



Değerli Meslektaşlarım,

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Öğretim üyesi **Prof.Dr. Yılmaz DİKMEN**'i kaybetmenin derin üzüntüsü içindeyiz, Merhuma Allah'tan Rahmet, kederli ailesine ve arkadaşlarına sabır ve başsağlığı dileriz.

2019-2020 döneminin dördüncü toplantısı 30 Ocak 2020 tarihinde gerçekleştirilecek. Bu ayki toplantıda Onkolojik Patolojilerin önemli konularından olan Adneksiyal kitlelere yaklaşım, Jinekolojik kanserlerde minimal invaziv cerrahi , ek olarak Panel HPV ile taramanın rasyoneli ve Ulusal tarama ile ilgili görüşler konuşulacaktır. Toplantıda bir diğer konu da Anormal servikal histoloji , Endometrial hiperplazilerde güncel yaklaşım olacaktır. Bu toplantımızın da bir önceki yıllarda olduğu gibi Bilimsel açıdan verimli geçeceği konusunda değerli katkılarınızı bekler , 2020 yılının bu ilk toplantısını sizlere iletmekten mutluluk duyuyoruz.

30 Ocak Perşembe günü saat 18:00 de Hilton Oteli'nde TJOD İzmir toplantısında görüşmek üzere,

En derin sevgi ve saygılarıma,

TJOD İzmir Yönetim Kurulu adına
Prof. Dr. Erol Tavmergen



TJOD İZMİR ŞUBESİ E - BÜLTEN

OCAK 2020



**TÜRK JİNEKOLOJİ ve OBSTETRİK DERNEĞİ İZMİR ŞUBESİ
YÖNETİM KURULU**

BAŞKAN

Erol Tavmergen

SEKRETER

A. Özgür Yeniel

SAYMAN

Çetin Aydın

ÜYELER*

Dilek Aslan

Erbil Doğan

Nedim Karadadaş

Emre Okyay

Muzaffer Sancı

Fatih Şendağ

* Soyisme göre alfabetik dizilmiştir.



www.facebook.com/tjodizmir





TJOD İZMİR ŞUBESİ 26 ARALIK 2019 TOPLANTISINDAN KARELER...





TJOD İZMİR OCAK 2020 BÖLGE TOPLANTISI

17:30-18:00 | Kayıt

I. OTURUM Jinekolojik Onkolojik Patolojilerde Değerlendirme ve Yönetim

Oturum Başkanı: Aydın Özşaran

18:00-18:15 | **Adneksiyal kitlelere yaklaşım; kime, hangi görüntüleme yöntemi ?**

Serhat Şen

18:15-18:30 | **Jinekolojik kanserlerde minimal invaziv cerrahi, kime yapalım ?**

Nuri Yıldırım

18:30-18:45 | **Anormal servikal histoloji: kimi nasıl tedavi edelim, sonrasında nasıl takip edelim ?**

Nefise Vatansever

18:45-19:00 | **Endometrial hiperplazilerde güncel yaklaşım: ne zaman medikal tedavi, ne zaman cerrahi ?**

Orkun İlgen

19:00-19:15 | **Tartışma**

19:15-19:30 | **Kahve Molası**

19:30-20:30 | **II. OTURUM
Panel HPV ile taramanın rasyoneli ve
Ulusal tarama programı**

Murat Gültekin, Mustafa Coşan Terek

Dr. Seda Kavurmacı, Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkları yazdı...

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLAR

Dr. Seda Kavurmacı
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Farklı işlevleri olan trofoblastların düzenleyici mekanizmalarının bozulması gebeliğin nadir bir komplikasyonu olan gestasyonel trofoblastik hastalıklara (GTH) neden olmaktadır. GTH tanımı geniş bir spektrumu ifade etmektedir. Temel olarak premalign (komplet mol hidatiform, parsiyel mol hidatiform) ve malign (invaziv mol, koryokarsinom, plasental site trofoblastik tümör ve epiteloid trofoblastik tümör) olarak sınıflandırılabilir (1) Epidemiyolojik çalışmalar geniş varyasyonda olsa da dünyanın birçok yerinde GTH insidansı 1/1000 gebeliktir (2). Mol hidatiformlar tüm GTH'ların %80'ini, invaziv mol %15'ini diğer tipleri ise kalan %5'ni oluşturmaktadır. (3) GTH gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri gebelik yaşı (<15 yaş, >45 yaş risk artmaktadır) bir diğeri ise daha önce geçirilmiş molar gebeliktir ve riski 10 katına çıkarır (4,5).

Mol Hidatiform

Komplet mol hidatiform (KMH) boş ovumun tek sperm ile fertilizasyonu sonrası duplikasyon ile ya da boş ovumun iki sperm ile fertilizasyonu ile oluşur. Komplet mol hidatiformda nükleer DNA'nın tamamı paternaldir. Ancak istisnai olarak NLRP7 ve KHDC3L gen mutasyonları olan hastaların bazılarında biparenteral diploid karyotip vardır (6). Bu otozomal resesif kalıtılan mutasyona sahip ailesel tekrar eden mol hidatiform'lu hastalarda normal gebelik ancak oosit donasyonu ile mümkündür. KMH olguları menstrüasyon gecikmesi ya da anormal vajinal kanama nedeniyle başvurabilirler. Trofoblast proliferasyonu nedeniyle β -hCG seviyeleri gebelik haftasına göre oldukça yüksektir ve uterus boyutları belirgin artmıştır. Ultrasonografi ile fetal yapılar izlenmezken, kalın ve anekojen odakların olduğu düzensiz kavital kitle izlenir. Hiperemesis gravidarum, preeklampsi, teka lutein kistleri ya da üzüm salkımı şeklinde parça düşürme gibi molar gebeliğin klasik ileri hafta bulgularına günümüzde sık rastlanmaz. Artık yaygın ultrasonografi kullanımıyla birlikte asemptomatik dönemde bile molar gebelik tanısı konulabilmektedir.

Parsiyel mol hidatiformda (PMH) normal bir ovumun, dispermik fertilizasyonu söz konusudur. Bu nedenle biparenteral genom içerir ve triploid karyotip izlenir. En sık görülen 69,XXX'tir. Fetus oluşursa gelişme geriliği ve multipl konjenital malformasyonlar ortaya çıkar ve viabl değildir. Olgular missed ya da inkomplet abortus kliniği ile karşımıza çıkar. Uterus genellikle normal cesamettedir ve klasik molar gebelik bulguları KMH'a göre daha da nadirdir. β -hCG seviyeleri KMH'a göre daha düşüktür. Ultrasonografik değerlendirmede fetal yapılar hatta fetal kalp atımı, kalın ve hidropik bir plasenta izlenir.

Mol gebelik tanısı konulmaz dilatasyon ve küretaj ile uterin kavitenin boşaltılması gereklidir. Gerekli kan hazırlığı yapıldıktan sonra ameliyathane koşullarında işlem yapılmalıdır. Kanamayı azaltmak için oksitosin infüzyonu uygulanabilir. Uterin perforasyon riski yüksek olduğundan küretajın ultrasonografi eşliğinde yapılması uygun olacaktır. Rh negatif olgulara anti-D profilaksisi yapılmalıdır. Ayrıca pulmoner emboli gelişme riski akılda tutulmalıdır. Aile planlamasını tamamlamış ise histerektomi de uygulanabilir. Ancak molar gebelik tahliyesi için medikal indüksiyon ve histerotomi maternal morbidite ve kemoterapi gerektiren postmolar GTN riskini arttırdığı için önerilmez.



Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi (GTN)

İnvaziv Mol: Olguların büyük bir çoğunluğu KMH bir kısmı da PMH sonrası takipte; β -hCG düzeylerinin plato çizmesi ya da yükselmesi ve ultrasonografiyle myometriyum içerisinde molar gebelik görünümü izlenmesiyle tanınır. Lokal olarak invaziv olmasına karşın uzak metastaz yapma eğilimde değildir.

Koryokarsinom: Myometriyumda koryonik villuslar olmadan sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast invazyonu (dimorfik patern), kanama ve nekroz vardır. Erken dönemde damar invazyonuyla sistemik metastaz yapma eğilimi yüksektir. En sık akciğer ve beyine metastaz olmaktadır. Ayrıca intraplasental koryokarsinom varlığında hidrops fetalis ve fetal metastaz riski de vardır. Genellikle molar gebelik sonrasında gelişmesine rağmen abortus ya da canlı doğum sonrasında da görülebilmektedir. Molar gebelik sonrası takiplerde ya da abortus materyalinin patolojik incelemesiyle insidental olarak erken dönemde koryokarsinom tanısı konulabilir. Ancak canlı doğum sonrası normal görünümde olan plasenta başka bir sebepten dolayı patolojik incelemeye gönderilmemiş ise bu olgularda tanı gecikir ve mortalite riski yükselir. Olgular anormal vajinal kanama şikayeti ile başvurabileceği gibi metastaz bulguları ile de başvurabilirler. Metastatik koryokarsinom çok vasküler olduğu için biyopsi alınmamalıdır.

Plasental Site Trofoblastik Tümör: Kümeler halinde atipik trofoblastlar, yoğun damar ve myometriyum invazyonu izlenir. İmmunohistokimyasal olarak hPL (human plasental laktogen) için diffüz, hCG için fokal pozitiflik görülür. Normal plasentada olduğu gibi abondan ekstraselüler eozinofilik fibrinoid materyal izlenirken, koryokarsinomda olduğu gibi villus yapısı izlenmez. Çoğunlukla canlı doğumu takiben görülse de herhangi bir gebeliği takiben gelişebilmektedir. Olgular genellikle gebelik sonrası uzun süredir devam eden düzensiz vajinal kanama şikayetiyle başvururlar. Diğer GTN'lere göre β -hCG düzeyleri daha düşük ölçülürken, farklı olarak hPL seviyeleri artmıştır. PSTT çoğunlukla uterusu sınırlıdır, ancak metastaz yapması halinde koryokarsinom gibi bir yayılma paterni vardır ve diğer GHN'lere göre daha kötü prognoza sahiptir. Tedavi histerektomidir ancak fertilizasyon arzusu olan hastalarda agresif kombine kemoterapi uygulanabilir.

Epiteloid Trofoblastik Tümör: Koryonik tip intermedier trofoblastlardan kaynaklanan oldukça nadir bir gestasyonel trofoblastik tümördür. Önceki gebelikten yıllar sonra anormal vajinal kanamalarla ortaya çıkabilir. Tanı endometriyal biyopsi ile konulur ancak keratinize skuamöz hücreli kanser ile karışabilir. Genellikle uterusu sınırlıdır nodüler biçimde büyür ancak çok nadiren akciğer başta olmak üzere ekstraselüler organlara metastaz yapabilmektedir. Tedavi kemoterapiye direnç nedeniyle histerektomidir.

Klinik Değerlendirme

Molar gebeliklerin sonlandırılmasından sonra GTN gelişme riski daha yüksektir, risk KMH'da yaklaşık %15 iken PMH'da %0,5-1 arasındadır (7, 8). Ancak molar gebelik tanısı almış olgularda bu riski önceden tespit etmemizi sağlayabilecek güvenilir bir yöntem yoktur. Molar gebelik dilatasyon küretaj ile boşaltıldıktan sonra olguların takibi negatif olana kadar haftalık serum β -hCG düzeylerinin ölçümü ile yapılmalıdır. Takip sürecinde olgulara etkin bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir çünkü bu dönemde oluşabilecek bir gebelik takip sürecini zorlaştıracaktır. Bu amaçla oral kontraseptifler güvenle kullanılabilir, rahim içi araçlar ise uygulama sırasında perforasyon riski nedeniyle tercih edilmez.

Trofoblast miktarındaki en ufak bir artış serum β -hCG düzeylerine yansımaktadır. Sağlıklı gebeliklerde β -hCG intakt haldeyken, gestasyonel trofoblastik hastalıklarda fragmente (Nicked hCG, beta core, C-terminal segment, serbest beta alt ünitesi) halde bulunabilir. Bu nedenle takipte kullanılacak olan test tüm fragmanları ölçebilmelidir. Ancak çoğu test tüm formları ölçemediğinden yalancı negatifliğe neden olabilir. Ayrıca testlerin bir kısmı da heterofil antikorlarla çapraz tepkimeye girerek yalancı pozitifliğe neden olabilmektedir bu durumda heterofil antikorlar idrara geçemediğinden idrarda hCG ölçümü yararlı olabilir.



Postmolar GTN tanısı; β -hCG düzeylerinin plato çizmesi (1, 7, 14 ve 21. günlerde), β -hCG düzeylerinin yükselmesi (1, 7 ve 14. günlerde), histolojik olarak koryokarsinom saptanması ile konulabilir (9). Molar olmayan gebelik sonrası GTN'ler anormal vajinal kanamanın yanı sıra metastaz bulguları ile karşımıza gelebilir. Alışılmadık kliniği olan hastaların ayırıcı tanısında GTN'ler akılda tutulmalı ve β -hCG düzeyleri değerlendirilmelidir.

GTN tanısı alan olgularda tedavi öncesinde pelvik doppler ultrasonografi, ve direk akciğer grafisiyle değerlendirme yapılmalıdır. Ultrasonografi ile uterus büyüklüğü, pelvik yayılım ve vaskülarite değerlendirilir. Direk akciğer grafisi ile olası metastaz dışlanmalıdır. Grafi normal ise toraks BT incelemeye gerek yoktur, %40 görülen mikrometastazlar sonucu etkilemez (10). Grafide lezyon saptanması halinde toraks BT ve kranial MR ile değerlendirme yapılmalıdır. Nörolojik bulgusu olan olgularda akciğer metastazı saptanmasa da kranial MR ile değerlendirme yapılmalıdır. Akciğer metastazı olan ancak kranial MR'da metastaz saptanmayan olgularda ponksiyon yapılarak BOS'ta β -hCG düzeylerinin bakılması faydalıdır. BOS/serum β -hCG oranı 1/60 düşük ise beyin tutulumu dışlanır. Ayrıca BT ve MR'ın yetersiz kaldığı durumlarda PET-BT ile ileri inceleme yapılabilir (11).

GTN'lerde Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) oluşturduğu anatomik evreleme kullanılmaktadır (12) (Tablo 3). Plasental site ve epitelioid trofoblastik tümörlerde tedavi kararında anatomik evreleme önemlidir. Ancak tedavi yanıtını belirlemede yetersiz kaldığından Dünya Sağlık Örgütü'nün oluşturduğu ve sonrasında FIGO tarafından tekrar düzenlenen prognostik skora sistemini anatomik evrelemeyle birlikte kullanılmaktadır (13) (Tablo 4). Evre I-II-III ve prognostik skoru 0-6 arasında olan olgular kemoterapi direnci için düşük riskli, Evre IV veya prognostik skoru $7 \leq$ olanlar ise yüksek riskli olarak tanımlanır.

Tablo 3: FIGO gestasyonel trofoblastik neoplazilerin anatomik evrelemesi

EVRE	
I	Uterusa sınırlı hastalık
II	Uterus dışına yayılım mevcut ancak genital yapılarla sınırlı
III	Genital tutulum olsun ya da olmasın akciğer tutulumu olması
IV	Akciğer dışındaki tüm uzak organ tutulumları

Tablo 4: FIGO gestasyonel trofoblastik neoplazilerin prognostik skora sistemi

	0	1	2	4
Yaş (yıl)	<40	≥ 40		
Önceki gebelik	Molar	Abort	Term	
Gebelik sonrası süre (ay)	<4	4-6	7-12	>12
Tedavi öncesi serum β -hCG (mIU/mL)	$<10^3$	$>10^3-10^4$	$>10^4-10^5$	$>10^5$
En büyük tümör çapı (cm)		3-4	≥ 5	
Metastaz yeri	Akciğer	Dalak Böbrek	Gİ traktus	Karaciğer Beyin
Metastaz sayısı		1-4	5-8	>8
Başarısız KT ilaçları			1	≥ 2



Tedavi

GTN'lerde esas tedavi yöntemi kemoterapidir. Mükerrer dilatasyon küretaj ve histerektomi endikasyonu kısıtlıdır. Sebatiyen vajinal kanama, kavite içerisinde myometriyuma invaze olmayan molar doku varlığında, hCG <5000 mIU/mL saptanırsa ikinci bir küretaj yapılabilir. Ancak uterin perforasyon, kanama ve enfeksiyon riski yüksek olduğundan ikinci bir küretajdan kaçınılmalıdır. Aile planlamasını tamamlamış olgularda uterusu sınırlı tümör varlığında, plasental site ve epiteloïd trofoblastik tümörlerde, kemoterapiye dirençli diğer tiplerde ve kontrol altına alınamayan vajinal ya da abdominal kanama halinde histerektomi uygulanabilir (14). Histerektomi uygulanması kemoterapi gerekliliğini ortada kaldırmaz ancak kemoterapi dozunu azaltır. Operasyon sonrasında %3-5 oranında GTN persiste olabileceğinden takibe devam edilmelidir (15).

Molar gebeliklerin sonlandırılmasından sonra rutin profilaktik kemoterapi uygulamasının pratikte yeri yoktur. Olgular β -hCG düzeyleri düşüyor ise kemoterapi verilmeden 6 aya kadar güvenle takip edilebilir. GTN tanısı konulmuş ise kemoterapi protokolü (tekli/çoklu ajan) histolojik tipten bağımsız prosnostik skorlamaya göre belirlenir. Molar gebelik sonrası gelişen GTN'lerin büyük bir çoğunluğu prosnostik skorlamaya göre düşük risklidir. Skoru 0-6 arasında olan olgulara tek ajanla kemoterapi uygulanır. Bu amaçla kullanılan ajanlar; Metotreksat ve Daktinomisin (aktinomisi-D)'dir.

Metotreksat (MTX); monoterapide en sık kullanılan ajandır. Yaygın olarak kullanılan uygulama şekli; 48 saat arayla 4 doz 50 mg intramusküler MTX (1-3-5-7. gün) enjeksiyonu ve her MTX enjeksiyonunda 30 saat sonra 15 mg oral folinik asit verilmesidir (16). Tedaviye β -hCG değeri negatif olana kadar 2 haftada bir devam edilir. Negatif saptandıktan sonra 3 konsolidasyon siklusu daha uygulanır.

Metotreksat genellikle iyi tolere edilse de %2 olguda ağız ülserlerine, göz hassasiyetine ve nadiren plevra ve peritonda serozite neden olabilir. Tek ajan MTX direnç gelişebilir. Tedavisi sırasında hCG iki kez plato yapması ya da artması halinde β -hCG 300 mIU/mL'nin altında ise Daktinomisin ile tek ajan tedaviye devam edilir; β -hCG 300 mIU/mL'nin üstünde ise kombine kemoterapiye geçilir.

Daktinomisin (Aktinomisin-D); düşük riskli GTN primer tedavisinde toksisite riskinden dolayı daha az kullanılır. Daktinomisin 14 günde bir 1.25 mg/m² intravenöz uygulanır (16). Metotreksat'a dirençli getasyonel trofoblastik neoplaziler genellikle daktinomisin'e yanıt verirler.

Prognostik skoru $7 \leq$ olan olgular genellikle gebelikten çok sonra başvuran, metastazlı hastalardır. Kemoterapi direnci için yüksek riskli bu olgularda tek ajan kemoterapiyle kür sağlanamaz bu nedenle kombine kemoterapi uygun seçenektir. En sık kullanılan ve iyi tolere edilen kombine tedavi EMA/CO protokolüdür. Etoposide, Metotreksat, Aktinomisin-D, Siklofosamid ve Oncovin (vinkristin) kombinasyonundan oluşur (16, 17). MTX infüzyonundan sonra folinik asit tedaviye eklenir. Tek ajan kemoterapide olduğu gibi kombine tedaviye direnç gelişebilir. Bu olgularda siklofosamid ve oncovin yerine etoposide ve sisplatin verilerek EMA/EP protokolüne geçilir ve cerrahi eksizyon gündeme gelir.

Beyin metastazı olan hastaların neredeyse tamamı Evre IV, prognostik skoru 12'nin üzerinde olan yüksek riskli hastalardır. Hemen her zaman diğer organ metastazları ile birlikte ve karaciğer metastazının eşlik ettiği durumlarda tablo daha da kötüleşir. Beyin metastazı saptanması halinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahinin de dahil olduğu agresif bir tedavi uygulanır.



İzlem

Gestasyonel trofoblastik tümör nedeniyle tedavi uygulanan hastaların izlemi molar gebeliklerde olduğu gibi serum β -hCG düzeyleri ile yapılır. Kemoterapi ile negatif olan değer bir yıl süresince aylık olarak ölçülür. Yüksek riskli hastalarda bu süre 2 yıla kadar uzatılabilir. Takip süresince hastalara mutlaka etkin bir kontrasepsiyon yöntemi başlanır.

Uzm. Dr. Seda AKGÜN KAVURMACI

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KAYNAKLAR

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet. 2010; 376: 717-729.
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:531-539.
3. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, et al. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage. Gynecol Oncol 2017;144:200-207.
4. Savage P, Williams J, Wong SL, et al. The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000-2009. J Reprod Med. 2010; 5: 341-345.
5. Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM, et al. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod Med. 2008; 53(7): 481-482.
6. Andreasen L, Christiansen OB, Niemann I, et al. NLRP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. Mol Hum Reprod. 2013; 19: 773-781.
7. Golfier F, Raudrant D, Frappart L, et al. First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease Reference Center. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196: 172e1-172e5.
8. Hancock BW, Nazir K, Everard JE. Persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform mole incidence and outcome. J Reprod Med. 2006; 51: 764-766.
9. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. FIGO Cancer Report 2018: Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Obstet 2018; 143 (2): 79-85.
10. Darby S, Jolley I, Pennington S. Does chest CT matter in the staging of GTN? Gynecol Oncol. 2009; 112: 155-160.
11. Dhillon T, Palmieri C, Sebire NJ, et al. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod Med. 2006; 51: 879-887.
12. FIGO Oncology Committee: FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. Int J Gynaecol Obstet. 2002; 77(3): 285-287.
13. FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Current FIGO staging for cancer of vagina, fallopian tube, ovary and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 105(1): 3-4.
14. Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, et al. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. J Reprod Med. 2010; 5: 194-198.
15. Soper JT, Mutch DG, Schink JC. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. ACOG Practice Bulletin No.53. Gynecol Oncol. 2004; 93: 575-585.
16. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24(6): vi39-vi50.
17. Froeling FEM, Seckl MJ. Gestational Trophoblastic Tumours: An Update for 2014. Curr Oncol Rep. 2014; 16: 408-417.



Dr. Alpay Yılmaz, Endometrial kanserde lenfadenektominin yeri; Standart, uygulamadan selektif ve sentinel lenfnoduna geçiş sürecine genel bakışı yazdı...

Endometrial kanserde lenfadenektominin yeri; Standart, uygulamadan selektif ve sentinel lenfnoduna geçiş sürecine genel bakış

Dr. Alpay Yılmaz

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Endometrial kanser gelişmiş ülkelerde kadın genital sistemin ensik rastlanılan kanseridir. Over, serviks ve vulva kanseri ile kıyaslandığında, prognozu çok daha iyi seyirlidir. Hastalığın erken döneminde vajinal kanama semptomu ve sonografik bulguların olması, erken evrede tanı konmasını ve tedavisini mümkün kılmaktadır. Endometrial kanser gelişiminde olası risk faktörleri; artmış östrojen düzeyi (obezite, diyabet, yağ oranı yüksek beslenme), erken menarş yaşı, nulliparite, geç menapoz yaşı, Lynch sendromu, ileri yaş (55<) ve tamoksifen kullanımıdır. Yükselen yaşam beklentisi ve obezite oranı, endometrial kanser sıklığını arttırmaktadır.

Endometrial kanserin yayılımını ve adjuvan tedavi gereksinimini ortaya koyan cerrahi evrelemede en önemli basamağı lenfnodu diseksiyonu oluşturmaktadır. Lenfnodal tutulumun varlığı rekürensrisini arttırmakta ve adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi gereksinimini ortaya koymaktadır.

FIGO nun 1970 yılına ait preoperatif kriterlere dayanan klinik evrelemesinin, birçok çalışmada ortaya konan 15-20 % lere varan yanılma payı nedeniyle günümüzde yerini cerrahi evrelemeye bırakmıştır. 1988 de modifiye edilen ve 2009 da revize edilen FIGO evrelemesi günümüzde kabul gören cerrahiye dayalı bir evreleme sistemidir.

Bu evrelemede, uterusu sınırlı hastalıkta lenfnodunun değerlendirilmesi, evreyi belirlemede kritik öneme sahiptir. Pelvik ve para-aortik lenfnodu tutulumu varlığında evre artmaktadır (3C1 ve 3C2).

Erken dönemlerde, tam standart bir lenfadenektomi (pelvik ve para-aortik lenfnodlarının tamamının değerlendirilmesi) tüm hastalara önerilmekte idi. Günümüzde ise lenfnodu diseksiyonlarında

“ Sentinel lenfnodu örnekleme ” ni de kapsayan daha seçici bir yaklaşımda bulunmaktadır (1). Bu değişimin sebeplerini şu şekilde tanımlayabiliriz;

Hiçbir randomize çalışma “rutin tam lenfnodu diseksiyonu”nu desteklememektedir (2), fakat bazı retrospektif çalışmalarda faydası gösterilmişti (3-5). Avrupa’da yapılmış olan iki randomize edilmiş klinik çalışma rutin lenfadenektominin nodal tutulumu olan hastaları saptayabildiği fakat sağkalımı arttırmadığını ortaya koymuştur (6,7). Yine de bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar tartışma konusu olmaya devam etmektedir (8-10). Bu sonuçları yorumlarken dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır. Hastaların seçimi, lenf nodu diseksiyonu ve standartlaştırılması da dahil olmak üzere bu randomize çalışmaların sınırlamalarının ele alınması önemlidir (11-12). Diğer kaygılar arasında merkezi patoloji incelemesinin olmaması, cerrahların uzmanlık alanı ve istatistiksel gücün yeterliliği bulunmaktadır.



Lenfadenektomi endikasyonu

Günümüzde birçok kaliteli dizayn edilmiş çalışma ile ortaya konmuştur ki; lenfnodu diseksiyonu gerekliliği ve hangi seviyeye kadar yapılması kararı preoperatif ve intraoperatif bulgulara dayanarak verilebilir. Bunun için önerilen kriterler şu şekildedir; 1) myometrial invazyon < 50%; 2) < 2 cm tümör çapı; 3) iyi- orta derece histoloji varlığı (13-14). Yine de kesin patoloji sonucu çıkmadan kesin kaniya varmak zordur.

Lenfadenektominin bir diğer faydası nodal metastazların saptanması ve en uygun tedavinin uygulanarak sağkalımı arttırmak ve tedaviye bağlı oluşabilecek toksiteyi azaltmaktır. Fakat yukarıda bahsedilen iki randomize Avrupa çalışmasından birinde cerrahi evreleme sonrası uygulana adjuvan tedavide standardizasyon sağlanmamıştır (7). Beklenen lenfadenektomi sonrası adjuvan tedavide artış olmasıdır fakat bu durum gerçekleşmemiştir. Mevcut sonuç sistematik ya da selektif lenfadenektomi uygulanan gruplar arasında oluşabilecek sağkalım ve rekürens farkını ortadan kaldırmış olabilir.

Para-aortik lenfadenektomi

Bir diğer tartışma konusu, pelvik lenfnodu diseksiyonuna para-aortik lenfadenektominin eklenip eklenmeyeceğidir. Önceki çalışmalar, pelvik lenfnodu tutulumu olmayan hastalarda para-aortik lenfnodu metastaz riski ile ilgili çelişkili bilgiler göstermiştir (13,15,16). Marianni ve arkadaşlarının yaptığı çalışma inferior mezenterik arterin üzerinde yüksek oranda lenfnodal tutulumu ortaya koymuştur, bu durum periaortik tutulum riski taşıyan hastalarda para-aortik lenfnodu diseksiyon seviyesinin renal vene kadar olması gerektiğini ortaya koymaktadır (15).

Para-aortik lenfadenektomi gerektiren kriterler NCCN kılavuzunda belirtilmiştir; pelvik lenfnodlarının üst sınırını kommon ilyak lenfnodunun tamamı içerir.

İnframezenterik ve infrarenal seviyede para-aortik nodal değere indirme, derin myometrial invazyon, yüksek dereceli histoloji ve seröz karsinom, berrak hücreli karsinom veya karsinosarkom gibi yüksek riskli tümörleri kapsar.

SLN haritalaması

Sentinel lenfnodu haritalaması, cerrahi evrelemede NCCN kılavuzunda yerini almıştır. Uterusa sınırlı tümörlerde metastatik pelvik lenfnodlarını saptamada kullanılmaktadır. Bu uygulama ile hastalar standart lenfadenektominin olası morbiditelerinden korunabilmektedirler. Sentinel lenfnodu haritalamasında günümüzde en sık kullanılan yöntem transservikal enjeksiyondur. SLN örneklemede yalancı negatiflik oranını azaltmak için NCCN kılavuzunda bildirilen algoritmayı uygulamak önemlidir. Bu algoritmadaki önemli hususlar; şüpheli, büyümüş lenfnodları SLN haritalamasından bağımsız olarak çıkarılması ve SLN haritalaması yapılamayan bölgeye sistematik lenfnodu diseksiyonu uygulanmalıdır(17,21).SLN haritalaması için en uygun adaylar metastaz açısından düşük ve orta derece olan ve/veya standart lenfadenektomiye tolere edemeyen hastalardır. Endometrial kanserde SLN haritalaması ile ilgili güncellenmiş literatür derlemesi ve konsensüs önerileri son olarak SGO (jinekolojik onkoloji cemiyeti) tarafından yayınlandı. NCCN kılavuzuna benzeralgoritma içeren SGO nun önerilerine uyulması durumunda pelvik lenfnodu metastazını %5 in altında yanlış negatiflik oranı ile yüksek doğrulukta saptayabilmektedir. İlave olarak, en geniş seriyeye sahip çok merkezli FİRES çalışması sonuçları yayınlandı. Bu çalışmada SLN haritalaması ile lenfadenektomi kıyaslandı. En az bir SLN saptama oranı %86, metastazı saptamada sensitivitesi %97.2, negative prediktif değeri %99,6 idi.

Yakın zamana kadar, SLN haritalamayı destekleyen verilerin çoğu tek merkezli çalışmalara dayanıyordu. N > 30



hastayla yapılan 17 çalışmanın sistematik bir derlemesinde tespit oranları% 60 ila% 100; daha büyük kohortlu (n> 100) çalışmalarda tespit oranları en az% 80 idi. Cerrahi algoritmanın retrospektif olarak uygulanmasıyla % 95 duyarlılık, % 99 ve % 5 yanlış negatif oranlara ulaşıldı. N> 10 hastayla (n = 4915) yapılan 55 çalışmanın yakın tarihli bir sistematik incelemesi ve meta-analizi,% 50 bilateral pelvik nod saptama oranı ve% 17 paraaortik saptama oranı ile 81 % genel saptama oranları bulundu(24).

SLN ultrastaging

Son veriler, mikrometastazların saptanmasının doğruluğunu geliştirmek için SLN ultrastaging'in (seri kesit ve immünohistokimya) potansiyel önemini ve etkisini vurgulamaktadır. SLN haritalaması sayesinde metastaz saptama oranında % 5 -15' lik artışa yol açtığını göstermektedir (18, 20, 22, 23, 25)

Standart lenfadenektomi ile SLN haritalamasının karşılaştırıldığı erken evre endometriyal kanserli (n = 780) hastaların retrospektif bir analizinde, SLN haritalaması daha fazla metastazın saptanmasına yol açtı (% 30.3'e karşı% 30.7, P <.001) ve adjuvan tedavinin daha fazla kullanılması ile ilişkilidi.

SLN haritalaması yapılan 508 hastadan oluşan bir kohortta, ultrasonografi geleneksel hematoksilin ve eozin boyaması ile gözden kaçırılacak 23 ek mikrometastaz vakası saptamıştır. Düşük veya orta riskli olduğu varsayılan 304 kadınla yapılan çok merkezli bir çalışma, SLN biyopsisi ve ultrastaging uygulamasının standart lenfadenektomiden üç kat daha fazla hastada metastatik SLN saptadığını göstermiştir (26).

SLN ultrastaging yoluyla saptanan mikrometastazların veya izole tümör hücrelerinin (ITC'ler) etkileri ve uygun yönetimi henüz net değildir(19, 20, 23, 27-29). Son zamanlarda çalışmalar, erken evre endometriyal kanserde SLN haritalaması sırasında keşfedilen ITC'lerin önemini araştırmaya başlamıştır.

Retrospektif bir derlemede SLN haritalaması yapılan 844 endometriyal kanser hastası incelendi (30). ITC, mikrometastaz ve makrometastazı olan hastaların çoğuna adjuvan kemoterapi uygulandı (sırasıyla% 83,% 81 ve% 89). 3 yılda rekürrensiz sağkalım negatif SLN'si olanlar için% 90, ITC'ler için% 86 ve mikrometastaz için% 86 idi. Sadece SLN makrometastazı olan hastalarda rekürrensiz sağkalım anlamlı olarak daha düşüktü (% 71, P <.001).

Yakın tarihli 519 prospektif gözlemsel çalışma, adjuvan tedaviyi dikkate alarak SLN makrometastazı, mikrometastazı ve ITC'leri olan hastaların sonuçlarını karşılaştırmıştır (31).SLN ITC'leri olan hastalar, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) hastaları ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha iyi olmuştur. SLN makrometastazı (% 95.5'e karşı% 58.5) ve sonuçlar negatif SLN'leri, ITC'ler ve mikrometastazı olan hastalar arasında benzerdi.

Bu ilk verilere dayanarak, SLN ITC'leri olan hastaların adjuvan tedaviden önemli fayda sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. Prognoz/sonucun gelecekteki değerlendirmesinin, dağınık ITC'li hastalar için adjuvan tedavinin eşliğini ve etkisini prospektif olarak incelemesi gerekebilir.

Sonuç olarak, lenfnodu diseksiyonu endometrial kanserli hastalarda hastalığın yayılımını saptamada, prognozunu öngörmede ve adjuvan tedavi gerekliliğini ve tedavinin niteliğini belirlemede mutlaka yapılmalıdır.

Lenfnodu diseksiyonunun beraberinde getirdiği morbiditeler (kanama, seroma, lenfödemi, obturator sinir hasarı gibi) cerrahları standart diseksiyondan selektif diseksiyona yöneltmiştir. İntraoperatif frozen



TJOD İZMİR ŞUBESİ E - BÜLTEN

OCAK 2020



çalışmalarında düşük,orta ve yüksek risk gruplarının belirlenmesi 27% lere varan oranda hastada lenfnodu diseksiyonunun yapılaması gerekliliğini ortadan kaldırmıştır. SLN haritalaması ve biyopsi tekniğinin gelişmesi ve bu uygulamada cerrahların deneyim kazanması sayesinde lenfnodu diseksiyonuna bağlı morbidite önemli ölçüde azalmış aynı zamanda ultrastaging yöntemi sayesinde 15% lere varan oranda standart immünohistokimyasal boyama ile saptanamayan metastazlar saptanabilmekte ve hastalığın evresi değişebilmektedir.

References:

1. Soliman PT, Frumovitz M, Spanuth W, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:291-294.
2. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:441-445
3. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29-33.
4. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:689-695.
5. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165-1172.
6. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-136.
7. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-1716
8. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-425.
9. Seamon LG, Fowler JM, Cohn DE. Lymphadenectomy for endometrial cancer: the controversy. *Gynecol Oncol* 2010;117:6-8.
10. Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116:293-294.
11. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Lymphadenectomy in endometrial cancer. *Lancet* 2009;373:1170; author reply 1170-1171
12. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Re: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:897-898; author reply 898-899.
13. Milam MR, Java J, Walker JL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:286-292.
14. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:814649.
15. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-18.
16. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65:82-87
17. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-535.
18. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122:251-254



19. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405-415
20. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: A valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013.
21. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234-239.
22. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469-476
23. Touhami O, Trinh XB, Gregoire J, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:41-45
24. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016
25. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research.
26. Raimond E, Ballester M, Hudry D, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014;133:506-511.
27. Touboul C, Bentivegna E, Uzan C, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review. *Curr Oncol Rep* 2013;15:559-565.
28. Amezcua CA, MacDonald HR, Lum CA, et al. Endometrial cancer patients have a significant risk of harboring isolated tumor cells in histologically negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1336-1341
29. Todo Y, Kato H, Okamoto K, et al. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e1.
30. St Clair CM, Eriksson AG, Ducie JA, et al. Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1653-1659.
31. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017;146:240-246.



Dr. Serhat Şen, Over Kanserine Genetik Yaklaşım Kılavuzu, Genetik Taramada Amaçlar ve Yöntemleri yazdı...

Over Kanserine Genetik Yaklaşım Kılavuzu, Genetik Taramada Amaçlar ve Yöntemler

Dr. Serhat Şen

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Over kanseri tedavisi, poly (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörlerinin klinik çalışmalarda sağkalım avantajı göstermesinden bu yana hızla eksen değiştirmektedir. En büyük sorun olan tarama ve risk gruplarının oluşturulması konusu da dolaylı ancak kesin bir şekilde çerçeve altına girmektedir. Bu durumu başlatan;DNA çift zincir kırıklarının tamir etmele görevli BRCA geninin germline veya sporadik mutasyonunun klinik öneminin kavranması ve buna bağlı olarak kanser genomu hakkında edinilen bilgilere dayanarak herediter kanserlerin mercek altına alınmasıdır. Bu kılavuzda mevcut gelişmelerin geçmişi, klinik pratikteki durumu, genetik danışmanlığın endikasyonları, zamanlaması ve gelecekteki tedavilere olan etkileri derlendi.

1. Giriş

Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü, kanserden ölüm nedenlerinin %6'sını kapsar (1). Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2005 yılı verilerine göre over kanseri sıklığı Türkiye'de 100 000 'de 6.4 olarak bildirilmiştir (2). 2019 yılında Birleşik Devletler'de 109000 kadına genital kanser tanısı konmuş ve 33000'den fazlası ölümlü sonuçlanmıştır (3). Her ne kadar bunların az bir yüzdesi saptanan genetik alterasyonlara bağlı olsa da, önceden saptanabilir olması; bir kohort seçilerek odaklı tarama ve profilaktik tedavileri mümkün kılması nedeniyle over kanserli hastaya yaklaşımda oldukça öne çıkmıştır. Ek olarak mutasyon taşıyan bireylerde prognoz ve PARP-i'lere yanıtın mutasyon taşıyıcılarında daha iyi olduğunu biliyoruz. Bu kılavuzda over kanseri tedavisinde güncel genetik gelişmelere odaklanarak, seçilmiş hasta grubu gözetmeksizin olguların tedavi süreçlerini yönlendirmede genetik danışmanlığın durumu anlatılmaktadır.

2. Kılavuz Nasıl Oluşturuldu?

Konuyla ilgili literatür, 2019 yılına kadar yapılmış çalışmalar PubMed® elektronik veri tabanına "genetic testing in ovarian cancer", "BRCA mutations in ovarian cancer" ve "PARP inhibitors in ovarian cancer" anahtar sözcükleri girilerek tarandı. Mevcut bilgi ve tavsiyelerin kanıta dayalı zemine oturmasına başladığı National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO), Society of Gynecologic Oncology (SGO) kuruluşlarının resmi yayın organlarının konuyla ilgili önerileri derlendi. Kılavuzda amaçlanan over kanseri tedavisine güncel genetik gelişmelerin hangi düzeyde katıldığını, tanı, tarama ve tedavi uygulamalarına olan etkilerinin hangi mantıksal çerçeveye oturması ve nasıl pratiğe dökülmesi gerektiğini kanıta dayalı tıp prensiplerine uygun olarak sistematize etmektir.

3. Neden Genetik Tarama?

Over kanseri etyolojisi çekirdeğinde konumlanan pek çok risk faktörü tanımlanmış, günümüze değin yoğun olarak reproduktif hikayeye odaklanılmış ve önemli etmenler aydınlatılmıştı. Ancak olasılıkla, hepsinden fazla risk artışına sebep olan pozitif aile hikayesidir. Bu bağlamda birinci derece akrabada over kanseri anemnezi, bireysel kanser riskini iki kat arttırmaktadır.

Erken evrelerin asemptomatik ve tarayıcı belirteçlerin de normal düzeyde oluşu vakaların ileri evrede tanı almasına yol açar. Alışılmış CA 12-5 ve ultrasonografi taraması da çok düşük sensitivite düzeylerinde kaldığı için



kullanışsızdır (4). Standart tedavi radikal sitoredüktif cerrahiye takiben platinum bazlı kemoterapi olup halen maksimal sitoredüksiyonun sağlanması en önemli prognostik faktördür. Öte yandan maksimalsitoredüksiyona rağmen vakaların %70'inde tanıdan sonra iki yıl içinde rekürrens gelişecektir. Sağkalım da erken hastalıkta %90 iken hastalığın yaygınlaşması ile %17'lere kadar düşmektedir (5).

Durum, kanser biyolojisini tam anlayamadığımızı gösteriyor. Tarama metodlarının yetersizliği ve prognozun görece iyileştirilememiş olması hem tarama hem tedavide yeni arayışlaradikkatleri çekti.

Meme kanserinde hereditenin rolü BRCA gen mutasyonunun tanımlanmasıyla aydınlatılmış, mevcut çalışmalar over kanserli olguların da %24 kadarında ortak genetik mutasyonların olduğunu, bunların %18'inin BRCA olduğunu göstermişti (6). Genel popülasyonda BRCA mutasyonun yaygınlığı düşük olsa da, mutasyon taşıyıcılarında hayat boyu kümülatifover kanserine yakalanma riski BRCA 1 için %44, BRCA 2 için %17 olarak hesaplanmıştır (7). Tanı alma yaşı da bu grupta, taşıyıcı olmayan bireylere göre 10 yıl daha erkendir (8). Daha ötesi, over kanseri olgularında BRCA mutasyonunun bilinmesi hem prediktif, hem prognostik öneme sahiptir, çünkü mutasyon taşıyıcılarının platinum bazlı kemoterapi rejimi ve PARP-i' lere cevabı taşımayanlara göre anlamlı olarak yüksektir.

4. Over Kanseri İlişkili Genetik Mutasyonlar

4, 1. Herediter Meme ve Over Kanseri Sendromu (HMOK)

2018 yılında yapılan çalışmalara göre Birleşik Devletler'de yıl içinde 22000 kadın over kanseri tanısı almış, 14000 kadın over kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiş, vakaların %7-25 kadarında kalıtsal germline mutasyon olduğu saptanmıştır (9,10). HMOK, BRCA genlerinde mutasyon ile karakterize, meme ve over kanseri ile ilişkili en yaygın sendromdur. Kalıtsal olmanın doğası gereği Aşkenazi Yahudileri, İzlanda ve Kanada'lılar gibi belli etnik topluluklarda prevalansın arttığı gözlenir. 80 yaşına gelmiş mutasyon taşıyıcısı bir kadında, tüm kanserleri dahil ettiğimizde BRCA 1 için %72, BRCA 2 için %69 kümülatif kanser riski öngörülmektedir (9). Taşıyıcılarda meme ve over kanseri dışında pankreas, prostat, melanom ve kolon kanseri riski de artmıştır, ancak en yüksek risk yine de meme ve over kanseri içindir (11).

4, 2. Diğer Genetik Mutasyonlar

HMOK'na göre daha kısıtlı bireyi etkilemekle beraber klinik taramada yerini almaya başlayan bir dizi genin over kanseriyle ilişkisi ispatlanmıştır. Çoğunlukla BRCA ailesiyle ilişki içinde, yani DNA çift zincir eşleşmelerinde homolog rekombinasyontamirinde görevlidirler. PALB2 mutasyon sıklığı epitelyalover kanseri (EOK) kohortunda yapılan bir çalışmada %0.21 bulunmuşken, kontrol grubunda %0.05 olarak bildirilmiştir (12). Bir diğer BRCA ilişkili mutasyon olan BIRP1 kalıtsal mutasyonu over kanserli olgularda %0.9, kontrol grubunda %0.09 saptanmıştır (13). Kesin penetransı tam olarak bilinmeyen RAD51C mutasyonu taşıyan bir kadının 60 yaşında over kanserine yakalanma riski %1, 80 yaşına geldiğinde %6 olarak hesaplanmış, ilginç olarak sağlıklı kontrollerde mutasyona hiç rastlanmamıştır (14). Peutz-Jeghers Sendromu olarak bilinen, serin-treoninkinaz 11 (STK11) veya LKB1 olarak bilinen gen mutasyonu neticesinde sıklıkla gastrointestinal sistem tümörleriyle karakterize durumda yaşam boyu non-epitelyalover kanseri riski %32'dir (15).

5. Over Kanseri İlişkili Genetik Mutasyon Tarama Endikasyonları

Günümüze değin, genetik tarama birinci derece akrabalarda görece erken yaşta kanser öyküsü olan kohortla sınırlıydı. Günümüzde United StatesPreventative Services Task Force, TheAmericanCollege of Medical Genetics, Genomics, andtheNationalComprehensiveCancer Network gibi global etkinliği olan kuruluşlar etkilenen aile bireyi sayısı, bireye yakınlık dereceleri, tanı yaşı, birden fazla kanser varlığı ve etnisiteyi hesaba katarak kılavuzlar yayınladı (16,17) (bkz.Tablo 1). Ek olarak BRCAPRO veTyrer-Cuzickmodelleri gibi hesaplama yöntemleri geliştirildi(18,19). Buna benzer diğer hesaplama modelleri temel olarak kişinin ne zaman, hangi sıklıkta



genetik danışmanlığa yönlendirilmesi gerektiği çıkarsamasına yardımcı olsa da orta riskli BRCA mutasyonları ve görece düşük riskli diğer mutasyonlara bağlı kanser gelişme riskini hesaplamadan uzaktır.

Klinik gelişmeler, over kanseriyle genetik mekanizmaların ilişkisini açıklamış, ötesi PARP-i'lerin sağkalım avantajları Faz 3 çalışmalarla gösterilmiştir. Buna bağlı olarak özellikle hangi grup hastaların idame tedavisinden, dolayısıyla daha iyi sağkalım oranlarından istifade edeceğini de saptanabilmesi nedeniyle National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society for Gynecologic Oncology (SGO), ve American Society of Clinical Oncology (ASCO) dernekleri aile hikayesi, etnisite, tanı yaşı bakılmaksızın non-müsinöz tüm epitelyal over kanseri tanısı alan hastaların BRCA 1 ve 2 ile birlikte bir grup genetik mutasyon panelinin taranmasını önermektedir (16,18,19).

Malignite tanısı ile birlikte aşağıdakilerin bir veya daha fazlasını taşıyan birey

*Ailede bilinen meme-over kanseri duyarlılık gen mutasyonu taşıyan birey varlığı

*Bireyde meme-over duyarlılık gen mutasyonu saptanması

*Herhangi bir yaşta aşağıdaki kanserlerden herhangi birinin tanısını almış olmak;

- Over Kanseri
- Pankreas Kanseri
- Metastatik prostat kanseri
- Meme veya yüksek dereceli prostat kanseri ve Aşkenaziyahudisi olmak

*Meme kanseri ile birlikte aşağıdakilerden birini barındırmak

- <50 yaş
- <60 yaş ve triple meme kanseri
- Çift primer meme kanseri

Herhangi bir yaşta meme kanseri olmak ve bir veya daha fazla kan bağı() bulunan bireyde; erkek meme kanseri, <50 yaşta meme kanseri, over kanseri, pankreas kanseri, metastatik prostat kanseri öyküsü

*Herhangi bir yaşta meme kanseri olmak ve kan bağı bulunan iki veya daha fazla bireyde herhangi yaşta meme kanseri öyküsü

(*)kan bağı: birinci, ikinci veya üçüncü derece akraba

Tablo 1: NCCN Hereditör Meme-Over Kanserinde Genetik Değerlendirme Kriterleri, 20

Malignite tanısı olmayan ancak aile öyküsü bulunan bireyde aşağıdakilerden herhangi biri

*Bir veya ikinci derecede akrabada;

- <45 yaş meme kanseri
- Over Kanseri
- Erkek Meme Kanseri
- Pankreas Kanseri
- Metastatik Prostat Kanseri
- Bir bireyde ikiden fazla meme kanseri primeri
- Ailede iki veya fazla bireyde (aynı tarafta) <50 yaş meme kanseri

*Aşağıdakilerden iç veya daha fazlasını barındıran kişisel veya ailesel öykü

- Meme kanseri, sarkom, adrenokortikalkarsinom,
- Kolon kanseri, endometriyum kanseri, dermatolojik manifestasyonlar, makrosefali, gastrointestinal sistemin hamartomatoz polipleri (Cowdensendromu)
- Lobüler meme kanseri, diffüzgastrik kanser (CDH1)
- Meme kanseri, gastrointestinal kanser veya hamartomatoz polipler, overin seks kordstromal tümörleri veya çocukluk çağı cilt pigmentasyonları (STK11)

Tablo 1 devamı



6. Kimlere Hangi Testler Yapılmalı?

Aile hikayesi ve yaştan bağımsız olarak over kanseri tanısıyla cerrahi yapılan 360 olguya 25 gen mutasyonu bakıldığında 12 gende 85 mutasyon saptayan çalışmada yazarlar, olguların %24'ünün germline mutasyon taşıyıcısı olduğu, %18'inin BRCA 1 veya 2, %6'sının BRIP1, CHEK2 veya TP53 genlerinde mutasyon bulunduğu sonucunu bildirmişler (20). Dikkat çekici olarak mutasyon taşıyıcısı olan olguların üçte birinde aile hikayesi bulunmamaktaydı. Yine 1001 over kanserli hasta üzerinde yapılan mutasyon analizi çalışmasında BRCA mutasyonu taşıyan bireylerin %44'ünde aile hikayesi bulunmamaktaydı (21). Bu nedenle non-müsinözepitelyalover kanserinde pozitif aile hikayesi, genetik danışmanlık ve mutasyon taraması için gerekli değildir.

BRCA 1 ve 2 mutasyon taşıyıcısı bireylerde yapılan uluslararası çok merkezli bir çalışmada yaşa spesifik over kanseri riski incelenmiş, BRCA 1 taşıyıcıları için 50-59, BRCA 2 taşıyıcıları için 60-69 yaş aralığının en yüksek yıllık kanser riskini barındırdığı bulunmuştur (22). Bu nedenle genetik tarama 50 yaş altındaki olgularla sınırlandırılırsa birçok mutasyonlu olgu yakalanamayacağı için aile öyküsünden bağımsız olarak herhangi bir yaşta tanı alan over kanseri vakasına genetik danışma önerilmelidir.

Bugüne değin yapılan çalışmaların hiçbirinde epitelyal kanserlerden müsinözover kanseriyle nonepitelyalover kanserinin BRCA ilişkisi gösterilmediği için bu grupta genetik danışma önerilmez.

7. Tarama Sonucu Pozitif Olan Bireylerde Nasıl Koruyucu Tedbirler ve Takip

Mutasyon taşıyıcısı bireylerde CA 125 ve ultrasonografi ile tarama yapmanın faydası olmadığı için profilaktik cerrahi geçerli olan tek kanserden korunma yoludur. Çok merkezli, prospektif bir çalışmada BRCA 1 veya 2 mutasyon taşıyıcısı 2489 olguya yapılan profilaktik bilateral salpingoofektomi (BSO) sonuçları incelenmiş, over kanseri riski %6'dan %1'e, meme kanseri riski %6'dan %2'ye, toplam mortalite riskinin de %10'dan %3'e gerilediği gösterilmiştir (23). Başka bir retrospektif çalışmada profilaktik BSO sonrası jinekolojik kanser gelişmesinin relatif riskinin 0.04 (95% CI, 0.01-0.16) olacağı bahsedilerek 258 olgunun sadece 2'sinde periton kanseri geliştiği vurgulanmıştır (24).

Yukarıda bahsedilen risk artışının pik yaptığı yaş grupları bir tarafa American Society of Gynecologic Oncology halen mutasyon taşıyıcılarına 35-40 yaş arasında koruyucu cerrahi yapılmasını önermeye devam etmektedir. Profilaktik BSO'nun komplikasyon oranı oldukça düşük olup, fayda zarar oranı hasta lehinedir. Bununla birlikte olguya, final histopatolojide %4-8 oranında okült kanser yakalanma ve ek cerrahi gereksinim ihtimali bildirilmeli (25), cerrah operasyon öncesinde serum CA 125 düzeyi ve sonografik değerlendirmeyi yapmış ve intraoperatif tüm batın yüzeylerini detaylı olarak gözlemlemiş ve periton yıkama sıvısı örnekleme yapmış olmalıdır.

Ek olarak histerektomi eklenmediyse tubaların uterinkornuların hemen çıkış yerinden eksize edilmesi, laparoskopik yöntem tercih edildiyse spesmenlerin torba içerisinde batın dışına alınması gerekmektedir. Histerektomi genel endometriyum kanseri riskinde anlamlı azalma sağlamamakla birlikte BRCA mutasyonu taşıyıcılarında gelişen endometriyum kanserinin az diferansiye ve daha agresif olduğu akılda tutulmalı ve bu nedenle fertilitate arzusu yoksa mutlaka önerilmelidir (26).

Bu olgular hemen sonrasında cerrahi menapoza gireceği için hormon çekilmesine bağlı genel mortalitede artış söz konusu olacağından profilaktik cerrahinin sağkalım avantajı ile denge kurulacak olmasına rağmen birinci seçenek hormon dışı replasman yöntemleri uygulanmalıdır. Öte yandan 990 BRCA 1 mutasyonlu olguda hormon replasman tedavisi (HRT)'nin meme kanseri riskini artırmadığı da gösterilmiştir (27). Histerektomi



yapılmış olgularda sadece estrogen içeren preparatların kullanımı ek risk artışına yol açmadan daha akla yakın bir seçenek olarak görülmelidir. BRCA 1 veya 2 taşıyıcısı 1100 olguda profilaktik BSO sonrası verilen HRT'nin meme kanseri riskini anlamlı olarak artırmadığı ve güvenli olduğu bildirilmiştir ((HR 0.98, 95% CI, 0.63-1.52) (28). Yine de konuyla ilgili aydınlatılmamış noktalar olduğu bilinmeli ve replasman stratejisi buna göre düzenlenmelidir.

Profilaktik cerrahi sonrası olguda %1.2- %1.7 primerperitoneal kanser gelişme riskinin olduğu akılda tutulmalıdır (29). Bu olguların klinik takibinde en uygun diyebileceğimiz kanıtlanmış bir yöntem yoktur. Bununla birlikte önerilen strateji halen serum CA 125 ve USG ile yıllık tarama programının sürdürülmesi olacaktır (30).

8. Anahtar Noktalar

- 8, 1: Over kanserinde germline patolojik mutasyonların prevalansı yüksektir.
- 8, 2: Germline genetik mutasyon taraması nonmüsinöz tüm epitelyalover kanserli olgulara önerilmelidir.
- 8, 3: BRCA mutasyonu over kanseri yönetiminde hem prognostik hem prediktiftir.
- 8, 4: Germline mutasyonunun tespit edilmesi diğer aile bireylerinin risk yönetimi ve korunma stratejileri için oldukça değerlidir.
- 8, 5: Mutasyon taşıyıcısı bireye 35-40 yaş arasında koruyucu BSO önerilmelidir

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancerstatistics. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66
2. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı (Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü). 2005 yılı Türkiye kanser istatistikleri. 2006. <http://www.kanser.gov.tr>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancerstatistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34
4. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovariancancer mortality. J AmMedAssoc. 2011;305:2295.
5. SurvivalRatesforOvarianCancer, byStage. <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survivalrates.html>. Accessed April 6, 2019
6. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genesforinheritedovarian, fallopian tube, andperitonealcarcinomaidentifiedby massivelyparallelsequencing. ProcNatlAcadSci USA. 2011;108:18032-7.
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, andcontralateralbreastcancerfor BRCA1 and BRCA2 mutationcarriers. J AmMedAssoc. 2017;317:2402-16.
8. Soegaard M, Kjaer SK, Cox M, Wozniak E, Høgdall E, Høgdall C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutationprevalenceandclinicalcharacteristics of a population-basedseries of ovariancancercasesfromDenmark. ClinCancerRes. 2008;14:3761-7.
9. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al. "SEER CancerStatisticsReview, 1975-2015," NationalCancerInstitute, Bethesda, MD, 2018.
10. Morgan RD, Burghel GJ, Flaum N, et al Prevalence of germlinepathogenic BRCA1/2 variants in sequential epithelial ovariancancercases. J MedGenet. 2019;56:301-307
11. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al Cancersassociatedwith BRCA1 and BRCA2 mutationsotherthanbreastandovarian. Cancer. 2015;121(2):269-275.
12. Kotsopoulos J, Sopik V, Rosen B, et al. Frequency of germline PALB2



mutations among women with epithelial ovarian cancer. *FamCancer*. 2017;16(1):29-34.

13. Ramus SJ, Song H, Dicks Ed, et al Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11)
14. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):581-588.
15. van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258-1264.
16. "Genetic/Familial High-risk Assessment: Breast and Ovarian," National Comprehensive Cancer Network, Version 3.2019, Jan. 2019.
17. "Final Recommendation Statement: BRCA-Related Cancer: Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing. U.S. Preventive Services Task Force. December 2013. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/brca-related-cancer-risk-assessment-genetic-counseling-and-genetic-testing>."
18. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncology, "Practice bulletin No 182: hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):e110-e126.
19. Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):833-840.
20. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1274-84
21. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:2654-63
22. Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32:1547-53.
23. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-975.
24. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-1622.
25. Manchanda R, Abdelraheim, Johnson M, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG*. 2011;118(7):814-824.
26. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy with or without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncology*. 2016;2(11):1434
27. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncology*. 2018;4(8):1059.
28. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:111-115.
29. Harmsen MG, Piek JM, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer*. 2018;124(5):952-959.



TJOD İZMİR ŞUBESİ E - BÜLTEN

OCAK 2020



30. Chapman JS, Powel CB, McLennan J, et al. Surveillance of survivors: follow-up after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):339-343.