VOLUME: 2/2 AĞUSTOS 2014 ISSN 0094 - 0143

KANSER GÜNDEMİ

TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

Overin Habis Tümörleri

www.kanservakfi.com

www.kanservakfi.com

TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI ONKOLOJİ ÖDÜLLERİ 2014

Onkoloji alanında çalışmaları ile öne çıkan bilim insanlarımıza ve genç araştırmacıların yapacakları çalışmalara destek olmak için teşvik ödülleri verilecektir.

Bilim Ödülü	:	**30.000 TL**
Araştırma Teşvik Ödülü	:	**30.000 TL**

Bilgi ve başvuru için: www.kanservakfi.com

TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ
Volume: 2/2, Ağustos 2014

OVERİN HABİS TÜMÖRLERİ

Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
ve
Prof. Dr. Kadri Kahraman
Anısına

Kapak Tasarım
Sedef Ertem

•

Sayfa Tasarım
Ufuk Altıner

•

Basım Tarihi
Ağustos 2014

•

Basım Yeri
Ufuk Reklamcılık Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
Tel.: 0212 544 92 30 • Faks: 0212 544 92 29

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. Fuat Demirkıran

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Şennur İlvan
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Mustafa Coşan Terek
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Fuat Demirkıran
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Tugan Beşe
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Veysel Şal
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Ümran Küçükgöz Güleç
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Mehmet Ali Vardar
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Samet Topuz
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Özcan Yıldız
İstanbul Medipol Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Yazışma Adresi
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Nisbetiye 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

ÖNSÖZ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfının periodik bilimsel yayınlarından olan 'Kanser Gündemi' dergisinin 2014 ikinci sayısında 'overin habis tümörleri" başlığı altında güncel bilgileri aktarmayı amaçladık. Kanser Gündemi dergisinin, geçen yıl çıkan ve dört ayrı konunun ele alınarak incelendiği sayılarını sizlere ulaştırmaya çalıştık.

Bu yılın sayılarını geçen yıl kaybettiğimiz hocamız ve vakfımızın onursal başkanı Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar ve bu yıl kaybettiğimiz hocamız ve vakfa yıllarca hizmet etmiş Prof. Dr. Kadri Kahraman anısına çıkartmayı uygun gördük.

Vakıf olarak Ulusal Onkoloji Kongrelerinde gençleri teşvik etmek için verdiğimiz, geleneksel üç daldaki ödüle ilave olarak, bu yıl 'Türkiye Kanserle Savaş Vakfı Bilim Ödülleri 2014' başlığında iki dalda ödül vermeyi yönetim kurulu olarak planladık. Bu bilgiyi sizlerle bu sayıda paylaşıyoruz.

Yine bu yıl, birincisi Nisan 2014 Kanser Haftası'nda olacak şekilde 'Menekşe ve Yaşam' isimli, halkımızı kanser konusunda aydınlatacak bilgileri ve ünlülerle yapılmış söyleşileri içeren halkımıza yönelik dergimizi çıkarttık ve dağıtımını gerçekleştirdik.

Sizlere bu sayfadan ulaştırmak istediğimiz diğer bir haber; vakfımızın, karşılıksız olarak, onkoloji alanında, uzman hekimlerimize burs vermekte oluşudur. Şu anda beş uzman hekim arkadaşımız onkoloji alanında yurt dışında eğitim görmektedir.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın çıkartmış olduğu yayınların tümüne PDF formatında ve yine verilecek ödüllerin tarih ve kurallarına, burs koşullarına www.kanservakfi.com adresinden ulaşabilirsiniz.

Bu sayıdan itibaren fark edeceğiniz gibi 'menekşe' logomuzu modernize ederek yeni şekli ile sizlerin karşısına çıkarıyoruz.

" Overin Habis Tümörleri' konulu bu sayımızda emeği geçen sayı editörü Prof. Dr. Fuat Demirkıran ve tüm yazarlara teşekkür ediyoruz.

Sizlerden büyük beğeni toplayan dergimizin daha çok kişiye ulaştırılması konusunda gayretlerinizi bekliyoruz. Gelecek sayılarda tekrar beraber olmak üzere.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nisbetiye 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

İÇİNDEKİLER

Overin Malign Epitelyal Tümörleri Patogenez ve Histolojik Sınıflama **9**
Prof. Dr. Şennur İlvan
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Epitelyal Over Kanserleri Epidemiyoloji, etyoloji ve Tarama **14**
Doç. Dr. Mustafa Coşan Terek
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Epitelyal Over Kanseri ve Yönetimi **22**
Prof. Dr. Fuat Demirkıran
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Over Kanserlerinde Neoadjuvan Kemoterapinin Yeri **41**
Prof. Dr. Tugan Beşe, Uzmn. Dr. Veysel Şal
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Ovarian Malign Germ Hücre Tümörleri **45**
Doç. Dr. Ümran Küçükgöz Güleç, Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Malign Seks Kord Stromal Over Tümörleri **54**
Doç. Dr. Samet Topuz
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Over Kanserinde Medikal Tedavi Prensipleri **60**
Doç. Dr. Özcan Yıldız
İstanbul Medipol Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı

OVERİN MALİGN EPİTELYAL TÜMÖRLERİ PATOGENEZ VE HİSTOLOJİK SINIFLAMA

Dr. Şennur İlvan

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Overin malign epitelyal tümörleri farklı patogenez ve klinik davranış özellikleri olan heterojen bir tümör grubudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar over karsinomlarını tip I ve tip II olarak tanımlanan iki ana gruba ayırmaktadır. Tip I düşük grade'li seröz, düşük grade'li endometrioid, berrak hücreli ve müsinöz karsinomları kapsamaktadır. Bu tümörler klinik olarak yavaş gidişli ve genellikle erken evrededir. Buna karşın tip II tümörler ileri evrede olan agressiv gidişli tümörlerdir ve sıklıkla TP53 mutasyonu gösterirler. Yüksek grade'li seröz, yüksek grade'li endometrioid ve indiferansiye karsinomlar bu grup içinde yer almaktadır.

Summary:

Ovarian epithelial carcinomas are a heterogeneous group of neoplasms, each with a different underlying pathogenesis and clinical behaviour. Recent studies divides ovarian carcinomas into two broad categories designed type I and type II. Type I tumors are comprised of low grade serous, low grade endometrioid, clear cell and mucinous carcinomas. They are clinically indolent and usually present at a low stage. In contrast, type II tumors are aggressive, present in advanced stage, and have a very high frequency of TP53 mutations. Type II tumors include high grade serous, high grade endometrioid and undifferentiated carcinomas.

Overin epitelyal tümörleri tüm over tümörlerinin yaklaşık yarısını, malign over tümörlerinin ise %90'ını oluşturmaktadır. Bu tümörler, klasik olarak over yüzey epitelinden (mezotel) köken aldığı düşünülen farklı tipteki epitelyal elemanlar ve ovarian stromadan kaynak aldığı düşünülen stromal komponentten oluşmaktadır[1, 2].

Malign epitelyal over tümörleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, hücre tipine göre tablo 1'de görüldüğü şekilde sınıflandırılmaktadır ve bunlar içinde en sık görüleni seröz adenokarsinomdur. İkinci sıklıkta görülen tümör grubu berrak hücreli karsinom olup bunu endometrioid ve müsinöz karsinomlar takip etmektedir[2, 3].

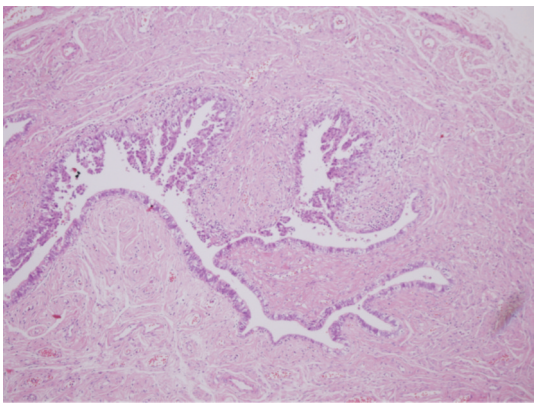
Tablo 1:Overin malign epitelyal tümörlerinin histopatolojik sınıflaması[2]

Seröz adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Endometrioid adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Malign Brenner tümörü
Transisyonel hücreli karsinom
Malign mikst müllerian tümör (karsinosarkom)
Skuamöz hücreli karsinom
İndiferansiye karsinom
Mikst tipte epitelyal karsinom

Over kanserlerinin patogenezi ve orijini ile ilgili, over dokusunu ayrıntılı incelemeye dayalı çalışmalar uzun yıllardır devam etmesine karşın herhangi bir prekürsör lezyon bulunamamıştır. Malign epitelyal over tümörleri, farklı klinikopatolojik özellikler ve farklı biyolojik davranışlar gösteren heterojen bir tümör grubu olmasına karşın, bu tümörlerin over yüzey epitelinin ve bunun over stroması içine invaginasyonu ile oluşan inklüzyon kistlerinin malign transformasyonu sonucu geliştikleri uzun yıllar kabul edilen görüş olmuştur[4, 5]. Son yıllarda yapılan morfolojik, immunhistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar over kanserlerinin orijini ve patogenezi ile ilgili yeni bir bakış açısının gelişme-

sine yol açmıştır. Bu görüş, dualistik bir karsinogenez modeli temeline oturmakta olup overin malign epitelyal tümörlerini tip I ve tip II olarak tanımlanan iki ana gruba ayırmaktadır[6]. Tip I tümörler klinik olarak yavaş gidişli ve genellikle erken evrede olan, düşük grade'li seröz, düşük grade'li endometrioid, berrak hücreli ve müsinöz karsinom morfolojisinde tümörlerdir. Tip I tümörler over kanserlerinin %25'ini oluştururken, over kanserinden ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumludur. Tip II tümörler ise daha hızlı büyüyen, daha ileri evrede olan agressiv gidişli tümörlerdir. Yüksek grade'li seröz ve yüksek grade'li endometrioid karsinom, malign mikst müllerian tümör (karsinosarkom) ve indiferansiye karsinom bu grup içinde yer almaktadır. Tip II tümörler, tüm over kanserlerinin %75'ini, over kanserine bağlı ölümlerin ise %90'ını oluşturmaktadır[6, 7]. Tip I tümörler genetik yönden tip II tümörlere göre daha dengeli olup KRAS, BRAF, ERBB2, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, ARID1A ve PPP2R1A mutasyonlarını gösterirler. Tip II tümörlerin çoğunda görülen TP53 mutasyonuna tip I tümörlerde nadiren rastlanır. Tip II tümörlerde, TP53 mutasyonu dışında BRCA inaktivasyonu da görülebilir (Tablo 2)[1, 7, 8].

tasyonlu kadınlara ait profilaktik salpenjektomi materyallerinin %10-15'inde seröz tubal intraepitelyal karsinom (STİK) saptanmıştır[8]. Sitolojik olarak malign görünümlü olup yüksek grade'li seröz karsinoma benzeyen STİK tuba epitelinde sınırlıdır (Resim 1).



Resim 1: Tuba mukozasında seröz tubal intraepitelyal karsinom

Genellikle fimbriada saptanan STİK'lerin gerek sporadik olgularda gerekse genetik yatkınlığı olan kadınlarda yüksek grade'li seröz karsinomların kaynağı olduğu ortaya konmuştur. Bu lezyonların yüksek grade'li seröz karsinomlara benzer şekilde p53 overekspresyonu göstermesi de bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca, yüksek grade'li seröz karsinomlar gen ekspresyon profili yönünden, over yüzey epitelinden çok tubaya benzemekte ve müllerian belirleyici olan PAX8 ile pozitif boyanma göstermelerine karşın, kalretinin (mezotelyal belirteç) ile negatiftirler. Son yıllarda STİK öncüsü olarak tanımlanan "p53 imzası", morfolojik olarak normal görünümlü tubal epitelde immunhistokimyasal olarak p53 pozitifliği ve TP53 mutasyonu ile karakterizedir[7].

Tablo 2: Tip I ve Tip II over kanserlerinin öncül lezyonları ve moleküler özellikleri(1)

	Öncül lezyon	**Mutasyon**	**Kromozomal instabilite**
Tip I tümörler			
Düşük grade seröz Ca	Borderline seröz tm Noninvaziv MPSK	KRAS, BRAF	Düşük
Düşük grade endometrioid Ca	Endometriozis	CTNNB1, PTEN	Düşük
Berrak hücreli Ca	Endometriozis	PIK3CA	Düşük
Müsinöz Ca	Borderline müsinöz tm	KRAS	Düşük
Tip II tümörler			
Yüksek grade seröz Ca	STIK	TP53	Yüksek
Yüksek grade endometrioid Ca	Bilinmiyor	TP53	Yüksek
İndiferansiye Ca	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Karsinosarkom	Bilinmiyor	TP53	Bilinmiyor

MPSK:Mikropapiller seröz karsinom
STİK:Seröz tubal intraepitelyal karsinom

Tip I ve tip II tümörler arasındaki bu genetik farklılıklar, over kanserinin farklı tiplerinin farklı moleküler yolaklarla geliştiğini göstermesinin yanı sıra orijinlerinin de farklı olduğunu ortaya koymaktadır. Moleküler çalışmaların morfolojik bulgularla korelasyonu sonucu, geleneksel olarak tanımlanan, over karsinomunun over yüzey epitelinden geliştiği ve primer olarak overde başlayıp peritona buradan yayıldığı inanışının aksine, yüksek grade'li seröz karsinomlarda asıl kökenin tuba uterina olduğu gösterilmiştir. Yüksek grade'li pelvik (over, tuba ve primer peritoneal) seröz karsinomların yarısından fazlasında ve over kanseri riski olan BRCA mu-

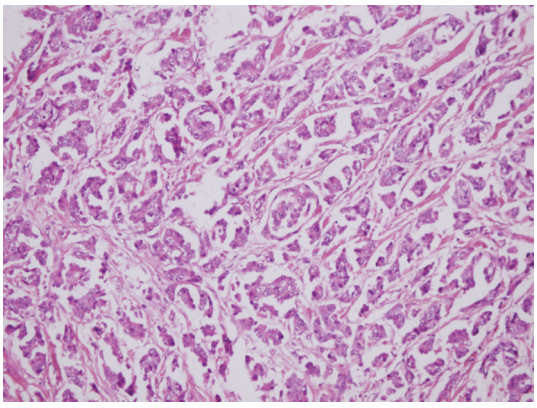
Ovulasyon esnasında rüptüre over yüzeyine fimbriadan düşen tubal epitelin implantasyonu ile inklüzyon kistleri ve sonrasında KRAS veya BRAF mutasyonu sonucu, benign seröz kistadenom ve borderline seröz tümör basamaklarını takiben düşük grade'li seröz karsinomlar gelişmektedir. Bu inklüzyon kistlerinde TPp53 mutasyonu oluştuğu taktirde, tubal STİK olmaksızın, yüksek grade'li seröz karsinom gelişebilmektedir. Sonuçta bugünkü görüşe göre, hem düşük hem de yüksek grade'li seröz karsinomlar tubal (müllerian) orijinli olup over ikincil olarak tutulmaktadır[7, 8].

Servikste ve gastroözafagial bileşkede olduğu gibi farklı epitel tiplerinin birbirleri ile karşılaştığı noktaların karsinogenezdeki öneminden yola çıkan Seidman ve arkadaşları[9] tuba fimbrial uçta, tubal epitel ile peritoneal mezotelin bileşke noktasının (tubal-peritoneal bileşke) sadece seröz karsinomlar değil, diğer over karsinomlarının gelişiminde de rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Günümüzde kabul edilen görüşe göre, düşük grade'li endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinomlar, retrograd menstürasyon sonucu oluşmuş endometriozis odaklarından ve endometriotik kistlerden gelişmektedir[10]. Overde görülen müsinöz tümörlerin çoğu gastrointestinal sistemden metastaz olup, gerçekte primer müsinöz over kanserleri çok az görülmektedir[3]. Primer müsinöz ve Brenner tümörlerin histogenezleri henüz çok iyi anlaşılamamış olmakla birlikte, bu iki grup tümörün tubal-peritoneal bileşkedeki transisyonel hücre adacıklarından geliştiği düşünülmektedir[1, 7].

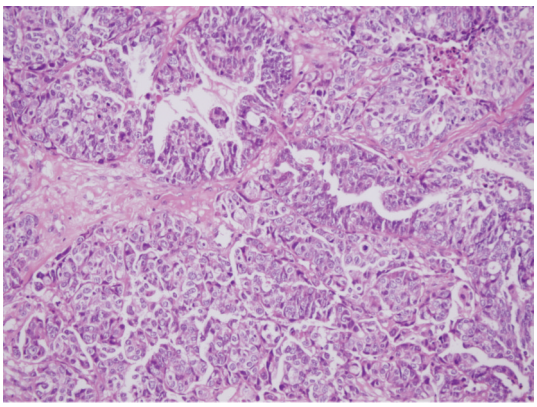
Histopatolojik özellikler:

Düşük ve yüksek grade'li seröz karsinomların birbirinden ayrımı esas olarak morfolojiye dayanmakta olup en önemli ayırıcı tanı kriteri nukleus atipisinin derecesidir. Ayrıca mitotik aktivite de dikkate alınmaktadır. Düşük grade'li seröz karsinomda nukleus uniform görünümdedir, hafif derecede atipi vardır ve mitoz sayısı düşüktür (Resim 2). Nekroz ve çok çekirdekli dev hücreler görülmez.



Resim 2: Papiller yapılar oluşturan düşük grade'li seröz karsinom

Buna karşın yüksek grade'li seröz karsinomda tümör hücrelerinde orta derecede veya belirgin atipi vardır, mitoz daha sık görülür, nekroz ve çok çekirdekli dev hücrelere sıkça rastlanır (Resim 3).



Resim 3: İri, pleomorfik hücrelerin oluşturduğu yüksek grade'li seröz karsinom

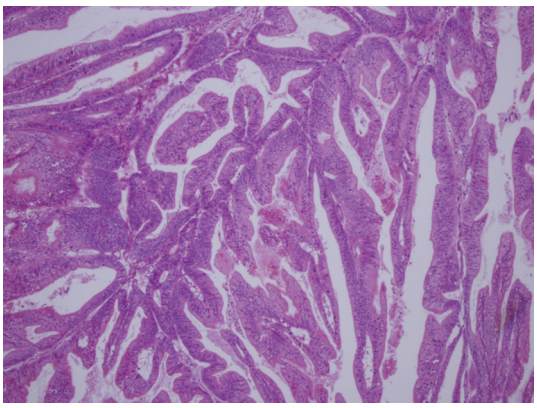
Her iki tümör grubunda da tümör hücreleri papiller, glandüler ve kribriform yapılar oluşturur ve psammom cisimcikleri görülebilir. Düşük grade'li seröz karsinomlar genellikle borderline seröz tümör ile birliktelik göstermektedir[1]. Yüksek grade'li seröz karsinomlarda immunhistokimyasal boyamada p53 ile mutasyonun göstergesi olarak, ya diffuz ve kuvvetli pozitif boyanma saptanır ya da hiç boyanma görülmez. Buna karşın düşük grade'li seröz karsinomda boyanma paterni odaksal ve zayıftır[11].

Borderline seröz tümörlerde, aşikar stromal invazyon olmaksızın, 5 mm'den daha geniş alanı kaplayan mikropapiller veya kribriform patern görüldüğünde, "noninvaziv mikropapiller karsinom" olarak değerlendirilmekte ve düşük grade'li seröz karsinom olarak kabul edilmektedir[1].

Endometrioid adenokarsinomların çoğu düşük grade'li olup endometriumda görülenlere benzer şekilde glandüler ve kribriform yapılar oluşturmaktadır. Düşük grade'li olguların çoğunda bariz stromal invazyon olmaksızın, birbirleri ile kaynaşan ve arada stromanın izlenmediği sırt sırta vermiş glandüler patern ve skuamöz diferansiasyon mevcuttur. Over kaynaklı endometrioid adenokarsinomlar endometriumda olduğu gibi, FIGO sistemine göre grade'lendirilmektedir. Bu tümörlere benzer morfolojide endometrial karsinomların eşlik edebileceği ve gastrointestinal sistem kaynaklı adenokarsinom metastazlarının endometrioid adenokarsinomları taklit edebileceği akılda tutulmalıdır[11, 12].

Primer over karsinomlarının %5'inden azını oluşturan müsinöz adenokarsinomlarda iki farklı invazyon pa-

terni mevcuttur. Ekspansil (non-destrüktif) invazyon gösteren müsinöz karsinomlarda arada çok az miktarda stromanın izlendiği yada stromanın hiç seçilemediği, sırt sırta vermiş glandüler yapılar, kribriform ve labirent benzeri yapılanma görülür (Resim 4).



Resim 4: Sırt sırta vermiş glandüler yapılardan oluşan ekspansil invazyon gösteren müsinöz karsinom

Müsinöz adenokarsinom tanısı için bu alanın çapının 5 mm'yi aşması gereklidir. İnfiltratif (destrüktif) invazyon paterninde ise desmoplastik stroma içinde dağılmış glandlar ve hücre adacıkları mevcuttur. Gastrointestinal sistem kaynaklı adenokarsinom metastazlarının primer müsinöz over adenokarsinomlarından ayrımı bazen son derece güç olabilmektedir. Ayırıcı tanıda bilateral over tutulumu, tümör çapının küçüklüğü (13 cm altı), rüptür olmaksızın over yüzeyinin tutulması, nodüler büyüme paterni, ekstrasellüler müsin göllerinin ve taşlı yüzük hücrelerinin varlığı, belirgin vasküler invazyon ve over dışına yayılım metastatik tümör lehine değerlendirilebilecek bulgulardır[3 ,12, 13].

Overin berrak hücreli karsinomları tipik olarak geniş berrak yada eozinofilik sitoplazmalı, belirgin sitoplazmik membranları olan iri çekirdekli hücrelerin oluşturduğu glandüler , papiller ve tubulokistik yapılar ile karakterizedir. Bazen solid üreyiş de görülebilmektedir. Yüksek grade'li (grade III) kabul edilmektedirler. Çoğu olguda, tümör komşuluğunda endometriozis odaklarını ve endometriotik kist duvarına ait örnekleri görmek mümkündür[3].

Morfolojik olarak üretelyal karsinomlara benzeyen ve benign yada borderline Brenner tümörü komponenti olmayan transisyonel hücreli karsinomlar overin oldukça nadir görülen tümörlerinden olup birçok araştırıcı tarafından yüksek grade'li seröz karsinomun bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Histopatolojik incelemede, çok sıralı epitel ile döşeli ondülan seyirli papiller yapılar, kistik boşluklar ve solid adacıklar görülür. Malign Brenner tümör de benzer morfolojide olup tümöre eşlik eden benign ve borderline Brenner tümörü komponenti mevcuttur. Bu iki grup tümörün ayrımı klinik açıdan önemli olup malign Brenner tümörü transisyonel hücreli karsinoma göre daha iyi prognoz göstermektedir[12, 13].

Malign mikst müllerian tümör (karsinosarkom) malign over tümörlerinin çok küçük bir grubunu oluşturur. Tümörün hem epitelyal, hem de mezenkimal komponenti vardır ve her iki komponent de malignd ir. Epitelyal komponent genellikle seröz karsinom, daha az oranda endometrioid, müsinöz, berrak hücreli ve skuamöz hücreli karsinom morfolojisindedir. Mezenkimal komponent pür olabileceği gibi değişik sarkomatöz elemanların karışımından oluşabilir. Kıkırdak, osteoid ve rabdomyoblast gibi heterolog elemanlara sıkça rastlanır[1].

Overin skuamöz hücreli karsinomları nadirdir ve çoğu matür kistik teratomdan kaynaklanmaktadır. Daha az oranda, endometriozisten gelişen ve herhangi bir öncül lezyonun olmadığı olgular da mevcuttur. Overde skuamöz hücreli karsinom görüldüğünde, tümörün serviks veya başka bir organdan kaynaklanmış olma olasılığı da akla getirilmelidir[12].

Overin indiferansiye karsinomu, WHO tarafından herhangi bir yöne diferansiasyon göstermeyen veya sadece küçük odaklarda minimal diferansiasyon gösteren tümörler olarak tanımlanmaktadır. İri çekirdekli, belirgin nukleollü epitelyal hücrelerin oluşturduğu solid üreyiş görülür. Mitoz sıktır ve nekroz genellikle yaygındır. Fokal alanlarda skuamoid-transisyonel görünüm ve belli belirsiz bir glandüler yapılanma seçilebilir. Yüksek grade'li seröz karsinom, endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinomu anımsatan alanlar da görülebilir[2, 12].

Farklı epitelyal tümör komponentleri tümörün %10'undan fazlasını oluşturuyor ise mikst epitelyal tümör olarak isimlendirilmektedir. Sıklıkla birarada görülen histolojik tipler seröz karsinom ile transisyonel hücreli karsinom, endometrioid karsinom ile berrak hücreli ve seröz karsinomdur. Tümörün içerdiği histolojik tipler ve bunların oranlarının patoloji raporunda yer alması gereklidir[11, 12].

KAYNAKLAR

1. *Seidman JD, Kathleen RC, Ronnett BM, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman BJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds). Pathology of the Female Genitale Tract. Sixth ed. Springer, New York, 2011 679-784.*
2. *Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, et al. Surface epithelial-stromal tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Tract. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2003, 117-145.*
3. *McCluggage WG. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. J Clin Pathol 2008; 61:152-63.*
4. *Bell DA, Scully RE. Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases. Cancer 1994; 73:1859-64.*
5. *Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. Mod Pathol 2005; 18:S19-S32.*
6. *Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. Am J Pathol 2004; 164:1511-8.*
7. *Kurman RJ, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian carcer- a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010; 34:433-43.*
8. *Nik NN, Vang R, Shih IM, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. Ann Rev Pathol Mech Dis 2014; 9:27-45.*
9. *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.*
10. *Kurman RJ, Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer. Shifting the paradigm. Hum Pathol 2011; 42:918-31.*
11. *McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma:a review with emphasis on new developments and pathogenesis. Pathology 2011; 43:420-32.*
12. *Clement PB, Young RH. Atlas of gynecologic surgical pathology. Third ed. Elsevier, London, 343-407, 2014.*
13. *Nucci MR, Oliva E. Diagnostic pathology gynecological. First ed. Amirsys, Canada, 4/2-229, 2014.*

EPİTELYAL OVER KANSERLERİ EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE TARAMA

Dr. Mustafa Coşan Terek

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Abstract

Ovarian cancer is associated with high mortality rates. Epidemiological risk factors include low parity, obesity, endometriosis and genetic predisposition. Ovarian cancer screening strategies are based on serum CA125 measurement and ultrasonography. Future studies should consider the new ovarian cancer subtypes and the growing evidence that a significant proportion of ovarian cancers might originate in the fallopian tube.

Özet

Over kanseri yüksek mortalite ile ilişkilidir. Epidemiyolojik risk faktörleri düşük parite, obezite, endometriozis ve genetik yatkınlığı içerir. Over kanseri tarama stratejileri serum CA125 ölçümü ve ultrasonografiye dayanmaktadır. İleriki çalışmalar yeni over kanseri alt tiplerine ve over kanserlerinin önemli bir kısmının tubadan geliştiğine ait artan verilere göre şekil alacaktır.

Epidemiyoloji

Demografik özellikler. Over kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda ortaya çıkan kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. Yaşamları boyunca 70 Amerikan kadınından birinde over kanseri gelişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre ortalama yıllık insidans 2000 ve 2004 yılları arasında 100.000'de 13.5'dir[1] ve 2008 yılında yıllık tahmin edilen yeni olgu sayısı 21.650'dir[2].

Tanı genellikle ileri evrelerde konulduğu için, 2000-2004 yılları arası 5 yıllık sağkalım %45'dir. Ortalama yıllık mortalite oranı 100.000'de 8.9'dur(1). 2008 yılında ortaya çıkan tahmini 15520 ölüm sayısı ile Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar arasında 5. kanserden ölüm nedeni olarak ortaya çıkmaktadır[2]. Türkiye Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi verilerine göre 2009 yılı over kanseri insidansı 100.000'de 6.9 olarak verilmiştir. 25-49 yaş arası insidans 100.000'de 4.1 ve 50-69 yaş arası insidans 100.000'de 4.3 bulunmuştur. Over kanseri için sağkalım süresi 37.4 aydır[3]. İnsidans oranı son 30 yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde farklılık göstermemektedir ve 40 yaş altında mortalite oranlarında azalma olmaktadır[4]. En yüksek insidans Kuzey Amerika, İskandinavya ve Kuzey Avrupa Ülkelerinde ortaya çıkarken Afrika Ülkeleri'nde ve Çin'de oranlar düşüktür[5]. Yaş ile ilişkili tahmini mortalite oranları gelişmiş ülkelerde 6.2, gelişmekte olan ülkelerde 2.8 bulunmuştur[6].

2011 yılına ait İngiltere kanser araştırma verilerine göre over kanserleri tüm dünyada kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü oluşturmakta ve yılda 225.000 yeni olgu tanı almaktadır. Birçok gelişmiş ülkede en sık görülen genital traktus malignitesidir ve yaşam boyu hastalığa yakalanma riski %1-2'dir. Over kanseri aynı zamanda en yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. Olguların %85'i 50 yaş üstünde ortaya çıkar ve kanserlerin %80-%85'i epitelyal kökenlidir. Epitelyal over kanserleri içinde en sık seröz over kanserleri görülür ve ileri evre hastalık ve kötü sonuçlar ile karşımıza çıkar. Olguların %60'ı ileri evrede tanı alır ve 5 yıllık sağkalım %10'a kadar düşebilmektedir. Hastalığın erken yakalandığı durumlarda 5 yıllık sağkalım %90'ının üzerinde olabilmektedir. Bu durum hastalığın erken yakalanmasının uzun süreli sağkalımı etkileyebileceğini gösterir.

Üreme ile ilişkili özellikler. Gravida azalmış over kanseri riski ile ilişkilidir[8]. Nulligravida ile karşılaştırıldığında tek bir gebeliği olan kadınlarda relatif risk 0.6-0.8'dir. Her ek gebelik riskini %10-%15 azaltmaktadır. En etkili olan term doğumlar olarak gözükmekle birlikte artan inkomplet gebelik sayısı ile birlikte de risk azalmaktadır[9, 10]. Over kanseri riskinin infertilite öyküsünün

kötü bir etkisi mi olduğu ya da gebeliğin tek başına koruyucu etkisi mi olduğu belli değildir. İnfertil kadınlarda daha yüksek risk olması anormal endokrin faktörlere bağlanmaktadır[11]. Fertilite ilaçları ile over kanseri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır[12]. Fertilite ilaçlarından çok subfertilite ve infertilitenin over kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[13]. Laktasyon ve parite etkisinden bağımsız olarak over kanseri riskinde anlamlı azalma olmaktadır[14]. Laktasyon yapılan her ay için over kanseri relatif riski %2 azalmaktadır. Laktasyon ile ilgili olarak over kanseri azalmasına yol açan neden ovulasyonun baskılanması ve azalmış gonadotropin düzeyleri olarak düşünülmüştür.

Menstrüel faktörler ve jinekolojik cerrahi. Birçok çalışmada histerektomi ya da tuba ligasyonu ile azalmış risk saptanmıştır[15, 16]. Bu hastaların riskleri cerrahi geçirmeyen hastalardan %30-%40 daha düşüktür. Cerrahi işlem anormal görülen overlerin çıkarılması için bir şans sağlamaktadır ama bu durum tek başına koruyucu etkiyi açıklamamaktadır. Bir hipotez olarak kısmi olarak damarlanmanın azalması ve azalmış over işlevi ileri sürülmüştür[17]. Bazı çalışmalarda doğal menopozun ileri yaşta olması artmış over kanser ile ilişkili bulunurken[18] bazı çalışmalarda bu ilişki ortaya konamamıştır[19]. Menopozal yaşlardan sonra yaşa özgü insidans eğrilerinin belirgin düzleşmesi erken ve geç menopozun over kanser riskinde çok az etkisi olduğunu göstermektedir.

Hormonal risk faktörleri. Tüm epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile over kanseri riskinde azalma bulunmuştur[8, 18]. On yıldan uzun süre kullanımda koruyucu etki %80'e ulaşmaktadır. Koruyuculuk son kullanımdan yıllar sonra da sürmektedir[19]. Düşük doz oral kontraseptifler de yüksek doz oral kontraseptifler kadar over kanserinden korunmada etkilidir[20]. Postmenopozal hormon replasman tedavisi ile over kanseri riski artmaktadır, bu risk östrojen ve progesteron içeren kombine tedaviler için de geçerlidir[21]. WHI klinik çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olmayan %58 over kanseri riski artışı bulunmuştur[22]. Milyon Kadın Çalışması'nde ekzojen hormon kullanımı ile seröz tümör riskinde artış ortaya konmuştur[23].

Endometriozis. Endometrioizis gerçek bir premalign durum olmamasına karşın bazı endometriozisi olan olgular kanser için risk taşımaktadır. Berrak hücreli over kanserlerinde endometrioz prevalansı %39, endometrioid over kanserlerinde %21'dir. Epidemiyolojik çalışmalarda endometriozis tanısı alan olgularda over kanseri gelişimi riski genel popülasyona göre anlamlı yüksek bulunmuştur (odds ratio 1.46) ve endometriozis ile berrak hücreli, endometrioid ve düşük dereceli over kanserleri arsında anlamlı ilişki bildirilmiştir[24].

Endometrioziste kanser hücrelerine benzer genetik değişiklikler gösterilmiştir. Endometrioz kistleri monoklonaldir. Over kanserine bitişik saptanan endometrioz odaklarında PTEN gen mutasyonları bulunmuştur Her iki durumda da östrojen fazlalığı, progesteron eksikliği, immünolojik yanıt, yangısal ortam ve angiogenez gibi ortak süreçler bulunmaktadır. Endometrioz olgularında over kanseri gelişimini önleyebilmek için ultrasonografik ya da manyetik rezonans inceleme ile mural nodül açısından izlem yapılması gereklidir. Endometriozis cerrahisinde odaklar tamamen çıkarılmalı ve histopatolojik incelemeye gönderilmelidir. Bazı olgularda tek taraflı salpingo-ooforektomi ile kanser gelişimi riski azaltılabilir. Hormonal tedaviler ile endometriozis yinelemesinin azaltılması da over kanseri riskini azaltacaktır[25].

Obezite. Over kanseri epidemiyolojisi ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen 47 çalışmanın ve 25.000'den fazla olgunun incelenmesi sonucu her beş birim vücud kitle indeksi artışı ile over kanserinde %5 risk artışı ortaya çıkmaktadır. Bu risk borderline over tümörlerinde %29, endometrioid over tümörlerinde %8, seröz over tümörlerinde %12 bulunmuş ve seröz over kanserlerinde risk artışı saptanmamıştır[26].

Aile öyküsü. Over kanserinde aile öyküsü en güçlü risk faktörüdür. Etkilenen yakınların sayısı ve tanı anındaki yaşı hangi aile üyesinin etkilendiğinden daha önemlidir. En yüksek risk 2 ya da daha fazla yakını etkilenen ya da yakını 50 yaşından küçük tanı alan olgularda görülür. Over kanseri olgularının %5-%10'nunda birinci derece yakını over kanseri olan vardır. İki otozomal dominant gendeki kalıtsal mutasyonlar (BRCA1 ve BRCA2) ailesel over kanseri ile güçlü olarak ilişkilidir[27]. Çoğu kadında yaşam boyu over kanseri gelişmesi riski %2 iken aile öyküsü pozitif olan ya da BRCA1/2 mutasyonu olan kadınlarda risk sırasıyla %9.4 ve %15-%50'dir[27, 28]. Bu artışlara karşın BRCA1/2 mutasyonları ailesel over kanseri olan olguların artmış riskinin üçte birini açıklamaktadır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları aynı riski oluşturmamaktadır; BRCA1 mutasyonları yaşamboyu %40-%50 risk oluştururken BRCA2 mutasyonları %20-%30 risk oluşturur. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları meme-over kanseri sendromu ve 'site-specific' over kanser sendromu ile ilişkilidir; bu iki durum aynı hastalığın devamı niteliğindedir[29]. BRCA1 taşıyıcılarında over kanseri riski 40 yaşına kadar %2-%3'dür; ancak, BRCA2 taşıyıcıları için risk 50 yaşından sonra ortaya çıkar[30]. Epitelyal over kanserlerinin en az %10'u kalıtsaldır ve bunların çoğu BRCA gen mutasyonları sonucu ortaya çıkar[31]. BRCA mutasyonu taşıyıcılarında

ortaya çıkan semptomatik over malignitelerinin çoğu ileri evrede yüksek dereceli seröz karsinomlardır. Risk azaltıcı salpingo-ooforektomi yapılan olgularda da genelde in situ ya da invasiv yüksek dereceli seröz karsinomlar saptanır. BRCA1 ve BRCA 2 tümör baskılayıcı genler olarak sınıflandırılırlar. DNA tamirinde ve hücre döngüsü kontrolünde karmaşık işlevleri vardır. BRCA mutasyonları sonucu hücrede DNA tamir hataları oluşur. P53 gibi koruyucu proteinler varlığında DNA'sında ciddi hatalar oluşan hücre apoptozise uğrar. Hücrede aynı zamanda P53 mutasyonları da oluşursa, DNA hataları sebat eder ve tümör gelişimi ortaya çıkar(32). Profilaktik yapılan salpingo-ooforektomi materyallerinin incelenmesinde tubada over seröz karsinomları için öncü lezyon olabilecek erken seröz karsinomlar saptanmıştır. Seröz tubal intraepitelyal karsinom olarak adlandırılan bu lezyonlar seröz karsinomların en erken bulgusudur.

BRCA1 v BRCA2 mutasyonu için şu durumlarda tarama önerilmektedir:

1. Kişisel meme ve over kanseri birlikteliği öyküsü

2. Kişisel over kanseri öyküsü ile birlikte yakın akrabasında over kanseri ya da premenopozal meme kanseri öyküsü

3. Elli yaş altı kişisel meme kanseri öyküsü ve yakın akrabasında herhangi bir yaşta over kanseri ya da erkek meme kanseri öyküsü

4. Yakın akrabasında bilinen BRCA1 ya da BRCA2 mutasyonu[33].

Yüksek dereceli seröz karsinomlar BRCA gen mutasyonları ile ilişkili olabilir ve genetik test yapılması düşünülebilir. İnvasiv tuba karsinomu %30 BRCA gen mutasyonları ile ilişkilidir[34]. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarının sıklığı genel popülasyonda çok düşüktür, tüm meme kanseri olgularının %5-%7'si, tüm over karsinomlarının %10-%12'si BRCA1 mutasyonlarına bağlıdır[33] ve toplum taramasının maliyeti yüksek görünmektedir. Genel olarak bir kanser türünden korunmak için tanınabilir öncü lezyonlarının uzun süre noninvasiv kalması gereklidir. Seröz over kanserleri çok hızlı bir şekilde peritona yayılır. Over kanseri taramasında kullanılan transvajinal sonografi ve CA125 ölçümünün pozitif prediktif değeri düşüktür. Risk azaltıcı (profilaktik) salpingo-ooforektomi BRCA mutasyonu taşıyıcılarında standard tedavidir. Bu girişim ile pelvik kanser gelişimi %80-%90 azalmaktadır. Salpingo-ooforektomi materyallerinde over yüzeyi yanında tüm tubanın ve fimbrial ucun ayrıntılı patolojik incelenmesi gereklidir. Profilaktik cerrahinin 40 yaşında ya da çocuk isteği tamamlandıktan sonra yapılması önerilmektedir[29].

Lynch sendromu (herediter non-polipozis kolorektal karsinom) çok sayıda kanser gelişimini arttıran otozomal dominant bir sendromdur. Çoğu olguda DNA mismatch tamir genlerinde (MLH1, MSH2, MSH6) mutasyon vardır. Yaşam boyu %10 over karsinomu gelişim riski vardır. Over kanserlerinin %85'i berrak hücreli, %10'u endometrioid ve %5'i andiferansiye tümörlerdir(33). Genç kadınlarda görülen over berrak hücreli karsinomları özellikle Lynch sendromu ile ilişkilidir. Elli yaşından genç olgulardaki over kanserlerinin %10'u Lynch sendromu ile ilişkilidir ve %60'ı berrak hücreli karsinomlardır[33].

Etyoloji

Over kanserlerinde sağkalım son 50 yılda değişmemiştir. Tarama çalışmalarında başarı sağlanamamasının nedeni ortaya çıkmış olan kanserin bulunmaya çalışılmasıdır. Over kanseri patogenezinin ortaya konması tarama ve ilaçla korunma çalışmalarında başarı sağlanmasına neden olacaktır. Over kanserlerinin çoğunun yüksek dereceli seröz karsinom olduğu ve over yüzey epitelinden köken alan kortikal inklüzyon kistlerinden geliştiği kavramı değişikliğe uğramıştır[35]. Morfolojik ve moleküler genetik çalışmalar sonucu epitelyal over kanserleri iki sınıfa ayrılmıştır. Tip 1 tümörler düşük dereceli seröz, düşük dereceli endometrioid, müsinöz ve berrak hücreli karsinomlardan oluşmaktadır. Bu tümörler bir overe sınırlı büyük kistik kitleler olarak ortaya çıkmakta, daha yavaş seyir izlemekte ve KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A ve PPP2R1A gibi ileti yolaklarını bozan mutasyonlarla ilişkili bulunmaktadır. Bu moleküler değişiklikler benign'den değişik derecelerde atipi (hudut tümörler) non-invasiv ve invasiv düşük dereceli karsinoma ilerleyen morfolojik değişikliklere yol açmaktadır[36]. Tip II tümörler yüksek dereceli seröz, yüksek dereceli endometrioid, andiferansiye karsinomlar ve malign-miks mezodermal tümörleri içermektedir. Bu tümörler agresif davranır, ileri evrede karşımıza çıkar ve over kanserlerindeki yüksek ölüm oranını oluşturur. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları olan olgularda yapılan profilaktik salpingo-ooforektomi materyallerinin incelenmesinde over dokularında lezyon bulunmazken tubanın fimbrial ucundan köken alan noninvasiv (%10-%15 olguda) ve invasiv karsinomlar bulunmuştur. Tuba'da saptanan non-invasiv karsinoma 'seröz tubal intraepitelyal karsinom' adı verilmiştir. Pelvik yüksek dereceli seröz karsinomların %60 seröz tubal intraepitelyal karsinom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Seröz tubal intraepitelyal

karsinomlar epitel tabakalanması, nükleer atipi, nükleer polarite kaybı, nükleer pleomorfizm ve silli hücre kaybı ile karakterizedir. Olguların %80'ninde yaygın TP53 ekspresyonu ('p53 signature') ve yüksek proliferatif indeks (Ki67>%40) vardır. Lezyonlarda □H2AX ekspresyon fazlalığı çift sarmal DNA kırıklarının ve genetik instabilitenin göstergesidir[37]. Seröz tubal intraepitelyal karsinomlarda yüksek seröz over karsinomlarına benzer TP53 mutasyonları olması[38] karsinogenezde daha erken bir moleküler değişiklik olan kısa telomerazların bulunması[39], seröz intraepitelyal karsinomların over kanserinde öncü lezyon olduklarını göstermektedir. Seröz tubal intraepitelyal karsinomlar, yüksek dereceli seröz karsinomların %60'ında bulunmaktadır. Kalan olgularda kökenin kortikal inklüzyon kistleri içini döşeyen fimbria tuba epiteline benzeyen müllerian epitel kökenli silli ve sekretuar epitelin olabileceği öne sürülmüştür[40]. Bir diğer konu tuba'da ortaya çıkan karsinomun neden daha çok overde geliştiğidir. Bu konuda karsinom hücrelerinin over epitelyumine implante olduktan sonra bitişik stromal hücrelerin aktive olması ve steroid hormonlar sentezlemesi şeklinde bir teori vardır[35]. Over kanseri patogenezindeki yeni gelişmeler hastalığın erken tanısını da sağlayabilir. Servikal sıvı bazlı sitolojik taramada servikste biriken nadir tümör hücrelerindeki somatik mutasyonlar genetik inceleme ile taranmıştır. 22 over kanseri olgusunun %41'inde hastanın tümörü saptanmıştır[41]. Yüksek dereceli ve düşük dereceli seröz karsinomların adjuvan tedavileri de farklılık göstermektedir. Düşük dereceli seröz karsinomlarda hastalık over dışına yayıldığında yavaş büyüdükleri için kemoterapi daha az etkilidir. İleri evre düşük-dereceli seröz karsinomlarda BRAF inhibitörleri ve MAPK kinaz inhibitörleri üzerinde çalışılmaktadır[35].

Over kanserini açıklayan yeni teorilere karşın genetik riski olan olgularda korunma için etkinliği gösterilmiş olan çift taraflı salpingo-ooforektomi önerilmektedir. Tuba ligasyonu yerine çift taraflı salpenjektomi yapılması ya da benign nedenle yapılan histerektomilerde çift taraflı salpenjektomi yapılmasının yararı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır[37]. Over kanseri taramasında tam bir başarı sağlanamaması primer korunmanın önemini arttırmaktadır. Over kanserinde oral kontraseptifler ile riskin azaldığı geniş epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir[41].

Over kanseri evrelemesinde 2014 yılında değişiklikler yapılmıştır[42].

Tarama

Tümör belirteçleri malign tümörler tarafından üretilen ve dolaşıma saptanabilir miktarlarda karışan biyolojik maddelerdir. Taramada amaç yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan tümör belirteçlerin bulunmasıdır. İdeal tümör belirtecinin %100 duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değeri olması gerekirken pratikte bu durumun sağlanması güçtür. En kısıtlayıcı durum özgüllüğün sağlanamamasıdır çünkü tümör belirteçleri birçok kanser tipinde, benign ve fizyolojik durumlarda artış göstermektedir.

CA125 ilk kez 1981 yılında tanımlanan yüksek molekül ağırlıklı glikoproteindir. Müsin özellikleri gösterdiği ortaya konmuştur[43]. CA125 over kanserine özgü değildir ve erişkin dokularında geniş dağılım göstermektedir. Çölemik epitelden türeyen (endoserviks, endometrium ve tuba uterina) ve mezotelyal hücrelerden gelişen (örneğin plevra, perikard ve periton) dokularda bulunmaktadır. Normal erişkin overi yanısıra kolon, pankreas, akciğer, böbrek, prostat, mesane, mide ve safra kesesi epitelinde bulunur[44]. Vücud sıvılarında ya da over kisti içinde bulunan CA125, serum düzeyleri ile iyi bağıntı göstermemektedir. Genelde kabul gören CA125 düzeyi 35 kU/L altıdır ancak yaş, ırk, menstrüel siklus, gebelik ve histerektomiden etkilenir. Postmenopozal dönemde CA125 20 kU/L altındadır[45]. CA125 periton, plevra ya da perikardium yangısı; pankreatit, hepatit, siroz, assit, tüberküloz ve diğer malignitelerde (pankreas, meme, kolon, akciğer kanseri) artar. CA125 over kanserlerinin %20'sinde üretilmez.

Tek bir Ca125 değerinden çok seri ölçümler daha anlamlıdır. Jacobs ve ark[46] çalışmasında 22.000 gönüllünün CA125 değerleri ortanca 8.6 yıl izlenmiştir. Over kanseri olmayan kadınlarda CA125 düzeyleri statik profil izlerken malignite ile ilişkili durumlarda artış eğilimi göstermektedir. Bu veri kişinin yaşa özgü over kanseri riski ve CA125 profili kullanılarak over kanseri riski bilgisayar tabanlı algoritma ile hesaplanmaktadır[47]. Over kanseri riski hesaplanmasına göre olgular düşük, orta ve yüksek risk olarak ayrılmaktadır. Orta riskli grupta CA125 tekrarı, yüksek riskli grupta CA125 ve transvajinal sonografi yapılmaktadır[48]. Over kanseri riski algoritması tek bir eşik değer ile karşılaştırıldığında CA125 duyarlılığını arttırmaktadır. Over kanseri riski hesaplanmasında duyarlılık %86 bulunmuştur[47]. İngiltere'de yapılan over kanseri tarama çalışmasında over kanseri risk algoritması kullanılan multimodal tarama ile duyarlılık %89, özgüllük %99, pozitif prediktif değer %35 bulunmuştur ve primer invasiv epitelyal kanserlerin %47'si erken evrede saptanmıştır[48]. Amerika Birleşik Devletleri'nde over kanseri risk algoritması sonrası yapılan transvajinal sonografik inceleme ile özgüllük %99 ve pozitif prediktif değer %37 bulunmuştur[49]. Tümör belirteçleri yanısıra transvajinal sonografi ile mor-

folojik olarak overi inceleme yaygın olarak over kanseri taramasında kullanılmaktadır. Birçok kantitatif ultrasonografi skorlama sistemleri tarif edilmiştir. Yalancı pozitiflik oranları 4-6 hafta sonra tekrar ultrasonografik inceleme ile azaltılmaktadır[50]. Over hacmi, sınırları, papiller projeksiyonların varlığı ve kist kompleksliğine bağlı (lokullerin sayısı, duvar yapısı, septaların kalınlığı ve sıvı ekojenitesi) skorlama sistemleri ya da morfolojik indeksler yalancı pozitifliği azaltmak amacı ile taramada kullanılmıştır. Over kanseri tanısı ile papiller projeksiyonlar en yüksek, basit kistler ve septum kalınlığı en az korelasyonu göstermektedir. Duvar anormallikleri ve solid alanlar içeren kompleks over kistleri ile karşılaştırıldığında, 10 cm'in altındaki unilokuler over kistlerinde ve inklüzyon kistlerinde malignite riski düşüktür.

Malignite Risk İndeksi'nde ultrasonografi ile saptanan over morfolojisi serum CA125 değerleri ve menopozal durumla birleştirilmektedir. Over kanserlerinde maligniteyi tahmin eden en iyi model malignite risk indeksidir(51). Sınır değer olarak 200 kullanıldığında adneksial kitlelerde cerrahi öncesi duyarlılık %78, özgüllük %87'dir.

Genel popülasyonda over kanseri taraması için yapılan 4 çalışma bulunmaktadır (Tablo 1). Son 20 yılda 2 tarama stratejisi ortaya çıkmıştır. Bunlardan birisi ultrasonografiye diğeri CA125 ölçümü sonrası yapılan ultrasonografi ölçümüne dayanmaktadır.

Nagell ve ark[52] çalışmasında tek koldan 25.327 kadın ultrasonografi ile taranmıştır, primer epitelyal over kanseri için duyarlılık %81 bulunmuş ve saptanan her olgu için 9.3 operasyon yapılmıştır. Primer over kanserlerinin %82'si evre I/II bulunmuştur. Kobayashi ve ark[53] çalışmasında düşük riskli postmenopozal kadınlar yıllık ultrasonografi ve CA125 ile taranmıştır. Duyarlılık %77, özgüllük %99 bulunmuştur. Partridge ve ark[54] prostat, akciğer, kolorektal ve over kanseri tarama çalışmasında 3 yıl Ca125 eşik değeri 35 kU/L ve transvajinal sonografi ile ve 2 yıl daha sadece CA125 ile izlem yapılmıştır. Kadınlar ortanca 12.4 yıl izlenmiştir. İnvasiv kanser için anormal CA125'in pozitif prediktif değeri %3.7, anormal transvajinal taramanın %1 ve her iki testin birlikte anormal olduğu durumun %23.5'dir. Tarama ile saptanan kanserlerin %72'si evre III/IV'dür. Tarama kolunda 212 ve kontrol kolunda 176 over kanseri saptanmıştır. Tarama kolunda 118 ve kontrol kolunda 100 ölüm ortaya çıkmıştır ve mortaliteler arasında fark bulunmamıştır. CA125 ve transvajinal sonografi ile tarama mortaliteyi azaltmamakta; yalancı pozitif sonucu olan kadınlarda yapılan cerrahi ile morbidite artmaktadır[55]. Menon ve ark[48] çalışmasında 50-74 yaş arası kadınlar kontrol, ultrasonografi ve multimodal tarama stratejisi ile 2:1:1 olacak şekilde yıllık taramaya alınmış-

Tablo 1: Genel popülasyonda yapılan over kanseri tarama çalışmaları

Tarama yöntemleri	**Van Nagell ve ark (52)**	**Kobayashi ve ark (53)**	**Partridge ve ark (54)**	**Menon ve ark (48)**	
Çalışma tasarımı	Tek kollu ileriye dönük	Rasgele dağılımlı	Rasgele dağılımlı	Rasgele dağılımlı	
Tarama stratejisi	Ultrasono grafi	Fizik muayene, umüdazorografi ve CA 125	Ultrasono grafi ve CA 125	Ultrasono grafi	Over kanseri riski algoritması ile CA 125
Taranan kadın sayısı	25.327 (4.8)	41.688 (5.4)	30.630 (1-4)	48.227	50.078
(ort. tarama sayısı)					
Cerrahi sayısı	364	903	1170	845	97
Epitelyal over ve tuba kanseri (hudut tümörleri)	39 (10)	27	106 (17)	45 (20)	42 (8)
Tarama ile yakalanamayan kanserler	9	8	32	8	5
Duyarlılık	%81	%77	%69	%85	%89
Özgüllük	%98	%77	%69	%85	%89
Kanser saptanması için yapılan operasyon sayısı	9.3	-	13	35.2	2.9

tır. CA125 grubunda over kanseri riski algoritması ile düşük, orta ve yüksek risk ayrımı yapılmıştır. Orta risk grubunda 12 hafta sonra CA125 tekrarı, yüksek risk grubunda 6 hafta sonra transvajinal sonografi ve CA125 tekrarı yapılmıştır. Mortalite sonuçları 2015'te açıklanacaktır. Prevalans taramasında multimodal strateji daha üstün bulunmuştur.

Sonuç olarak, over kanseri yüksek mortalite ile ilişkilidir. Epidemiyolojik risk faktörleri düşük parite, obezite, endometriozis ve genetik yatkınlığı içerir. Over kanseri patogenezinde önemli gelişmeler olmuştur ve yeni kavramlar ortaya çıkmıştır. Over kanseri tarama stratejileri serum CA125 ölçümü ve ultrasonografiye dayanmaktadır. İleriki çalışmalar yeni over kanseri alt tiplerine ve over kanserlerinin önemli bir kısmının tubadan geliştiğine ait artan verilere göre şekil alacaktır.

KAYNAKLAR

1. *http://seer.cancer.gov*
2. *Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71-96*
3. *www.kancer.gov.tr Türkiye Kanser İstatistikleri Ocak 2014 Editörler: Güledal Boztaş, Murat Gültekin*
4. *Gnagy S, Ming EE, Devesa SS. Declining ovarian cancer rates in U.S. women in relation to parity and oral contraceptive use. Epidemiology 2000; 11:102-105*
5. *Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics CA Cancer J Clin 1999; 49:33-64*
6. *Pisani P, Parkin DM, Bray F. Estimates of the worldwide mortality form 25 cancers in 1999. Int J Cancer 1999; 83:18-29*
7. *Cancer Research UK. CancerStats: Ovarian cancer UK incidence statistiscs, Ovarian cancer UK survival statisstics http://info.cancerresearchuk.org*
8. *Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility and risk of epithelial ovarian cancer Am J Epidemiol 1994; 140:585-597*
9. *Chen MT, Cook LS, Daling JR. Incomplete pregnancies and risk of ovarian cancer (Washington, United States). Cancer Causes Control 1996; 7:415-420*
10. *Greggi S, Parazzini F, Paratore MP. Risk factors for ovarian cancer in central Italy. Gynecol Oncol 2000; 79:50-54*
11. *Whittemore AS, Wu ML, Paffanbarger RS. Epithelian ovarian cancer and the ability to conceive. Cancer Res 1989; 49:4047-4052*
12. *Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B. Ovulation induction and cancer risk. Fertil Steril 2005; 83:261-274*
13. *Ness RB, Cramer DW, Goodman MT. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies Am J Epidemiol 2002; 155:217-224*
14. *Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts Cancer Causes Control 2007; 18:527-523*
15. *Green A, Purdie D, Bain C. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group Int J Cancer 1997; 71:948-951*
16. *Kreiger N, Sloan M, Cotterchio M. Surgical procedures associated with risk of ovarian cancer. Int J Epidemiol 1997; 26:710-715*
17. *Chapter 1 Epidemiology of Gynecologic Cancers pp3-25 In:Principles and Practice of Gynecologic Oncology Lippincott W&W 2009*
18. *Rosenberg L, Palmer JL, Zauber AG. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer Am J Epidemiol 1994; 39:654-661*
19. *Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. Int J Cancer 2002; 102:262-265*
20. *Lurie G, Thompson P, McDuffie KE. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk Obstet Gynecol 2007; 109:597-607*
21. *Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk Br J Cancer 2007; 96:151-156*
22. *Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM. Effect of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomised trial JAMA 2003; 290:1739-1748*
23. *Beral V, Bull D, Green J. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study Lancet 2007; 369:1703-1710*
24. *Pearce CL, Templeman C, Rossing MA. Ovarian Cancer Association Consortium. Association bet-*

ween endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies Lancet Oncol 2012; 13:385-394

25. *Nezhat FR, Pejovic T, Resi FM. The link between endometriosis and ovarian cancer Int J Gynecol Cancer 2014; 00:00*
26. *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25.157 women with ovarian cancer PLoS Med 2012; 9:e1001200*
27. *Wooster R, Weber RL. Breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2003; 348:2339-2347*
28. *Antoniou A, Pharoah PD, Narod S. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72:1117-1130*
29. *Hereditary Breast and Ovarian cancer Syndrome. ACOG practice bulletin no.103: American Colloge of Obstetricians and Gynecologists Obstet Gynecol 2009; 113:957-966*
30. *Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. Mayo Clin Proc 2010; 85:1111-1120*
31. *Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C. Association between BRCA1 and BRCA 2 mutations and survival in women with invasive epitehlial ovarian cancer JAMA 2012; 307:382-390*
32. *Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell 2002; 108:171-182*
33. *Folkins AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: Advances in screening and treatment. Histopathology 2013; 62:2-30*
34. *Vicus D, Finch A, Cass I. Prevalence of BRCA1 abd BRCA2 germ line mutations among women with carcinoma of the fallopian tube Gynecol Oncol 2010; 118:299-302*
35. *Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma Annals of Oncology 2013; 24:16-21*
36. *Kurman RJ, Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer: shifting the paradigm Hum Pathol 2011; 42:918-931*
37. *Chene G, Rahimi K, Mes-Masson AM. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. JMIG 2013; 20:153-159*
38. *Kuhn E, Kurman RJ, Vang R. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma-evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. J Pathol 2012; 226:421-426*
39. *Kuhn E, Mecker A, Wang TL. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma. An early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. Am J Surg Pathol 2010; 34:829-836*
40. *Kurman RJ, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory Am J Surg Pathol 2010; 34:433-443*
41. *Colloborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Berall V, Doll R, Herman C. Ovarian cancer and oral contraceptives colloborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 cohorts. Lancet 2008; 371:303-314*
42. *Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynecol Obstet 2014; 124:1-5*
43. *Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: Identification as a new mucin, MUC16 J Biol Chem 2001; 276:27371-27375*
44. *Kabawat SE, Bast Jr. RC, Bhan AK. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. Int J Gynecol Pathol 1983; 2:275-285*
45. *Gentry-Maharaj A, Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2012; 26:243-256*
46. *Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. Lancet 1999; 353:1207-1210*
47. *Skates SJ, Menon U, MacDonald N. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women J Clin Oncol 2003; 21:206-210*
48. *Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R. Sensitivity and specifity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Colloborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) Lancet Oncol 2009; 10:327-340*

49. *Lu KH, Skates S, Bevers TB. A prospective US ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) J Clin Oncol 2010; 28:abstract 5003*

50. *Bailey CL, Ueland FR, Land GL. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. Gynecol Oncol 1998; 69:3-7*

51. *Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review Obstet Gynecol 2009; 113:384-394*

52. *van Nagell Jr. JR, Depriest PD, Ueland FR. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened Cancer 2007; 109:1887-1896*

53. *Kobayashi H, Yamada Y, Sado T. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. Int J Gynecol Cancer 2008; 18:414-420*

54. *Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. Obstet Gynecol 2009; 113:775-782*

55. *Buys SS, Partridge E, Black A. Effects of screening on ovarian cancer mortality; the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial JAMA 2011; 305:2295-2303*

EPİTELYAL OVER KANSERİ VE YÖNETİMİ

Dr. Fuat Demirkıran

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Özet

Epiteliyal over kanserleri kadın kanserlerinin %6-7'sini, genital organ kanserlerinin ise %25'ini oluşturur. Globocan 2008 verilerine göre over kanseri Türkiye'de kadınlarda görülen 8. en sık kanserdir. Ayrıca Türkiye'de kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 7. en sık nedenidir. Bu kanserlerin %70'i ileri evrede görülür. Genellikle non-spesefik semptomlar ile ortaya çıkar. Jinekolojik muayene, tümör belirteçleri(Ca 125), ultrasonografi ve diğer görüntüleme yöntemleri ile tanınır. Erken evre tümörlerde grade, histolojik tip ve evre alt grupları prognozu etkilerken, ileri evre tümörlerde en önemli prognostik faktör operasyon sonrası rezidü tümör çapıdır. Over kanserlerinde tedavinin esasını tümör rezekisyonu ile birlikte evreleme cerrahisi ve platin bazlı kemoterapi oluşturur. İleri evre over kanserleri için optimal sitoredüksiyon komplet sitoredüksiyondur. Tümör tekrarlama oranı erken evre tümörlerde %10 ileri evre tümörlerde ise %75-80 civarındadır. Tümör tekrarlamalarının da tedavisi ikincil cerrahiler ve kemoterapidir.

Abstract

Epithelial ovarian cancer accounts for 6-7% of women cancers and consists of 25% of genital cancers. Epithelial ovarian cancer is the commonest cause of female genital cancer death. According to Globocan 2008, ovarian cancer is the 8th most common cancer of women cancers and 7th commonest cause of women cancer death in Turkey. More than 70% of ovarian cancer is advanced staged disease. It is usually presented with non-specific symptoms. Vaginal examination, tumor markers (Ca 125), ultrasound and other imaging methods are used for diagnosis of disease. Although grade, histologic sub-type and sub-stage are independent prognostic factors for early stage disease, residual tumor volume is the most important prognostic factor in patients having advanced stage disease. The mainstay of treatment of ovarian cancer is tumor resection associated with surgical staging and followed by platin based chemotherapy.Optimal cytoreductive surgery is complete resection of tumor for advanced stage disease. Recurrence rate is 10% in patients having early stage disease and 75-80% for advanced stage ovarian cancer. Treatment of recurrent tumor is secondary cytoreductivesurgery andchemotherapy.

Giriş

Malign over tümörleri, kadın genital organ malignitleri içinde en sık görülen tümörlerden biridir ve son yıllarda sıklığının arttığını gösteren bulgular vardır. Malign over tümörleri; epitelyal olanlar (over kanserleri) ve epitelyal olmayanlar (germ hücre tümörleri ve sex-kord stromal tümörler) olmak üzere ikiye ayrılır. Malign over tümörlerinin %85-90'ını over kanserleri oluşturur ve bunlar sıklıkla ileri yaşlarda ve menopoz sonrasında görülür.

Over kanserleri tüm kadın kanserlerinin %6-7'sını ve tüm üreme organ kanserlerinin ise %25'ini oluşturur, ancak genital organ kanserlerine bağlı ölümlerin yarısı over malign tümörleri ile ilgilidir. Globocan 2008 verilerine göre; kadınlarda meme, kolon, serviks, akciğer, mide, korpus ve karaciğer kanserinden sonra 8. en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise 7. en sık kanserdir. Yaşam boyu her 100 kadının 1,7'sine over kanser tanısı konur. Birinci derece akrabada meme ve over kanseri görülme sayısı arttıkça bu oran %6'lara kadar yükselir. Türkiye'deki duruma baktığımızda Dünya'daki dağılımdan farklı bir tablo olmadığı görülür. 1980'yıllarda ülkemizde serviks kanseri genital organ kanserleri içinde en sık görülen tip olarak

karşımıza çıkarken, günümüzde over kanserlerinin ön plana çıktığı ve 2. en sık genital organı kanseri olarak görüldüğü dikkati çekmektedir[1].

Sıklıkla ileri yaş ve ileri evrelerde tanı almasına rağmen olguların %25-30'u erken evrelerde (evre I-II) görülür. 2007'de yayınlanan SEER verilerine göre over kanseri için median görülme yaşı 63'dür[2]. Aynı değerlendirmede olguların %1,3'nün 34 yaş altı gurupta, %7,4'nün 35-44 yaşlarında ve %19,3'nün 45-54 yaşları arasında görüldüğü belirtilmiştir. Başka bir açıdan bakıldığında %70'den fazlası 55 yaş ve üzerinde görülür.

Semptom ve Klinik

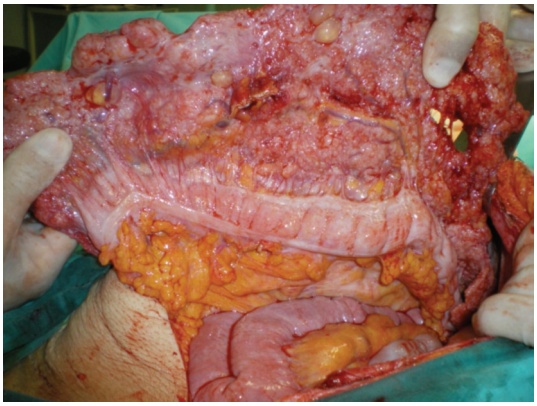
Over kanseri ile ilgili semptomlar genel olarak nonspesefiktir ve bu hastaların önemli bir bölümü hastalığın ileri evrelerine kadar herhangi bir semptom görülmez. 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada, hastaların önemli bir bölümünde pelvik –abdominal ağrı, üriner semptomlar, karında şişlik ve beslenme bozukluklarının bir veya bir kaçının hemen daima görüldüğü bildirilmiştir[3]. Çok nadiren menstruel anormalliklere neden olabilir. Özellikle ileri yaş kadınlarda kronik dispeptik şikâyetler ve karın bölgesinde huzursuzluk hissi over kanseri ile ilişkili olabilir. Ancak olguların bir bölümünde hastalık asemptomatik dönemde tesadüfen saptanır. Günlük pratikte over kanseri ile ilişkli semptomlar hemen daima hastalığa bağlanmaz veya hastalığın patognomonik semptomları değildir. Bu nedenle hastanın hikayesini dinleyen hekim çoğu zaman over kanseri tanısını öncelikli olasılıklar içerinde görmez.

Klinik olarak küçük pelvide büyüyen bir kitle 12-15 cm'nin üzerine çıktığında, symphis pubisten ele gelmeye başlar ve biraz daha büyüdüğünde karın ön duvarında bir kabarıklığa neden olur. Kilolu hastalarda bu kabarıklık daha ileri tümör boyutlarda görünür hale gelir ve hastaların bir bölümü kilo aldıklarını düşünürler. Bu boyutlara kadar çoğu zaman hastada herhangi bir semptom olmaz. Sonrasında karında şişlik ve ağrı, sindirim bozuklukları, idrar sorunları ve kilo kaybı gibi şikâyetleri görülmeye başlar. İleri evre evre tümörlerde intraabdominal sıvı birikimi ile birlikte busemptomlar belirginleşir.

Tanı

Over kanseri tanısına giden yol abdominal ve bimanuel vajinal veya rektal muayaneden geçer. Over kanseri için kabul görmüş rutin bir tarama programı yoktur. Bunun iki temel nedeni hastalığın genel populasyonda az görülmesi ve yeterince güvenilir bir tanı yönteminin olmamasıdır. Bu nedenle, bazı çalışmalarda 100.000 taranan kadında sadece 6 over kanseri olgusu saptanmıştır[4] Over kanserlerinin hemen tamamı semtomatik hastalarda yapılan tanı çalışmaları sonrasında veya başka nedenler kliniğe gelen hastalara yapılan araştırmalar sonucunda tanınır.

Abdominal muayenede batında asit, omental-abdominal kitle ve bimanuel jinekolojik muayenede pelvisde bir kitle saptanması over kanseri tanısının ilk bulguları olabilir. Ayrıca jinekolojik muayenedepelviste fiske sert kitle palpasyonu ile birlikte veya sadece Douglas'da nodüler yapıların palpe edilmesi over malgnitelerinin güçlü bulgularıdır. Özellikle asit olan olgularda fizik muayenede ballotmanla kitle tanısı önemli bir bulgudur (Resim 1).



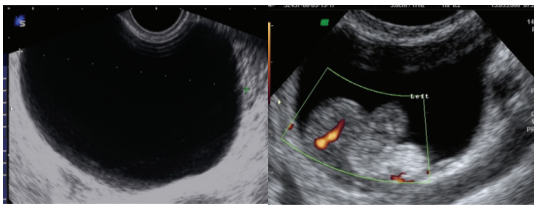
Resim 1: İleri evre over tümöründe büyük omental tümör;

Herhangi bir jinekolojik muayene veya görüntüleme yöntemi adneksiyal kitlenin varlığını gösterdiğinde; bir jinekoloğun temel görevi malignite için ayırıcı tanıyı yapmak ve tedavi yönetimi planlamaktır. Çünkü over kanseri tanısı koyulan olguların ilk cerrahisinin bir jinekolojik onkoloji ekibi tarafından yapılması tedavi başarısını önemli oranda etkileyen bir unsurdur. Buna karşılık over kanserli olguların 1/3-1/4'ünün primer cerrahileri uygun şartlarda yapılır[5]. Bu durumun en önemli nedenlerinden biri yeterli preoperatif değerlendirme yapılmamasıdır.

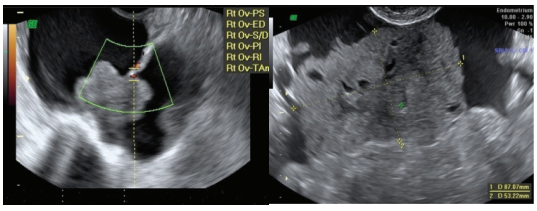
Adneksiyal kitlelerde ayırıcı tanının esasını vajinal veya rektal pelvik ultrasonografik veriler oluşturur. Özellikle konvansiyonel, renkli Doppler ve 3D ultrasonografi(USG) verileri, birlikte kullanıldığında over kanserli olgularının önemli bir kısmi tanınır. Genel olarak değerlendirildiğinde, saptanan adneksiyal kitlelerin %80'i benign, %10-15'i primer malign ve % 5'i metastatik tümörlerden oluşur. Postmenopoozal dönemde malignite olasılığı premenopozal döneme göre 3-4 kat daha fazladır.

2000 yılında yayınlanan bir multisentrik çalışmada ultrasongrafik morfolojik verilerden yola çıkarak yapılan değerlendirmede; malignite olasılığı uniloküler basit

kistlerde %1.3, uniloküler basit solid kistlerde %37, multiloküler solid(kompleks) kitlelerde %43 ve solid adneksiyal kitlelerde ise %65 olarak saptanmıştır[6] (Resmi 2A, B, C, D)



A B



C D

Resim 2: Adneksital kitlelerin USG görüntüleri.A:unilokuler basit kist, B:uniloküler basit solid kist,C:septalı solid(kompleks) kitle, D: solid kitle

Aynı grubun 2008 yılında Doppler bulgularını da kullanarak yaptığı bir başka çalışmada overiyal kitlelerde malignite ayrıcı tanısının kolaylıkla ve yüksek doğrulukta yapılabileceği bildirildi[7]. Bu çalışmaya göre iregüler solid tümör, asit varlığı, kist içerisinde en az 4 papiller projeksiyon varlığı, 10 cm'nin üzerinde iregüller multiloküler solid tümör ve belirgin renkli akım varlığı malignitenin önemli göstergeleridir. Morfolojik kriterlere ilave olarak 2D ve 3D Doppler bulguları ayırıcı tanıda ilave yararlar sağlar. Doppler USG'de ilgilenilen kitlede akıma karşı düşük dirençli neovasküler damarların saptanması veya akım yoğunluğunun fazla olması malignite için ilave bulgulardır.

Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında USG'nin yerine kullanılabilecek görüntüleme yöntemi MR'dır. Dodge JE ve ark. tarafından 2012 yayınlanan bir metaanalizde adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında USG'nin en yararlı ve MR'in ise ikinci en yararlı görüntüleme yöntemi olduğu belirlendi[8]. Bu çalışmaya göre adneksiyal kitlelerin malignite için ayrıcı tanısında USG'un sensitivitesi %94, spesifitesi ise %92 olarak bulundu. Aynı oranlar MR için sırası ile %92 ve %88 idi. Pet-CT ve BT hastalığın tanısından çok yaygınlığını değerlendirmek için kullanılır.

Görüntüleme veriler yanında tümör belirteçleride over kanseri tanı ve taramasında kullanılmaktadır. İleri evre over kanserlerinin büyük bir bölümünde Ca 125 plazma seviyesi yükselir. Evre I over kanserlerinin %50'sinde evre II-IV over kanserlerinin ise %90'ında

Ca 125 plazma seviyesi yükselir[9]. Bu bilgiler ışığında adneksiyal kitle ayırıcı tanı çalışmalarında başta Ca125 olmak üzere Ca 19-9 ve CEA'de kullanılır. Ca 125 seröz tümör belirtecidir. Ca 19-9 ve CEA ise müsinöz tümör belirteçleri olarak bilinir. Bu iki belirtecin yüksek olduğu durumlarda gastrointestinal sistem, özellikle endoskopik araştırmalar ile incenmelidir. Başta Ca 125 olmak üzere tümör belirteçlerinin sensitivitesi postmenopozal dönemde premenopozal döneme göre çok daha yüksektir. Örneğin postmenopozal dönemde Ca 125'in sensitivitesi %80'lerin üzerine spesifitesi ise %60'lar civarındadır. Buna karşılık premenopozal dönemde aynı oranlar sırası ile %60 ve %50 civarlarındadır. Başta endometriosiz ve intraabdominal tüberküloz olmak üzere pek çok jinekolojik ve jinekoloji dışı nedenler ile Ca 125 değerleri yükselir. 1995 yılında yayınlanan bir çalışmada FİGO evre I olguların %51, evreII olguların %71'de, evre III olguların %91'de ve evre IV olguların %98'inde plazmaca125 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir[10].

Prognostik Faktörler

Over kanserinde prognozu etkileyen faktörler kliniko-patolojik ve moleküler (biyolojik) faktörler olmak üzere iki grup altında toplanır. Tablo 1'de over kanseri için prognostik faktörler gösterilmiştir. Moleküler prognostik faktörler klinik yönetimde henüz rol oynamaz. Bu karşılık kliniko-patolojik olanlar klinik yönetimi, başka bir deyişle tedavi planlamasını belirgin olarak etkiler.

Tablo 1: over kanserlerinin prognostik faktörleri

Kliniko-patolojik prognostik faktörler:	Moleküler prognostik faktörler:
.evre	.BRCA 1-2
.histolojisi	.P53
.Grade	.Her-2/neu
.Rezidü tümör volumü	.PTEN
Asit völümü	.MYC
.Yaş	.DNA ploidi
.Performans durumu	
. Peritoneal sitoloji	
.CA 125 düzeyi	

Prognostik faktörler, esas olarak erken evre ve ileri evre over kanserlerinde birbirinden farklılıklar gösterir. Örneğin erken evre over kanserlerinde prognozu etkileyen en önemli faktörler sırası ile grade, histolojik tip ve evre alt gruplarıdır. Bu faktörlere göre erken evre olgu-

ları, düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür. Evre IA-IB grade I-II olgular düşük riskli grubu oluştururken, evre IC, IIA ve grade 3 olgular yüksek riskli grubu oluştururlar. Bunlara karşılık ileri evre tümörlerde en önemli prognostik faktör ilk operasyon sonrası rezidü tümör volmüdür. Bunun yanında ileri evre tümörlerde grade, yaş, asit, ca-125 düzeyi ve hastanın performans durumu prognozu etkiler.

Evre: Evre tüm jinekolojik tümörlerde olduğu gibi over kanserlerinde prognozu etkileyen en önemli faktördür. Erken evre tümörlerde evre sub-gruplarıda prognozu önemli oranda etkiler. Hemen tüm çalışmalar evre ile hastalıksız yaşam ve 5 yıllık sağkalım arasında belirgin bir ilişkini olduğunu saptanmışdır.

Erken evre tümörlerin irdelendiği bir çalışmada evre I tümörlerde 5 yıllık sağkalım %84, evre II tümörlerde ise %76 olarak bulunmuştur[11]. Aynı çalışmada evre alt grupları değerlendirildiğinde; 5 yıllık sağ kalımın evre 1a/b olgularında %86, Ic olgularda %84 ve evre II tümölerde %76 olarak bulundu. Başka bir çalışmada; 5 yıllık sağ kalım Ia'da %90, Ib'de %86, Ic'de %83, IIa'da %71, IIb'de %65,IIc'de %71, IIIa'da %46, IIIb'de %41, IIIc'de %32 ve IV'de %19 olarak bildirilmiştir[12].

Histolojik Tip: Over kanserlerinde en sık görülen histolojik tip seröz over kanseridir. Endometrioid ve müsinöz over kanserleri benzer sıklıklarda görülür ve 2. en sık görülen tiplerdir. Üçüncü en sık görülen over kanseri cear-cell kanserdir. Bunun yanında nadiren indiferansiye kanserler görülebilir. Bazı çalışma sonuçları seröz over kanserlerinin müsinöz ve endometrioid tiplere göre daha kötü prognozlu olduğu yönündedir[13]. Ancak 2009 yılında yayınlanan ve 3000'den fazla olguyu içeren bir çalışmada; endometrioid tip tümörlerin en iyi, buna karşılık müsinöz tümörlerin en kötü prognostik tip olduğu ve müsinöz tümörlerin rezidü tümör volmünden bağımsız olarak prognozu etkilediği saptandı[14]. Clear-cell tümörlerin diğer tiplere göre daha kötü prognostik özellikler gösterdiğine dair veriler olmasına rağmen, bu konu ile ilgili olarak litaretürde bir biri ile çelişen sonuçlar vardır[11, 15].

Grade: Jinekolojik kanserlerin pek çoğunda olduğu gibi grade over kanserlerinde de prognozu etkiler. Vergote ve ak. yayınladığı ve 1535 evre I over kanseri olgusunu içeren bir çalışmada grade'in bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptandı[15]. 2008 yılında yayınlanan bir GOG çalışmasında erken evre tümörlerinde; 5 yıllık sağkalım grade I'de %86, grade II'de %81 ve grade III'de %79 olarak bulıundu[11]. Araştırmacılar bu sonuçlar ile aynı şekilde grade'in erken evre tümörlerde hastalıksız yaşam ve sağ kalım içim bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna vardılar. 2006 yılında yayınlanan ve evre IIIC olgularını içeren bir çalışmada grade'in prognostik öneminin olmadığı saptandı[17]. Buna karşılık Du Bois ve ark tarafından yayınlanan bir başka çalışmada evre IIB-IV over kanserlerinde grade'in prognostik bir faktör olduğu saptandı[14]. Ancak bu çalışmada operasyon sonrası makroskopik rezidü kalan olgularda grade'in prognostik öneminin azaldığı bulundu. Luyckx ve ark. larının 2012 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise grade evre IIIc-IV tümörlerde bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır[18]. Görüldüğü gibi ileri evre tümörlerde grade'in prognostik önemi tartışmalıdır.

Rezidüel tümör volümü:

İlk kez 1975 yılında yayınlanan bir çalışmadaGriffiths over kanserinde rezidü tümör çapı ile sağ kalım arasında bir ilişkinin olduğunu gösterdi[19]. Bu çalışmada araştırmacı 102 evre II ve III over kanseri olgusunda >1.5 cm rezidü kalan grupta prognozun anlamlı derecede kötüleştiğini bildiridi. Sonra pek çok eski çalışma bu görüşü destekler veriler sundu[20-21]. Önceleri over kanserinde sağ kalım artışı sağlayan yegane unsurun platin bazlı tedaviler olduğu ve cerrahinin tedavideki etkisinin ikinci planda olduğu düşünülürdü. Ancak platin bazlı kemoterapiuygulamalardan sonra yapılan çalışmalarda sitoredüktif cerrahinin rolü ön plana çıkmaya başladı. Nitekim 2002 yılında Bristow ve ark.larının yayınladığı bir meta-analiz'de over kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktörün maksimum sitoredüktif cerrahi olduğu vurgulandı[22].

2006 yılında yayınlanan ve 465 evre IIIC over kanserini içeren bir çalışmada, Chi DS. ve ark.ları median sağ kalımı 0 rezidü kalanlarda 106 ay, <0.5 cm kalanlarda 48 ay, 0,6 -1 cm kalanlarda 48 ay, 1-2 cm kalanlarda 33 ay ve > 2 cm kalananlarda 34 ay olarak saptandı[17]. Bu çalışmada 0 rezidü, < 1 cm rezidü ve > 1 cm rezidü olanlar arasındaki sağ kalım farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı, buna karşılık diğer gruplar arasındaki farkların ise anlamsız olarak bulundu. Ancak farklar anlamsız olsa da rezidü çapı azaldıkça sağ kalım sürelerinin uzadığı görüldü. Du Bois ve ark 2009 yılında yayınladığı bir çalışmada, ileri evre over kanserinde(IIb-IV) cerrahi sonrası rezidü tümör boyutunun prognostik etkisi irdelendi[14]. Bu çalışma over kanseri cerrahisinde optimal sitoredüksiyon kavramının yeniden tanımlaması açısında büyük önem taşır. Araştırmacılar 3 randomize çalışmadan 3126 olgunun sonuçlarını değerlendirdi[23, 24, 25]. Bu çalışmada olgular operasyon sonrası makroskopik tümör kalmayanlar, 1-10 mm tümör kalanlar ve > 10 mm tümör kalanlar olmak üzere 3'e ayırdı[14]. Tüm olgularda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %22.6, genel

sağ kalım ise %39 olarak bulundu. Rezidü tümör büyüklüğüne göre değerlendirildiğinde; 0 rezidü kalan olgularda median sağ kalımın 99 ay,1-10 mm rezidü kalanlarda 36 ay ve > 10 mm rezidü kalanlarda ise 29 ay olduğu saptandı. Bu bulgular ile araştırmacılar ileri evre tümörlerde rezidü tümör büyüklüğünün tüm alt gruplarda bağımsız prognostik faktör olduğu sonucuna vardı. Ayrıca bu çalışmada histolojik tip hariç diğer biyolojik faktörlerin prognostik öneminin operasyon sonrası makroskopik rezidü tümör kalanlarda azaldığı görüldü. GOG tarafından yayınlanan evre III ve IV tümörlerde cerrahi sonrası rezidü tümör büyüklüğünün sağ kalıma etkisini irdeleyen iki ayrı çalışmada da bu faktörün sağ kalımı bağımsız olarak etkileyen prognostik faktör olduğu saptandı[26-27] . Fransa'dan 2012 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada da benzer sonuçlar bulundu[18]. Bu çalışmada primer ve intarval sitoredüktif cerrahi uygulanan evre IIIc -IV 527 olgunun sonuçları irdelendi. Komplet(0 rezidü tümör) sitoredüktif cerrahi yapılanlarda median sağ kalım 73 ay, rezidü tümör kalanlarda ise median sağ kalım 37 ay olarak bulundu. Aynı çalışmada 1 cm'in altında rezidü kalanlar ile 1cm'in üzerinde rezidü kalanlarda progresyonuz yaşam ve sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgular ile araştırmacılar evre IIIc -IV over kanserlerinde rezidü tümör büyüklüğünün bağımsız prognostik faktör olduğu sonucuna vardılar

Ca 125 düzeyi: Plazma Ca 125 düzeyi genel olarak tümör volümü ile ilişkilidir. Erken evre tümörlere nazaran ileri evre tümörlerde olguların daha büyük bir bölümünde plazma ca 125 düzeyleri yükselir. Primer tedavi öncesi belirteç düzeyi, cerrahi sonrası belirteç düzeyi ve KT sırasında belirteçin normale inme süresi ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi irdeleyen pek çok çalışma vardır.Erken evre tümörlerde yapılan ve 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada Ca 125 düzeyi 65 iu/ml'nin altında olan olgularda prognozun daha iyi olduğu saptandı[28]. Buna karşılık 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada, ilk cerrahi öncesi olgular < 500 iü/ml ve > 50 iü/ml olarak iki gruba ayrıldı ve bu iki grup arasında sağ kalım farkı olmadığı bulundu[29]. Markman ve ark. tarafında 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada ileri evre over kanserlerinde Ca 125'in kemoterepi(KT) öncesi düzeyinin prognozu etkilemediği buna karşılık tedavi sırasındaki plazma düzey değişkliklerinin prognostik öneminin olduğu saptandı[30]. Bu çalışmada tedavinin 8. haftasında ca 125 düzeyleri < 35 iu/ml olanlarda median yaşam 26 ay, buna karşılık, > 35 iu/ml olanlarda aynı sürenin 15 ay olduğu saptandı. Aynı çalışmada 8. haftada Ca 125 düzeyinde %50'den daha fazla azalma olanlarda median yaşam 21 ay, %50'den az azalma olanlarda ise 10 ay olarak bulundu. Aynı yıl Fransa'dan yayınlanan bir mültisentrik çalışmada Ca 125'in KT öncesi düzeyinin ve KT sonrası ve azalma özelliklerinin univariant analizlerde hastalıksız yaşam ve sağ kalım süreleri ile ilişkili olduğu bulundu[31]. Buna karşılık bir başka çalışmada tümör tekrarlamalarında KT öncesi Ca 125 plazma düzeyinin prognostik önemi irdelendi ve değişik sınır değerlerde(35, 65, 132 ve 339 iu/ml) sağ kalım ile ilişkili olmadığı gösterildi. Pek çok çalışmada ilk seri KT sonrası Ca 125 düzeylerinin de sağ kalım ve hastalıksız yaşam sürelerini etkilediği belirtilmiştir[32-34]. Bu çalışmaların birinde ilk seri KT sonrası ca 125 düzeyi<12 iu/ml olanlarda mediad sağ kalım 5.8 yıl, >12 iu/ml olanlarda ise 3.7 yıl olarak saptandı[33]. Tüm bu bilgiler özellikle KT sırasında ca 125'in azalma süresinin over kanserinde prognozu önemli oranda etkilediğini göstermektedir.

Asit: Over kanserlerinde asit varlığı ve miktarının prognozu etkilediğini gösteren az sayıda da olsa çalışma vardır. Örneğin 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada Tentes ve ark.asit varlığının sağ kalımı anlamlı derecede etkilediğini göstermişlerdir[34]. 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada ileri evre tümörlerde özellikle operasyon sonrası rezidü tümör kalmayan olgularda asit miktarının progresyonsuz yaşam ve sağ kalım sürelerini anlamlı olarak etkilediği saptandı[14]. Evre IIIC tümörleriiçeren bir çalışmada da asit'in prognostik faktör olduğu saptandı[17].

Yaş

Chan JK ve ark. tarafından 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada borderline over tümörleri dahil tümör over malignileri birlikte değerlendirilerek yaşla sağ kalım arasındaki ilişki irdelendi[36]. Bu araştırmada 28.165 olgunun sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada 30 yaş altı grupta 5 yıllık sağ kalım %79, 30-60 yaş grubunda %59 ve 60 yaş üzeri grupta %35 olarak bulundu(p>0.01). Aynı araştırmacının 2008 yılında yayınlanan birbaşka çalışmasındada erken evre over kanseri olguları < 60 yaş ve > 60 olmak üzere iki gruba ayrıldı ve yaş ile sağ kalım arasındaki ilişki irdelendi[11]. Bu çalışmada <60 grüpta 5 yıllık sağ kalım %84, >60 yaş grubunda %77 olarak olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada da yaşın bağımzıs bir prognostik faktör olduğu saptandı[17].

Aslında erken yaşlarda görülen tümörlerin daha erken evrede ve düşük grade olduğu kabul edilir ve bu durumun yaş ile prognoz arasındaki ilişkinin temel nedeni olduğu düşünülür[37, 39]. Nitekim bazı araştırmacılar ev-

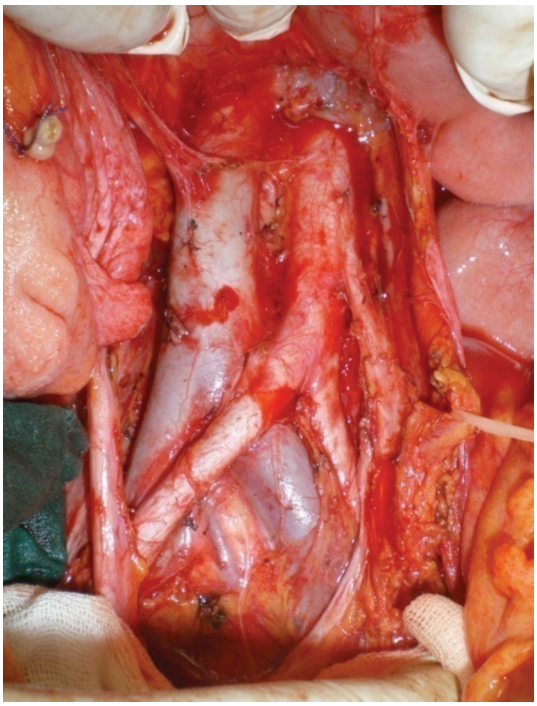
reve grade eşleştirildiğinde yaşın bağımsız bir prognostik faktör olmaktan çıktığını belirtmişlerdir[39, 40]

Evreleme ve tedavi

Over kanserlerinin standart tedavisi cerrahi ve sonrasında uygulanan platin- paklitaksel kemoterapisidir. Over kanserinde cerrahinin ayrı bir önemi vardır. Bu cerrahi, tümör ile birlikte tümörün yayılım yapabileceği odakların çıkarılması veya örneklenmesi esasına dayanır. Başka bir ifade ile yapılan işlem tümörün rezeksiyonu ile birlikte evreleme cerrahisidir. Over kanseri tedavisinde dikkatli ve ayrıntılı bir cerrahi evreleme hastalığın prognozunu belirleyen en önemli unsurdur. Yeterli bir cerrahi evreleme için bazı özel durumlar hariç tablo2 de belirtilen işlemler yapılmalıdır.

Tablo 2: Evreleme cerrahisinde yapılacak işlemler

Ayrıntılı pelvik ve abdominal gözlem
Peritoneal yıkama
Bilateral salpingo-ooforektomi
Histerektomi
Şüpheli yerlerden biyopsiler
Omentektomi
Appendektomi
Pelvik and para-aortik lenfadenektomi (Resim 2)



Resim 2: Over kanserli olgularda pelvik para-aortik lenfadenektomi

Evreleme cerahisinin önemi uzun yıllardan beri bilinmektedir ve over kanserinde evreleme cerrahi ve patolojik olarak yapılır. Over kanserinde FİGO evreleme sistemi kullanılır ve bu evreleme sistemindeki son değişiklik 2014 yılında yapılmıştır(Tablo3). 1983 yılında yayınlanan bir çalışmada klinik evre I-II olguların yaklaşık 1/3'nün evreleme sonrası daha ileri evrelerde olduğu saptanmıştır[41]. Pek çok araştırmacı klinik evre I olgularda tümör yayılım odaklarını; omentum, peritoneal yüzey, intraperitoneal sıvı ve pelvik-paraaortik lenf nodları olarak bulunmuştur[41, 42]. Bazı çalışmalar erken evre tümörlerde tam bir evreleme cerrahisinin, hastalıksız yaşam ve sağ kalım sürelerini arttırdığını ve buna bağlı olarak prognozu etkilediğini gösterilmiştir[43, 44].

İleri evre tümörlerde(evre III,IV) primer cerrahinin yeterliliği prognozu bağımsız olarak etkiler ve primer sitoredüktif cerrahi tedavinin esasını oluşturur. Bu çerçevede ileri evre over kanserlerinin cerrahisinde optimal cerrahi tanımlaması vardır. Başka bir deyişle prognuzu etkileyen maksimum ideal rezidüel tümör büyüklüğü tanımlaması yapılmaktadır. 1990'lı yıllarda yapılan pek çok kontrollü çalışmada over kanserinde optimal sitoredüktif cerrahi tanımı<2 cm rezidü tümör bırakmak olarak kabul edildi[45-47]. Aynı yıllarda optimal cerrahiyi <1 cm rezidü tümör olarak tanımlayanlarda vardır[48, 49]. 1991'de yayınlanan bir çalışma ile GOG(Amerika Birleşik Devletleri Jinekolojik Onkoloji grubu) optimal sitoredüktif cerrahiyi, < 1 cm rezidü tümör olarak tanımlamaktadır[50]. Buna göre cerrahi sonrası makroskopik tümör bırakmadan yapılan cerrahi komplet sitoredüktif cerrahi, en büyük rezidü tümör çapı < 1 cm ile sonlanan cerrahi optimal sitoredüktif cerrahi ve > 1cm rezidü ile sonlanan cerrahi suboptimal sitoredüktif cerrahi olarak tanımlanır.

Kırk yılı aşkın bir süreden beri ileri evre over kanserlerinde tedavinin esasını maksimun sitoredüktif cerrahinin oluşturduğu bilinir. Genel olarak malign tümörlerde tedavi sonucunu etkileyen iki temel unsur vardır. Bunlar tümör biyolojisi ve uygulanan tedavinin yeterliliğidir. Over kanserleri içinde aynı durum söz konusudur. 1992 yılında Hoskins ve ark.ları tarafından yayınlanan bir GOG çalışmasında rezidü tümör çapı < 1 cm olan olgularda tedavi sonuçları irdelendı[51]. Bu çalışmada operasyon öncesi küçük hastalığı olanlarda median sağ kalım 50 ay, buna karşılık büyük tümörlerde rezidü tümör çapı <1 cm'e indirilen olgularda aynı süre 30 ay olarak bulundu. Aradaki fark istatitiksel olarak anlamlı idi. Bu sonuç tümör biyolojisinin önemini göstermektedir. Ancak ilk grupta komplet sitoredüksiyon (0 rezidü tümör) oranının %41, ikinci grupta ise %17 olması bir başka önemli veridir. Bu bulgular ile araştırma-

cılar tümör biyolojisinin önemli olmasına rağmen over kanseri cerrahisinde mümkünse primer maksimum sitoredüktif cerrahiden kaçınılmaması gerektiğini vurguladılar.

Tablo3: 2009 ve 2014 over evreleme sistemleri

ESKİ EVRELEME	(2014)
Evre I Tümör overlerde sınırlı	
IA Tümör 1 overde sınırlı, kapsül sağlam, dış yüzeyde tümör sağlam, dış yüzeyde tümör yok, batın yıkama ve asit sıvısı negatif	**IA** Tümör 1 overde sınırlı, kapsül yok, batın yıkama negatif
IB Tümör her iki overde, kapsül sağlam, dış yüzeyde tümör dış yüzeyde tümör yok, batın yıkama ve asit sıvısı negatif	**IB** Tümör her iki overde, kapsül sağlam, yok, batın yıkama negatif
IC Tümör 1 veya 2 overde sınırlı ve kapsül rüptürü veya dış yüzeyde tümör mevcut veya pozitif batın yıkama/asit sıvısı	**IC** Tümör 1 veya 2 overde sınırlı ve IC1 Cerrahi dökülme mevcut IC2 Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya tutulumu mevcut
over yüzey asit sıvısında malign	IC3 Batın yıkama sıvasında veya hücre mevcut
Evre II Tek veya 2 overi tutan ve pelvik yayılma gösteren büyüme	
IIA Uterus ve/veya fallop tüplerine metastaz ve/veya direkt yayılım metastaz ve/veya direkt	**IIA** Uterus ve/veya fallop tüplerine yayılım
IIB Diğer intraperitoneal pelvik dokulara yayılım	**IIB** Diğer intraperitoneal pelvik dokulara
IIC: IIA veya IIB ve pozitif asit sıvısı/batın yıkama	
Evre III Tümör tek veya iki overi tutmuş ve sitolojik veya histolojik olarak onaylanmış pelvis dışında peritoneal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal nodlar	
IIIA Pelvis dışı mikroskopik metastaz ve/veya pelvis dışı retroperitoneal lenf nodu tutulumu	**IA** Pozitif retroperitoneal lenf nodu mikroskopik metastaz
IIIB Makroskopik, ekstrapelvik, <2 cm olan peritoneal yayılım peritoneal ≤2 cm metastaz ± nodu. Dalak/karaciğer	**IIIA1** Sadece pozitif retroperitoneal lenf nodu IIIAI(i) metastaz ≤ 10 mm IIIAI(ii) metastaz > 10 mm
IIIC Makroskopik, ekstrapelvik, peritoneal > 2 cm metastaz ve/veya peritoneal > 2cm metastaz± bölgesel lenf nodu metastazı nodu. Dalak/karaciğere kapsül	**IIIA2** Mikroskopik ekstrapelvik peritoneal tutulum ± pozitif **IIIB** Makroskopik, ekstrapelvik, pozitif retroperitoneal lenf kapsül invazyonu dahil. **IIIC** Makroskopik,ekstrapelvik, pozitif retroperitoneal lenf invazyonu dahil.
Evre IV Uzak metastaz, peritoneal metastaz hariç	
IV Uzak metastaz, peritoneal metastaz hariç, karaciğer parankim metastazı dahil metastazı, metastaz (inguinal ve abdominal)	**IVA** Pozitif plevral sitoloji **IVB** Karaciğer ve/veya dalak parankim ekstraabdominal organlara kavite dışı lenf nodu tutulumu dahil

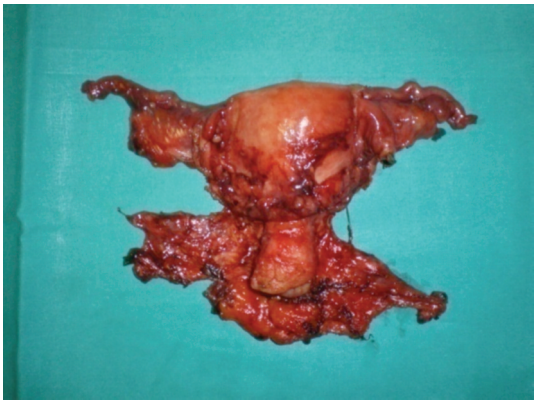
Yapılan pek çok çalışmada mikroskopik rezidüel tümörü olan veya başka bir deyişle operasyon sonrası makroskopik rezidü tümörü kalmayan hastalarda hastalıksız sağ kalım ve genel sağkalımın diğer gruplara göre anlamlı olarak uzun olduğu saptanmıştır[14, 52, 53]. Bu bilgiler ışığında günümüzde pek çok araştırmacı, optimal sitoredüktif cerrahiyi 0 rezidü tümör olarak tanımlar[14, 18, 54-57]. Başka bir deyişle günümüzde optimal sitoredüktif cerrahi komplet sitoredüktif cerrahi olarak algılanmalıdır. Bu amaçla ileri evre over tümörü cerrahisinde makroskopik rezidü tümör bırakmamak için gerektiğinde bölgesel peritonektomi, gastrointestinal rezeksiyon, splenektomi ve karaciğer rezeksiyonu gibi ekstra-genital cerrahi girişimlerden kaçınılmamalıdır. Bu tür girişimler yapılırken diğer tüm bölgelerde tümörün sıfırlanmış olması gerekmektedir. Ayrıca ekstragenital cerrahi planlanan hastalarda morbidite-mortalite ve yarar ilişkisi ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

İleri evre over kanseri olgularında optimal primer sitoredüksiyon oranı tanımlamadan tanımlamaya değişmekle birlikte %26'lardan %98'lere kadar değişir[58]. Hastalığın yaygınlığı, hastanın fiziksel veya medikal özellikleri ve hekimin becerisi optimal sitoredüktif cerrahi oranını etkileyen 3 önemli faktördür. 1992 yılında Eisenkop ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada optimal sitoredüksiyon (< 1 cm rezidü tümör) oranı %82 olarak bulundu[20]. Aynı araştırmacının 2003 yılında yayınlanlan bir başka çalışmasında komplet sitoredüksiyon oranı %85 olarak bildirildi[59]. Chi DS. ve ark.ları tarafından 2006 yılında yayınlanan ve 465 evre IIIC olgusunu içeren bir çalışmada, komplet sitoredüksiyon (0 rezidü tümör oranı) %15, < 1 cm rezidü tümör bırakma oranı ise %36 olarak bildirildi[17]. 2012 yılında yayınlanan Fransız çalışmasında primer cerrahide komplet sitoredüksiyon oranı %65, neoadjuvan kemoterapi sonrası interval cerrahide komplet sitoredüsiyon oranı ise %74 olarak bulundu[18]. Buna karşılık 2012 yılında yayınlanan bir başka çalışmada komplet rezeksiyon oranı %32 ve 0.1-1 cm rezidü kalanların oranı ise %35 olarak bildirildi[60]. 2014 'de Danimarka'da yapılan bir çalışmada primer sitoredüksiyonda komplet sitoredüksiyon oranı %39 olarak bildirildi[61].

Gastrointestinal rezeksiyon: İleri evre over kanseri cerrahisinde rekto-sigmoid rezeksiyonlar en sık yapılan ekstra-genital cerrahidir(Resim 3). Pek çok çalışmada optimal sitoredüksiyon için özellikle alt kolon rezeksiyonlarının gerekli olduğu bildirimiştir[62, 63]. 2006 yılında yayınlanan ve komplet sitoredüksiyon oranı %15 olan bir çalışmada kalın barsak rezeksiyon oranı %17, ince barsak rezeksiyon oranı ise %3 olarak bulundu[17]. Komplet sitoredüksiyon oranı %71 olan bir başka çalışmada olguların %10'una ince barsak, %38'ine kalın barsak ve %12'sine çoklu barsak rezeksiyonları yapıldığı bildirilmiştir[18].

Bölgesel peritonektomi: ileri evre over kanserlerinde pelvik peritonektomi sık yapılan cerrahi girişimlerden biridir. Özellikle pelvik yan duvarlarda bu işlem kolay bir cerrahi girişimdir (Resim 4). Ayrıca sağ ve sol para kolik bölgelere peritonektomi sıklıkla gerekir. İleri evre over kanserlerinin sık yayılım bölgelerinden biride diafragmadır. Özellikle sağ tarafta olmak üzere ileri evre olguların yaklaşık %40'ında diafragma yayılımı vardır[64]. Diafragma periton rezeksiyonu yeterli insizyon yapıldığı taktirde rutin uygulanabilecek bir işlemdir. Bir çalışmada evre IIIC ve IV over kanseri olguların %36'sına sağ, %10'una ise sol diafragma periton rezeksiyonu yapılmıştır[18]. Pnömo-toraks, pulmoner enfeksiyon ve plevral efüzyon gibi morbiditeleri vardır. Olguların yaklaşık %10-15'inde görülür[65, 66]. Birçok çalışmada bu işlemin sağ kalımı anlamlı oranda arttırdığı gösterilmiştir[67].

Resim 3: İleo-çekal bölgede tümör ile birlikte sağ hemikolektomi



Resim 4 :Histerektomi ile birlikte pelvik peritonektomi

Splenektomi: Uygun şartlarda yapıldığında morbiditesi düşük bir işlemdir (Resim 5). Özellikle sekonder sitoredüktif cerrahilerde gerekir. Optimal sitoredüktif cerrahilerde splenektominin sağ kalıma olumlu ektisi vardır[68]. Primer sitoredüktif cerrahide karaciğer rezeksiyonları en istenmeyen ekstragenital cerrahidir. Çoğu zaman insizyon nedeni ile teknik olarak da mümkün değildir. 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada olguların %9,5'inesplenektomi ve %3'üne hepatik rezeksiyon yapıldığı bildirilmiştir[18]. 2006 yılında yapılan bir başka çalışmada bu oran %1 olarak saptanmıştır[17].

Over kanseri cerrahisinde lenfadenektomi

Diğer pek çok jinekolojik tümörde olduğu gibi epiteliyal over kanserlerinde de lenfadenektomi evrelemenin bir parçasıdır. Erken evre over kanserlerinde lenfadenektominin ayrı bir önemi vardır ve bazı yönleri ile konu tartışmaya açıktır. Bir tümörde lenf adenektomini yeri tartışılırken; ilgili tümörde nodal yayılım

oranı, prognostik önemi ve yararı gibi konuların tartışılması gerekmektedir.

Resim 5: Histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi ve, omentektomi ile birlikte splenektomi

Erken evre tümörlerde lenfadenektomi; Erken evre over tümörlerinde nodal yayılım sıklığı bir derleme yazıdan yola çıkarak değerlendirilebilir. Bu çalışma da evre I-II 1247 olgunun sonuçlarından yola çıkarak nodal yayılım ile ilgili parametreler incelendi[69]. Buna göre erken evre over kanserlerinde nodal yayılım olasılığı %14'dür ve bu yayılımların %20'si pelvik nodlara, %50'si paraaortik nodlara ve %30'uaynı zamanda pelvik ve paraaortik nodlara olur. Nodal yayılım ipsilateral ve kontralateral nodlara veya birlikte olabilir. Örneğin bu derleme yazıda nodal yayılımların %16'ının kontralateral nodlarda ve ve %45'inin bilateral olduğu saptanmıştır. Aynı derlemede 574 olgunun sonuçlarına göre seröz tümörlerin %23'ünde, müsinöz tümörlerin %2,6'sında, endometrioid tümörlerin %6,5'inde, clear cell tümörlerin %14'ünde ve indiferansiye tümörlerin %29'unda lenfatik yayılım saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada grade 1 tümörlerde nodal yayılım %4 olarak bulunurken aynı oranın grade 3 tümörlerde %20 olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında müsinöz tümörler bir tarafa bırakılacak olursa erken evre over tümörlerinde lenfadenektominin cerrahinin bir parçası olması gerektiği aşikârdır ve lenfadenktomi pelvik –paraaortik lenfadenektomi şeklinde yapılmalıdır.

Erken evre over tümörlerinde lenfadenektominin prognostik etkisini araştıran çalışmaların sayısı sınırlıdır. 2003 yılında yayınlanan kontrol gruplu EORTC-ACTION çalışması bu çalışmalardan biridir[70]. Erken evre over kanserlerinde kemoterapinin yararını araştıran bu çalışma da ayrıca evreleme cerrahisinin prognostik önemi de irdelenmiştir. Dörtyüz kırk sekiz evre Ia–Ib, grade II–III, Ic, IIa ve tüm I-IIa clear cell tümörler çalışmaya alınmıştır. Araştırmacılar lenfatik evrlemenin, grade'in ve histolojik tipin multivarian analizde hastalıksız yaşam ve sağ kalım için bağımsız prognostik faktör olduğunu saptadılar. Aynı çalışmanın uzun dönem verileri 2010 yılında yayınlandı[71]. Bu çalışmada adjuvan kemoterapi almayan grup; evreleme yapılmayanlar, sadece peritoneal evreleme yapılanlar ve peritoneal-retroperitoneal evreleme (lenfadenektomi) yapılanlar olmak üzere 3'e ayrıldığında en iyi sağ kalım oranlarının tam evreleme yapılan grupda olduğu görüldü. Ancak kemoterapialan gupda evreleminin prognostik öneminin kayıp olduğu saptandı. 2007 yılında yayınlanan bir retrospektifdeğerlendirmede aynı şekilde erken evre over kanserlerinde lenf adenektominin sağ kalım sürelerini, anlamlı olarak arttırdığı saptandı[72]. Aynı çalışmada 5 yıllık sağ kalım lenfadenektomi yapılmayan olgularda %87, <10 nod çıkartılanlarda %92 ve >10 nod çıkartılanlarda %94 olarak bulundu ve çıkartılan nod sayısının önemli olduğu vurgulandı. 2010 yılında yayınlanan bir SEER veri çalışmasında aynı şekilde lenfadenektominin sağ kalımı arttırdığı ve bu artışın >10 nod çıkartılanlarda daha belirgin olduğu belirtildi[73]. Yukarıda incelenen 3 çalışmada da lenfadenektomilerin ağırlıklı olarak pelvik lenfadenektomi şeklinde olduğu unutulmamalıdır. Pelvik ve para arotik lenfadenektominin birlikte uygulandığı ve erken evre tümörlerde evrelemenin yerini araştıran hemen hemen tek kontrol gruplu çalışma 2006'da Maggioni ve ark.ları tarafından yayınlanmıştır[74]. Bu çalışmada ortalama 5 pelvik-paraaotik nod çıkartılan 130 olgunun sonuçları, ortalama 47 nod çıkartılan 138 olgunun sonuçları ile karşılaştırıldı. Buna göre lenfatik örnekleme yapılan olgularda tümör tekrarlama oranı %30, buna karşılık sistematik lenfadenektomi yapılan grupta ise aynı oranın %22 olduğu saptandı. Retroperitoneal tekrarlama ilk grupta %3, ikinci grupta ise %2 olarak saptandı. Aynı çalışmada iki grup arasında hastalıksız yaşam ve sağ kalım süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu araştırmanın araştırmacılar tarafından da vurgulanan iki önemli sorunu vardır. Bunlardan biri, iki grup arasında adjuvan kemoterapi alan olguların sayısında %10 gibi önemli bir farkın olmasıdır. Örnekleme yapılan grupda olguların %66 adjuvan tedavi alırken, aynı oran diğer grupda %56'dır. Ayrıca lenf nodu negatif hastalar dikkate alındığında, örnekleme yapılan grupda grupda adjuvan tedavi oranı %66, diğer grupda ise %51'dir. Bu özellikler çalışmanın güvenilirliğini belirgin olarak olumsuz yönde etkilemektedir.

Tüm bu verilere rağmen erken evre over kanserlerinde lenfadenektomi evrelemenin bir parçasıdır ve primer cerrahide mutlaka pelvik-paraaortik lenfaadenktomi şeklinde yapılmalıdır. Çıkartılması gereken lenf nodu

sayısı tartışmaya açıktır. Pelvisden 20'nin üzerinde, paraaortik bölgede ise 10'un üzerinde nod çıkarmak yeterli gibi görülmektedir.

İleri evre tümörlerde lenfadenektominin yeri: İleri evre tümörlerde lenfadenektominin önemi başka bir tartışma konusudur. Bu konuyu irdelen çalışmaların sayısı da sınırlıdır. İleri evre(III-IV) over kanserlerinde nodal yayılım sıklığı çalışmadan çalışmaya farklılıklar gösterir. Örneğin 2003 yılında yayınlanan 176 olguluk bir çalışmada, pelvik yayılım oranı %3, paraaortik yılım oranı %15 ve pelvik-paraaortik yayılım oranı 37 olarak bulundu[75]. Panici ve ark yayınladığı 427 ileri evre over(IIIB-IIIC) kanserleri olgusunu içeren ve lenfadenektominin yararını irdeleyen bir kontrol gruplu çalışmada, sistematik lenfadenektomi yapılan 216 olguda; pelvik, paraaortik ve pelvik-paraaortik nodal yayılım oranları sırası ile %13,%17 ve %40 olarak bildirildi[76]. On çalışmayı kapsayan ve 718 olguyu irdeleyen bir çalışmada aynı oranlar sırası ile %13, %17 ve %35 olarak saptandı[77].

Sınırlı sayıda retrospektif çalışma, ileri evre over kanserlerinde lenfadenektominin sağ kalımı arttırdığı sonucuna varmıştır[75, 78, 79]. 2010 yılında yayınlanan bir SEER çalışmasında 23207 evre III-IV over kanseri olgusunda lenfadenektominin yeri irdelendi[73]. Önemli standardizasyon sorunları olmasına rağmen araştırmacılar bu çalışmada ileri evre tümörlerde cerrahinin genişliği ile ilişkisiz olarak lenfadenektominin sağ kalımı olumlu yönde etkilediğini bildirdi. Ayrıca araştırmacılar aynı çalışmada 10'un üzerinde lenf nodu çıkarılanlarda sağ kalım artışının belirginleştiği sonucuna vardı. 2007 yılında yayınlanan bir başka SEER çalışmasında 13918 evre IIIA-IV over kanseri olgusunda lenfadenektomin ve çıkartılan lenf nodu sayısının sağ kalıma etkisi irdelendi[78]. Bu çalışmada ileri evre over kanserlerinde lenfadenektominin sağ kalımı olumlu yönde etkilediği ve çıkartılan lenf nodu sayısı arttıkça sağ kalım oranlarında artış olduğu saptandı. Örneğin evre IIIC tümörlerde 1, 2-5, 6-10, 11-20 ve 20'nin üzerinde lenf nodu çıkartılanlarda 5 yıllık sağ kalım sırası ile %40, 45, 48, 49, ve 51 olarak bulundu.

Buna karşılık 456 olguluk bir retrospektif seride evre III-IV over kanseri olgularında lenfadenektominin sağ kalımı etkilemediği bulundu[80]. 2012 yılında Japonya'dan yayınlanan retrospektif bir çalışmada < 1 cm rezidü tümör kalan ileri evre over(III-IV) kanseri olgularında sistematik pelvik-paraaortik lenfadenektominn sağ kalıma etkisi irdelendi[81]. Bu araştırmada 93 olguda sadece şüpheli lenf nodları (1 cm 'nin üzerindekiler) çıkartılıken, 87 olgunun tamamına sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapıldı. İki grupun progresyonsuz yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Birinci grupta 5 yıllık sağkalım %63, sistematik lenfadenetomi grubunda ise %59 olarak bulundu (p>0.05). Bu çalışmada ayrıca 0 rezidü tümör kalan olgularda sistematik lenf adenektomin progresyonsuz yaşam ve sağ kalımı etkilemediği bildirildi.

Bu konuyu irdeleyen ilk prospektif kontrol grubu çalışma Panici ve ark. ları tarafından yayınlanmıştır[82]. Bu çalışmada operasyon sonrası< 1cm rezidü tümör kalan olgular(IIIB-IIIC) iki gruba ayrıldı. İki yüz onaltı olguya sistematik pelvik-paraaortik lenfadenektomi, 211 olguya ise sadece büyük lenf nodlarına rezeksiyon yapıldı ve iki grup arasında progresyonsuz yaşam süreleri ile sağ kalım süreleri karşılaştırıldı. İki grubun postoperatif kemoterapi özellikleri birbirinden farklı değildi ve median progresyonsuz yaşam sistematik lenfadenektomi grubunda 29 ay, diğer grupta ise 22 ay olarak bulundu (p<0.02). Buna karşılık iki grubun sağ kalımları arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu çalışmada komplet sitoredüksiyon yapılanlarda alt grup analizin yapılmamış olması önemli bir sorundur ve takip süresinin (median 68.4 ay) kısalığı verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır.

2009 yılında du Bois ve ark. daha önce yayınlanan 3 kontrol gruplu çalışmanın verilerini kullanarak yaptığı bir çalışmada 1924(0 ve 1-10 mm rezidü kalan) olgunun sonuçları değerlendirildi[14]. Buna göre 0 rezidü grubunda, lenfadenektomi yapılmayanlarda 5 yıllık sağ kalım %59, yapılanlarda ise %67 olarak bulundu (p:0.016). Bu grupta pelvik, paraaortik veya pelvik- paraaortik olmasının sonucu önemsiz derecede olsa etkilediği bildirildi (p;0.56). Ancak 1-10 rezidü kalan grupta, 5 yıllık sağ kalımınlenfadenektomi yapılmayanlarda %29, yapılanlarda ise %32 olduğu saptandı (p:0.06). Aynı çalışmada pre-intraoperatif şüpheli lenf nodu olmayanlarda lenfadenektominin 0 rezidü grubunda sağkalımı anlamlı derecede etkilediği görüldü (p:0.0081). Buna karşılık 1-10 mm rezidü kalanlarda şüpheli nod yoksa lenfadenektominin sağ kalımı arttırmadığı, fakat şüpheli nod olanlarda ise arttırdığı belirlendi. Bu bulgular ile araştırmacılar, ileri evre over kanserlerinde (IIB-IV) özellikle 0 rezidü kalan hastalarda sistematik lenfanektomi yapılması gerektiği sonucuna vardılar.

2012 yılında yayınlanan 189 olguyu içeren bir retrospektif çalışmada sistematik lenfadenektominin rezidü tümör volümüne göre progresyonsuz yaşam ve sağ kalıma etkisi irdelendi[60]. Bu araştırmada %70'ine pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılan 135 olgu ile lenfadenektomi yapılmayan 54 olgunun sonuçları karşılaştırıldı. Tüm grupta, lenfadenektomi yapılanlarda yapılmayanlara göre progresyonsuz yaşam ve sağ kalım sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu bulundu

(median 22 ay, 9 ay ve 66 ay, 40 ay). Alt grup analizleri yapıldığında makroskopik rezidü tümör kalanlarda ve 0.1-1 cm rezidü kalanlarda lenfadenektominin sağ kalımı anlamlı olarak etkilediği, buna karşılık >1 cm rezidü kalanlarda sağ kalımın lenfadenektomi yapılan gurupta değişmediği görüldü. Ancak lenfadenektomini sağ kalıma etkisi 0 rezidü tümör kalanlarda çok daha belirgin bulundu. Bu bulgular ile araştırmacılar IIIC tümörlerde makroskopik rezidü kalmayanlarda lenf adenektominin sağkalımı belirgin olarak etkilediği ve bu gurup hastalarda yapılması gerektiği sonucuna vardılar.

Bu bilgiler ışığında 0 rezidü tümör kalan olgularda pelvik-paraartik lenfadenektominin yapılması gerektiği sonucuna varılabilir. Ayrıca <1 cm rezidü kalan olgularda da lenfadenektomi mantılı görülmektedir. Buna karşılık > 1cm tümör kalan olgularda sistematik lenfadenektomini yeri yoktur.

Tümör tekrarlaması tanı ve tedavi

Over kanserli hastalar yüksek tekrarlama oranları nedeni ilk tedavi sonrası düzenli aralıklar ile takip edilmelidir. Operasyon ve yapılmış ise adjuvan KT sonrası hastalığın tedavisi tamamlanmıştır. Primer tedavi sonrası, klinik, radyolojik ve biyokimyasal olarak tümör saptanmayan olgular hastalıksız kabul edilir ve takip programına alınır.

Tedavi sonrası kontrollerin hangi sıklıkta yapılması gerektiği tartışmalıdır. Ayrıca sıkkontrollerin yararı da belirgin değildir. Over kanserli hastaların tedavi sonrası takiplerinde fizik muayene(jinekolojik ve genel),ultrasonagrafi(USG), tümör belirteç değerlendirmeleri, MR-BT ve pet-CT gibi araştırma yöntemleri ayrı ayrı veya birlikte kullanılır. Şüphesiz değerlendirmeye fizik muayene, belirteç araştırması ve USG ile başlanmalıdır. Bu ucuz ve kolay bir takip programıdır.

Fizik muayene ve USG: Over kanserli hastalarda tekrarlamaların %25-50'sinin pelvisde olması nedeni ile bu ilk tanı yöntemleri ile tekrarlamaların önemli bir bölümü tespit edilebilir. Özellikle vajinal veya rektal USG pelvik patolojileri saptamak için kolay bir yöntemdir. Bu değerlendirmeye aynı hekim tarafından abdominal USG'nin ilave edilmesi daha fazla tekrarlamanın basit ve ucuz olarak tanınmasını sağlayacaktır[83-85]. Bir çalışmada pelvik tekrarlamaların tamamının vaginal usg ile tanındığı belirtilmiştir[86].

Tümör belirteçleri: Özellikle Ca 125 düzeyindeki değişiklikler olguların büyük bölümünde regresyon, progresyon ve tekrarlamaların bir öncül bulgusudur. Ca 125 düzey değişiklikleri klinik bulguların 3-5 ay öncesinde ortaya çıkar[87]. 1996 yılında Rustin ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada ca 125 düzeyinin normalin 2 katına çıktığı durumlarda hastalığın progresyonunu göstermedeki sensitivitesinin %86, spesivitesinin %91 ve pozitif prediktif değerinin %95 olduğu saptandı[88]. Aynı çalışmada artışın 2. ölçümde devam ettiğinin görülmesi durumunda yanlış pozitiflik oranının %2'nin altına indiği ve yükselmenin klinik tanıdan median 63 gün önce olduğu görüldü. Aynı araştırmacının diğer iki çalışmasında, normal değerin üst sınırının veya en düşük düzeyin ikiye katlanmasının ve devam eden artışın progresyonun en önemli göstergesi olduğu vurgulanmıştır[89, 90]. Ca 125'in normal değerlerinin(<35 IU/ml) altındaki devam eden artışlarda progresyonun veya tekrarlamanın bulgusu olabilir. 2003 yılında Wilder ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada, 35 IU/ml'nin altında 1 ile 3 ay süresince görülen devamlı artışın hastalığın tekrarladığının önemli bir göstergesi olduğu saptanmıştır[91]. Tüm bu bulgulara rağmen sadece Ca 125 düzeyindeki artışın. tedavini başlaması için bir gerekçe olmadığı pek çok araştırmacının ortak görüşüdür[92-94]. Bu araştırmacılar tümör görünür hale geldikten sonra tedavinin başlaması gerektiği fikrini savunurlar. Aslında bu görüş hemen hemen tüm merkezlerin ortak görüşüdür.

Başta Ca 125 olmak üzere özellikle ilk tedavi öncesi varsa yüksek saptanmış bir belirteçin plazma düzeyine hemen her kontrolde bakılması doğru olur görüşü yaygındır. Ancak son yıllarda bunun hasta anksiyetesini arttırdığı ve ikincil tedavilerin sonucunu etkilemediği düşünülmektedir.

BT(CT)-MR görüntüleme: İntra ve retroperitoneal tümör tekrarlamalarının tanısında iki görüntüleme yönteminden de yararlanılır. BT uygulama kolaylığı nedeni ile tercih edilebilir. Ayrıca MR'a göre daha ucuz bir yöntemdir. Hem BT ve hemde MR'ın lezyonun büyüklüğüne ve yerine göre tanısal doğruluk oranları değişir. Eski çalışmaların birinde BT 5 mm'den küçük lezyonların %51'ini, 5 mm ve daha büyük lezyonların %67'sini tanıdığı saptandı[95]. Genel olarak subfrenik lezyonların BT ile saptanma oranı çok yüksek buna karşılık ommental imlantların tanınma oranı küçük lezyonlarda ileri derecede düşüktür. Ayrıca pelvik lezyonların tanınma oranı oldukça yüksektir. Akciğer ve plevral lezyonların tanınmasında BT önemli rol oynar. Batın bölgesinin değerlendirmesinde BT sıklıkla ve pek çok kontrolde kullanılırken, akciğer BT sadece akciğer semptomu olan hastalarda veya direk P-A grafiler sonrasında istenir[12].

MR 2 cm'nin altındaki lezyonların %35'ini, daha büyük lezyonların ise %82'sini tanır[96]. Kim ve ark. larının

2007 yılında yayınladığı bir çalışmada, MR'ın pelvik lezyonların %93'ünü, peritoneal lezyonların %86'sını ve nodal metastazların %50'ini saptadığı gösterilmiştir[97]. MR'da BT gibi ommental lezyonları daha düşük oranda tanır.

Pozitron emisyon tomografi (Pet) ve Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi(Pet-CT): Fluorodeoxyglucose(FDG)-PET pek çok malignitede primer ve tümör tekrarlamalarını, tümör hücrelerinin metabolik aktivitesini kullanarak saptayan bir görüntüleme yöntemidir. Over kanseri de bunlardan biridir. 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada, FDG-PET'in over kanseri tekrarlamaları için sensitivitesinin %90, spesivitesinin ise %86 olduğu saptandı[98]. Başka bir çalışmada Ca 125 ile birlikte değerlendirildiğinde sensitivitenin %97,8'e yükseldiği gösterildi[99].

FDG-PET'in en önemli olumsuzluğu lezyonun anatomik lokalizasyonu belirlenmesindeki sorunlardır. Ayrıca PDG'nin bazı dokular tarafından fizyolojik uptake tanı zorlukları oluşturur. CT ile birleştirildiğinde (FDG-PET/CT) lezyonun varlığı dışında bulunduğu yerbaşka bir deyişle anatomik lokalizasyon belirlenir. Bu nedenle günümüzde standart uygulama FDG-PET/CT şeklinde yapılır. Over kanseri tekrarlamalarında bu görüntüleme yönteminin tanısal doğruluk oranları çalışmadan çalışmaya değişiklikler gösterir. FDG-PET/CT'nin over kanseri tekrarlamaları için pozitif belirleyicilik değeri %73-100, negatif belirleyicilik değeri ise %40-100'dir[12]. Diğer pek çok görüntüleme yönteminde olduğu gibi 1 cm'den küçük tümörleri tanımada yetersiz kalır. 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada aynı olgularda PET-CT ile CT'nin over kanseri tekrarlamalarında tanısal doğruluk oranları karşılaştırıldı ve abdominal patolojilerin tanısında PET-CT ve CT'nin tanısal doğrulukları sırası ile %91 ve %79, akciğerde %96 ve %89, son olarak tüm batında %92 ve %83 olarak bulundu[100]. Aynı çalışmada retroperitoneal tekrarlamalarda PET-CT'inin yetersiz olduğu bildirildi. Buna karşılık 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada PET-CT'nin nodal yayılımları saptamada sensitivitesi %83, spesifitesi %98, pozitif belirleyicilik değeri % 91 ve negatif belirleyicilik değeri %96 olarak bulundu[101]. Tüm bu bilgiler PET-CT'nin over kanseri tekrarlamalarında güvenilir bir tanı yöntemi olduğunu göstermektedir.

Tedavi sonrası kontrollerin hangi sıklıkta yapılması gerektiği tartışmaya açıktır ve genel olarak klinikten kliniğe farklılıklar gösterir. 2005'de yayınlanan bir çalışmada, 2 yıl boyunca 3 ayda bir fizik muayene ve Ca 125 araştırması, 6 ayda bir tüm batın BT, sonraki 3 yıl 6 ayda bir fizik muayane ve Ca 125 araştırması, yılda bir tüm batın BT ile kontrol önerilmiştir[102]. PET-CT'nin yüksek tanısal doğruluk oranları nedeni ile takiplerde daha sık kullanıldığı dikkati çekmektedir. Ancak PET-CT görüntülemeyi, tümör tekrarlamalarının tanısından çok sekonder cerrahilere uygun hastalıları seçmek için kullanmak daha doğrudur.

Kliniğimizde takipler ilk 2 yılda 3-4 ayda bir sonraki 3 yılda 5-6 ayda bir, 5. yıl sonrasında ise 8-12 ayda bir yapılmaktadır. Bu kontrollerde tüm olgulara jinekolojik ve genel fizik muayene ile birlikte abdomino-pelvik ultrasonografi yapılmakta ve her kontrolde başta Ca 125 olmak üzere plazma belirteç düzeylerine bakılmaktadır. Bu araştırmalarda anormallik saptanan hastalarda özelliklerine göre MR, BT veya PET-CT görüntülemeleri yapılarak tanıya gidilir.

Over kanseri olgularının tedavi sonrasında, %60'dan fazlasında hastalık tekrarlar. Erken evre olgularda (evre I) tekrarlama oranı %10'lar civarında olurken ileri evre olgularda ilk 5 yıl içinde bu oran %75-80'lere kadar çıkar[103]. Bu tekrarlamaların önemli bölüm'ü ilk 2 yılda görülür. Tedavi sonrası tekrarlama zamanına göre over kanserli olgular 4 gruba ayrılır.

a. platine refrakter tümörler: adjuvan tedavi sırasında ilerlemeye devam eden tümörler.

b. platine dirençli tümörler: adjuvan tedavi sonrası 6 ay içinde tekrarlayan tümörler.

c. platine parsiyel duyarlı tümörler: adjuvan tedavi sonrası 6-12 ay içinde tekrarlayan tümörler.

d. Platine duyarlı tümörler: adjuvan tedavi sonrası 12. aydan sonra tekrarlayan tümörler.

Not: Bir çok araştırmacı 6 aydan sonra tekrarlayan tümörleri, platine duyarlı tümörler olarak tanımlar.

Tümör rekrarlamalarında tedavi: Platine parsiyel duyarlı veya duyarlı hastalarda ikinci kemoterapi serisi, ilk kemoterapide olduğuplatin bazlı kemoterapilerden oluşur. Bu grup hastalarda çoğu zaman ikincil sitoredüktif cerrahiler gündeme gelir. Platine parsiyel-duyarlı hastalarda ikinci kemoterapiye cevap oranı ilk tedavi sonrası hastalıksız süre ile ilgilidir ve bu süre ne kadar uzunsa tedavi cevab oranıo kadar yüksek olur.

Platine refrakter veya dirençli tümörlerde tedavi çoğu zaman ikinci KT uygulamaları ile yapılır ve tedavi palyatif tedavi olarak kabul edilir. İkincil KT uygulamalarında ağırlıklı olarak topotekan, libozomal doksorubisin(PLD) ve gemsitabin gibi ajanlar kulanılır. Buna karşılık platine parsiyel duyarlı ve platine duyarlı tümörlerde çoğu zaman sekonder sitoredüktif cerrahiler gündeme gelir. Platine duyarlı tümörlerde sekonder sitoredüktif cerrahi yapılsın veya yapılmasın platinli KT kombinasyonları uygulanır. Bunlar ağırlıklı olarak kar-

boplatin –paklitaksel ve karboplatin-PLD kombinasyonları şeklinde verilir. 2011 yılında yayınlanan CALYPSO çalışmasında, karboplatin-PLD kombinasyonunun, paklitaksel-karboplatin kombinasyonuna göre sağ kalım yararı sağladığı gösterilmiştir[104].

Over kanserlerinde tekrarlama sonrası sağ kalım süreleri çalışmadan çalışmaya farklılıklar gösterir. 2012 yılında yayınlanan CALYPSO ve OCEANS çalışmalarında median sağ kalım platine duyarlı tümörlerde 30-35 ay, platine dirençli tümörlerde ise 9-14 ay olarak bulundu[105, 106]. 2014 yılında yayınlanan bir retrospektif çalışmada, 164 tekrarlayan over kanseri olgusunda(evre I-IV) tedavi sonuçları irdelendi[107]. Bu çalışmada tekrarlama sonrası 5 yıllık sağ kalım %25 olarak bulundu ve ilk evrenin sağ kalım sonuçlarını etkilemediği saptandı. Aynı çalışmada tekrarlama öncesi hastalıksız yaşam >12 ay olanlarda median sağ kalım 61 ay, 6-12 ay olanlarda ise 23 ay olarak bildrildi (p:006). Buna karşılık hastalıksız yaşam 6-12 ay olanlar ile 3-6 ay olanlar arasında sağ kalım farkı anlamlı bulunmadı(median 23 ay ve 20 ay). 2012 yılında yayınlanan 603 olguluk bir başka retrospektif seride ise ilk tekrarlama sonrası 5 yıllık sağ kalım sadece %17 olarak bulundu[107]. Over kanseri tekrarlamalarında tedavi sonuçlarını etkileyen temel unsurlardan biri sekonder sitoredüktif cerrahidir. Over kanseri tedavisinde sekonder sitoredüktif cerrahinin yeri yıllardan beri tartışılmaktadır. Bu cerrahilerin sağ kalım artışı sağlaması için uygun hasta seçiminin önemi büyüktür. Sekonder sitoredüktif cerrahilerde amaç rezidü tümör volmünü sıfırlamak veya en azından 1 cm'nin altına indirmek olmalıdır. Son yıllarda sekonder sitoredüksiyonda da optimal cerrahi, 0 rezidü tümör olarak kabul edilmektedir[108, 109, 110]. Aslında asıl yararın 0 rezidü olan olgularda görüldüğü tartışmasız bir gerçektir[108-111]. Yapılan pek çok retrospektif çalışmada, uygun hasta seçimi ile optimal sitoredüktif cerrahinin sağ kalım artışı sağladığı gösterilmiştir[112, 113]. Hastalıksız yaşam süresi 6 aydan uzun olan(tercihan 12 aydan uzun olanlar) olgular, asit olmayan olgular, Ca 125 düzeyi < 500 IU/ml olan olgular, sınırlı sayıda tümör odağı olan olgular ve genel durumu iyi olan olgular sekonder sitoredüktif cerrahi için uygun adaylardır[114, 115]. 2011 yılında yayınlanan multisentrik DESKTOP II çalışmasında. primer cerrahide tam rezeksiyon yapılan, asit olmayan ve genel durumu iyi olan olgularda sekonder sitoredüksiyonun yeri irdelenmiş ve bu olguların %76'sında kabul edilebilir bir morbidite ile tam bir sitoredüksiyonun yapılabildiği saptanmıştır[116]. Onda ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, ilk tedavi sonrası >12 aylık hastalıksız yaşam, tek yerde tümör tekrarlaması, tümör çapının <6 cm ve kararciğer metasazı olmaması gibi özelliklerin en az üçünün bulunduğu hastalarda sekonder cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım %46 olarak saptanmıştır[117]. Bütün bu çalışmalara rağmen over kanseri tedavisinde sekonder sitoredüksiyonun yerini 2 devam eden prospektif çalışma belirleyecektir. Bu çalışmalar DESKTOP III ve GOG 213 nolu çalışmalardır ve bunların sonuçları beklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. *Tuncer MA, Özgün N, Olcayto E, Gültekin M.(ed) Türkiyede Kanser Kontrolu Ankara 2011.*
2. *Altekruse S. F., Kosary C. L., Krapcho M., et al.(Eds.). (1975–2007). SEER cancer statistics review. Bethesda, MD:National Cancer Institute.*
3. *Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Developmentofanovariancancersymptom index: possibilities for earlier detection. 2007 Cancer;109(2):221–7*
4. *Bell R., Petticrev M., Sheldon T.: The performance of screening tests for ovarian cancer: results of systemic review. Br J Obstet Gynecol 1998; 105:1136*
5. *Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. Gynecol Oncol. 2005 Nov; 99(2):447-61.*
6. *Timmerman D, Valentin L, Bourne TH et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) Group. Ultrasound Obstet Gynecol 2000, 16:500–5*
7. *Van Holsbeke C, Yazbek J, Holland TK, et al. Real-time ultrasound vs. evaluation of static images in the preoperative assessment of adnexal masses.Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Nov; 32(6):828-31. doi: 10.1002/uog.6214.1*
8. *Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2012 Aug; 19(4): 244-57.*
9. *Ahmed N. AL-Niaimi, MD, Mostafa Ahmed, et al. Epithelial Ovarian Cancer. Obstet Gynecol Clin N Am 2012; 39 269 –283*

10. Tuxen MK, Solertormost G, Dombernowsky P.Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer .Cancer Treat Rew 1995; 21:215-245

11. Chan JK, Tian C, . Monk BJ., et al. Prognostic Factors for High-Risk Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer A Gynecologic Oncology Group Study Cancer 2008; 112:2202–10.

12. Angiolo G., Stefania C. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer A. Gadducci, S. Cosio / Critical Reviews in Oncology/Hematology (2009)

13. Friedlander ML. Prognostic factors in ovarian cancer. Semin Oncol 1998; 25; 305

14. Du Bois A., Alexander R., Eric Pujade-Lauraine,et al. Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials Cancer 2009; 115:1234–44. VC 2009 American Cancer Society.

15. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. Artickel ,Obstet Gynecol 2003 May;101(5Pt1):885-91

16. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet. 2001 Jan 20; 357(9251): 176-82.

17. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC) Gynecol Oncol. 2006; 103:559-564.

18. Luyckx M., Leblanc E.,Filleron F.,et al.Maximal Cytoreduction in Patients With FIGO Stage IIIC to Stage IV Ovarian, Fallopian, and Peritoneal Cancer in Day-to-Day Practice A Retrospective French Multicentric Study International Journal of Gynecological Cancer 2012, 22(8):1337-43

19. Griffiths CT: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 1975;42:101-104

20. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, et al: The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1992; 47:203-209

21. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ: Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: A prospective study. Gynecol Oncol 1998; 69:103-108

22. Bristow RE., Rafael S. Tomacruz, Deborah K. Armstrong, et al. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis J Clin Oncol 20: 1248-1259. © 2002 by American Society of Clinical Oncology.M8

23. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1320-1329.

24. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. J Clin Oncol. 2006; 24:1127-1135.

25. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. J Natl Cancer Inst. 2006; 98:1036-1045.

26. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2007; 25:3621-3627.

27. Winter WE, 3rd Maxwell GL, Tian C, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2007; 26:83-89.

28. Petri AL, Hogdall E, Christensen IJ, Kjaer SK, Blaakaer J, Hogdall CK: Preoperative CA125 as a prognostic factor in stage I epithelial ovarian cancer. APMIS 2006; 114:359-363.

29. Osman N, O'Leary N, Mulcahy E, Barrett N, Wallis F, Hickey K, Gupta R: Correlation of serum CA125 with stage, grade and survival of patients with epithelial ovarian cancer at a single centre. Ir Med J 2008, 101:245-247.

30. Markman M, Federico M, Liu PY, Hannigan E, Alberts D: Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advan-

ced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006, 103:195-198.

31. Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, Eche N, Larbre H, Basuyau JP, Dalifard I, Hacene K, Pichon MF: CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. Ann Oncol 2006, 17:1234-1238.

32. Kim HS, Park NH, Chung HH, Kim JW, Song YS, Kang SB: Serum CA-125 level after 6 cycles of primary adjuvant chemotherapy is a useful prognostic factor for complete responders' survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Onkologie 2008, 31:315-320.

33. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, Iasonos A, Dupont J, Abu-Rustum NR, Poynor EA, Aghajanian C, Spriggs D, Hensley ML, Sabbatini P: CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. Gynecol Oncol 2007, 104:176-180.

34. Tentes AA1, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Avgidou K. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer.Eur J Surg Oncol. 2003 Feb;29(1):69-73.

35. Riedinger JM, Bonnetain F, Basuyau JP, Eche N, Larbre H, Dalifard I, Wafflart J, Ricolleau G, Pichon MF: Change in CA 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumour outcome. Ann Oncol 2007, 18:881-885

36. Chan JK, Urban R, Cheung MK, et al. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. Br J Cancer. 2006; 95:1314–1320.

37. Chan JK, Loizzi V, Lin YG, et al. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? Obstet Gynecol. 2003; 102:156–161

38. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. Cancer. 1993; 71:606–614.

39. Duska LR, Chang YC, Flynn CE, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. Cancer. 1999; 85:2623–269.

40. Massi D, Susini T, Savino L, et al. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group: age is not an independent prognostic factor. Cancer. 1996; 77:1131–116.

41. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy and ovarian cancer. JAMA.1983; 250:3072–3076

42. Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, et al. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage Ia epithelial ovar- ian cancer: Hacettepe experience and review of literature. World J Surg Oncol.2010; 8:106–111

43. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. 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. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:113–125, 2003.

44. Timmers PJ, Zwinderman K, Coens C, et al. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. Int J Gyn Cancer.2010; 20: 1142–1147

45. Alberts DS, Dahlberg S, Green SJ, et al: Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stages III (suboptimal) and IV ovarian cancer: A Southwest Oncology Group study. Cancer 1993; 71:618-627

46. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med 335:1950-1955, 1996

47. Bolis G, Favalli G, Danese S, et al: Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1997; 15:1938-1944

48. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, et al: A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, Adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: A Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). Gynecol Oncol 1993; 49:30- 36

49. Van der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, et al: The role of intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: An EORTC Gynecologi-

cal Cancer Cooperative Group study. Int J Gynecol Cancer 1996; 6:30-38

50. Omura GA, Blessing J, Ehrlich C, et al. Long follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the gynecologic oncology group experience. J Clin Oncol 1991; 9:1138–50.

51. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 1992; 47:159–66.

52. Harter P, Hilpert F, Mahner S, Kommoss S, Heitz F, Pfisterer J, et al. Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2009; 19:S14–7, 2009

53. Kommoss S, Rochon J, Harter P, Heitz F, Grabowski JP, Ewald-Riegler N, et al. Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2010; 17:279–86

54. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2006; 107:77-85.

55. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol.2008; 108:276-281.

56. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecol Oncol. 2006; 103:559-564.

57. Gavin S, Henry K, Monica B, et al; on behalf of the participants of the 4th Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC) 2010. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21:750Y755.

58. Ibeanu OA, Bristow RE. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. Int J Gyn Cancer. 2010; 20(S1):S1–S11

59. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, et al. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol 2003; 90:390–6.

60. Suk-Joon Chang , Robert E. Bristow , Hee-Sug Ryu Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer Gynecologic Oncology 126 (2012) 381–386

61. Carsten Lindberg Fagö-Olsen, Bent Ottesen, Henrik Kehlet , Sofie L. Antonsen , Ib J. Christensen , Algirdas Markauskas, Berit J. Mosgaard, Christian Ottosen, Charlotte H. Soegaard , Erik Soegaard-Andersen, Claus Hoegdall, Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study Gynecologic Oncology 132 (2014) 292–298

62. Bristow RE, Peiretti M, Gerardi M, et al. Secondary cytoreductive surgery including rectosigmoid colectomy for recurrent ovarian cancer: operative tech- nique and clinical outcome. Gynecol Oncol.2009; 114:173–177.

63. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. J Clin Oncol.2007;25: 2873–2883.

64. Einenkel J, Ott R, Handzel R, et al. Characteristics and management of diaphragm involvement in patients with primary advanced-stage ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Int J Gynecol Cancer.2009;19: 1288–1297.

65. Chereau E, Rouzier R, Gouy S, et al. Morbidity of diaphragmatic surgery for advanced ovarian cancer: retrospective study of 148 cases. Eur J Surg Oncol.2011; 37:175–180.

66. Bashir S, Gerardi MA, Giuntoli RL II, et al. Surgical technique of diaphragm full-thickness resection and trans-dia- phragmatic decompression of pneumo- thorax during cytoreductive surgery for ovarian cancer. Gynecol Oncol.2010; 119: 255–258.

67. Aletti G, Dowdy SC, Podratz KC, et al. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. Gynecol Oncol.2006; 100: 283–287.

68. McCann CK, Growdon WB, Munro EG, et al. Prognostic significance of splenectomy as part of initial cytoreductive surgery in ovarian cancer. Ann Surg Oncol.2011; 18:2912–2918.

69. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. Gynecol Oncol. 2011 Dec; 123(3):610-4. doi: 10.1016/j.ygyno. 2011.09.013. Epub 2011 Oct 6.

70. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S; EORTC-ACTION collaborators. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. 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. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15; 95(2): 113-25.

71. Timmers PJ1, Zwinderman K, Coens C, Vergote I, Trimbos JB. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010 Oct; 20(7):1142-7.

72. Chan JK1, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. Obstet Gynecol. 2007 Jan; 109(1):12-9.

73. Rouzier R, Bergzoll C, Brun JL, Dubernard G, Selle F, Uzan S, et al. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. BJOG 2010; 117:1451–8.

74. Maggioni A1, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Rossi RS, Chiari S, Campagnutta E, Greggi S, Angioli R, Manci N, Calcagno M, Scambia G, Fossati R, Floriani I, Torri V, Grassi R, Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. Br J Cancer. 2006 Sep 18; 95(6): 699-704. Epub 2006 Aug 29.

75. Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymphnode involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. J Am Coll Surg 2003; 197:198–205.

76. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A,Greggi S, Angioli R, Manci N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F,Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2005 Apr 20; 97(8): 560-6.

77. Roberto Angiolia, Francesco Plottib, Innocenza Palaiab, Marco Calcagnob, Roberto Monteraa, Ester Valentina Cafa` a, Maria Isabella Serenia and Pierluigi Benedetti Panici Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2008, 20: 34–39

78. Chan JK, Urban R, Hu JM, et al. The potential therapeutic role of lymphnode resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. Br J Cancer 2007; 96: 1817–1822.

79. Pereira A, Magrina JF, Rey V, et al. Pelvic and aortic lymphnode metastasis in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2007; 105: 604–608.

80. Parazzini F, Valsecchi G, Bolis G, Guarnerio P, Reina S, Polverino G, et al. Pelvic and paraortic lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival. Gynecol Oncol 1999; 74: 7–11.

81. Kotaro Sakai1, Hiroaki Kajiyama, Tomokazu Umezu, Kiyosumi Shibata, Mika Mizuno, Shiro Suzuki, Michiyasu Kawai, Tetsuro Nagasaka and Fumitaka Kikkawa Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in advanced stage epithelial ovarian carcinoma patients? J. Obstet. Gynaecol. Res.2012 july ; Vol. 38, No. 7: 1018–1023.

82. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy vs resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomised clinical trial. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 560–566.

83. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 21–31.

84. Wu XF, Chen HZ, Han DF. Diagnosis and treatment of recurrent epithelial ovarian carcinoma. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2003; 38: 664–6.

85. Fehm T, Heller F, Kramer S, Jager W, Gebauer G. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. Anticancer Res 2005; 25: 1551–4.

86. Caserta D, Marci R, Porzio G, Di Roma E, Moscarini M. Pelvic relapses in ovarian cancer: role of CA-125, transvaginal ultrasound and color Doppler. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24: 269–70.

87. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Niccolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the managment

of ovarian, endometrial and cervical cancer. Biomed Pharmacother 2004; 58: 24–38.

88. Rustin GJS, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 1996; 7: 361–4.

89. Rustin GJ, Timmers P, Nelstrop A, et al. Comparison of CA-125 and standard definitions of progression of ovarian cancer in the intergroup trial of cisplatin and paclitaxel versus cisplatin and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2006; 24: 45–51.

90. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol 2001; 19: 4054–7.

91. Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, et al. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. Gynecol Oncol 2003; 89: 233–5.

92. Menczer J. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. Gynecol Oncol 2005; 96: 906–7.

93. Fleming LW. Playing the waiting game: the asymptomatic patient with recurrent ovarian cancer detected only by rising Ca125 levels. Scott Med J 2001; 46: 81–3.

94. Hacker NF, Friedlander M. Treatment of recurrent ovarian cancer. Chang Gung Med J 2004; 27: 570–7.

95. Buy JN, Moss AA, Ghossain MA, et al. Peritoneal implants from ovarian tumors: CT findings. Radiology 1988; 169: 691–4.

96. Forstner R, Hricak H, Powel CB, Azizi L, Frankel SB, Stern JL. Ovarian cancer recurrence: value of MR imaging. Radiology 1995; 196: 715–20.

97. Kim CK, Park BK, Choi JY, Kim BG, Han H. Detection of recurrent ovarian cancer at MRI: comparison with integrated PET/CT. J Comput Assist Tomogr 2007; 31: 868–75.

98. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005; 97: 183–91.

99. Murakami M, Miyamoto T, Iida T, et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 99–107.

100. Sebastian S1, Lee SI, Horowitz NS,et al. PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. Abdom Imaging. 2008 Jan-Feb; 33(1): 112-8.

101. Signorelli M1, Guerra L, Pirovano C, Crivellaro C, Fruscio R, Buda A, Cuzzucrea M, Elisei F, Ceppi L, Messa C. Detection of nodal metastases by 18F-FDG PET/CT in apparent early stage ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol. 2013 Nov; 131(2): 395-9. doi: 10. 1016/j.ygyno.2013.08.022. Epub 2013 Aug 27.

102. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. J Clin Oncol 2005; 23: 9338–43.

103. Heinz APM, Odicino F, Maisonneuve P et al (2006) Carcinoma of the ovary. FIGO sixth annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynaecol Obstet 95(Suppl1): S161–S192

104. Kurtz JE, Kaminsky MC, Floquet A, et al. Ovarian cancer in elderly patients: carbo- platin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: a Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) CALYPSO sub-study. Ann Oncol 2011; 22(11): 2417–23.

105. Wagner U, Marth C, Largiller R et al (2012) Final survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. Br J Cancer 2012; 107: 588–591

106. Aghajanian C, Blank SV, Goff A et al (2012) OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 2039–2045

107. Haruko Iwase, Toshio Takada, Chiaki Iitsuka, Hidetaka Nomura, Akiko Abe, Tomoko Taniguchi, Kimihiko Sakamoto, Ken Takizawa, Nobuhiro Takeshima Clinical features of long-term survivors of recurrent epithelial ovarian cancer Int J Clin Onco Int J Clin Oncol. 2014 Mar 26. lDOI 10. 1007/s10147-014-0687-1

108. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, et al. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 49–56.

109. Benedetti Panici P, DeVivo A, Bellati F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1136–42.

110. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. Cancer 2007; 109: 685–91.

111. Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, Tebes CC, Martino MA, Hoffman MS. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2007; 106: 482–7.

112. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group-Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkolo- gie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol.2006; 13: 1702–1710.

113. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreduc- tive surgery for recurrent ovarian can- cer: a meta-analysis. Gynecol Oncol.2009;112:265–274.

114. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovar- ian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. Cancer.2007; 109: 685–691.

115. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in pa- tients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. Cancer. 2006; 106: 1933–1939.

116. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Pro- spective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovar- ian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer.2011; 21: 289–295.

117. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. Br J Cancer. 2005 Mar 28; 92 (6): 1026-32.

OVER KANSERLERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİNİN YERİ

Dr. Tugan Beşe, Dr. Veysel Şal

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

Özet

Over kanserlerinin yaklaşık %75'i ileri evrede tanı almaktadır. İleri evre over kanserinde standart tedavi, primer sitoredüktif cerrahi ve takiben kemoterapidir. Over kanserinde sağkalımı belirleyen en önemli unsur sitoredüktif cerrahi sonrası kalan tümör miktarıdır. Günümüzde primer olarak tam sitoredüktif cerrahi yapılamayacak, tümör yükü fazla olan hastalarda cerrahiye alternatif olarak neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulamaları gündeme gelmiştir. NAKT tedavisinde asıl amaç cerrahi öncesi morbidite ve mortaliteyi azaltmak, kemoterapi sonrası tam bir sitoredüktif cerrahi şansını arttırmaktır.

Summary

In 75%, women present with advanced stage at diagnosis. The standard of care for advanced stage ovarian cancer involves a combination of initial maximal cytoreductive surgery followed by chemotherapy. The amount of residual disease is the most important factor impacting the survival of women with advanced ovarian cancer. Nowadays, patients that will have great residual tumor and whom the maximal surgery cannot be applied, are undergone neoadjuvan chemotherapy (NACT) applications alternately to the primary cytoreductive surgery. The aim of NACT treatment is to reduce the morbidity and mortality before surgery and to increase the chance of complete cytoreductive surgery.

Over kanseri kadınlarda en sık görülen 6. kanserdir ve tüm kadın kanserlerinin %4'ünü oluşturmaktadır[1,2]. Over kanserlerinin büyük bir kısmı (%75'i) ileri evrede (Evre III-IV) tanı almakta olup, bu evrede 5 yıllık sağkalım oranı ancak %25'dir[3]. Bunda günümüzde etkin bir tarama metodunun olmaması ve erken dönemde hastalığa özgü semptomların bulunmaması önemli rol oynamaktadır. Dolayısı ile hastaların çoğunda ileri evrede tanı koyulabilmektedir.

İleri evre over kanserinde standart tedavi, primer sitoredüktif cerrahi ve takiben platin- taksan kombine kemoterapisidir. Cerrahideki olumlu gelişmelere rağmen bu grup hastalarda sağkalım oranları düşüktür. Sağkalımı belirleyen en önemli faktör cerrahi sonrası hastada kalan tümör yüküdür[4]. Bundan dolayı bu grup hastalara tam sitoredüktif cerrahi yapılmalıdır, günümüzde tam sitoredüktif cerrahiden kasıt; cerrahiden sonra geride gözle görünür tümör kalmamasıdır[5]. Güncel bir Cochrane analizinde gözle görünür rezidüel hastalık kalmayan grupla, 1 cm'den daha az rezidüel hastalık kalan grup sağkalım açısından karşılaştırılmış ve ilk grupta sağkalımın ikinci gruba kıyasla 2,2 kat daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır[6].

Günümüzde tam sitoredüktif cerrahi yapılamayacak, tümör yükü fazla olan hastalarda primer sitoredüktif cerrahiye alternatif olarak neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulamaları gündeme gelmiştir. NACT, eldeki radyolojik inceleme sonuçlarına göre veya ilk cerrahide sitoredüksiyon yapılamadığından dolayı sadece tanı amaçlı biyopsi yapılan olgulara , daha sonra yapılması planlanan cerrahiye hastayı uygun hale getirmek amacı ile 3-4 kür kemoterapi verilmesidir. NACT uygulanacak tüm olguların tedavi kararı öncesinde jinekolojik onkoloji uzmanı tarafından değerlendirilmesi uygun olur. NACT kararı alındığı takdirde histopatolojik tanı, tümör dokusundan iğne biyopsisi veya asit sıvısından sitolojik yöntemle konulabilir. NACT tedavisinde asıl amaç, cerrahi öncesi morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve tam bir sitoredüktif cerrahi şansını arttırmaktır[7]. Başlangıçta daha çok yaşlı, yaygın metastazları olan , sitoredüksiyon için çoklu organ rezeksiyonu gereken ve performansı kötü olan hastalarda uygulanmıştır. 2000'li yılların ba-

şında yapılan çalışmaların sonucunda; genel olarak kemoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon oranları artmış, sağkalımda herhangi bir artış olmamasına rağmen azalma da olmamıştır[8, 9].

Tam sitoredüktif cerrahi yapılamayacak hastaya yapılan cerrahi işlem, hastaya cerrahi yükü eklemenin yanı sıra sağkalım artışı sağlamayacaktır. Haliyle hangi hastaya primer sitoredüktif cerrahi uygulanacağı veya hangi hastaya NACT verileceği iyi değerlendirilmelidir. Bu kararı verirken farklı merkezler farklı kriterleri göz önünde bulundurmaktadır. Hastalığın yaygınlığı preoperatif görüntülemeler (BT, PET-CT, MR), preoperatif tümör belirteçleri (serum CA 125 düzeyi) veya tanısal laparoskopi ile değerlendirilebilir. Tam sitoredüksiyon yapılabilme olasılığı az olan olgular tablo 1 de görülmektedir.

Tablo 1: Tam sitoredüktif cerrahi olasılığının az olduğu hasta grupları

İnce barsak mezenterinde 2 cm'den büyük tutulum
Parankimal karaciğer tutulumu
Diyafram tutulumu
Safra kesesi tutulumu
Suprarenal paraaortik tutulum
Perikardial lenf nodu tutulumu
Pulmoner ve plevral tutulum

Angioli ve ark. yaptıkları bir çalışmada optimal cerrahinin yapılıp yapılamayacağının en iyi göstergesinin laparoskopi yöntemi olduğu, laparoskopi yapıldıktan sonra tam cerrahi yapılamayacağına karar verilirse NACT verilebileceğini belirtmişlerdir[10].

Cornelis ve ark. 1177 ESGO (European Society of Gynecological Oncology) üyesinin görüşlerini belirttikleri çalışmasında; hasta seçiminde hekimlerin %72,5'i klinik muayene , %79,4'ü bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına göre karar verirken, üyelerin %46.3'ünün ise tanısal laparoskopi yöntemini uyguladıkları belirtilmiştir[11]. Aynı çalışmada üyelere göre NACT tercihinde en önemli unsurların: üst abdomende metastaz mevcudiyeti (%64.7) ve evre IV hastalık (%58.7) olmasıdır[12].

Birçok retrospektif çalışmada, ileri evre over kanserinde NACT sonrası cerrahi ve sonrasında tekrar kemoterapi yani " interval debulking" uygulanan grup ile primer sitoredüksiyon sonrası kemoterapi verilen grup arasında hastalıksız yaşam süresi (PFS) ve genel sağkalım (OS) açısından herhangi bir fark saptanmamıştır[13, 14, 15].

Bristow ve Chi'nin yaptığı 835 evre III- IV hastayı içeren 21 chord çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, KT sonrası maksimal interval sitoredüksiyon tanımı çalışmaların %68.2 inde(15 chort çalışmasında) rezidül tümör <= 2cm , %4,5 inde (1 chord çalışmasında) <=1.5 cm ve %27.3 de(6 chord çalışmasında) <=1 cm olarak belirtilmiştir. NACT kolunda sağkalımın daha kötü olduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda çoğunlukla neoadjuvant KT 3-6 kür arasında uygulanmış ve uygulama sayısı arttıkça , artan her siklus uygulaması başına median sağkalımın 4.1 ay azaldığı gösterilmiştir (%95CI=8.1 to -0.1 ay, p:0.046). Bu çalışmada ortalama sağkalım 24.5 ay olarak belirtilmiştir. Sitoredüksiyonda ki %10 luk artış ise , median sağkalımda 1.9 aylık artış sağladığı(%95 CI=0.23-3.5 ay, p:0.027) gösterilmiştir[16].

Randomize olmayan 21 çalışmanın derlendiği başka bir meta-analizde ise NACT'ın optimal sitoredüktif cerrahi oranını arttırdığı, sağkalımın her iki grupta da aynı olduğu, NACT uygulama sayısının önemsiz olduğu belirtilmiştir[17]. Bu çalışmada yukarıda bahsedilen Bristow ve Chi'nin çalışmasına eleştiri getirilmiştir. Bristow ve Chi' nin çalışmasında hasta gruplarında dağılım benzer değil (daha çok evre IV hastanın NACT grubunda çalışmaya alındığı) ve taksan kullanım oranları (NACT grubunda daha az kullanılmış) farklıdır. Her iki meta-analizin ortak sonucu; optimal cerrahi oranlarında artışa rağmen bu hastalarda sağkalım artışı olmadığıdır. Bu konu ile ilgili önemli randomize çalışmalar, EORTC ve CHORUS çalışmalarıdır.

EORTC- GCG (European Organisation for Treatment and Research—Gynaecological Cancer Group) ve NCIC – CTG (National Cancer Institute of Canada- Clinical Trials Group) gruplarının 1998- 2006 yılları arasında ortak olarak yürüttükleri faz III randomize çalışmada, evre III –IV over, tuba ve seröz yüzeylerin papiller kanserinden oluşan 670 hastanın sonuçları 2010 yılında yayınlanmıştır[18]. Neoadjuvan alan grupta, 3 kür kemoterapi sonrası primer cerrahi uygulanmış, sonrasında ise postoperatif 3 kür daha adjuvan kemoterapi verilmiştir. NACT grubu ile primer cerrahi yapılan grupta OS benzer bulunmuştur (primer cerrahi grubunda 29 ay, NACT grubunda 30 ay). Mortalite ve morbidite oranları ise NACT grubunda daha az oranda görülmüştür. Mortalite NACT grubunda %0.7 ve primer sitoredüksiyon yapılan grupta % 2.5 oranında saptanmıştır. Primer sitoredüksiyon grubunda optimal cerrahi oranı (≤1 cm rezidü hastalık) %41.6 dır. KT sonrası NACT grubundaki hastaların %88'ine cerrahi yapılabilmiştir. Cerrahi yapılabilen bu gruptaki hastaların %80.6'sına optimal cerrahi yapılabilmiştir. En iyi sağkalım, her iki grupta, sitoredüktif cerrahi sonrası rezidüel hastalığı <1 cm altına inen yani optimal cerrahi yapılan hastalarda olduğu dikkat çekmiştir. Sağkalım oranları 29-30 aydır. Sito-

redüktif cerrahi sonrası kemoterapi uygulanan diğer bir randomize çalışmada ise sağkalım oranı %50 dir[19]. Bu farklılık özellikle EORTC- GCG çalışmasında daha çok ileri evre hastaların bulunmasından kaynaklanmaktadır[18].

Bir diğer randomize çalışma olan CHORUS çalışmasında, EORTC çalışmasını destekler sonuçlar ortaya çıkmıştır(20). NACT kolunda, primer cerrahi uygulanan gruba kıyasla tam cerrahi oranı daha fazla, mortalite daha düşük ve sağkalım benzer bulunmuştur. Sağkalım NACT grubunda 22,8 ay, primer cerrahi yapılan grupta 24,5 ay olarak saptanmıştır.

Bu konu ile ilgili en güncel çalışma olan Danish çalışmasının erken sonuçları çok yakın zamanda yayınlanmıştır(21). Çalışma 2005- 2011 yılları arasında Danimarka'daki 5 kanser merkezinin verileri sonucunda retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya evre IIIC ve IV epitelyal over, tuba ve peritoneal yüzey kanserleri alınmıştır. Çalışmada 1677 hasta 3 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Grup 1'de 990(%59) hastaya primer sitoredüktif cerrahi, grup 2'de 515(%31) hastaya NACT, grup 3'de ise 172(%10) hastaya palyatif tedavi uygulanmıştır. NACT uygulanan gruptaki olguların ancak %65'ine (335 olgu) interval sitoredüksiyon yapılabilmiştir. Primer sitoredüksiyon oranları 5 merkez arasında farklılık göstermektedir (%44 ile %74 aralığında). Çalışmada toplam 352(%21) hastaya sitoredüktif cerrahi uygulanamamıştır (grup 2b ve grup 3). Sitoredüksiyon yapılabilen 1325 olgu (grup 1 ve grup 2a) ayrı olarak değerlendirilmiştir. Grup 2a'da(NACT sonrası sitoredüksiyon) grup 1'e kıyasla daha fazla evre IV(sırası ile %39 ve %23) ve seröz histolojik alt tip(sırası ile %92 ve %80) olgu bulunmaktadır. NACT sonrası sitoredüksiyon yapılan grupta cerrahi süre, kan kaybı, peroperatif komplikasyon oranı primer sitoredüksiyon yapılan olgulara kıyasla daha az olarak bildirilmiştir ($p<0.05$). Cerrahi sonrası ilk 30 günde mortalite oranı yapılan agresif cerrahiden dolayı primer cerrahi yapılan grupta , NACT sonrası sitoredüksiyon yapılan hasta grubuna kıyasla daha fazla oranda görülmüştür(sırası ile %3.2 ve %0.9). Ortalama 21 aylık takip sonrası(0-97 ay) 505 hasta hayattayken, 1167 hasta ölmüştür. Ortalama sağkalım grup 1, 2,3'de sırasıyla 31.9 ay, 23.8 ay, 1.5 ay olarak bildirilmiştir. Grup 2a ise 29.4 ay idi. Primer sitoredüksiyon yapılan grup ile NACT sonrası interval sitoredüksiyon yapılan grup arasında median toplam sağkalım arasında fark yoktur (sırası ile 31.9 ay ve 29.4 ay; p:0.099). Sitoredüktif cerrahi yapılamayan 352 (grup 2b ve grup 3) olgunun ortalama sağkalım süresi ise 6 aydı. Bu çalışmada dikkati çeken en önemli sonuç, primer sitoredüktif cerrahi sonrası rezidü kalmayan grupta median ortalama sağkalım 55.5 ay iken , NACT sonrası interval sitoredüksiyon yapılan ve rezidü kalmayan ise ortalama sağkalımın 36.7 ay olarak bildirilmesidir (p:0.002) . Fakat 1-10 mm ve ≥10 mm rezidü kalan olgularda her 2 grup arasında ortalama sağkalım açısından fark gözlenmemektedir. Bu çalışmada 2 yıllık takip sonrası grup 2a' da grup 1'e kıyasla ölüm riskindeki artış (HR:1.81; CI: 1.39-2.35) daha belirgindir[21].

Sonuç olarak ileri evre over kanserinde en önemli prognostik faktör cerrahi sonrası kalan tümör yüküdür. Tam sitoredüktif cerrahi hastanın genel sağkalımını arttıran en önemli unsurdur. Bu hastalara cerrahi, deneyimli jinekolog onkologlar tarafınca, donanımlı merkezlerde yapılmalıdır. Yaygın intrahepatik metastaz, duodenal tutulum, yaygın ince barsak tutulumu, barsak mezo kökünde tutulum, hepatoduodenal ligament tutulumu, yaşlı ve performansı kötü olan hastalara tam sitoredüktif cerrahi yapılma olasılığı az olduğu için, bu grup hastalara NACT tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. *Verleye L, Ottevanger PB, van der Graaf W, et al. Gynaecological Cancer Group (GCG) of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. Eur J Cancer. 2009; 45: 517-526.*
2. *Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61: 69-90. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr; 61(2):134.*
3. *Colombo N, Van Gorp T, Parma G, et al. Ovarian cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2006; 60: 159-179.*
4. *Winter WE III, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007; 25: 3621-3627.*
5. *Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2012; 19: 4059-67.*

6. *Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011; (8): CD007565.*

7. *Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354: 34-43.*

8. *Baekelandt M. The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2003; 13:163–168.*

9. *Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy for the management of ovarian cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2002; 16(4): 585–96.*

10. *Angioli R, Palaia I, Zullo MA,et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006; 100(3): 455-61.*

11. *Cornelis S, Van Calster B, Amant F, Leunen K, van der Zee AG, Vergote I. Role of Neoadjuvant Chemotherapy in the Management of Stage IIIC- IV Ovarian Cancer: Survey Results from the Members of the European Society of Gynecological Oncology. Int J Gynecol Cancer 2012; 22: 407- 416.*

12. *Altıntaş A. Over Kanserlerinde Neoadjuvan Kemoterapi. In Ayhan A, Dursun P, Gültekin M, Taşkıran Ç (Eds). Textbook of Gynecological Oncology. Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2013; p505-507.*

13. *Morice P, Dubernard G, Rey A, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. J Am Coll Surg. 2003; 197: 955-963.*

14. *Vergote I, van Gorp T, Amant F, et al. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2008; 18: 11-19.*

15. *Sehouli J, Savvatis K, Braicu EI, et al. Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20: 1331-1340.*

16. *Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol. 2006; 103: 1070-1076.*

17. *Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2315- 2320.*

18. *Vergote I, Trope´ CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010; 363: 943-953.*

19. *Karin K. Shih, Dennis S. Chi. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. J Gynecol Oncol 2010; 21(2): 75-80.*

20. *Kehoe S et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed ovarian cancer: Result from the MRC CHORUS trial. J Clin Oncol 31; 2013(suppl; abstr 5500).*

21. *Fagö-Olsen CL, Ottesen B, Kehlet H, Antonsen SL, et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. Gynecologic Oncology 2014; 132: 292- 298.*

OVARİAN MALİGN GERM HÜCRE TÜMÖRLERİ

Dr. Ümran Küçükgöz Güleç, Dr. Mehmet Ali Vardar

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Özet

Ovarian germ hücreli tümörler (GHT), overin primordial germ hücrelerinden köken alırlar. Benign veya malign olabilirler. Malign GHT'ler, tüm ovarian kanserlerin %5 kadarını oluştururlar ve tipik olarak genç yaşlarda görülürler. Çoğunlukla tek taraflı ve kemosensitiftirler. Genç, overe sınırlı tümörü olan olgulardaki cerrahi yaklaşım fertilite koruyucu olmalıdır. Erken evre hastalıkta tek taraflı salpingo-ooferektomi, cerrahi evreleme ve uygun adjuvan tedaviyi vermek gerekir. İleri evre hastalıkta ise sitoredüktif cerrahinin yeri net değildir. Bleomycin, etoposide ve cisplatin (BEP) kombinasyon tedavisi, adjuvan tedavi için önerilen altın standart rejimdir. Kemoterapinin iyi prognostik özelliklere sahip grupta kullanımının sınırlandırılması ve persistan veya nüks eden olgulardaki tedavinin geliştirilmesi gelecekteki hedeflerdir.

Summary

Ovarian germ cell tumors (OGCT) derived from primitive germ cells of the gonad. Malignant OGCT account for about 5% of all ovarian malignancies and typically present in the young women. They are almost always unilateral and are chemosensitive. The surgical approach in young women with such tumors confined to a single ovary should aim to preserve fertility. In early disease, a unilateral salpingo-oophorectomy with careful surgical staging is of great importance in selecting appropriate adjuvant therapy. In advanced disease, the role of aggressive cytoreducation is not well defined. Bleomycin, etoposid and cisplatin combination chemoterapy is regarded as the gold standart for adjuvant therapy. Minimisation of chemotherapy in good prognostic groups and improved treatment in resistant and relapsed OGCT are important goals for future.

HİSTOPATOLOJİ

Ovarian germ hücreli tümörlerin (GHT) gelişimi ve özellikleri, erkeklerdeki testisin germ hücreli tümörlerine benzer. Malign GHT'ler için güncel olan Dünya Sağlık Örgütünün 2003 yılındaki sınıflandırması[1] Tablo 1'de verilmiştir. Esas olarak primitif GHT'ler, bifazik veya trifazik teratomlar ve monodermal, bifazik veya trifazik teratom ile ilişkili somatik tümörler olarak üçe ayrılırlar.

Tablo 1: Malign germ hücreli tümörlerin histolojik klasifikasyonu

Malign ovarian germ hücreli tümörlerin histolojik klasifikasyonu
• Primitif germ hücreli tümörler
Disgerminoma
Yolk sak tümör
Poliveziküler vitellin tümör
Glandüler varyant
Hepatoid varyant
Embriyonel karsinom
Poliembriyoma
Non-gestasyonel koryokarsinoma
Mikst germ hücreli tümör, spesifik komponentleri içerir.
• Bifazik veya trifazik teratoma
İmmatür teratom
Matür teratom
Solid
Kistik, dermoid kist
Fetiform teratoma, homunkulus
• Monodermal teratoma ve bifazik veya trifazik teratom ile ilişkili somatik tipte tümör
Tiroid tümör grubu
Karsinoid grubu

Melanositik grup
Karsinom grubu
Sarkom grubu
Sebasöz tümör grubu
Hipofiz tipi tümör grubu
Retinal tümör grubu
Diğerleri

Histopatolojik olarak farklılaşma özelliklerine göre embriyoya benzer tümörler (terotomlar ve germ hücreli tümörler), ekstraembriyonik fetal yapılar gibi farklılaşan (plasenta benzeri) tümörler ve karma tümörler olarak da ayrılabilirler[2]. Kategoriler:

• Teratomlar

Benign kistik teratomlar (dermoid kist) en sık görülen GHT'dir. Bazen malign komponent içerebilirler.

• Disgerminomlar

Erkeklerdeki seminomun, kadınlardaki şeklidir. Esas olarak immatür germ hücrelerinden oluşur.

• Endodermal sinüs tümörleri

Yolk sak veya primitif plasental yapılardan farklılaşan epitelial tümörlerdir (karsinomlardır)

• Mikst GHT

Bu tümörler tipik olarak yolk sak, disgerminoma ve/veya embriyonal karsinomaya eşlik eden teratomlerdan oluşurlar.

• Nadir görülen GHT

Pür embriyonel karsinoma, nongestasyonel koriokarsinoma, pür poliembriyoma gibi oldukça nadir tümörlerdir.

Malign GHT'ler arasında disgerminomlar, immatür teratom, yolk-sak tümörü ve mikst tümörler olguların %90'ını oluşturular. Pür disgerminom %33, immatür ve malign transformasyonu olan teratomlar %39'unu, nondisgerminom ve mikst tipler ise %28'ini oluştururlar[3]. Epitelial ovarian kanserlerden farklı olarak çoğunlukla Evre IA olarak tanı alırlar. Olguların %10-12'sinde karşı over tutulumu olabilir. Bu nedenle karşı overin değerlendirilmesi dermoidlerde ve disgerminomlarda önemlidir[4].

EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK BULGULAR

Overin tüm tümörlerinin %20-25'ini GHT'ler oluşturur. Malign over tümörlerinin ise % 5'inden malign GHT'ler sorumludur. Asya ülkeleri ve siyah ırkta ise %15 kadarını oluşturular. Çünkü bu bölge ve siyah ırkta epitelial kanserler daha az sıklıkta görülür. Olguların %70'i genç yaşlarda görülüp, malign olma ihtimali yaş arttıkça artar[5]. Üçüncü dekatta da görülebilirler ancak yaş artıkça görülme sıklığı azalır.

Klinik bulgular:

• Abdominal şişkinlik- tümörün kendisine, asit varlığı veya her ikisine bağlı olabilir.

• Abdominal ağrı- rüptür veya torsiyon sonucu olabilir.

• Puberte prekoks ve anormal uterin kanama- HCG üretimine bağlı olabilir.

• HCG üretimine bağlı gebelik bulguları görülebilir.

Olguların %85'i abdominal ağrı ve kitle şikayeti ile gelirler[6]. Ateş veya vaginal kanama %15 olguda görülebilir. Asit %20 oranında, torsiyon %5 ve rüptür %20 oranında görülebilir.

Disgerminom

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluştursa da malign GHT'lerin %33'ünü oluşturur. 7-70 yaş arasında her yaşta görülebilirse de %75'i adölesan ve genç erişkin yaşta görülür. Bu nedenle gebelikte en sık tespit edilen malign over tümörüdür. Disgerminomlar malign olsa da histolojik atipi derecesi değişkendir. Andiferansiye germ hücrelerinden oluşur. Bu hücreler şeffaf ve geniş sitoplazmalı, santral yerleşimli nükleusu olan hücrelerdir. Makroskopik olarak sert, krem renkli, lobüle kitle şeklinde görülürler. Disgerminomlar fenotipi kadın olan ancak genotipi XY olan bireyde gonadoblastomanın içinde gelişebilir. Bu hastalar pür gonadal disgenezi (46, XY), mikst gonadal disgezi (46, XX/46 XY), tam androjen insensivite (46, XY) sendromu şeklinde olabilirler. Gonadoblastomalar östrojen ve androjen sekrete edebilirler ve gonadoblastoma tespit edilen tüm olgulara (GHT eşlik etsin veya etmesin) karyotipleme önerilir. Bu olgulara gonadektomi yapılmalıdır. Gonadektomi yapılma yaşı altında yatan etyolojiye bağlıdır[7].

Disgerminomlarda klinik: Hızlı büyüyen tümörlerdir. Ağrı, rüptür veya torsiyon ile hasta gelebilir. Hormonal aktif tümörlerde menstruel düzensizlikler olabilir. AFP ve LDH (%3-5 olgu) sekrete edebilirler. Hastalığın takibinde de kullanılabilirler. Olguların %75'i Evre I' de yakalanır. Karşı tarafta tümör görülme ihtimali %10-15'dir. Bilateral hastalık diğer GHT' den daha sıktır. Kesin tanı, evreleme ve tedavi için cerrahi yaklaşım uygulanır. Evre IC'nin altındaki olgularda tek taraflı salpingo-ooferektomi ile %95 kür sağlanır.

İmmatür teratomlar

Malign teratom, teratoblastom veya embriyonel teratom gibi isimlendirilebilirler. Tüm teratomların %1

kadarını oluşturular ve daha ziyade 20'li yaşlarda görülürler. Tüm malign GHT' lerin ise %36 kadarını oluştururlar. Histolojik olarak sıklıkla nöral farklılaşma gösteren immatür doku ve immatür stromal komponent içerirler. Histolojik olarak grade verilen tek GHT'lerdir. İmmatür nöral element yoğunluğuna göre grade 1-3 arası değerlendirilirler. Over dışı yayılımı belirlemede grade çok önemlidir. Yolk-sak tümör odağının olması da kötü prognozu gösterir. AFP veya HCG yükselebilir[7].

Endodermal sinüs tümörü (Yolk-sak tümörü)

Tüm GHT'lerin %14-20'sini oluşturur. Genç kadınlarda ve adölesanlarda görülür. Olguların 1/3'ünü premenarşial kız çocukları oluşturur. Schiller-Duval cismi patognomoniktir. Abdominal ağrı ve şişkinlik esas semptomdur. Tümör hızlı ve agresif büyür. AFP çoğunlukla yüksektir ve yükseldiği olgularda takipte de kullanılır. LDH'ta yükselebilir[7].

Embriyonel karsinoma

GHT'lerin %4'ünü oluşturur. Testisin embriyonel karsinomuna benzer ve malign over tümörleri içinde en agresif olanıdır. Ortalama görülme yaşı 14'tür. Çoğu olguda HCG, bir kısmında da AFP yüksektir[7].

Mikst GHT'lar

İki veya daha fazla germ hücreli neoplazilerden oluşur. Tüm GHT'lerin %5'ini oluşturur. Disgerminom ve endodermal sinüs tümörü birlikteliği en sık olanıdır. Disgerminom komponenti var ise karşı overin tutulum ihtimali %10'dur. LDH, AFP, HCG sekrete edebilirler.

Poliembriyoma

Patolojik olarak embriyoya benzer. Oldukça nadirdir ve diğer GHT'ler, örneğin immatür teratom ile ilişkilidir. Genç kızlarda görülür ve pseudopuberteye neden olabilir.

Koryokarsinoma

Nongestasyonel koryokarsinoma oldukça nadir ve agresiftir. Tüm GHT' lerin %2.1'ini oluştururlar. Malign germ hücrelerinin ekstraembriyonik farklılaşması ile oluşurlar. Histolojik olarak primer koryokarsinomdan ayrımı yapılamaz. Ayrım DNA analizi ile yapılabilir, paternal DNA'nın görülmesi gestasyonel koryokarsinomu gösterir. HCG sekrete eder. İrregüler kanama yapabilir. HCG takipte kullanılabilir. Erken hematojen metastaz eğilimindedir. Overden köken olan koryokarsinomlar nispeten kemorezistandır.

TANI

Tanı cerrahi ve histopatolojik inceleme ile konulur. Preopertatif görüntüleme yöntemleri ile adneksiyal kitlenin varlığı, yükselmiş alfa-fetoprotein (AFP), laktik dehidrogenaz (LDH) ve HCG değerleri GHT'leri düşündürür. Over dışına metastaz endişesi var ise abdominopelvik tomografi görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. AC ve mediastinal yayılım olabileceği için AC grafisi başlangıç değerlendirmede olmalıdır. Bu tümörler disgenetik gonaddan gelişebilecekleri için premenarşial bir kız çocuğunda saptanır iseler karyotipleme gereksinimi vardır.

Tümör belirteçleri

GHT'ler çoğunlukla hormonal veya enzimatik aktiviteye sahip tümörlerdir. Bazı tümör belirteçleri spesifik histopatolojiyi işaret edebilir.

• HCG: Embriyonel hücreli karsinoma, ovarian koryokarsinoma, mikst GHT, ve bazı disgerminomlar

• AFP: Endodermal sinüs tümörü, embriyonel hücreli karsinom, ve poliembriyoma, karma tümörler. Bununla birlikte çoğu disgerminom normal AFP düzeyi ile ilişkilidir. İmmatür teratomların yaklaşık 1/3' de AFP üretimi olabilir.

• Laktat dehidrogenaz (LDH): Disgerminom

Mikst germ hücreli tümörlerde ise içerdikleri komponente bağlı olarak bu belirteçlerin her üçü de yükselebilir. Yükselmiş tümör belirteçleri ilk tanı sırasında, tedavinin monitorizasyonunda ve takipte kullanılabilirler[6, 7].

GHT'de, mikro-RNA'ların histolojik tipten bağımsız olarak aşırı eksprese edildiğini ve potansiyel marker olarak kullanılabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Yine son dönemlerde DICER1'in Rnase IIIb domainini etkileyen somatik missense mutasyonu, non-epitelial ovarian tümörlerde tanımlanmıştır. Bu mutasyonun görüldüğü tümörlerdeki prognozun mutasyonun görülmediği tümörlerdekine göre farklı olacağı bildirilmektedir. Testiküler GHT'de; OCT3, OCT4, SOX2, SOX17, HMGA1, HMGA2 gibi genositik hücre biomarkerlarının ekspresyonuna göre tedavi yaklaşımları çalışılmaktadır[8].

CERRAHİ VE EVRELEME

Over kanserleri FİGO 2014[9] sistemine göre evrelendirilirler. Özet olarak Evre I, overe sınırlı olguları; Evre II, pelvise sınırlı tömürü; Evre III, pelvis dışı veya retroperitoneal nod tutulumunu ve Evre IV, karaciğer parankim tutulumu veya uzak metastazları gösterir.

Tüm olgular histopatolojik tanı, tedavi ve evreleme için opere edilmelilerdir. Ooferektomi, kistektomi veya ovarian kitlenin rezeksiyonu yapılabilir. Çoğunlukla frozen inceleme ile tanı konulur ve tanının doğrulanması ile definitif cerrahi işlem uygulanır.

Cerrahi yönetim

Her ne kadar germ hücreli tümörlerin yönetimi epitelial over kanserinin (EOK) yönetimine benzese de çok önemli farklılıkları da taşır:

• Cerrahi; tanı, evreleme ve tedavi için gereklidir. Ancak EOK'den farklı olarak çoğu olgu Evre I' de yakalandığı için TAH+BSO'un yerine bu genç yaştaki olgulara fertilite koruyucu cerrahi yaklaşım yapılabilir.

• Malign GHT'ler, platin bazlı kemoterapiye oldukça duyarlıdırlar ve Evre I disgerminom ve iyi diferansiye Evre 1 immatür teratom olgularının dışındaki tüm olgulara adjuvan olarak cisplatin temelli bir kemoterapi önerilir. İleri evre EOK olguların aksine malign GHT'de kür çoğunlukla mümkündür.

• EOK esas tanı ve takip belirteci CA-125 iken, GHT'lı olguların yönetiminde LDH, AFP, HCG sıklıkla kullanılan belirteçlerdir.

Başlangıç cerrahi değerlendirme:

Yeterli cerrahi alanı sağlamak ve üst abdomeni görüntülemek over kanseri evrelemesinde elzem olduğu için göbek altı ve üstü median kesi tercih edilir. Asit var ise sitolojik değerlendirme için örnek alınır. Asit yok ise parakolik alanlardan, pelvis ve diyaframdan yıkama sıvısından örnek alınır. Pelvis ve abdomen değerlendirilir. Ooferektomi, kistektomi, tümör eksizyonu veya salpingo-ooferektomi uygulanır ve frozen inceleme istenir. Tanının doğrulanması evreleme ve cerrahi tedavinin uygulanmasından önce gereklidir. Lenfatikler yolu ile tümör tubalara geçebileceği için salpenjektomide önerilir. Hastalık pelviste sınırlı gözüküyor ise direkt veya rastgele biyopsiler parakolik alanlardan, posterior cu-desac'tan, vezikouterin katlantı ve diyafragmadan alınır. Omentektomi ve appendektomi yapılır. Komplet lenfadenektomi şart değilse de örnekleme yapmak genel olarak önerilmektedir[6-8]. Fertilite koruyucu cerrahi yaklaşım uygulanan olgularda tam bir cerrahi evreleme ile sadece ooferektomi ve cerrahi bakının sonuçlarını karşılaştıran bir retrospektif çalışmada farkın olmadığı sonucuna varılmıştır[10].

Evreleme ve yayılım paterni

EOK evrelemesinde kullanılan sistem GHT' ler içinde geçerlidir[9]. Malign GHT'ler lenfatik, hematojen yolla metastaz yapabilirler ve peritoneal yayılım gösterebilirler. EOK aksine lenf nodu tutulumu daha sıktır. Disgerminomlarda %28 oranında, mikst GHTde %16 ve immatür teratomlarda %8 oranında lenf nodu tutulumu görülür. Ancak lenf nodu disseksiyonunun gerekliliğini sorgulayan çalışmalarda çelişkiler sözkonusudur. Lenf nodu tutulumu bağımsız prognostik faktördür (HR:2.9, %95 GA:1.4-5.7)[11] sonucuna varan çalışmanın yanı sıra lenfadenektominin ve hatta metastatik lenf nodu varlığının bile prognozu belirlemekte bağımsız faktör olmadığı sonucuna varan çalışma da bulunmaktadır[12]. Ovarian GHT' de lenf nodu disseksiyonunu sorgulayan bir derleme çalışmada Evre I, II olgularda (3 çalışma, 946 lenf nodu disseksiyonu yapılan toplam 2436 olgu değerlendirilmiştir) ortalama çıkartılan lenf nodu sayısı 10, ortalama lenf nodu metastaz oranı % 10.9 olarak belirtilmektedir[13].

Fertilite koruyucu cerrahi

Tanı doğrulanırsa fertilitesini tamamlamış olgu için total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi önerilir. Ancak bu tümörlerin çoğunlukla genç ve fertilite isteği olan kadınlarda görülmesi nedeniyle fertilite koruyucu cerrahi yaklaşım uygulanabilir[6-8]. Bu yaklaşımın geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Böyle olgularda unilateral salpingo-ooferektomi yapmak normal gözüken over ve uterusu bırakmak yerinde olur. Kaldi ki diğer overin çıkarılmasının hastanın prognozuna katkı sağlamadığı gösterilmiştir[6]. Cerrahi evrelemenin tam olarak yapılması mutlaktır. Kemoterapi sonrasında bu kadınların %80'i normal menstrüel döngüye sahip olurlar ve gebelik komplikasyonlarında artış olmadan gebelik geçirebilirler[14-15]. Onkolojik sonuçlar konservatif cerrahi yapılan olgularda değişmemektedir. Diğer over normal gözüküyor ise rutinde biyopsi önerilmez[6, 16]. Diğer overde tutulum ihtimali en yüksek disgerminomdadır ve %10 kadardır. Bu nedenle tanı disgerminom ise bazı cerrahlar normal güzükse bile diğer overden wedge biyopsi yapmayı önerebilirler. Ancak bu yaklaşım pek kabul görmemektedir çünkü bu tümörler kemoterapiye çok hassas olup kür oranı çok yüksektir. Diğer overe yapılan cerrahi girişimin önemli oranda morbiditeye neden olabileceği bilgisi mevcuttur[6].

Evrelemesi tam yapılmamış disgerminom ve düşük grade'li immatür teratomlu bir overe sınırlı olguların yönetiminde tanı histopatolojik olarak doğrulandıktan sonra non-disgerminomatöz elementlerin ekartasyonu için tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi ve görüntüleme yöntemleri ile rezidüel tümörün dışlanması önerilmektedir. Bu değerlendirmeler normal ise evreleme için

yeniden cerrahi önerilmez. Hasta tümör belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri ile takibe alınabilir[6, 7]. İleri evre hastalık olması, fertilite isteği olan bir kadın için fertilite koruyucu cerrahi yaklaşımın yapılması bir kontrendikasyon değildir

Kemoterapinin ovarian fonksiyonlara etkisi özellikle Hodgkin lenfoma, lösemi ve trofoblastik hastalıklar gibi durumlarda çalışılmıştır. Histolojik olarak fibrozis, folikül sayısında azalma ve foliküler matürasyonda bozulma görülür. Bu değişiklikler, gonodotropinlerin seviyesini yükseltirken östrojen miktarı düşer. Alkile edici ajanların, irregüler menstruasyon ve sekonder amenoreik etkileri iyi bilinmektedir. Kısa süreli kullanılan antimetabolit ajanlar ve antibiyotik kemoterapötikler, ovarian fonksiyonları daha az etkilemektedir. Rejimin tipi, kümülatif doz ve tedavi süresi, ovarian fonksiyonu belirleyen faktörlerdir. Prepubertal overin kemoterapötiklere daha dirençli olduğu bilinmektedir. Güncel bilgiler kemoterapötiklerin ovarian yetmezliğe yol açma mekanizmalarının direkt oosit hasarı ya da somatik hücre hasarı ve indirekt yol ile oosit hasarı ile olabileceğini göstermektedir[17]. Oral kontraseptif ve GnRH anologlarının over fonksiyonlarının korunmasındaki rolleri tartışılmaktadır[7]. Bu konuda GnRH anologları kullanılarak yapılan over korumasının değerlendirildiği bir meta-analizde (6 randomize kontrollü çalışmanın verilerine göre) kemoterapi ile birlikte GnRH anologu vermek daha yüksek oranda spontan menstrüel döngü ve ovulasyon oranını sağlamaktadır. Ancak gebelik sonuçlarını düzeltmemektedir[18]. Fertilite isteği olan adjuvan KT almış olgularda infertilite oranı %5-10 olarak belirtilmektedir[15]. Bu oran normal popülasyondaki orana benzemektedir. Ancak gerçek etkinin ortaya konması vaka sayısındaki azlık ve takip süreleri nedeniyle zor gibi görünmektedir.

İlk trimesterde kemoterapi terotojenite potansiyelinden dolayı önerilmez. 2. ve 3. trimesterde kullanımında anomali ihtimalini arttırdığına dair net veriler yoktur ancak az sayıda vaka üzerinden bu bilginin verildiği unutulmamalıdır. Daha önce GHT nedeni ile kemoterapi alan bir olguda artmış gebelik risklerine dair veri yoktur. Artmış kongenital anomali oranı gösterilememiştir. Abortus oranı ise %11 olarak verilmektedir ki bu oranda normal popülasyondan farklı değildir[19].

İleri evre hastalıkta sitoredüksiyon

İleri evre hastalık varlığında sitoredüksiyon EOK'de olduğu gibi esastır. Teknik olarak mümkün ve güvenli olan sitoredüksiyon GHT'de de yapılmalıdır. Hem GHT' nin görülme sıklığının az olması hem de ileri evre olguların az görülmesi nedeniyle sitoredüktif cerrahinin GHT yönetimindeki etkinliği daha az kesindir[6-8]. Bununla birlikte EOK olduğu gibi optimal sitoredüksiyon hedeflenmelidir. Sonuçlar açısından tümör volümü en önemli prognostik faktördür. Pek çok seride prognoz metastatik hastalık ve inkomplet rezeke edilmiş olgularda kötüdür.

Optimal debulking açısından randomize bir çalışma olmamakla birlikte optimal debulking yapılan olgularda kemoterapi ile daha yüksek tam remisyon oranları bildirilmektedir[20, 21]. Nondisgerminom GHT'lerde optimal sitoredüksiyonun rolü daha önemli olabilir[22].

Sonuç olarak EOK'de olduğu gibi hastaların optimal sitoredüksiyondan sonra gerekiyor ise adjuvan tedavi almaları prognozları açısından önemlidir ve optimal sitoredüksiyon için çaba gösterilmelidir. Cerrah, metastatik hastalığın agresif rezeksiyonunu planlarken bu tümörlerin platin duyarlı tümörler olduğunu ve tedaviye yanıtın çok iyi olduğunu unutmamalıdır. Sisplatin temelli KT ile ileri evre hastalıkta, rezidü tümörü olan olgularda bile %80 oranında uzun süreli yaşam elde edildiği bilinmelidir.

İkinci bakış cerrahinin yeri

Genel olarak disgerminomlu tüm hastalar ve erken evre nondisgerminomlu hastalar için ikinci bakış cerrahi önerilmemektedir[4]. Bazen immatür teratom tedavisinden sonra matür bir teratom ile karşılaşılabilir. Çıkarılabilir bir matür teratomun çıkarılamaz hale gelmeden rezeke edilmesi gerekir. İkinci bakış'ın yeri 72 olguluk bir GOG çalışmasında gösterilmiştir[23]. İkinci bakış cerrahi, ilk cerrahisi komplet yapılan olgulara önerilmemektedir. Tümör belirteçleri yükselen olgularda salvage (kurtarma) kemoterapi düşünülebilir. İnkomplet cerrahi tedavi yapılan, kemoterapisini alan olgularda tümör belirteçleri normal ise ikinci bakış cerrahi düşünülebilir.

KEMOTERAPİNİN PRENSİPLERİ

Germ hücreli tümörler, kemoterapötiklerin etkinliğinin yüz akı olduğu tümörlerdir. Tarihsel olarak ileri evre GHT'de ilk kullanılan VAC (vincristine, dactinomycin, cyclophosphamid) olmuştur. Bu rejim ile uzun dönem sağkalım %50 olarak bildirilmiştir[24]. Platin temelli rejimler seminom yönetimine oturdukça, ovarian GHT 'ler içinde PVB (cisplatin, vinblastine, bleomicin) gibi rejimler geliştirildi. Günümüzde ovarian GHT tedavisinde etkinliği daha üstün olan ve toksisitesi daha iyi olduğu bilinen BEP (bleomicin, etoposide, platin) rejimi kullanılmaktadır[6-8]. BEP ile erken evre nondisgerminamatöz tümörlerde cerrahiyi takiben %95-100 oranda, ileri evre hastalıkta ise %75-80 oranında uzun süreli yaşam elde edilmektedir. Ovarian disgerminomlar için ise

bu rejim ile sonuçlar evresinden bağımsız olarak çok iyidir[25]. Daha yüksek doz platin ile sonuçların iyileşmediği gösterilmiştir[26]. Etoposid ve platin (EP) ile ikili rejimin sonuçları ise net değildir[27].

Carboplatinin, cisplatin yerine kullanılıp kullanılamayacağı sorusunun cevabı pediyatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmadan gelir. Testiküler GHT aksine, ovarian GHT'de cisplatin yerine carboplatin kullanımı kabul edilebilir bir alternatif olarak görülmektedir[25]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), BEP'i önermektedir[28]. Bununla birlikte nöropatisi veya renal yetmezliği olan olgularda carboplatin, cisplatinin yerine kullanılabilir.

Çoğu yönergelere göre ovarian GHT'de adjuvan olarak veya ileri evre hastalıkta BEP rejimi önerilmektedir. Öncesinde renal hastalığı olan olgular veya nöropatisi olan olgularda ise Carboplatin/Etoposide/Bleomicin rejimi önerilmektedir. Hem erken hem de geç evredeki hastalıkta cerrahiyi takiben 3-4 kür standart BEP kemoterapisi verilir. Kemoterapinin önerilmediği durumlar ise Evre IA, grade 1 immatür teratom ve Evre IA disgerminomdur[6-8, 16].

GHT lerin yönetiminde risk evrelemesi yapmak ve prognostik faktörlerin belirlenmesi devam eden çalışmaların amacıdır. Evrenin ve tümör belirteçlerinin prognostik önemini gösteren 148 ovarian GHT'li hastanın sonucuna göre 5 yıllık yaşam analiz sonucuna göre Evre IC hastalıkta %100, evre II' de %85, evre III hastalıkta %79, evre IV hastalıkta %71 olarak saptanmıştır[29].

Nondisgerminom GHT'de ise önerilen 3 kür BEP kemoterapisidir. Kür sayısı net değildir ve herhangi bir randomize kontrollü çalışmaya dayanmamaktadır. Cerrahi sonrası tedavi mümkün olan en kısa zamanda başlamalıdır. İdeal olanı cerrahi sonrası 7-10 gün içinde tedaviye başlanılmasıdır[30]. Evrelemesi tam olan nondisgerminomlu Evre IA olan olgularda takip yaklaşımı özellikle pediyatrik onkologlar tarafından kullanılır. Kemoterapiye alternatif olarak takibin önerilmesi için iki önemli nedeni vardır: Kemoterapi toksisitesi ve nüks eden evre I, genç olgularda platin bazlı kemoterapi ile sağlanan başarıdır.

İmmatür teratom histolojik olarak grade verilen tek GHT' dir. Tümör grade'i ekstra-ovarian yayılım ile paraleldir. Evre IA, grade 1 tümörlerde tek taraflı salpingooferektomi yeterlidir. Adjuvan kemoterapi ise Evre 1A, grade 2 veya 3 olan olgularda tartışmalıdır. Bu olguların sadece cerrahi ile yönetimlerinin yeterli olabileceğine yönelik çalışmalar da vardır[31]. Grade 2, 3 olgular ve yolk-sak komponent içeren olgularda daha yakın izlem gerektiği kesindir. Bu yaklaşım standart olmadığı için tedavi yönergelerinin çoğu adjuvan 3-4 kür BEP kemoterapisinin verilmesi doğrultusundadır.

İleri evre hastalıkta (Evre II-IV) ve nondisgerminom GHT'de en az 4 kür BEP önerilmektedir. İnkomplet cerrahi varlığında bile uzun dönem yaşam %60-80 oranındadır. Bu hastalar da da optimal kür sayısı belli değildir. 4-6 kür arasındadır. Optimal rezeke edilen olgularda 4 kür, Evre IV ve suboptimal rezeksiyonda ise 6 kür öneren kliniklerde vardır. GOG' nin bu konuda devam eden bir çalışması vardır[32].

GHT'li olgularda kemoterapinin kullanımının değerlendirildiği bir derleme çalışmada; bu konuda sadece 1 tane randomize kontrollü çalışma, bir tanede düşük kalitede retrospektif çalışmanın dahil edilme kriterine uyduğu ve GHT- kemoterapi konusunda daha kaliteli çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir[33].

Postoperatif radyoterapi

Postoperatif radyoterapi (RT) her evrede kullanılabilir. Özellikle 10 cm'den büyük tümör ve inkomplet rezekte edilen tümörler için önerilir. Çok radyosensitif tümörlerdir. Daha düşük- orta doz abdominal RT kullanılır. Kür oranı %90'ın üzerindedir. Uzun dönem yan etkilerinden dolayı (özellikle overler üzerine) ve inkomplet rezeke edilen tümörlerde %40 oranında RT sonrası rekürrens nedeni ile bu olgularda kemoterapi de önerilmektedir[6].

TAKİP

Çoğu rekürrens tedavi sonrası iki yıl içerisinde olur. Disgerminomlarda ise 10 yıl ve daha sonrasında bile nüks görülebilir. GHT'deki prognostik faktörler hastalığın histolojik tipi, evresi, primer cerrahi sonrası rezidüel hastalık olup olmadığı, serum belirteçlerinin başlangıçta yüksekliği ve takip sırasında yükselmeleri olarak bildirilmektedir. Hastalığın tespit edildiği yaşın da rekürrensi belirlemekte önemli olduğu Kore grubunun çalışmasında belirtilmektedir. Bu çalışmada 40 yaşın üzerinde olmak ve Evre III-IV hastalık varlığı nüksü belirlemekte anlamlı çıkmıştır[34].

Tümör belirteçleri

AFP, HCG ve LDH; GHT ler için iyi tanımlanmış belirteçlerdir. Histolojik komponentine göre bir hayli spesifik ve sensitif belirteçlerdir. Özellikle nondisgerminom GHT'lerde kullanışlıdırlar. Başlangıçta bu belirteçler yüksek değilse bile tedavi sonrası izlem için bu belirteçler kullanılabilir. Ancak bu belirteçlerin kan düzeylerinin normal olması hastalığın nüks etmediği veya olmadığı anlamına gelmez. Disgerminomlar için LDH

dışında gösterilebilmiş bir belirteç yoktur. Ne sıklıkta bakılacağına dair de tartışma sözkonusudur. KIT mutasyonun, GHT'de ileri evre hastalık ve platin direnci ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ancak KIT mutasyonunu hedef alan tedavilerin rolü henüz bilinmemektedir. VEGF ve PGGF ekspesyonunun; GHT tümör angiogenezinde, progresyon ve metastazda önemli olduğu, hayvanlarda oluşturulan testiküler kanser deneylerinde platin eşliğinde angiostatik ajanların kullanılmasının daha uzun hastalıksız sağkalımı sağladığı belirtilmektedir[8]. Hastalığın prognozunun ve tedavi yönteminin belirlenmesinde daha çok sayıda biyomarker kullanılacağa benzemektedir.

Radyolojik takip tartışmalıdır. Radyolojik taramanın, klinik takibin ve tümör belirteçlerinin ötesinde faydasını gösteren prospektif bir veri yoktur. NCCN'in aksine Society of Gynecologic Oncology (SGO), GHT'de takipte radyolojik taramayı önermemektedir. SGO; tümör belirteci başlangıçta yüksek olmayan olgularda, ilk iki yıl 2-4 ayda bir radyolojik takip önermektedir.

Optimal takip yöntemi belli değildir. NCCN, ilk iki yıl 2-4 ay aralıklar ile belirteç taramasını başlangıçta belirteç yüksekliği olan tüm olgulara önermektedir[28]. SGO ise semptomların sorgulanması, fizik muayene, tümör belirteçlerinin değerlendirilmesini 2-4 ayda bir tüm hastalara önermektedir. 5 yıldan sonra ise yıllık amnamnez, fizik muayene ile takip önerilir. Radyolojik takip ise başlangıçta belirteç yüksekliği olmayan hastalara ilk 2 yıl 2-4 ayda bir önerilir[35].

Nüks veya persistan hastalık

Nükslerin çoğu ilk 2 yıl içinde olur. 2 yıldan sonra olan nüksler ise daha yavaş büyüme eğilim ve kemorezistan olmaya eğilimlidir. Paclitaxel bu konuda ümit vaad edebilir. Sadece cerrahi yapılan Evre 1A disgerminom veya Evre 1A, grade 1 immatür teratomlu olgularda nüks saptanır ise kemoterapi (BEP) ile %90'ın üzerinde kür sağlanır. Adjuvan tedavi almış, aylar sonra olan nüksler ise platin bazlı kombinasyon kemoterapisi ile başarılı bir şekilde yönetilebilirler. Bu olgularda uzun dönem hastalık kontrolünün %10 kadar olduğunu gösteren çalışmalarda vardır[36]. Alternatif rejim olarak VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin), VeIP (vinblastin, ifosfamide, cisplatin), TIP (Paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) kullanılabilir. Kemoterapi sonrası persistan hastalığı olan olgular ile kemoterapinin tamamlanmasından sonra 4-8 haftalık süreçte ilerleyen hastalığı olan olguların yönetimi zordur. Tedavi platin direncinin olup olmadığına bağlıdır. Böyle olgularda yüksek doz salvage kemoterapi için gemcitabin, paclitaxel, epirubicin gibi ümit verici kemoterapötikler primer palyatif amaçlı kullanılabilirler. Prognostik önemi olan biomarkerların bu konuda çalışılması hedef kemoterapötiklerin kullanımı için yol gösterici olabilir.

Sonuç

• Ovarian GHT'ler genç yaşlarda görülen ve KÜR sağlanabilen tümörlerdir.

• Çoğu olgunun erken evrede yakalanması ve genç olması nedeni ile cerrahisi EOK'den farklıdır. Fertilite koruyucu cerrahi uygulamak gerekir.

• İleri evre hastalıkta optimal sitoredüksiyonun yeri net değildir.

• Adjuvan tedavide BEP kemoterapisi kullanılır.

• Prognostik faktörlerin daha iyi tanımlanması ve nüks eden olgularda yönetimin geliştirilmesi gereklidir.

• Ovarian GHT'ler az sıklıkta görülmeleri nedeni ile mevcut bilgilerin kanıta dayalı olmaktan uzak olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. *Ulahannan D, Rustin GJS. Ovarian germ cell tumours. In: Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P, editors. Textbook of gynaecological oncology. Ankara, Turkey: Gunes publishing; 2012. pp. 447–452.*
2. *Serov SF, Scully RE, Sobin LJ. Histological typing of ovarian tumors. In: International Histological Classification of Tumors, World Health Organization, Geneva 1973.*
3. *Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, Qualls CR Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. Obstet Gynecol 2006; 107(5): 1075-85.*
4. *Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. Cancer Treat Rev 2008; 34(5): 427-41.*
5. *Zalel Y, Piura B, Elchalal U, Czernobilsky B, Antebi S, Dgani R. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. Int J Gynaecol Obstet 1996; 55(1): 1-10.*
6. *Low JJ, Ilancheran A, Ng JS. Malignant ovarian germ-cell tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012; 26(3): 347-55.*

7. Parkinson CA, Hatcher HM, Ajithkumar TV. Management of malignant ovarian germ cell tumors. Obstet Gynecol Surv 2011; 66(8): 507-14.

8. Vazquez I, Rustin GJ. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. Curr Opin Oncol. 2013; 25(5): 539-45.

9. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2014; 124: 1-5.

10. Liu Q, Ding X, Yang J, Cao D, Shen K, Lang J, Zhang G, Xin X, Xie X, Wu Y. The significance of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors.

Gynecol Oncol 2013; 131(3): 551-4.

11. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Cote ML, Ali-Fehmi R, Malone JM Jr, Morris RT. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 2008; 110(2): 125-32.

12. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, Tamimi H, Morris RT, Munkarah AR. Prognostic impact of lymphadenect-omy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. Br J Cancer 2011; 105: 493 –97.

13. Kleppe M, Amkreutz LC, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph-node metastasis in stage I and II sex cord stromal and malignant germ cell tumours of the ovary: asystematic review. Gynecol Oncol 2014; 133(1): 124-7.

14. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, Seufert R, Koelbl H. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. Gynecol Oncol 2006; 103(3): 1109-21.

15. Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, Williams SD, Gynecologic Oncology Group. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2792-7.

16. Colombo N, Peiretti M, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20 Suppl 4: 24-6.

17. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? Hum Reprod Update 2012; 18(5): 525-35.

18. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T. Gonadotropin-relasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxicchemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2011; 95(3): 906-14.e1-4.

19. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, Binidagger S, Locatelli A, Bratina G, Mangioni C. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. J Clin Oncol 2001; 19: 1015–20.

20. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). Cancer 1985; 56(2): 243-8.

21. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. Ann Intern Med 1989; 111(1): 22-27.

22. Bafna UD, Umadevi K, Kumaran C, Nagarathna DS, Shashikala P, Tanseem R. Germ cell tumors of the ovary: is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors? Int J Gynecol Cancer 2001; 11(4): 300-304.

23. Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, Major FJ, Ball HG 3rd, Liao SY. İkinci bakış laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. Gynecol Oncol 1994; 52(3): 287-91.

24. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). Cancer 1985; 56(2): 243-8.

25. Dimopoulos MA, Papadopoulou M, Andreopoulou E, Papadimitriou C, Pavlidis N, Aravantinos G, Aspropotamitis A, Anagnostopoulos A, Fountzilas G, Michalas S, Pectacides D. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1998; 70(1): 70-4.

26. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, Rogers PC, Colombani P, Rescorla

F, Billmire DF, Vinocur CD, Hawkins EP, Davis MM, Perlman EJ, London WB, Castleberry RP, Pediatric Oncology Group 9049, Children's Cancer Group 8882. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study. J Clin Oncol 2004; 22(13): 2691-2700.

27. Lopes LF, Macedo CR, Pontes EM, Dos Santos Aguiar S, Mastellaro MJ, Melaragno R, Vianna SM, Lopes PA, Mendonça N, de Assis Almeida MT, Sonaglio V, Ribeiro KB, Santana VM, Schneider DT, de Camargo B. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91. J Clin Oncol 2009; 27(8): 1297-303.

28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2014).

29. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, Agarwal R, Holden L, McNeish I, Savage PM, Newlands ES, Rustin GJ, Seckl MJ. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. J Clin Oncol 2006; 24(30): 4862-8.

30. Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. Semin Oncol 1998; 25(3): 407-13.

31. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, Sigismondi C, Ferrandina G, Scibilia G, ViganòR, Tateo S, Villa A, Lorusso D. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). Gynecol Oncol 2010; 119(1): 48-52.

32. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00053352

33. Abdul Razak AR, Li L, Bryant A, Diaz-Padilla I. Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage,advanced and recurrent disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 16; (3): CD007584.

34. Lee KH, Lee IH, Kim BG, et al. Clinicopathologic characteristics of malignant germ cell tumors in the ovaries of Korean women: a Korean Gynecologic Oncology Group Study. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(Suppl 1): 84 – 87.

35. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. Am J Obstet Gynecol 2011; 204(6): 466-78.

36. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, Agarwal R, Holden L, McNeish I, Savage PM, Newlands ES, Rustin GJ, Seckl MJ. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. J Clin Oncol 2006; 24(30): 4862-6.

MALİGN SEKS KORD STROMAL OVER TÜMÖRLERİ

Dr. Samet Topuz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Özet

Malign over tümörlerinin %7'sini oluştururlar. Spesifik gonadal stromadan "sexcord" veya genital tüberkülün nonspesifik mezenkiminden kaynaklanırlar. Bu grup tümörlerin %85'i hormonal olarak aktiftir. Bu nedenle fonksiyonel over tümörlerinin %90'ını oluştururlar. Hormonal aktivite olarak östrojen androjen ve gestagen salgılayabilirler. Malign seks kord stromal tümörlerin %70'ini granuloza hücreli tümörler oluşturur.Rekürrens oranları düşüktür ancak geç olabilir. 10 hatta 20 yıl sonra bile tekrarlayabilirler. Prognozları iyidir, genel olarak 10 yıllık sağkalım oranları %90'ın üstündedir. Sertoli-Leydig hücreli tümörler genç yaşlarda görülür ve olguların yarısında androjen salgısına bağlı virilizasyon görülür.

Summary

Malignant ovarian sexcord-stromal tumours are uncommon tumours and comprise approximately 7% of malignant ovarian tumours. 85% of these tumours are hormonally active. They can secret estrogens, androgens or progesterones. Granulosa cell tumors consist of 70% of malignant sexcord stromal ovarian tumors. Recurrence rate is low but late recurrences may ocur even 10-20 years later. Survival rates are high and overall 10 years survival is more than 90%. Sertoli–Leydig cell tumors are seen in young patients and half of the cases present with virilisation due to high levels of androgens.

Giriş ve Sınıflama

Malign over tümörlerinin %7sini oluştururlar. Spesifik gonadal stromadan "sexcord" veya genital tüberkülün nonspesifik mezenkiminden kaynaklanırlar. Bu grup tümörlerin %85'i hormonal olarak aktiftir. Bu nedenle fonksiyonel over tümörlerinin %90'ını oluştururlar. Hormonal aktivite olarak östrojen androjen ve gestagen salgılayabilirler[1-3].

Rekürrens oranları düşüktür ancak geç olabilir. 10 hatta 20 yıl sonra bile tekrarlayabilirler. Prognozları iyidir, genel olarak 10 yıllık sağkalım oranları %90'ın üstündedir[4].

Sınıflama

A. GranulozaStromal Hücreli Tümörler
a. Granuloza hücreli tümörler
i. Yetişkin tip
ii. Juvenil tip
b. Tekoma-Fibroma grubu
i. Tekoma
ii. Fibrom-fibrosarkom
iii. Skerozanstromal tümör
B. Sertoli-Stromal Hücreli Tümörler
a. Sertoli hücreli tümör
b. Leydig hücreli tümör
c. Sertoli-Leydig hücreli tümör
i. İyi Diferansiye
ii. Orta Diferansiye
iii. Kötü Diferansiye
iv. Retiform Tipler
v. Heterolog Elemanlar İçerenler
C. Seks kord stromal tümör mikst veya sınıflandırılamayan
a. Anuler tubuluslu seks kordstromal tümör
b. Gynandroblastoma
c. Steroid hücreli tümör
d. Stromal luteoma
e. Leydig hücreli tümör
f. Hilus hücreli tümör
g. Sınıflandırılamayan

GRANULOZA HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİ

Granuloza hücrelerinden köken alırlar ancak teka hücreleri de içerebilirler. Malign SKS over tümörlerinin %70'ini, tüm malignover tümörlerinin %5'ini oluştururlar. Genellikle tek taraflı olup %2 oranında bilateral olabilirler. Hormonal aktivite ile en sık ilişki gösterip esas olarak östrojenik aktivite gösterirler. Çoğunlukla perimenopozal dönemde gözükmelerine rağmen her yaş kadında saptanabilirler[5-7]. Ortalama görülme yaşı 52 dir. %5 olgu prepupertal dönemde görülür. Granuloza hücreli over tümörleri iki tipte olabilir

- Yetişkin tip granuloza hücreli over tümörleri %95
- Juvenil tipte granuloza hücreleri %5

Yetişkin tip peri ve postmenopozal dönemde ortaya çıkarken juvenil tip kadın hayatının ilk üç dekadında ortaya çıkar ve puberte öncesi görülmesi durumunda puberte prekoksa neden olur. Tanısında ve takibinde kullanılan en önemli tümör belirteci inhibin-B dir[8-12]. Rekürenslerin %85'inde inhibin B de yükselme saptanmaktadır. Son yıllarda calretinin'in de tanıda yararlı olduğunu ifade eden yayınlar bulunmaktadır[13].

Juvenil tipte granuloza hücreli tümörler çocukluk ve adolesançada görülen tümörlerin %5'inden daha azını oluştururlar[14]. Yaklaşık %90'ı evre I de görülürler ve iyi prognoza sahiptirler. Yetişkin tipe göre daha az agresiv seyrederler. İleri evrelerde olanlar platin bazlı kemoterapilerle başarıyla tedavi edilirler[15].

Makroskopi

Ortalama çapları genellikle 5-15 cm arasında olmakta ancak bazen tüm batını doldurabilecek kadar büyük veya %10-15 olguda muayenede saptanamayacak kadar küçük olabilirler[16]. İçerdikleri neoplastik hücre ve fibrotekomatöz stroma oranına göre sert veya yumuşak olabilirler. İntrasellülerlipid derecesine göre de gri veya sarı renktedirler. Genellikle lobüler bir gelişme gösterirler. Küçük olanlar genellikle soliddir, tümör büyüdükçe hemorajik alanlar ve kistik kaviteler gelişebilir[17]. Bazen tümörün büyümesi sonucu rüptür gelişerek akut batın tablosu ile ortaya çıkabilirler.

Resim 1.Granuloza hücreli over tümörü

Mikroskopi

Histolojik olarak fibrotekomatöz komponentlere sıklıkla rastlanır, stoplazma genellikle azdır, kahve çekirdeğine benzeyen hücreler tipiktir. Her zaman görülmeyen Call-Exner cisimcikleri granuloza hücreli tümör için karakteristiktir, özellikle mikrofolliküler tipte görülür. Differensiyasyon derecesine göre iyi diferensiye ve orta diferensiye olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Prognoz

Yetişkin tip granuloza hücreleri %90 evre I de saptanırlar. Granuloza hücreli over tümörlerinde genellikle prognoz iyidir. 5 yıllık yaşam süreleri tüm evrelerde %75-90 arasında değişmektedir. Evre I de 10 yıllık survi %86-96 daha ileri evrelerde %26-49 arasında değişmektedir[18]. Nükslerde rekürrense kadar geçen süre ortalama 6 yıldır ve nüksten sonra median yaşam süresi 5.6 yıldır[19].

Prognostik faktörler

- Evre
- Tümör büyüklüğü
- Histolojik alt tip
- Nükleer atipi
- Mitotik aktivite
- Rüptür
- DNA-ploidi
- S-fazı fraksiyonu

En önemli prognotsik faktör hastalığın evresidir. Rüptür olması evre I hastalarda hastalığın seyrini olumsuz etkiler[20].

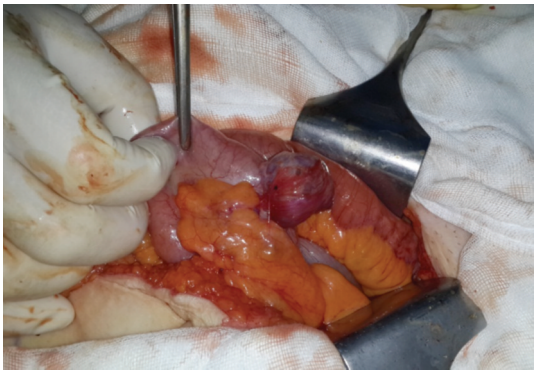
Semptomlar

En sık görülen semptom karın ağrısı ve anormal uterin kanamadır[21, 22]. Olguların % 20'sinde aşırı östrojen stimulusuna bağlı olarak endometriyal hiperplazi gelişir. Bu vakaların % 5-25 'nde endometriyum kanseri görülmektedir. Endometriyum kanseri genellikle iyi differensiyedir[23]. Hastaların %85'inde adneksiyel kitle palpe edilir. Nadiren başka sebeple opere edilen hastalarda tesadüfen granuloza hücreli over tümörü tanısı konur. Granuloza hücreli tümörlerin % 10-15'i operasyondan önce rüptüre olur. Bu özellikle büyük tümörlerde görülür, akut abdomen ve hemoperitoneum semptomlarına neden olur.

Tedavi

Primer tedavisi cerrahidir, cerrahi evreleme yapılmalıdır. Over dışına yayılmış vakalarda sitoredüktif cerrahi uygulanır. Genç Evre IA vakalarında unilateral salpingo-ooforektomi ve cerrahi evreleme yeterlidir. Evre

I tümörlerin çoğunun mükemmel sağkalımları vardır ve adjuvan tedavi gerektirmezler. Evre IC tümörlerde hastalar bireysel değerlendirilip adjuvan tedavi verilebilir. Evre II-IV tümörlerde adjuvan tedavi vermekte yarar vardır.



Resim2.Periçekal alanda ilk opeasyondan20 yıl sonra granuloza hücreli tümör nüksü

TEKOMA-FİBROMA

Gonadal stromanın kendisinden kaynaklanır, saf fibromdan saf tekomaya kadar değişik şekiller gösterir. Fibrom ve tekomalar genellikle 30 yaşından sonra görülürler, hemen her zaman selim ve soliddirler. Fibromlar hiç bir zaman hormonal aktivite göstermezler. Tekomalar oldukça sık olarak östrojenik aktivite gösterirler

Tekoma

Lipid içeren stromal hücrelerden oluşmuştur. Her zaman unilateral, solid ve selimdir. Büyüklüğü 1 – 40 cm arasında değişmektedir. Tüm over tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Genellikle pre ve postmenopozdaki kadınlarda görülür[19, 24]. Hormonal aktivite ile en fazla ilişki gösteren tümördür. Hormonal aktivite genellikle östrojen yönündedir. En sık görülen semptom anormal uterin kanama veya postmenopozal kanamadır. %37 endometrial hiperplazi, %35 oranında endometrium kanseri görülebilir. Endometrium kanseri genellikle iyi differensiye olup erken evredir.

Resim 3. Sağ overdetekoma

Fibroma Overi

En sık görülen gonadal – stromal over tümörüdür. Tüm over tümörlerinin % 4'ünü oluşturur. Her zaman selim ve soliddir. Her yaşta görülebilir ancak 40 yaşından sonra daha sık görülür. Hormonal aktivite göstermez. Genellikle 3-15 cm çaplarındadır. Yüzeyi düzgündür, serttir ve beyaz renktedir. Tümörün bilateral olması çok enderdir. Çapı büyüdükçe ödemli bir hal alır ve tümör yüzeyinden gittikçe artan miktarlarda sıvı abdominal boşluğa sızar. 10 cm den büyük fibromların %10-15'inde asit saptanır[25]. Bu olguların %1'inde de sağ hidrotoraks gelişir (Meigs' sendromu). Malign görüntüsüne karşın olay selimdir, tümörün cerrahi olarak çıkartılmasından sonra hidrotoraks kaybolur[26]. Over fibromu bazal hücreli nevüs gibi kalıtımsal diğer anomalilerle birlikte olduğunda Gorlin sendromu adını alır[27].

Sellüler Fibrom

Fibromların yaklaşık %10'da sellülerdansitede artış, değişik derecelerde nükleer atipi, mitotik aktivitede artış görülür.Sellüler fibromda 10 büyük büyütme sahasında mitoz sayısı 1-3tür. Bu tümörler düşük malign potansiyelli tümör olarak kabul edilirler.

Fibrosarkom

Fibrosarkomların malign potansiyeli çok yüksektir. Sellüler dansite çok artmıştır, belirgin pleomorfizm vardır ve 10 büyük büyütme sahasında mitoz sayısı 4 ve daha fazladır. Overlerin fibrosarkomu genellikle çok büyüktür, unilateraldir, ileri derecede vaskülerdir, kanama ve nekroz alanları içerirler. Tüm over fibromlarının %1'den daha azını oluştururlar[28].

Tedavi

Fibromlarda USO yeterlidir, ancak hastaların çoğu 40 yaşından büyük olduğundan, TAH + BSO daha sık olarak uygulanır. Sellüler fibromların metastaz yapması veya nüks etmesi çok enderdir, tedavisi aynen fibromlar gibidir. Fibrosarkomların tedavisi radikal cerrahidir. Ancak adjuvan kemoterapi veya radyoterapi uygulanır. Prognozları kötüdür.

SERTOLİ-LEYDİG HÜCRELİ TÜMÖRLER

Gonadogenezin değişik evrelerindeki testisin karakteristik morfolojik yapılarını içerir.Değişik oran ve differensiyasyon derecesinde yalnız Sertoli hücrelerinden, yalnız Leydig hücrelerinden veya her ikisinden "Sertoli + Leydig" oluşmaktadırlar.

Tüm over tümörlerinin yaklaşık %0.2'sinden daha azını oluştururlar. Genellikle 3. 4 dekadda görülürler ve %75'i 40 yaş altı kadınlarda saptanır.Ortalama görülme yaşı 25'tir.Vakaların ancak %10'u menopozdan sonra görülür. Bilateral olma olasılığı %5'den daha azdır[29]. Adneksiyal kitlesi olan, defeminizasyon veya virilizasyon gösteren her kadında Sertoli-Leydig hücreli tümör düşünülmelidir.Eskiden androblastoma veya arrhenoblastoma denilirdi. Virilizasyon Leydig hücre komponenti ile ilişki göstermektedir. Genel olarak malign potansiyeli düşük bir tümördür. Beş yıllık sürvi %70 – 90 arasındadır.

Boyutları 5-15 cm arasında değişir. Büyük bir kısmı soliddir, lobüledir, rengi sarıdır. Kistik ve solid komponentler içerenleri de vardır, tamamen kistik olanları ise çok enderdir. Kötü differensiye tümörler genellikle daha büyüktürler ve kanama-nekroz alanları içerirler

Tanı konduğunda hastaların %97'si evre I'dedir. Hastalık olguların ancak %20'sinde malign davranış gösterir. Malign seyreden tümörlerde rekürrensler genellikle operasyondan sonraki birinci sene içerisinde ortaya çıkar. Beş yıldan sonra nüks olasılığı %6 – 7'yi geçmez. Pelvis, abdominal kavite ve retroperitoneal lenf nodları rekürenslerin en sık görüldüğü yerlerdir[29].

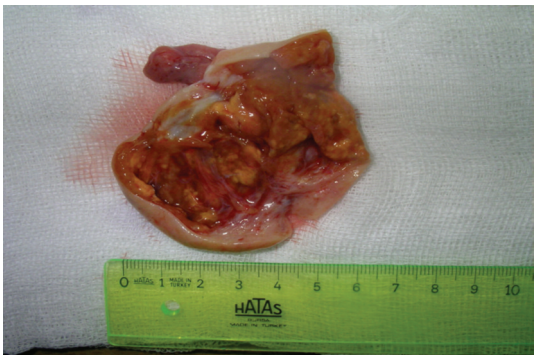
Semptomlar ve Tanı

Olguların %50'den fazlasında aşırı androjen salgılanması vardır. Serum testosteron düzeyleri yüksektir. Leydig hücreleri testosteron sentezinin kaynağıdır. Amenore ve bunu takiben hirsutismus, akne, memelerin küçülmesi, kliteromegali ve ses kalınlaşması ile karakterize progresivmaskülinizasyon görülür. Anormal uterus kanaması ile karekterize östrojenik etki çok daha seyrek görülmektedir. Tanı klinik bulgular ve adneksiyel kitlenin saptanması ile konur[30-32].

Sertoli Hücreli Tümör

Tüm SLHT'lerin %5'inden daha azını oluşturur. Her yaşta görülebilir, ortalama görülme yaşı 27'dir. Yaklaşık 2/3'ünde östrojen prodüksiyonu görülür. Aşırı östrojen salgılanması sonucu tümör puberteden önce puberte prekoksa, cinsel olgunluk çağında menstrüasyon bozukluklarına, klimakteryumda postmenopozal kanamaya neden olabilir[33].

Solid, lobüle, sarı renkte ve unilateraldir. Ortalama 10 cm çapındadır. Kanama semptomlarının dışında, ağrı, karın çevresinde büyüme,pelvik kitle en sık rastlanan bulgulardır. Genellikle iyi differensiyedir ve evre IA konumundadır. Tümörün cerrahi olarak çıkartılması yeterlidir.



Resim4. Sertoli hücreli tümör

Tedavi

USO yeterlidir, cerrahi evreleme mutlaka yapılır. Uterus ve diğer overe yayılması pek olağan değildir, bu nedenle genç kadınlarda TAH+BSO yapılmasının bir avantajı yoktur. Metastatik hastalığı olanlarda sitoredüktif cerrahi yapılır. Erken evre kötü prognostik faktörlü olgularda, ileri evrelerde ve rekürenslerde adjuvan kemoterapi (VAC veya VBP) uygulanır.

Leydig Hücreli Tümör

Genellikle peri veya postmenapozda görülür. Tüm SLHT'lerin %15-20'sini oluşturur. Overin hilusundan çıkarlarsa hilus hücreli tümör, hilus dışından çıkarsa Leydig hücreli tümör diye adlandırılırlar. Bu iki terim arasında morfolojik olarak bir fark yoktur. Küçük bir tümördür (0.7-15 cm) ortalama 3 cm olur. Her zaman unilateraldir. Pelvik muayenede saptanması oldukça güçtür. Histolojik olarak sellüler elemanlar lutein hücrelerinden veya adrenokortikal hücrelerden ayırt edilemezler.

Reinke kristalleri içerirler, bunların görülmesi ile ayırıcı tanı konur. Leydig hücreli tümörler esasında selim tümörlerdir.Olguların %80'inde virilizasyon saptanır. Virilizasyon tümörün yavaş büyümesine bağlı olarak yavaş ve hafif derecede olur. Hirsutizm, akne, ses kalınlaşması, memelerde atrofi, kliteromegali ve vücudun erkeksi değişimi sıklıkla izlenir. Tümörün başlangıcı ile semptomların ortaya çıkması arasında oldukça uzun bir süre vardır (7 yıl). Serumda testosteron düzeyleri yüksek, androstenedion normal, DHEA normal bulunur. Büyük tümörlerin (15 cm) düşük malignpatansiyel taşıyabileceği hakkında yayınlar bulunmaktadır.

Tedavi

Genellikle yaşlı olduklarından TAH+BSO uygulanır. Cerrahi evreleme rutin olarak yapılmamaktadır.

Lipid Hücreli Tümör

Over stromasından çıkarlar. Tüm over tümörlerinin %0.1'inden azını oluştururlar. Çoğu unilateraldir

(%95). Genellikle premenopoz döneminde görülürler. Virilizasyon sıktır, genellikle süratli gelişir ve ciddi boyutlardadır. Adneksiyel kitlesi ve virilizasyon bulguları olan her hastada lipid hücreli tümörler düşünülmelidir.

Makroskopik olarak solidlobüler bir yapıdadır. Çapları ortalama 8 cm civarındadır. Sarı veya turuncu renktedirler. Nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon izlenebilir. Mikroskopik incelemede poligonal veya yuvarlak hücreler izlenir. Bu hücrelerin sitoplazmaları lipiddden zengindir, irregüler kümecikler, ağlar, kordon veya kolonlar oluştururlar. %75'i testesteron salgılar.

Leydig hücreli tümörün aksine, aynı zamanda androstenedion da üretirler (idrarda 17-OH-ketosteroid seviyeleri yükselmiştir). Lipid hücreli tümörlerin %80'i selimdir ancak %20 oranında malignkarekter gösterebilirler. Malign karakter kazanabileceğini önceden gösteren belirgin bir histolojik kriter yoktur.

Tedavi

Genç Evre IA vakalarında USO + cerrahi evrelemeyapılır. Diğer olgularda TAH+BSO uygulanır. Metastatiklipid hücreli tümörlerde kemoterapinin yararları sınırlı kalmaktadır. VAC ve VB-PAC kombinasyonları kullanılır.

Gynandroblastoma

Son derece ender görülürler. Bu tümör içerisinde hem over hem de testise ait elemanlar bulunur. Hem androjenik, hem de östrojenik aktivite mümkündür. Feminizasyon veya virilizasyon meydana gelebilir. Genellikle küçük ve tek taraflıdır. Biyolojik davranışları baskın histolojik tipe bağlıdır. Ortalama görülme yaşı 30'dur. Malign potansiyeli düşüktür.

Anülertubuluslu seks-kord tümör "Sexcord Tumor with anuler tubules" (SCTAT)

Histolojik olarak granuloza hücreli tümörler ile Sertoli-Leydig hücreli tümörler arasında yer alırlar. Sıklıkla hayatın 3. ve 4 dekatlarında ortaya çıkaralar ve genellikle tek taraflıdırlar. Anormal vaginal kanama veya postmenopozal kanama şeklinde semptom verirler. Hem östrojen hem de progesteron salınımı rapor edilmiştir. Oral kutaneus pigmentasyon ve intestinal polipler ile karekterize Peutz-Jeghers sendromu (PJS) ile ilişki gösteren ve göstermeyen tipleri mevcuttur. PJS ile ilişki gösteren SCTAT her zaman selimdir ve unilateral ooforektomi tedavide yeterlidir. PJS ile ilişki göstermeyen SCTAT vakalarının %20'si malignder. PJS ile ilişki göstermeyen SCTAT vakalarının %20'si malignder, bu nedenle genç, çocuk doğurmak istiyen Evre IA dışındaki tüm olgulara TAH+BSO + cerrahi evreleme yapılmalıdır[34-35].

KAYNAKLAR

1. *Gershenson DM, Dowdy SC, Young RH. Ovariansexcord-stromaltumors. InBarakt RR, Berchuck A, Marmkan M, Randall ME. GynecologicOncology. Sixth ed. Philadephia, Lippincott Williams &Wilkins, 2013; 866-885.*
2. *Bidus MA, Elkas JC, Rose SC. Germcell, stromalandotherovariantumors. InDisaia PJ, CreasmanWT,Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG. ClinicalGynecologicalOncology. Eight ed. Philadephia. ElsevierSaunders. 2012; 347-354.*
3. *Berek JS, Longacre TA, Friedlander M. Ovarian, Fallopian Tubeand Peritonealcancer. InBerel JS. Berek & Novak Gynecology. Fifteenth ed. Philadelphia. Lippincott Williams &Wilkins. 2012; 1350-1427*
4. *Young RH, Scully RE. Ovariansexcordstromaltumors: recentadvancesandcurrentstatus. ClinObstetGynaecol1984; 11:93-134*
5. *Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinicalreview of adultgranulosacelltumors of theovary. GynecolOncol 1995; 56: 338-344.*
6. *Cronje HS, Niemand I, Barn, RH, Woodruff JD. Review of thegranulosa-thecacelltumorsfromthe Emil Novakovariantumorregistry. Am J ObstetGynecol 1999; 180: 323-328.*
7. *Aboud E. A review of granulosacelltumoursandthecomas of theovary. Arch Gynecol Obstet 1997; 259: 161-165.*
8. *Mom CH, Engeleon MJA, Williemse PHB et al. Granulosacelltumors of theovary: theclinicalvalue of serum inhbin A and B levls in a largesinglecentercohort. Gynecol Oncol. 2007;105:365-372.*
9. *Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker forgranulosa-celltumors. N Engl J Med 1989; 321: 790-793.*
10. *Hildebrandt RH, Rouse RV, Longacre TA. Value of inhibin in theidentification of granulosacelltumors of theovary. Hum Pathol 1997; 28: 1387-1395.*
11. *Richi M, Howard LN, Bratthauae GL, Tavassoli FA. Use of monoclonoalantibodyagainsthumaninhibin*

as a marker forsex-cord-stromaltumors of theovary. Am J SurgPathol 1997: 21: 583-589.

12. Matias-Guiu X, Pons C, Prat J. Müllerianinhibitingsubstance, alpha-inhibin, and CD99 expression in sexcord-stromaltumorsandendometrioidovariancarcinomasresemblingsexcord-stromaltumors. Hum Pathol 1998; 29: 840-845.

13. McCluggage WG, Young R. Immunohıstochemistry as a diagnosticaid in theevaluation of ovariantumors. Semin DiagnPathol. 2005; 22(1): 3-32.

14. Powell JL, Otis CN. Management of advanced juvenile granulosa cell tumor of the ovary. GynecolOncol 1997; 64: 282-284.

15. Young R, Clement PB, Scully RE. The ovary. In: Sternberg SS, ed.Diagnostic surgical pathology. New York: Raven Press, 1989: 1687.

16. Fathalla MF. Theoccurrence of granulosaandthecatumours in clinically normal ovaries. J Obstet Gyneacol Br Commonw. 1967; 74: 279-282.

17. Nakashima N, Young RH, Scully RE. Androgenicgranulosacelltumors of theovary. A clinicopathologicanalysis of 17 casesandthereview of theliterature. Arch Pathol Lab Med. 1984; 109: 786-791.

18. Cronje HS, Niemand I, Bam RH, et al. Review of thegranulosa –thecacelltumorsfrom Emil Novakovarianovariantumorsregistry. Am J Obstet Gynecol . 1999; 180: 323-327

19. Bjorkholm E, Silfweswad C Prognosticfactors in granulosacelltumors . GynecolOncol. 1981; 11: 261-274

20. Schumar ST, Cannistra SA, Granulosacelltumors of theovary. J Clin Oncol. 2003.İ21: 1180-1189.

21. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, et al.Granulosacelltumors of theovary: prognosticfactorsandtheoutcome. Gynecoloncol 1994; 52: 50-55.

22. Ohel G, Kaneti H, Shenker JG. Granulosacelltumors in İsrael: a study of 172 cases. Gynecoloncol. 1994; 15: 278-286.

23. Evans At, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr et al. Clinicopathologicreview of 118 granulosaand 82 thecacelltumors. Obstet Gynecol. 1985; 55: 231-238.

24. Norris HJ, Taylor HB. Prognosis of granulosathecacelltumors f theovary. Cancer. 1968; 21: 255-260.

25. Dockerty MB, Mason JC. Ovarian Ffibroma:clinicalandpathologicalstudy of 283 cases. Am J ObstetGynecol. 1944; 47: 741-752.

26. Meigs JW. Fibroma of theovarywithascitesandhydrothorax: Meig' ssyndrome. Am J ObstetGynecol. 1954; 67: 962-987.

27. Raggio M, Kaplan AL, Harberg JF. Recurrentovarianfibromaawithbasalcellnevussyndrome (Gorlin Syndrome). ObstetGynecol 1983; 61(suppl. 3): 95S-96S.

28. Irwing JA, Alkushi A, Young RH., et al. Cellular fibromasoftheovary: a study 75 casesincluding 40 mitoticallyactivetumorsemphasingtheirdistinctionfro mfibrosarcoma. Am J Surgpathol. 2006; 30: 929-938.

29. Roth LM, Anderson MC, Govan AD, et al. Sertoli-Leydigcelltumors: clinicopathologicstudy of 34 cases. Cancer1981; 48: 187–197.

30. Tomlinson MW, Treadwell MC, Deppe G. Platinum basedchemotherapytotreatrecurrent Sertoli-Leydigcellovariancarcinomaduringpregnancy. Eur J GynaecolOncol 1997; 18: 44-46.

31. Young RH, Scully RE. Ovariansertoli-leydigcelltumorswithretiformpattern: a problem histopathologicdiagnosis. A report of 25 cases. Am J SurgPathol. 1983; 7-755-771.

32. Zaloudek C, Norris HJ. Sertoli-leydigtumors of theovary. A clinicopathologicstudy of 64 intermediateandpoorlydifferentiatedneoplasm. Am J Surgpathol. 1984; 8: 405-418.

33. Young RH. Sertoli-Leydigtumors of theovary:reviewwithemphasis on historicalaspectsandunusualvariants. IntGynecol Pathol.1993; 12: 141-147.

34. Scully RE. Sexcordstromaltumorswirhanulartubules: a distinctiveovariantumor of thePeutz-Jegherssyndrome. Cancer. 1970; 25: 1107-1121.

35. Shen K, WU PC, Lang JH et al. Ovariansexcordtumorswithannulertubules: a report of sixcases. GynecolOncol. 1993; 48: 180-184.

OVER KANSERİNDE MEDİKAL TEDAVİ PRENSİPLERİ

Dr. Özcan Yıldız

İstanbul Medipol Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı

Abstract

Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum being the most common cause of death among gynecological malignancies are considered together. Chemotherapy remains standart after all epithelial ovarian cancer except grade 1 stage IA and IB patients optimally staged surgically by a gynecological oncologist. The benefit of neoadjuvant chemotherapy remains controversial but patients with bulky stage III and IV disease may be candidates for chemotherapy before debulking surgery. Patients with partial remission or progression during initial treatment, which is called as platinum resistant or refractory depending on the time of recurrence, are typically treated with second line chemotherapy with bevacizumab, an antiangiogenic agent. Platinum sensitive patients defined as recurrence after at least 6 months of completion of first line chemotherapy can be treated with the same agents or a combination of cisplatin gemcitabine with bevacizumab. Stage I and II borderline ovarian tumors need not to be treated with adjuvant chemotherapy, whereas in patients with stage III and IV tumors with invasive implants or recurrent tumors after surgery chemotherapy remains controversial.

Özet

Jinekolojik kanserler içinde en sık ölüm nedeni olan epitelyal over, fallop tüpü ve periton kanserleri beraber değerlendirilir. Jinekolojik onkolog tarafından cerrahi olarak evrelendirilmiş grad 1 evre IA ve IB dışındaki tüm epitel over kanserlerinde adjuvant kemoterapi standarttır. Neoadjuvant kemoterapinin yeri kitlesel evre III ve IV hastalık dışında tartışmalıdır. Platin dirençli ya da refrakter adı verilen parsiyel remisyon görülen ya da progresyon gösteren epitelyal over kanserlerinde genel olarak antianjiyojenik bir ajan olan bevacizumab ile birlikte ikinci seri kemoterapi kullanılır. Kemoterapinin tamamlanmasından 6 ay sonra nüks eden hastalar platin sensitif olarak değerlendirilir ve aynı kemoterapi ile tedavi edilir. Bevacizumab ile birlikte sisplatin gemsitabin kombinasyou bir seçenektir. Evre I ve II borderline tümörlerde kemoterapinin yeri yoktur. Evre III ve IV tümörlerde ise invaziv komponent varlığında ya da nükslerde kemoterapi tartışmalıdır.

Jinekolojik kanserler içinde en sık ölüm nedeni olan epitelyal over, fallop tüpü ve periton kanserleri beraber değerlendirilir. Hastaların %75'i evre III ya da evre IV olarak tespit edilir. Birçok hastada cerrahi sonrası adjuvant platin ve teksan bazlı kemoterapi uygulanırken bazı hastalarda neoadjuvant kemoterapi önerilmektedir.

Neoadjuvant Kemoterapi:

Neoadjuvant tedavinin amacı perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve sitoredüktif cerrahi esnasında rezidü tümör riskini azaltmaktır. Ne yazık ki, bu yöntem cerrahi sonrası kemoterapiye göre sağkalım açısından daha üstün değildir[1]. Neoadjuvant kemoterapiye yanıt vermeyen hastalarda sitoredüktif cerrahiye rağmen nüks riski yüksektir. Epitelyal over kanserinde hangi hastalara neoadjuvant kemoterapi uygulanacağına dair bir fikir birliği yoktur. Öncelikle cerrahi mortalitesi yüksek hastalarda tercih edilebilir. Bir başka endikasyon, evre IIIC ya da IV, postoperatif 1 cm'den küçük rezidü bırakılamayacak derecede kitlesel hastalığı olanlar olabilir[2]. EORTC'nin bir çalışmasına göre neoadjuvant kemoterapiye aday hastaları belirlemede kullanılabilecek biyobelirteçlerden sadece tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması ve evre IV olması anlamlı bulunmuştur[3]. WHO performans skoru, tümör gradı, tümör histolojisi, CA 125 değeri, pelvik kitle ya da omental kek varlığı tedavi seçimi tipi ile sağkalımı etkilememiştir. Ancak prospektif çalışma bulunmadığından rutin klinik pratikte karar

vermek için bu bilgiler kullanılmamalıdır. Genellikle derin ya da diffüz ince barsak mezenter infiltrasyonu, ince ve kalın barsak ya da mideyi tutan karsinometozis varlığı, duedonum ve pankreas infiltrasyonu, hepatoduodenal ligemanın büyük damarları, çölyak gövde ya da porta hepatisin arkasının tutulu olması unrezektabilite kriterleri olarak değerlendirilir[4]. Konvensiyonel yöntemlerle rezektabilite değerlendirilemiyorsa diagnostik laparotomi yapılabilir[5]. Buna karşılık neoadjuvant kemoterapi kararı alınan hastalarda birtakım dezavantajlar da söz konusudur. Örneğin, bir çalışmada %10 hastada hastalık ilerlemesi %3 hastada da yanlış tanı söz konusu olmuştur[1]. Bir çalışmada neoadjuvant kemoterapi optimal sitoredüksiyon oranını, hastanede yatış süresini, enfeksiyon riskini ve perioperatif mortaliteyi azaltmıştır. Ancak progresyonsuz sağkalım ya da genel sağkalım önce cerrahi yapılmasına göre uzamamıştır[6].

Epitelyal over kanserinde ideal kemoretapi rejimi paklitaksel karboplatin ikilisi olarak kabul edilir. Bu rejimin verisi adjuvant çalışmalara dayanır. Kemoterapi altında ilerleyen olgulara pratik olarak cerrahi önerilmez. Cerrahi öncesi kaç kür kemoterapi uygulanması gerektiğine dair veri yoktur. 10 mm'den az rezidü tümör kalacağı öngörülebiliyorsa ve de CA 125 değeri düştüyse 3-4 kür kemoterapi sonrası cerrahiye geçilmelidir[1]. Cerrahi sonrası kalan kemoterapi kürleri 6-8 küre tamamlanır. Genel sağkalım için en önemli faktör, neoadjuvant kemoterapi uygulansın ya da uygulanmasın rezidü tümörün kalıp kalmamasıdır. Bu nedenle cerrahinin usulüne uygun olarak jinekolojik onkoloji disiplininde eğitimli ya da sertifikalı jinekolojik onkologlar tarafından yapılmış olması genel sağkalım açısından bağımsız bir faktör olduğu anlaşılmıştır. Neoadjuvant kemoterapi sonrası cerrahi olan olgularda intraperitoneal kemoterapi yapılmasının yararı gösterilememiştir. Neoadjuvant kemoterapi altında hastalık ilerlemesi görülen olgular cerrahiye verilmemelidir. Bu hastalar antianjiyogenez bir ajan olan bevacizumab ile birlikte yeni bir kemoterapiye adaydırlar.

Erken Evre (evre I ve II) Over Kanserinde Kemoterapi

Evre IC ya da II, berrak hücreli grup ve yüksek gradlı (grad 3) erken evre berrak hücreli dışı over kanserli hastaların yineleme riski yüksek olduğundan adjuvant kemoterapinin rutin olarak uygulanması önerilmektedir. Grad 2 tümörlerde kemoterapinin yeri tartışmalıdır. Erken evre over kanserinde kemoterapinin yararı 2 metaanalizde gösterilmiştir. Birinci metaanalizde 1965-2004 yılları arasında yapılmış 13 çalışmada evre I over kanserinde adjuvant kemoterapinin nükse kadar geçen süreye ve genel sağkalıma olumlu yönde katkısı gösterilmiştir[7]. İkinci metaanalizde de aynı sonuçlar elde edilmiştir[8]. ACTION çalışmasına göre komplet cerrahi evreleme yapılmış erken evre ve yüksek riskli hastalarda adjuvant kemoterapinin yararı gösterilememiştir[9]. Bunun aksine eksik cerrahi yapılmış hastalarda nükse kadar geçen süre artmış ve kanser spesifik mortalite azalmıştır[10]. Sonuç olarak yüksek riskli erken evre over kanserinde adjuvant kemoterapi önerilir. Risk faktörleri olmayan hastalarda kemoterapinin yararı yoktur. Grad 2 hastalarda takip bir seçenek olarak hastalara sunulmalıdır. Erken evre over kanserinde optimal kemoterapi seçeneği ve kür sayısı bilinmemektedir. GOG 157 çalışmasına göre 6 kür paklitaksel karboplatin uygulanmasının 3 kür uygulanması arasında fark olmamasına rağmen 6 kürde daha düşük nüks gelişmesi lehine bir trend vardır fakat 6 kürde toksisite artmıştır[11]. İleri evrede kullanılan paklitaksel karboplatin ikilisi erken evreye uyarlanır. Genellikle 6 kür uygulanmasına rağmen, hasta toleransı, evre I hastalık ve tümörün patolojisinin seröz-dışı olması özelliklerine göre 3 kür de bir seçenektir.

Berrak hücreli over kanserleri yüksek gradlı kabul edilir. Erken evre berrak hücreli kanserlerin diğer berrak hücre dışı over kanserlerine göre prognozu daha kötü değildir. Ancak kemoterapi yanıtı daha kötüdür. Bazı evre IA berrak hücreli over kanserlerinde takip de bir seçenektir.

Erken evre fallop tüpü kanserleri de genellikle yüksek gradlı seröz tümörler olup prognozu over kanseriyle benzerdir ve adjuvant kemoterapi önerilir.

İleri Evre Over Kanserinde Kemoterapi

İleri evre over kanserinde (evre III ve IV) primer cerrahi sitoredüksiyon sonrası kemoterapi standarttır. Kemoterapi tercihi platin ve taksan ikilisidir. Toksisite avantajı olduğundan sisplatin yerine karboplatin, dosetaksel yerine paklitaksel tercih edilir. Bu iki ajanın kombinasyonları arasında sağkalım farkı yoktur. Dosetaksel, paklitaksele göre daha fazla nötropeni, hipersensitivite reaksiyonları ve bulantı, kusma yaparken; paklitaksel daha fazla nöropati, miyalji ve güçsüzlük yapar. Kemoterapi kür sayısı 6'yı geçmemelidir[12]. Cerrahi sonrası 2-4 hafta içinde kemoterapi başlanmalıdır. Kemoterapi uygulama yöntemi intravenöz ya da intraperitoneal olmalıdır. İntraperitoneal yöntem hiç rezidü kalmamış ya da 1cm'den az rezidü kalmış hastalıkta uygulanmalıdır. Optimal sitoredüksiyon yapılamamış olgularda doz yoğun kemoterapi uygulanabilir. Bu yöntem berrak hücreli ya da müsinöz tümörlerde tercih edilmez. Bu önerileri destekleyen çalışmalar aşağıda özetlenmiştir. JGOG 3016 çalışmasında 631 hasta, 3 haftalık klasik paklitak-

sel ve karboplatine ya da doz yoğun haftalık paklitaksel ve 3 haftalık karboplatine randomize edilmiştir[13, 14]. 77 aylık bir takip sonunda doz yoğun kemoterapi kolunda progresyonsuz sağkalımda 10,5 ay (28,7 aya 17,5 ay) genel sağkalımda ise 38,5 ay (100,5 aya 61,2 ay) avantaj görülmüştür. Doz yoğun tedavinin avantajı 1 cm ve üstü rezidü bırakılan hastalarda en yüksek oranda görülmüştür. (PFS: 17,6 aya 12 ay; HR 0,71, %95 CI 0,56-0,89; OS: 51 aya 33 ay; HR 0,75, %85 CI 0,57-0,97) Optimal sitoredüksiyon yapılmış hastalarda doz yoğun kemoterapinin yararı gösterilememiştir. Altgrup analizine göre berrak hücreli ve müsinöz tip kanserlerde kemoterapi uygulanış biçimi fark etmemiştir.

GOG262 çalışmasına göre doz yoğun tedavi koluna bevacizumab eklenmesi olumsuz yönde etki etmiştir[15]. MITO-7 çalışmasında hem paklitaksel hem de karboplatin haftalık uygulanmış ve 3 haftalık uygulamaya göre daha az toksisite görülmüştür[16]. GOG218 ve ICON7 çalışmalarında platine duyarlı birinci seri kemoterapiye bevacizumab eklenmesinin yararı araştırılmıştır. GOG218'de ileri evre over kanserinde klasik 6 kür kemoterapi, kemoterapiye 15 mg/kg bevacizumab eklenmesi ve kemoterapi ile birlikte bevacizumab, ardından 15. aya kadar bevacizumab idamesi karşılaştırılmıştır[17]. Buna göre 3.grup olan kemoterapi ve bevacizumab grubunda diğer iki gruba göre en yüksek PFS değerine ulaşılmıştır (14 ay). Genel sağkalım her üç grupta da aynıydı (39 ay). ICON7'de ise erken evre ve ileri evre over kanserinde bevacizumabın etkinliği araştırıldı[18]. Bu çalışmada bevacizumab dozu 7,5 mg/kg 3 haftada bir olarak belirlendi. Bu çalışmanın sonucunda yüksek riskli hastalarda (evre III ve >1 cm rezidülü ya da evre IV) bevacizumab PFS'yi 14 aydan 18 aya çıkardı. İleri evre over kanserlerinde standart tedavi sonrası progresyon çoğu hasta için kaçınılmazdır. Bu nedenle idame kemoterapileri çeşitli çalışmalarda denenmiş olup, bu çalışmaların metaanalizinde 5 yıllık sağkalım değişmemiştir. ASCO 2013'de sunulan bir çalışmada standart tedaviye pozopenib eklenmesi PFS'yi 12 aydan 18 aya çıkartmış, ancak genel sağkalım henüz açıklanmamıştır.

Platine Duyarlı Nüks Hastalarda Tedavi

Genel olarak hastaların %62'si, ileri evre hastaların ise %80-85'i nüks eder. Nüksü öngören prospektif çalışma bulunmamaktadır. Muhtemel faktörler rezidü hastalık miktarı, hastalığın başlangıçtaki yaygınlığı, CA125'in düşme hızı ve ilk kemoterapiye yanıt miktarı olarak sayılabilir. Nüksten sonra seçilecek kemoterapiyi birinci seri kemoterapiden sonra nükse kadar geçen geçen süre belirler. Bu süreye platinsiz geçen süre adı verilir. (PFI) (Platinum-free Interval), PFI 6 ay ve üzerindeyse bu durumu platin duyarlı (platinum-sensitive); 6 aydan kısaysa platin dirençli (platinum-resistant) adı verilir. Bir de platin refrakter olarak adlandırılan grup vardır. Bu hastalar kemoterapi devam ederken nüks eden hastalardır. Platin dirençli ile platin refrakter hastalığa tadavi yaklaşımı genel olarak aynıdır.

Platin duyarlı hastalarda kombinasyon kemoterapisi uygulanır. Ancak kemoterapi öncesi tekrar cerrahi yönden değerlendirilir. Genel sağkalım ve progresyona kadar geçen süreyi belirleyen en önemli parametre kemoterapisiz geçen sürenin uzunluğudur.

Altı aydan daha uzun sürede nüks eden hastalara tipik olarak yanıt oranı ve progresyonsuz sağ kalım uzadığından platinli (cisplatin, karboplatin) bir kombinasyon tercih edilir[19]. İkili kemoterapiyi kaldıramayacak düşkün hastalarda tekli tedavi yapılabilir. İkili kemoterapi seçimi hasta özellikleri ve doktor tercihine göre aşağıdaki kemoterapi rejimlerinden biri olabilir:

1- Karboplatin (AUC5) ve paklitaksel 175 mg/m^2 21 günde bir 6 kür.

2- Karboplatin (AUC4) ve gemsitebin 1000 mg/m^2 (1. ve 8. gün) 21 günde bir 6 kür.

3- Karboplatin (AUC5) ve lipozomal doksorubisin 30 mg/m^2 28 günde bir 6 kür.

Karboplatin lipozomal doksorubisin kombinasyonu kullanım kolaylığı, saç dökmemesi ve düşük karboplatin alerjisi avantajları nedeniyle tercih edilir. Karboplatin gemsitebin kombinasyonu yerine, miyelo supresyon riski daha az olan cisplatin 30-40 mg/m^2 1. ve 8. gün gemsitebin 800-1000 mg/cm^2 1. ve 8. gün kombinasyonu tercih edilebilir.

Kombinasyon tedavisi alamayacak hastalarda aşağıdaki tekli ajanlar kullanılabilir:

1- Etoposide 50 mg/m^2 21 gün boyunca 28 günde bir.

2- Topoteken 1,5 mg/m^2 5 gün boyunca 21 günde bir ya da 4 mg/m^2 haftada bir.

3- Pegile lipozomal doksorubisin 40-50 mg/m^2 28 günde bir.

4- Gemsitebin 1000 mg/cm^2 1, 8 ve 15. gün 28 günde bir.

5- Nanopartikül albümine bağlı paklitaksel (nAb paklitaksel) 260 mg/cm^2 21 günde bir; 100 mg/m^2 1, 8 ve 15. gün 28 günde bir.

6- Trebektedin 1300 mcg/m^2 21 günde bir; ya da 580 mcg/m^2 1, 8 ve 15. gün 28 günde bir.

7- Bevacizumab 15 mg/kg 21 günde bir. (Burger)

8- Bevacizumab 10 mg/kg 14 günde bir ve siklofosfamid 50 mg/gün (Garcia)

Bazı hastalarda radyolojik ve semptomatik progresyon olmadan sadece CA125 yüksekliği gelişir. Bu durumda kemoterapi başlamanın genel sağkalımı

arttırdığına dair veri yoktur. Ancak veri kalitesi düşük olmasına rağmen bu grup hastalarda endokrin tedavinin (tamoksifen ya da letrozal) ve talidomid tedavisinin CA125 seviyesini düşürdüğü ya da stabilize ettiği gösterilmiştir[20, 21].

Kombinasyon tedavisi alabilecek hastalarda kemoterapiye bevacizumab eklemek progresyonsuz sağkalımı arttırmıştır[22, 23].

Platine Dirençli Hastalarda Tedavi:

Genel olarak hastaların %62'si, ileri evre hastaların ise %80-85'i nüks eder. Nüksü öngören prospektif çalışma bulunmamaktadır. Muhtemel faktörler rezidü hastalık miktarı, hastalığın başlangıçtaki yaygınlığı, CA125'in düşme hızı ve ilk kemoterapiye yanıt miktarı olarak sayılabilir. Nüksten sonra seçilecek kemoterapiyi birinci seri kemoterapiden sonra geçen süre belirler. Bu süreye platinsiz geçen süre adı verilir. (PFI) (Platinum-free Interval), PFI 6 ay ve üzerindeyse bu durumu platin duyarlı (platinum-sensitif); 6 aydan kısaysa platin dirençli (platinum-resistant) adı verilir. Bir de platin refrekter denen grup vardır. Bu hastalar kemoterapi esnasında nüks eden hastalardır. Platin dirençli ile platin refrekter hastalığa yaklaşım aynıdır.

6 aydan daha önce nüks görülen hastalarda ideal tedavi bilinmemektedir. Daha önce paklitaksel almamış hastalarda haftalık paklitakselin yanıt oranı %13-50 arasıdır[24]. Platin ve taksan almış hastalarda ise tercih edilecek ajan 4 haftada bir uygulama kolaylığı ve yan etki profili nedeniyle pegile lipozomal doksorubisindir.

Platine dirençli popülasyonda yapılan büyük çalışmadan biri pegile lipozomal doksorubisinin (40-50mg/m^2 21-28 günde bir) topotekan (1,5mg/m^2 5 gün üst üste 21 günde bir) ile karşılaştırılmalı çalışmasıdır. Bu çalışmada toplam 237 hastanın 117'si platin refrakterdi. Sonuç olarak pegile lipozomal doksorubisinin topotekana göre yanıt oranı %20'ye %17; progresyona kadar geçen süre, 22 haftaya 20 hafta; medyan sağkalım, 66 haftaya 56 hafta bulunmuştur. Her üç parametre için istatistiksel fark bulunmamıştır. Yan etki profili olarak pegile lipozomal doksorubisinde miyelosupresyon daha az görülmüş, ancak el-ayak sendromu ve mukozit daha fazla görülmüştür. Hasta ve doktor tercih sırasına göre diğer seçenekler aşağıdaki gibidir:

1. Haftalık paklitaksel 80mg/m^2 3 hafta üst üste 28 günde bir

2. Dosetaksel 75-100mg/m^2 21 günde bir

3. Nanopartikül albümine bağlı paklitaksel (nAb paklitaksel) 100mg/m^2 3 hafta üst üste 28 günde bir.

4. Etoposid oral 50mg/m^2 21 gün boyunca 28 günde bir

5. Haftalık topotekan 4mg/m^2 3 hafta üst üste 28 günde bir

6. Gemsitabin 1000mg/m^2 1. ve 8. gün 21 günde bir

Kombinasyon tedavisinin tekli tedavilere göre üstünlüğü olmadığından tercih edilmez. Radyolojik olarak progresyon görülen fakat henüz semptom olmayan hastalarda endokrin tedavi (tamoksifen, letrozol, fulvestrant) uygulanabilir.

Faz3 randomize AURELIO çalışmasına göre, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve reseptörünü hedef alan bevacizumabın 3 haftada bir 15mg/kg'dan paklitaksel, topotekan ya da pegile lipozomal doksorubisine eklenmesiyle yanıt oranı %13'ten %31'e çıkmış, progresyonsuz sağkalım artışı sağlanmıştır (7 aya 3 ay)(25).

Borderline Tümörler

Borderline seröz ya da müsinöz over tümörleri diğer ismiyle düşük gradlı seröz tümörlerde %75 ila %80 oranında erken evrede teşhis edilir. Müsinöz borderline tümörler pratik olarak erken evre kabul edilir. Seröz borderline tümörlerde nüksler genellikle muhtemelen invaziv implant nedeniyle daha çok mikropapiller varyantta görülür. Evre I ve II borderline seröz ya da müsinöz tümörlerde mikroinvazyon olsun ya da olmasın kemoterapi önerilmez.

İleri Evre Borderline Seröz Tümörler

İnvaziv implant varlığında kemoterapi uygulanması eğilimi olmasına rağmen, ileri evre borderline tümörlerin hiçbir altgrubunda adjuvant kemoterapinin bir yararı gösterilmemiştir[26]. Ancak her invaziv implant da yinelemez. Bu nedenle adjuvant kemoterapi kararı alırken kemoterapinin yararını ve kısa (nöropati, febril nötropeni) ve geç etkilerini (nöropati, lösemi) hastayla detaylı tartışmak gerekmektedir.

Yineleyen Borderline Tümörlerde Tedavi

Yineleyen düşük gradlı seröz tümörler kemoterapiye dirençli olduğundan cerrahi esas tedavi olarak kabul edilir. Bir çalışmada 58 hastada, genel yanıt oranı %3,7 ve progresyona kadar geçen süre 29 hafta olmuştur[27]. Bu hastaların sadece birinde tam yanıt, üçünde ise kısmi yanıt olmuştur. Vaka kontrol çalışmalarında özellikle ER ve PR pozitif hastalarda tamoksifen, leuprolid ve letrozolün yararı gösterilmiştir. Daha önce tedavi almış bir grup hastada bevacizumab ile en az 2 hastada tam yanıt elde edilmiştir[28].

KAYNAKLAR

1. *Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010; 363:943.*
2. *Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. J Clin Oncol 2011; 29:4076.*
3. *van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. Eur J Cancer 2013; 49:3191.*
4. *Vergote I, du Bois A, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? Gynecol Oncol 2013; 128:6.*
5. *Salani R, Bristow RE. Surgical management of epithelial ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol 2012; 55:75.*
6. *Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5500).*
7. *Elit L, Chambers A, Fyles A, et al. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. Cancer 2004; 101:1926.*
8. *Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3:CD004706.*
9. *Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. 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. J Natl Cancer Inst 2003; 95:113.*
10. *Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2010; 102:982.*
11. *Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006; 102:432.*
12. *Bookman MA. The addition of new drugs to standard therapy in the first-line treatment of ovarian cancer. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7:vii211.*
13. *Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009; 374:1331.*
14. *Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. 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. Lancet Oncol 2013; 14:1020.*
15. *Chan J, Brady M, Penson R, et al. Phase III trial of every-3-weeks paclitaxel versus dose dense weekly paclitaxel with carboplatin +/- bevacizumab in epithelial ovarian, peritoneal, fallopian tube cancer: GOG 262 (NCT0116712). Oral presentation at the 2013 European Society of Gynecological Oncology Annual Meeting, Liverpool.*
16. *Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15:396.*
17. *Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365:2473.*
18. *Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365:2484.*
19. *Cantù MG, Buda A, Parma G, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. J Clin Oncol 2002; 20:1232.*
20. *Hurteau JA, Brady MF, Darcy KM, et al. Randomized phase III trial of tamoxifen versus thalidomide in women with biochemical-recurrent-only epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma after a complete response to first-line platinum/taxane chemotherapy with an evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF): A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2010; 119:444.*

21. Smyth JF, Gourley C, Walker G, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. Clin Cancer Res 2007; 13:3617.

22. Aghajanian C, Blank S, Goff B, et al. Results from a 2nd interim OS analysis in OCEANS, a randomized phase 3 trial of gemcitabine (G), carboplatin (C) and bevacizumab (BV) followed by BV to disease progression in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (OC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). Presented at the 2012 Society of Gynecologic Oncologists Annual Meeting, Abstr 2289, Austin, TX.

23. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012; 30:2039.

24. Seewaldt VL, Greer BE, Cain JM, et al. Paclitaxel (Taxol) treatment for refractory ovarian cancer: phase II clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:1666.

25. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2014.

26. Morice P1, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. Lancet Oncol. 2012 Mar;13:e103-15.

27. Gershenson DM1, Sun CC, Bodurka D, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, Deavers M, Malpica AL, Kavanagh JJ. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. Gynecol Oncol. 2009 Jul;114:48-52.

28. Bidus MA1, Webb JC, Seidman JD, Rose GS, Boice CR, Elkas JC. Sustained response to bevacizumab in refractory well-differentiated ovarian neoplasms. Gynecol Oncol. 2006;102:5-7.

Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) 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 Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun 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 sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

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

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla,ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

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

T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakfın, amacını gerçekleştirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaçla Vakıf, her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaşta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi / yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

Bursun Kapsamı

Burslar; onkoloji alanında gerçekleştirilecek çalışmalara yönelik olacaktır.

Burs Duyurusu

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V.'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

Bursun Süresi

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler.Aday, başvurusunda ne kadar süreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami, sunulmuş araştırma projesi varsa bir yıl, yoksa altı aydır.

Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler

- T.C. vatandaşı olmak ve 40 yaşından gün almamış bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branşta (radyasyon onkolojisi,radyasyon fiziği, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branşlar ve temel bilim dalları) uzman veya uzmanlık öğrencisi olmak.
- İyi derecede yabancı dil bilmek.

Adaylardan İstenecek Belgeler

- Ayrıntılı özgeçmiş (C.V.)
- Resimli Nüfis Cüzdanı örneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.
- Yabancı dil seviyesini gösterir belge (KPDS,ÜDS, YDS, TOEFL, v.s.)
- Çalıştığı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve bölümdışı iki uzmandan uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Araştırma projesi kapsamında gidiliyor ise, dahil olunacak çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan asslı ve fotokopisi.

Projelerin Değerlendirilmesi

Araştırma projeleri, Vakıf yönetiminin tayin edeceği,ilgili uzmanlık alanlarından 3 kişiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

Bursiyerlerin Yükümlülükleri

Bursiyer, yapmış olduğu çalışmaları burs süresince Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danışmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. Çalışmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V.'na gelişme raporu gönderir.

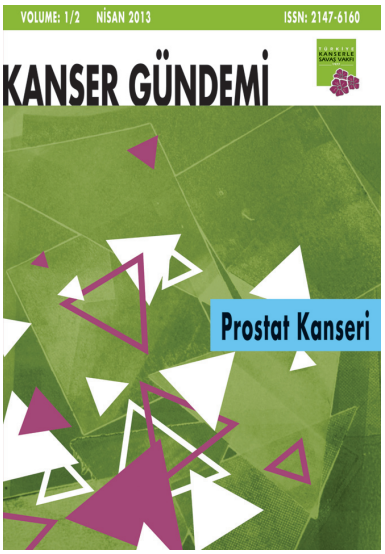
Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V.'na teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını ayrıntılı bir rapor halinde danışmanına ve Vakıf'a bildirir.Söz konusu koşulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleşmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalışmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.)

T.K.S.V.'nı destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.

www.kanservakfi.com

www.kanservakfi.com



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

www.kanservakfi.com

www.kanservakfi.com

TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI