöntemler

EOC şüphesi olan hastalarda medikal özgeçmiş, kapsamlı fizik muayene ve metastatik hastalığa bağlı gelişebilecek bulguların değerlendirilmesi önemlidir. Primer sitoredüksiyona veya neoadjuvan kemoterapiye uygun hastaların belirlenebilmesi için metastatik hastalığın değerlendirilmesi önemlidir.

Görüntüleme yöntemleri hastalığın yaygınlığını ve asit durumunu belirlemede yardımcıdır. En sık Bilgisayarlı Tomografi (CT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) kullanılmaktadır.

MRI tek başına veya CT ile birlikte, deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirildiğinde peritoneal karsinomatozis varlığını doğru bir şekilde öngörebilir⁽¹⁹⁾. Ultrasonografi ile kitlenin orijini net olarak belirlenemediğinde veya kitle tam olarak karakterize edilemediğinde MRI en sık kullanılan yöntemdir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) tek başına veya CT ile kombine edildiğinde; CT ve MRI ile kıyaslandığında metastatik hastalığın tespitini artırsa da rutin olarak kullanılmamaktadır. Toraks BT pulmoner metastaz, mediastinal lenfadenopati ve plevral efüzyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Kemik ve MSS taraması belirti ve bulgu olmadığı sürece gereksizdir.

Diğer yöntemler arasında ise sitoredüksiyon yapılmayacak hastalarda neoadjuvan kemoterapiye başlayabilmek için patolojik tanı amacıyla yapılan asit sitolojisi ve omental biyopsi yer almaktadır. Ovarian kitleden biyopsi önerilmez. Evrenin ilerlemesine ve olumsuz prognoza yol açabilir⁽²⁰⁾.

Meme ve kolon kanserleri de overe metastaz yapıp EOC'e benzer kliniğe yol açabilir ve akılda tutulmalıdır. Kolonoskopi/gastroskopi, mamografi/meme USG veya ek incelemeler gerekebilir. Anormal kanaması olan hastada ameliyat öncesi mutlaka endometrial örnekleme yapılmalıdır. Diagnostik laparoskopi de sitoredüksiyonun uygulanabilirliği açısından düşünülmelidir.

Tedavi ve Yönetim

Over kanserinin evrelemesi cerrahi olarak yapılır (Tablo 4). Cerrahi evreleme, tedavinin ve prognostik faktörlerin belirlenmesi için kritik öneme sahiptir. Yaygın metastatik ileri evre hastalık da dahil olmak üzere

son yıllarda maksimal tümör rezeksiyonu içeren radikal cerrahiler önemli ölçüde gelişmiştir⁽²¹⁾. Mortalite ve morbiditeyi artırmadan radikal cerrahinin uygulanabileceği merkezlerin belirlenmesi, standardize edilmesi amacıyla sertifikasyon ve kalite programları ESGO tarafından geliştirilmiştir. Over kanserinin standart tedavisi primer sitoredüksiyon ve paklitaksel+karboplatin kombine adjuvan kemoterapisidir. Standart tedavi uygulanmadan önce hastanın yaşı, fertilite beklentisi, performans durumu, tümörün rezektabilitesi gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Hasta ileri evre over kanseri olsa da optimal sitoredüksiyon şansının değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Tablo 4. Over Kanserî Figo 2014 Evreleme

EVRE 1	Tümör overe (tek veya çift taraflı) sınırlı
1A	Tümör tek bi overle sınırlı kapsül intakt, sitoloji negatif
1B	1A ya benzer ancak her iki overde tümör
1C	Tümör bir veya iki overde olabilir ancak;
1C1	Cerrahi sırasında rüptür
1C2	Cerrahi öncesi rüptür, kapsül tutulumu
1C3	Sitoloji veya asit sıvısında malign hücre (Dens adezyonların varlığı evre 1'ken evre 2 yapar)
EVRE 2	Tümör pelvik yapılara uzanmış veya primer periton kanseri (Tp)
2A	Uterus veya tubaya yayılım
2B	Diğer pelvik intraperitoneal organlara yayılım
EVRE 3	Pelvis dışı periton metastazı ve/veya retroperitoneal (pelvik ve/veya paraaortik) lenf nodu yayılımı
3A	Pozitif retroperitoneal lenf nodu tutulumu veya pelvis dışı mikroskopik peritoneal tutulum
3A1	Pozitif retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3A1İ	<10mm lenf nodu +
3A2İİ	10 mm lenf nodu+
3A2	Pelvis dışı mikroskopik peritoneal tutulum
3B	Pelvis dışı makroskopik 2cm veya daha düşük pelvis dışı peritoneal tutulum
3C	(dalak ve karaciğer kapsül tutulumu dahil) Pelvis dışı makroskopik 2cm'den büyük pelvis dışı peritoneal tutulum (dalak ve karaciğer kapsül tutulumu dahil)
EVRE 4	Peritoneal tutulum harici uzak metastazlar
4A	Plevral effüzyonda + sitoloji
4B	Dalak/karaciğer parankim tutulumu, abdomen dışı organ veya lenf nodu tutulumu

Berek JS Int J Gynaecol Obstet. 2021 Oct;155 Suppl 1 (Suppl 1): 61-85. doi: 10. 1002/ijgo. 13878.

Standart Evreleme Cerrahisi

Laparotomi standart yaklaşımın parçasıdır. Minimal invaziv cerrahi, klinik evre 1 kanserlerde teknik olarak mümkün olsa da tartışmalıdır. Kitlenin rüptürü evreyi etkiler. Port yeri metastazı meydana gelebilir. Vertikal insizyon ile abdominal eksplorasyon sağlanır. Phannenstiel insizyondan kesinlikle kaçınılır. Peritoneal yı-kama veya asit örneklemesi yapılır. Prognostik önemi vardır⁽²²⁾. Abdominopelvik eksplorasyon sistematik bir şekilde yapılır. Pelvik organlar, intestinal organlar, me-

zenter, apendiks, mide, karaciğer, safra kesesi, dalak, omentum, sağ-sol diyafram ve tüm peritoneal yüzeyler incelenir. Retroperitonda yer alan böbrek, pankreas ve lenfatik sistem palpe edilmelidir. Evreleme cerrahisinde frozen/section sıklıkla kullanılır. Tanı ameliyat öncesi koyulduysa gerekli değildir. Görünür adneksiyel kitle yokluğunda periton veya omental doku da kullanılabilir. Metastatik hastalık yokluğunda pelvik periton başta olmak üzere, douglas peritonu, mesane peritonu, parakolik periton, her iki diyafragma peritonundan, mezenterden multipl rastgele biyopsiler yapılmalıdır. İnfrakolik omentektomi erken evrede yeterlidir, infragastrik olarak da yapılabilir. Histerektomi ve bilateral salpingooferektomi tüm hastalara yapılır (Fertilitesi korunacak uygun hastalarda USO). Bliateral pelvik ve renal ven seviyesine kadar paraaortik sistemik lenfadenektomi yapılır. İleri evrede ise sadece bulky lenf nodları eksize edilir.

Cerrahi Sitoredüksiyon

Daha önce de belirtildiği gibi sitoredüktif cerrahi ve adjuvan kemoterapi tedavinin temel taşıdır. Adjuvan kemoterapiye yanıt minimal hastalık varlığında elde edilir. Semptomların giderilmesi, tümör yükünün azaltılması ve yaşam kalitesinin yükselmesi yine sitoredüksiyon cerrahisi ile mümkündür.

Primer sitoredüksiyonun amacı komplet sitorekdüksiyonun sağlanması yani görünür hastalığın ortadan kaldırılmasıdır^(23, 24, 25, 26). Sİtoredüktif cerrahi sonrası kalan hastalık hacmi sağkalım ile ters orantılıdır^(27, 28, 29). Komplet sitoredüksiyon mümkün olmadığında optimal (maksimal tümör çapı ≤1 cm) sitoredüksiyon kabul edilebilir. Küçük çaplı tümörlerin büyük bulky tümörlere göre perfüzyonu daha iyidir ve mitotik aktivite daha yüksektir ayrıca büyük tümörlerde kemorezistansa daha yatkındır⁽³⁰⁾.

Optimal/komplet sitoredüksiyonun önemi ve ilişkili morbiditeler göz önüne alındığında hangi hastaların sitoredüktif cerrahiye aday olduğunu belirlemek oldukça önemlidir. Operasyon öncesi kullanılan görüntüleme yöntemleri ile optimal sitoredüksiyonun sağlanamayacağı tahmin edilebilir ve bu hastalara interval sitoredüksiyon planlanabilir. Görüntüleme yöntemleri ile ekstraabdominal hastalık, yaygın bağırsak tutulumu, karaciğer parankim tutulumu, yaygın mezenter tutulumu, renal ven üstü lenf nodu tutulumu tespit edilen hastalarda optimal sitoredüksiyonun sağlanma ihtimali düşüktür. Görüntüleme yöntemleri optimal sitoredüksiyona uygun olduğu düşünülen hastalarda diagnostik laparoskopi ile sitoredüksiyona uygunluk değerlendirilebilir ve gereksiz laparotomiden de kaçınılmış olur.

Yaygın peritoneal ve diyafragmatik karsinomatozis, mezenterik tutulum, bağırsak ve mide infiltrasyonu, dalak ve/veya karaciğer yüzeysel metastazları laparoskopisi tespit edebilir. Laparoskopi ile yapılan ve optimal sitoreduksiyona uygunluğu değerlendirmek amaçlı Fagotti skoru adlı model kullanılabilir⁽³¹⁾. Yine Leoven ve Essen kriterleri de optimal sitoreduksiyondan fayda görebilecek hastaları belirlemek için kullanılabilir^(32,33). Hastanın yaşı, komorbiditeler ve hastanın beslenme durumu da göz önüne alınmalıdır. Eğer hastanın optimal sitoreduksiyonu tolere edemeyeceği düşünülüyorsa interval sitoreduksiyon planlanmalıdır⁽³⁴⁾.

Primer over/tuba periton kanserinin yayılma mekanizmalarının ve kalıplarının anlaşılması cerrahi sitoreduksiyon tedavisinin temel mantığının anlaşılması için gereklidir. Periton organları örten visseral periton ve abdominal boşluğu örten parietal peritondan oluşur. Yine abdomen içerisinde periton katlantıları, kıvrımları ve boşlukları mevcuttur. Epiteyal over kanseri en sık transçölemik yolla batın içine yayılır⁽³⁵⁾. Tipik olarak pelvis, omentum ve sağ diyafragma sıklıkla tutulur fakat üst abdomende bulky tümörler olabilir. Ligamenter, mezenterik, omental ve retroperitoneal lenfatikler yoluyla da yayılabilir. Tümör hücreleri intraperitoneal sıvının akış yönüne doğru da yayılım gösterir. Hematojen yolla uzak metastazlar mümkündür.

Primer sitoreduksiyon cerrahisi peritonektomi prosedürleri ve visseral rezeksiyonlardan oluşur. Litotomi pozisyonunda, ksifoidden pubise uzanan vertikal insizyon yoluyla gerçekleştirilir. Kapsamlı eksplorasyon yapılır. Splenektomi, bağırsak rezeksiyonu, karaciğer rezeksiyonu, diyafragma rezeksiyonu gibi cerrahi işlemlere hazır olunmalıdır. Pelvik anatomi genellikle bozulur. Retroperitoneal yaklaşımla kanama, ürolojik yaralanmalar en aza indirgenir.

Peritonektomi

Peritonektomi prosedürleri; sağ-sol üst kadran peritonektomi, pelvik peritonektomi, anterior parietal peritonektomi, omental bursektomi prosedürlerinden oluşur. Peritonektomi sırasında komşu visseral organın çıkarılması gerekebilir. Tam bir pelvik peritonektomide pelvik yan duvarın, parakolik peritonun, douglas peritonunun, mesane üzeri peritonun sıyrılması ile birlikte histerektomi yapılır. Ek olarak regtosigmoid rezeksiyon gerekebilir.

Bağırsak Rezeksiyonu

Sitoreduksiyon cerrahisinde rektosigmoid kolon, transvers kolon, ileoçekal bölge ve ileal anslar rezeksiyon için sıklıkla cerrahi uygulanan bölgelerdir. Rezek-

siyon obstrüksiyon nedeniyle yapılıyorsa veya işlem optimal sitoreduksiyon için gerekliyse yapılmalıdır^(36,37). Geride çıkarılamayan bulky tümörler olduğunda rezeksiyonun faydası yoktur. Ek morbidite getireceği unutulmamalıdır. Sıklıkla rektosigmoid bölge tutulur. Eğer implantlar küçük hacimliyse tıraşlama yapılabilir. Büyük hacimli implantlar rezeksiyon anastomoz gerektirebilir. Çoklu rezeksiyon, hastanın beslenmesinin bozuk olduğu durumlarda veya anal kanala mesafenin az olduğu durumlarda sapirıcı ileostomi veya kolostomi düşünülmelidir⁽³⁸⁾. Obstrüksiyona bağlı acil durumlarda bypass gerekebilir.

Splenektomi

Implantlar dalak hillusuna kadar yayılmış ise splenektomi gerekebilir. Pankreas kuyruğuna zarar vermeye dikkat edilir. Splenektomize hastalarda profilaktik aşılar yapılmalıdır.

Diyafragma Rezeksiyonu

Diyafragma tutulumunda periton soyulabilir veya kazınabilir. Öncesinde karaciğer mobilizasyonu sıklıkla gereklidir. Plevral boşluğa girilebilir. Primer onarım yapılır defekt büyük ise mesh gerekebilir. Plevral efüzyon varsa veya pnömotoraks durumunda toraks tüpü kullanılabilir. Diyafragma rezeksiyonu sonrası rutin önerilmez.

Karaciğer Rezeksiyonu

Parankimal karaciğer hastalığı primer sitoreduksiyon için mutlak kontraendikasyon değildir⁽³⁹⁾. Over kanseri nadiren parankimal hastalığa neden olsa da parsiyel hepatektomi yapılabilir.

Mesane ve Üreter Rezeksiyonu

Tümör mesaneye yayılmamışsa ve üreter tıkanıklığı yapmadıysa nadiren gereklidir.

Lenfadenektomi

Erken evre over kanserinde evreleme cerrahisinin bir parçası olsa da ileri evre over kanserinde rutin sistemik lenfadenektomi genel sağ kalımı artırmamakla birlikte morbiditede artışa yol açmaktadır⁽⁴⁰⁾. İleri evre over kanserinde optimal sitoreduksiyon elde edilmesi planlanan hastalarda retroperitoneal bulky lenf nodlarının çıkarılması yeterlidir.

Prognoz

Erken evre over kanserinde 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %80'lerdedir. İleri evre de ise hastaların çoğu nüks edecektir ve sağkalım düşecektir (**Tablo 5**). İleri evrede en önemli prognostik faktör cerrahi sonrası kalan hastalık hacmidir. Assit sıvısında veya yıkama

sırasında malign hücre varlığı da kötü prognoz ilişkilidir. İleri yaş, kötü performans, kemorezistans, yüksek gradeli tümör kötü prognostik faktörlerdir⁽⁴¹⁾. Ameliyat sonrası CA125'teki düşüş hastalıksız sağkalım ve total sağkalım ile ilişkilidir. BRCA mutasyonlu (özellikle BRCA2) hastalar daha iyi prognoza sahiptir.

Tablo 5.

EVRE	5 yıllık sağkalım (%)
1	89
2	71
3	41
4	20

Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 284.

KAYNAKLAR

- (1) Berek, Jonathan S et al. "Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update." *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics vol. 155 Suppl 1, Suppl 1* (2021): 61-85. doi:10.1002/ijgo.13878
- (2) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan; 70 (1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21590. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912902.
- (3) Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2001 Aug; 98 (2): 212-7. doi: 10.1016/s0029-7844 (01) 01457-0. PMID: 11506835.
- (4) Chan JK, Tian C, Kesterson JP, Monk BJ, Kapp DS, Davidson B, Robertson S, Copeland LJ, Walker JL, Wenham RM, Casablanca Y, Spirtos NM, Tewari KS, Bell JG. Symptoms of Women With High-Risk Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*. 2022 Feb 1; 139 (2): 157-162. doi: 10.1097/AOG.0000000000004642. PMID: 34991145; PMCID: PMC9126568.
- (5) Shanhogue AK, Shanhogue DK, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics*. 2010 Jul-Aug; 30 (4): 903-19. doi: 10.1148/rg.304095745. PMID: 20631359.
- (6) Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, Cibula D, Concin N, Fischerova D, Froyman W, Gallardo Madueño G, Lemley B, Loft A, Mereu L, Morice P, Querleu D, Testa AC, Vergote I, Vandecaveye V, Scambia G, Fotopoulou C. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jul; 31 (7): 961-982. doi: 10.1136/ijgc-2021-002565. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34112736; PMCID: PMC8273689.
- (7) Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007 Jun; 105 (3): 801-12. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.02.030. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17433422.
- (8) Kaijser J, Vandecaveye V, Deroose CM, Rockall A, Thomassin-Naggara I, Bourne T, Timmerman D. Imaging techniques for the pre-surgical diagnosis of adnexal tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Jul; 28 (5): 683-95. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.03.013. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24780415.
- (9) Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb; 108 (2): 402-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.10.017. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18061248.
- (10) Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, Wynants L, Van Holsbeke C, Epstein E, Franchi D, Kaijser J, Czeki-

Cerrahi Sonrası Takip

Epitelyal over kanseri tedavisi alan hastaların nüks ihtimali yüksektir. Takibe giren hastalar, anemnez, fizik muayene, ca125 düzeyi, endike ise görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilir. Daha önce genetik risk için değerlendirme yapılmadıysa yapılmalıdır. İlk iki yıl boyunca iki ile dört ayda 1, sonraki üç yıl altı ayda 1, sonrasında ise yıllık olarak değerlendirilir. Ultrasonografi, CT, MRI, PET nüks hastalığın tespitinde sınırlı duyarlılıkta⁽⁴²⁾. Rutin olarak kullanılmaz. Tümör markerlarında yükselme, şüpheli fizik muayene, yüksek riskli hasta grubu ve nüks şüphesinde endikedir.

- erdowski A, Guerriero S, Fruscio R, Leone FPG, Rossi A, Landolfo C, Vergote I, Bourne T, Valentin L. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Apr; 214 (4): 424-437. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.007. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26800772.
- (11) Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, Savelli L, Franchi D, Epstein E, Kaijser J, Van Belle V, Czekierdowski A, Guerriero S, Fruscio R, Lanzani C, Scala F, Bourne T, Timmerman D; International Ovarian Tumour Analysis Group. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*. 2014 Oct 15; 349: g5920. doi: 10.1136/bmj.g5920. PMID: 25320247; PMCID: PMC4198550.
 - (12) Amor F, Vaccaro H, Alcázar JL, León M, Craig JM, Martinez J. Gynecologic imaging reporting and data system: a new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. *J Ultrasound Med*. 2009 Mar; 28 (3): 285-91. doi: 10.7863/jum.2009.28.3.285. PMID: 19244063.
 - (13) Andreotti RF, Timmerman D, Benacerraf BR, Bennett GL, Bourne T, Brown DL, Coleman BG, Frates MC, Froyman W, Goldstein SR, Hamper UM, Horrow MM, Hernanz-Schulman M, Reinhold C, Strachowski LM, Glanc P. Ovarian-Adnexal Reporting Lexicon for Ultrasound: A White Paper of the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *J Am Coll Radiol*. 2018 Oct; 15 (10): 1415-1429. doi: 10.1016/j.jacr.2018.07.004. Epub 2018 Aug 24. Erratum in: *J Am Coll Radiol*. 2019 Mar; 16 (3): 403-406. doi: 10.1016/j.jacr.2019.01.011. PMID: 30149950.
 - (14) Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar; 69 (3): 89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.
 - (15) Plotti F, Guzzo F, Schirò T, Terranova C, De Cicco Nardone C, Montera R, Luvero D, Scaletta G, Lopez S, Capriglione S, Benedetti Panici P, Angioli R. Role of human epididymis protein 4 (HE4) in detecting recurrence in CA125 negative ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Apr 16: ijgc-2019-000211. doi: 10.1136/ijgc-2019-000211. Epub ahead of print. PMID: 30992329.
 - (16) Sørensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull*. 2011 Nov; 58 (11): A4331. PMID: 22047929.
 - (17) Barbosa A, Peixoto A, Pinto P, Pinheiro M, Teixeira MR. Potential clinical applications of circulating cell-free DNA in ovarian cancer patients. *Expert Rev Mol Med*. 2018 Dec 18; 20: e6. doi: 10.1017/erm.2018.5. PMID: 30558693.
 - (18) Chen Q, Zhang ZH, Wang S, Lang JH. Circulating Cell-Free DNA or Circulating Tumor DNA in the Management of Ovarian and Endometrial Cancer. *Onco Targets Ther*. 2019 Dec 27; 12: 11517-11530. doi: 10.2147/OTT.S227156. PMID: 31920340; PMCID: PMC6938177.
 - (19) Dohan A, Hoeffel C, Soyer P, Jannot AS, Valette PJ, Thivolet A, Passot G, Glehen O, Rousset P. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. *Br J Surg*. 2017 Aug; 104 (9): 1244-1249. doi: 10.1002/bjs.10527. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28376270.
 - (20) Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, Ansari HA, Ansari M. Image-guided fine-needle aspiration cytology of ovarian tumors: An assessment of diagnostic efficacy. *J Cytol*. 2010 Jul; 27(3):91-5. doi: 10.4103/0970-9371.71872. PMID: 21187883; PMCID: PMC2983081.
 - (21) Hall M, Savvatis K, Nixon K, Kyrgiou M, Hartharan K, Padwick M, Owens O, Cunnea P, Campbell J, Farthing A, Stumpf R, Vazquez I, Watson N, Krell J, Gabra H, Rustin G, Fotopoulou C. Maximal-Effort Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer Patients with a High Tumor Burden: Variations in Practice and Impact on Outcome. *Ann Surg Oncol*. 2019 Sep; 26 (9): 2943-2951. doi: 10.1245/s10434-019-07516-3. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31243666; PMCID: PMC6682567.
 - (22) Naz S, Hashmi AA, Ali R, Faridi N, Hussian SD, Edhi MM, Khan M. Role of peritoneal washing cytology in ovarian malignancies: correlation with histopathological parameters. *World J Surg Oncol*. 2015 Nov 10; 13: 315. doi: 10.1186/

- s12957-015-0732-1. PMID: 26556439; PMCID: PMC4641365.*
- (23) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1; 20 (5): 1248-59. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248. PMID: 11870167.
 - (24) Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep; 130 (3): 493-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.040. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23747291.
 - (25) Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC. "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol Oncol.* 2006 Oct; 103 (1): 329-35. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.07.004. Epub 2006 Jul 31. PMID: 16876853.
 - (26) Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 1; 26 (1): 83-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1953. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18025437.
 - (27) Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* 2006 Nov; 103 (2): 559-64. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.051. Epub 2006 May 22. PMID: 16714056.
 - (28) Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20; 25 (24): 3621-7. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2517. PMID: 17704411.
 - (29) Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2007 Jul; 106 (1): 69-74. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.02.026. Epub 2007 Mar 29. PMID: 17397910.
 - (30) Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Sep; 78 (3 Pt 1): 269-74. doi: 10.1006/j.gyno.2000.5926. PMID: 10985879.
 - (31) Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006 Aug; 13 (8): 1156-61. doi: 10.1245/ASO.2006.08.021. Epub 2006 Jun 21. PMID: 16791447.
 - (32) Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2011 Sep; 47 Suppl 3: S88-92. doi: 10.1016/S0959-8049 (11) 70152-6. PMID: 21944035.
 - (33) Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol.* 2013 Jan; 128 (1): 6-11. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.013. Epub 2012 Sep 21. PMID: 23006973.
 - (34) Vergote I, de Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, Van Dam P. Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol.* 2000 Jul-Aug; 19 (1): 49-53. doi: 10.1002/1098-2388 (200007/08) 19: 1<49: aid-ssu8>3.0.co; 2-z. PMID: 10883024.
 - (35) Sheth S, Horton KM, Garland MR, Fishman EK. Mesenteric neoplasms: CT appearances of primary and secondary tumors and differential diagnosis. *Radiographics.* 2003 Mar-Apr; 23 (2): 457-73; quiz 535-6. doi: 10.1148/rg.232025081. PMID: 12640160.
 - (36) Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, De G, Giorda G, Visentin MC, Carbone A. Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epi-

- thelial ovarian carcinoma. Cancer.* 2000 Jan 15; 88 (2): 389-97. doi: 10.1002/(sici) 1097-0142 (20000115) 88: 2<389: aid-cncr21>3.0.co;2-w. PMID: 10640973.
- (37) Tebes SJ, Cardosi R, Hoffman MS. Colorectal resection in patients with ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Aug; 195 (2): 585-9; discussion 589-90. doi: 10.1016/j.ajog.2006.03.079. Epub 2006 May 30. PMID: 16730631.
- (38) Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009 Feb; 208 (2): 269-78. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19228539.
- (39) Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1999 Mar; 72 (3): 278-87. doi: 10.1006/gyno.1998.5145. PMID: 10053096.
- (40) Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburger A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 2019 Feb 28; 380 (9): 822-832. doi: 10.1056/NEJMoa1808424. PMID: 30811909.
- (41) Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20; 25 (24): 3621-7. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2517. PMID: 17704411.
- (42) 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 May; 23 (4): 598-607. doi: 10.1097/IGC.0b013e-31828a183c. PMID: 23502451.



OVERİN MALİGN EPİTELYAL TÜMÖRLERİNİN PATOGENEZİ, HİSTOLOJİK SINIFLAMASI VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ

Dr. Cansu Türker Sarıçoban

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

Özet:

Overin malign epitelyal tümörlerinin alt gruplarının sadece farklı patogenezlere sahip olmadığı, buna paralel olarak moleküler özellikleriyle de birbirlerinden ayrıldıkları anlaşılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün son sınıflamasına göre overin malign epitelyal tümörleri; düşük grade'li seröz karsinom, yüksek grade'li seröz karsinom, müsinöz karsinom, endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom, malign Brenner tümörü ve diğer karsinomlar olarak gruplandırılmıştır.

Abstract:

It has been understood that subgroups of malignant epithelial tumors of the ovary not only have different pathogenesis, but also differ from each other by their molecular features. According to the latest classification of the World Health Organization, malignant epithelial tumors of the ovary are grouped as; low-grade serous carcinoma, high-grade serous carcinoma, mucinous carcinoma, endometrioid carcinoma, clear cell carcinoma, malignant Brenner tumor and other carcinomas.

Overin malign epitelyal tümörleri, over kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır ve en sık görülen grup, yüksek grade'li seröz karsinomlardır⁽¹⁾. Dünya Sağlık Örgütü'nün son sınıflamasına göre (2020) overin malign epitelyal tümörleri, (**Tablo 1**)'de gösterilmiştir⁽²⁾. Bir önceki sınıflamadan farklı olarak son sınıflamaya mezonefrik benzeri adenokarsinom eklenmiştir. Hem patoloğlar arası tanı uyumsuzluk oranının yüksek olması, hem de yapılan immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar sonucunda endometrioid karsinomlarla yüksek oranda benzerlik gösterdiklerinin anlaşılması nedeniyle bu sınıflamada serömüsinöz karsinomlar ayrı bir grup olmaktan çıkarılarak endometrioid karsinomların bir alt tipi olarak yer almıştır⁽³⁾.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte overin malign epitelyal tümörlerinin patogenezinin aydınlatılması ve moleküler özelliklerinin anlaşılmasına başlanması ile birlikte genetik incelemeler de önem kazanmıştır.

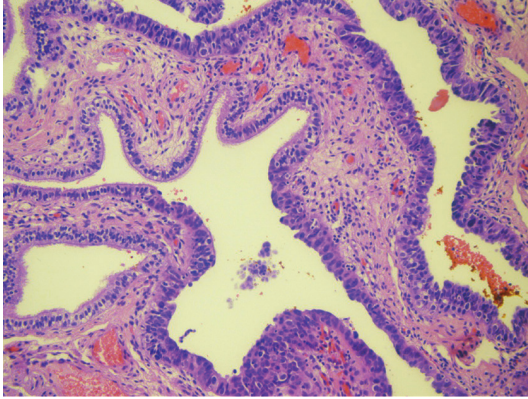
Tablo 1: Overin malign epitelyal tümörlerinin histopatolojik sınıflaması

Düşük grade'li seröz karsinom
Yüksek grade'li seröz karsinom
Müsinöz karsinom
Endometrioid karsinom
Berrak hücreli karsinom
Malign Brenner tümörü
Diğer karsinomlar
-Mezonefrik benzeri adenokarsinom
-İndiferansiye ve dediferansiye karsinom
-Karsinosarkom
-Mikst karsinom

Yüksek Grade'li Seröz Karsinom

Malın epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadırlar⁽¹⁾. Bu tümörler çoğunlukla tubadan özellikle fimbriyal uçtan kaynaklanmaktadır. Fimbriyal ucta tubal epitel ile peritoneal mezotelin birleştiği nokta olan tubal-peritoneal bileşke, yüksek grade'li seröz

karsinom (YGSK) gelişiminden özellikle sorumlu tutulmaktadır⁽⁴⁾. Burada görülen öncül lezyon; seröz tubal intraepitelyal karsinom (STİK) olarak adlandırılmaktadır. Histolojik olarak tuba epiteline sınırlı, hücresel sıralanma artışı ve atipi gösteren, YGSK morfolojisinde bir lezyondur (**Resim 1**). Daha nadiren over yüzeyinden veya ovaryan epitelyal inklüzyon kistlerinden de kaynaklanabilmektedirler⁽²⁾.



Resim 1: Sağda tuba mukozasında STİK görülmektedir.

YGSK'lerin tamamına yakınında (~%96) TP53 mutasyonu görülmektedir⁽⁵⁾. Yine bu tümörlerin yaklaşık %50'si homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) ile ilişkiliyken, %30'u homolog rekombinasyon tamir (HRR) yolağında yer alan BRCA1 veya BRCA2 değişikliği göstermektedir; bu %30'un yaklaşık %20'sini BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu (%15 germline, %5 somatik) oluşturmaktayken, %10'u metilasyon gibi epigenetik değişiklikler ile ilişkilidir⁽⁶⁾.

DNA çift sarmal kırığı oluştuğunda, en doğru şekilde HRR yolağı aracılığıyla tamir edilir. HRR yolağındaki genlerde (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, FANCL, RAD51 vb.) germline veya somatik mutasyon ya da epigenetik değişiklik varlığında DNA çift sarmal kırıkları HRR dışı alternatif yollarla tamir edilmeye çalışılır. Bu da hata eğilimli genomik skarların ortaya çıkmasına neden olur⁽⁷⁾. Bu genomik skarlar;

1) Bir genin iki allelinden birinin kaybolması ve kalan allelin işlevini düzgün yapamaması sonucu neoplastik proliferasyonun tetiklenmesi ile ilişkili 'heterozigosite kaybı',

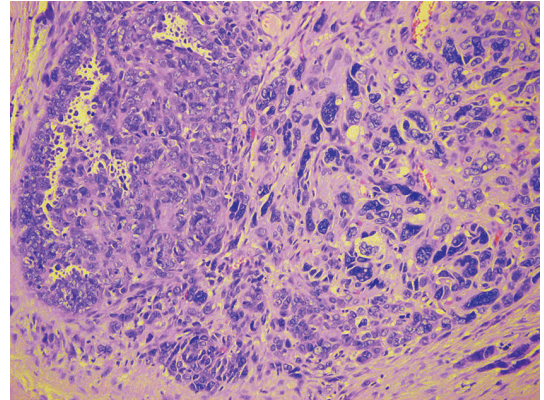
2) Kromozom çiftinin sonunda bulunan bölgenin (telomer) kardeş kromozomlardan birinde daha fazla, diğerinde daha az olması ile ilişkili 'telomerik allelik dengesizlik',

3) Kromozom bölgeleri arasındaki kırılmalar ile oluşan translokasyon, delesyon, inversiyon gibi de-

ğişiklikleri kapsayan 'geniş ölçekli durum geçişleri' şeklinde tanımlanabilirler.

BRCA1-2 mutasyonları en çok YGSK'lerde görülmekle birlikte, daha az oranda endometrioid, berrak ve hatta çok daha az oranda müsinöz morfolojideki karsinomlarda da bildirilmiştir⁽⁸⁾. Avustralya rehberleri; 70 yaşın altında, müsinöz morfoloji dışı invaziv epitelyal over karsinomu tanısı alan tüm kadınlarda BRCA mutasyonu bakılmasını önerirken, Society of Gynecologic Oncology (SGO) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberleri; yaştan ve morfolojiden bağımsız olarak, over, tuba ve peritoneal karsinom tanısı almış tüm kadınlarda genetik inceleme yapılması gerektiğini vurgulamaktadır⁽⁹⁾.

Morfolojik olarak YGSK'ler solid, papiller, yarık benzeri glandüler ve kribriform yapılar oluşturabilirler. Hücresel atipi ve pleomorfizm belirgindir, mitoz sayısı yüksektir (>5 mitoz/mm² veya >12 mitoz/10 BBA), nekroz ve çok çekirdekli dev hücrelere sıkça rastlanır (**Resim 2**).



Resim 2: Sağ tarafta belirgin pleomorfizm gösteren hücrelerin dikkat çektiği YGSK

BRCA1 mutasyonu taşıyan YGSK'lerin morfolojik olarak daha çok solid-endometrioid-transizyonel (SET) benzeri patern sergileyen, tümör infiltre eden lenfositlerden (TIL) zengin, komedo tip nekroz içeren tümörler olduğu bildirilmektedir⁽¹⁰⁾. BRCA2 mutasyonu taşıyan YGSK'ların ise SET paternini daha az sergilediği, TIL ve nekroz içermediği, metastatik odaklarında mikropapiller paternin baskın olabildiği bildirilmektedir.

İmmünohistokimyasal olarak YGSK'lerin %90'unda yaygın WT1 pozitifliği mevcuttur⁽²⁾. P53 ile mutant tipte boyanma tipiktir. Mutant tipte boyanma; 1) Tümör hücre nükleuslarının %80'inden fazlasında kuvvetli pozitiflik, 2) Tümör hücrelerinin tamamında nükleer ekspresyon kaybı, 3) Tümör hücrelerinde yaygın sitoplazmik ve zayıf nükleer boyanma ile karakterizedir. So-

nuncu boyanma tipi daha sonra tanımlanmış olup nadir görülmektedir. Yine bu tümörlerde yaygın ve kuvvetli p16 pozitifliği beklenmektedir. Östrojen reseptörü (ER) ile genellikle nükleer ekspresyon görülürken, progesteron reseptörü (PR) ile negatiflik veya daha az oranda, değişken pozitiflik saptanabilmektedir⁽²⁾. (**Tablo 2**).

Düşük Grade'li Seröz Karsinom

Düşük grade'li seröz karsinomların (DGSK) büyük çoğunluğu borderline seröz tümör ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır⁽¹¹⁾. KRAS, NRAS, BRAF, USP9X ve EIF1AX mutasyonu gösterebilirler⁽¹²⁾.

Morfolojik olarak; boşluk içinde serbest duran küçük yuva yapıları veya glandüler, papiller ve mikropapiller oluşumlar sergileyebilirler. YGSK'den farklı olarak pleomorfizm görülmezken; hücrel atipi hafif-orta derecededir. Mitoz sayısı düşüktür (genellikle 1-2 mitoz/mm² veya 3-5 mitoz/10 BBA). Psammoma cisimcikleri sıklıkla görülür. Nekroz nadirdir. İmmünohistokimyasal olarak, YGSK'lerdeki gibi yaygın WT1 pozitifliği tipiktir. Ancak YGSK'lerdekinin aksine p53 ile mutant tipte boyanma görülmez ve p16 negatiftir ya da zayıf-yamasal boyanma şeklindedir. ER genellikle yaygın pozitifdir, PR çoğu olguda pozitifdir⁽²⁾. (**Tablo 2**).

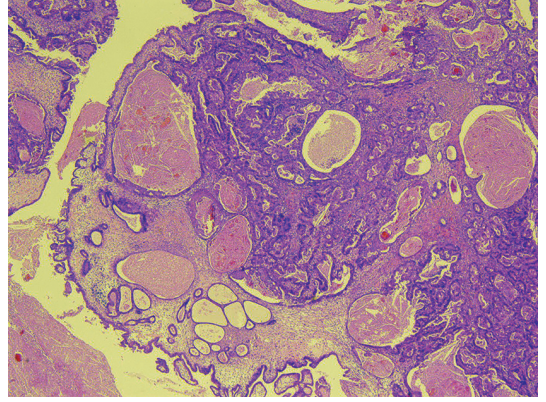
Tablo 2: 5 Klasik overyan malign epitelyal tümör histolojisinin tipik immünohistokimyasal boyanma paterni

Morfoloji/İHK	WT1	P53	Napsin A	PR
Yüksek grade'li SK	+	Mutant tip	-	-/+
Düşük grade'li SK	+	Wild tip	-	+/-
Endometrioid karsinom	-	Wild tip	-	+
Berrak hücreli karsinom	-	Wild tip	+	-
Müsinöz karsinom	-	Mutant tip	-	-

İHK: İmmünohistokimya, **SK:** Seröz karsinom, **PR:** Progesteron reseptörü

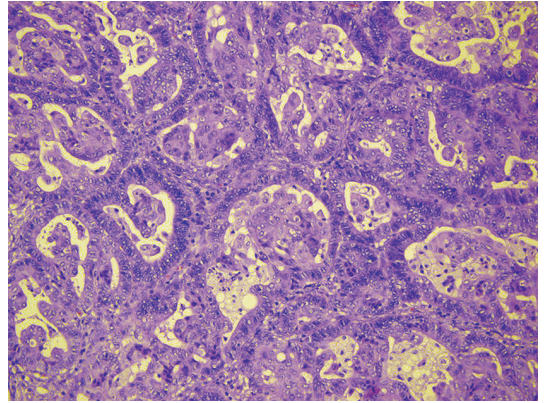
Endometrioid Karsinom

Overyan karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturur⁽²⁾. Endometrioid karsinomların (EK) çoğu endometrioiz zemininden gelişir, bir kısmı da benign ve borderline endometrioid adenofibrom ile ilişkilidir (**Resim 3**). En sık görülen moleküler değişiklikler; WNT/ β -katenin yolağı (%53 CTNNB1 mutasyonu), PI3K yolağı (%40 PIK3CA, %17 PTEN mutasyonu), MAPK yolağı (%33 KRAS mutasyonu) ve SWI/SNF kompleksi yolağı (%30 ARID1A mutasyonu) ile ilişkilidir⁽¹³⁾. Endometrioid endometrial karsinomlar için tanımlanan ve yeni sınıflamaya kazandırılan 4 moleküler alt tipin (POLE-ultramutant, yanlış eşleşme tamir bozukluğu (mismatch repair deficient)-hipermutant, TP53 mutant ve spesifik moleküler profili olmayan grup) overyan EK'ler için de oluşturulması önerilmektedir⁽²⁾.



Resim 3: Borderline endometrioid tümör zemininde ekspansif invazyon gösteren EK

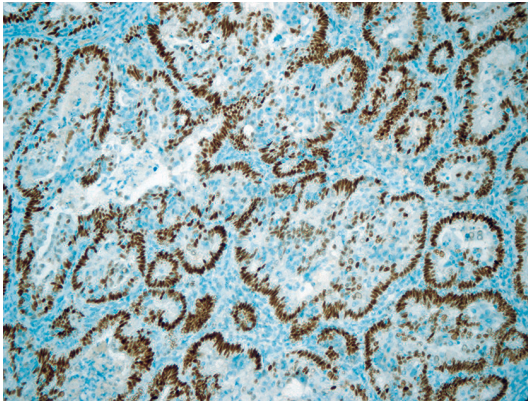
Morfolojik olarak, aynı uterusda görülen EK gibi, birbirleriyle sırt sırta vermiş ve aralarındaki stromanın ortadan kaybolduğu, değişken boyuttaki glandüler proliferasyonla karakterizedirler (**Resim 4**). Bu patern daha çok ekspansif tip invazyonla ilişkili olup, desmoplastik stroma içinde gömülmüş düzensiz glandüler izlendiği destrüktif tip invazyon çok daha az görülür. Over kaynaklı EK'ler, endometriumda olduğu gibi, FIGO sistemine göre grade'lendirilmekte olup çoğu düşük grade'lidir. Neoplastik glandleri oluşturan hücreler, kalemle çizilmiş gibi düzgün bir lümenal sınır oluşturur, nispeten çit gibi dizilmiş, oval ya da yuvarlak çekirdekli, açık kormatinli ve hafif-orta derecede sitolojik atipi gösteren hücrelerdir. Bazı EK'lerde supranükleer/subnükleer vakuollerin görüldüğü sekretuar değişiklikler izlenebilir. Skuamöz diferansiyasyon sıkça görülür, müsinöz diferansiyasyon da görülebilir.



Resim 4: Sırt sırta vermiş glandlerin oluşturduğu ekspansif invazyon gösteren EK, eşlik eden skuamöz diferansiyasyon

İmmünohistokimyasal olarak WT1 genellikle negatiftir, ancak olguların %10-14'ünde ekspresyon görülebilir. Napsin A negatif olmakla birlikte olguların

%3-8'inde, özellikle sekretuar değişikliklerin olduğu alanlarda Napsin A pozitifliği görülebilmektedir. ER ve PR ile yaygın ve kuvvetli pozitiflik beklenirken p53 ile ilişkili olguların büyük çoğunluğunda wild tipte boyanma mevcuttur⁽¹⁴⁾ (**Resim 5**). Morfolojik olarak bazen alt gastrointestinal sistem kaynaklı adenokarsinom metastazı ile karışabilirler. Bu durumda PAX8, ER, PR, CK7, CK20, CDX2 ve SATB2 antikorlarını içeren immünohistokimyasal panel ayırıcı tanıda yeterli olmaktadır. Ancak EK'lerin %15 kadarında PAX8 negatifliği, %48'inde CDX2 ve %15'inde SATB2 pozitifliği görülebileceği de akılda tutulmalıdır⁽¹⁵⁾.



Resim 5: EK'de yaygın ve kuvvetli ER pozitifliği

Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinomların (MK) çoğu borderline müsinöz tümörden gelişir. Bununla birlikte MK'lerin küçük bir kısmı matür kistik teratom veya Brenner tümörü zemininde de oluşabilir⁽²⁾. En sık görülen moleküler değişiklikler CDKN2A kaybı (%76) ve KRAS mutasyonu (%64) olarak bildirilmektedir. Bunların prekürsör lezyonlarda ortaya çıkan erken değişiklikler olduğu vurgulanmaktadır⁽¹⁶⁾. MK olgularının yaklaşık %64'ünde TP53 mutasyonu saptanmış olup borderline müsinöz tümörlerde bu mutasyon görülmediğinden, CDKN2A kaybı ve KRAS mutasyonunun aksine TP53 mutasyonunun, MK'a progresyon göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹⁶⁾. ERBB2 (HER2) amplifikasyonu ise, çoğunlukla TP53 mutasyonu ile ilişkili olarak olguların %15-26'sında ortaya çıkabilmektedir⁽¹⁶⁾.

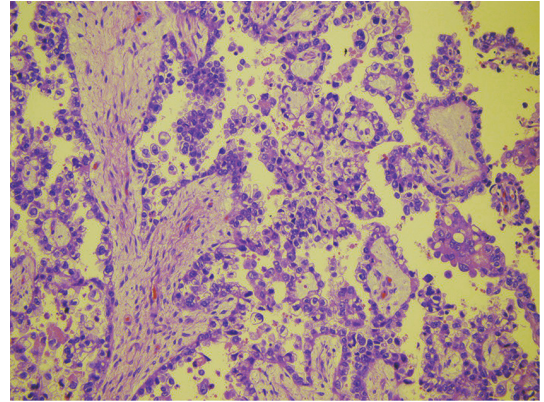
Morfolojik olarak benign, borderline ve malign formlar bir arada görülür. MK'lerin çoğunda ekspanzil tip invazyon görülmekle birlikte nadiren bu tümörler destrüktif invazyon da yapabilirler. Her ikisinde de invaziv alanın çapının en az 5 mm olması gereklidir⁽²⁾. MK'lar da derecelendirilmektedir, ancak standardize edilmiş bir grade'leme sistemi bulunmamaktadır.

İmmünohistokimyasal olarak CK7 ile yaygın pozitiflik, CK20, CDX2 ve CEA ile değişken pozitiflik gösterirler. WT1, Napsin A, Vimentin, ER ve PR genellikle negatiftir. PAX8 ile fokal ve zayıf ekspresyon izlenebilir. P53 mutant veya wild tip boyanabilir, ancak p16 çoğunlukla negatiftir veya zayıf yamasal boyanma olabilir. SATB2 ile yaygın kuvvetli pozitiflik çoğunlukla matür teratom zemininde gelişmiş MK ile ilişkilendirilmektedir⁽¹⁷⁾.

Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinomların (BHK) %50-74'ü endometriozis zemininde (sıklıkla ovaryan endometriotik kist) gelişir. Olguların %40-50'sinde ARID1A mutasyonu görülür. PIK3CA mutasyonu da, ARID1A kaybı ile birlikte sıklıkla mevcuttur⁽¹⁸⁾.

Morfolojik olarak BHK'lar tubulokistik, papiller veya solid patern sergilerler. Papiller paternde, papillaların korlarında hyalinizasyon tipiktir. Tümörü oluşturan hücreler iri, ancak genellikle uniformdur, sitoplazmaları berrak veya daha az oranda eozinofilik olabilir. Nükleer pleomorfizm fokal ve seyrek hücrede görülebilir ancak YGSK'lardaki gibi belirgin pleomorfizm beklenen bir bulgu değildir. Hücreler genellikle tek sıra oluşturacak şekilde dizelenirler, üst üste binme ve sıralanma artışı beklenen bir bulgu değildir (**Resim 6**).

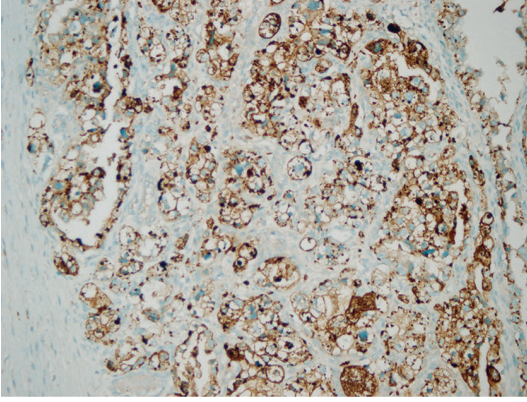


Resim 6: Pleomorfizm göstermeyen uniform hücrelerle karakterize, papiller paternde BHK

İmmünohistokimyasal olarak PAX8, Napsin A ve HNF1B pozitifliği ile WT1, ER ve PR negatifliği tipiktir (**Resim 7**).

Malign Brenner Tümörü

Malign Brenner tümörü (MBT), benign ve borderline Brenner tümörü ile ilişkilidir. Moleküler özellikleri yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Ancak PIK3CA mutasyonu ve MDM2 amplifikasyonu bildirilen olgular mevcuttur.



Resim 7: BHK'de immünohistokimyasal Napsin A pozitifliği

Morfolojik olarak invaziv ürotelyal karsinoma benzer; atipik transizyonel/ürotelyal tip epitel hücrelerinin oluşturduğu düzensiz sınırlı adacıklar ile karakterizedir. Fokal skuamöz diferansiyasyon gösterebilirler. Zeminde benign ve borderline formların görülmediği olgular da YGSK'nin SET benzeri paterni veya EK'nin transizyonel hücre benzeri diferansiyasyon olasılıklarını dışlamak gerekmektedir. İmmünohistokimyasal olarak WT1 negatif, ER ve PR negatif veya zayıf pozitifdir. P53 ile wild tipte boyanma gözlenir, p16 fokal boyanabilir. P63 tüm Brenner tümörlerinde pozitifdir⁽¹⁹⁾.

Diğer Karsinomlar

Bu grup içerisinde mezonefrik benzeri adenokarsinom, indifferansiyasyon ve dedifferansiyasyon karsinom, karsinosarkom ve mikst tipte karsinom yer almaktadır.

Mezonefrik benzeri adenokarsinomun patogenezi tam bilinmemekle birlikte bir kısmının paraoveryan mezonefrik kalıntılardan kaynaklandığı, bir kısmının ise Müllerian karsinomlarda sekonder mezonefrik transdifferansiyasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Histolojik olarak tübüler, glandüler (psödoendometrioid), duktal (yarık benzeri veya köşeli glandlar), papiller ve solid paternde olabilirler. Lümenlerinde eozinofilik materyal bulunur. İmmünohistokimyasal olarak GATA3, TTF1, CD10 (luminal tarda) ve PAX8 pozitifdir. ER, PR, WT1 negatifdir, p53 ile wild tipte boyanma görülür⁽²⁾.

İndifferansiyasyon karsinom, herhangi bir spesifik diferansiyasyon göstermeyen malign epitelial tümördür. Dedifferansiyasyon karsinom ise, indifferansiyasyon karsinomundan ve bununla keskin geçiş gösteren diferansiyasyon komponentten oluşur. Bu tümörlerin endometrioid karsinomdan progrese olduğu düşünülmektedir ve bu geçişte ARID1A/B ve SMARCA4/A2/B1 gibi kromatin yeniden modelleme genlerinde ekspresyonun inaktive olmasının önemli rolü olduğu öne sürülmektedir⁽²⁾. İndifferansiyasyon alanlar immünohistokimyasal olarak EMA ve pansitokeratin ile fokal pozitiflik gösterir, PAX8 negatif veya fokal pozitifdir, ER ve PR genellikle negatifdir, p53 ile wild tipte boyanma beklenir. Yanlış eşleşme tamir (mismatch repair) proteinlerinde ekspresyon kaybı sıklıkla görülür.

Karsinosarkomlar, yüksek grade'li karsinom ve sarkom komponentinden oluşur. Bunların epitelial orijinli olduğu ve aslında YGSK'dan geliştiği düşünülmektedir⁽²⁰⁾. Her iki komponentte de TP53 mutasyonu görülebilmektedir. Morfolojik olarak karsinom komponenti genellikle YGSK'dur. Ancak başka yüksek grade'li karsinom tipleri de görülebilir. Sarkomatöz komponent de yüksek grade'lidir ve herhangi bir diferansiyasyon göstermeyebileceği (homolog) gibi, başta rabdomyosarkom benzeri olmak üzere farklı diferansiyasyon alanları da içerebilir (heterolog).

Mikst karsinomlarda ise iki veya daha fazla histolojik tip bir arada görülür. Bir histolojik tipten transdifferansiyasyon sonucunda ikinci histolojik tip gelişebileceği gibi, ortak bir öncülden aynı anda iki farklı histolojik tip de gelişebilir. Endometriozis ilişkili EK ve BHK'un bir arada görüldüğü mikst karsinomlar, daha çok ikinci olasılığı desteklemektedir. Morfolojik olarak; hematoksilen&eozen boyalı kesitlerde birbirinden net olarak ayrılan iki komponentin seçilmesi ve bunların immünohistokimyasal olarak da birbirlerinden farklı boyanma paterni göstermesi gerekir. Mikst karsinom diyebilmek için komponentlerden birinin herhangi bir oranda görülmesine gerek yoktur; %1 oranında bile görülmesi, tanı için yeterlidir. Ancak patoloji raporlarında oranların belirtilmesi önerilmektedir⁽²⁾. En sık EK ve BHK birlikteliği görülmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Previs RA, Sood AK, Mills GB, et al. The rise of genomic profiling in ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2016; 16 (12): 1337-51.
- (2) Gilks CB, McCluggage WG, Lax SF, et al. Tumours of the ovary. In: Brenton JD, Ellenson LH, Gilks CB. *Female genital tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>.
- (3) Rambau PF, McIntyre JB, Taylor J, et al. Morphologic Reproducibility, Genotyping, and Immunohistochemical Profiling Do Not Support a Category of Seromucinous Carcinoma of the Ovary. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (5): 685-95.
- (4) Seidman JD, Yemelyanova A, Zaino RJ, Kurman RJ. The fallopian tube-peritoneal junction: A potential site of carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30: 4-11.
- (5) Vang R, Levine DA, Soslow RA, et al. Molecular Alterations of TP53 are a Defining Feature of Ovarian High-Grade Serous Carcinoma: A Rereview of Cases Lacking TP53 Mutations in The Cancer Genome Atlas Ovarian Study. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35 (1): 48-55.
- (6) Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474 (7353): 609-15.
- (7) Ordulu Z, Watkins J, Ritterhouse LL. Molecular Pathology of Ovarian Epithelial Neoplasms Predictive, Prognostic, and Emerging Biomarkers. *Surgical Pathology* 2021; 14: 415-28.
- (8) Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 134-47.
- (9) Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155 Suppl 1 (Suppl 1): 61-85.
- (10) Hodgson A, Turashvili G. Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 531790.
- (11) Folkins AK, Longacre TA. Low-grade Serous Neoplasia of the Female Genital Tract. *Surg Pathol Clin* 2019; 12 (2): 481-513.
- (12) Hunter SM, Anglesio MS, Ryland GL, et al. Australian Ovarian Cancer Study Group; Gorringe KL, Campbell IG. Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes. *Oncotarget* 2015; 6 (35): 37663-77.
- (13) McConechy MK, Ding J, Senz J, et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. *Mod Pathol* 2014; 27 (1): 128-34.
- (14) Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35 (5): 430-41.
- (15) Wang L, Rambau PF, Kelemen LE, et al. Nuclear β -catenin and CDX2 expression in ovarian endometrioid carcinoma identify patients with favourable outcome. *Histopathology* 2019; 74 (3): 452-62.
- (16) Cheasley D, Wakefield MJ, Ryland GL, et al. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 3935.
- (17) Perez Montiel D, Arispe Angulo K, Cantú-de León D, et al. The value of SATB2 in the differential diagnosis of intestinal-type mucinous tumors of the ovary: primary vs metastatic. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19 (4): 249-52.
- (18) Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, et al. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol* 2012; 25 (4): 615-24.
- (19) Esheba GE, Longacre TA, Atkins KA, et al. Expression of the urothelial differentiation markers GATA3 and placental S100 (S100P) in female genital tract transitional cell proliferations. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (3): 347-53.
- (20) Gallardo A, Matias-Guiu X, Lagarda H, et al. Malignant müllerian mixed tumor arising from ovarian serous carcinoma: a clinicopathologic and molecular study of two cases. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21 (3): 268-72.



EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE GENETİK VE İMMUNOTERAPİ

Dr. Fatma Ferda Verit

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Epitelyal Over kanserleri (EOK) jinekolojik maligniteler arasında mortalitesi en yüksek olan tümörlerdir. Genellikle ileri evrede tanı alırlar ve prognoz oldukça kötüdür. EOK lerinin %50'sinde DNA onarımında görevli HRR (Homolog Recombination Repair) mekanizmasında defekt olduğu gösterilmiştir. ASCO (American Society of Clinical Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology) ve ESGO (European Society of Gynecologic Oncology) non musinöz tüm EOK'larda genetik test önermektedir. Özellikle BRCA1/2 gen mutasyonu olan hastalarda PARP inhibitörlerinin etkinlikleri faz III çalışmalarla gösterilmiştir ve bu ajanlar FDA (United States Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır. İmmunoterapilerle ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. İmmunoterapi protokollerinin monoterapi ajanı olarak kullanımda etkinliği kısıtlıdır, ancak bazı kombinasyon tedavileri ve aşıların tedavide faydalı olabileceği rapor edilmiştir.

Abstract:

Epithelial ovarian cancer (EOC) has the highest mortality rate among gynecological cancers. It is usually diagnosed at advanced stage and has a poor prognosis. It has been shown that 50% of EOC have defects in HRR (Homolog Recombination Repair) that repair DNA. ASCO (American Society of Clinical Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology) and ESGO (European Society of Gynecologic Oncology) recommend genetic testing for all patients with non- mucinous EOC. The efficacy of PARP inhibitors has been shown by phase III studies especially in patients with BRCA1/2 gene mutations and these agents have been approved by FDA (United States Food and Drug Administration). Many studies have also been made about immunotherapy. There is a limited efficacy with monotherapy in immunotherapy, however it has been reported that combination therapies and vaccines may be efficient.

Epitelyal Over Kanseri ve Genetik

Over kanserinin yaklaşık %20'si herediterdir⁽¹⁾. Bu karsinomlarda, daha çok TP53 ve BRCA1/2 gen mutasyonları izlenir. Mutasyonlar, DNA dizilerinde meydana gelen değişikliklerdir ve genellikle DNA tamir mekanizmaları ile onarırlar. DNA tamir mekanizmalarındaki eksiklikler kalıcı mutasyonlara yol açabilirler. DNA tamir mekanizmaları içerisinde pek çok yolak vardır, bunlardan biri DNA çift sarmal kırık tamirinde yer alan ve genetik stabilizasyonu sağlayan Homolog

Rekombinasyon tamir (HRR) mekanizmasıdır. Yüksek dereceli seröz over kanserlerinin (HGSOC) %50'sinde HRR bozukluğu görülmektedir⁽²⁾. BRCA1/2 HRR gen ailesinden tümör süpresör genlerdir. BRCA1, epitelyal over kanseri (EOK) riskini % 40-60, BRCA2 ise %11-30 oranında artırır.

HRR de görev alan ATM, BARD1, BRIP1, CHECK 1, CHECK 2, NSB1 (NBN), PALB2, RAD51C, RAD51D gibi diğer genler de EOK de görülebilir⁽²⁾. Germline mismatch tamir geni (MMR) (MLH1, MSH2,

MSH6, ve PMS2) mutasyonları da EOK da %1 oranında görülmektedir⁽³⁾. EOK'larda BRCA1/2 germline ve somatik mutasyonlar sırasıyla %15 ve %6'dır⁽⁴⁾.

Germline mutasyonların bir sonraki nesile aktarılma oranı %50'dir. Kan veya tükürük örneği yoluyla, tümör DNA analizi yapılır. Somatik mutasyonlar ise hücrel yaşlanma süreci ile ilgilidir. Bu tip mutasyonlar hücrenin stress faktörleri (radyasyon, serbest radikaller, kimyasal bileşikler v.b.) ile karşılaşması veya DNA tamir mekanizmalarında gelişen hatalar sonucunda oluşmaktadır. Tanı için direkt biyopsi veya tümör dokusundan DNA analizi gerekir.

Histopatolojik Sınıflama ve Genetik

Epitelyal over kanserleri (EOK) temel olarak high grade seröz (HGSOC), low grade seröz (LGSOC), endometrioid tip over kanseri (EnOC), clear cell over kanseri (OCCC) ve müsinöz tip over kanserinden oluşmaktadır. HGSOC leri EOK ların %70'ini oluşturur. HGSOC lerinin çoğunda TP53, BRCA1/2 mutasyonları bulunur. LGSOC da daha çok KRAS ve BRAF mutasyonları görülür⁽⁵⁾. PIK3CA mutasyonlarına ise en sık OCCC ve EnOC'de rastlanmaktadır. KRAS mutasyonları müsinöz tipte de görülmektedir⁽⁵⁾.

EOKlerinde görülen bazı genetik mutasyonların sıklığı ve başlıca değişiklikler (Tablo 1-2)'de gösterilmektedir^(5,6).

Tablo 1. EOK lerindeki genetik mutasyonların subgruplarına göre ayrılması⁽⁵⁾.

Subtype	Frequency of Genetic Alterations (10)			
	TP53	BRCA 1/2	PIK3CA	KRAS
HGSOC	96%	22-40%	2.9%	5.9%
LGSOC	8.3	10%	12.5%	54%
EnOC	5-54.5%	11.1%	31.4%	10.3%
OCCC	10%	4.5%	51%	15%
Mucinous	56.8%	0	13.5%	57.1-64.9%

EOK'lerinde görülen başlıca genetik değişiklikler (Tablo 2)'de gösterilmektedir⁽⁶⁾.

BRCA 1/2

BRCA1 geni; 17. kromozomun uzun kolunda (17q21) yer almaktadır. DNA hasarının tamirinde, hücre siklusunun duraklatılmasında, transkripsiyonun aktivasyonunda, kromatin yeniden yapılandırılmasında, apoptozis ve genomik instabilitede önemli rol oynamaktadır⁽⁷⁾. BRCA 2 geni ise, 13. kromozomun uzun kolunda (13q12-13) yer alan bir genidir. RAD51'in regülasyonu sırasında gerçekleşen tamir basamaklarında ve genomik instabilitesinin sağlanmasında yer alır⁽⁸⁾. Bir kadının BRCA1-2 patojenik bir varyantı taşıması ihtimali yaklaşık %0.2-0.5'dir. Bu oran ırksal değişiklik gösterir. Beyaz ırk ve yahudilerde görülme olasılığı daha yüksektir.

Tablo 2. Pathology and molecular biology of EOC subtypes

	HGSC	EC	CCC	LGSC	MC
IHC Staining	p53	Abnormal	Abnormal/Normal	Normal	Normal
p16	+	-	-		
WT-1	+	-	-	+	-
ER	+/-	+	-	+	-
PAX8	+	+		+	-
Vimentin		+			
HNF1B					
CDX2			+		+
Molecular alterations	TP53	CTNNB1	ARID1A	KRAS	CDKN2A
(decreasing prevalence from top to bottom)	BRCA1/2	ARID1A	PI3KCA	BRAF	KRAS
	HRD	PTEN	PTEN	RAF	HER2
		KRAS	MSI/dMMR		
		TP53			
		(high-grade EC)			
		MSI/dMMR			

CCC, clear-cell carcinoma; CDX2 homeobox protein CDX-2; dMMR, mismatch repair deficiency; EC, endometrioid carcinoma; EOC, epithelial ovarian cancer; ER, estrogen receptor; HGSC, high-grade serous carcinoma; HNF1B, hepatocyte nuclear factor-1B; HRD, homologous recombination deficiency; IHC, immunohistochemistry; LGSC, low-grade serous carcinoma; MC, mucinous carcinoma; MSI, microsatellite instability; PAX8, paired box gene 8; WT-1, Wilms tumour 1.

TP53 Geni

Tümör supresör genidir ve genomik stabilite ve kanserin önlenmesinde rol oynar. 17. Kromozomun kısa kolunda bulunur (17p 13.1). EOK lerde en sık (%50-60) karşılaşılan mutasyondur⁽⁹⁾. HGSOC'larda %96 oranında bulunur⁽¹⁰⁾. Yüksek gradeli seröz ovar kanserleri için öncül kabul edilen seröz tubal intraepitelyal lezyonlarda (STIL) p53 mutasyonunun görülmesi, malignite gelişim sürecinin erken döneminde rol aldığını göstermektedir.

RAD51 C/D

17. kromozomda konumlanır, HRR ve DNA tamirinde yer alır. RAD51 genindeki patojenik varyantların PARP inhibitörlerine karşı duyarlılık gösterdikleri ve benzer şekilde BRCA2'nin baskılandığı gözlenmiştir⁽¹¹⁾.

PALB 2

16. kromozomda yer alır, BRCA1/2 genleri ile ilişkilidir. Rekombinasyon tamiri, stabilite ve checkpoint fonksiyonlarında yer alır⁽¹²⁾. Direkt olarak RAD51 fonksiyonunu etkiler.

BRIP1

DNA kırıklarının tamirinde yer alan bir genidir. BRCA1 geninin C-terminal bölgesindeki BRCT tekrarlarıyla ilişki kuran patolojik varyantları, DNA'ya çapraz bağlanan ajanlara karşı hücresel duyarlılığı artırır. Bu nedenle varyant taşıyanları platinum temelli kemoterapilere daha duyarlı hale getirir⁽¹³⁾.

CHECK 2

22. kromozomun uzun kolunda (22q12.1) lokalizedir. Hücre siklusunu regule eder, DNA tamirinde yer alır. Hücre siklusunda G1 fazına etki ederek, hücre mitozunu durdurur⁽⁵⁾.

ARID1A

Tümör suppressör genidir ve 1. kromozomun kısa kolunda (1p36.11) bulunmaktadır. SWI/SNF kompleksinin bir üyesi olan ARID1A'yı kodlar. DNA hasarında hücre siklusunun durdurulmasında ve hücre apoptozisine gidişi sağlayan kromatin remodelling sisteminde yer alır. ARID1A mutasyonunda, hasarlı DNA'nın replikasyon veya tamirinde oluşabilecek tamirler düzeltilemez ve tümör gelişiminde yatkınlık olabilir. Sıklıkla, endometriozis ile ilişkili EOK lerinde (EnOC ve OCCC) görülür⁽¹⁴⁾.

MMR Genleri

Mikrosatellitler, kişinin yaşam boyunca stabil durumda gözükken ve genomdaki fonksiyonları tam olarak bilinmeyen DNA tekrar dizileridir. Mikrosatellite instabilitesi (MSI), MMR genlerindeki inaktivasyonlar sonucu tümör DNA'sında mikrosatellit tekrarlarında delesyon, veya insersiyona bağlı değişikliklerin gözlenmesi durumudur. MMR sistemi, DNA hasarlarını tamir eder, ve mutasyon geliştiğinde DNA dizisilerindeki yanlış eşleşmeler onarılamaz ve genomik instabilite gelişir. MMR genleri MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 ve PMS2 olmak üzere 6 genden oluşur. Kalıtsal olarak aktarılan patolojik varyantlarda artmış kanser riski MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genleri ile ilişkilidir. Ailevi EOKlerinin %10-20'sinde MSI olduğu öne sürülmektedir. MMR genlerinde ekspresyon kaybı özellikle EnOC ve OCCC da daha sık izlenir.

KRAS ve BRAF

MAPK sinyal yolağında yer alan protoonkogenlerdir. Hücrenin yaşamı, büyümesi, differansiyonu ile ilişkilidir. Mutasyonları hücre disregulasyonu ile sonuçlanmaktadır⁽¹⁵⁾.

Over Kanserlerinde Genetik Testler

ASCO (American Society of Clinical Oncology) EOK li kadınların tanısında yapılması gereken germ-

line ve somatik testler için kılavuz yayınlamıştır⁽¹⁶⁾. Kılavuzda genetik testlerin kime, ne zaman yapılması, hangi testlerin daha uygun olacağı açıklıkla ifade edilmektedir:

1. EOK tanısı almış tüm kadınlara klinik özelliklerine ve ailevi kanser öyküsüne bakılmaksızın germline BRCA1/2 ve diğer over kanseri yatkınlık testleri yapılması; germline patolojik ya da muhtemel patolojik BRCA1/2 varyantı taşımayan kadınlarda somatik BRCA1/2 analizlerinin yapılması,

2. EnOC, OCCC ve müsinöz kanserlerde MMR için somatik test yapılması, bu somatik MMR analizlerinin diğer histolojik gruplara da önerilebileceği,

3. Birinci ve ikinci derece yakınları için en uygun test stratejileri ve olası sonuçlarının değerlendirilerek herediter kanser sendromlarının tanı ve takipleri açısından genetik danışma alınması,

4. Germline yada somatik patojenik yada muhtemel patolojik BRCA1/2 varyantı saptanan EOK larda FDA tarafından onaylı tedavilerin önerildiği,

5. MMR saptanan rekürrent EOK kadınlarda FDA tarafından onaylanan tedavilerin verilmesi gerektiği,

6. Homolog rekombinasyon defekt (HRD) testlerinin rutin olarak uygulanması konusunda herhangi bir önerileri olmadığı,

7. Önemi belirsiz variant (Variant of uncertain significance-VUS)'larda klinik bir karar verilemediği, VUS'ların yeniden sınıflandırma çalışmalarının devam ettiği ve bir kısmının muhtemelen zararlı ya da iyi huylu olarak sınıflandırılabileceği ve o zamana kadar da VUS saptanan hastaların klinik olarak değerlendirilebileceği,

8. Tanı aldıklarında germline test yaptırmamış EOK'lı kadınların mümkün olan en kısa sürede germline testlerini yaptırmaları, germline patolojik veya muhtemel patolojik BRCA1/2 varyantını taşımayan kadınların somatik BRCA1/2 testlerini yaptırmaları, patolojik veya muhtemel patolojik BRCA1/2 varyantlarının tedaviye rağmen nüks izlenen kadınlarda rezerv olabileceği ve bu mutasyonlar için FDA onaylı tedavilerin varlığı bildirilmektedir.

Genetik Bazlı Tedaviler

EOK'nin standard tedavisi sitoredüksiyon ve platin bazlı kemoterapidir. Klinik çalışmalar sonucunda ilk 2018'de EMA (European Medicine Agency) ve FDA platin duyarlı, rekürrent, germline ve somatik BRCA1/2 mutasyonu olan EOK'lı kadınlarda PARP inhibitörü Olaparib'in idame tedavisinde kullanılmasını kabul etmiştir⁽¹⁷⁾. Daha sonra da FDA 2019'da BRCA

mutasyonundan bağımsız HRD pozitif hastalarda Niraparib 'in tedavide kullanılmasını onaylamıştır⁽¹⁸⁾.

PARP inhibitörleri ile birçok faz III çalışma yapılmıştır⁽¹⁸⁾ (**Tablo 3**). İlk randomize kontrollü çalışma SOLO-1 dir. Bu çalışmada Olaparib germline/somatik BRCA1/2 mutant, EOK' li hastalarda platin bazlı kemoterapiden sonra idame tedavisi olarak 2 yıl boyunca kullanılmıştır. Sonuçta plaseboya göre hastalıklı sağ kalım süresi uzamıştır (PFS) (56 ay/13.8 ay, HR:0.33⁽¹⁹⁾). Daha sonra SOLO-1 in 7 yıllık takip ve sağ kalım (OS) sonuçları yayınlanmış ve OS olaparib olan grupta %67.0, placebo alan grupta %46.5 olarak görülmüştür⁽²⁰⁾.

PAOLA-1 çalışmasında bir grup olaparib bevasizumab ile kombine edilmiş, diğer grupta sadece bevasizumab tedavisi almıştır. HRD pozitif grupta, kombinasyon grubunda anlamlı bir PFS uzaması görülmüştür (37.2 ay vs 17.7 ay, HR: 0.33)⁽⁵⁾. Çalışmanın 5 yıllık takiplerinde ise HRD pozitif olan ve kombinasyon tedavisi alan grupta sadece bevasizumab alan gruba göre OS de klinik olarak bir artış görülmüştür⁽²¹⁾.

NOVA çalışmasında, BRCA1/2 mutasyonu, rekürrent veya daha önce 2 siklus kemoterapi alan platin duyarlı hastalarda niraparib veya placebo idame tedavisi olarak kullanılmıştır⁽¹⁷⁾. BRCA1/2 mutant kişilerde PFS plaseboya göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur (21.0 ay vs 5.5 ay, HR: 0.27)⁽¹⁷⁾. BRCA1/2 mutasyonu olmayan ancak HRD pozitif olan grupta da PFS anlamlı olarak uzun bulunmuştur (12.9 ay vs 3.8 ay, HR: 0.38)⁽¹⁷⁾. BRCA1/2 mutasyonu olmayan bütün hastalarda ise PFS (9.3 ay vs 3.9 ay, HR: 0.45) istatistiksel olarak uzundur⁽¹⁷⁾.

PRIMA çalışmasında yeni tanı almış evre 3-4 EOK'li hastalara progresyon gelişinceye kadar niraparib/placebo verilmiştir⁽²²⁾. HRD pozitif hastalarda PFS anlamlı olarak uzun bulunmuştur (21.9 ay vs 10.4 ay, HR: 0.43)⁽²²⁾. Tüm hasta grubunda ise PFS niraparib alan grupta 13.8 ay, plasebo grubunda ise 8.2 ay olarak bulunmuştur (HR: 0.62)⁽²²⁾. Kısaca, niraparib EOK'li hastalarda platin bazlı kemoterapiden sonraki idame tedavisinde HRD' den bağımsız olarak başarılı bulunmuştur⁽²²⁾.

Veliparib ile yapılan VELIA çalışmasında, HRD durumundan bağımsız, EOK'li bütün hastalarda plaseboya oranla PFS'i artırdığı görülmüştür (23.5 ay vs. 17.3 ay, HR:0.68)⁽²³⁾. Bu etki BRCA1/2 mutant hastalarda daha belirgindir (34.7 ay vs. 22.0 ay, HR: 0.44)⁽²³⁾.

ARIEL 4 çalışmasında BRCA1/2 mutant, daha önce en az 2 siklus kemoterapi alan hastalarda platin bazlı

kemoterapi ile rucaparib PFS açısından karşılaştırılmış. PFS rucaparib grubunda, 7.4 ay, kemoterapi kolunda ise 5.7 ay olarak bulunmuştur (HR: 0.64)⁽²⁴⁾.

Tablo 3. PARP inhibitörleri ile yapılan faz III çalışmalardan örnekler⁽¹⁸⁾.

Trial name	Patients (n) and randomisation	Median PFS duration (primary endpoint and biomarker subgroups)
SOLO-1 ⁵	391 (olaparib vs placebo maintenance)	NR vs 13.8 months; HR 0.30, 95% CI 0.23 to 0.41; p<0.001 (all patients BRCA1/2-mutated)
PAOLA-1 ⁶	806 (olaparib plus bevacizumab vs placebo vs bevacizumab)	ITT: 22.1 months vs 16.6 months; HR 0.59, 95% CI 0.49 to 0.72; p<0.0001 HRD-positive: 37.2 months vs 17.7 months; HR 0.33, 95% CI 0.25 to 0.45; p<0.0001 HRD-negative: 16.6 months vs 16.2 months; HR 1.00, 95% CI 0.75 to 1.35; p<0.0001
PRIMA ⁷	733 (niraparib vs placebo maintenance)	HRD-positive: 21.9 months vs 10.4 months; HR 0.43, 95% CI 0.31 to 0.59; p<0.001 ITT: 13.8 months vs 8.2 months; HR 0.62, 95% CI 0.50 to 0.76; p<0.001 HRD-negative: 8.1 months vs 5.4 months; HR 0.68, 95% CI 0.49 to 0.94; p=0.02
VELIA ⁸	1140 (celiparib combination only vs veliparib throughout vs chemotherapy)	Veliparib throughout vs chemotherapy: BRCA1/2-mutated: 34.7 months and 22.0 months; HR 0.44, 95% CI 0.28 to 0.68; p<0.001 HRD-positive: 31.9 months and 20.5 months; HR 0.57, 95% CI 0.43 to 0.76; p<0.001 ITT: 23.5 months and 17.3 months; HR 0.68, 95% CI 0.56 to 0.83; p<0.001 HRD-negative: 15.0 months vs 11.5 months; HR 0.81, 95% CI 0.60 to 1.09
SOLO-1 5-year follow up post-hoc analysis 56.0 months vs 13.8 months HR 0.33 95% CI 0.25-0.43 ¹³ HRD, homologous recombination deficiency (including tBRCA); ITT, intention to treat; PFS, progression-free survival.		

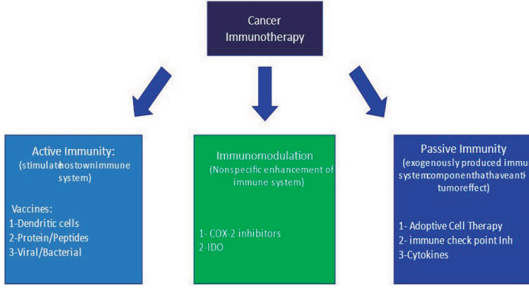
EOK ve İmmunoterapi

İmmunoterapi (İT), son 20 yılda onkoloji pratiği-ni değiştiren önemli bir gelişmedir. Özellikle akciğer, mesane, meme kanserlerinde ve malign melanom olgularında yaygın olarak kullanılmaktadır. İT ile bağışıklık sistemi active edilir ve kanserli hücreler kişinin kendi bağışıklık sistemi ile yok edilmeye çalışılır. Aynı zamanda kemoterapiden daha az yan etki profiline sahiptir. Sekonder immunojenik hafızaya bağlı olarak etkinliği daha uzundur.

İT'ler kısaca aktif, pasif ve immunomodulator olarak 3'e ayrılır⁽²⁵⁾ (**Şekil 1**).

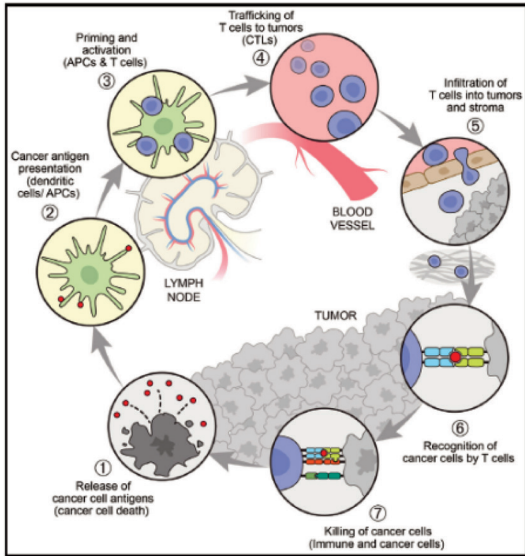
Aktif İT de hücreler, tümör yüzeyinden yok edilir. Bunlara örnek olarak kanser aşılıları, kimerik antijen reseptörü (CAR) T-hücresi tedavileri ve monoklonal antikorlar (transtuzumab, cetuximab) gösterilebilir. Pasif İT'de, immün sistem uyarılır ve tümör hücreleri indirekt olarak yok edilmeye çalışılır. Bu grubun örnekleri

immun kontrol noktası inhibitörleri, CTLA-4, PD-1 ve PDL-1 inhibitörleridir. İmmunomodulatorler de, immune sistem üzerindeki uyarıcı yollar üzerinden etki etmektedir. Burada, immun kontrol noktası inhibitörleri (İKNİ) veya tümör mikroçevresinde yer alan immun baskılayıcı hücreler suprese edilir⁽²⁵⁾.



Şekil 1. İmmunoterapik modaliteler⁽²⁵⁾

Fizyolojik immun yanıtta; kanser hücreleri ölünce antijen salgırlarlar. Tümör ile ilgili bu antijenler, antijen sunan hücreler (makrofajlar ve dendritik hücreler) tarafından yakalanır ve lenf nodlarına giderler. Burada kanser spesifik T hücrelerini ve daha sonra, efektör T hücrelerini aktive ederler. Effektör T hücreleri lenf nodlarından çıkarak kan dolaşımına geçer ve tümör bölgesine gelerek infiltre olurlar. Bu spesifik T hücreleri, tümör antijenlerine bağlanarak malign hücreleri yok ederler. Bu döngüye kanser-immunite siklusu adı verilir⁽²⁶⁾ (Şekil 2).

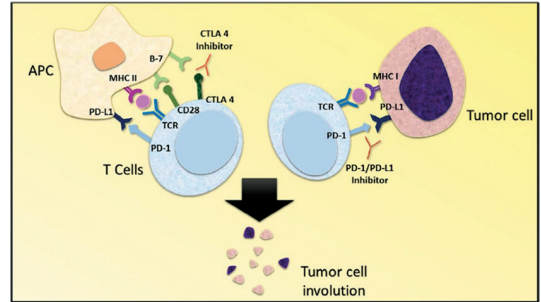


Şekil 2. Kanser-immunite siklusu⁽²⁶⁾

EOK, immunojenik bir kanserdir ve yaklaşık yarısında T hücre infiltrasyonu, %28-4'ünde PDL-1 eks-

presyonu görülür⁽²⁷⁾. Tümör infiltre eden lenfositler (TIL), over kanserli hastaların % 55'inde saptanmış ve aynı zamanda over kanserinde progresyon ve sağ kalımla ilişkilidirler⁽²⁸⁾. BRCA1/2 gen taşıyıcılarında, tümör mutasyon yükü, PDL-1 ve TIL seviyesi yüksektir⁽²⁵⁾. Tümör ilişkili makrofajlar (TAM), düzenleyici T hücreleri (Treg), doğal öldürücü hücreler (NK), over kanserli hastaların kan, doku, ve asit mayisinde yüksek bulunmuştur⁽²⁸⁾.

İmmun kontrol noktası inhibitörleri (İKNİ); T hücrelerinin üzerindeki immune kontrol noktası proteinlerini aktive ederek immun sistemin antitumor yanıtını artırır ve bu yolla tümörün yok edilmesini sağlarlar. Aynı zamanda periferik toleransın biçimlenmesi ve otoimmüniteden korunmak için de gereklidirler. İmmunoterapide en çok kullanılan İKNİ, CTLA-4 protein reseptörü, PD-1, PDL-1 reseptörleridir. Antijen sunan hücrelerin üzerinde B7 ligandı vardır ve T hücre üzerindeki CD28 reseptörüne bağlanırlar. Sitotoksik T hücre antijen -4 (CTLA-4), T hücre CD28 reseptörü ile yarışır ve inhibitor sinyal göndermekle yükümlüdür⁽²⁹⁾ (Şekil 3). Programlı hücre ölüm reseptörü-1 (PD-1), T hücrelerinin üzerinde eksprese edilir. Bu reseptörün ligandları ise programlı hücre ölüm ligandları 1 ve 2 (PDL-1 ve PDL-2)'dir.



Şekil 3. CTLA-4 ve PD-1 ve PDL-1 inhibisyon mekanizmaları⁽²⁹⁾

İmmunoterapi ile İlgili Yapılan Çalışmalar

EOK tedavisinde İT ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla kullanılan PD-1 inhibitörleri (pembrolizumab, nivolumab), PDL-1 inhibitörleri (atezolizumab, avelumab, durvalumab), CTLA-4 inhibitörleri (ipilimumab)'tır.

EOK de, tek ajan PD-1/PDL-1 inhibitörleri ile faz I ve faz II çalışmalar yapılmış objektif yanıt oranları (ORR) %10-15 arasında, ortalama progresyonsuz sağ kalım (PFS) 2-3 ay ve genel sağ kalım (OS) 11-20 ay olarak bulunmuştur⁽³⁰⁾ (Tablo 4).

Tablo 4. EOK de tek ajan İKNİ le yapılan çalışmalar⁽³⁰⁾.

Reference	Study characteristics	Treatment	ORR (%)	mPFS (months)	mOS (months)
Hamanishi et al. ⁽¹⁵⁾	Phase II, PTR-EOC; n=20, ≥2 lines of CT (100%)	Nivolumab 1 or 3 mg/kg q2w	15	3.5	20
Liu et al. ⁽¹⁶⁾	Phase Ib, EOC, n=12; ≥2 lines of CT (92%)	Atezolizumab 15 mg/kg q3w	22.2	2.9	11.3
Disis et al. ⁽¹⁷⁾	Phase Ib, PTR-EOC; (JAVELIN Solid Tumor) n=125, ≥3 lines of CT (65%)	Avelumab 10 mg/kg q2w	9.6	2.6	11.2
Varga et al. ⁽¹⁸⁾	Phase Ib, EOC; n=26, ≥2 lines of CT (88%)	Pembrolizumab 10 mg/kg q3w	11.5	1.9	13.8
Matulonis et al. ⁽¹⁹⁾	Phase II, EOC; Cohort A (KEYNOTE-100) (n=285): 1-3 prior lines, PFI=3-12 months Cohort B (n=91): 4-6 prior lines, PFI≥3 months	Pembrolizumab 200 mg q3w	A: 7.4 B: 9.9	2.1 for both	A: NR M: 17.6
Hodi et al. ⁽²⁰⁾	Phase I, EOC; n=9, previous vaccination with GM-CSF	Ipilimumab 3 mg/kg up to 11 infusions	11.1	NR	NR
NCT01611558 ⁽²¹⁾	Phase II, recurrent PTS-OC, n=40, 1-4 prior lines of CT	Ipilimumab 10 mg/kg q3w x4 followed by 10 mg/kg q12w	10.3	NR	NR

EOK yapılan önemli bir çalışma Faz III JAVELIN Ovarian 200 çalışmasıdır⁽³¹⁾. Çalışmada platin duyarlı ya da rezistans EOK tedavisinde pegile liposomal doksorubisin (PLD), avelumab (PD-L1 inhibitörü) ve PLD+avelumab kombinasyonundan oluşan 3 grup karşılaştırılmıştır⁽³¹⁾. Ancak ne mono-immünoterapi kolunda ne de kombinasyon kolunda tek başına kemoterapiye göre progresyonsuz ya da genel sağ kalımda belirgin bir iyileşme görülmemiştir⁽³¹⁾.

Diğer önemli bir çalışma da pembrolizumabın faz II KEYNOTE-100 çalışmasıdır⁽³²⁾. PDL-1 ekspresyonu kombine pozitif skor (CPS) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada ORR CPS<1 de %5, CPS ≥1 olanlarda %10.2, CPS≥10 olanlarda %17.1 olarak bulunmuştur⁽³²⁾.

Platin rezistans rekürren EOK'li hastalarda nivolumab monoterapisi ile kemoterapinin (gemsitabin ya da PLD) kıyaslandığı bir diğer randomize faz 3 çalışmada (NINJA) medyan PFS kemoterapi kolunda daha iyi çıkmış (3,7 vs 3,5 ay) ancak genel sağ kalım benzer bulunmuştur⁽³³⁾.

CTLA-4 (ipilimumab) ile rekürren EOK hastalarda yapılan faz II çalışmada ORR %10.3 olarak bulunmuş ve hastaların %50 sinde grade 3 yan etkiler görülmüştür⁽³⁴⁾. Sonuç olarak PDL-1, PD-1 ve CTLA-4'ün monoterapi olarak kullanılmasının EOK de etkinliği gösterilememiştir.

Diğer immunojenik marker DNA uyumsuzluk onarım eksikliğidir (dMMR, mismatch repair deficiency). EOK li hastaların %10-15'inde dMMR bulunmaktadır⁽³⁵⁾. EOK hastalarda subgroup analizi yapıldığında, berrak hücreli karsinomların %35'inde, endometroid over kanserlerinin %34'inde, musinöz tip kanserlerin %29'unda ve seröz tip over kanserlerinin %0'ında dMMR görülmüştür⁽³⁵⁾. Keynote 158 çalışmasında, dMMR olan EOK hastalarda pembrolizumab kullanılmış ve ORR %33 olarak görülmüştür⁽³⁶⁾. NNCN kılavuzu, dMMR veya tümör mutasyon yükü (TMB) megabaz başına ≥10 olan nüks veya ileri evre EOK larda İT (pembrolizumab, dostarlimab) önermiştir⁽³⁷⁾.

Tümörde angiogenezis, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) tarafından indüklenmektedir. Tümör hücreleri tarafından salgılanan VEGF immunsupresif etkilere sahiptir. PDL-1 in aktivesini artırır, dendritik hücre oluşumunu engeller, immunsupresif olan Treg ve myeloid kökenli baskılayıcı hücreleri artırır, T lenfositlerini baskılar⁽³⁰⁾. VEGF nin bloke edilmesi, anti-tümör aktiviteyi artırmaktadır⁽³⁰⁾. EOK'de, nivolumab ve bevasizumab kombinasyonu ile faz II çalışma yapılmıştır⁽³⁸⁾. Platin sensitif EOK de ORR % 28.9, PFS 9.4 ay olarak bulunmuştur⁽³⁸⁾. ATALANTE çalışmasında, platin duyarlı EOK hastalarında atezolizumab platin bazlı kemoterapi ve bevasizumab ile kombine edilmiş, daha sonra da bevasizumab idame tedavisi olarak devam edilmiştir⁽³⁹⁾. Sonuçlara bakıldığında PFS avantajı gösterilememiştir⁽³⁹⁾. Nüks EOK'li hastalarda, pembrolizumab bevasizumab ve oral siklofosfamid kombinasyonu kullanılmıştır⁽²⁷⁾. ORR %47.5, klinik yararlılık oranı %95, ortalama PFS 10 ay (6.5 -17.4 ay) olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonrasında kullanımı platin dirençli EOK lı hastalar için NCCN kılavuzuna girmiştir⁽²⁷⁾. Aynı çalışmada PDL-1 pozitif hastalarda ORR %52, PDL-1 negatif hastalarda ise ORR % 35.3 olarak bulunmuştur⁽²⁷⁾.

Diğer bir kombinasyon tedavisi PARP inhibitörleri ile İT'lerdir. PARP'lar neoantijeniteyi artırır⁽³⁰⁾. BRCA1/2 gen mutasyonu TMB'yi artırır⁽³⁰⁾. PARP'a bağlı DNA hasarları T hücrelerinin akümüasyonunu ve interferon genlerini (STING) stimüle etmektedir⁽³⁰⁾. PARP inhibitörleri PDL-1'i upregüle eder (immunev1). Aynı zamanda inflamasyonu ve immün yanıtı da artırır⁽³⁰⁾. Faz I-II TOPACIO çalışmasında niraparib ile pembrolizumab kombine edilmiş, ORR %18 ve hastalık kontrol oranı %65 olarak bulunmuştur⁽⁴⁰⁾. Diğer bir faz I-II çalışma olan MEDIOLA'da durvalumab oluparib ile birlikte kullanılmıştır⁽⁴¹⁾. BRCA1/2 mutasyonu olan platin sensitif hastalarda ORR %72 olarak bulun-

muştur⁽⁴¹⁾. Bu çalışmaya benzer, BRCA1/2 mutant hastalara durvalumab, olaparib kombinasyonu, BRCA1/2 mutasyonu olmayan hastalara ise durvalumab, olaparib ve bevasizumab verilmiştir⁽⁴²⁾. BRCA1/2 mutant hastalardaki durvalumab, olaparib kombinasyonunda ORR % 92.2, BRCA1/2 mutasyonu olmayan hastalarda ise durvalumab, olaparib ve bevasizumab tedavisindeki ORR % 74.2'dir⁽⁴²⁾. İT ile PARP inhibitörleri ile ilgili devam eden birçok umut vaat eden çalışma mevcuttur.

İT'lerin kendi içlerinde kombinasyonları da denenmiştir. CTLA-4 ve PD-1 inhibitörlerinin kullanımının immunitiyi artıracağı düşünülmüştür⁽⁴³⁾. Rekürent veya persistan EOK li hastalarda nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu ve nivolumab idame tedavisi ile tek başına nivolumab karşılaştırılmıştır⁽⁴⁴⁾. Nivolumab grubunda %12.2, nivolumab ve ipilimumab kombinasyon grubunda %31.4 oranında yanıt alınmıştır⁽⁴⁴⁾. Ancak >grade 3 yan etki nivolumab grubunda %33, kombinasyon grubunda ise %49 olarak bulunmuştur⁽⁴⁴⁾.

İT, bir çalışmada tirozinkinaz inhibitörü (lenvatinib ve pembrolizumab kombinasyonu) ile ileri evre, metastatik platin dirençli EOK'de kullanılmış, ORR %35, PFS 6.2 ay, OS 21.3 ay, >grade 3-4 yan etkiler ise %77 oranında gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾.

İT de kimerik antijen reseptör T hücre tedavisi (CAR-T) ve aşılarda gündemdedir. CAR-T hücreleri, tümör yüzey hücrelerindeki antijenleri hedefler ve immunitiyi artırır. Hematolojik kanserlerde etkinliği kanıtlanmıştır, ancak EOK leri ve solid tümörlerde

kullanımı tartışmalıdır. EOK immunojenik bir kanser olmasına karşın, tümör antijenitesinin heterojen olması, antijenite kaybı, tümör stroma ve lokal mikro çevresinin mutajenik, değişken olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Dendritik hücre aşılı (DCV), EOK'li hastalarda umut vericidir. Bu aşılarda T hücre yanıtı aktive edilmektedir. DCV (MUC-1) ile yapılan faz II çalışmada, ikinci kez kemoterapi alan hastalarda hem PFS (>13 vs. 5 ay, HR =0.32), hem de OS (>42 vs. 26 ay, HR =0.17) anlamlı olarak uzamıştır⁽⁴⁶⁾. Başka bir faz II çalışmada, DCV, hastaların ilk kemoterapilerinin ardından verildiğinde PFS de anlamlı bir gelişme görülmüştür⁽⁴⁷⁾.

Onkolojik virus (OV), tümör hücrelerini enfekte eder, hücreleri lizise uğratar, aynı zamanda immun sistemi güçlendirir. İntratumöral, intraperitoneal ve intravenöz olarak verilebilirler. Adenovirüs, kabakulak virüsü ve maymun virüsü ile faz I ve faz II çalışmaları yapılmıştır⁽³⁰⁾. Olvimulogene nanivacirepvec (Olvi-Vec) intraperitoneal olarak platin dirençli veya refrakter EOK li hastalarda çalışılmıştır^(48, 49). Intraperitoneal olarak verilen aşılardan sonra platin bazlı kemoterapi ile ilgili faz I ve faz II çalışmalar yapılmış ve sonuçlar yüz güldürücü bulunmuştur^(48, 49). Faz II çalışmada ORR %54, PFS ise 11 ay olarak bulunmuştur⁽⁴⁹⁾. Grade 3 toksiste %3.7, grade 4 toksiste ise %0 olarak bulunmuştur⁽⁴⁹⁾. Faz III çalışması ise devam etmekte ve ilk sonuçların 2025'te alınması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Artioli G, Giannone G, Valabrega G, et al. Characteristics and outcome of BRCA mutated epithelial ovarian cancer patients in Italy: A retrospective multicenter study (MITO 21). *Gynecol Oncol* 2021; 161: 755-61.
- (2) Watanabe T, Nanamiya H, Endo Y, et al. Identification and clinical significance of somatic oncogenic mutations in epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2021; 14: 129.
- (3) Atwal A, Snowsill T, Dandy MC, et al. The prevalence of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2022 Nov 1; 151 (9): 1626-1639.
- (4) Witjes vM, van Bommel MHD, Ligtenberg MJL, et al. Probability of detecting germline BRCA1/2 pathogenic variants in histological subtypes of ovarian carcinoma. A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2022; 164: 221-30.
- (5) Maioru OV, Radoi VE, Coman MC, et al. Developments in Genetics: Better Management of Ovarian Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 5; 24 (21): 15987.
- (6) González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023 Oct; 34 (10): 833-848.
- (7) Savage KI, Harkin DP. BRCA1, a 'complex' protein involved in the maintenance of genomic stability. *FEBS J* 2015 Feb; 282 (4): 630-46.
- (8) Davies OR, Pellegrini L. Interaction with the BRCA2 C terminus protects RAD51-DNA filaments from disassembly by BRC repeats. *Nat Struct Mol Biol* 2007 Jun; 14 (6): 475-83.

- (9) Murawski M, Jagodziński A, Bielawska-Pohl A, et al. Complexity of the Genetic Background of Oncogenesis in Ovarian Cancer-Genetic Instability and Clinical Implications. *Cells* 2024; 13 (4): 345.
- (10) Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, et al. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (4): 952.
- (11) Wang Z, Jia R, Wang L, et al. The Emerging Roles of Rad51 in Cancer and Its Potential as a Therapeutic Target. *Front Oncol*; 12: 935593.
- (12) Park JY, Singh TR, Nassar N, et al. Breast cancer-associated missense mutants of the PALB2 WD40 domain, which directly binds RAD51C, RAD51 and BRCA2, disrupt DNA repair. *Oncogene* 2014 2; 33 (40): 4803-12.
- (13) Bridge WL, Vandenberg CJ, Franklin RJ, et al. The BRIP1 helicase functions independently of BRCA1 in the Fanconi anemia pathway for DNA crosslink repair. *Nat Genet* 2005 Sep; 37 (9): 953-7.
- (14) Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARI-DIA mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363 (16): 1532-43.
- (15) Mayr D, Hirschmann A, Löhrs U, et al. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (3): 883-7
- (16) Konstantinopoulos PA, Lacchetti C, Annunziata CM. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline Summary. *JCO Oncol Pract* 2020; 16 (8): e835-e838.
- (17) George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14 (5): 284-296.
- (18) Banerjee S, Gonzalez-Martin A, Harter P, et al. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO Open - Cancer Horizons round-table discussion. *ESMO Open* 2020; 5 (6): e001110.
- (19) Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1721-31.
- (20) DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41 (3): 609-617.
- (21) Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023; 34 (8): 681-692.
- (22) Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al: Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2391-402.
- (23) Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2403-15.
- (24) Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, et al. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 465-78.
- (25) Awada A, Ahmad S, McKenzie ND, et al. Immunotherapy in the Treatment of Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Current Perspectives. *Onco Targets Ther* 2022; 15: 853-866.
- (26) Mellman I, Chen DS, Powles T, et al. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. *Immunity* 2023 Oct 10; 56 (10): 2188-2205.
- (27) Zsiros E, Lynam S, Attwood KM, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer: a phase II non-randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7 (1): 78-85.
- (28) Giuntoli RL 2nd, Webb TJ, Zoso A, et al. Ovarian cancer-associated ascites demonstrates altered immune environment: implications for antitumor immunity. *Anticancer Res* 2009; 29: 2875-84.
- (29) Chae YK, Arya A, Iams W, et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; les-

- sons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 2018; 6 (1): 39.
- (30) Demircan NC, Boussios S, Tasci T, et al. Current and future immunotherapy approaches in ovarian cancer. *Ann Transl Med* 2020 Dec; 8 (24): 1714.
- (31) Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, et al. Avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin versus pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer: Primary and biomarker analysis of the phase III JAVELIN Ovarian 200 trial. In *SGO 50th Annual Meeting on Women's Cancer. SGO. Gynecologic oncology* 2019; 154 (Supplement 1): 21-2.
- (32) Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the Phase 2 KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol* 2019; 30: 1080-7.
- (33) Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, Ushijima K, Kimura T, Takeuchi S, et al. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol* 2021; 39 (33): 3671-81.
- (34) NCT01611558: Phase II Study of Ipilimumab Monotherapy in Recurrent Platinum-sensitive Ovarian Cancer - Study Results. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01611558>. Accessed 13 March 2020.
- (35) Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A, et al. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (21): 6847-54.
- (36) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study *J Clin Oncol.* 2020; 38 (1): 1-10.
- (37) Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20 (9): 972-980.
- (38) Liu JF, Herold C, Gray KP, et al. Assessment of combined nivolumab and bevacizumab in relapsed ovarian cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1731-8.
- (39) Kurtz JE, Pujade-Lauraine E, Oaknin A, et al. Atezolizumab Combined With Bevacizumab and Platinum-Based Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III ATALANTE/ENGOT-ov29 Trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (30): 4768-4778.
- (40) Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, et al. Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (8): 1141-9.
- (41) Drew Y, Kaufman B, Banerjee S, et al. Phase II study of olaparib 1 durvalumab (MEDIOLA): updated results in germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). *Ann Oncol* 2019; 30: v485-486.
- (42) Drew Y, Kim JW, Penson RT, et al. Olaparib plus Durvalumab, with or without Bevacizumab, as Treatment in PARP Inhibitor-Naive Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer: A Phase II Multi-Cohort Study. *Clin Cancer Res.* 2024; 30 (1): 50-62.
- (43) Curran MA, Montalvo W, Yagita H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 4275-80.
- (44) Zamarin D, Burger RA, Sill MW, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1814-23.
- (45) González-Martín A, Chung HC, Saada-Bouزيد E, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated advanced ovarian cancer: Results from the phase 2 multicohort LEAP-005 study. *Gynecol Oncol* 2024; 186: 182-190.
- (46) Gray HJ, Benigno B, Berek J, et al. Progression-free and overall survival in ovarian cancer patients treated with CVac, a mucin 1 dendritic cell therapy in a randomized phase 2 trial. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 34.
- (47) Rob L, Cibula D, Knapp P, et al. Safety and efficacy of dendritic cell-based immunotherapy DCVAC/OvCa added to first-line chemotherapy

- (carboplatin plus paclitaxel) for epithelial ovarian cancer: a phase 2, open-label, multicenter, randomized trial. *J Immunother Cancer* 2022; 10 (1): e003190.
- (48) Manyam M, Stephens AJ, Kennard JA, et al. A phase 1B study of intraperitoneal oncolytic viral immunotherapy in platinum-resistant or refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 163: 481-9.
- (49) Holloway RW, Mendivil AA, Kendrick JE, et al. Clinical activity of olvimulogene nanivacirepvec-primed immunochemotherapy in heavily pretreated patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer: the nonrandomized phase 2 VIRO-15 clinical trial. *JAMA Oncol* 2023; 9: 903-8.



OVARIAN MALIGN GERM HÜCRE TÜMÖRLERİ

Dr. Zeynep Ömer

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Ovarian germ hücre tümörleri (OGCT), overin primordial germ hücrelerinden gelişen olgulardır. Benign (matür teratom) veya malign (immatür teratom, disgerminom, yolk sac tümörü, mikst germ hücreli) olabilirler. Hastalığın takibinde kullanılabilen ve serumda ölçülebilen tümör belirteçleri (AFP, hCG, LDH) üretmektedirler. Cerrahi müdahale tanı, evreleme ve tedavi gereklidir. Başvuru anında çoğunlukla evre I olgular olarak yakalandıklarından, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yerine fertilitate koruyucu cerrahi ile güvenli bir şekilde tedavi edilebilmektedirler. Sitoredüksiyona genellikle ileri evre olgularda gerek duyulmaktadır.

OGCT'ler kemoterapiye oldukça hassastır. Bleomycin, etoposide ve cisplatin (BEP) kombinasyon tedavisi altın standart tedavi rejimdir. Hastalar tedavi sonrası klinik muayene ve tümör belirteçleri ile takip edilmektedir.

Abstract:

Ovarian germ cell tumors (OGCT) originate from primordial germ cells within the ovary. These tumors may be benign (mature teratoma) or malignant (immature teratoma, dysgerminoma, yolk sac tumor, mixed germ cell). Tumor markers (AFP, hCG, LDH) can be measured in serum and used for disease follow-up. Surgical intervention is necessary for diagnosis, staging, and treatment. Since they are mostly caught as stage I cases at presentation, they can be safely treated with fertility-preserving surgery instead of total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Cytoreduction is usually required in advanced cases.

Ovarian germ cell tumors (OGCTs) are highly sensitive to chemotherapy. The combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) represents the gold standard treatment regimen. Following treatment, patients are monitored through clinical examination and measurement of tumor markers.

Giriş:

Ovarian germ hücreli tümörler (OGCT) erkeklerde görülen testis tümörlerinin benzerleridir^(1,2).

Genel olarak embriyo benzeri neoplazmalar (örn. teratomlar ve alt tipleri, disgerminomlar), embriyo dışı fetal kökenli (plasenta benzeri) neoplazmalar ve her ikisinden köken alan tümörler şeklinde farklılaşırlar.

Malign GHT'ler için Dünya Sağlık Örgütü'nün 2003 sınıflaması kullanılmaktadır.

Teratomlar

Matür Teratomlar

Solid

Kistik

Mature Kistik Teratom (Dermoid Kist)

Mature Kistik Teratoma (Dermoid Kist)

Immatür Teratom (Malign)

Monodermal Teratomlar

Struma Ovarii

Karsinoid Tümörler

Mixed Struma Ovarii And Karsinoid Tümörler

Disgerminomlar
Yolk Sac Tümörleri (Endodermal Sinus Tümörü)
Embriyonal Karsinom
Koryokarsinom
Polyembryoma

Epidemiyoloji:

Germ hücreli tümörler over neoplazmalarının yaklaşık %20-25'ini, overin tüm malign tümörlerinin ise yaklaşık %5'ini oluşturmaktadırlar^(1, 3, 4).

Çoğunlukla 10 ila 30 yaş genç kadınlarda saptanırlar ve bu yaş grubundaki over neoplazmalarının yaklaşık %70'inden sorumludurlar⁽⁵⁾. Disgerminom, immatür teratom, yolk sac tümörleri ve mikst germ hücreli tümörler malign olguların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadırlar^(1, 4).

Klinik Bulgular:

Karında şişkinlik - Hızlı büyüme eğilimi gösteren tümörlerdir. Karın şişkinliği kitlenin kendisinden (median boyut, 16 cm), asitten (%20) veya her ikisinden kaynaklanabilir.

Karın ağrısı - Rüptür veya torsiyondan kaynaklanabilir. Rüptür %20 (ameliyat öncesi veya sırasında) ve torsiyon %5 olguda bildirilmiştir. Ağrı akut olabilir ve apandisit ile karıştırılabilir. Hastaların büyük kısmında (%85) karın ağrısı ve karında kitle mevcuttur⁽¹¹⁾.

Erken Puberte - Muhtemelen human koryonik gonadotropin (hCG) üretiminden kaynaklanmaktadır.

Hamilelik belirtileri - hCG salgılayan tümörlerde izlenebilmektedir.

Diğer - Ateş veya vajinal kanama gibi diğer belirtiler hastaların yaklaşık yüzde 10'unda görülmektedir.

Tamısal Değerlendirme:

Tamısal değerlendirme tam bir anamnez ve fizik muayene ile yapılmaktadır.

Görüntüleme Testleri

Pelvik ultrason genellikle adneksiyel kitleyi karakterize etmek için kullanılan birinci basamak görüntüleme çalışmasıdır, ancak akut şikâyeti olan hastalar başlangıçta bilgisayarlı tomografi ile görüntülenebilir.

Laboratuvar Testleri

Tümör belirteçleri - Belirli histolojiye sahip tümörler tarafından üretilmektedirler, ancak tüm germ hücreli tümörler tarafından salgılanmazlar.

Human koryonik gonadotropin (hCG) - Embriyonel hücreli karsinomlar, over koryokarsinomları, mikst germ hücreli tümörler ve bazı disgerminomlar.

Alfa-fetoprotein (AFP) - yolk sac tümörleri, embriyonel hücreli karsinomlar, poliembriyomalar, mikst germ hücreli tümörler ve bazı immatür teratomlar^(13, 14).

Laktat dehidrogenaz (LDH) - Disgerminomlar.

Tümör belirteçleri tedaviye yanıtın izlenmesi ve takipte kullanılmaktadırlar.

Tanı:

Tanısı cerrahi ve histoloji ile yapılır. Pelvik görüntülemeler ve ilişkili bir tümör belirtinin yükselmesi tanıya katkı sağlamaktadır.

Matür teratomların tanısında pelvik ultrasonografi çoğunlukla yeterlidir ancak yine de kistin çıkarılması önerilmektedir.

Histopatoloji ve Klinik Davranış:

Teratomlar

Matür Teratom (Dermoid Kist)

Çoğunlukla ektodermal (örn. deri, kıl folikülleri, yağ bezleri), mezodermal (örn. kas) ve endodermal (örn. akciğer, gastrointestinal) kökenli dokulardan farklılaşmış elemanlardan gelişirler⁽¹⁵⁾.

Çoğunlukla kistik nadiren soliter yapıda olabilmektedirler. Matür teratomlar tüm over teratomlarının %95'inden fazlasını oluşturur ve 20-30 yaş aralığında en sık görülen over tümörleridirler⁽¹⁶⁾.

Matür teratomlar saç, diş, deri ve sebase, kalın, yapışkan, kötü kokulu materyalden oluşan multikistik kitleler şeklinde saptanırlar. Teratom ile normal over dokusu arasındaki birleşim yerinde katı bir çıkıntı (Rokitansky Nodülü) bulunmaktadır⁽¹⁾. En fazla hücresel çeşitlilik bu birleşim bölgesinde bulunduğundan immatür/malign hücreli bileşenleri dışlamak için patoloğlar tarafından önem arzederler.

Çoğu olgu asemptomatiktir. Eğer varsa, semptomlar kitlenin büyüklüğüne bağlıdır. Torsiyon ve rüptür açısından dikkatli olunmalıdır.

Matür teratomlar genel olarak tek taraflıdır. Bilateral kitle vakaların %10-17'sinde görülmektedir⁽¹⁸⁾.

Malign Transformasyon:

Matür teratomlar hemen hemen her zaman benignidir⁽¹⁶⁾. Malign neoplazm gelişimi matür kistik teratomların %0, 2-2'sinde görülmektedir⁽²⁰⁻²²⁾ ve tüm malign OGCT'lerin %2,9'unu oluşturur⁽²³⁾. Matür kistik teratomun herhangi bir bileşeninden malignite gelişebilirse de, ektodermden kaynaklanan skuamöz hücreli karsinom en sık görülen formudur⁽¹⁹⁻²³⁾. Diğer olası malign neoplazmlar arasında bazal hücreli karsinom, mela-

nom, adenokarsinom, sarkom ve tiroid karsinomu bulunmaktadır. Malign transformasyon için risk faktörleri arasında ≥ 45 yaş, tümör çapı >10 cm, hızlı büyüme ve görüntüleme karakteristlik bulgular (örn, Doppler’de düşük dirençli akım) yer almaktadır⁽¹⁹⁻²⁴⁾.

İmmatür Teratom

İmmatür teratomlar (malign teratom, teratoblastom veya embriyonal teratom) ovarian teratomlarının %1’inden azını oluşturlar ve sıklıkla yaşamın ilk yirmi yılında görülürler⁽¹⁵⁾. Tüm malign germ hücreli tümörlerin %35,6’sını oluşturlar⁽²³⁾.

Tipik olarak 3 germ yaprağından (ektoderm, mezoderm ve endoderm) köken alan tümörlerdir. Histolojik olarak, çoğunlukla nöral farklılaşma ile birlikte değişen miktarlarda immatür doku mevcuttur. Germ hücreli tümörler arasında sadece immatür teratomlar histolojik olarak derecelendirilebilmektedirler. Farklılaşma derecesi (I (iyi farklılaşmış) ile III (zayıf farklılaşmış) arasında değişir) histolojik kesitlerdeki immatür nöral elementleri içeren doku oranına dayanmaktadır⁽⁶⁾. Histolojik grade, yumurtalık dışına yayılma riskinin önemli bir göstergesidir. İmmatür teratomlarda yolk sac tümör odaklarının varlığı genellikle daha agresif davranış ve kötü sonucu yansıtmaktadır⁽²⁵⁾.

Monodermal Teratomlar

Monodermal teratomlar, baskın histolojik hücre tipinden oluşan teratomların nadir bir alt kümesidir. Bunların en yaygın olanları struma ovarii ve karsinoid tümörlerdir. Genellikle tek taraflıdır, ancak kontralateral olarak da bulunabilmektedirler.

Struma Ovarii

Teratomun büyük kısmı matür tiroid dokusundan oluşmaktadır⁽¹⁵⁾. Salgınlı tiroid hormonlarından dolayı hastaların %25-35’inde klinik hipertiroidizm ortaya çıkmaktadır. Tüm over teratomlarının yaklaşık %2,7’sini oluşturur. Çoğunlukla benign lezyonlardır ve tek taraflı salpingo-ooferektomi yeterlidir. Malign transformasyon oldukça nadirdir^(26, 27).

Karsinoid Neoplazmalar

Ovaryen karsinoid neoplazmalar son derece nadirdir⁽²⁸⁾. Genellikle tek taraflı kitlelerdir ve histolojik olarak metastazdan ayırt edilmeleri zordur. Histopatolojik olarak endokrin özelliklere, ince bir damar ağına sahip, nispeten yumuşak hücre yuvalarından ve kordonlarından (nükleer atipisiz) oluşmaktadır.

Disgerminom:

Disgerminomlar tüm over neoplazmalarının yaklaşık %2’sini, malign germ hücreli over tümörlerin ise %33’ünü oluşturmaktadır⁽²³⁾. Her yaşta görülmek-

le birlikte olguların %75’i genç popülasyonda ortaya çıkmaktadır⁽³⁰⁾. Bu nedenle, hamilelik sırasında tespit edilen malign over neoplazmalarının en sık nedenlerinden birisidir.

Malign tümörler olmakla birlikte histolojik atipinin derecesi değişkendir ve yalnızca yaklaşık üçte biri agresif seyir gösterir.

Disgerminomların hızlı büyüyen tümörlerdir. Bu nedenle torsiyon ve rüptür nedeniyle hematooperitoneum ve ağrı sık görülen bulgulardır. Tümör hormonal olarak aktifse menstrüel siklus anomalileri meydana gelebilir. Hastalığın izlenmesinde plasental alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz (LDH)’ın seri ölçümleri yararlı olabilir. Ek olarak, human koryonik gonadotropini (hCG), disgerminomların %3 ila %5’inde üretilmektedir⁽³¹⁾. Genel olarak, disgerminomlar alfa-fetoprotein (AFP) üretmezler.

Malign OGCT’ler içerisinde %10-15 sıklık ile bilateralite oranı en yüksek olan tümör grubudur. Disgerminomlu hastaların %75’i evre I hastalıkla ortaya çıkmaktadır^(32, 33).

Gonadoblastoma ile ilişkili Disgerminomlar, Y kromozomu olan fenotipik dişilerde bir gonadoblastoma içerisinde gelişmektedir. Bu gruba saf gonadal disgenesi (46XY), mikst gonadal disgenesi (45X/46XY) veya tam androjen duyarlılığı (testiküler feminizasyon; 46XY) olan hastalar dahildir. Ayrıca bazı olgularda 45X, 45X/46XX veya 45X/46XY karyotipi ve Turner sendromunun özellikleri görülebilmektedir.

Bu tümörler testosteron veya östrojen üretebilir. Klinik bulgular genital organların gelişimsel anormallikleri, primer amenore veya virilizasyon şeklindedir. Gonadoblastoma, vakaların yaklaşık %50’sinde disgerminom diğer yarısında ise yolk sac tümörü, immatür teratom, embriyonal karsinom veya koryokarsinom gibi diğer malign germ hücre bileşenlerinden oluşabilmektedir. Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı gonadoblastomlu genç hastalarda karyotipleme önerilmektedir.

Yolk Sac Tümörü:

Yolk sac tümörleri (endodermal sinüs tümörü) tüm malign OGCT’lerin %14-20’sini oluşturmaktadır^(23, 34). Çoğunlukla genç kadınlarda (median yaş 23, üçte biri premenarş çağında) görülmektedir⁽³⁵⁾.

Histolojik olarak, tek katlı yassı kübik hücreler, retiküler stroma, dağınık küreciklerle kaplı tübüller veya boşluklardan oluşmaktadır⁽⁹⁾. Bazı boşluklarda, merkezi bir damara sahip içe doğru kıvrılmış papiller yapılar (Schiller-Duval cisimcikleri) bulunmaktadır⁽¹⁾.

Hızlı ve agresif seyir nedeniyle yaygın intraperitoneal tutulum nadirdir.

Mikst Germ Hücreli Tümörler

Mikst germ hücreli neoplazmalar tüm malign OGCT'lerin %5,3'ünü oluşturmaktadır⁽²³⁾. İki veya daha fazla germ hücreli tümörden gelişmektedirler. En sık görülen tipler yolk kesesi tümörü ve mikst disgerminomdur. Disgerminom bileşeninin bulunduğu vakalarda, kontralateral over %10 oranında etkilenmektedir. Mevcut doku türüne bağlı olarak laktat dehidrogenaz, alfa-fetoprotein veya human koryonik gonadotropin gibi tümör belirteçleri salgılayabilmektedirler.

Embriyonel Karsinom

Embriyonel karsinom, malign OGCT'lerin %4'ünü oluşturmaktadır⁽²³⁾. Testisin embriyonal karsinomuna benzer şekilde agresif over tümörlerinden birisidir. Tanı anındaki ortalama yaş 15'tir. Histolojik olarak izlenen birçok atipik mitotik figür tümörün yüksek proliferatif aktivitesini yansıtır. Sinsitiyal hücrelere benzeyen çok çekirdekli dev hücreler hCG üretiminden sorumludur⁽¹⁵⁾. Bazı embriyonal karsinomlar ayrıca AFP üretebilmektedir. Klinik olarak genellikle abdominopelvik kitle ve karın ağrısı ile ortaya çıkmaktadır⁽¹¹⁾.

Koryokarsinom

Gebelik dışı koryokarsinom, nadir görülen ve oldukça kötü huylu bir OGCT türüdür⁽³⁶⁾. Koryokarsinomlar genellikle overlerden ziyade plasenta kökenlidir. Primer over koryokarsinomunun tahmini insidansı 369.000.000'de 1'dir. Tüm malign OGCT'lerin %2,1'ini oluştururlar⁽²³⁾. Over kökenli malign germ hücrelerinin embriyo dışı farklılaşmasından kaynaklanırlar ve oldukça agresif seyretmektedirler.

Over kaynaklı koryokarsinomlar, gebelik ile ilişkili koryokarsinomlar ile histolojik olarak aynıdır⁽³⁷⁻³⁹⁾. DNA analiziyle tümör içinde paternal DNA'nın bulunması, gebelik (plasental) kökenli tümörün göstergesidir⁽⁴⁰⁾.

Koryokarsinomlar, genç kızlarda izoseksüel erken gelişmeye ve düzensiz uterin kanamaya yol açan hCG üretebilirler. Serum hCG düzeyleri, tedaviye yanıtın izlenmesinde faydalıdır. Plasental koryokarsinomlarda olduğu gibi akciğer, karaciğer, beyin, kemik, vajina ve diğer iç organlar dahil olmak üzere birkaç farklı bölgeye erken hematogen metastaz geliştirme eğilimindedirler. Gebelik koryokarsinomlarının aksine, over kaynaklı koryokarsinomlar nispeten kemoterapiye dirençlidir.

Poliembriyoma

Poliembriyoma, oldukça nadir ve çoğu durumda immatür teratom gibi diğer germ hücre elemanlarıyla iliş-

kili olan malign over neoplazmadır. Morfolojik olarak normal embriyolara benzeyen embriyoid gövdelerden oluşmaktadır⁽¹⁾. Genellikle genç kızlarda görülmektedirler. Serum hCG ve AFP konsantrasyonlarının yükselmesiyle pseudopuberte belirtileri gösterebilirler.

Evreleme ve Cerrahi Tedavi:

OGCT vakalarının hemen hepsinde kesin histolojik tanı, tedavi ve evreleme için cerrahi müdahale gerekmektedir. Klinik duruma bağlı olarak ooferektomi, kistektomi veya kitlenin rezeksiyonu sonrası frozen section uygulanmaktadır. Hasta popülasyonunun genç olduğu düşünüldüğünde cerrahi tedavi öncesi kesin tanının bilinmesi önem taşımaktadır.

Olguların çoğu evre IA (tek yumurtalıkla sınırlı) olmakla birlikte bilateral hastalık vakaların %10-12'sinde görülmektedir⁽⁴¹⁾. Bilateralite sıklığı benign kistik teratom, disgerminom veya disgerminom bileşenleri olan mikst germ hücreli tümör varlığında artmaktadır.

Matür kistik teratomlu hastaların çoğunda kesin tanı, over dokusunun korunması, torsiyon, rüptür veya malign transformasyon gelişiminin önlemesi için kistektomi önerilmektedir. Fertilitesini tamamlamış hastalar için salpingo-ooferektomi kabul edilebilir bir tedavidir. Benign kistik teratomlarda cerrahi sonrası tekrarlama oranları oldukça düşüktür. Laparoskopi veya laparotomi uygulanabilmektedir. Kist rüptürü ve sebase içeriğin batin içerisine kontaminasyonu sonrası kimyasal peritonit gelişme riskini azaltmak için batin boşluğunun bol miktarda sıvı ile yıkanması önerilmektedir.

Diğer tüm malign germ hücreli tümörler, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) epitelyal over kanserleri için önerdiği evreleme sisteminde göre evrelendirilmelidir⁽⁴²⁾.

Evreleme sistemi özetlenirse, evre I hastalık overlere sınırlıdır, evre II pelvik dokulara yayılmayı tanımlamaktadır. Evre III hastalığın pelvisin ötesine veya retroperitoneal lenf düğümlerine yayılmakla birlikte intraabdominal olguları, evre IV ise uzak metastazın varlığını veya karaciğer parankiminin tutulumunu ifade etmektedir.

Cerrahi Evreleme ve Primer Sitoreksiyon:

OGCT için evreleme prosedürü (bilateral salpingo-ooferektomi + pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu + total ekstrasfasyal histerektomi + periton sitolojisi + omentektomi + diyafram sitolojisi) EOC ile aynıdır. Ancak hasta popülasyonu sıklıkla çocuklar, ergenler veya genç kadınlar olduğundan mümkün olduğunca fertilite koruyucu cerrahiler önerilmektedir.

Lenfadenektomi genellikle ameliyat sonrası tedavi önerilerine rehberlik etmek için prosedürün bir parçası olarak gerçekleştirilmektedir.

Sitoredüksiyon genellikle metastazlar belirgin olduğunda yapılmaktadır. Laparotomi genel yaklaşım olmakla birlikte laparoskopik veya robotik yöntemler ile başarı bildirmiştir.

Fertilite Koruyucu Tedaviler

Overin germ hücreli tümörleri çoğunlukla genç ve çocuk doğurma arzusuna sahip olgulardan oluşmaktadır. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde doğurganlığı koruyan seçenekler tercih edilmektedir.

Normal görünen uterus ve kontralateral overin bulunduğu tek taraflı salpingo-ooferektomi, erken evre hastalar için temel seçenektir. Kemoterapi sonrası bu kadınların en az %80'i normal menstrüel sikluslarına geri dönmektedir ve hamilelik durumunda gebelik komplikasyonlarında artış izlenmemektedir⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

İpsilateral fallop tüpü, tüp ile over arasındaki zengin lenfovasküler bağlantılar nedeniyle çıkarılmaktadır. Büyük metastatik hastalık varlığında dahi konservatif cerrahi ile onkolojik sonuçlar iyi görünmektedir^(45, 50-55).

Kontralateral over tutulum riskinin en yüksek olduğu disgerminomlarda bile bu oran %5-10'dan yüksek değildir⁽⁵⁶⁾.

Normal yumurtalıklarda gereksiz cerrahi müdahale, hatta biyopsi, ameliyat sonrası yapışıklıklara neden olduğundan doğurganlığı etkileyebilir ve kaçınılmalıdır. İki taraflı salpingo-ooferektomi durumunda uterusun bırakılması, oosit donasyonu veya kendi dondurulmuş embriyosu/yumurtası/yumurtalık dokusu kullanılarak hamilelik şansının devamını sağlayabilmektedir.

Oosit Kriyoprezervasyonu

Gonadal yetersizlik riski taşıyan kadınlarda çocuk doğurma potansiyelinin korunması için en başarılı yöntem embriyo kriyoprezervasyonudur. Erkek partneri olmayan ve donör spermi kullanmak istemeyen kadınlar için oosit kriyoprezervasyonu da bir seçenektir. Kemoterapiye başlamadan önce yardımcı üreme tekniklerinin kullanımıyla ilgili karar bireyselleştirilmelidir.

Adjuvan Tedavi:

Malign OGCT'lerinde çoğu hastaya adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Bunun istisnaları evre IA, grade I immatür teratom ve evre IA ve IB disgerminomlu yetişkin kadınlardır. Bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) çoğu hasta için tercih edilen rejimdir⁽⁵⁷⁾.

Radyasyon tedavisi, herhangi bir nedenle kemoterapi adayı olmayan disgerminomlu hastalar için saklı tutulmaktadır⁽⁴³⁾. Adjuvan RT disgerminomların tedavisinde etkilidir ancak uzun vadeli toksisiteye yol açması nedeniyle kullanılmaz.

Tedavi Sonrası Sorunlar:

Prematüre Over Yetmezliği

Yumurtalık disfonksiyonu veya prematür over yetmezliği kemoterapi ilişkili bir risk olmasına rağmen, 3-4 kür platin bazlı tedavi gören kadınların çoğu normal yumurtalık fonksiyonlarına geri dönmektedirler.

Sekonder Maligniteler

Germ hücreli tümör nedeniyle tedavi görmüş hastalarda geç morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni, hem solit tümörler hem de lösemi olmak üzere ikincil malignitelerin gelişme riskidir. Özellikle etoposid tedavisi ilişkili lösemilerin gelişiminde rol oynamaktadır. Buna rağmen risk-fayda analizleri etoposide içeren kemoterapi rejimlerinin ileri OGCT'lerde faydalı olduğu sonucuna varmaktadır.

Takip:

Nükslerin çoğu tedaviden sonraki iki yıl içerisinde gelişmektedir. Ancak testis seminomlarında olduğu gibi disgerminomlar beş yıl veya daha uzun bir süre sonra dahi tekrarlayabilmektedir. Tedavi sonrası en uygun takip stratejisi henüz belirlenmemiştir.

Tümör belirteçleri (alfa fetoprotein, human koryonik gonadotropin) düzenli olarak kontrol edilmelidir. İlk iki yıllık süre boyunca her ay ve daha sonra uzamış aralıklarla takip etmek öneriler arasındadır.

İlk iki yıl boyunca 2-4 aylık periyodlarla semptomların gözden geçirilmesi ve fizik muayene, sonrasında 6-12 aylık aralıklarla kontrollere geçilmesi uygun görünmektedir.

Başlangıçtaki tümör belirteç seviyeleri yüksek olmayan hastalarda, ilk iki yıl boyunca her 2-4 ayda bir radyografik görüntüleme yapılmalıdır.

Nüks Hastalık:

Nükslerin çoğunluğu tedavinin tamamlanmasından sonraki iki yıl içerisinde gelişmektedir. Genellikle serum tümör belirteçlerinde bir artış veya radyografik çalışmalarında progresyon ile tespit edilmektedirler.

Başlangıçta sadece cerrahi ile tedavi edilen ve daha sonra tekrarlayan olgular, ikincil cerrahi açısından jinekolojik onkoloji uzmanı ile görüşmelidir. Bu olgularda cerrahi yapıp yapılmamasından bağımsız olarak stan-

dart birinci basamak kemoterapi uygulanmalıdır. Tercih edilen rejim bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP).

Daha önce kemoterapi görmüş (adjuvan tedavi veya evre IV hastalığın birinci basamak tedavisi olarak) ve duyarlı hastalar için platin bazlı rejimle tekrar tedavi önerilmektedir⁽⁴²⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Talerman A. Ovarian germ cell tumors. In Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Kurman RJ (Ed), Springer Verlag, New York 1994. p. 849.
- (2) Serov SF, Scully RE, Sobin LJ. Histologic typing of ovarian tumors. International Histological Classification of Tumors, World Health Organization, Geneva 1973.
- (3) Sagae S, Kudo R. Surgery for germ cell tumors. Semin Surg Oncol 2000; 19: 76.
- (4) Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, et al. Malignant germ cell tumors of the ovaries. Obstet Gynecol 2000; 95: 128.
- (5) Zalel Y, Piura B, Elchalal U, et al. Diagnosis and treatment of malignant germ cell ovarian tumors in young women. Int J Gynaecol Obstet 1996; 55: 1.
- (6) Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: A clinical and pathologic study of 58 cases. Cancer 1976; 37: 2359.
- (7) Kurman RJ, Norris HJ. Endodermal sinus tumor of the ovary: Clinical and pathologic analysis of 71 cases. Cancer 1976; 38: 2404.
- (8) Gershenson DM, Del Junco G, Herson J, Rutledge FN. Endodermal sinus tumor of the ovary: The MD Anderson experience. Obstet Gynecol 1983; 61: 194.
- (9) Gershenson DM, del Junco G, Silva EG, et al. Immature teratoma of the ovary. Obstet Gynecol 1986; 68: 624.
- (10) Gershenson DM, Del Junco G, Copeland LJ, Rutledge FN. Mixed germ cell tumors of the ovaries. Obstet Gynecol 1984; 64: 200.
- (11) Ueda G, Abe Y, Yoshida M, Fujiwara T. Embryonal carcinoma of the ovary: Six-year survival. Int J Gynaecol Obstet 1990; 31: 287.
- (12) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol 2008; 7: 1091.
- (13) Ihara T, Ohama K, Satoh H, et al. Histologic grade and karyotype of ovarian immature teratoma. Cancer 1984; 54: 2988.
- (14) Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The second germ cell tumor study of the UK Children's Cancer Study Group: carboplatin, etoposide and bleomycin is an effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors with acceptable toxicity. J Clin Oncol 2000; 18: 3809.
- (15) DiSaia PJ, Creasman WT. Germ cell, stromal, and other ovarian tumors. Clinical Gynecologic Oncology, 7th edition, Mosby-Elsevier, 2007. p. 381.
- (16) Ayhan A, Bukulmez O, Genc C, et al. Mature cystic teratomas of the ovary: case series from one institution over 34 years, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 88: 153.
- (17) MacKinnon R, Elmezzi K, Phippen N. Vaginal dermoid cyst. Am J Obstet Gynecol 2021; 225: 337.
- (18) Gang S, Yang HB, Kim HY. 17-year experience on bilaterality and clinical implications of ovarian germ cell tumors in the pediatric population: A single-center study. J Pediatr Surg 2022; 57: 1221.
- (19) Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, et al. Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. Lancet Oncol 2008; 9: 1173.
- (20) Westhoff C, Pike M, Vessey M. Benign ovarian teratomas: a population-based case-control study. Br J Cancer 1988; 58: 93.
- (21) Comerci JT Jr, Licciardi F, Bergh PA, et al. Mature cystic teratoma: Clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. Obstet Gynecol 1994; 84: 22.

- (22) Singh P, Yordan EL, Wilbanks GD, et al. Malignancy associated with benign cystic teratomas (dermoid cysts) of the ovaries. *Singapore Med J* 1988; 29: 30.
- (23) Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, et al. Incidence and survival rates of malignant germ cell tumors in women. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1075.
- (24) Dos Santos L, Mok E, Iasonos A, et al. Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A case series and literature review. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 321.
- (25) Woodruff JD, Protos P, Peterson WF. Ovarian teratomas. Relation of histologic and ontogenic factors to prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 702.
- (26) Robboy SJ, Shaco-Levy R, Peng RY, et al. Malignant struma ovarii: Analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28: 405.
- (27) Shaco-Levy R, Bean SM, Bentley RC, Robboy SJ. The natural history of biologically malignant struma ovarii: analysis of 27 cases with extraovarian spread. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29: 212.
- (28) avis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 259.
- (29) Strosberg J, Nasir A, Cragun J, et al. Metastatic carcinoid tumor of the ovary: a clinicopathologic analysis of seventeen cases. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 65.
- (30) La Vecchia C, Morris HB, Draper GJ. Malignant ovarian tumors in childhood in England, 1962-78. *Br J Cancer* 1983; 48: 363.
- (31) Germ cell tumors. WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs, 4th edition, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS et al (Eds.), IARC, 2014. Volume 6, p. 57.
- (32) Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma: A study of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 497.
- (33) Boran N, Tulunay G, Caliskan E, et al. Pregnancy outcomes and menstrual function after fertility-sparing surgery for pure ovarian dysgerminomas. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 104.
- (34) Fujita M, Inoue M, Tanizawa O, et al. Retrospective review of 41 patients with ovarian endodermal sinus tumors. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 329.
- (35) Berek JS, Hacker NF. Non-epithelial ovarian and fallopian tube cancers. *Practical Gynecologic Oncology*, vol. 4, Berek JS, Hacker NF (Ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p. 511.
- (36) DiSaia PJ, Creasman WT. Germ cell, stromal and other ovarian tumors. *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th edition, Mosby-Elsevier, 2007. p. 379.
- (37) Wheeler CA, Davis S, Degefu S, et al. Ovarian choriocarcinoma: difficult diagnosis of an unusual tumor and study of the hook effect. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 547.
- (38) Steigrad SJ, Cheung AP, Osborn RA. Choriocarcinoma associated with intact pregnancy: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25: 197.
- (39) Cunanan RG Jr, Lippes J, Tancinco PA. Ovarian choriocarcinoma with concurrent normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 669.
- (40) Fisher RA, Newlands ES, Jeffreys AJ, et al. Gestational and nonpregnant trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. *Cancer* 1992; 69: 839.
- (41) Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Ovarian germ cell tumors. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 427.
- (42) Berek JS. Epithelial ovarian cancer. *Practical Gynecologic Oncology*, volume 4, Berek JS, Hacker NF (Ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p. 443
- (43) Stambaugh MD. The ovary. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th edition, Perez CA, Brady LW, Halperin CA, Schmidt-Ullrich RK (Ed.), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 1997. p. 1948.
- (44) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Oncology Clinical Practice Guidelines. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ (Accessed November 29, 2023).

- (45) Lai CH, Chang TC, Hsueh S, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 784.
- (46) Lu KH, Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med* 2005; 50: 417.
- (47) Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, et al. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1109.
- (48) Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: the Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2792.
- (49) Vasta FM, Cormio G, Cassani C, et al. Reproductive outcomes after conservative treatment in early and advanced MOGCTs. *Gynecol Oncol* 2024; 181: 28.
- (50) Tangir J, Zeltermann D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovaries. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 251.
- (51) Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000; 89: 391.
- (52) Zanetta G, Bonazzi C, Cantù M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1015.
- (53) Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, et al. Surgical treatment of malignant ovarian germ cell tumors: A 10-year experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 367.
- (54) Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation of malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intragroup study. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 424.
- (55) Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 315.
- (56) Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma: A study of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 497.
- (57) Lopes LF, Macedo CR, Pontes EM, et al. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: Brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1297.
- (58) Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204(6): 466.



SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER

Dr. Burçhan Aydın

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Steroidale seks hormonlarını salgılayan. Unilateral düşük malignite potansiyelli tümörlerdir. Granüloza hücreli tümör, en sık görülen seks-kord stromal tümördür. Adult granuloza hücreli tümörlerde Call-Exner cisimleri görülür ve bu tümörlerin %90'ından fazlasında FOXL2 genindeki somatik mutasyon mevcuttur.

İkinci en sık görülen malign seks-kord stromal tümör Sertoli-Leydig hücreli tümördür ve mikroskopik olarak Reinke kristalleri içerir. Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin %50'den fazlasında DICER 1 gen mutasyonu vardır. Annüler tübüler seks kord stromal tümörlerin üçte biri Peutz-Jeghers sendromu olgularında görülür. Bu olguların %15-20'sinde servikal adenoma malignum görülür.

Peutz-Jeghers sendromu ilişkili olan annüler tübüler seks kord stromal tümörler klinik olarak benigdir. Peutz-Jeghers sendromu ilişkili olmayan annüler tübüler seks kord stromal tümörler genelde malign tümörlerdir, en sık lenfatik metastaz yapan seks-kord stromal tümör grubudur. Erken evrede tanı alırlar, çoğunda cerrahi rezeksiyon tedavisi için yeterlidir.

Abstract:

Sex steroid hormones are secreted. They are unilateral, low malignant potential tumors. The most common sex cord-stromal tumor is the granulosa cell tumor. Call-Exner bodies are observed within the tissues of adult granulosa cell tumors, and more than 90% of these tumors have a somatic mutation in the FOXL2 gene.

The second most common malignant sex cord-stromal tumor is the Sertoli-Leydig cell tumor, which microscopically contains structures defined as Reinke crystals. More than half of Sertoli-Leydig cell tumors harbor a mutation in the DICER1 gene. One-third of annular tubular sex cord-stromal tumors are observed in cases with Peutz-Jeghers syndrome. Additionally, cervical adenoma malignum develops in 15-20% of these cases.

Annular tubular sex cord-stromal tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome exhibit benign tumor characteristics clinically. Annular tubular sex cord-stromal tumors not associated with Peutz-Jeghers syndrome are malignant and represent the sex cord-stromal tumor group most frequently metastasizing via lymphatics. They are diagnosed at an early stage, and surgical resection is sufficient for treatment in most cases.

Seks Kord Stromal Tümörler

Diferensiyasyon olmamış gonadal mezankimal hücreler diferensiyasyon ile erkekte Sertoli ve Leydig hücrelerine, kadında ise teka ve granüloza hücrelerine dönüşmektedir⁽¹⁾. Over dokusunda bulunan Tek, Leydig ve

fibroblast orijinli stroma ile çevrili Granüloza ve Sertoli hücrelerinden meydana gelmiş yapı Seks kord ve stromal doku olarak tanımlanmaktadır. Bu kompleks yapıdan köken alan overyan tümörler ise “overin seks kord stromal tümörleri” olarak adlandırılmaktadır⁽²⁾. Tüm overyan tümörlerin yaklaşık %10'luk bir kısmı

nı oluşturan seks kord stromal tümörler, çeşitli klinik ve prognostik özellikler göstermekle beraber benign ve malign karakterde olabilmektedir. Kadının yaşamında her yaşta izlenebilmekle beraber daha çok perimenopozal ve postmenopozal dönemde karşımıza çıkmaktadırlar. Malign grupta tanımlananlar, çoğunlukla erken evrede tanı alan, düşük malignite potansiyelleri nedeniyle iyi prognozlu olarak bilinen tümörlerdir. Büyük çoğunluğu, tek overde izlenen ve hormonal olarak aktif kabul edilen tümörler olarak karşımıza çıkar. Her türlü steroidal seks hormonlarının salgılanabilmesi sonucunda, erken puberte, virilizasyon, defeminizasyon, menometroraji, postmenopozal kanama gibi direkt hormonal dengesizlik sebepli anormalliklere yol açabilirler. Östrojen salgılayan tiplerin endometrium ve meme kanseri riskini artırdıkları bilinmektedir⁽³⁾.

Patoloji

Overin granülosa ve sertoli hücre kökenli seks kord dokuları epitelioid karakterdedir. Tek ve Leydig hücreleri ise sellüler yapıdaki gonadal stromaya benzemektedir. Overyan seks kord stromal tümörler, saf stromal, saf seks kord ve mikst seks kord stromal tümörler olmak üzere başlıca üç alt gruba ayrılabilir. (Tablo 1)'de, bu üç alt grubun tümörün köken aldığı dokulara göre basit bir sınıflaması yapılmıştır⁽⁴⁾.

Tablo 1: Stromal tümörlerin köken aldıkları dokulara göre sınıflaması

SAF STROMAL TÜMÖRLER	SAF SEKS KORD TÜMÖRLER	KORD STROMAL TÜMÖRLER
Fibroma	Granülosa Hücreli Tümör	Sertoli Leydig Hücreli Tümör
Sellüler Fibroma	Erişkin Tip	İyi, Orta ve Kötü Diferansiye
Tekoma	Jüvenil Tip	Başka Şekilde Sınıflandırılmayan
Lüteinizan Tekoma	Sertoli Hücreli Tümör	
Fibrosarkoma	Annüli Tübüler Seks Kord Stromal Tümör	
Sklerozan Stromal Tümör		
Taşlı Yüzük Hücreli Stromal Tümör		
Mikrokistik Stromal Tümör		
Leydig Hücreli Tümör		
Steroid Hücreli Tümör		

Malign Seks Kord Stromal Tümörler

Granülosa Hücreli Tümörler

En sık görülen, mikst seks kord stromal tümörlerin %70 civarını ve tüm malign overyan tümörlerin %2-5'ini oluşturan tiptir. Her yaş grubundan kadında saptansa da en sık perimenopozal dönemdeki kadınlarda

izlenmektedir. Adult ve jüvenil olmak üzere başlıca iki tip granülosa hücreli tümör karşımıza çıkmaktadır⁽⁵⁾.

Adult Tip Granülosa Hücreli Tümör

Bütün granülosa hücreli tümörlerin neredeyse %95'ini oluşturmaktadır. Çoğunlukla tek taraflı izlenen bu tümörler, yavaş büyür, malignite potansiyelleri oldukça düşük olup genellikle evre I'de tanı alırlar. En sık perimenopozal epizotta izlenmektedirler. Prezente olan semptomlar arasında en yaygın olanı kitleye sekonder bası ve ağrı hissidir. Büyük boyutlara ulaşan her adneksiyel kitlede gerçekleşebilen torsiyon ve rüptüre bağlı akut batın izlenebilir. Menopozal ve postmenopozal dönemde, kistik rüptür ön tanısı ile ameliyata alınan kadınlarda ekseriyetle granülosa hücreli tümör izlenmektedir. Ek olarak östrojen salgısında artmaya bağlı menstruel anormallikler ve postmenopozal kanamalar sıktır. Geç tanımlanan olgularda ise endometrial hiperplazi ile beraber endometrium kanseri insidansı ve meme kanseri riski artmaktadır. Özellikle salgılanan AMH ve inhibin-B gibi tümör belirteçleri ile tanı ve tedavide izlem sağlanabilmektedir. Biçimsel manada yaygın kanamalı alanlar içeren soliter yapılar veya küçük boyutlarda kistik kitleler şeklinde izlenmektedir. Atipi ve nekroz içeren teka ve granülosa hücre toplulukları ve fibroblast gruplarından oluşmaktadırlar. Saydığımız bu yapılar beraberinde primordiyal foliküllere benzerlikleri ile bilinen granülosa hücreli tümörlerin histolojik belirteçlerinden olan Call-Exner cisimcikleri izlenir⁽⁶⁾. Adult tipte büyük oranda (%95-97), GnRH bağımlı apoptozis sürecini durduran FOXL2 somatik gen mutasyonu mevcuttur. Bu mutasyon ayırıcı tanı ve targeted terapilerde kullanılmaktadır. Hastalık prognozunu belirleyen en önemli belirteç hastalık evresi ve cerrahi sonrası rezidüel hastalıktır. Evre I'de 5 yıllık sağ kalım %100'e yakındır. İleri evrelerde (evre III-IV) ise 5 yıllık sağkalım %25-45 olarak karşımıza çıkmaktadır. Tekrarlayan hastalık izlenen olgularda ise beklenen prognoz oldukça kötüdür⁽⁷⁾.

Jüvenil Tip Granülosa Hücreli Tümör

Çocukluk ve adölesan çağlarında sık izlenen erken evrede yakalanan olgular, adult tip granülosa hücreli tümörlere göre çok daha iyi prognoz göstermektedir. Vaskülerin çoğu <2 yaş hastalarda ve hormonal açıdan aktif tümörler olarak karşımıza çıkar. Sıklıkla östrojen, kimi zaman da androjen sekrete eden bu tümörler, puberte prekoks ve adölesan virilizasyonuna sebep olmaktadır. Olier hastalığı (yaygın osteokondromlarla giden genetik hastalık) ve Maffucci sendromunda (enkondromatozis ve hemanjiomlarla beraber giden genetik has-

talık) juvenil tipin görülme insidansı fazladır. Morfolojik olarak adult tipe benzerlik gösterir. Adult tipten ayrıldığı nokta, az differansiyasyon gösteren immatür granülosa hücrelerinin varlığıdır. Bu sebeple ileri evrelerde yakalanan hastaların prognozları adult tipe göre oldukça kötüdür. Call-Exner cisimcikleri adult tipe nazaran daha az sıklıkla izlenmektedir^(4,5).

Sertoli-Leydig Hücreli Tümörler

Sertoli ve Leydig hücrelerinin beraber izlendiği ikinci en sık görülen mikst seks kord stromal tümörlerdir. En sık 25-30 olmakla birlikte her yaşta görülürler. Diğer mikst seks kord stromal tümörler ile aynı semptom ve bulgulara sebep olmaktadır. Vakaların yarısında androjenik hormonlar salgılamaktadırlar. Bu sebeple akne oluşumundan hirsutizm varlığı, oligomenore ve kliteromegali gibi virilizasyona varabilecek yelpazede geniş sonuçlarla karşımıza çıkabilmektedirler. Hormonal aktif olmayan veya östrojen salgılayan tümörler de tanımlanmıştır. Çoğunlukla tek taraflı, 10 cm civarına ulaşabilen, solid ve kistik alanları beraber barındırabilen tümörlerdir. Histolojik olarak Reinke kristalleri patognomoniktir. Sertoli hücrelerinin şekillendirdiği tübüllerin ve stromal Leydig hücrelerindeki farklılaşmanın düzeyine göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak sınıflandırılırlar. İyi diferansiye tipler tek başına izlenir ve diğer orta ve kötü diferansiye tipler ise, yer yer farklı diferansiyasyon alanları barındırmaktadırlar. Kötü diferansiye tiplerde sarkomatoid değişim de izlenebilmektedir. Orta ve kötü tip diferansiye tümörlerde heterolog yapılar da izlenebilmektedir. En sık izlenen heterolog yapı intestinal tip olarak karşımıza çıkmaktadır. Kıkırdak ve çizgili kas dokuları prognozu kötüleştiren mezene kimal yapılar olarak belirlenebilir. Hastalık grade ve evresi prognozu etkileyen faktörlerdir. Olguların neredeyse tamamı evre I'de tanı almaktadır. İyi diferansiye (grade I) hastalıklarda tekrarlama ileri derecede az izlenir. Bu tümörlerde otozomal dominant kalıtılan DICER 1 gen mutasyonu %50-60 oranında saptanabilmektedir⁽⁸⁾.

Annüler Tübüler Seks Kord Stromal Tümörler

Seks kord stromal tümörlerin en nadir görülen tipidir. Daha sık üreme çağındaki kadınlarda izlenmekle beraber, çocukluk ve adolesan çağlarda da görülebilmektedir. Anormal uterin kanama ve puberte prekoks semptomları genelde ilk prezentasyon sebebidir. Östrojen ve progesteron hormonlarının beraber salgılanması hormonca aktif olgularda izlenmektedir. Histolojide Granülosa ve Sertoli hücreli tümörlere benzerlik göstermektedir. Progesteron, inhibin-B ve AMH seviye-

leri takip ve tedavide belirteç olarak kullanılmaktadır. Vakaların %30'una yakınında Peutz Jeghers sendromu (otozomal dominant geçiş gösteren, mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal poliplerin izlendiği hastalık) görülmektedir. Peutz Jeghers sendromuna eşlik eden vakalarda tümör genelde benign, bilateral, multifokal yerleşim gösteren, kalsifiye subsantrimetrik tümörler olarak karşımıza çıkar. Bu sebeple genelde insidental olarak saptanırlar. Bu sendrom ile ilişkili olgularda %20 oranında servikal adenoma malignum görülmektedir. Peutz Jeghers sendromu ile ilintisiz tümörler ise unilateral, 4cm'den büyük ve sıklıkla solid tümörlerdir. Genel olarak malign kabul edilirler ve %20 oranında metastazlar ve nüksler izlenir. Seks kord stromal tümörler arasında en sık lenf nodu metastazı yapan alt tiptir^(9,15).

Sertoli Hücreli Tümör

Leydig hücrelerinin nadiren saptandığı Sertoli hücrelerinden oluşan ve çok seyrek izlenen over maligniteleridir. Östrojen ve testosteron salgılayarak puberte prekoks, anormal uterin kanama, hirsutizm, postmenopozal kanama gibi semptomlara yol açarlar. Daima evre I'de saptanan unilateral, solid-kistik malign oluşumlardır⁽¹⁰⁾.

Tedavi

A. Cerrahi Tedavi

Mikst seks kord stromal tümörlerde tüm gruplar dikkate alındığında en önemli prognostik faktör olarak evre karşımıza çıkmaktadır. Tümör çapının >5 cm olması, >50 yaş olgular ve kitlelerin rüptüre izlenmesi prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Erken evre ve genç yaşlarda organ koruyucu yaklaşım ve evreleme cerrahisi kabul edilmektedir⁽¹¹⁾. İleri evre olgularda ise histerektomi+bilateral salpingo ooferektomi ile beraber evreleme cerrahisi, sitoredüktif prosedürler uygun yaklaşımdır. Erken evre granülosa hücreli tümörlerde ve iyi diferansiye Sertoli-Leydig hücreli tümörlerde organ koruyucu yaklaşım izlenebilir. Mikst seks kord stromal tümörlerin cerrahi uygulamasında R0 (rezidü bırakmadan) operasyon arzulanmaktadır. Peritoneal yıkama örneği, omentektomi ilave yaklaşımlar olarak sunulmaktadır. Bazı araştırmalarda lenf nodu yayılımının düşük olmasından dolayı lenfadenektominin yersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle lenfadenektomi prosedürü önerilmez. Ancak klinik ve radyolojik şüpheli lenf nodları çıkartılmalıdır⁽¹²⁾. İleri yaşlarda ve puberte sonrası saptanan granülosa hücreli tümörlerde 1/4 oranında endometriyal hiperplazi ve 1/8 oranında ise endometriyum kanseri saptanmaktadır. Bu tehlike-

den ötürü bu grup hastalarda endometriyal değerlendirme yapılmalıdır. Tek taraflı mikst seks kord stromal tümörlerde kistektomi önerilmez ve tümöral bölgeye salpingo-ooferektomi prosedürü yapılmalıdır. Karşı taraf over biyopsisi, genellikle tümörler tek taraflı olduğundan önerilmez. Sadece Peutz Jeghers sendromunun eşlik ettiği durumlarda bilateralite arttığından kontralateral overin örneklenmesi önerilir^(13, 14).

B. Kemoterapi

Mikst seks kord stromal tümörlerin tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanlar germ hücreli tümörlerde kullanılanlara benzerdir. Ancak klinik cevap oranları oldukça düşüktür. Mikst seks kord stromal tümörlerin tedavisinde uygulanan kemoterapi protokolleri arasında en sık uygulanan BEP (bleomisin, etoposid, cisplatin) protokolü ile beraber EP ve VBP (Vinkristin Bleomisin cisplatin) de kullanılmaktadır. Paklitaksel ve karboplatin de ayrıca tedavide kullanılabilir. Granülosa hücreli tümörlerin evre I ve II'sinde, rezidü saptanmayan grubunda ve Sertoli-Leydig hücreli evre I/grade I tümörlerde kemoterapiye ihtiyaç yoktur. Diğer tüm olgularda kemoterapi protokolleri uygulanmaktadır^(14, 16).

Tümör Nükslerinin Varlığı ve Tedavi

Mikst seks kord stromal tümörlerin tedavi sonrası nüksleri ile ilgili datalar nadirdir. Özellikle granülosa hücreli tümörlerde uzun dönemler sonrasında bile nüksler izlenebilmektedir. Nüks sonrası tedavi yaklaşımı germ hücreli over maligniteleri ile benzerlik göstermektedir. Tedavide R0 cerrahinin önemi büyüktür, zira kemoterapiye yanıt oldukça düşüktür⁽¹⁷⁾. En sık karşılaşılan grup olan granülosa hücreli tümörlerde nüks sonrası R0 sağlanabilen olgularda adjuvant tedavi gerekliliği tartışmaya açıktır. Granülosa hücreli tümörlerde sitotoksik tedaviler yanında GnRH agonistleri, tamoksifen, progesteron deriveleri, aromataz inhibitörleri gibi hormonal tedaviler de kullanılabilir⁽¹⁸⁾.

Diğer Seks Kord Stromal Tümörler

Overyan Fibromlar

Tüm over tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadırlar. En sık izlenen benign seks kord stromal tümörlerdir. Ovaryan stroma içerisindeki fibroblastlardan köken alan ve neredeyse tamamı unilateral izlenen solid tümörlerdir. Hormonal açıdan inaktiftirler ve tanımlanan iki sendromla birlikte izlenebilirler. Gordin sendromunda PTCH geninde izlenen mutasyon ile multiple anomaliler ve bazal hücreli kanserlerle giden otozomal dominant kalıtım izlenmektedir⁽¹⁹⁾. Tabloya iki taraflı overyan fibromlar eşlik etmektedir. Meigs sendromu ise over fibromuna asit ve hidrotoraksın eşlik

etmesidir. VEGF, IL-6 ve FGF plevral sıvıda, asitte ve serumda yüksek saptanmıştır⁽²⁰⁾. Plevra ve intraperitoneal kavitede sıvı birikiminin vasküler geçirgenliğin artışından kaynaklandığı düşünülmektedir. Eşlik eden over fibromlarında selüler ve sarkomatoid alt tiplerin de görülebildiği bilinmektedir⁽²¹⁾.

Tekoma

Çoğunlukla postmenopozal dönemde tanı alan ve tüm over tümörlerinin %1'ini oluşturan benign seks kord stromal tümörleridir. Çok nadiren malign formları da izlenebilmektedir. Östrojen üretebilen alt tiplerinde hiperöstrojenemi ilişkili semptomlar oluşabilmektedir. Tek hücrelerine benzer stromal odaklardan oluşan tek taraflı, solid overyan tümörlerdir. Fibroblastların luteinize teka hücreleri ile beraber izlenmesi, fibrotekoma olarak tanımlanır. Luteinize vakalarda steroid hormonal aktivitesi ile peritoneal ve omental nodüler kalınlaşmalar izlenebilir. Bu durum luteinizasyona bağlı sklerozan peritonit olarak adlandırılmaktadır⁽²²⁾. Çoğunlukla 25'li yaşlarda izlenmektedir. Asit, şişkinlik, ileus tabloya eşlik edebilir. Tek taraflı veya iki taraflı izlenebilir. Ovaryan patolojiye uygulanan tedavi sonrası, GnRH agonistleri, yüksek doz steroid tedavileri ve tamoksifen sklerozan peritonit tedavisinde kullanılabilir⁽²³⁾. Erken yaşlarda over wedge rezeksiyonu tedavi için kullanılabilir⁽²⁴⁾.

Leydig Hücreli Tümör

Nadiren izlenen steroid hücreli tümörlerdir. Perimenopozal kadınlarda izlenen hiperandrojenemi bulgularına sebep olabilen tek taraflı, overyan hilusa yerleşim gösteren, benign karakterli subsantrimetrik tümörlerdir. Hiperandrojenemi semptomları ile başvuran hastalarda adrenal nedenler dışlandıktan sonra over kaynaklı maligniteler araştırılmalıdır. Histolojide Reinke kristalleri de izlenir⁽⁸⁾.

Steroid Hücreli Over Tümörü

Oldukça nadir izlenen seks kord stromal tümörlerindendir. Çoğunlukla benign olmasına rağmen nadiren malign olgular mevcuttur. Kırklı yaşlarda izlenen soliter tümörlerdir. Hiperandrojenemi ve virilizasyona yol açabilirler. Plazma kortizol, androstenedion ve östrojen seviyeleri yüksektir. Kortizol salınımı sebebiyle Cushing sendromuna neden olabilmektedirler^(4, 5).

Jinandroblastom

Sertoli-Leydig ve granülosa-teka hücrelerinin beraber izlendiği mikst tip over tümörleridir. Reinke ve Call-Exner cisimcikleri beraber izlenir. Genelde benign seyredirler ve hormonca aktif olabilirler^(4, 5).

KAYNAKLAR

- (1) Li J, Bao R, Peng S, Zhang C. The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. *J Ovarian Res* 2018 Feb; 11(1): 13.
- (2) Penick ER, Hamilton C, Maxwell GL, Marcus CS. Germ Cell, Stromal, and Other Ovarian Tumors. *Clinical Gynecologic Oncology*, 9th Edition, Elsevier, 2018; 290-13. E7. Editor (s): Di-Saia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG.
- (3) Lay-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and Follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct; 29 (Supp4): iv1-iv18.
- (4) Berney DM, Stoneham S, Arora R, Shamash J, Lockley M. Ovarian germ cell tumour classification: views from the testis. *Histopathology*. 2020 Jan; 76 (1): 25-36.
- (5) Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th ed 2020, Volume 4 WHO Classification of Tumours Editorial Board ISBN-13 (Print Book) 978-92-832-4504-9
- (6) Gershenson DM, Frazier AL. Conundrums in the management of malignant ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. *Gynecol Oncol*. 2016 Nov; 143 (2): 428-432.
- (7) Mah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, Leung G, Zayed A, Mehl E, Kalloger SE, Sun M, et al.: Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med*. 2009 Jun; 360 (26): 2719-29.
- (8) Fanta M, Fischerová D, Indrielle-Kelly T, Kolíba P, Zdeňková A, Burgetová A, Vrbíková J. Diagnostic pitfalls in ovarian androgen-secreting (Leydig cell) tumours: case series. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Apr; 39 (3): 359-364.
- (9) Demir H, Ozturk T, Calay Z, Ilvan S, Demirkiran F. Sex Cord-Stromal Tumor with Annular Tubules of the Ovary. *Erciyes Tip Dergisi/Erciyes Medical Journal*. 2016; 38: 122-124.
- (10) Oliva E, Alvarez T, Young RH. Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005 Feb; 29 (2): 143-56.
- (11) Chan JK, Tewari KS, Waller S, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol*. 2008 Aug; 98(2): 111-6.
- (12) Nasioudis D, Ko EM, Haggerty AF, Cory L, Giuntoli RL 2nd, Burger RA, Morgan MA, Latif NA. Performance of lymphadenectomy for apparent early stage malignant ovarian germ cell tumors in the era of platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2020 Jun; 157 (3): 613-618. Doi: 10.1016/j.No.2020.04.047. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32359845.
- (13) Karataş E, Yüksel D, Kılıç Ç, Çakır C, Şahin O, Ünsal M, Mesci C, Turan T. Peutz-Jeghers sendromu ile ilişkili olmayan overin malign annuler tubuli seks-kord stromal tümörü: Olgu sunumu. *Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi*. 2020; 2 (4): 143-145.
- (14) Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Cormio G, Candiani M, Scarfone G, Mascilini F, Gadducci A, Mosconi AM, Scollo P, Cassani C, Pignata S, Ferrandina G. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTS): the MITO-9 study. *Ann Oncol*. 2017 Feb; 28 (2): 333-338.
- (15) 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 Apr; 113 (1): 86-90.
- (16) Nasioudis D, Orfanelli T, Frey MK, Chapman-Davis E, Caputo TA, Witkin SS, Holcomb K. Role of adjuvant chemotherapy in the management of non-granulosa cell ovarian sex cord-stromal tumors. *J Gynecol Oncol*. 2019 Mar; 30 (2): e19.
- (17) De Waal YR, Thomas CM, Oei AL, Sweep FC, Massuger LF. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Oct; 19 (7): 1160-5.
- (18) Young RH. From krukensberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary: Part I. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the krukensberg tumor. *Adv Anat Pathol*. 2006 Sep; 13 (5): 205-27.

- (19) Bi R, Bai QM, Yang F, Wu LJ, Cheng YF, Shen XX, Cai X, Zhou XY, Yang WT. Microcystic stromal tumour of the ovary: frequent mutations of β -catenin (CTNNB1) in six cases, *Histopathology*. 2015 Dec; 67 (6): 872-9.
- (20) Abramov Y, Anteby SO, Fasouliotis SJ, Barak V. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, and interleukin 6 in Meigs syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Feb; 184 (3): 354-5.
- (21) Wang D, Zhu S, Jia C, Cao D, Wu M, Shen K, Yang J, Xiang Y. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure immature ovarian teratoma after fertility-sparing Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 May; 30 (5): 664-669.
- (22) Mellembakken JR, Engh V, Tanbo T, Czernobilsky B, Edelstein E, Lunde O, Roth LM. Mitotically active cellular luteinized thecoma of the ovary and luteinized thecomatosis associated with sclerosing peritonitis: case studies, comparison, and review of the literature. *Pathol Res Pract*. 2010 Nov; 206 (11): 744-8.
- (23) Muratori L, Trevisi E, Delcuratolo MD, Sperone P, Di Maio M. Luteinized thecoma (thecomatosis) with sclerosing peritonitis: a systematic review of the literature of the last 25 years. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021 Jan; 21 (1): 23-32.
- (24) Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, Ko EM. Trends in the surgical management of malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2020 Apr; 157 (1): 89-93.



OVER KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİNİN YERİ

Dr. Esra Özaydın

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Over kanseri primer cerrahiye eklenen adjuvan tedavilere rağmen jinekolojik kanserler içinde en yaygın ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Bunun nedeni ilk basamak tedaviye tam yanıt verilmesine rağmen tedavi alanların çoğunluğunun nüksetmesidir. Over kanserinde adjuvan tedavinin temelini platin bazlı kemoterapiler oluşturmaktadır. Ek tedavi gereksinimi evreye, histolojiye, rezidüel hastalığın varlığına ve moleküler profile bağlı olarak değişmektedir. Tekrarlayan olgularda tedavi seçenekleri platinsiz geçen süre ile ilişkili bulunan platin direncine göre belirlenmektedir. Kapsamlı sitoredüktif cerrahi teknikleri ve adjuvan tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen genel sağkalım, evre III için %40 ve evre IV için %20 gibi düşük bir düzeyde kalmaktadır⁽⁴⁾.

Abstract:

Despite the introduction of adjuvant therapies in conjunction with primary surgery, ovarian cancer continues to represent the most common cause of mortality among gynecological cancers. This is due to the fact that the majority of patients who undergo treatment experience a relapse despite initially responding positively to the first-line treatment. The primary form of adjuvant therapy for ovarian cancer is platinum-based chemotherapy. The necessity for additional treatment is contingent upon the stage, histology, presence of residual disease, and molecular profile. In instances of recurrence, treatment options are contingent upon platinum resistance, which is related to the time without platinum. Despite advancements in comprehensive cytoreductive surgical techniques and adjuvant treatment methods, the overall survival rate remains as low as 40% for stage III and 20% for stage IV⁽⁴⁾.

Erken Evre Over Kanserinde Yönetim

Overlere sınırlı (evre 1a ve evre 1b) ve iyi diferansiyeye (grade1olgularda en az %90'lık beş yıllık sağkalım oranı mevcuttur bu yüzden adjuvan tedaviden ziyade gözlem önerilmektedir^(1, 2). Evre 1b grade 3 endometrioid over tümörleri ve evre 1c olgular ya da herhangi bir evrede nüks için yüksek risk özelliklerine sahip (berrak hücreli tümörler, yüksek gradeli seröz tümörler gibi) hastalar adjuvan platin bazlı kemoterapi için adaydırlar⁽⁵⁾. Grade 2 over kanseri olan kadınların yüksek riskli hastalığa sahip olarak kabul edilip edilmemesi ve adjuvan tedavi önerilmesi gerekliliği ise tartışmalıdır. Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) düzenli olarak güncelleyerek yayınladığı klavuzlarında erken evre

over kanserleri için yönetim önerilerini (**Tablo 1**)'deki şekilde özetlemektedir.

2015 yılında 1277 kadını kapsayan beş randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, adjuvan platin bazlı kemoterapinin (KT) erken evre (FIGO evre I/IIa) epitelyal over kanserli kadınlarda sağ kalımı uzatmada etkili olduğunu göstermiştir. Üç çalışmadan elde edilen beş yıllık verilerin meta-analizi, adjuvan platin bazlı kemoterapi alan kadınların genel sağkalımının (OS) almayanlara göre daha uzun olduğunu kanıtlamaktadır. Benzer şekilde, dört çalışmadan elde edilen beş yıllık verilerin meta-analizi, adjuvan kemoterapi alan kadınların progresyonsuz sağkalımının (PFS) almayanlara göre daha iyi olduğunu ortaya koymaktadır⁽⁵⁾.

Tablo 1. Evre I Epitelyal Over Kanserlerinde Primer Cerrahi Sonrası NCCN Tarafından Önerilen Yönetim Seçenekleri

Cancer Type	Pathologic Stage	Observation	Standard IV Platinum-Based Chemotherapy	Other Adjuvant Systemic Therapy
High-grade serous carcinoma	IA/B/C	NR	Yes	NR
Grade 2 endometrioid	IA/IB	Yes	Yes	NR
Grade 3 endometrioid	IA/B/C	NR	Yes	NR
Carcinosarcoma	IA/B/C	NR	Yes	Carboplatin/ifosfamide, Cisplatin/ifosfamide, Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)
Clear cell carcinoma	IA	Yes	Yes	NR
Clear cell carcinoma	IB/IC	NR	Yes	NR
Mucinous carcinoma	IA/IB	Yes	NR	NR
Mucinous carcinoma	IC	Yes	Yes	5FU/leucovorin/oxaliplatin, Capecitabine/oxaliplatin
Grade 1 endometrioid	IA/IB	Yes	NR	NR
Grade 1 endometrioid	IC	Yes (category 2B)	Yes	Hormone therapy (category 2B)
Low-grade serous carcinoma	IA/IB	Yes	NR	NR
Low-grade serous carcinoma	IC	Yes (category 2B)	Yes	Hormone therapy (category 2B)

Erken evrede rastlantısal şekilde tespit edilen fakat tamamlayıcı cerrahi kabul etmeyen hastalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir⁽⁶⁾. Sitoreduktif cerrahiden sonraki 21 ila 35 gün arasında, yüksek risk özelliklerine sahip erken evre epitelyal over kanserli (EOK) kadınlara adjuvant tedavi önerilmektedir⁽⁷⁾. Bu tedavinin 35 günü aşan bir gecikmeyle verilmesinin ise sağkalımı kötüleştirdiğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. EOK için standart kemoterapi, tercihen 6 kür karboplatin ve paklitaksel kombinasyonudur. Seçili hastalarda bu tedaviye hedefli tedavi ajanları da eklenmektedir⁽⁴⁾. Standart olarak verilen 6 kürden daha uzun tedavi protokollerinin ek katkı sağlamaksızın toksisiteyi artırdığı gösterilmiştir. GOG-157 çalışmasında 457 kadına, üç veya altı kür paklitaksel artı karboplatin uygulanmıştır. Sonuç olarak seröz histolojili olgularda 3 kür yerine 6 kürde daha az nüks ve daha fazla toksisite görülürken, 5 yıllık sağkalım bulunmuştur. Seröz dışı tümörlerde ise nüks oranı değişmemiş ve sağkalım benzer şekilde hesaplanmıştır. Bu nedenle seröz EOK'lerde 6 kür adjuvant kemoterapi önerilirken, non seröz histolojilerde toksisite durumuna göre kür sayısı bireyselleştirilebilir⁽⁸⁾. Berrak hücreli kanserler seröz kanserlerle karşılaştırıldığında platin bazlı tedaviye yanıt oranı (%11'e karşı %72,5) ve sağkalım süresi (Evre I/II 31,8'e karşı 42,3 ay) önemli ölçüde daha düşüktür⁽¹²⁾.

Kısaltmalar:

- NR: Tavsiye edilmez
- IV: İntravenöz
- Hormon tedavisi seçenekleri arasında aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan), leuprolid asetat veya tamoksifen bulunur.

İleri Evre Over Kanserinde Yönetim

Evre 3 ve 4'te olgularda sitoreduktif cerrahi sonrası sistemik kemoterapi verilmektedir. İleri evre olgular dahil EOK için birinci basamak kemoterapide standart yaklaşım platin bazlı ajanın taksanlar ile kombinasyonudur. Standart tedavi 6 kür karboplatin-paklitakseldir. Hastalığı optimal düzeyde azaltılmış (<1 cm rezidüel hastalık) kadınlar için iki seçenek vardır. Bunlar tek başına intravenöz (IV) kemoterapi veya IV ve intraperitoneal (IP) kemoterapinin (IV/IP tedavisi) bir kombinasyonudur. Optimum sitoreduksiyon yapılamayan (≥1 santimetre rezidüel hastalık) kadınlar, tümöral dokuda boyuta bağlı penetrasyon kaybı nedeniyle IP tedavisine aday değildir ve IV sistemik tedavi almaları gerekir.

İleri evre EOK için Japonya'da yapılan bir çalışmada haftalık paklitaksel ile alternatif rejimin genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Dosetaksel, paklitaksel ilişkili nöropati ve aşırı duyarlılık izlenen hastalarda bir seçenektir⁽¹⁰⁾. Nadir izlenen müsinöz over karsinomları standart kemoterapi rejimine kıyasla gastrointestinal tip kemoterapiden (5-fluorourasil, Capecitabin, Irinotecan veya Oxaliplatin) daha fazla fayda görebilmektedir⁽¹¹⁾.

Berrak hücreli, endometrioid veya müsinöz yumurtalık kanseri tanısı alan kadınlara, DNA yanlış eşleşme tamiri eksikliği (Mismatch Repair Deficiency d-MMR) açısından somatik tümör testi önerilmelidir⁽¹³⁾. Bu eksikliğin saptandığı hastaların dirençli hastalık durumunda immün kontrol noktası inhibisyonu için uygun adaylar oldukları düşünülmektedir.

Nüks riski yüksek olan hastalara (örneğin, BRCA mutasyonu olmayan plevral efüzyon veya asiti olanlar), kemoterapiyle birlikte ve/veya idame tedavisi olarak devam ettirilen bevacizumab eklenmesini önerilmektedir⁽¹⁴⁾. Rekombinant monoklonal antikor olan Bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) A'ya doğrudan bağlanıp nötralize etmekte ve VEGF reseptörünün aktivasyonunu önlemektedir. İki randomize kontrollü çalışmada (GOG0218 ve ICON 7) bevacizumabın paklitaksel-karboplatin rejimi ile birleştirilmesi sonrasında progresyonsuz sağkalımda anlamlı iyileşme gösterilmiştir. GOG 0218 hastalarında ön idame tedavisi (2-6. sikluslarda paklitaksel + karboplatin içeren Bevacizumab ve 22 siklus boyunca idame bevacizumab) alan hastalarda PFS'de 3, 8 aylık önemli bir iyileşme sağlanmıştır.

Son çalışmalar, platin bazlı kemoterapiyi takiben Poly (ADPribose) polimeraz inhibitörlerinin (PARP) eklenmesine odaklanmıştır. SOLO 1 çalışması, PARP inhibitörü Olaparib'in BRCA1/BRCA 2 mutasyonlu HGSOE (yüksek gradeli seröz karsinom) ve endometrioid karsinomda cerrahi ve adjuvan kemoterapi sonrasında idame tedavisi olarak rolünü değerlendiren randomize bir çalışmadır. Ortalama 56 aylık PFS ile hastalığın ilerlemesinde %70'lik azalma saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Benzer şekilde, PRIMA çalışması, ön basamak idame tedavisinde niraparib'i değerlendirmiş ve hem homolog rekombinant eksikliği olan HRD'de (BRCA1/2 dahil) hem de HRD olmayanlarda PFS'de anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Bu sebeple HGSOE ve endometrioid yumurtalık kanserinde BRCA dan bağımsız kullanılabileceği öngörülmüştür⁽¹⁶⁾. VELIA çalışmasında birinci basamak kemoterapi ve idame tedavisi sırasında veliparib alanların, tek başına kemoterapi alanlara kıyasla PFS'lerinde önemli ölçüde iyileşme gözlenmiştir⁽²³⁾. Rucaparibin platin duyarlı evre III/IV HGSOE olgularda idame olarak verildiği ATHENA çalışmasında, plasebo grubuna kıyasla PFS'de iyileşme (20'ye karşı 9,2 ay) saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Sağkalım katkısı hem HRD pozitif olgularda (29'a karşı 11 ay) hem de daha az olmakla birlikte HRD negatif olanlarda (12'ye karşı 9,1 ay) gözlenmiştir.

Yeni tanı almış, evre III-IV HGSOE veya endometrioid EOK'li 806 kadında yapılan PAOLA-1 çalışmasında platin ve bevacizumaba yanıt veren hastalar rastgele 2:1 oranında olaparib bevacizumab grubu veya plasebo bevacizumab grubuna atanmıştır. Olaparib bevacizumab alan grupta medyan PFS iyileşmiş (22,1'e karşı 16,6 ay), medyan OS'de ise iyileşme eğilimi (57'ye karşı 52 ay) gözlenmiştir⁽¹⁹⁾. HRD negatif veya bilinmeyen hastalarda bevacizumaba olaparib eklenmesinin faydası olmadığı saptanmıştır. PARP inhibitörlerinin klinik çalışma bağlamı dışında, diğer hedefli ajanlar veya immüno-onkoloji ajanlarıyla birlikte kullanılması önerilmemektedir⁽¹⁷⁾. Yan etkiler açısından bakıldığında PARP inhibitörleri anemi, trombositopeni gibi hemotolojik yan etkiler yapabilir ve hastalar takip edilmelidir. Daha önce adjuvan tedavi sonrasında PARP inhibitörü almayan platin duyarlı hastalarda veya platinle tedaviyi kabul etmeyen BRCA taşıyıcılarında idame bevacizumab yerine kullanım için uygun bir alternatiftirler⁽³⁾.

Nüks Hastalara Yaklaşım

EOK'li kadınlarda tekrarlama olasılığı hastalığın tüm evrelerinde genel olarak yüzde 62 iken, evre III veya IV hastalığı olan kadınlarda bu oran yüzde 80-85'tir. Nüks olguların yönetimi, platin bazlı tedavinin

tamamlanması ile nüksün tespiti arasında geçen zamana, yani platinsiz aralık (PFI) olarak bilinen süreye göre sınıflandırılmaktadır.

Altı ay veya daha uzun PFI'si olan hastalar "platin duyarlı" hastalığa sahip olarak kabul edilmektedir. Platin bazlı tedaviden sonraki nüksü altı ay veya daha uzun sürede olan olguların, platin bazlı kemoterapi rejimine yeniden tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksektir. Nüks hastalarda d-MMR /mikroinstabilite testleri, BRCA 1-2, özellikle müsinöz için HER-2 bakılması tedavi düzenlenmesi açısından önemli rol oynamaktadır⁽²⁸⁾.

Daha önce PARP inhibitörü almamış, platin bazlı kemoterapiye kısmi veya tam yanıt veren, BRCA mutasyonlu nüks over kanserlerinde PARP inhibitörü ile idame tedavi PFS'yi iyileştirmektedir.

Çoklu KT ajanları ile tedaviler tek ajan terapilere göre daha etkili bulunmuştur. Tercih edilen tedavi ajanları BRCA dan bağımsız karboplatin + paklitaksel veya karboplatin + gemesitabin -bevacizumab sonrasında yine bevacizumab ile idame şeklindedir.

Bevacizumab ile idamenin karşılaştırıldığı Oceans çalışmasında tedavi kolunda PFS, plasebo kolundan daha üstün (medyan PFS sırasıyla 12,4'e karşı 8,4 ay) saptanmıştır. Hipertansiyon (%17,4'e karşı %1) ve proteinüri (%8,5'e karşı %1) bevacizumab kolunda daha sık meydana gelmiştir. Nötropeni ve febril nötropeni oranları her iki kolda benzer bulunmuştur⁽²⁰⁾.

Standart platin bazlı kemoterapiye bevacizumab eklenmesinin irdelendiği GOG 213 çalışmasında bevacizumab kolunda PFS'de iyileşme (sırasıyla 14 aya kıyasla 10 ay) saptanmıştır. Çalışma kolunda perforasyon, nekroz, fistül (%6 vs %3) ve enfeksiyon (%13 vs %6) gibi ciddi gastrointestinal komplikasyonlarda artış yaşanmıştır⁽²¹⁾.

Altı aydan kısa PFI'si olan hastalar "platin dirençli" olarak kabul edilmektedir. Aynı şekilde platin bazlı tedavi sırasında ilerleme gösteren hastalar "platin dirençli" olarak adlandırılmaktadır.

Dirençli hasta grubunda haftalık paklitaksel, topotekan, etoposid, pemetreksed, doksurobusin ile bevacizumab kombinasyon rejimleri önerilmektedir. Yine tek ajan tedaviler bu hasta grubunda kullanılmaktadır. Somatik tümör testleri immunoterapiler için akılda tutulmalıdır. BRCA pozitifliğinde PARP inhibitörleri ve d-MMR de immunoterapiler denenebilir.

Platin dirençli olguların değerlendirildiği AURELIA çalışmasında Bevacizumab ile PFS'de 3 aylık artış ve daha iyi yaşam kalitesi gösterilmiştir⁽²²⁾. Platin direnci,

ileri evre ve tekrarlayan asit varlığı gibi risk faktörlerine sahip hastalarda kemoterapi sınırlı bir etkinliğe sahiptir. Bu olgularda semptomatik rahatlama için parasentez tercih edilmektedir. Asit kontrolü için sık aralıklarla parasentez gerektiren vakalarda Bevacizumab gibi anjiyogenez inhibitörlerinin kullanımı uygundur.

İlaç toksisitelerine göre tedavi bireyselleştirilebilmektedir. Paklitakselin neden olduğu kalıcı nöropati ve saç dökülmesinden sakınmak amacı ile gemcitabine veya doxorubicin tercih edilmektedir. Toksisite izlenen olgularda gemcitabine, doxorubicin, trabektedin, etoposid, topotekan tercih edilen diğer ajanlardır.

Düşük Gradeli Seröz Over Karsinomları

Düşük gradeli seröz over karsinomları (LGSOC) yüksek gradeli seröz karsinomlara göre kemoterapiye daha kötü yanıt vermektedirler. Bu nedenle neoadjuvan kemoterapi veya HIPEC bu olgularda tercih edilmemektedir⁽²⁵⁾. Düşük gradeli kanserlerde evre IA ve IB için izlem önerilmektedir. Evre IC de yaygın olarak kabul görmüş standart bir yaklaşım yoktur. Amerikan ulusal kanser ağına (NCCN) göre gözlem, platin bazlı kemoterapi ve endokrin tedavi modaliteleri gibi kişiselleştirilmiş yöntemler önerilmektedir. Evre 2-4'te NCCN 6 kür adjuvan paklitaksel / karboplatin kemoterapisi ve ardından endokrin tedavi seçeneklerini sunmaktadır⁽²⁴⁾.

Endokrin tedavi, tekrarlayan hastalığa sahip kadınlar için de bir seçenektir. Kanıtlar, bu tümörlerin çok yüksek bir oranının östrojen reseptörü (ER) içerdiğini göstermektedir. Ancak kılavuzlarda hormonal tedavi iyi tanımlanmamıştır. GOG-0281 çalışması letrozolün idame tedavide tamoksifenden üstün olduğunu göstermiştir⁽²⁵⁾. Cerrahi sonrası adjuvant tedavinin hormonal

tedavi veya standart kemoterapiye ek hormonal tedavi şeklinde olması konusu halen çalışılmaktadır⁽²⁶⁾. NCCN kılavuzuna göre nüks hastalık için seçenekler arasında MEK inhibitörleri, BRAF V600E pozitif tümörler için dabrafenib + trametinib, hormonal tedavi, kemoterapi (daha önce kemoterapi almamış hastalar için platin bazlı kemoterapi, tekrarlayan olgularda bevacizumab seçeneği veya platin içermeyen kemoterapi rejimleri dahil) veya tek başına bevacizumab yer almaktadır. MEK inhibitörü trametinib, tekrarlayan düşük dereceli, seröz over karsinomu için yeni bir tedavi stratejisidir. Randomize kontrollü bir çalışma olan GOG 281 de standart tedaviye kıyasla PFS ve tedavi yanıt oranlarında iyileşme gösterilmiştir. Bu çalışmada karşılaştırılan standart tedavi kolları letrozol, tamoksifen, pegile liposomal doxorubicin, haftalık paklitaksel veya topotekan 1 içermektedir. Trametinibte progresyonsuz sağkalım 13,0 ay iken standart tedavi grubunda bu süre 7,2 ay olarak bulunmuştur⁽²⁷⁾.

FDA, BRAF V600E mutasyonlu unrezektable veya metastatik solid tümörlü hastaların tedavisinde dabrafenib - trametinib kombinasyonuna hızlandırılmış onay vermiştir.

2022'de yapılan SORAYA çalışması sonrasında folat reseptör alfanın monoklonal antikoru olan mirvetuximab soravtansinin platine dirençli nüks over/peritoneal kanserlerde kullanımına FDA onayı verilmiştir. Çalışmaya yalnızca yüksek dereceli seröz karsinomlu kadınlar dahil edilmiştir. Ancak düşük dereceli seröz karsinomların yaklaşık %25'inin de yüksek folat reseptör alfa ekspresyonuna sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, tekrarlayan düşük dereceli seröz karsinom olgularında bu moleküllerin tedavi seçeneği olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- (1) Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, 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.
- (2) Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2968.
- (3) Epithelial ovarian cancer: Review article. (2022; 33: 100629)
- (4) Ovarian cancer statistics, 2018, *CA Cancer J. Clin.*, (2018), pp. 284-296.
- (5) Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer, Optimal treatment of early-stage ovarian cancer, Theresa A Lawrie¹, Brett A Winter-Roach, Pauline Heus, Henry C Kitchener, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Dec 17; 2015 (12): CD004706.
- (6) Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial, 2003.
- (7) Seagle BL, Butler SK, Strohl AE, et al. Chemotherapy delay after primary debulking surgery

- for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 260.
- (8) Be ll J, Brady MF, Young RC, ve diğerleri. Erken evre epitelial yumurtalık karsinomunda üçe karşı altı kür adjuvan karboplatin ve paklitakselin kullanıldığı randomize faz III çalışması: bir Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışması. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 432.
 - (9) Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial.
 - (10) Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma.
 - (11) Effects of gastrointestinal-type chemotherapy in women with ovarian mucinous carcinoma.
 - (12) Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy.
 - (13) Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1222.
 - (14) Identification of Patients With Ovarian Cancer Experiencing the Highest Benefit From Bevacizumab in the First-Line Setting on the Basis of Their Tumor-Intrinsic Chemosensitivity (KELIM): The GOG-0218 Validation Study.
 - (15) S. Banerjee, K. N. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B. G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisysanskaya, A. Floquet, A. Leary, G. S. Sonke, Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 22 (12) (2021) 1721-1731.
 - (16) A. Gonza ´lez-Martín, B. Pothuri, I. Vergote, R. DePont Christensen, W. Graybill, M. R. Mirza, C. McCormick, D. Lorusso, P. Hoskins, G. Freyer, K. Baumann, Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer, *N. Engl. J. Med.* 381 (25) (2019) 2391-2402.
 - (17) *PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline.*
 - (18) *A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45.)*
 - (19) *Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer.*
 - (20) *Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer.*
 - (21) *Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.*
 - (22) *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial.*
 - (23) R. L. Coleman, G. F. Fleming, M. F. Brady, E. M. Swisher, K. D. Steffensen, M. Friedlander, A. Okamoto, K. N. Moore, N. Efrat Ben-Baruch, T. L. Werner, N. G Cloven, Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer, *N. Engl. J. Med.* 381 (25) (2019) 2403-2415.
 - (24) *NCCN Guidelines: Ovarian cancer/Fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. Version 1. 2024. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/> (Accessed on April 03, 2024).*
 - (25) *Low-grade serous ovarian cancer: expert consensus report on the state of the science.*
 - (26) *Letrozole With or Without Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Stage II-IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer-clinical trials.*
 - (27) *Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial.*
 - (28) *ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease.*



OVER KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİNİN YERİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

Dr. Bilgehan Sağlık Gökmen

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı*

Özet:

İleri evre over kanserlerinin tedavisine yönelik güncel öneriler primer debulking cerrahisini takiben standart platin bazlı kemoterapi şeklindedir. Cerrahi açıdan kötü prognostik faktörlere sahip olan veya optimum sitoredüksiyon olasılığı düşük olan hastalarda ise neoadjuvan kemoterapiyi (NACT) takiben interval sitoredüksiyon başarılı bir seçenek olarak görülmektedir. Optimum sitoredüksiyon, medyan sağkalımı etkileyen en önemli faktördür. Güncel veriler, NACT'nin seçilmiş bir hasta popülasyonunda primer debulking cerrahisine alternatif olarak kullanılmasını desteklemektedir. Bu nedenle özellikle optimal rezeksiyon ihtimali düşük, yaygın hastalığı olan olgularda bir seçenek olarak düşünülmelidir.

NACT ileri yaşa, birden fazla komorbiditeye, optimal cerrahi rezeksiyon için kötü prognostik faktörlere veya yaygın metastazlara sahip olan seçilmiş hasta popülasyonlarında, sağkalımı olumsuz etkilemeden azalmış morbidite ve daha az postoperatif yan etkiye sahip makul bir alternatif olduğu gösterilmiştir. Cerrahi sırasında hipertermik koşullar altında uygulanabilen intraperitoneal kemoterapi hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) olarak adlandırılmaktadır. Temelde HIPEC, over kanserinin yayıldığı birincil yer olan periton boşluğunun tamamını kapsayacak şekilde daha iyi tedavi etme isteğinden doğmuştur. Seçilmiş hasta gruplarında HIPEC ile over kanseri tedavisinin, ek morbidite, mortalite veya yaşam kalitesinde bozulma olmaksızın sağkalım avantajı sağlayabileceğini gösteren umut vadeci yüksek kaliteli çalışmalar yapılmaktadır. Mevcut veriler epitelyal over kanserlerinin interval sitoredüktif cerrahisi esnasında HIPEC uygulanmasının net sağkalım avantajı sağladığını desteklemektedir.

Abstract:

Current recommendations for the treatment of advanced ovarian cancer include primary debulking surgery followed by standard platinum-based chemotherapy. Interval cytoreduction followed by neoadjuvant chemotherapy (NACT) is considered a successful option in patients with poor prognostic factors for surgery or in patients with a low probability of optimal cytoreduction. Optimal cytoreduction is the most important factor influencing median survival. Current data support the use of NACT as an alternative to primary debulking surgery in a selected patient population. Therefore, it should be considered as an option, especially in patients with diffuse disease and a low likelihood of optimal resection.

NACT has been shown to be a reasonable alternative in selected patient populations with advanced age, multiple comorbidities, poor prognostic factors for optimal surgical resection,

or extensive metastases, with reduced morbidity and fewer postoperative side effects without adversely affecting survival. Intraperitoneal chemotherapy that can be delivered under hyperthermic conditions during surgery is called hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Basically, HIPEC was born out of a desire to better treat the entire peritoneal cavity, the primary site of ovarian cancer spread. There are promising, high-quality studies that show that treatment of ovarian cancer with HIPEC in selected patient groups can provide a survival benefit without additional morbidity, mortality or deterioration in quality of life. Current data support a clear survival benefit of HIPEC in interval cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer.

Over Kanseri ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC)

Over kanseri, kadınlarda maligniteye bağlı ölümlerinin beşinci en sık sebebidir. Bununla birlikte diğer jinekolojik malignitelerden daha fazla ölüme neden olur^(1,2). Bir kadının yaşamı boyunca over kanseri teşhisi alma riski yaklaşık 78’de 1’dir ve over kanseri nedeniyle ölüm riski yaklaşık 108’de 1’dir. Yaş arttıkça over kanserinin sıklığı artmaktadır⁽²⁾.

Over kanserlerinde izlenen yüksek ölüm oranı, hastalığın ileri evrelerde teşhis edilmesine bağlanabilir⁽³⁾. Teşhis anında tüm over kanseri tiplerinin %34’ü evre III ve %26’sı evre IV’tür⁽⁴⁾.

İleri evre over kanserinin tedavisine temel yaklaşım primer debulking cerrahisini (PDS) takiben platin bazlı kemoterapidir. Cerrahi için kötü aday sayılabilecek olgular (ileri yaş, güçsüzlük, düşük performans durumu veya eşlik eden hastalıklar) veya optimum sitoredüksiyon olasılığı düşük olan hastalarda neoadjuvan kemoterapinin (NACT) dikkate alınması gereken bir seçenektir⁽⁵⁾. Over kanserinin cerrahi ve tıbbi yönetiminde büyük ilerlemeler kaydedilmiş, bu sayede sağkalım artışı yakalanmış olsa da ileri evre olgular için primer tedavi şekli, PDS veya NACT tartışmalı olmaya devam etmektedir^(6,7).

PDS’nin amacı gros rezidü hastalığın kalmamasıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ≤ 1 cm rezidü hastalığın bırakıldığı optimum rezeksiyonun da önemli sağkalım faydası görülmektedir^(8,9).

Geride makroskobik hastalık kalmadan yapılan debulking cerrahisi sağkalım üzerine en büyük etkiye sahiptir; ancak post operatif komplikasyon riski de dikkate alınmalıdır. Yaş, performans durumu, sepsis, tromboembolik hadiseler, kardiyak problemler ve relaparotomi gibi sorunların mortalite ve morbidite ile ilişkili riskleri artırdığı gösterilmiştir^(10,11). Geniş cerrahi girişimlerin ameliyat süresi, kan kaybı ile birlikte kan transfüzyonunda artışa sebep olduğu bilinmektedir^(12,13). Bu riskler göz önüne alındığında, NACT’nin PDS’ye bir alternatif olduğunu destekleyen retrospektif

veriler ortaya atılmıştır. NACT için hasta seçiminde yüksek dereceli, ileri evre hastalığı olanlar tercih edilmektedir ve bu hastalarda kemoterapi sonrasında daha fazla optimum sitoredüksiyon sağlanabilmektedir⁽¹⁴⁾. Optimum sitoredüksiyonun medyan sağkalımı etkileyen en önemli faktör olduğu göz önüne alınırsa, NACT’ ile optimum sitoredüksiyon oranını artırmak, teorik olarak bu popülasyonda medyan sağkalımda artışı destekleyecektir. Bu nedenle, NACT’nin ileri hastalığı olan seçilmiş hastalarda bir alternatif olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹⁴⁾.

2010 yılında Vergote ve arkadaşları, evre IIIC-IV epitelyal over karsinomlu hastalar için PDS ve platin bazlı NACT’yi takiben interval sitoredüksiyonu (IDS) karşılaştıran ilk prospektif randomize çalışmayı (EORTC 55971) yayınladılar⁽⁷⁾. Çalışmaya 1998-2006 arasında tanı almış ileri evre 670 hasta dahil edilmişti. Olguların %74,5’inde 5 cm’den ve %61,6’sında 10 cm’den daha büyük metastatik hastalık vardı. Hastalar, PDS’yi takiben en az 6 siklus kemoterapi veya NACT’yi takiben interval sitoredüksiyonun ardından en az 3 kemoterapi siklusuna randomize edildi⁽⁷⁾. Bu çalışmanın birincil sonucu genel sağkalım (OS), ikincil sonucu olumsuz etkiler, yaşam kalitesi ve progresyonsuz sağkalım (PFS) idi⁽⁷⁾. OS her iki grupta benzer olacak şekilde PDS de 29 ay ve NACT de 30 ay idi. Her iki grupta da medyan PFS 1 yıl idi. Yaş, FIGO evresi, performans durumu, histolojik tip ve plevra sıvısının varlığı veya yokluğu ile ilgili alt grup analizlerinde tedavi grupları arasında herhangi bir fark gösterilemedi. OS’nin en güçlü bağımsız değişkeni, primer veya interval sitoredüksiyon sırasında tam sitoredüksiyon yapılabilmesi idi.

PDS grubundaki hastaların %41,6’sında, NACT grubundaki hastaların %80,6’sında ≤ 1 cm’ye kadar optimal sitoredüksiyon sağlandı. Birincil yan etkiler ve ölüm oranı PDS grubunda daha yüksekti⁽⁷⁾. Bu çalışmada tüm makroskobik hastalıkların tam rezeksiyonunun en önemli prognostik faktör olduğunu ve bu hedefe NACT’yi takiben IDS veya PDS ile ulaşılabileceğini gösterir⁽⁷⁾. NACT kararı eş zamanlı hastalıklar, yaş, hastalık yükü, performans durumu, tümör evresi ve me-

tastatik bölgelerin yeri gibi faktörlerin değerlendirilmesiyle verilmektedir.

2015 yılında Kehoe ve arkadaşları tarafından, ileri evre over kanseri için NACT ve PDS'yi karşılaştıran ikinci randomize kontrollü çalışma olan CHORUS'u yayınlanmıştır⁽¹⁵⁾. Bu çalışma over kanseri teşhisi konulan kadınların %75'inden fazlasının evre IIIC veya IV olması, büyük kısmının ameliyata uygun olmaması ve 5 yıllık sağkalım oranının %25'in altında olması nedeniyle PDS'ye alternatif yönetime ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır⁽¹⁵⁾. CHORUS, evre III-IV over, tuba veya primer peritoneal kanserli olguları içeren çok merkezli, randomize faz 3 çalışma şeklinde dizayn edilmiştir⁽¹⁵⁾. EORTC 55971'e benzer şekilde, PDS grubu ameliyata alınacak ve ardından 6 kür platin bazlı kemoterapi uygulanacak, NACT grubuna 3 kür kemoterapi ardından IDS uygulanacak ve ardından ek 3 kür tamamlayıcı kemoterapi uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Bu çalışmanın birincil sonucu OS, ikincil sonuçları PFS ve yaşam kalitesidir⁽¹⁵⁾. Çalışmada 276 kadın PDS'ye, 274 kadın NACT'ye atanmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde her iki grup arasında sağkalımda fark saptanamamıştır. Ancak sağkalım tüm kohortta beklenenden düşük olacak şekilde OS, PDS grubunda 22,6 ay ve NACT grubunda 24,1 ay hesap edilmiştir. Bulgular sağkalım açısından NACT'nin PDS'ye kıyasla daha kötü olmadığını göstermiştir. Yine, NACT grubunda PDS grubuna göre daha fazla optimum sitoredüksiyon sağlanmıştır. Yaş, evre, tümör boyutu, performans durumu ve planlanan kemoterapi gibi alt gruplar arasında anlamlı fark gösterilememiştir⁽¹⁵⁾. Bu çalışmada NACT grubu, tedavi sonrası 6. ve 12. ay yaşam kalitesi değerlendirmelerinde daha iyi puanlar almıştır. NACT grubunda, PDS grubuna kıyasla daha az yan etki, postoperatif ölüm ve daha kısa hastanede kalış süresi yaşanmıştır⁽¹⁵⁾. Çalışma, NACT'nin PDS'ye makul bir alternatif olduğunu ve sağkalım açısından daha aşağı olmadığını göstermiştir⁽¹⁵⁾.

EORTC 55971 ve CHORUS çalışmalarına ait sonuçların birlikte değerlendirildiği meta-analizde, çoğunluğu evre IIIC (%86) ve IV (%19) hastalığı olan 1220 kadına ait veriler incelenmiştir⁽¹⁶⁾. Sonuç olarak evre IIIC hastalarda medyan OS NACT kolunda 27,6 ay, PDS kolunda 29,6 ay bulunmuş ve her iki grup arasında medyan OS'de fark saptanamamıştır. Evre IV olgulara ait alt grup analizinde ise NACT ile (24,3 ay) PDS'ye (21,2 ay) kıyasla OS'de istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Metaanaliz NACT'nin uzun vadeli takipte evre IIIC-IV kanserlerde PDS'den daha kötü olmadığını hatta evre IV olgularda NACT'nin

PDS'ye göre bir sağkalım avantajı sağlayabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte NACT'nin ileri evre kanseri olan hastalarda, özellikle yüksek tümör yükü veya zayıf preoperatif performans durumu olanlar için makul bir alternatif olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹⁶⁾.

Japonya'da 34 merkezde yürütülen bir başka faz III randomize çalışmada (JCOG0602) evre III-IV over, tuba veya peritoneal kanserli toplam 301 hasta, PDS'yi takiben sekiz siklus platin bazlı kemoterapi veya 4 siklus platin bazlı NACT'yi takiben IDS ve ardından dört siklus daha NACT'ye randomize edilmiştir^(17, 18). NACT kolu cerrahi gereksinim, ameliyat süresi, organ rezeksiyonu sıklığı, kan kaybı, grade 3-4 yan etkiler açısından daha avantajlı bulunmuştur. Bu nedenle de, NACT'yi takiben IDS'nin PDS'den daha az invaziv olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹⁸⁾. PDS grubundaki hastaların %12'sinde ve NACT-IDS grubundaki hastaların %64'ünde optimum sitoredüksiyon elde edilmiştir. Medyan OS, PDS kolunda 49 ay ve NACT kolunda 44,3 ay olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,24). Aynı şekilde medyan PFS, PDS kolunda 15,1 ay, NACT kolunda 16,4 ay istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır⁽¹⁷⁾. Çalışmanın sonuçları NACT kolunda üstünlük gösterilemediği için EORTC 55971 ve CHORUS'un sonuçlarıyla uyusmamaktadır.

2020'de ise Fagotti ve arkadaşları randomize, tek merkezli, faz III SCORPION çalışmasını yayınlamışlardır. EORTC 55971 ve CHORUS'un sonuçları göz önüne alınarak perioperatif komplikasyonlar ve PFS'nin değerlendirilmesi uygun görülen çalışmaya daha önce kemoterapi almamış 18-75 yaş arası, evre IIIC-IV over, tuba, primer peritoneal kanserli, hastalar dahil edilmiştir⁽¹⁹⁾. Tümöral yaygınlığının değerlendirilmesi için laparoskopi kullanılmış ve yüksek tümör yükü olanlar NACT veya PDS'ye randomize edilmiştir. Sitoredüksiyon olasılığı tahmini laparoskopik öngörü indeksi olan Fagotti skoruyla belirlenmiştir. Skor temel olarak peritoneal yüzeylerin, karaciğerin, diyaframın, barsak mezenterinin, omentumun, bağırsak veya mide serozal yüzeylerinin tutulumu ile hesaplanmıştır. Daha yüksek puanlar, optimal sitoredüksiyon olasılığının azaldığını göstermek için kullanılmıştır⁽²⁰⁾. Bu çalışma randomizasyondan önce hastalık yükünü değerlendirmek için laparoskopinin kullanıldığı tek örnektir⁽¹⁹⁾. Çalışmanın ana çıktısı perioperatif morbidite ve PFS açısından NACT'nin PDS'ye göre üstünlüğün gösterilmesi, ikincil çıktısı ise OS ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi şeklinde planlanmıştır⁽¹⁹⁾. Sonuçlara bakıldığında PDS grubu (%47,6) ile NACT grubu (%67) arasında komplet sitoredüksiyon oranları açısından an-

lamalı fark saptanmıştır. Beklendiği gibi PDS grubunda daha radikal cerrahi gerekmiştir. EORTC 55971 çalışmasındaki bulgulara benzer, PDS grubunda operasyon süreleri ve hastanede kalış süreleri anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Majör postoperatif komplikasyonların çoğu PDS grubunda meydana gelmiş ve PDS kolunun %8,3'ünde postoperatif komplikasyonlara bağlı ölüm gerçekleşmiştir⁽¹⁹⁾.

Sırası ile OS ve PFS PDS grubunda 41 ay ve 15 ay, NACT grubunda ise 43 ay ve 14 ay olarak benzer bulunmuştur. Yaş, performans durumu, Ca 125 ve rezidü tümör yükü gibi özelliklerin çok değişkenli analizinde, yalnızca rezidü tümör ve Ca 125'in bağımsız prognostik değeri olduğu görülmüştür⁽¹⁹⁾. Çalışma, NACT sonrası interval sitoreduksiyon yapılan hasta grubunda PDS'ye kıyasla önemli ölçüde daha düşük postoperatif komplikasyon izlendiğini ortaya koymuştur. Ancak, NACT'nin PDS'ye kıyasla OS veya PFS açısından üstünlüğünü gösterememiş, tam sitoreduksiyon en önemli prognostik faktör olmaya devam etmiştir. NACT grubunda, PDS'ye kıyasla tam sitoreduksiyona ihtimali daha fazla saptanmıştır⁽¹⁹⁾.

Bu çalışmalar arasında EORTC 55971 ve CHORUS, OS açısından NACT'nin PDS'ye göre daha aşağı olmadığını göstermişken, JCOG0602 de aynı sonuçlar alınmamıştır^(7, 15, 17). SCORPION tamamen farklı bir şekilde tasarlanmış ve OS yerine PFS'nin birincil sonuç olarak kullanıldığı bir çalışma olmuştur. SCORPION çalışması da NACT'nin PFS veya OS'ye göre daha üstün olduğunu gösterememiştir⁽¹⁹⁾.

Çalışmalar NACT sonrasında komplet sitoreduksiyon oranlarının PDS'ye nazaran daha fazla olduğunu göstermiş; ancak sağkalım faydası gösterilememiştir^(21, 22, 23, 24, 25). Postoperatif komplikasyonlar ve ölümler irdelendiğinde her dört çalışmada da NACT sonrası cerrahi yapılan grupta morbidite ve mortalite sıklığının sürekli olarak azaldığı gösterilmiştir^(7, 15, 17, 19).

NACT'den sonrası IDS zamanlaması ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Dört randomize çalışmanın tümü, NACT'ye yanıt veren ve stabil olan hastalarda 3-4 NACT siklusundan sonra cerrahi şeklinde planlanmıştır⁽²⁶⁾. Farklı çalışmalarda IDS'de tam rezeksiyon ihtimalinin ≥ 3 siklus ile elde edilme olasılığının arttığı ancak sağkalımda bir fark olmadığı gösterilmiştir^(27, 28, 29, 30, 31, 32, 33). Dörtten fazla kemoterapi siklusu ile takip edilen olgularda daha kötü sağkalım olduğunu gösteren çalışmalar da olmuştur^(34, 35). Genel olarak platin direncinin üç siklustan sonra arttığı düşünülmektedir^(36, 37). Ca 125 seviyelerinde gerileme ve asitin kaybolması tam sitoreduksiyon ve sağkalım oranlarını iyileştirmiştir^(38, 39).

Rauh-Hain ve arkadaşları NACT'nin platin direnci gelişimi üzerindeki etkilerini incelemiştir⁽⁴⁸⁾. Evre IIIC-IV epitelyal over kanserli 425 hastanın irdelendiği retrospektif kohort çalışmasında olguların %22, 3'ü NACT-IDS'ye ve %77,6'sı PDS'ye alınmıştır. Tek değişkenli analizde, NACT grubunda, PDS'ye kıyasla platine dirençli hastalık insidansında anlamlı artış saptanmıştır⁽⁴⁸⁾. Evre, inkomplet sitoreduksiyon ve ≥ 6 siklus platin bazlı kemoterapi direnç gelişimini etkileyen faktörler bulunmuştur⁽⁴⁸⁾. Hastalığın 2 kez nüks ettiği hastalarda ortaya çıkan direncin NACT grubunda daha fazla olduğu dikkat çekmiştir⁽⁴⁰⁾. Bu çalışma, platin kemoterapisinin artan sikluslarının platine dirençli hastalık riskini artırdığını bu nedenle tekrarlayan hastalıkta direnc riskini azaltmak için IDS'nin belirli sayıda siklus yerine kemoterapiye verilen yanıtla göre planlanması gerektiğini ileri sürmektedir⁽⁴⁰⁾.

2013 yılında Petrillo ve arkadaşları, NACT grubunda PDS'ye kıyasla platine dirençli nükslerde istatistiksel olarak anlamlı artış ve platine direnç aralığının daha kısa olduğunu göstermiştir. Çalışma tedavi planı seçerken nüks üzerindeki etkilerin dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır⁽⁴¹⁾.

Hangi hastaların NACT veya PDS'ye yönlendirilmesi gerektiği kararı zorlu bir süreç olmaya devam etmektedir. Mevcut öneriler, NACT alan hastaların dört veya daha az kemoterapi döngüsünden sonra ameliyat olmaları yönündedir. Ameliyatın zamanlaması her siklusa alınan Ca 125 ve hastalık yanıtını değerlendirmek için çekilen görüntülemelere göre hasta bazında düşünülmelidir⁽²⁶⁾.

NACT adaylarını seçmek için algoritmik bir yaklaşım bulunmamaktadır. Karar bireysel düzeyde ele alınmalıdır^(42, 43, 44). Görüntüleme, Ca125, laparoskopi ve hastaya ait diğer özelliklerin kullanımı yararlı olabilir. Evre IIIC-IV hastalıktan şüphelenilen olgular, tedaviye başlamadan önce jinekolojik onkoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Jinekolojik onkoloji uzmanı, <1 cm rezidü kalacak şekilde optimal rezeksiyon olasılığının düşük olduğunu öngörürse NACT planlanmalıdır. Ancak optimal sitoreduksiyon olasılığı yüksekse, PDS temel tedavi yöntemi olmalıdır⁽⁴⁵⁾. Fagotti skoru, R3 ve R4 modelleri ve Sugarbaker'ın peritoneal kanser indeksi (PCI) gibi puanlama sistemleri, optimal sitoreduksiyon olasılığını değerlendirmek için laparoskopi kullanımı amacı ile geliştirilmişlerdir^(20, 46, 47, 48). Ancak klinisyenin tüm klinik tabloyu hesaba katarak NACT seçimine katkı sağlayacak araçlar henüz yoktur.

Güncel veriler, NACT'nin seçilmiş bir hasta popülasyonunda PDS'ye alternatif olarak kullanılmasını

desteklemektedir ve özellikle optimal rezeksiyonun mümkün olmadığı olgularda alternatif olarak düşünülmelidir. NACT'nin yaşlı, birden fazla komorbiditesi, yaygın hastalığı olan, cerrahi için kötü aday olgularda sağkalımı olumsuz etkilemeden azalmış morbidite ve daha az postoperatif yan etkiye sahip makul bir alternatif olduğu gösterilmiştir.

Cerrahi sırasında batin boşluğunun belirli bir ısıya getirilmiş kemoterapi ajanı ile yıkanması işlemine hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) denilmektedir. Hipertermi, kemoterapinin peritoneal yüzeye nüfuzunu artıran ve DNA onarımını bozarak kanserin kemoterapiye duyarlılığını artıran bir faktör olarak kullanılmaktadır. Ayrıca apoptozun tetiklenmesine, doğal öldürücü hücreler için reseptör görevi gören ısı şoku proteinlerinin (HSP) aktivasyonuna, anjiyogenezin inhibisyonuna ve protein denatürasyonuna neden olduğu için doğrudan sitotoksik etkiye sahiptir^(49, 50, 51, 52). Bazı yayınlarda 40-44 °C arasındaki hiperterminin tümör hücrelerini seçici olarak öldürdüğü gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. Over kanserinin tedavisi için interval sitoredüktif cerrahiye HIPEC eklenmesi uygulanmaktadır, ancak randomize çalışmalardan elde edilen etkinlik verileri eksiktir^(53, 54).

Az ancak artan sayıda çalışma sitoredüktif cerrahi ve HIPEC ile sağ kalımın iyileştiğine dair kanıtlar sunmaktadır.

Van Driel ve arkadaşları evre III epitelyal over kanserli hastalardan oluşan faz III randomize kontrollü çalışmada, 3 siklus platin bazlı NACT sonrası interval sitoredüksiyon yapılan sisplatinli HIPEC ile PFS'de 3, 5 aylık (14,2'ye karşı 10,7 ay, $p = 0,003$) ve OS'de 11,8 aylık (45,7'ye karşı 33,9 ay, $p = 0,02$) iyileşme olduğunu göstermişlerdir⁽⁵⁶⁾.

İspanya'da yapılan faz III randomize kontrollü çalışmada da benzer şekilde NACT sonrası interval sito-

redüktif cerrahide HIPEC uygulanan evre IIIB/C over kanserli olguların uygulanmayan olgulara nazaran daha uzun hastaliksız sağ kalım süresine sahip (18'e karşı 12 ay) oldukları saptanmıştır⁽⁵⁷⁾.

2022'de Lim ve arkadaşlarının yapmış oldukları, evre III-IV over kanserli olgularda primer sitoredüksiyon ve interval sitoredüktif cerrahi sırasında 75 mg/m² sisplatin ile HIPEC çalışması yayımlanmıştır⁽⁵⁸⁾. Sonuçta PFS ve OS nin HIPEC grubunda 19,8 ay ve 69,5 ay, kontrol grubunda 18,8 ay ve 61,3 ay olacak şekilde anlamlı olmayan bir iyileşme ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. NACT-IDS ve PDS karşılaştırıldığında ise HIPEC ile interval sitoredüktif cerrahi için istatistiksel öneme ulaşıldığı, PFS'nin 15, 4'e kıyasla 17,4 ay ($p = 0,04$) ve OS'nin 48,2 aya kıyasla 61,8 ay ($p = 0,04$) olduğu görülmüştür. Ancak primer cerrahi kohortunda HIPEC ile ilişkili bir sağkalım avantajı sağlanamamıştır. Bulguları, van Driel ve arkadaşlarının IDS sırasında HIPEC kullanımını destekleyen bulgularını desteklemiş ancak PDS vakalarında HIPEC kullanımında avantaj gösterilememiştir^(56, 58).

HIPEC, over kanserinin birincil olarak yayıldığı peritonela boşluğun daha iyi tedavi edilmesi arzusunun doğmuştur. Umut vadeden veriler, ek morbidite, mortalite veya yaşam kalitesinde bozulma olmaksızın over kanseri tedavisinde HIPEC ile sağkalım avantajını desteklemektedir⁽⁵⁶⁾. Ancak, optimum ajanlar, dozlar ve sıcaklıklar dahil olmak üzere HIPEC'in en iyi kullanımıyla ilgili pek çok soru işareti bulunmaktadır⁽⁵⁹⁾. Primer sitoredüksiyon ve sekonder sitoredüksiyon durumunda HIPEC'in rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. HIPEC'in hasta seçimini, histolojik alt tiplerdeki rolünü belirlemek için ek verilere ihtiyaç duyulmaktadır⁽⁶⁰⁾. Bununla birlikte mevcut bilgiler epitelyal over kanserinde interval sitoredüktif cerrahi ile HIPEC uygulamasının net sağkalım avantajı sağladığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- (1) American Cancer Society: Key Statistics for Ovarian Cancer. 2021. [(accessed on 20 December 2021)].
- (2) American Cancer Society: Facts & Statistics. 2021. [(accessed on 20 December 2021)].
- (3) Paik E. S., Lee Y. -Y., Lee E. -J., Choi C. H., Kim T. -J., Lee J. -W., Bae D. -S., Kim B. -G. Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2015; 58: 124.
- (4) Torre L. A., Trabert B., DeSantis C. E., Miller K. D., Samimi G., Runowicz C. D., Gaudet M. M., Jemal A., Siegel R. L. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68: 284-296.
- (5) Armstrong D. K., Alvarez R. D., Bakkum-Gamez J. N., Barroilhet L., Behbakht K., Berchuck A., Chen L. -M., Cristea M., DeRosa M., Eisenhauer E. L., et al. *Ovarian Cancer, Version 2. 2020,*

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2021; 19: 191-226.
- (6) Melamed A., Hinchcliff E. M., Clemmer J. T., Bregar A. J., Uppal S., Bostock I., Schorge J. O., Del Carmen M. G., Rauh-Hain J. A. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States. *Gynecol. Oncol.* 2016; 143: 236-240.
 - (7) Vergote I., Tropé C. G., Amant F., Kristensen G. B., Ehlen T., Johnson N., Verheijen R. H. M., van der Burg M. E. L., Lacave A. J., Panici P. B., et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943-953.
 - (8) Chi D. S., Eisenhauer E. L., Lang J., Huh J., Haddad L., Abu-Rustum N. R., Sonoda Y., Levine D. A., Hensley M., Barakat R. R. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 559-564.
 - (9) Elattar A., Bryant A., Winter-Roach B. A., Hatem M., Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; CD007565.
 - (10) Aletti G. D., Dowdy S. C., Podratz K. C., Cliby W. A. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197: 676. e1-676. e7.
 - (11) Gerestein C. G., Damhuis R. A. M., Burger C. W., Kooi G. S. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114: 523-527.
 - (12) Chi D. S., Eisenhauer E. L., Zivanovic O., Sonoda Y., Abu-Rustum N. R., Levine D. A., Guile M. W., Bristow R. E., Aghajanian C., Barakat R. R. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114: 26-31.
 - (13) Chi D. S., Franklin C. C., Levine D. A., Akselrod F., Sabbatini P., Jarnagin W. R., DeMatteo R., Poynor E. A., Abu-Rustum N. R., Barakat R. R. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: A change in surgical approach. *Gynecol. Oncol.* 2004; 94: 650-654.
 - (14) Everett E. N., French A. E., Stone R. L., Pastore L. M., Jazaeri A. A., Andersen W. A., Taylor P. T. Initial chemotherapy followed by surgical cytoreduction for the treatment of stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195: 568-574. doi: 10.1016/j.ajog.2006.03.075.
 - (15) Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G. C., Kitchener H., Lopes T., Luesley D., Perren T., Bannoo S., Mascarenhas M., et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386: 249-257.
 - (16) Vergote I., Coens C., Nankivell M., Kristensen G. B., Parmar M. K. B., Ehlen T., Jayson G. C., Johnson N., Swart A. M., Verheijen R., et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: Pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet. Oncol.* 2018; 19: 1680-1687.
 - (17) Onda T., Satoh T., Ogawa G., Saito T., Kasamatsu T., Nakanishi T., Mizutani T., Takehara K., Okamoto A., Ushijima K., et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur. J. Cancer.* 2020; 130: 114-125.
 - (18) Onda T., Satoh T., Saito T., Kasamatsu T., Nakanishi T., Nakamura K., Wakabayashi M., Takehara K., Saito M., Ushijima K., et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Gr. *Eur. J. Cancer.* 2016; 64: 22-31.
 - (19) Fagotti A., Ferrandina M. G., Vizzielli G., Pasciuto T., Fanfani F., Gallotta V., Margariti P. A., Chiantera V., Costantini B., Gueli Alletti S., et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPIO-NCT01461850). *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020; 30: 1657-1664.
 - (20) Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Ercoli A., Lorusso D., Rossi M., Scambia G. A laparoscopic

- py-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: A pilot study. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1156-1161.
- (21) Morice P., Dubernard G., Rey A., Atallah D., Pautier P., Pomel C., Lhommé C., Duvillard P., Castaigne D. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 197: 955-963.
- (22) Mysona D. P., Ghamande S., She J. -X., Tran L., Tran P., Rungruang B. J., Chan J. K., Bae-Jump V., Gehrig P. A. Are There Survival Differences Between Women with Equivalent Residual Disease After Interval Cytoreductive Surgery Compared with Primary Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian and Peritoneal Cancer? *Ann. Surg. Oncol.* 2021; 28: 3605-3615.
- (23) Medina-Franco H., Cortés-González R., Lamberton-Hinojosa F., Fimbres-Morales A., Vargas-Siordia J. -C. Neoadjuvant Chemotherapy Increases R0 Cytoreduction Rate But Does Not Improve Final Outcome in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2017; 24: 1330-1335.
- (24) Lee Y. J., Chung Y. S., Lee J. Y., Nam E. J., Kim S. W., Kim S., Kim Y. T. Impact of increased utilization of neoadjuvant chemotherapy on survival in patients with advanced ovarian cancer: Experience from a comprehensive cancer center. *J. Gynecol. Oncol.* 2018; 29: e63.
- (25) Taşkın S., Güngör M., Ortaç F., Öztuna D. Neoadjuvant chemotherapy equalizes the optimal cytoreduction rate to primary surgery without improving survival in advanced ovarian cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 288: 1399-1403.
- (26) Wright A. A., Bohlke K., Armstrong D. K., Bookman M. A., Cliby W. A., Coleman R. L., Dizon D. S., Kash J. J., Meyer L. A., Moore K. N., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 3460-3473.
- (27) Yao S. -E., Tripcony L., Sanday K., Robertson J., Perrin L., Chetty N., Land R., Garrett A., Obermair A., Nascimento M., et al. Survival outcomes after delayed cytoreduction surgery following neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020; 30: 1935-1942.
- (28) Kumari A., Thakur M., Saha S. C., Suri V., Prasad G. R. V., Patel F. D., Radhika S. To compare the optimal cytoreduction rate in advanced epithelial ovarian cancer stage III/IV after 3 versus 6 cycles of neoadjuvant chemotherapy. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021; 41: 616-620.
- (29) Plett H., Filippova O. T., Garbi A., Kommos S., Rosendahl M., Langstraat C., Phadnis S., Muallem M. Z., Baert T., Chi D. S., et al. Role of delayed interval debulking for persistent residual disease after more than 5 cycles of chemotherapy for primary advanced ovarian cancer. An international multicenter study. *Gynecol. Oncol.* 2020; 159: 434-441.
- (30) Akladios C., Baldauf J. -J., Marchal F., Hummel M., Rebstock L. -E., Kurtz J. -E., Petit T., Afors K., Mathelin C., Lecoindre L., et al. Does the Number of Neoadjuvant Chemotherapy Cycles before Interval Debulking Surgery Influence Survival in Advanced Ovarian Cancer? *Oncology.* 2016; 91: 331-340.
- (31) Bogani G., Matteucci L., Tamberi S., Arcangeli V., Ditto A., Maltese G., Signorelli M., Martinelli F., Chiappa V., Leone Roberti Maggiore U., et al. The Impact of Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy on Survival of Patients Undergoing Interval Debulking Surgery for Stage IIIC-IV Unresectable Ovarian Cancer: Results From a Multi-Institutional Study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017; 27: 1856-1862.
- (32) Stoeckle E., Boubli B., Floquet A., Brouste V., Sire M., Croce S., Thomas L., Guyon F. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Yet to be defined? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 159: 407-412.
- (33) Marchetti C., Rosati A., De Felice F., Boccia S. M., Vertechy L., Pavone M., Palluzzi E., Scambia G., Fagotti A. Optimizing the number of cycles of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma: A propensity-score matching analysis. *Gynecol. Oncol.* 2021; 163: 29-35.
- (34) Colombo P. E., Labaki M., Fabbro M., Bertrand M., Mourregot A., Gutowski M., Saint-Aubert B., Quenet F., Rouanet P., Mollevi C. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial

- ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 135: 223-230.
- (35) Xu X., Deng F., Lv M., Chen X. The number of cycles of neoadjuvant chemotherapy is associated with prognosis of stage IIIc-IV high-grade serous ovarian cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295: 451-458.
- (36) Akilli H., Rahatli S., Tohma Y. A., Karakas L. A., Altundag O., Ayhan A. Effect of increased number of neoadjuvant chemotherapy cycles on tumor resectability and pathologic response in advanced stage epithelial ovarian cancer. *J. BUON.* 2018; 23: 111-115.
- (37) Chung Y. S., Kim Y. -J., Lee I., Lee J. -Y., Nam E. J., Kim S., Kim S. W., Kim Y. T. Impact of neoadjuvant chemotherapy and postoperative adjuvant chemotherapy cycles on survival of patients with advanced-stage ovarian cancer. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0183754.
- (38) Morimoto A., Nagao S., Kogiku A., Yamamoto K., Miwa M., Wakahashi S., Ichida K., Sudo T., Yamaguchi S., Fujiwara K. A preoperative low cancer antigen 125 level (≤ 25.8 mg/dl) is a useful criterion to determine the optimal timing of interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2016; 46: 517-521.
- (39) Wang D., Zhang G., Peng C., Shi Y., Shi X. Choosing the right timing for interval debulking surgery and perioperative chemotherapy may improve the prognosis of advanced epithelial ovarian cancer: A retrospective study. *J. Ovarian Res.* 2021; 14: 49. doi: 10. 1186/s13048-021-00801-4.
- (40) Rauh-Hain J. A., Nitschmann C. C., Worley M. J., Bradford L. S., Berkowitz R. S., Schorge J. O., Campos S. M., Del Carmen M. G., Horowitz N. S. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2013; 129: 63-68.
- (41) Petrillo M., Ferrandina G., Fagotti A., Vizzielli G., Margariti P. A., Pedone A. L., Nero C., Fanfani F., Scambia G. Timing and pattern of recurrence in ovarian cancer patients with high tumor dissemination treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20: 3955-3960.
- (42) Hirte H., Poon R., Yao X., May T., Ethier J. -L., Petz L., Speakman J., Elit L. Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Therapy for Newly Diagnosed Stage II-IV Epithelial Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma: A Practice Guideline. *Curr. Oncol.* 2022; 29: 231-242.
- (43) Hacker N. F., Rao A. Surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017; 41: 71-87.
- (44) Nishio S., Ushijima K. Clinical significance of primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2020; 50: 379-386.
- (45) Jónsdóttir B., Lomnytska M., Poromaa I. S., Siilins I., Ståhlberg K. The Peritoneal Cancer Index is a Strong Predictor of Incomplete Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2021; 28: 244-251.
- (46) Climent M. T., Serra A., Gilabert-Estellés J., Gilabert-Aguilar J., Lluca A. Comparison of Peritoneal Carcinomatosis Scoring Methods in Predicting Resectability and Prognosis in Gynecologic Malignancies. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 2553. doi: 10. 3390/jcm10122553.
- (47) Lluca A., Climent M. T., Escrig J., Carrasco P., Serra A., MUAPOS Working Group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery) Validation of three predictive models for suboptimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Sci. Rep.* 2021; 11: 8111. doi: 10. 1038/s41598-021-86928-2.
- (48) Sugarbaker P. Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy. 4th ed. The Ludann Company; Grand Rapids, MI, USA: 2005.
- (49) Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, Zwelling LA, Bull JMC. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 34: 302-306.
- (50) Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res* 2002; 22(2B): 1329-1336.

- (51) Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-260.
- (52) Van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998; 34: 148-154.
- (53) van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, Sonke GS. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16: 14-14.
- (54) Cowan RA, O'Cearbhaill RE, Zivanovic O, Chi DS. Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 548-553.
- (55) Ahmed K, Tabuchi Y, Kondo T. Hyperthermia: an effective strategy to induce apoptosis in cancer cells. *Apoptosis*. 2015; 20(11): 1411-9.
- (56) van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh I, van der Velden J, Arts HJ, Massuger L, Aalbers AGJ, Verwaal VJ, Kieffer JM, Van de Vijver KK, van Tinteren H, Aaronson NK, Sonke GS. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(3): 230-40.
- (57) Antonio CCP, Alida GG, Elena GG, Rocío GS, Jerónimo MG, Luis ARJ, Aníbal ND, Francisco BV, Jesús G, Pablo RR, José GM. Cytoreductive surgery with or without HIPEC after neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: a phase 3 clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(4): 2617-25.
- (58) Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, Park SY. Survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and primary or interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022; 157(5): 374-83.
- (59) Carboni F, Valle M, Vaira M, Sammartino P, Federici O, Robella M, Deraco M, Framarini M, Macrì A, Sassaroli C, Lippolis PV, Di Giorgio A, Biacchi D, Martin-Roman L, Sperduti I, Baratti D. Complications and mortality rate of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian peritoneal surface malignancies oncoteam results analysis. *Cancers (Basel)*. 2022.
- (60) Chambers LM, Yao M, Morton M, Gruner M, Chichura A, Horowitz M, Costales AB, Rose PG, Michener CM, Debernardo R. Patterns of recurrence in women with advanced and recurrent epithelial ovarian cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2021; 161(2): 389-95.



OVER KANSERLİ HASTALARDA FERTİLİTE KORUYUCU YAKLAŞIM

Dr. Ayşe Yavuz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Over kanseri sıklıkla postmenopozal kadınları etkilemektedir. Daha genç hasta gruplarında ise fertilitenin korunması gündeme gelmektedir. Güncel klavuzlara bakıldığında Evre 1A ve 1C epitelyal over kanserli hastalarda fertilitte koruyucu yaklaşım önerilmektedir. Sağkalım açısından karşılaştırıldığında aynı evrede fertilitte koruyucu yaklaşım uygulanan ve uygulanmayan hastaların benzer genel sağkalım oranlarına sahip oldukları görülmektedir. Over kanseri izlenen genç hastalarda gebelik isteği %25-65 ve başarılı gebelik elde edebilme oranı %52-80 olarak belirtilmektedir. Over kanserli hastalarda; oosit ve embriyo kriyoprezervasyonu, oosit doku kriyoprezervasyonu ve oosit donasyonu gibi yardımcı üreme teknikleri kullanılabilir.

Abstract:

Ovarian cancer often affects postmenopausal women. In younger patient groups, fertility preservation is on the agenda. Current guidelines recommend fertility preservation in patients with stage 1A and 1C epithelial ovarian cancer. In terms of survival, patients with and without fertility preservation at the same stage have similar overall survival rates. In young patients with ovarian cancer, the desire to become pregnant is reported to be 25-65% and the rate of successful pregnancy is 52-80%. Assisted reproductive techniques such as oocyte and embryo cryopreservation, oocyte tissue cryopreservation and oocyte donation can be used in patients with ovarian cancer.

Over Kanserli

Over kanserleri en sık görülen 3. jinekolojik malignitelerdir. Uluslararası Kanser Enstitüsü (SEER)'nin son verilerine göre insidansı 100.000'de 10,2'dir. Bu oran 15-39 yaş grubunda 100.000'de 3,8 olarak izlenmiştir⁽¹⁾. Günümüzde tüm jinekolojik malignitelerde olduğu gibi yumurtalık tümörlerinde de fertilitte koruyucu yaklaşım önem kazanmıştır. Erken evre epitelyal yumurtalık kanserinde fertilitte koruyucu yaklaşım ilk olarak 1960 yılında Munnel ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır⁽²⁾.

Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) genç ve fertilitmesini korumak isteyen hastalarda; evre 1A ve 1C düşük gradeli epitelyal yumurtalık tümörle-

ri ve borderline over tümörleri için fertilitte koruyucu yaklaşımı önermektedir. Ancak epitelyal yumurtalık tümörleri arasında izlenen ve agresif prognozu ile bilinen berrak hücreli yumurtalık tümörlerinde fertilitte koruyucu yaklaşım önerilmemektedir⁽³⁾.

Fertilitte koruyucu cerrahi uygulanan evre 1 hastalar için nüks oranı % 5-29 değişmektedir. Nüks riskini etkileyen faktörler birçok çalışmada hastalığın evresi, yaş, tümörün grade'i ve histolojisi gibi temel faktörlerle ilişkili bulunmuştur⁽⁴⁾. Ulusal kanser verilerinin değerlendirildiği incelemede fertilitte koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda 10 yıllık genel sağ kalım %88,5 olarak izlenmiştir. Bu oran fertilitte koruyucu yaklaşım uygulanamayan hastalarla benzerdir⁽⁵⁾.

Fertilite koruyucu yaklaşımda önerilen cerrahi prosedür; batin yıkama sıvısı örnekleme, omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve peritoneal biyopsi içeren sistemik cerrahi evrelemeyi içerir. Güncel literatüre bakıldığında tümörün görülmediği karşı taraf over makroskopik olarak normal görünümde ise rutin biyopsi önerilmemektedir.

Müsinöz karsinomlar genellikle erken evrede ve seröz epitelyal yumurtalık karsinomlarına göre daha erken yaşda (20-40'lı yaşlar) izlenmektedir. NCCN tarafından evre 1A ve 1C müsinöz tümörlerde fertilite koruyucu yaklaşım önerilmektedir. Müsinöz tümörlerde evreleme cerrahisine appendektomi eklenmesi kabul gören bir yaklaşımdır⁽³⁾. Müsinöz karsinomların alt tipleri arasında sınıflandırılan infiltratif tip tümörler ekspansil tipe göre daha agresif seyretme eğilimindedir. Ancak müsinöz karsinomlarda fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastaları içeren çalışmada ekspansil ve infiltratif tipler arasında onkolojik sonuçlar açısından farklılık izlenmemiştir⁽⁶⁾.

Malign germ hücreli tümörler epitelyal over tümörlerine göre daha genç yaşta (16-20 yaş) görülmektedirler ve bu nedenle daha çok evre 1'de tanı almaktadırlar⁽⁷⁾. Bu grup over tümörlerinin 5 yıllık genel sağ kalım oranları %85'in üzerinde izlenmektedir⁽⁸⁾.

Evreden bağımsız olarak fertilitesini korumak isteyen hastalarda fertilite koruyucu yaklaşım önerilir. Ancak disgenetik gonad varlığında çift taraflı over ve tubaların çıkarılması önerilmektedir⁽³⁾.

Seks kord stromal tümörler tüm ovaryan malignitelerinin % 5'inden azını oluşturur. % 90'ı evre 1'de ve tek taraflı izlenir. En sık izlenen seks kord stromal tümörler granüloza hücreli tümörlerdir. Granüloza hücreli tümörler sıklıkla postmenopozal dönemde görülmesine rağmen her yaş grubunda izlenebilmektedir. Sertoli leyding tümörler ise sıklıkla 20-30'lu yaş grubunda izlenmekle birlikte hemen her yaş grubunda görülebilmektedirler⁽⁹⁾. Seks kord stromal tümörlerde Evre 1A ve 1C olgularda fertilite koruyucu cerrahi önerilebilir⁽³⁾.

Ceppi ve arkadaşları tarafından literatürdeki geniş serilerin incelenmesi sonucu epitelyal over karsinomu hastalarda gebe kalma istemi %25-65 ve bu grubun başarılı gebelik elde edebilme oranı %52-80 olarak izlenmiştir⁽¹⁰⁾.

Over karsinomlarında fertilite koruyucu cerrahi ile birlikte yardımcı üreme teknikleri ve over rezervinin korunmasına yönelik teknikler üzerinde de çalışmalar gündeme gelmiştir. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapötik ilaçların gonadotoksik etkileri tartışılmıştır.

Epitelyal over tümörlerinin birinci basamak adjuvan tedavisinde kullanılan karboplatin ve paklitaksel orta riskte gonadotoksik etki göstermektedir⁽¹¹⁾.

Kemoterapinin gonadotoksik etkisini azaltmak amacıyla gonadotropin relasing hormon (GnRH) agonistleri başta olmak üzere pek çok ajan üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. GnRH agonistlerinin over fonksiyonlarını baskılamasıyla kemoterapinin toksik etkilerinin minimize edilebileceği düşünülmüştür. Ancak primordiyal foliküllerin gonadotropin reseptörü eksprese etmemeleri nedeniyle GnRH agonistlerinin bu foliküller üzerindeki koruyucu etkisinin mekanizması net değildir⁽¹²⁾.

Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (ASCO)'in 2018'de yayınladığı kanser hastalarında fertilite korunmasına yönelik klinik rehberinde; GnRH agonistleri ile yapılmış çalışmaların ovaryen yetmezlik riskinde azalma izlenmesi ile ilgili çelişkili sonuçları vurgulanmaktadır. Bu nedenle bu tür tedavilerin kanıtlanmış fertilite koruyucu yöntemler yerine kullanılmaması önerilmektedir⁽¹³⁾.

Oosit ve Embriyo Kriyoprezervasyonu

Oosit ve embriyonun dondurulduğu kriyoprezervasyon prosedürleri infertil kadınlarda uygulanan fertilite koruma yöntemlerindendir. Genel infertil popülasyonun gözlemsel çalışmalarından elde edilen verilere göre embriyo kriyoprezervasyonun implantasyon ve gebelik oranları daha yüksek izlenmiştir⁽¹⁴⁾. Over kanserinde; oosit ve embriyo kriyoprezervasyonunda malign hücrelerin reimplantasyonu izlenmemiştir⁽¹⁵⁾. Over kanserli hastalarda stimülasyon tedavisi sonrası nüks riskine ait veri bulunmamaktadır. Ancak operasyon öncesi transvajinal yoldan yapılan oosit toplama işlemi sırasında over kapsülünün rüptür riski veya tümöral dokunun ayrılıp batin içine implantasyonu nedeniyle hastalığın evresinde ilerleme riski mevcuttur. Riski minimize etmek için intraoperatif olarak oosit toplanabilmektedir. İntraoperatif oosit toplanmasının bir avantajı da stimülasyon için yeterli süresi olmayan hastalarda henüz olgunlaşmamış oositlerin toplanması sonrası in vitro olarak matürasyonun sağlanabilmesidir⁽¹⁶⁾. Geleneksel over sitümülasyon teknikleri siklus bağımlı prosedürler olduğu için 2-6 haftalık tedavi süresine ihtiyaç duyulmaktadır. Onkolojik tedavi süreçleri nedeni ile yeterli vakti olmayan hastalarda siklus bağımsız protokol ile ovaryen stimülasyon yapılabilmektedir. Siklus bağımlı protokollerle karşılaştırıldığında benzer embriyolojik ve gebelik sonuçlarına sahiptirler⁽¹⁷⁾.

Östrojen reseptörü pozitif olan over tümörlerinde (endometrioid, granüloza gibi) hormon pozitif meme

kanserinde olduğu gibi hiperöstrojenemiyi azaltmak amacıyla aromataz inhibitörleri veya tamoksifen kullanılabilir^(18, 19).

Over Doku Kriyoprezervasyonu

Günümüzde Amerikan Üreme Derneği (ASRM) tarafından deneysel bir tedavi yöntemi olarak değil, fertilite koruyucu bir teknik olarak kabul edilmektedir. Kortikal dokunun kriyoprezervasyonu teorik olarak tek seferde binlerce folikülün korunmasını mümkün kılar⁽²⁰⁾. Over dokusunun kriyoprezervasyonu ve ortotopik transplantasyonu ilk olarak 1999 yılında gerçekleştirilmiştir⁽²¹⁾. Donnez ve arkadaşlarının yayınlamış oldukları 5 merkezden toplanan 111 hastanın sonuçları

na bakıldığında %29 gebelik ve %23 canlı doğum oranı bildirilmiştir⁽²²⁾. Prepubertal çocuklarda veya tek taraflı over tümörüne yönelik onkolojik tedavisi nedeniyle stimülasyon tedavisi için süresi olmayan hastalarda düşünülebilir. Ortotopik veya heterotopik transplantasyon ile fertilizasyona yönelik katkının yanında overin hormonal aktivitesi kaynaklı fayda da sağlanmaktadır. Ancak over kanserinde en büyük endişe over dokusunda mevcut olan malign hücrelerin tekrar implantasyonu ile oluşan nüks riskidir. Mevcut histopatolojik inceleme yöntemleri ile şu an için malignite ihtimalini tamamen dışlamak mümkün gözükmemektedir. Dondurulmuş over dokusundan izole edilen oositlerin in vitro matürasyonunun sonuçları ile ilgili veri bulunmamaktadır⁽²³⁾.

KAYNAKLAR

- (1) SEER Incidence Data November 3, 2023 Submission (1975-2021) SEER 22 registries.
- (2) Munnell EW. Is conservative therapy ever justified in stage I (IA) cancer of the ovary Am J Obstet Gynecol. 1969; 103: 641-53.
- (3) Version 3.2024 © 2024 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©).
- (4) Rachel S. Mandelbaum, Maximilian Klar, Tsuyoshi Takiuchi, Liat Bainvoll, Shinya Matsuzaki, Richard J. Paulson, Koji Matsuo. Fertility-sparing treatment for early-stage epithelial ovarian cancer: Contemporary oncologic reproductive and endocrinologic perspectives J. Obstet. Gynaecol. 2020; 8: 1263-1281.
- (5) A. Melamed, A.E. Rizzo, R. Nitecki, et al. All-cause mortality after fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer Obstet. Gynecol. 130 (2017) 71-79. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002102>.
- (6) Gouy S, Saidani M, Maulard A, et al. Results of fertility-sparing surgery for expansile and infiltrative mucinous ovarian cancers. Oncologist 2018; 23: 324-7.
- (7) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25: 2938-2943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617525>.
- (8) Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 1414-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795985>.
- (9) Chelariu-Raicu A, Cobb LP, Gershenson DM. Int J Gynecol Cancer 2021; 31: 432-441.
- (10) Ceppi L, Galli F, Lamanna M, et al. Ovarian function fertility and menopause occurrence after fertility-sparing surgery and chemotherapy for ovarian neoplasms. Gynecol Oncol 2019; 152: 346-352.
- (11) Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application. Cancer Treat Rev. 2019; 72: 65-77.
- (12) Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82 (11): 3748.
- (13) Kutluk Oktay et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. JCO 36 1994-2001 (2018). DOI:10.1200/JCO.2018.78.1914.
- (14) Levi-Setti PE, Borini A, Patrizio P, Bolli S, Vigiliano V, De Luca R, et al. ART results with frozen oocytes: data from the Italian ART registry (2005-2013). J Assist Reprod Genet 2016; 33: 123-8.
- (15) Pinelli S, Basile S. Fertility preservation: current and future perspectives for oncologic patients at risk for iatrogenic premature ovarian insufficiency. Biomed Res Int. 2018; 2018: 6465903-6465909.
- (16) Kim S-Y, Lee JR. Fertility preservation option in young women with ovarian cancer. Future Oncol. 2016; 12 (14): 1695-1698.

- (17) von Wolff M, Capp E, Jauckus J, Strowitzki T, Germeyer A, FertiPROTEKT study group. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 199: 146-149.
- (18) Kim J, Turan V, Oktay K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1364-71.
- (19) Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 2014; 102: 488- 95.e3.
- (20) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.013>.
- (21) Ladanyi C, Mor A, Christianson MS, Dhillon N, Segars JH. Recent advances in the field of ovarian tissue cryopreservation and opportunities for research. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34: 709-722.
- (22) Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015; 104: 1097-8.
- (23) Son W-Y, Buckett W, Monnier P, et al. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil Steril.* 2017; 107 (1): 198-204. Elsevier Inc.



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanseri Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikiye santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, tek satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

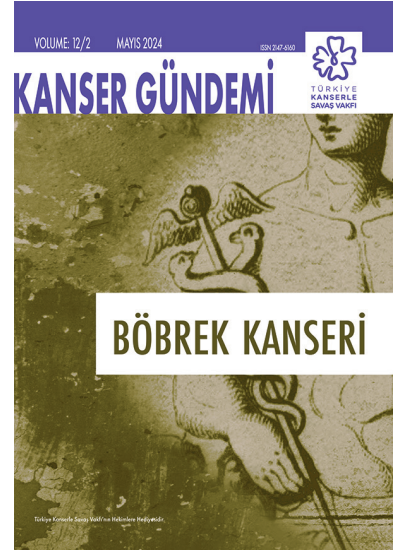
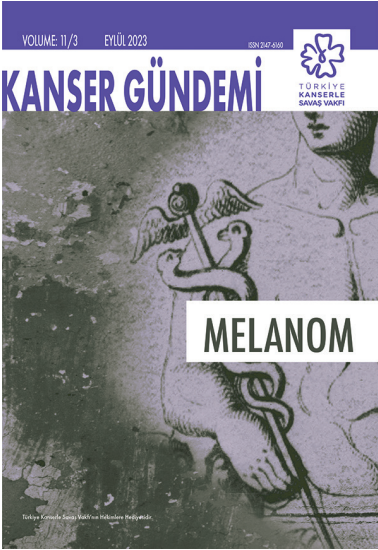
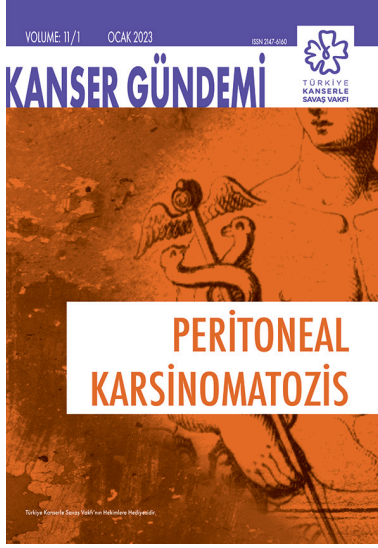
MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi