



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Başta Jinekolojik Onkoloji Uzmanları olmak üzere, tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları için “Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu” hazırlıkları Türk Jinekolojik Onkoloji Derneğinin 18 Kasım 2017 tarihinde İstanbul’da geniş bir katılımı ile gerçekleştirilen toplantısında başlatılmış ve bu süreç içerisinde geliştirilerek tamamlanmıştır. Bu kılavuz over kanseri, endometriyum kanseri, serviks kanseri, vulva kanseri ve gestasyonel trofoblastik neoplazilerin yönetimini bir bütün olarak ele almayı amaçlamıştır. Jinekolojik Kanserler Yönetim Kılavuzu oluşturulurken temelde güncel uluslararası European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları esas alınmıştır. Bununla beraber bu süreçte pek çok farklı kaynak da incelenmiştir. Bu kılavuzun hazırlanmasında katkıları olan genç arkadaşlarıma ve Prof. Dr. Sinan Özalp’a teşekkürü borç bilirim.

Türk Jinekolojik Onkoloji Camiası’na faydalı olması dileğiyle.

Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Macit Arvas

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği Başkanı

Dip Not: Bilindiği gibi kanser tedavisi ve yönetimi kişisel olarak değerlendirilmeli ve uygulanmalıdır. Bu kılavuz pratikte Jinekolojik Onkoloji ile ilgilenen arkadaşlarımız için kanıta dayalı veriler çerçevesinde, tavsiye niteliğinde hazırlanmıştır. Meslektaşlarımızın hasta bazında yaptığı klinik değerlendirme sonucu vermiş olduğu kararlar, işbu kılavuzda yer alan önerilere uyulmadığı gerekçesi ile herhangi bir yaptırıma tabi tutulamaz. Aynı şekilde derneğimiz ve Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu’ nun yazarları ve danışmanları işbu kılavuzda yer alan öneriler sonucunda meydana gelebilecek durumlardan hiçbir şekilde ve şartta sorumlu tutulamaz.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

EPİTELYAL OVER-TUBA-PERİTON KANSERİ

Dr. Doğan Vatansever; Dr. Hamdullah Sözen;

Dr. Yağmur Minareci; Dr. Engin Çelik

GİRİŞ

Over kanseri jinekolojik malignite bağlı ölümlerin ülkemizde en önde gelen sebebi olarak bulunmaktadır. Over kaynaklı malignitelerin %95 i epitelyal kökenli olup kalan kısmı diğer over hücrelerinden gelişen germ hücreli tümör ve seks kord stromal tümördür. Türkiye’de yıllık yeni epitelyal over-tuba-periton kanseri vaka sayısı 2500-3500 arasında kabul edilmektedir. Epitelyal over-tuba-periton kanseri sıklığı yaş ile artmakta olup en sık 50-70 yaş arasında izlenmektedir. Ortalama görülme yaşı 63 olup hastaların %70’i tanı anında evre 3c ve üzeridir (1).

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dünyada 2008 yılında 225000 yeni over kanseri vaka sayısı ve 140000 over kanserine bağlı ölüm bildirilmiştir (2). US National Cancer Database Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) datanın verilerine göre ırksal farklılıklar arz etmekle beraber yıllık over kanseri insidansı 10/100000 olarak verilmiştir (3). Aynı kuruluşun verilerine göre hayat boyu over kanseri görülme riski 1.4% olarak bildirilmiştir

RİSK FAKTÖRLERİ

1-Kesintisiz Ovulasyon: Tekrarlayan sürekli ovulasyon over epiteli üzerinde minor travmaya yolaçarak epitelyal over kanseri insidansını artırmaktadır. Bu hipotezi destekleyen kanıt overde sürekli ovulasyonu engelleyen oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve laktasyonda epitelyal over kanseri insidansının azalması ile desteklenmektedir(4).

2-Gonadotropin maruziyeti: Overlerin kronik gonadotropin maruziyeti ve artmış östrojen konsantrasyonu karsinojenik olarak kabul edilmektedir(5).

3-Yaş: Epitelyal over kanseri insidansı yaş artışı ile birlikte artmaktadır. Amerikan Nurses’ Health Study (NHS) e göre 50 yaş altında her bir yaş artışı ile epitelyal over kanserine yakalanma riski %2; elli yaş sonrasında herbir yaş artışı ile risk %11 oranında artmaktadır(5).

4-Nulliparite: Nullipar kadınlarda epitelyal over kanseri karşılaşma riski artmaktadır.20000 paritesi olan kadını inceleyen bir çalışmada parite ile risk yarı yarıya azalmaktadır(6).



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

5- Erken menarş-Geç menopoz: Bazı çalışmalarda erken menarş ile epitelyal over kanseri risk artışı gösterilmiştir (7).Menopoza erken yaşta girmeye karşı menopoza geç girme ile de epitelyal over kanseri yakalanma sıklığı arasında ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gösterilmiştir rölatif risk [RR] 1.46, 95% CI 1.06-1.99) (8).

6-Endometriyozis: Endometriyozis ile belli histolojik tiplere bağlı over kanseri sıklıklarında artış olduğu gösterilmiştir.8000 kadını içeren bir meta analizde clear cell karsinom (OR 3.05, 95% CI 2.43-3.84), endometrioid karsinom (OR 2.04, 95% CI 1.67-2.48), and low-grade seroz karsinom (OR 2.11, 95% CI 1.39-3.20) riski artmakta iken, high-grade seröz (OR 1.13, 95% CI 0.97-1.32) or musinöz (OR 1.02, 95% CI 0.69-1.50) epitelyal karsinomlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış izlenmiştir. Overyan endometriozisin ortalama malign transformasyon riski aynı çalışmada %2.5 olarak bulunmuştur (9-10)

7-Polikistik over sendromu: 8 çalışmayı içeren bir metaanalize göre istatistiksel olarak anlamlı bir miktarda artış mevcuttur (OR 2.52, 95% CI 1.08-5.89) (11)

8- Genetik sebepler: Birçok over kanseri ilişkili gen tanımlanmıştır. *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, mismatch repair genleri (Lynch syndrome) epitelyal over kanseri gelişiminde rol almaktadırlar.

Hayat boyu over kanseri görülme riski *BRCA1* mutasyonlarında %20 -%60 arasında değişmektedir(12).Tuba -primer periton kanserleride *BRCA* mutasyonları ile görülmektedir.Literaturde tuba kanserlerinde *BRCA* mutasyon sıklığı %17-%28 primer periton tümörlerinde de %33 olarak verilmiştir(13,14). *BRCA* mutasyonlarına bağlı olarak görülen over kanserleri sıklıkla 40 yaş öncesinde görülmemektedir.*BRCA1* mutasyonuna bağlı over kanseri ortalama 54 yaş civarında *BRCA2* mutasyonuna bağlı over kanseri ise 62 yaş civarında görülmektedir(15). *BRCA* ilişkili over kanserleri sıklıkla epitelyal olup çoğunlukla high grade seroz ve undiferansiye histolojidedir(16).Endometrioid tipler literaturde tanımlanmış olmakla beraber musinoz ve borderline tümör tipleri *BRCA* ilişkili over kanserlerinde gösterilememiştir(17,18,19,20)

Hereditör non-polipozis kolorektal kanser (HNPCK) sendromu Lynch sendromu olarak da bilinip otozomal dominant geçişlidir. Bu kalıtsal kanser sendromuna kolorektal, mide, hepatobiliyer, endometriyal, overyan,



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

genitouriner sistem kanserleri eşlik etmektedir. Lynch sendromu DNA mismatch tamir genlerinden birinde meydana gelen hasar sonucu oluşmaktadır.

Bu genler MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 dir(21,22). Mismatch tamir genlerindeki hasarlar mikrosatellit lere ekstra nukleotid gelmesine yol açıp mikrosatellit instabilitesine (MSI) neden olmaktadır. MSI Lynch sendromlarının esas genetik özelliğidir. Lynch sendromunda Over kanseri görülme sıklığı ise %4-%12 olarak saptanmış olup sıklıkla 45-50 yaş arası görülmektedir (23). Lynch sendromuna bağlı over kanserleri ise çoğunlukla endometrioid ve berrak hücreli histolojiye sahiptir.

BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2, ve BARD1 gen mutasyonuna sahip kişilerde over kanseri görülme sıklığı normal popülasyona oranla 5 ile 12 kat arasında artmış olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (24).

9-Sigara: Sigara içimi epitelyal over kanserleri içerisinde musinöz tipte bir artış sağlamakta iken (RR 2.1, 95% CI 1.7-2.7) diğer histolojik tiplerde bir artışa yol açmamaktadır(25)

10-Talk-Asbestos: Talk pudrası ve asbest kullanımına bağlı epitelyal over kanseri gelişiminde artış olduğunu gösteren sınırlı kaynak olmak ile beraber perineal talk pudrası kullanımında epitelyal over kanseri gelişimini gösteren (RR 1.33, 95% CI 1.16-1.45) 16 çalışmayı içeren bir metaanaliz bulunmaktadır (26).

11-Obezite: Yüksek vucut kile indeksi ile over kanseri ilişkisi çok kuvvetli olmamak ile beraber bulunmaktadır. 28 çalışmayı içeren bir derlemede BMI 30 kg/m² ve üzeri hastalarda over kanseri gelişme riski (RR 1.3, 95% CI 1.1-1.5) olarak bulunmuştur (27).

HİSTOLOJİK ALT TIPLER

Over –tuba-periton kanserinde temel olarak 4 alt tip bulunmakla beraber (Seroz, endometrioid, berrak hücreli, musinöz) ensik seröz hücreli karsinom izlenmektedir. 2016 NCCN önerilerine göre high grade seroz ve endometrioid karsinom musinöz, berrak hücreli ve düşük grade endometrioid karsinomdan farklı yönetilmektedir. Seroz karsinomlar high grade ve low grade olarak tanımlanmıştır. High grade seröz karsinomlar kötü prognozlu kemoterapiye yanıtı olmayan tümörler olmak ile beraber; low grade seröz karsinomlar prognozu iyi kemoterapiye yanıtı olmayan tümörlerdir.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

KLİNİK PREZENTASYONU

Epitelyal over-tuba-periton tümörü akut veya subakut olarak gelebilmektedir. Akut şikayet ile gelen hastalarda sıklıkla ileri evre tümörün oluşturduğu semptomlar hastaneye başvuru sebebidir. Daha sık olarak hastalık subakut bir klinik ile ortaya çıkmaktadır

1-Akut Semptomlar

Plevral efüzyon epitelyal over kanserli hastalarda başlangıç semptomu olarak karşımıza gelebilmektedir. Eğer görüntüleme malign plevral efüzyon izlenirse torasentez yapıp sitolojik olarak hastanın değerlendirilmesi önerilir

Hastalık barsak tıkanıklığı ile bulgu verilmesi durumunda sıklıkla ciddi bulantı ve kusma semptomları gelişir. Görüntüleme yöntemleri ile çık rahat bir şekilde tanı konulabilir.

Sık olmayan bir şekilde over-tuba-periton kanserli hastalar venöz tromboembolizm ile başvurabilmektedirler.

2-Subakut Semptomlar

Adneksiyal kitleye bağlı pelvik-abdominal ağrı ve basınç hissi görülebilir. Abdominal şişkinlik hissi, hızlı doyma ve abdominal ağrı kitle veya asitin basısına bağlı olarak görülebilir. Yine uriner sisteme ait nonspesifik semptomlarda izlenebilir.

Nadiren postmenopozal kanama, rektal kanama veya tubal karsinoma bağlı triad bulgusu (vaginal kanlı-seroz akıntı, pelvik ağrı, ve pelvik kitle) ile hasta başvurabilir

Paraneoplastik sendrom yine nadiren karşılaşılan daha sık olarak nörolojik bulgular ile ortaya çıkan klinik başvuru sebebidir. Serebellar dejenerasyon , Polinörit, dermatomyozit, hemolitik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon, akantozis, nefrotik sendrom buna örneklerdir.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

ŞÜPHELİ OVER-TUBA-PERİTON KANSERİ OLGUSUNA YAKLAŞIM

Over-tuba-periton kanserli hastalarda tanı için sıklıkla cerrahi eksplorasyona ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle erken evre hastalarda tümörün parçalanmadan çıkarılması hastanın evre ilerlemesini engelleyeceği için oldukça önemlidir. Bu yüzden over biyopsisi hastalığı tanımlamak için önerilen bir yöntem değildir.

Cerrahi evreleme için uygun olmayan hastalarda ise (tümörün yaygınlığı veya genel performanstan dolayı) neoadjuvan kemoterapi öncesinde parasentez,torasentez veya doku biyopsileri uygulanabilir

Değerlendirmede adneksiyal kitleden şüphelenmek ve bunu görüntüleme ile göstermek en önemli kısımdır.Semptomlar, laboratuvar bulguları ve risk faktörleri malignitenin klinik şüphesine destek olan bulgulardır. Adneksiyal kitleyi tanımlayabilmek amaçlı Transvaginal –transabdominal USG abdoninopelvik tomografi veya magnetik rezonans görüntülemelerden faydalanılabilir.

Tümör belirteci olarak CA 125,HE4, CA19-9 ilk olarak kullanılabilir. Kolon kanserininin adneksiyal metastazını ekarte etmek için CEA diğer over kaynaklı tümörleri ekarte etmek için (germ hücreli- seks kord stromal) inhibin, LDH, hcg, AFP den yararlanılabilir.

Klinik muayene, semptomlar, tümör belirteçleri ve görüntüleme ile over-tuba-periton tümörü düşünülen hastalarda preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme esnasında hastanın evreleme cerrahisini tolerasyonu ve tümörün yaygınlığı değerlendirilmelidir. Hasta eğer muhtemel bir evreleme cerrahisinden fayda göremeyecekse tümöral dokudan biyopsi alınarak histopatolojik tanımlama yapılmalıdır.

CERRAHİ EVRELEME ve PROSEDUR

Over-tuba-periton kanseri International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2013 evreleme sistemi ile evrenmektedir. (28) Bu evreleme sistemi ile over,tuba ve periton kanseri aynı şekilde evrenmekte olup histopatolojik alt tipler arasında evrelemede farklılık bulunmamaktadır

Total ekstrasfasyal histerektomi ,bilateral salpingo-ooferektomi,pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, infrakolik veya infragastrik omentektomi,batın yıkantı sıvısı ornekleme over-tuba-periton kanserinin standart evreleme cerrahisi prosedurudur. Üst abdomen, tüm peritoneal yüzeyler, ince–kalın barsak mezenterinin değerlendirilmesi prosedure eklenmelidir. Appendektomi de prosedüre eklenebilir.

Laparotomi genellikle kullanılmakla beraber çok özel durumlarda laparoskopi de uygulanabilir.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

PRİMER TEDAVİ

1-NEOAJUVAN KEMOTERAPİ

Neoadjuvan kemoterapi tanımlayıcı cerrahi öncesinde sistemik tedavinin uygulanmasıdır. Neoadjuvan kemoterapi uygulaması ile perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve cerrahi yapıldığı esnada komplet rezeksiyon oranlarını artırmak amaçlanmıştır.

Hangi hasta grubuna neoadjuvan kemoterapi verilmesi gerekliliği net olarak belirlenememiş olmak ile beraber neoadjuvan kemoterapi sadece ileri evre over kanserli hastalarda (Evre 3c-4b) arasında uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir.

Neoadjuvan kemoterapi uygulanacak hasta seçiminde ilk kriter hastanın performansının değerlendirilmesidir. Hasta komorbid durumları ile primer sitoreduktif cerrahiye tolere edemeyecekse neoadjuvan kemoterapiye uygun bir adaydır. İkinci kriter ise cerrahi olarak rezekte edilemeyecek bölgelerde tümör varsa neoadjuvan kemoterapi uygulaması düşünülmelidir. Bu bölgeleri belirlerken Bilgisayarlı tomografi, Magnetik rezonans, PET ve gerekirse diagnostik laparoskopiden faydalanılabilir (29)

2-PRİMER SİTOREDUKTİF CERRAHİ

Cerrahi sitoreduksiyon over tuba periton kanserinde artmış sağkalım ile birliktelik gösterir. Sitoreduktif cerrahi sonrası rezidu tümör miktarı sağkalım ile ters orantı göstermektedir (30). Amaç cerrahi sitoreduksiyon sonrası rezidu hastalık kalmayacak şekilde opere etmektir(31).

- Komplet sitoreduksiyon: Görünür hastalık bulunmaması
- Optimal sitoreduksiyon: Rezidü hastalığı en fazla 1cm
- Suboptimal sitoreduksiyon: 1 cm den büyük rezidü tümör



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

11 retrospektif çalışmayı içeren sistemik bir derlemede optimal opere hastalarda (<1cm) suboptimal opere hastalara (>1cm) oranla ortalama sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur [HR] 1.36, 95% CI 1.10-1.68)(32).

Aynı çalışmada komplet sitoreduksiyon yapılan hastalarda (tümör yok) optimal sitoreduksiyon yapılan hastalara oranla (<1cm tümör) yine istatistiksel olarak anlamlı oranda sağkalım artmıştır HR 2.20, 95% CI 1.90-2.54) (32)

Sitoreduksiyon sağkalım avantajına rağmen , ciddi morbidite ve potansiyel kemoterapiye başlama gecikmeleri ile beraberlik gösterebilmektedir. Bu hastalarda uzun süreli hastane yatışları ve kemoterapiye başlamada gecikmeler görülebilmektedir (33).

3-INTERVAL SİTOREDUKSIYON

Neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda ortalama 4 kür kemoterapiden sonra uygulanan sitoreduktif cerrahidir. Neoadjuvan kemoterapiye yanıt veren veya stabil hastalığı bulunan hastalar interval sitoreduksiyona aday hastalardır. Interval sitoreduksiyondaki cerrahi prosedür primer sitoreduksiyona benzemekte aynı kuralları içermektedir. Maksimal sitoreduksiyon için maksimal hedef harcanmalı herhangi bir şüpheli peritoneal tutulumlar mutlaka eksize edilmelidir.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

FIGO EPİTELYAL OVER-TUBA-PERİTON kanserlerinde evreleme 2013

EVRE IA	Tek overe sınırlı tümör, kapsül intakt,yüzejde tümör yok, batın yıknatıs ya da asit negatif
EVRE IB	Evre 1 a özelliklerinde iiki overde de tümöral tutulum
EVRE IC	TÜMÖR BİR YA DA HER İKİ OVERDE
EVRE IC1	Cerrahi sırasında dağılım
EVRE IC2	Cerrahi öncesi kapsül rüptürü, over yüzeyinde
EVRE IC3	Periton sıvısında ya da asit sıvısında malign hücreler
EVRE IIA	Uterus ya da fallop tüplerine yayılım ya da implant
EVRE IIB	Uterus ve fallop tüpleri dışında diğer intraperitoneal pelvik organlara yayılım
EVRE IIIA	Pozitif retroperitoneal lenf nodu ya da pelvik mikroskopik metastazlar-pelvis sınırlı tümör
EVRE IIIA1	Pozitif retroperitoneal lenf nodu
EVRE IIIA1i	<10 mm lenf nodu
EVRE IIIA1ii	>10 mm lenf nodu
EVRE IIIA2	Mikroskopik, ekstrapelvik peritoneal yayılım +/-pozitif peritoneal lenf nodu
EVRE IIIB	Makroskopik, ekstrapelvik peritoneal metastaz <2 cm, +/- retroperitoneal lenf nodu, karaciğer ve dalak kapsül tutulumu olabilir
EVRE IIIC	Makroskopik, ekstrapelvik,peritoneal metastaz >2 cm +/- pozitif retroperitoneal lenf nodu. Karaciğer ve dalak kapsülü tutlumu olabilir.
EVRE IVA	Plevral efüzyonda pozitif sitoloji
EVRE IVB	Hepatik ve/ya da dalakta parankimal metazta, ekstraabdominal organlarda metazta (inguinal lenf nodu ve abdominal kavite dışında lenf nodu metazta)



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Kaynaklar

1. Siegel **RL**, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332. Epub 2016 Jan 7
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
3. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Accessed on April 24, 2012)
4. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, et al. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11:301.
5. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. *Cancer Res* 1977; 37:2578.
6. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol* 2013; 128:260.
7. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10:67.
8. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011; 105:1436.
9. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:385.
10. Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:349.
11. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19:398.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

12. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;17:33–5.
13. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, et al. A Genetic Epidemiological Study of Carcinoma of the Fallopian Tube. *Gynecol Oncol* 2001;80:341–345
14. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ et al. Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinomas Associated With BRCA Mutations. *J Clin Oncol* 2003;21:4222–4227
15. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al: Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 283:2260–2265, 2000
16. Evans DGR, Young K, Bulman M, et al. Probability of BRCA1/2 mutation varies with ovarian histology: results from screening 442 ovarian cancer families. *Clin Genet* 2008;73:338–45.
17. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004;10:2473–81
18. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104:2807–16.
19. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700–10
20. Shaw PA, McLaughlin JR, Zweemer RP, et al. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:407–11.
21. Rebbeck TR et al (2005) Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 23(31):7804–7810
22. Lu KH et al (2000) Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 18(14):2728–2732



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

23. Aarnio M, Sankila R, Pakkula E, et al: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch repair genes. *Int J Cancer* 81:214-218, 1999
24. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015; 33:2901
25. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1122.
26. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010; 171:45.
27. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007; 43:690.
28. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124:1.
29. 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.
30. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248
31. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013; 130:493.
32. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD007565.
33. Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120:871



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 1. Over Kanseri Ön Tanısı Olan Hastalarda Primer Yönetim

Şekil 2. Evrenmiş veya İnsidental Olarak Epitelyal Over TM Saptanan Hasta Grubunda Yönetim

Şekil 3. Over Kanserinde Primer Kemoterapi / Primer Adjuvan Terapi

Şekil 4. Epitelyal Over Kanserinde İdame Tedavi

Şekil 5. Over Kanserinde İzlem ve Takip

Şekil 6. Persistan Hastalık veya Rekürrenste Yönetim

Şekil 7. Over - Tuba Periton Kanserinde Nadir Histolojilerde Yönetim

Şekil 8. Münisöz Tip Over Adenokarsinomu

Şekil 9. Borderline Over Tümörleri

Şekil 10. Borderline Over Tümörlü

Şekil 11. Malign Germ Hücreli Tümörler Yönetim

Şekil 12. Malign Germ Hücreli Tümörler Yönetim

Şekil 13. Malign Seks Kord - Stromal Tümörler Yönetim

Yasal Uyarı:

Yukarıda yer alan bilgiler sadece bilgilendirme amaçlı olup teşhis ve tedavi amaçlı kullanılamaz.

Burada yer alan konularla ilgili daha geniş bilgi sahibi olmak için bir uzmana başvurulmalıdır.

Tanı ve tedavi mutlaka doktor tarafından yapılmalıdır.

Bu kılavuz pratikte Jinekolojik Onkolojiyle ilgilenen arkadaşlarımız için kanıta dayalı veriler çerçevesinde, tavsiye niteliğinde hazırlanmıştır. Bu bilgiler tıbbi uygulamalar için bir kılavuz niteliği taşımaz.

Aksine davranışlardan kullanıcı sorumludur.

Hiçbir karşılık beklenmeksizin toplum yararı gözetilerek hazırlanan bu bilgiler. Derneğimizin yazılı izni olmadan kullanılamaz, çoğaltılamaz ve yayınlanamaz.

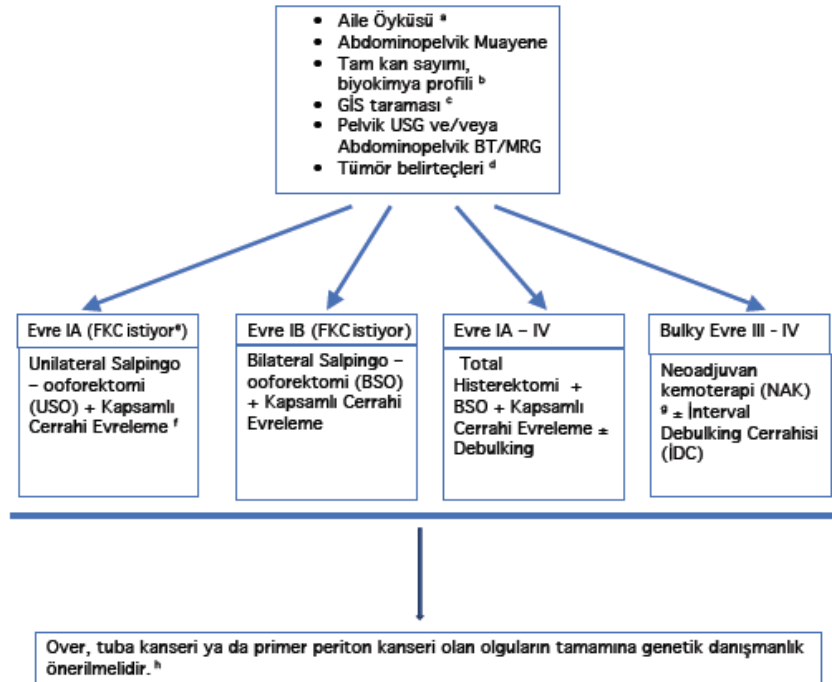


Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 1.

OVER KANSERİ ÖN-TANISI OLAN HASTALARDA PRİMER YÖNETİM



a Ailevi kanser sendromları ve çeşitli mutasyonlar açısından (BRCA mutasyonu, Lynch Sendromu vs.) hastanın aile öyküsü ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve genetik danışma alınmalıdır.

b Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri dahil.

c Müsinöz tipte tümörlerden şüphe edildiğinde, GİS kaynaklı tümörlerde artış izlenen tümör belirteçlerinde (CEA, CA-19.9) artış tespit edildiğinde gastroskopi ve kolonoskopi gibi yöntemlerle GİS taraması yapılabilir.

d CA 125^e ve ek olarak karsinoembriyjenik antijen (CEA), CA-19.9, inhibin, alfa - fetoprotein (AFP), beta-human koryonik gonadotropin (β-hCG), laktat dehidrojenaz (LDH) bakılabilir.

e FKC: Fertilite koruyucu cerrahi

f Kapsamlı Cerrahi Evreleme:

• Over / tuba /periton kaynaklı malignite şüphesi olan lezyonlara yönelik cerrahide operasyon orta hat vertikal insizyonla yapılmalıdır. Seçilmiş olgularda operasyona laparoskopik cerrahi ile de başlanabilir.
• Uygun operasyonun bir jinekolojik onkoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmesi önerilir.

• Asit sıvısı örnekleme/peritoneal lavaaj sıvısı örnekleme batına girişten hemen sonra yapılmalı, tümperitoneal yüzeyler incelenmeli, varsa mevcut yapışıklıklar diseke edilmeli, şüpheli tüm alanlar çıkarılarak örneklenmeli, şüpheli alan yoksa rastgele biyopsilerle pelvik, parakolik periton ve diyafram altı periton örneklenmeli, histerektomi ve BSO yapılmalı (FKC isteyen hastalarda USO değerlendirilebilir), omentektomi yapılmalıdır, sistematik pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu, bunların dışında mevcut tümöral implantların tamamının çıkarılması için gerekli tüm ek cerrahiler (Anterior-Aşağı anterior rektosigmoid rezeksiyon anastomoz, diyafram stripping, splenektomi, parsiyel sistektomi, karaciğer rezeksiyonu, kolesistektomi, parsiyel gastrektomi, distal pankreatektomi, total kolektomi, splenektomi, porta hepatis diseksiyonu vb.) yapılmalıdır.

• Yapılacak cerrahinin radikalitesi hasta bazında değerlendirilmelidir.

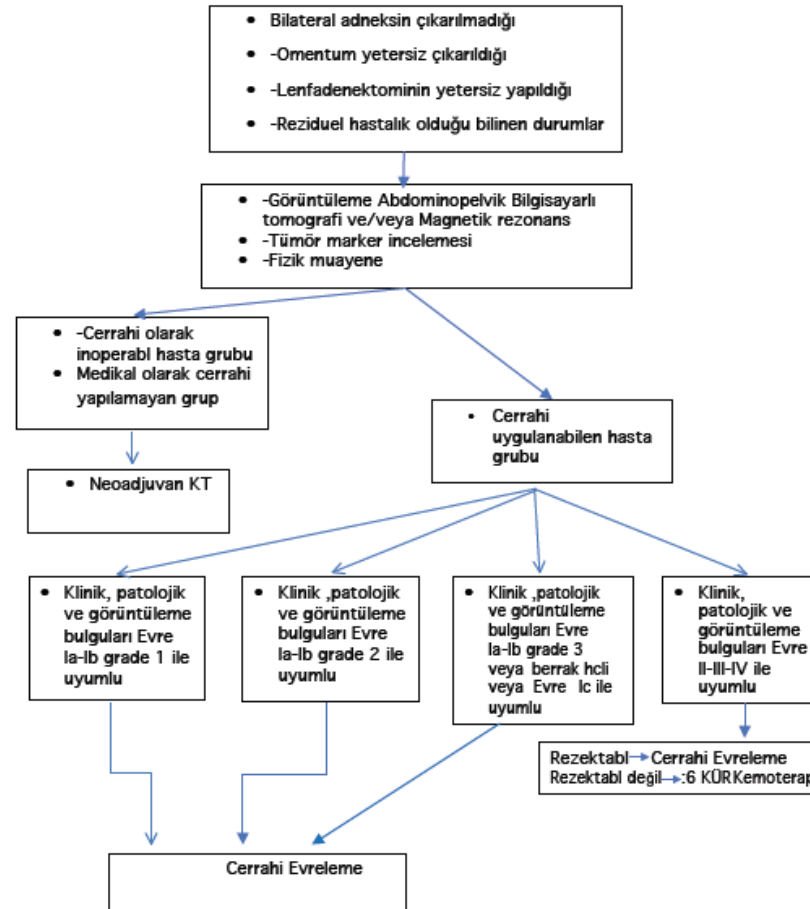
g Neoadjuvan Kemoterapi histopatolojik tanımlamadan sonra yapılabilir



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 2.

EVRELENMEMİŞ VEYA İNSİDENTAL OLARAK EPİTELYAL OVER TM SAPTANAN HASTA GRUBUNDA YÖNETİM



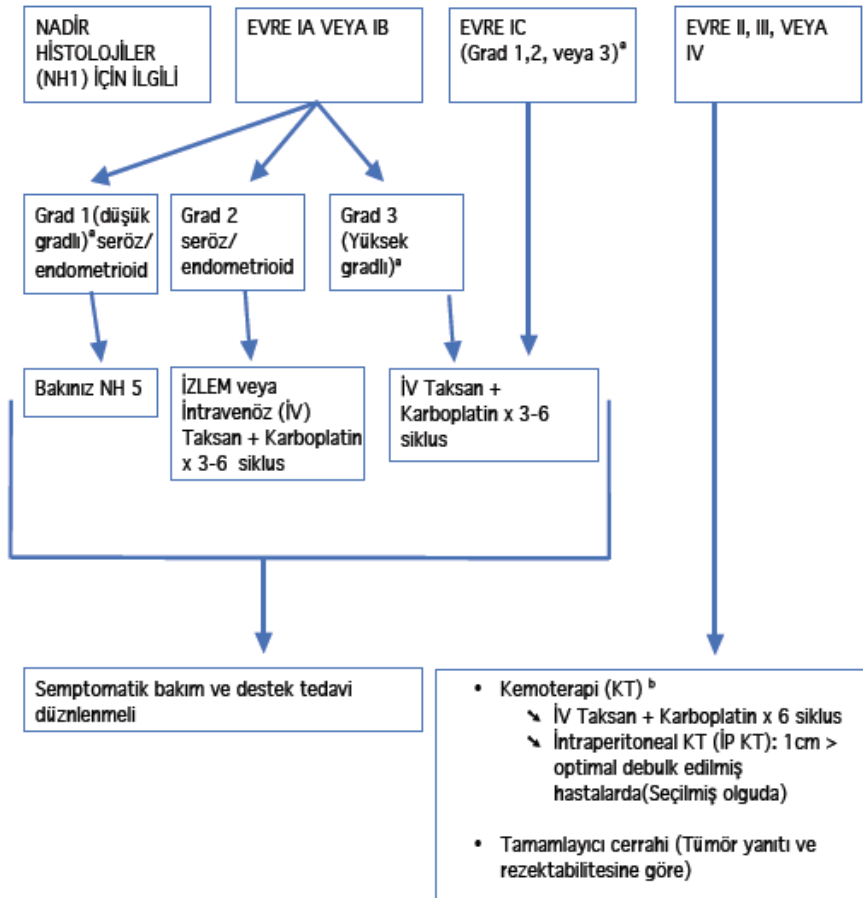


Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 3.

OVER KANSERİNDE PRİMER KEMOTERAPİ/PRİMER ADJUVAN TERAPİ

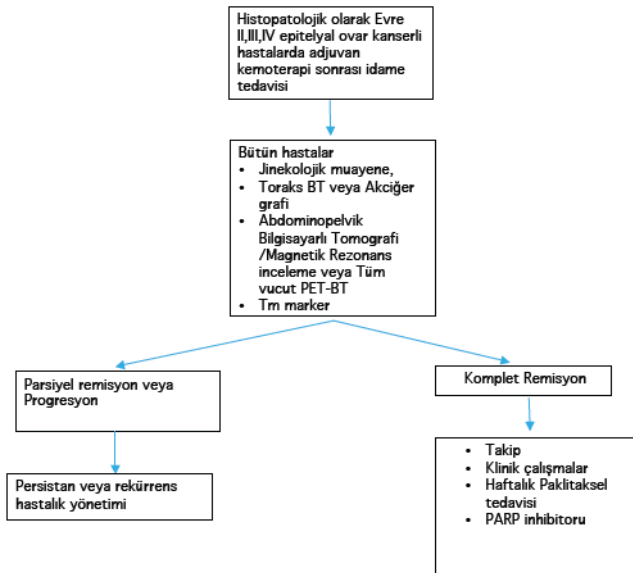


- Patologlar seröz over kanserinin düşük gradlı (çoğunlukla grad 1 seröz tip) ya da yüksek gradlı (çoğunlukla grad 2-3) olarak değerlendirilmesini önermekte ve bazı raporlar bu nomenklatüre göre bildirilmektedir.
- Primer KT alan hastaların takibi için öneriler;
 - Her 2-3 sıklusta bir muayene
 - Tam kan sayımı ve biyokimya (Her sıklusta, klinik endikasyona göre)
 - CA-125 ve gerekliyse diğer tümör belirteçleri (Klinik olarak endike olduğunda siklus uygulanmadan hemen önce)
 - Toraks, abdomen, pelvik MRG veya CT (kontrastlı) veya PET/CT (Klinik olarak endike olduğunda)



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 4.
EPITELYAL OVER KANSERİNDE İDAME TEDAVİ



YENİ TANI ALMIŞ OVER, PERİTON VE TUBA CA' DA ADJUVAN KEMOTERAPİ

- Hastalara tedavi modaliteleri hakkında detaylı bilgi verilir. IV kemoterapi, intraperitoneal kemoterapi ve klinik çalışmalarda tedavi şekilleri hakkında bilgilendirme yapılır.
- Kombine intraperitoneal ve intravenöz kemoterapi uygulanan toksisitenin IV kemoterapiye göre daha yüksek oranda izlendiği hastalara mutlaka vurgulanmalıdır
- Intraperitoneal sisplatin ve IP/IV paklitaksel uygulanacak hastaların başlangıç renal fonksiyonları mutlaka normal olmalı daha önceki kemoterapi uygulamaları ile artan bir toksisite hali bulunmamalıdır
- IP sisplatin uygulamalarından sonra renal toksisiteyi önlemek amaçlı yeterli IV sıvı alımı sağlanmalı, tedavi kuru tamamlandıktan sonra hastalar myelosupresyon, dehidratasyon, elektrolit kaybı, son organ hasırları açısından yakın izlenmelidir.

REKÜRREN OVER, PERİTON VE TUBA CA' DA ADJUVAN KEMOTERAPİ

- Hastalar klinik çalışma tedavilerinin yararları ve riskleri hakkında bilgilendirilmeli ve hastalar ile genel performans, halen geçirmekte olduğu toksisiteler ve son organ durumu hakkında tartışılmalıdır. Palyatif tedavi seçeneği sunulmalıdır.
- Daha önce platin maruziyetine bağlı myelosupresyon verilecek olan myelotoksik ajanlar ile daha sık görülecektir
- Karboplatin veya sisplatinin tekrarlı kullanımına bağlı hayatı tehdit edici hipersensitif reaksiyon riski bulunmaktadır. Bu risk için hasta konsülte edilmeli, reaksiyonun semptomları hakkında eğitilmeli ve hipersensitif reaksiyonu nasıl yöneteceğini uygun medikal ekipmanlarla nasıl tedavi edeceğini bilen bir medikal ekip tarafından tedavi edilmelidir
- Tedavi öncesi klinisyen ilacın metabolizması hakkında bilgili olmalı ve hastanın renal ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlarda olmalı
- Klinisyen toksisite yönetimi ve doz azaltımı hakkında bilgili olmalı

65 YAŞ ÜSTÜ KOMORBİDİTESİ EŞLİK EDEN HASTALARDA YÖNETİM

- 65 yaş üstü eşlik eden komorbiditeyi bulunan hasta grubunda kombinasyon kemoterapisi yerine tek ajan kemoterapi önerilmelidir.

EVRE II-IV HASTADA TEDAVİ

- IP/IV Rejim (Evre II-III optimal sitoreüksiyon yapılan hastalar)
- 135 mg/m² Paklitaksel IV infuzyon şeklinde 3 saat boyunca 1. Gün, sisplatin 75-100 mg/m² intraperitoneal 2. Gün, Paklitaksel 60 mg/m² intraperitoneal 8.gün. Her üç haftada bir toplam 6 siklus
- IV Rejim
- 1. Gün 175 mg/m² Paklitaksel IV infuzyon şeklinde 3 saat boyunca ardından AUC 5-6 dan IV karboplatin 1 saat boyunca. Her üç haftada bir toplam 6 siklus
- Doz yoğun tedavi: Paklitaksel 80 mg/m² IV 1 saat içinde 1.,8.,15. gün ardından AUC 5-6 dan IV karboplatin 1 saat boyunca. Her üç haftada bir toplam 6 siklus
- Paklitaksel 60 mg/m² IV 1 saat içinde ardından AUC 2'den IV karboplatin 30 dk boyunca. 18 hafta boyunca tedavi verilir
- Dosetaksel 60-75 mg/m² IV 1 saat boyunca ardından AUC 5-6 dan IV karboplatin 1 saat boyunca. Her üç haftada bir toplam 6 siklus
- AUC 5 den karboplatin 30 mg/m² den pegylated lipozomal doksarubisin her 4 haftada bir 6 siklus

1. Gün 175 mg/m² Paklitaksel IV infuzyon şeklinde 3 saat boyunca ardından AUC 5-6 dan IV karboplatin 1 saat boyunca bevacizumab 7.5 mg/kg IV 30-90 dk boyunca 1. Gün. Her üç haftada bir toplam 6 siklus. Bevacizumab 12 siklus daha devam Veya
1. Gün 175 mg/m² Paklitaksel IV infuzyon şeklinde 3 saat boyunca ardından AUC 5-6 dan IV karboplatin. Her üç haftada bir toplam 6 siklus. 2. Siklusun 1. günün bevacizumab 15 mg/kg IV 30-90 dk boyunca her üç haftada bir 22 siklus

NEOADJUVAN TEDAVİ

- Interval debulking cerrahisi öncesi öncesinde neoadjuvan tedavi olarak yukarıdaki tedavi rejimlerinden herhangi biri uygulanabilir
- Bevacizumab içeren rejim cerrahi öncesi yara iyileşmesini bozacağından dikkatli kullanılmalıdır
- Neoadjuvan tedavi ve interval debulking sonrası yukarıdaki rejimlerden herhangi biri adjuvan tedavi olarak kullanılabilir
- Neoadjuvan tedavi ve interval debulking sonrası intraperitoneal kemoterapi uygulaması ile kısıtlı bilgi bulunmaktadır. 135 mg/m² Paklitaksel IV infuzyon şeklinde 3 saat boyunca 1. Gün, karboplatin AUC 6 dan intraperitoneal 3 saat boyunca 1. Gün, Paklitaksel 60 mg/m² intraperitoneal 8.gün rejimi uygulanabilir
- Interval debulking sonrası en az 3 kür toplamda da en az 6 siklus tedavi önerilir

Karsinosarkoma

- IP ve IP/IV rejimler
- Karboplatin/Ifosfamid
- Sisplatin/ Ifosfamid
- Paklitaksel/ Ifosfamid
- Berrak hücreli karsinom

Musinöz Tümörler

- IP ve IP/IV rejimler
- 5-FU/Ökvorin/Oksaliplatin
- Kapesitabin/ Oksaliplatin

Borderline ve düşük grade seroz/endometrioid epitelyal karsinom

- IP ve IP/IV rejimler
- Hormonoterapi (Aromataz inhibitörü,leuprolide asetat,tamoksifen)

Malign Germ Hücreli Tümör

- BEP (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin)
- Bleomisin 30 ünit haftalık
- Etoposid birinci ve beşinci günler arası 100 mg/m² günlük; Sisplatin birinci ve beşinci günler arası 20 mg/m² günlük
- 21 günde bir 3 siklus iyi prognozlu hastada 4 siklus kötü prognozlu hastada
- Etoposid/Karboplatin
- Karboplatin 400mg/m² den birinci gün Etoposid 120 mg/m² den 1,2,3 günler 4 haftada bir 3 siklus
- Malign Sex-Kord Stromal Tümör
- BEP
- Paklitaksel / Karboplatin

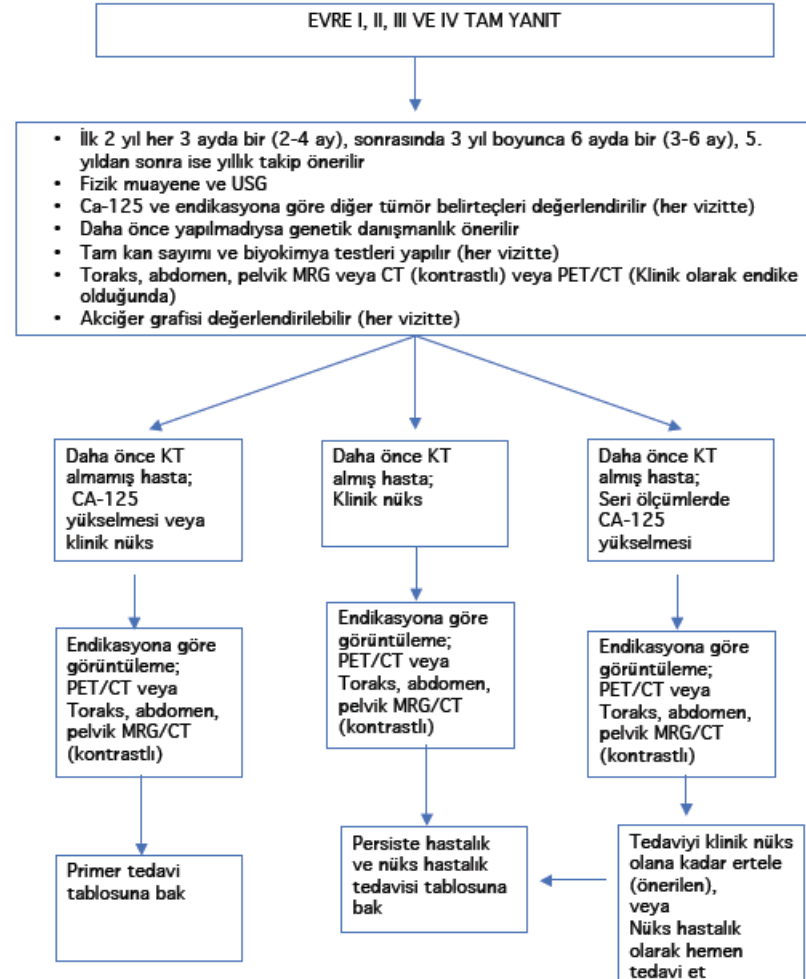


Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 5.

OVER KANSERİNDE İZLEM VE TAKİP

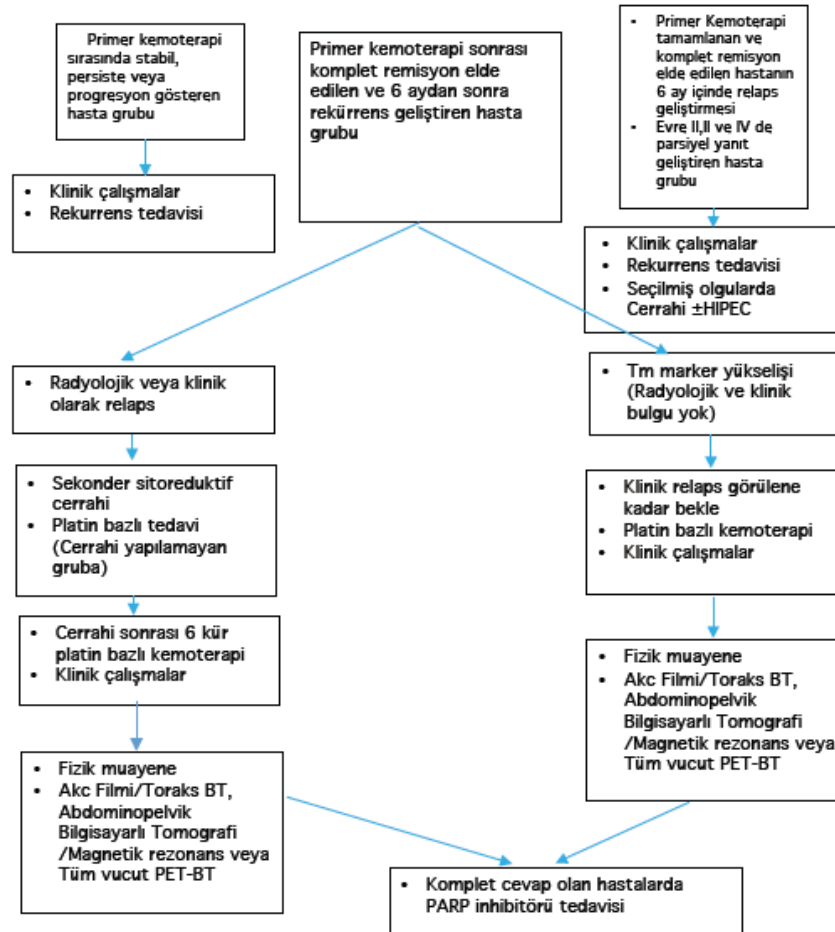




Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

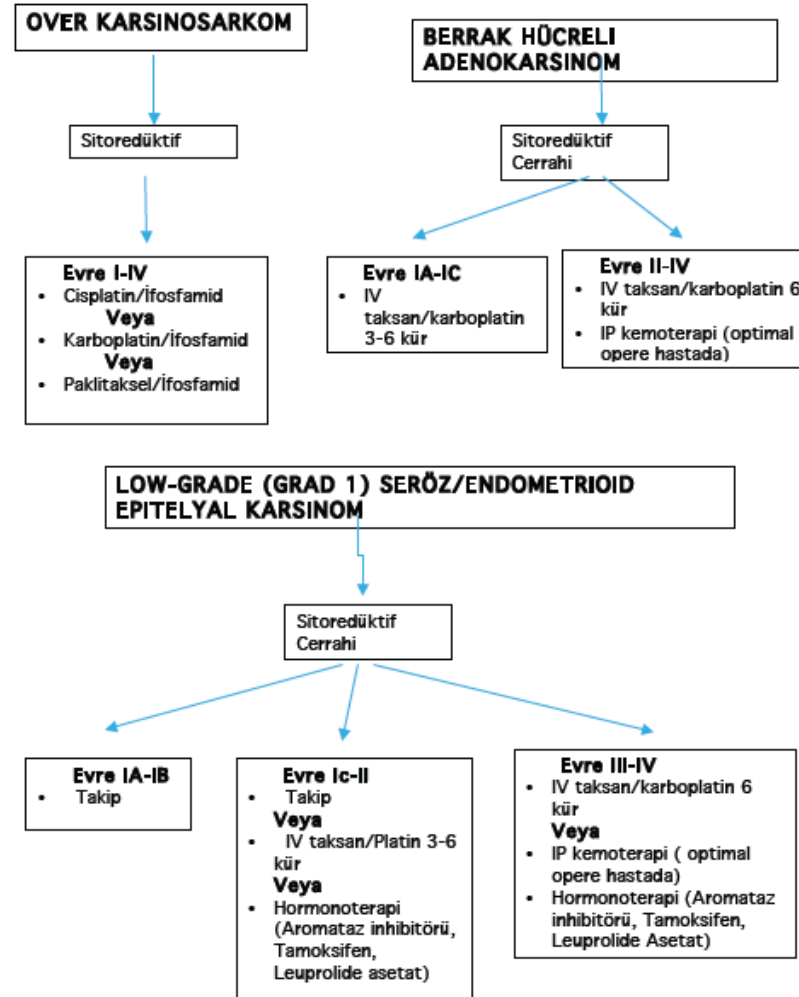
Şekil 6.
Persistan Hastalık veya Rekürrenste Yönetim





Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 7.
OVER-TUBA PERİTON KANSERİNDE NADİR
HİSTOLOJİLERDE YÖNETİM

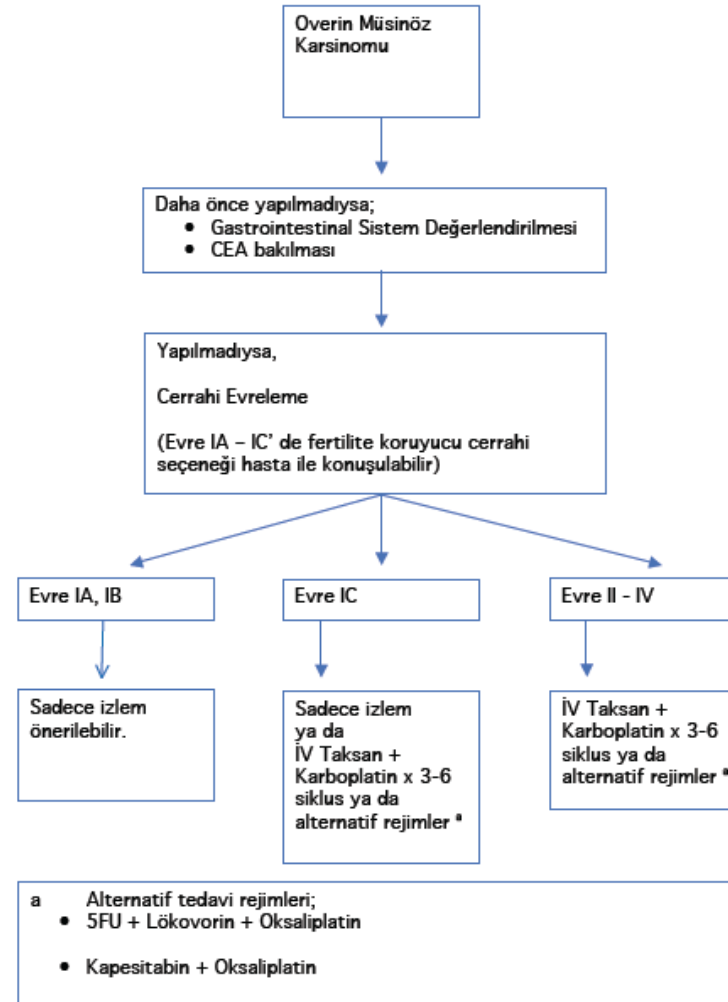




Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

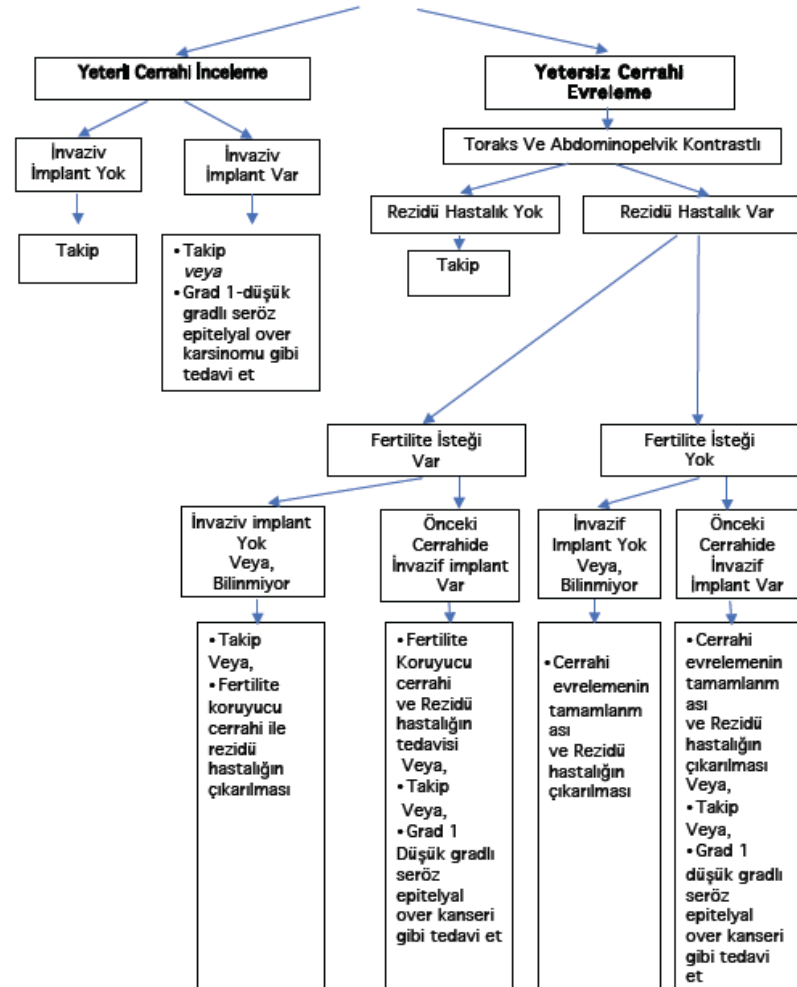
Şekil 8.
MÜSİNÖZ TIP OVER ADENOKARSİNOMU





Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 9.
Borderline Over Tümörleri

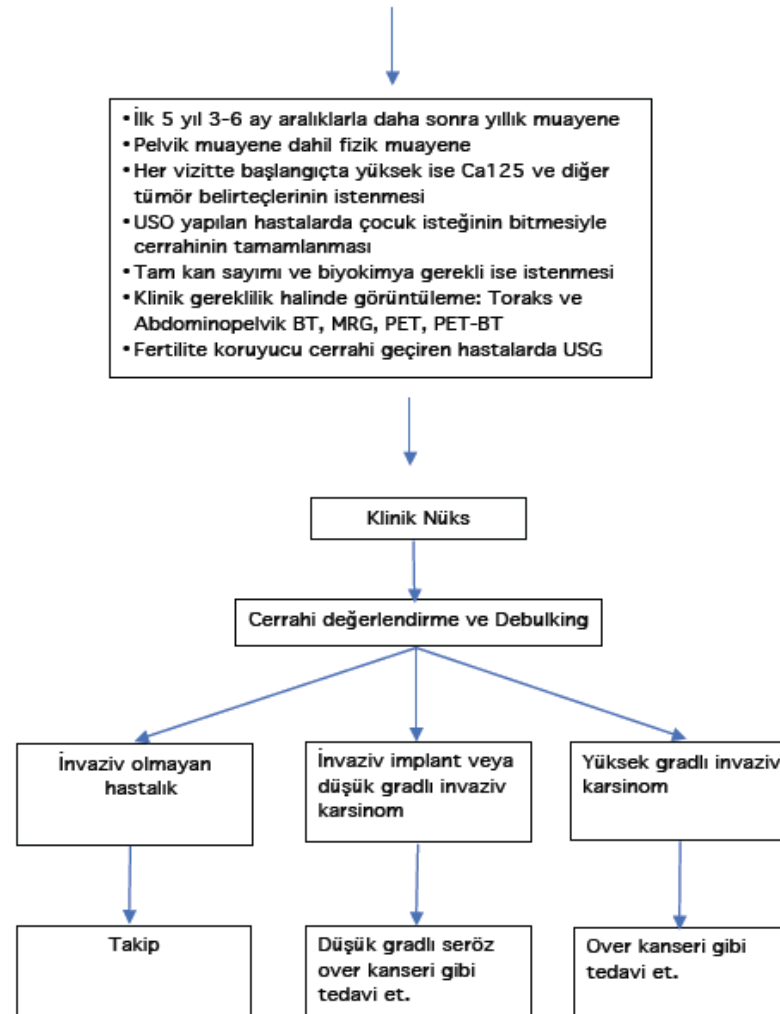




Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 10.
Borderline Over Tümörlü



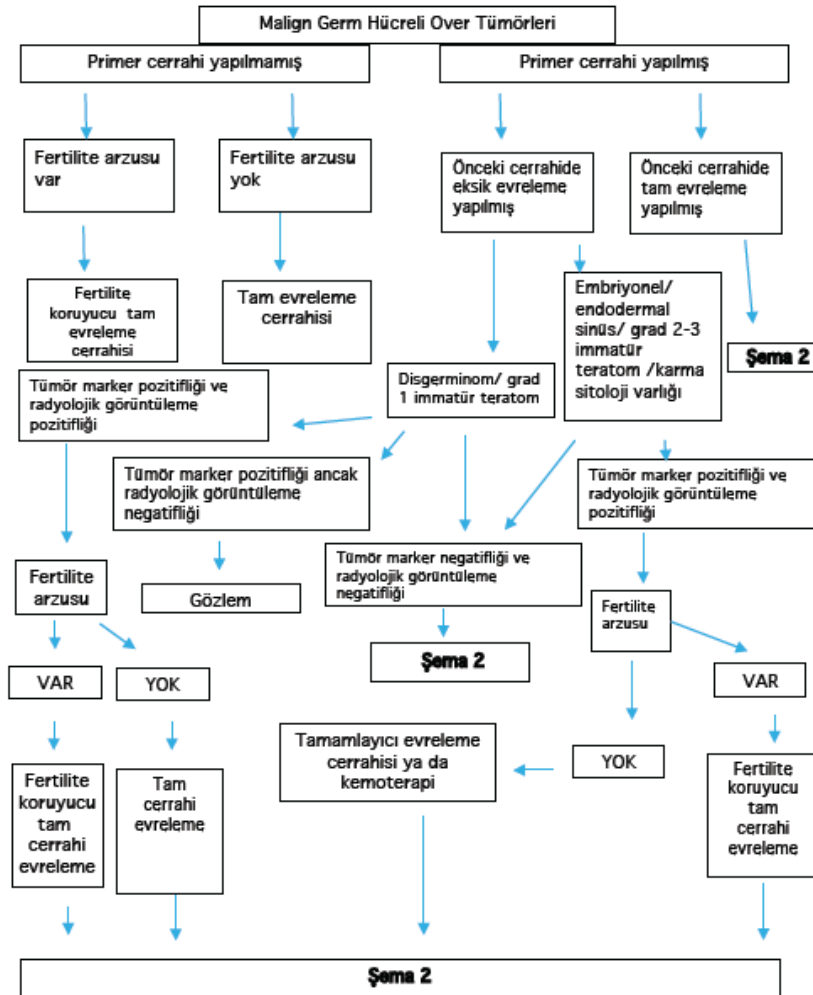


Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 11.

MALIGN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER YÖNETİM



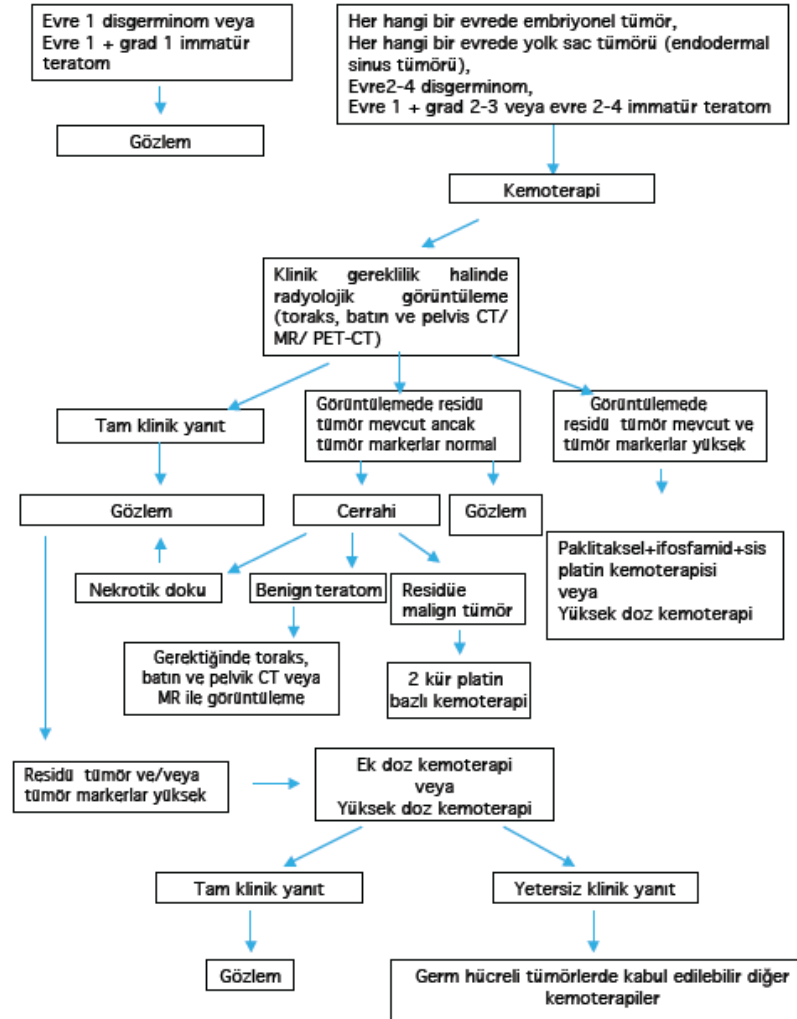


Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 12.

MALIGN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER YÖNETİM





Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu “Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri”

Şekil 13.
MALIGN SEKS KORD- STROMAL TÜMÖRLER
YÖNETİM

