

Epiteliyal Over Kanserinde Yönetim

Prof Dr Uğur SAYGILI
DEÜ Tıp Fak
Kadın Hast ve Doğum
ABD

Over Kanseri Epidemiyoloji

❑ Ovarian Cancer is the Fifth Most frequent cause of death from Cancer in women

Estimated New Cases


Females



Breast	226,870	29%
Lung & bronchus	109,690	14%
Colon & rectum	70,040	9%
Uterine corpus	47,130	6%
Thyroid	43,210	5%
Melanoma of the skin	32,000	4%
Non-Hodgkin lymphoma	31,970	4%
Kidney & renal pelvis	24,520	3%
Ovary	22,280	3%
Pancreas	21,830	3%
All Sites	790,740	100%

Estimated Death

Females



Lung & bronchus	71,340	26%
Breast	39,520	15%
Colon & rectum	24,130	9%
Pancreas	18,300	7%
Ovary	15,460	6%
Non-Hodgkin lymphoma	9,570	4%
Leukemia	9,040	3%
Uterine Corpus	8,120	3%
Liver & intrahepatic bile duct	6,330	2%
Brain & other nervous system	5,670	2%
All Sites	271,520	100%

YÜKSEK RİSKLİ ADNEXIAL KİTLE AYIRIMI

- ✓ Yaşı
- ✓ Aile hikayesi
- ✓ Semptomları
- ✓ Menapoz durumu
- ✓ FM bulguları

- ✓ TvUSG
- ✓ Doppler
- ✓ 3D Doppler
- ✓ MRI
- ✓ BT
- ✓ PET
- ✓ Tm Markerleri

Malign Over Kitleli Olgularda Pelvik Bulgular

Benign	Malign
Unilateral	Bilateral
Kistik	Solid veya kompleks
Mobile	Fixe
Düz	Irregular
Ascite Yok	Ascite Var
Yavaş Büyüme	Hızlı Büyüme
Düz rektovaginal septum	Rektovaginal nodularite

2013

Review

Pelvic MRI as the “gold standard” in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: A systematic review

C. Anthoulakis ^{a,*}, N. Nikoloudis ^b

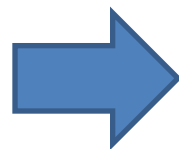
İkinci görüntüleme yöntemi olarak

MR

BT

Doppler

PET CT



Benign-Malign Ayrımında
En iyi yöntem MR

Tümör Marker'ları

Neoplasm

Epithelial Ovarian Kanser
Müsinöz epitelial ovarian tumor

Marker

CA125, HE4
CA19-9, CEA

Dysgerminoma

LDH

Endodermal sinus tumor

Alpha-fetoprotein

Choriocarcinoma, placental site
trophoblastic tumor

hCG, HPL

Granulosa cell tumor

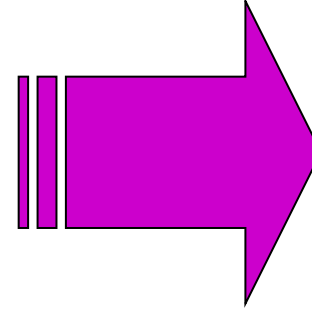
Inhibin

CA 125 yalancı pozitiflik oranı yüksek bir markerdir

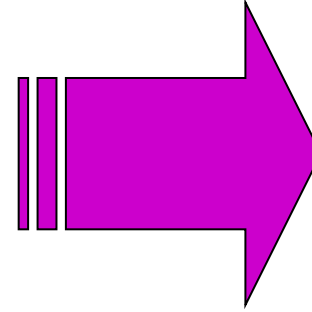
	% > 35 U/ml
Benign	6
Endometriozis (Evre 3ve4)	54
Gebelik (< 12 hafta)	16
PID	10
Myom	4
Siroz	70
Perikardit	70
Neoplazi	
Over	83
Pankreas	59
Akciğer	32
Meme	12
Kolorektal	23 <i>Bast,1983</i>

Premenopozal adneksiel
kitlelerde CA 125 ↑

Postmenopozal adneksiel
kitlelerde CA 125 ↑



%85 Benign



%80 Malign

Vasilev, Obstet Gynecol 1988

SONUÇ: CA 125 değerleri özellikle postmenopozal hastalarda yararlıdır

HE4 (Human Epididymis Protein)

- ✓ Epididymis sekretuar protein prekürsörü
- ✓ Over kanserlerinde ekspresyonu artar
- ✓ Seröz ve endometrioid tip over kanserlerinde CA125'e eklenince sensitivite artar
- ✓ Müsinöz ve germ hücreli tümörlerde sensitivitesi düşüktür
- ✓ Over kanserli düşük CA 125 li olguların yarısında yüksektir, benign over tümörlü olup CA 125 i yüksek olan olguların çoğunda normaldir

Benign – Malign ayrımında HE4

- Tek başına
 - Sens %95
 - Spes %73
- CA 125 ile beraber
 - Sens %77
 - Spes %95

Moore RG, Gyn Oncol 2008

HE4 + CA 125

✓ Premenopozal over tümörlerinde HE4 CA125 den daha güvenilir

✓ Ca 125 + HE4 kombinasyonu menopoz durumundan bağımsız daha sensitiftir

Moore RG, Gyn Oncol 2008

✓ Premenopozal benign kitlelerde HE4, CA125'e oranla daha az oranda yanlış pozitiflik gösteriyor (öz: endometrioma)

Niguyen L, CME 2014

The Risk Of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)

- Menapozal durum
- CA 125 düzeyi
- HE4 düzeyi

- Logaritmik formilasyon ile premenopozal ve postmenopozal risk düzeyleri belirlenir

ROMA SKALASI

- Pelvik kitle ile prezante olan hastada risk hesaplaması (CA125 + HE4)
 - 502 hasta – prospektif veri (borderline dahil)

Fig. 1 Cumulative frequency distribution of ROMA values for premenopausal women

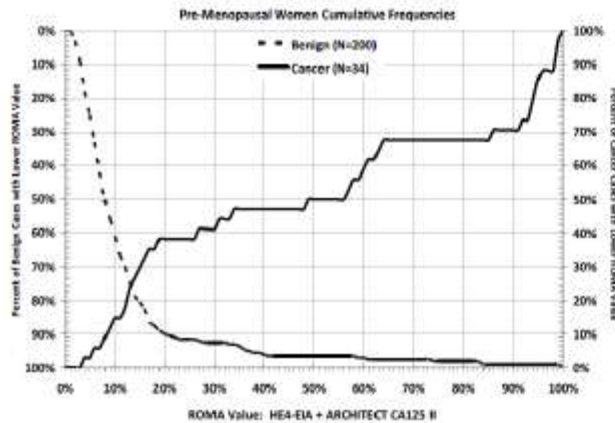
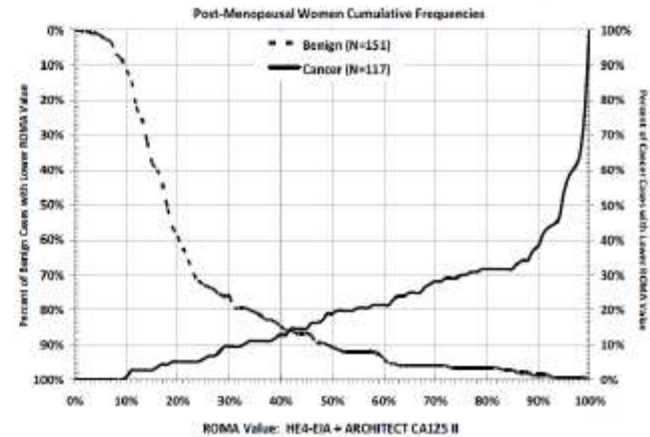


Fig. 2 Cumulative frequency distribution of ROMA values for postmenopausal women



- Premenopozal kadınlarda ROMA < %13 ise
- Postmenopozal kadınlarda ROMA < %28 ise
 - Epitelyal over kanseri riski düşük

Adneksiyal/pelvik bir kitlenin jinekolog onkologa refere edilme koşulları
(ACOG/SGO rehberi)

Postmenapozal

- * Yüksek Ca-125 düzeyi
- * Nodüler veya fikse kitle
- * Metastatik hastalık
- * Ascites
- * Meme veya over kanseri aile öyküsü

Premenapozal

- * CA-125>200 u/ml
- * Metastatik hastalık
- * Ascites
- * Güçlü aile öyküsü(meme, over ca)

Erken Evrede Evreleme Cerrahisi

- **Vertikal insizyon**
- **Peritoneal Sitoloji**
- **Tüm batın eksplorasyonu ve biyopsiler**
- **USO veya TAH BSO**
- **Bil Pelvik LND**
- **PA LND**
- **Omentektomi**
- **Appendektomi**

İleri Evre EOK de

- **Cerrahi**
 - Optimal sitoredüktif cerrahi
- **Adjuvant KT**
 - Taxan, Platin, Bev
- **Yakın Takip**
- **Takım çalışması çok önemli (Gyn Oncol, Med oncol, rad oncol, gyn pathol)**

SİTOREDÜKTİF CERRAHİ



Middle & Lower Abdominal

- Hysterectomy
- Oophorectomy
- Bowel resection
- Appendectomy
- LND (Pelvic, aortic)

Upper Abdominal

- Diaphragm
- Splenectomy
- Distal Pancreatectomy
- Liver resection
- Porta Hepatis resection
- Others



VATS

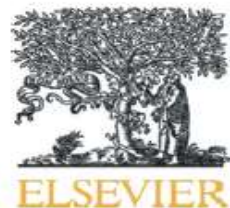
Optimal Sitoredüksiyon Hikayesi

- **Griffith (1970) $\leq 1.6\text{cm}$**
- **Hacker (1983) $<5\text{mm}$ prognoz daha iyi**
- **Sonra GOG (97, 52, 158, 172) 1cm ve altı optimal kabul edilebilir**

GÜNÜMÜZDE

**MAKROSKOPİK
HASTALIK
OLMAYACAĞ**

			Median Survival (ay)	
Çalışma	N	Tanım	Optimal	Suboptimal
Liu et al.	47	<2cm	37	17
Curtin et al.	92	<2cm	40	18
Mankarah et al.	92	<2cm	25	15
Winter et al.	360	No gross	64	19
		0,1-5cm	30	
Zang et al.	71	<1cm	23	9
Aletti et al.	49	<1cm	38	11
		1-2cm	22,6	



Review

Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining 'optimal' residual disease

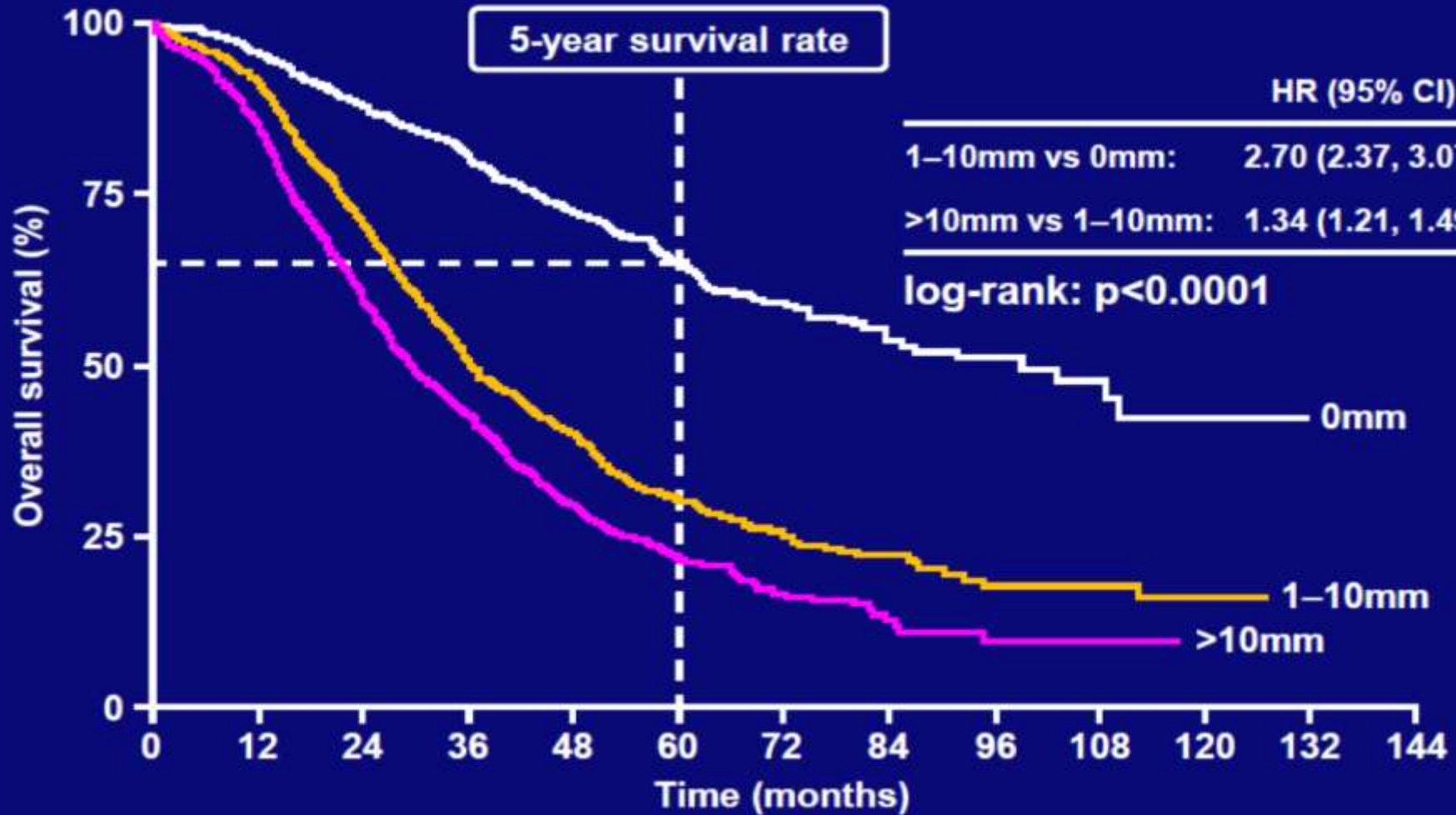
Suk-Joon Chang ^a, Robert E. Bristow ^{b,*}

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Republic of Korea

^b Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, Irvine School of Medicine, Orange, CA, USA

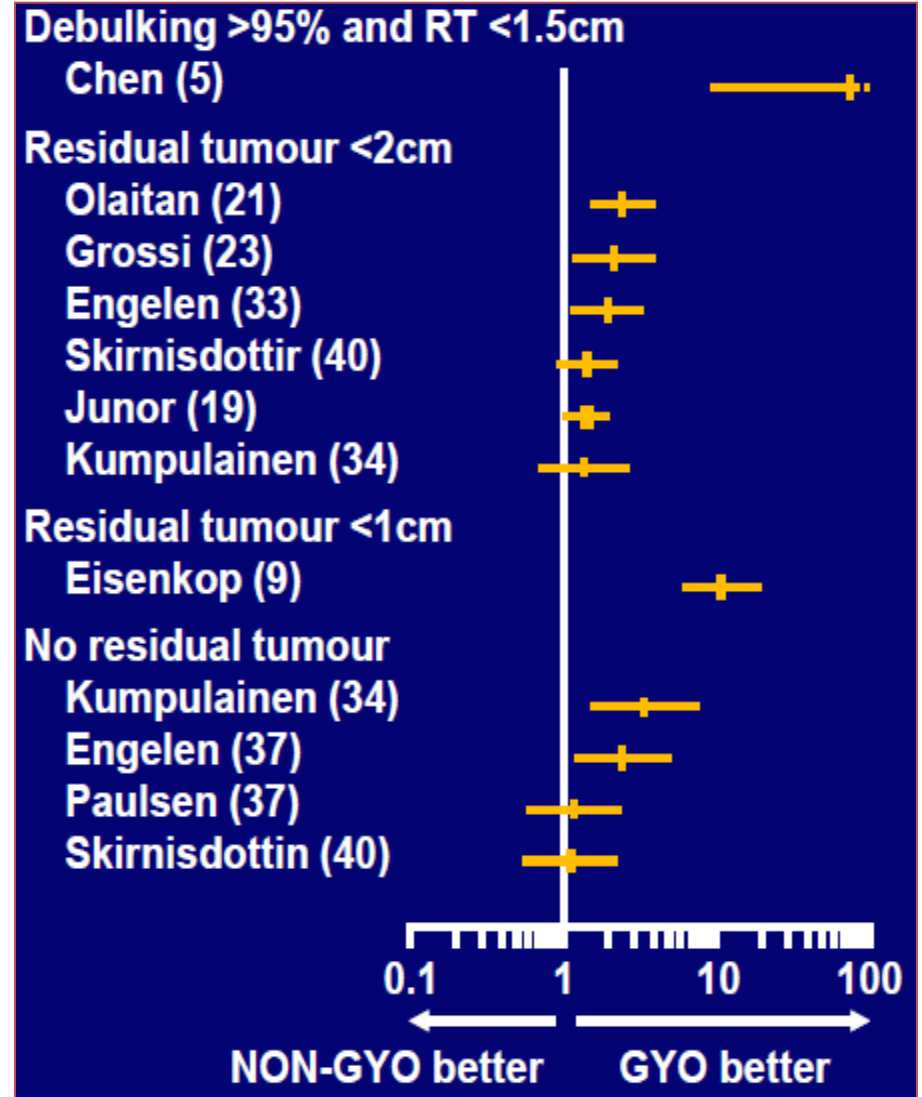
Tumor Size	N	MOS
No Gross Residu	3593	77.8
Residu tm <1cm	4780	39
Residu tm >1cm	3518	31.1

3 Randomize faz III çalışmayı içeren bir meta analiz sonucu n: 3126



Cerrah Faktörü

- 14 çalışma 19,043 olgu
- Tedavinin Gyn Oncol tarafından yapılması daha yüksek oranlarda:
 - Uygun evreleme FIGO I/II (4 of 4 studies)
 - ‘optimal’ debulking in FIGO III/IV (4 of 6 studies)
 - Uygun chemotherapy (2 of 2 studies)
 - superior survival (5 of 9 studies)
- 14 çalışmanın 13 de en az 1 önemli avantaja sahip





Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer

Philipp Harter ^{a,*}, Zelal M. Muallem ^a, Christine Buhrmann ^a, Dietmar Lorenz ^b, Christine Kaub ^c, Rita Hils ^a, Stefan Kommos ^a, Florian Heitz ^{a,1}, Alexander Traut ^{a,1}, Andreas du Bois ^{a,1}

^a Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden, Germany

^b Department of General and Visceral Surgery, HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden, Germany

^c Department of Anesthesiology and Intensive Care, HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden, Germany

396 hasta FIGO evre IIB–IV

**Yıllar içinde
complete rezeksiyon oranı artışı**

33% den 62% ye

≤1 cm Rezidü tümör bırakma oranı

65% den 86%ya

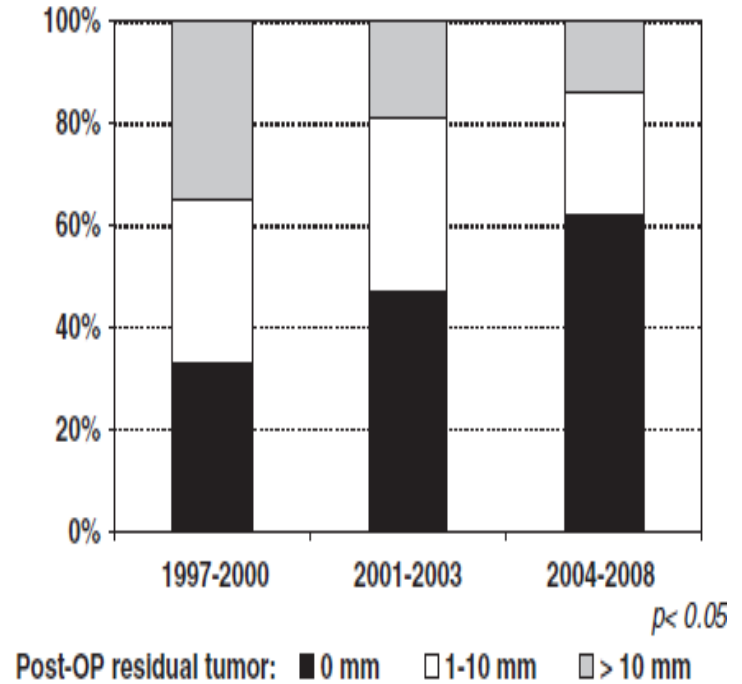


Fig. 2. Residual disease after surgery.

İleri evre EOK de lenfadenektominin etkisi

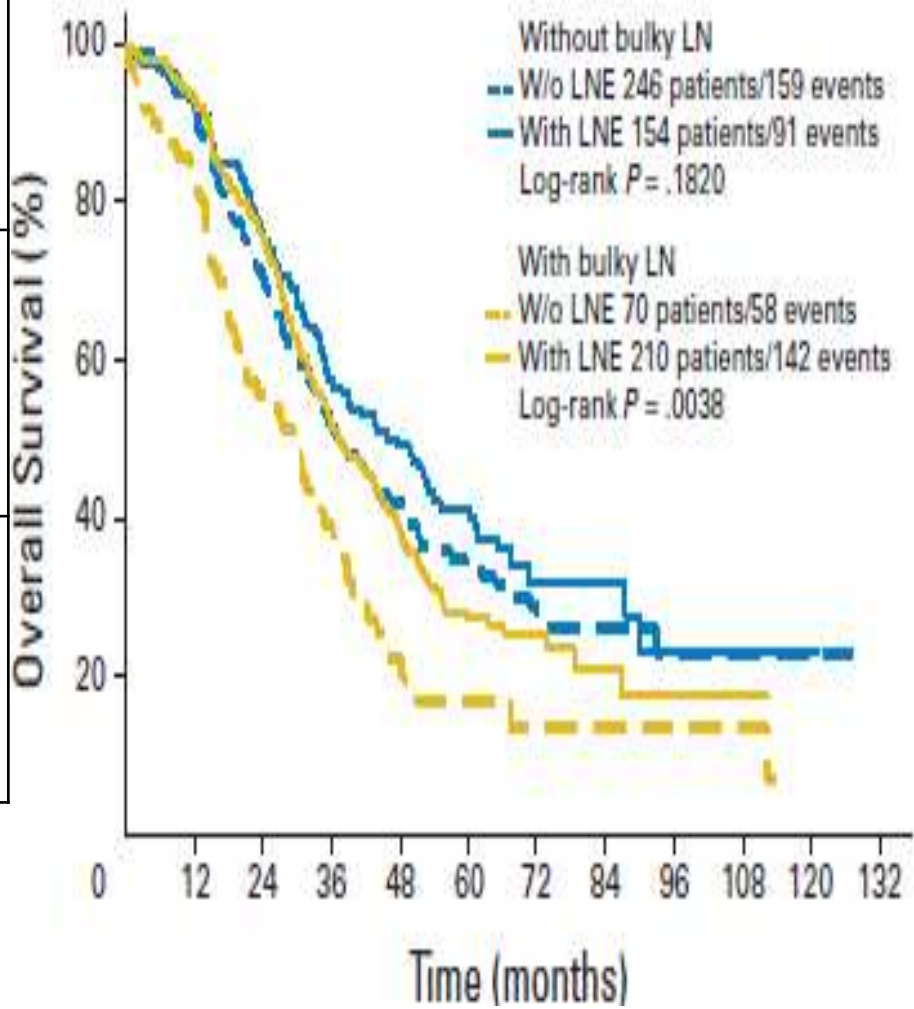
No res. Tm. (n:996)	LND (+)	LND(-)
Median S. (ay)	103	84
5-year S. (%)	67,4	59,2



LND, rezidüel hastalığı olmayan hastalarda daha iyi sağ kalımla birlikte. (P=0.016)

Şüpheli LN (n:527)	LND(+)	LND (-)
Median S. (mts)	57	32
5-year S. (%)	48,1	24,7

Şüpheli lenf nodu olanlarda lymphadenectomy anlamlı sağ kalım avantajı sağlar (HR 0.72; 95% CI, 0.53 to 0.98; P=0.0038)



OS after LNE or no LNE in patients with postoperative residual tumor of 1 to 10 mm and with or without preoperative/intraoperative clinically uspect LNs (comparison 2A; cohort 2)

Does Systematic Lymphadenectomy Have a Benefit on Survival of Suboptimally Debulked Patients With Stage III Ovarian Carcinoma? A DEGOG* Study

UGUR SAYGILI, MD,* SERKAN GUCLU, MD, TURHAN USLU, MD, OKTAY ERTEN, MD, SEVGI TURE, MD,
AND NAMIK DEMIR, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey

HAYIR

Primer Sitoredüktif Cerrahi Alternatifleri

Interval Debulking

**(suboptimal PDS +3 cycle chemo+surgery
add 3 cycle chemo)**

Neoadj KT + Debulking

**(Biopsy proven EOC + 3 cycle chemo +
surgery+ 3 cycle chemo)**

İleri yaş, düşük performanslı, unresectable tümörlü
olgularda açık L/S veya minilap ile

Prospective RCT :



PDS vs NA CT

n:670 (stage IIIc + IV)

	PDS	NACT
OS	29mo's	30mo's
PFS	11mo's	11mo's
Optimal CytR.R	42%	80%
Morbidity	High	Low

ELEŐTİRİLER VAR

- Çok merkezli bir çalışma standart cerrahi uygulama zor
- PCS oranı sadece %40 dünya geneline göre düşük
- PCS grubunda OS süresi diğer çalıŐmaların OS ortalamalarına göre kısa (29 ay)



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

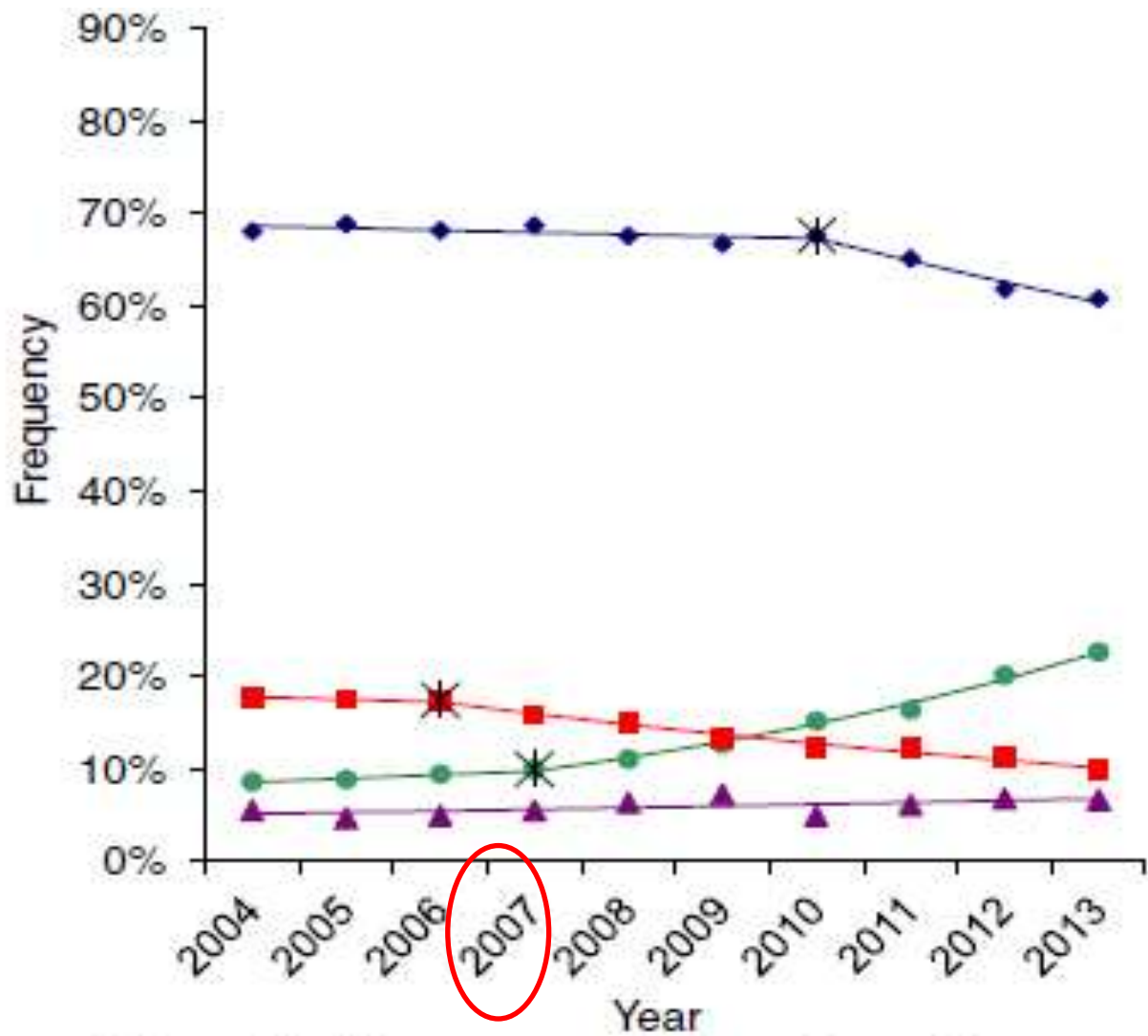
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno



Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States

Alexander Melamed MD, MPH^{a,*}, Emily M. Hinchcliff MD^a, Joel T. Clemmer MA^a, Amy J. Bregar MD, MS^a

40690 olgu 2004-2013 yılları arasında
27 bin (%66) PCS + KT
5400 (%13) NACT + IDS
5800 (%15) Sadece cerrahi
2900 (%6) sadece KT



- ◆ Primary debulking surgery and adjuvant chemotherapy
- Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery
- Surgery only
- ▲ Chemotherapy only
- * Change of trend

Primary Surgery or Interval Debulking for Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Does It Matter?

Algirdas Markauskas, MD, Ole Mogensen, MD, DMSci,* René dePont Christensen, PhD,†*

332 olgu, 165 PDS, 167 KT + IDC Retrospektif

Komplet sitoredüksiyon oranı

PDS de %70

IDS de %60

Major komplikasyon oranları

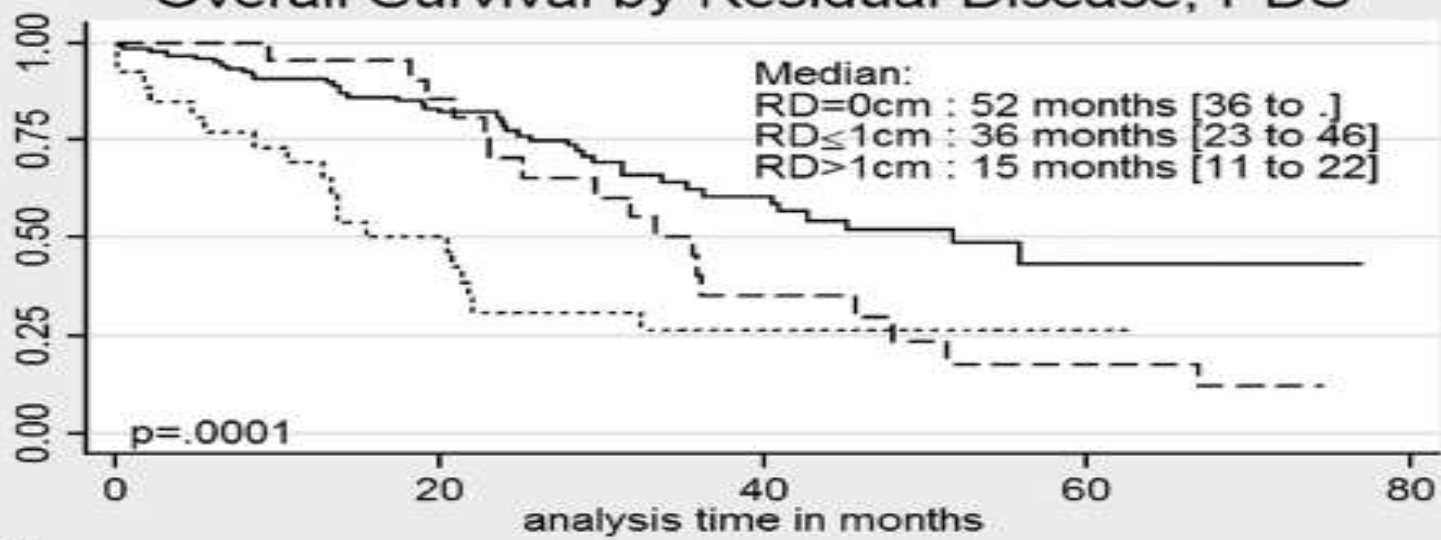
PDS de %26

IDS de %16

PDS grubu uzun op süresi, uzun hastanede kalış
ve fazla kan kaybı

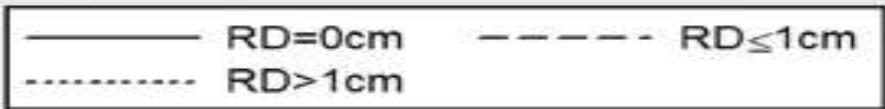
OS ve DFS fark yok

Overall Survival by Residual Disease, PDS

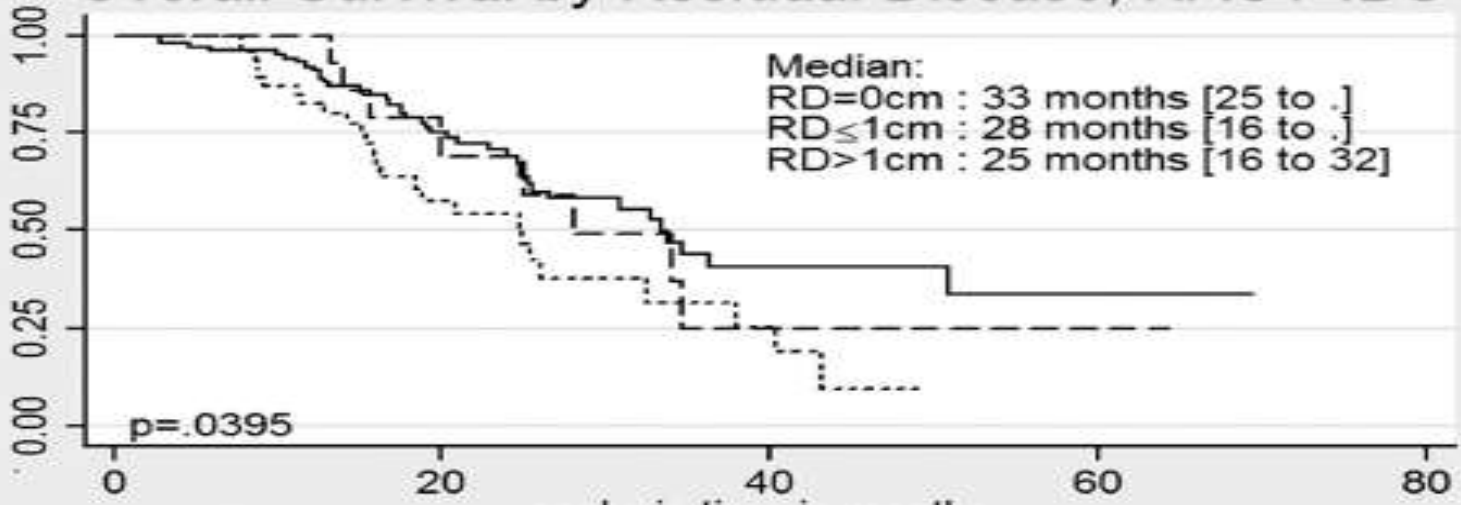


Number at risk

RD=0cm	117	81	31	6	0
RD≤1cm	22	17	7	3	0
RD>1cm	26	13	5	1	0



Overall Survival by Residual Disease, NACT-IDS



Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer

Larissa A. Meyer,

ABD 6 kanser merkezi

1538 evre 3C ve 4 olgu

2003-2012 yıllarında NACT oranı atmış

evre 3C için %34

evre 4 için %62

NACT evre 3C olgularda MOS 10 ay azaltıyor($P<0.01$)

evre 4 hastalarda PCS ile aynı

SONUÇ: Evre 3C hastalığı olup komplet rezeksiyon yapılabilecek hastaya NACT ve IDS uygulanırsa OS %49 azalıyor($P<0.04$)

Patterns of Recurrence and Clinical Outcome of Patients With Stage IIIC to Stage IV Epithelial Ovarian Cancer in Complete Response After Primary Debulking Surgery Plus Chemotherapy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery: An Italian Multicenter Retrospective Study

Gadducci, Angiolo MD; Cosio, Stefania MD; Zizioli, Valentina MD;

	NAKT+IDS	PCS
Optimal (RD<1cm) sitored oranı	%71	%51
Komplet (no gross RD) sitored oranı	%55	%35

Komplet sitoredüksiyon olan olgularda

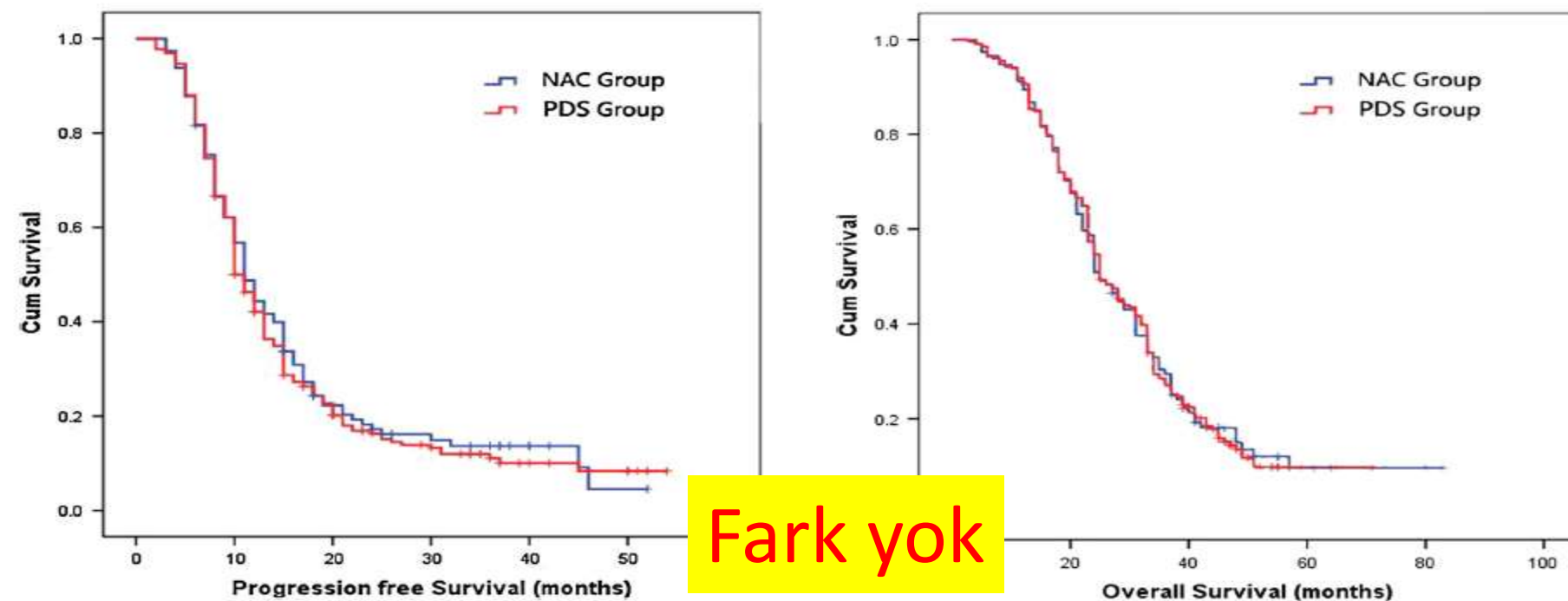
PCS sonrası nüks %57

IDS sonrası nüks %87

Primary debulking surgery vs. neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer

Ce Bian¹ · Kui Yao¹ · Li Li¹ · Tao Yi¹ · Xia Zhao¹

Çinden 339 evre 3C ve 4 olgular, retrospektif



1 cm den daha az rezidü kalan PCS olgularda hala daha iyi sonuç var



Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study



Carsten Lindberg Fagö-Olsen ^{a,*}, Bent Ottesen ^a, Henrik Kehlet ^b, Sofie L. Antonsen ^a, Ib J. Christensen ^c,

Danimarka'dan, 1677 evre 3C ve 4 olgu

990 (%59)olgu

PCS

515 (%31)olgu

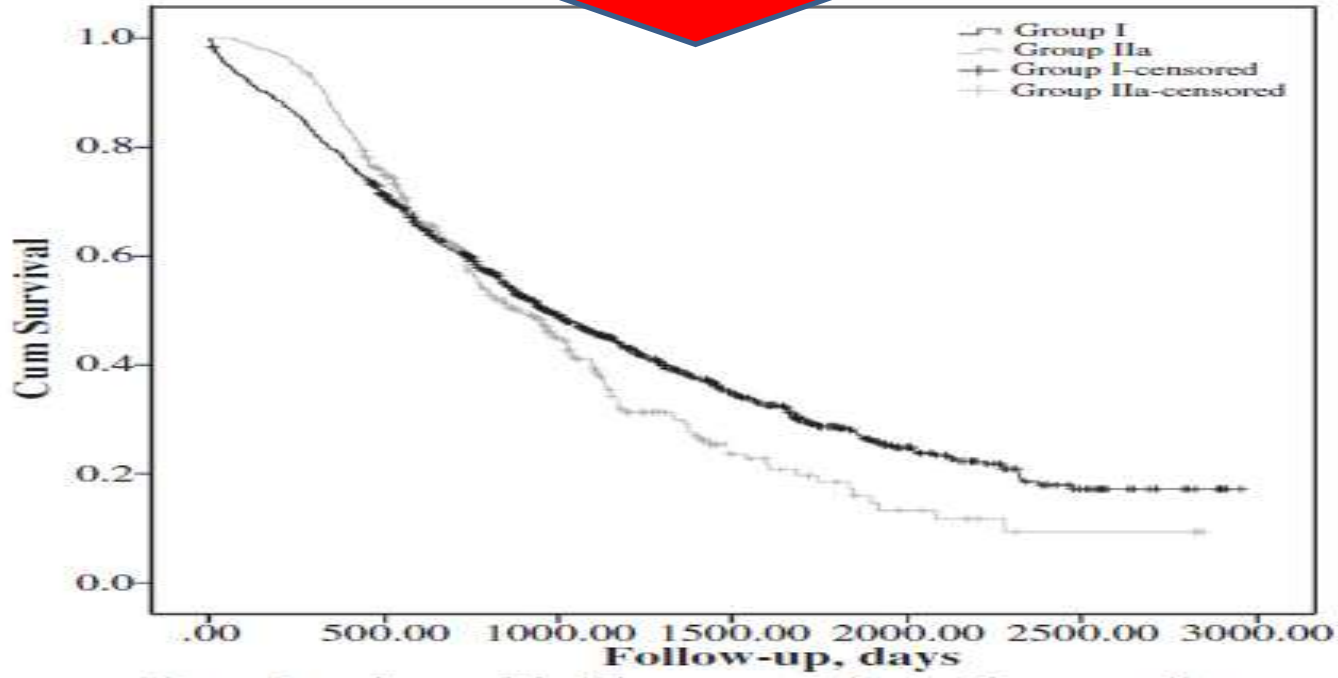
NACT ve IDS

170 (%10)oglu

Palyatif

İDS grubuna ayrılan 550 olgunun %35 i inop kabul edilerek cerrahiye alınmamış

ÖNEMLİ



PCS

reziduel tümör yok

MOS 55 ay

P<0.01

NACT+IDS

reziduel tümör yok

MOS 36 ay

PCS

rezidü 1-10mm

MOS 27 ay

NS

NACT+IDS

rezidü 1-10mm

MOS 25 ay

Hangi tedavi seçilmeli???

- Öncelikle hastalığın yaygınlığı belirlenmeli
- Evre IIIB ve altında hala Pr Debulking Cerrahi ilk tercih
- Metastazların en büyük çapı 5 cm altındaysa Pr DC ilk tercih
- **Komplet Sitoredüksiyon yapılabilecekse ilk tercih PDC**
- CA 125 düzeyinden
- Görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir

Can Serum CA-125 Levels Predict the Optimal Primary Cytoreduction in Patients with Advanced Ovarian Carcinoma?

Ugur Saygili, M.D.,¹ Serkan Guclu, M.D., Turhan Uslu, M.D., Oktay Erten, M.D.,
Namik Demir, M.D., and Ata Onvural, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey

Preoperatif CA 125 düzeyleri

CA 125 düzeyleri arttıkça optimal
sitoredüksiyon oranları düşüyor

Genelde 500 IU/ml üzerinde ciddi
deneyim gerektiriyor.

1500 IU/ ml üzerinde oran düşük

Kimlere NAKT+İDC

- SMA çevresinde ve Porta hepatis altında 2 cm den büyük tümör varsa
- İntrahepatik multiple metastazlar veya abdomen dışı 2 cm den büyük metastazlar
- Aşırı serozal yüzey tutulumu (1.5m den fazla barsak çıkarımı)
- Komplet sitoredüksiyon mümkün olmayan olgular (kötü performans, ileri yaş, birden fazla barsak rezeksiyonu, çok uzun operasyon süresi gibi)

VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery)

- Over tümörlerinin %13 ü evre 4 ve bunların 1/3ünde plevral efüzyon var
- Plevral 1 cm den büyük tümör varlığında abdominal sitoredüksiyon komplet olsa da sağ kalım düşük
- VATS sıvı değerlendirilmesi ve torasik sitoredüksiyon sağlar

Malign plevral efüzyon içeren over kanserli olgular

VATS

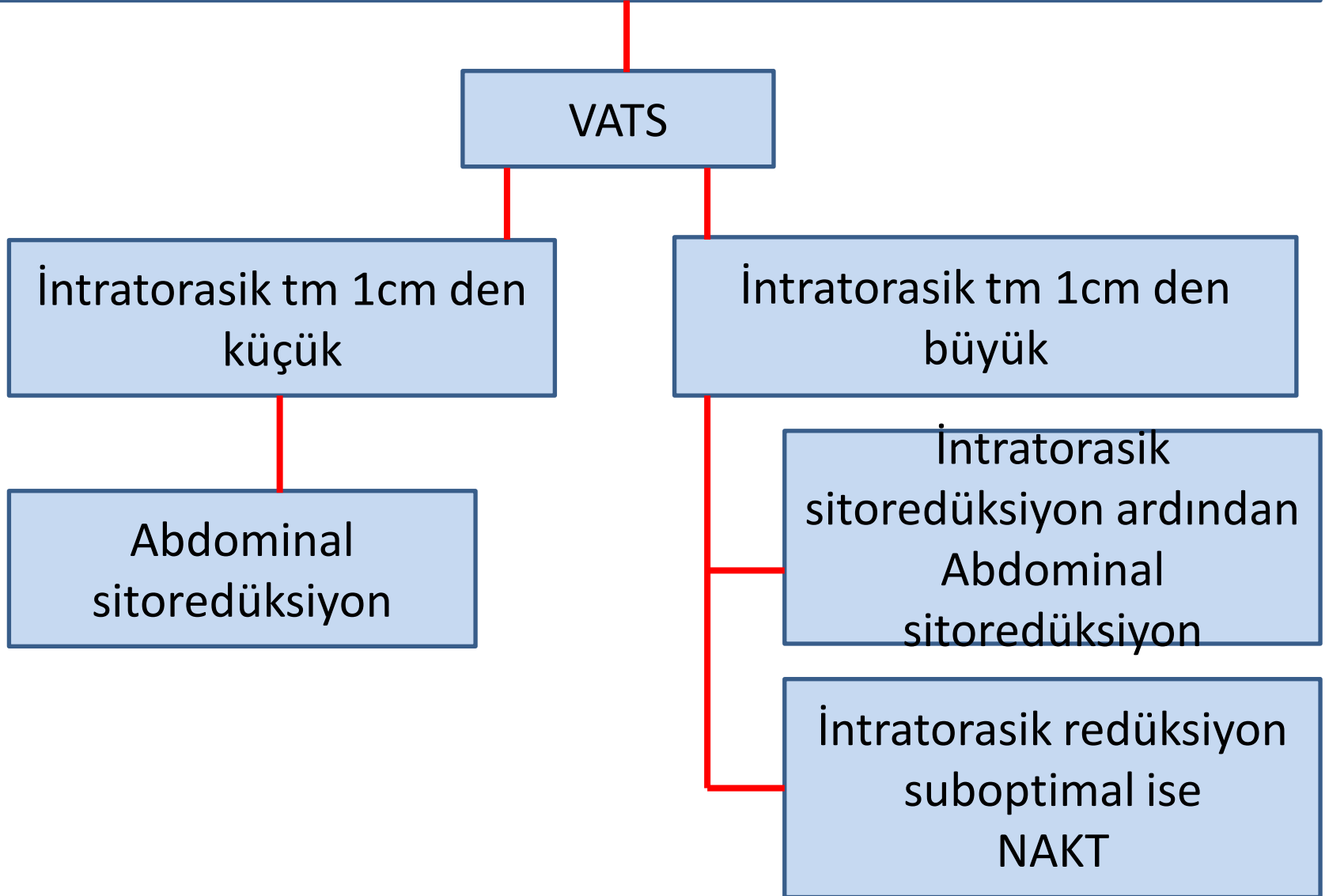
İntratorasik tm 1cm den
küçük

Abdominal
sitoredüksiyon

İntratorasik tm 1cm den
büyük

İntratorasik
sitoredüksiyon ardından
Abdominal
sitoredüksiyon

İntratorasik redüksiyon
suboptimal ise
NAKT



OLGU

45 yaşında

3 aydır zaman zaman karın ağrısı ve karında şişme

Aile hikayesi yok

CA125 : 1232

BT: Dev omental kek batın içi yaygın metastazlar

Muayene: Üst abdomende palpable kitle

Batında yaygın ascit

TAH BSO, Total omentektomi, 5 kadran peritonektomi
PLND, PALND, Appendektomi

Sitoredüksiyon skoru: CC1 gerçekleştirildi

Op süresi 360 dk

4 ES ve 4 TDP

Patoloji

Primer Ovarian Seröz Adenokarsinoma

70 pelvik lenf nodu, hepsi reaktif

36 paraaortik lenf nodu 5 tane metastatik

12. Gün taburcu

SONUÇ

- Erken hastalıkta etkin bir evreleme yapılmalı
- İleri evrelerde (optimal sitoredüksiyon mümkünse) standart tedavi PDC dir
- Seçilmiş olgularda NAKT ve IDC iyi bir alternatiftir (evre IIIC ve evre IV)
- Evre IV olguların tedavileri kişiselleştirilmelidir. NAKT ve IDC iyi bir seçim olabilir
- OS ve DFS etkileyen en önemli faktör komplet sitoredüktif cerrahidir

DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM

