



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



SEMPOZYUM e-KİTAPÇIĞI



ULUSAL

Over ve Endometrium Kanserleri Sempozyumu



OVER ve ENDOMETRİUM
KANSERLERİ SEMPOZYUMU

DÜZENLEME KOMİTESİ

Prof Dr Enver İlhan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dekanı

Doç Dr Mustafa Emiroğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik SUAM Başhekimisi

Prof Dr E. Canan Kelten Talu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD Başkanı

Doç Dr Muzaffer Sancı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Öğretim Üyesi

SUNUCU ÖĞRENCİLER

Dr Esin Arkan, Dr İrem Gönen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD Uzmanlık Öğrencileri

20 OCAK 2022
PERŞEMBE
(Çevrim içi)

Zoom Meeting ID: 941 1405 1249
Passcode: 770058

KATILIM ÜCRETSİZDİR



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU
ULUSAL Over ve Endometrium Kanserleri Sempozyumu



09:30–10:00

AÇILIŞ KONUŞMALARI

Prof Dr Cevdet Erdöl, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Rektörü
Prof Dr Erdoğan Çetinkaya, SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanı
Prof Dr Enver İlhan, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Dekanı
Doç Dr Mustafa Emiroğlu, SBÜ İzmir Tepecik SUAM Başhekimi
Prof Dr E. Canan Kelten Talu, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Patoloji ABD Başkanı

10:00–11:00

1. OTURUM: OVER KANSERLERİ-I

Oturum Başkanları

Prof Dr Alp Usubütün, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD
Prof Dr Mehmet Özeren, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

10:00–10:20

Over kanserleri patoloji raporlarında dikkat edilecek noktalar, Doç Dr İpek Erbarut, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD

10:20–10:40

Over kanserlerinde radyolojik evreleme, Prof Dr Selma Uysal Ramadan, SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Radyoloji ABD

10:40–11:00

Over kanserlerinde cerrahi tedavi yaklaşımı, Prof Dr Coşan Terek, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

11:00–11:15

Tartışma

11:15–12:15

2. OTURUM: OVER KANSERLERİ-II

Oturum Başkanları

Prof Dr Sibel Bektaş, SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD
Prof Dr Ahmet Alacacıoğlu, Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye ABD Tıbbi Onkoloji

11:15–11:35

Over kanserlerinde kemoterapi ve kişiye özgü tedavilerde güncel gelişmeler, Doç Dr Emre Yıldırım, SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Dahiliye ABD Tıbbi Onkoloji

11:35–11:55

Over kanseri tanılı olgularda genetik incelemelerin önemi, Dr Özge Özer Kaya, Tepecik SUAM Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

11:55–12:15

Patoloji rutininde over ve endometrium kanserlerinde PD1/ PD-L1 immünohistokimyasal incelemelerinin yeri ve klinik önemi

-Over Kanserleri, Prof Dr E. Canan Kelten Talu, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD

-Endometrium Kanserleri, Doç Dr Emine Bağır Kılıç, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD

12:15–12:30

Tartışma

12:30–13:00

ARA

13:00–14:00

3. OTURUM: ENDOMETRİUM KANSERLERİ-I

Oturum Başkanları

Prof Dr Çağnur Ulukuş, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD
Prof Dr Zehra Hilal Adıbelli, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Radyoloji ABD

13:00–13:20

Endometrium kanserlerinde moleküler sınıflama ve klinik pratiğe yansımaları, Dr Gürdeniz Serin, Ege Üni. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD

13:20–13:40

Endometrium kanserlerinde radyolojik evreleme, Doç Dr Hilal Şahin, Tepecik SUAM Radyoloji Bölümü

13:40–14:00

Endometrium kanserlerinde cerrahi tedavi yaklaşımı, Doç Dr Kemal Güngördük, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum ABD Jinekolojik Onkoloji

14:00–14:15

Tartışma

14:15–15:15

4. OTURUM: ENDOMETRİUM KANSERLERİ-II

Oturum Başkanları

Doç Dr Muzaffer Sancı, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Jinekolojik Onkoloji Cerrahi Kliniği
Doç Dr Asuman Argon, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

14:15–14:35

Endometrium kanserlerinde yeni genetik ve immünohistokimyasal parametreler adjuvan radyoterapi yaklaşımını nasıl etkileyecek?
Dr Zeliha Güzelöz, Tepecik SUAM Radyasyon Onkolojisi

14:35–14:55

Endometrium kanserlerinde hedefe yönelik ajanlar ve kişiye özgü tedavilerde güncel gelişmeler, Dr Halil İbrahim Yıldız, Tepecik SUAM Tıbbi Onkoloji

14:55–15:15

Endometrium kanseri tanılı olgularda genetik incelemelerin önemi, Doç Dr Taha Reşid Özdemir, Tepecik SUAM Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

15:15–15:30

Tartışma

15:30–16:10

5. OTURUM: OLGULAR EŞLİĞİNDE GERMLİNE MUTASYON GÖSTEREN OVER VE ENDOMETRİUM KANSERLERİ

Oturum Başkanları

Doç Dr Funda Taşlı, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD
Doç Dr Ülkü Küçük, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD

15:30–16:10

Dr. Gamze Aköz, Tepecik SUAM Tıbbi Patoloji
Dr. Emin Büyüktalancı, Tepecik SUAM Tıbbi Patoloji

OVER KANSERLERİ PATOLOJİ RAPORLARINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR



DOÇ. DR. İPEK ERBARUT SEVEN
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ AD





Raporu kim için
yazıyoruz?



- Jinekolog
- Onkolog
- Diğer patolog!!!! / konsültasyon kurumu
- Avukat
- Hasta yakını/komşu
- Hasta



“Please Help Me See the Dragon I Am Slaying”

Implementation of a Novel Patient-Pathologist Consultation Program and Survey of Patient Experience

Adam L. Booth, MD; Matthew S. Katz, MD; Michael J. Misialek, MD; Timothy Craig Allen, MD, JD; Lija Joseph, MD

- Arch Pathol Lab Med. 2019;143:852–858; doi: 10.5858/arpa.2018-0379-OA)

Patient Pathology Consult Program

Lowell General Hospital





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



utmb Health
Laboratory Services

UTMB Laboratory
301 University Boulevard
Galveston, Texas 77555

Patient:
DOB: 10/10/1971
MRN: 00000000000000000000

Age: 55 yrs
Sex: Female

Referral Physician (Print name)

Referring Physician: J. H. Smith, MD
Referring Location: J. H. Smith Hospital, OR
Referring Department: J. H. Smith, J. H. Smith
Referring Physician: J. H. Smith, MD
Referring Location: J. H. Smith Hospital, OR
Referring Department: J. H. Smith, J. H. Smith

Specimens:
A. LUNG, RIGHT LOWER LOBE, Right lower lobe wedge
B. LUNG, RIGHT MIDDLE LOBE, Right middle lobe wedge

Final Diagnosis

A. LUNG, RIGHT LOWER LOBE, WEDGE RESECTION
END STAGE LUNG CHANGE

B. LUNG, RIGHT MIDDLE LOBE, WEDGE RESECTION
END STAGE LUNG CHANGE

Electronically signed by: H. Smith, MD on 08/08/2017 at 17:00

Final Diagnosis Comment

Examination of multiple sections of specimens A and B, including multiple deeper sections of blocks B1 and B2, shows lung parenchyma and associated overlying pleura. The sections are made up predominantly of end-stage lung change. There are focal areas of identifiable lung parenchyma. The vessels are unremarkable, predominantly by themselves, with some dense, wedge-shaped, containing a small amount of inflammatory cell infiltrate. A few small bronchioles are identified. One intra-alveolar cystic space is identified. No neoplastic lesions, no granulomas, no foreign material, no plantable material, no vasculitis, no organisms, and no malignancy are identified.

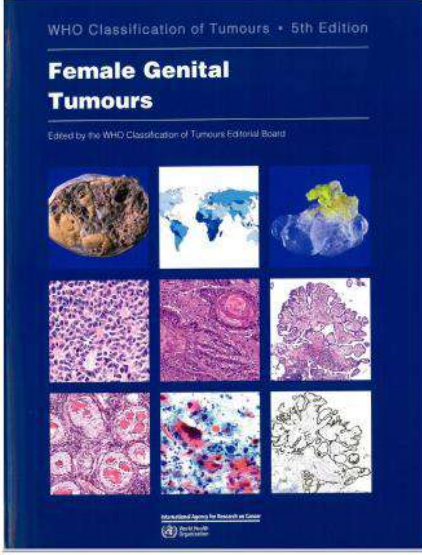
This wedge biopsy is limited due to the small amount of identifiable lung parenchyma present. The histologic

suggested.

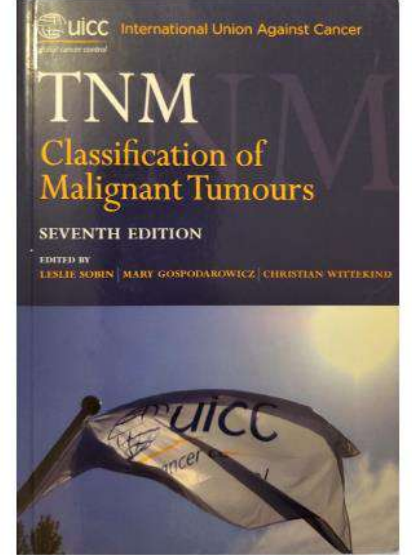
End stage lung change is a pathologic pattern of lung disease that may result from a number of different lung diseases. If you would like to see your tissue slides under the microscope with me, or simply discuss your pathologic diagnosis, please call me at 409-722-0144.

Pathologists are medical doctors who specialize in diagnosing disease. This report contains the findings of your pathologist, a physician who examines your cells and tissue under a microscope to provide an accurate diagnosis to guide your health care decisions.





 COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS



CAP <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

Klinik özet bilgi

- Kimlik bilgileri
- Klinik özet
- Yaş
- BRCA1 / 2
- Ailesel meme/over kanseri
- Lynch sendromu

soygeçmiş

Operasyon Prosedürü:

- Ooforektomi
- Salfingo-ooforektomi
- Salfinjektomi

- Peritoneal tümör «debulking»
- Peritoneal biyopsi

Total Histerektomi+Bilateral Salfingo-ooforektomi

- Radikal /Simple / Supraservikal Histerektomi

- Abdominal
- Vajinal
- Laparoskopik
- Robotik



- Omentektomi.....Lenfadenektomi



PATOLOJİNİN CAN DAMARI

MAKROSKOPİ

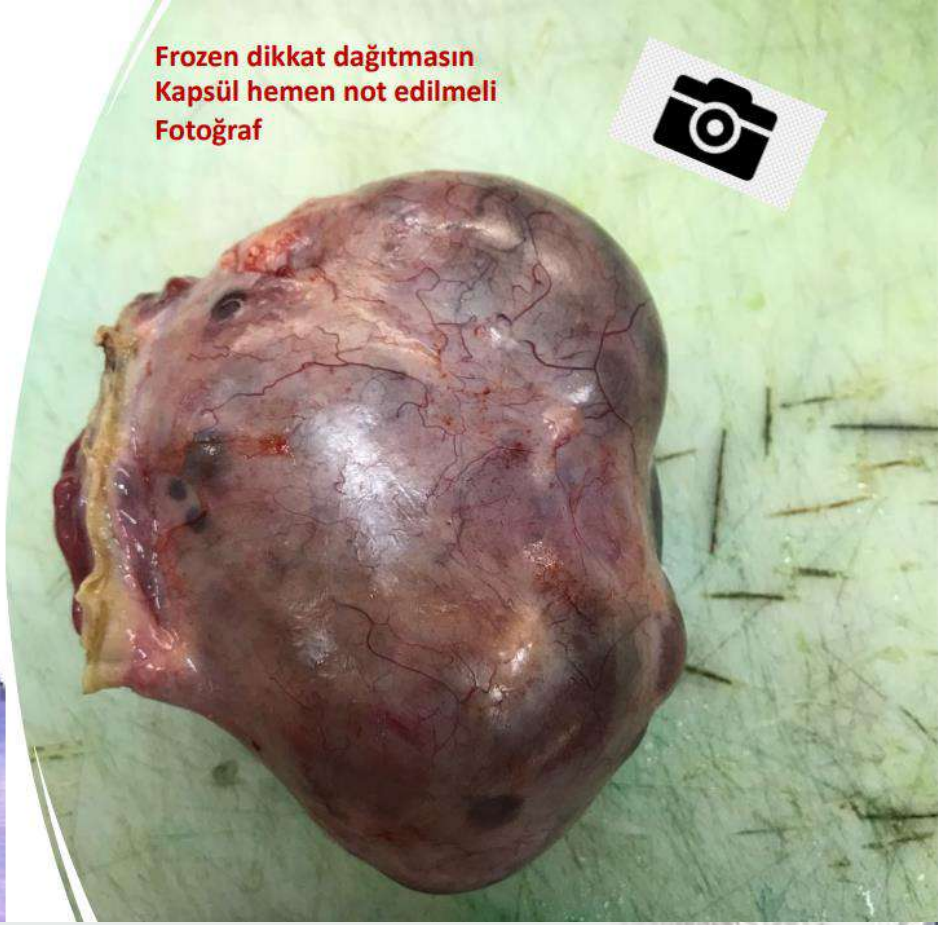


KAPSÜL

- Over bütünlüğü
- Kapsül sağlam
- Kapsül rüptüre
- Fragmante



Frozen dikkat dağıtmasın
Kapsül hemen not edilmeli
Fotoğraf

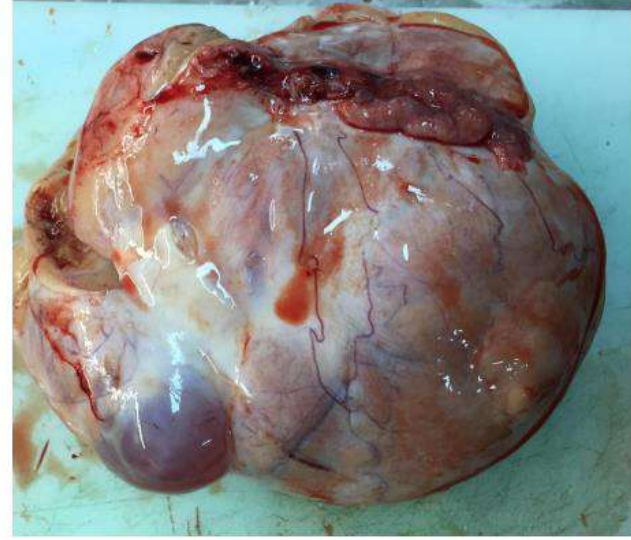


pT1c2

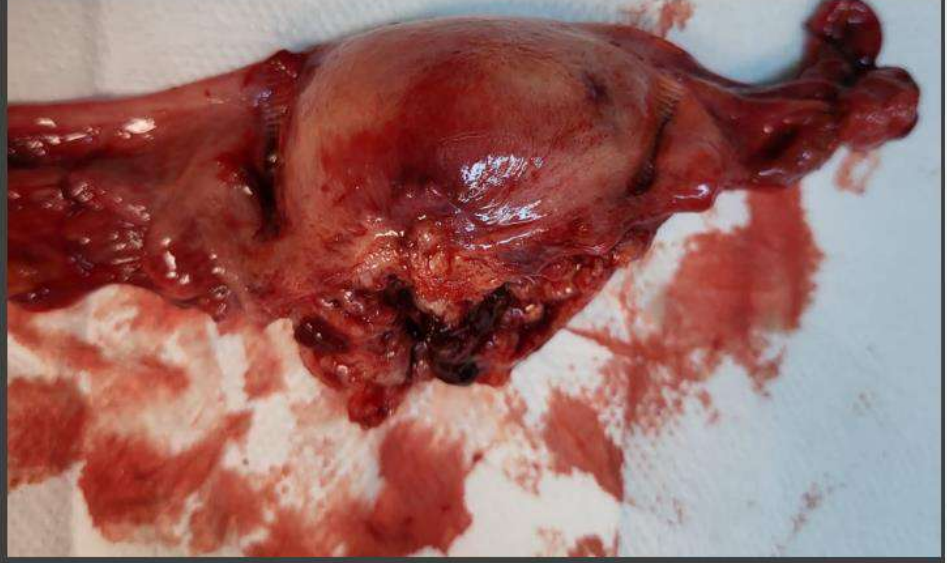


KAPSÜL

- **Over bütünlüğü**
 - Kapsül sağlam
 - Kapsül rüptüre
 - Fragmante
- **Tuba bütünlüğü**
 - Serozası sağlam
 - Serozası rüptüre
 - Fragmante







- Uterus bütünlüğü
- İntakt
- Açılmış
- Morselere



COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS

tumor on ovarian or fallopian tube surface

• Over yüzey tutulumu

• yok

• var (sağ/sol)

• değerlendirilemedi (neden?)

• Tuba yüzey tutulumu

• yok

• var (sağ/sol)

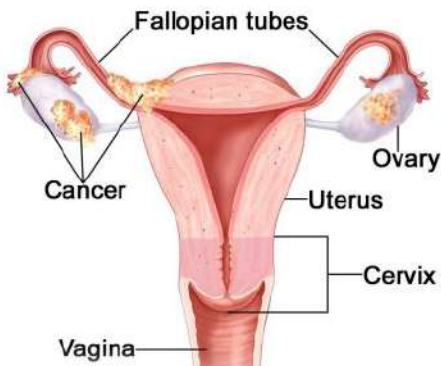
• değerlendirilemedi (neden?)

pT1c2

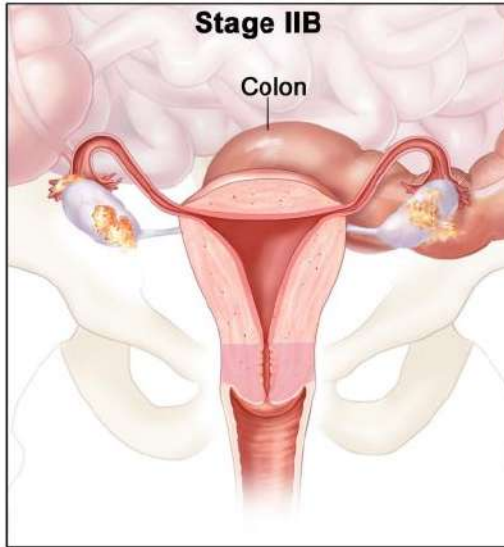




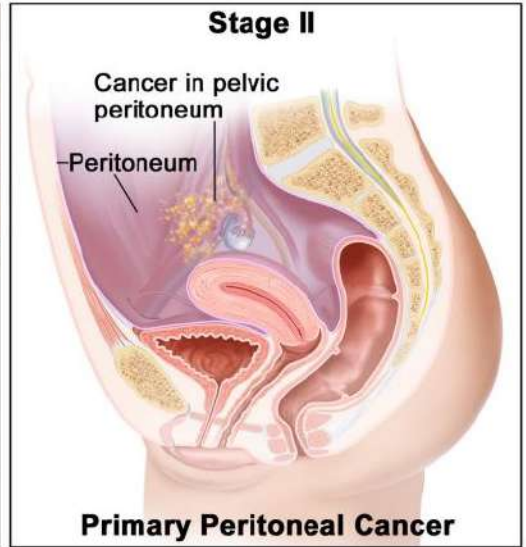
Stage IIA



Stage IIB



Stage II



Primary Peritoneal Cancer

© 2011 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

pT2a

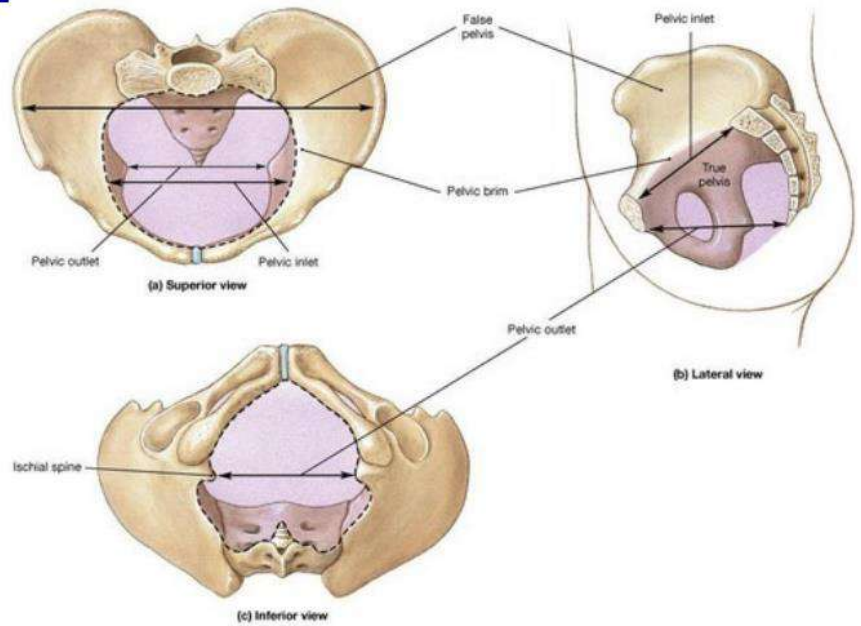
Uterus ve/ veya tubalar ve/veya overler

pT2b

Ektraovaryan/ekstratubal diğer pelvik organlar
Sigmoid kolon****

En geniş EkstraPelvik Odak

- Mikroskopik **pT3a**
- Makroskopik (2 cm veya < 2 cm) **pT3b**
- Makroskopik (> 2 cm) **pT3c**
- Değerlendirilemedi



En geniş EkstraPelvik Odak

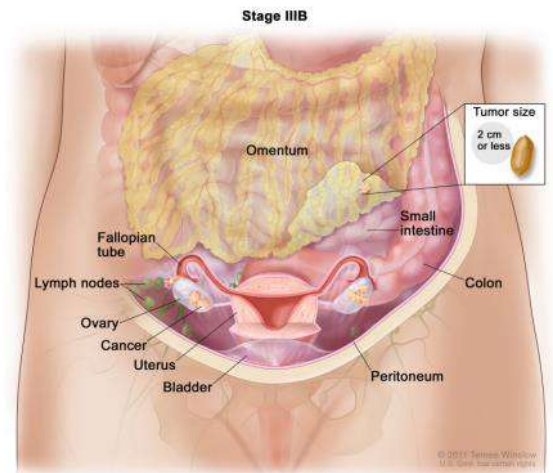
pT3

pelvik ve abdominal peritoneal yüzeyler boyunca

omentum, barsak yüzeyleri, mezenter, diafram,

dalak-karaciğer kapsülleri(parankim değil)

Omentum yoluyla dalak-karaciğere yayılım IIIC iken
Parankim metastazı IVB)



© PDQ Adult Treatment Editorial Board.
Published online: May 20, 2021.

Bölgesel Lenf Nodları

- **Retroperitoneal**
- **Pelvik**

(parametrial, obturator, internal iliak (hypogastric), eksternal iliak, «common» iliak, sakral, presakral

- **Para-aortik**

- *intra-omental and peri-intestinal*

- Metastaz içeren lenf nodları (> 0.2mm)
- > 10mm'den küçükler **pN1a**
- < 10mm **pN1b**
- İzole tümör hücreleri (ITC) < 0.2 mm
=NO (i+) (birden fazla olsa da)

Bölgesel lenf nodu dışındakiler

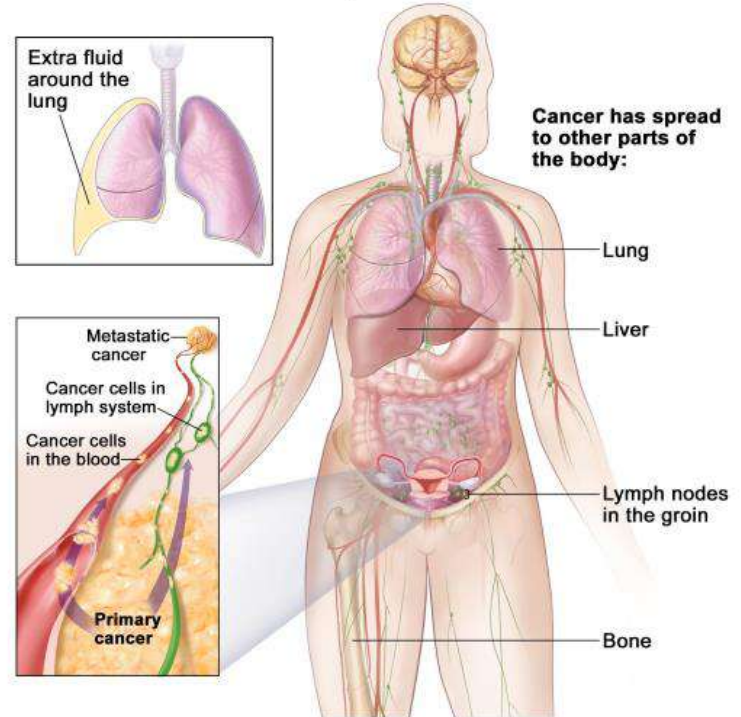
- *Diğer tüm lenf nodu tutulumları metastaz = (pM1)*



Uzak metastaz

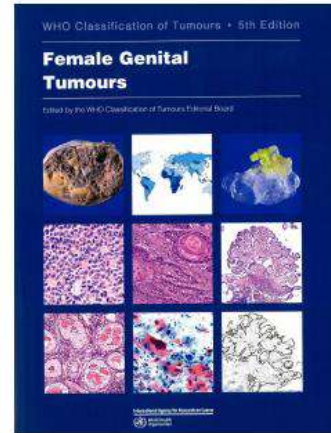
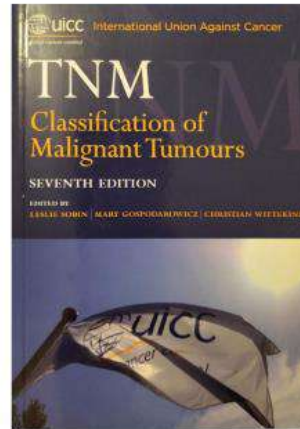
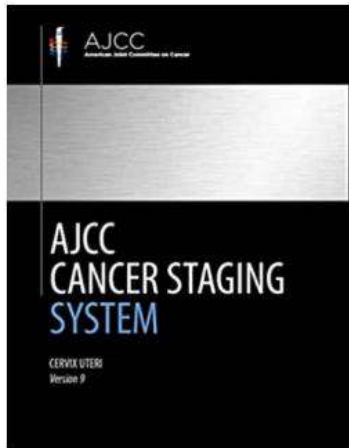
- Pozitif plevral effüzyon
- Karaciğer/Dalak PARANKİMİ
- Ekstraabdominal organlar
- Inguinal /retroperitoneal lenf nodları
- Abdominal kavite dışı lenf nodları
- Barsaklarda transmural tutulum
- Diğer

Stage IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer



Patolojik Evreleme (pTNM)

- **AJCC** The American Joint Committee on Cancer
- **FIGO** Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique



AJCC 2020 pT1a N0 (**FIGO** IA)

m(multipl primer tümör) **r**(reküren)
y(KT/RT sonrası güncel evre)

Nedenleri raporda belirtilmiş olmalı

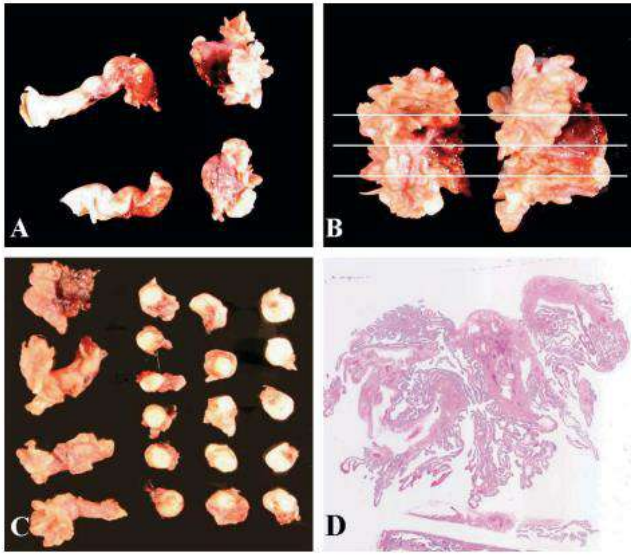
Evreleme kuralları değişse de o hastada
gördüklerimiz değişmeyecek

İster hasta için ister akademik çalışmalar
için olsun veri ayrıntılı girilmeli

BRCA mutasyonu Meme ca
Profilaktik salpingoooforektomi yapıldıysa

-SEE-FIM....

-Overin tamamını örnekledin



Yaptıysan yaz

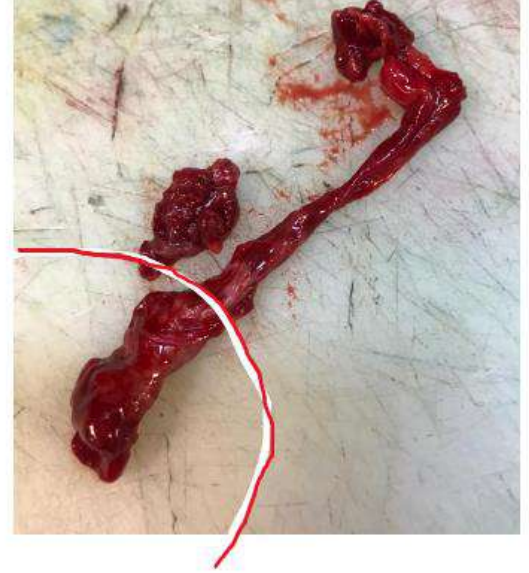
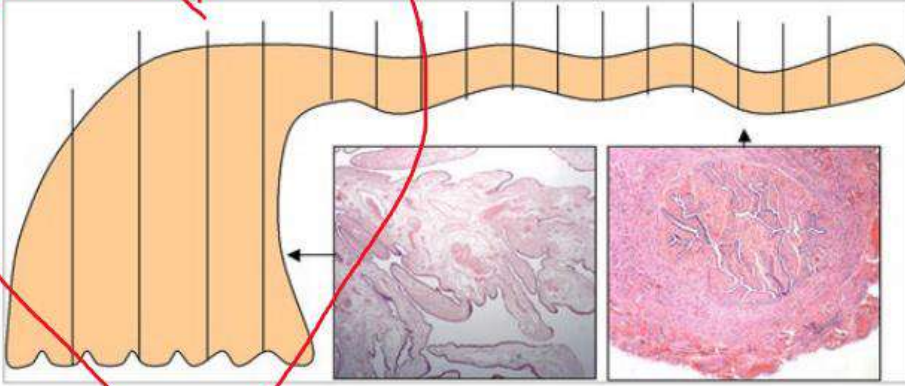
MAKROSKOPİ'de

- Overlerin tamamı örneklenmiştir
- Tubaların tamamı SEE-FIM yöntemiyle örneklenmiştir

Fimbrial uçlar

SEE-FIMM olmasa da tümüyle örneklenmeli

- Raporda alınan parçalarda yazılmalı



YENİ PARÇALAR

- Rapora eklemeyi en sık unuttuğumuz konu
- Asıl tanı/detay verdiğimiz blok-değerli blok ama raporda yok!
- Özellikle konsültasyonlarda
- YP1-2-3-4-.....
- YPRO1-2-3-4-..... (sağ overdenadet yeni örnek)
- YPRO1 (kapsül geçişi)
- YPRO2 (kanamalı alan.....papiller alan...solid alan.....)



Rutin Örneklerin Açıklamaları

- Sağ over: 3P3K
- Tüm makroskopinin sonuna: 23P20K



Rutin Örneklerin Açıklamaları

- RO (sağ over) 1-2-3-4
- RT (sağ tuba)
- RTF (sağ tuba fimbrial uç)
- EMA-EMP (endometrium anterior-posterior)
- S6-S12 (serviks saat 6-12 hizası)
- 1-2-3-4 (sağ over)
- 5-6 (sağ tuba fimbria)



Lenf Nodları

Nereden

Kaç adet

Her blokta kaç lenf nodu var

Örn:

Sağ pelvik:

LN1 (2P bir lenf nodunun iki yarısı)

LN2 (3P1K; 3 adet lenf nodu)

- SAĞ OVERX....X.... cm boyutta ,
- kistik / solid / nodüler /papiller görünümündedir,*
- kapsülü ; intakt / rüptüre /....X...cmlik alanı invazyon açısından şüphelidir,
- dış yüzünde tümör implantları vardır /yoktur .
- Kesitlerinde içerisinden mukoid/seröz/kanlı sıvı / macunsu materyal boşaldı
- Kesit yüzü multiloküle/ unilokule kistik ,duvar kalınlığı en kalın olduğu yerde ...cm,en ince olduğu yerde ...cm. dir
- Duvar iç yüzünde ----x-----cm boyutlarında papiller /soli /alanlar izlenmiştir
- solid alanlar sert / elastik / yumuşak kıvamda, kesit yüzü / kanamalı / kalsifiye olarak izlenmiştir



alan

rotik



ADNEKSİYAL TÜMÖR ÖRNEKLEME FORMU

Formalin Ökse./ formalinsiz./ bütünlüğü bozularak / bütünlüğü bozulmadan gönderilmiş,

.....cm boyutlarında sağ/sol/bilateral / ooforektomi / salpingo-ooforektomi / subtotal ooforektomi / salpingektomi ve histerektomi spesimenidir.

SAĞ OVERcm boyutta , kistik / solid / nodüler/papiller görünümündedir.* kapsülü ; intakt / rüptür /cmlik alanı invazyon açısından şüphelidir, dış yüzünde tümör implantları vardır / yoktur .

Kesitlerinde içerisinden mukoid/seröz kanlı sıvı / macamsu materyal boşaldı . Kesit yüzü multiloküle / uniloküle kistik , duvar kalınlığı en kalın olduğu yerdecm, en ince olduğu yerdecm. dir.

Duvar iç yüzündecm boyutlarında papiller/solid / papiller+ solid alan /alanlar izlenmiştir.

solid alanlar sert / elastik / yumuşak kıvamda, kesit yüzürenkte , nekrotik / kanamalı / kalsifiye olarak izlenmiştir.

*(Nontümoral ise): Kesit yüzünde özellik yoktur /
SOL OVER OYERcm boyutta , kistik / solid / nodüler/papiller görünümündedir, kapsülü ; intakt / rüptür /cmlik alanı invazyon açısından şüphelidir, dış yüzünde tümör implantları vardır / yoktur .

Kesitlerinde içerisinden mukoid/seröz kanlı sıvı / macamsu materyal boşaldı . Kesit yüzü multiloküle / uniloküle kistik , duvar kalınlığı en kalın olduğu yerdecm, en ince olduğu yerdecm. dir.

Duvar iç yüzündecm boyutlarında papiller/solid / papiller+ solid alan /alanlar izlenmiştir.

solid alanlar sert / elastik / yumuşak kıvamda, kesit yüzürenkte , nekrotik / kanamalı / kalsifiye olarak izlenmiştir.

*(Nontümoral ise): Kesit yüzünde özellik yoktur /
SAĞ TUBAcm uzunlukta ,cm çaptadır. (varsa) Beraberindeki oyer,cmlik kısmı / tümüyle yapışık görünümündedir, fimbriyal ucu açık / kapalı görünümündedir. Dış yüzündecm boyutlarında kist / kistler / papiller, uzantılar / nodüler alan / invazyon açısından şüpheli alan / tümör implantları izlenmiştir.

Kesit yüzündecm boyutunda , fimbria / ampulla / infundibular bölge / istovus yerleşimli tümör izlenmiştir. Tümör multiloküle / uniloküle kistik / papiller / solid görünümünde , renkte , kesit yüzü kanamalı / nekrotik / kalsifiye olarak izlenmiştir.

SOL TUBAcm uzunlukta ,cm çaptadır. (varsa) Beraberindeki oyer,cmlik kısmı / tümüyle yapışık görünümündedir, fimbriyal ucu açık / kapalı görünümündedir. Dış yüzündecm boyutlarında kist / kistler / papiller, uzantılar / nodüler alan / invazyon açısından şüpheli alan / tümör implantları izlenmiştir.

Kesit yüzündecm boyutunda , fimbria / ampulla / infundibular bölge / istovus yerleşimli tümör izlenmiştir. Tümör multiloküle / uniloküle kistik / papiller / solid görünümünde , renkte , kesit yüzü kanamalı / nekrotik / kalsifiye olarak izlenmiştir.

UTERUScm boyutundadır, dış yüzünde özellik izlenmemiştir /cmlik alanda nodülasyon / kanama/tümör implantları vardır

Serviks açıklığıcm olup , özellik izlenmedi / nodüler kistleri vardır.

Usulüne uygun açıldığında endometrial kavitedecm boyutta adet polip /cm boyutta adet yerleşimli oyer izlenmiştir / özellik izlenmemiştir.

*Myometrium kalınlığımm dir.

*Endometrium kalınlığımm dir.

OMENTUMcm boyutlardarenkte kıvamda yağ dokusudur. Üzerinde en büyüğücm boyutlarında nodüler/papiller lezyonlar izlenmektedir / omental cake görünümü vardır / Kesitlerinde özellik izlenmemiştir.

LENF NODLARI (varsa ayrıca gönderilen)

Pelvik

Sağ

Sol

Paraaortik

Sağ

Sol

Öbüturalar

Sağ

Sol

ALINACAK PARÇALAR

RO (sağ oyer)

LO (sol oyer)

RT (sağ tuba)

RTF1-2-3.(sağ tuba fimbriyal uç)

LT (sol tuba)

LTF1-2-3.(sağ tuba fimbriyal uç)

S6-S12 (serviks saat 6 ve 12 hizası) 2P2K

EMA (endometrium, antefovus) 1P1K

EMP (endometrium, postfovus) 1P1K

P(polip) 1P1K

M1-3(myo) 3P3K

O1-2... (ovarium)

LN (lenf nodları)



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



Surgical Pathology Cancer Case Protocol

First Name and Name of patient, ID number	Number of histopathology report(s)
CLINICAL DIAGNOSIS	HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS

1. Specimen

Ovary	Right ☐	Left ☐
Fallopian tube	Right ☐	Left ☐
Uterus	☐	Cervix ☐
Omentum	☐	Peritoneum ☐
Parametrium	Right ☐	Left ☐

OTHER (specify) Not specified ☐ Cannot be determined ☐

Cytological samples (specified)

2. Clinical Procedure

Oophorectomy	Right ☐	Left ☐	
Salpingo-oophorectomy	Right ☐	Left ☐	Bilateral ☐
Subtotal oophorectomy	Right ☐	Left ☐	
Supracervical hysterectomy	☐	Hysterectomy	☐
Omentectomy	☐	Peritoneal biopsies	☐
Other (specify)		Not specified	☐

3. Lymph Node Sampling

Performed	☐	Not performed	☐	Not known	☐
Pelvic	Right ☐	Left ☐	Para-aortic	☐	
Other	☐				

4. Sampling Integrity

Ovary Right	☐	Ovary Left	☐
-------------	--------------------------	------------	--------------------------

Not applicable ☐

Capsule intact ☐

ruptured ☐

fragmented ☐

other ☐

Not applicable ☐

intact ☐

ruptured ☐

fragmented ☐

other ☐

5. Primary Tumour Site

Ovary	Right ☐	Left ☐	Bilateral ☐	Not specified ☐
Fallopian tube	Right ☐	Left ☐	Bilateral ☐	Not specified ☐

6. Ovarian Surface Involvement

Present ☐ Absent ☐ Uncertain/cannot be determined ☐

7. Tumour Size

Ovary Right	☐	Ovary Left	☐
Greatest dimension	cm	Greatest dimension	cm
Additional dimension	cm	Additional dimension	cm
Cannot be determined	☐	Cannot be determined	☐

8. Histologic Type and ICD-O Code

☐	Serous, borderline tumour 8442/1
☐	Serous, borderline micropapillary variant 8460/2
☐	Serous carcinoma low grade 8460/3
☐	Serous carcinoma high grade 8461/3
☐	Mucinous, borderline tumor 8472/1
☐	Mucinous carcinoma 8480/3
☐	Seromucinous borderline tumor 8474/1
☐	Seromucinous carcinoma 8474/3



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



TANI

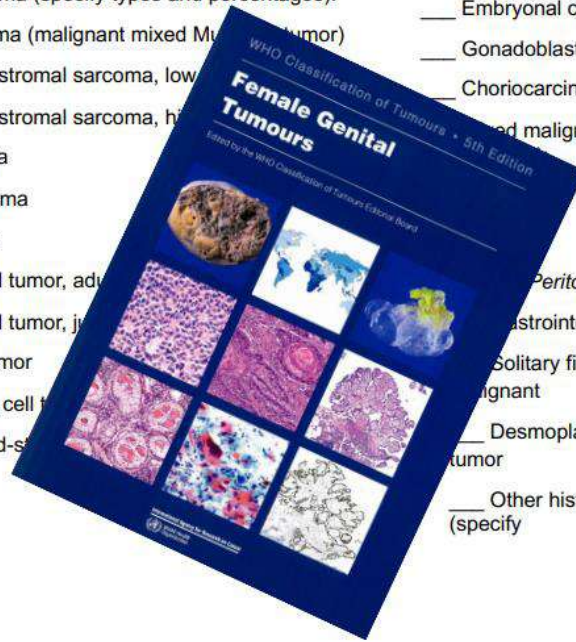


- Serosus borderline tumor
- Serosus borderline tumor, micropapillary / cribriform variant
- Serosus borderline tumor with microinvasion
- Microinvasive low grade serous carcinoma
- Low grade serous carcinoma
- High grade serous carcinoma
- Mucinous borderline tumor
- Mucinous borderline tumor with intraepithelial carcinoma
- Mucinous borderline tumor with microinvasion
- Mucinous adenocarcinoma
- Endometrioid borderline tumor
- Endometrioid carcinoma
- Endometrioid carcinoma, seromucinous type
- Seromucinous borderline tumor
- Clear cell borderline tumor
- Clear cell carcinoma
- Borderline Brenner tumor
- Malignant Brenner tumor
- Mesonephric-like adenocarcinoma
- Small cell carcinoma, hypercalcemic type

Dedifferentiated carcinoma

- Undifferentiated carcinoma NOS
- Carcinoma, subtype cannot be determined
- Mixed epithelial borderline tumor (specify types and percentages):
- Mixed carcinoma (specify types and percentages):
- Carcinosarcoma (malignant mixed Mu... tumor)
- Endometrioid stromal sarcoma, low
- Endometrioid stromal sarcoma, h
- Adenosarcoma
- Leiomyosarcoma
- Fibrosarcoma
- Granulosa cell tumor, adu
- Granulosa cell tumor, j
- Steroid cell tumor
- Sertoli-Leydig cell t
- Other sex cord-s

- Immature teratoma
- Teratoma with malignant transformation (specify type):
- Malignant struma ovarii
- Dysgerminoma
- Yolk sac tumor
- Embryonal carcinoma
- Gonadoblastoma
- Choriocarcinoma, non-gestational type
- ... malignant germ cell tumor (specify types and
- Peritoneal Tumors
- Gastrointestinal stromal tumor
- Solitary fibrous tumor, malignant
- Desmoplastic small round cell tumor
- Other histologic type not listed (specify



Grade/Derece

- Endometrioid ve müsinöz karsinom
- 3'lü grade sistemi (FIGO)
(endometriumdaki gibi)

- İmmatür teratomlar
- 3'lü grade sistemi

- Sertoli-Leydig hücreli tümörler modifiye 3'lü grade sistemi



Grade/Derece

Seröz karsinom

- Yüksek dereceli
- Düşük dereceli



Aslında iki ayrı antite

- Yüksek Dereceli Seröz Karsinom
- Düşük Dereceli Seröz Karsinom



Grade/Derece

- *Berrak hücreli karsinom*
- *Borderline epitelyal tümörler*
- *Karsinosarkom*
- *Seks kord stromal tümörler*
- *Germ hücreli tümörler (immatür teratom dışındakiler)*
derecelendirilmez

TANıda zorluk yaratan durumlarda her bilgi değerli

- ÇAP
- HATTA MİTOZ

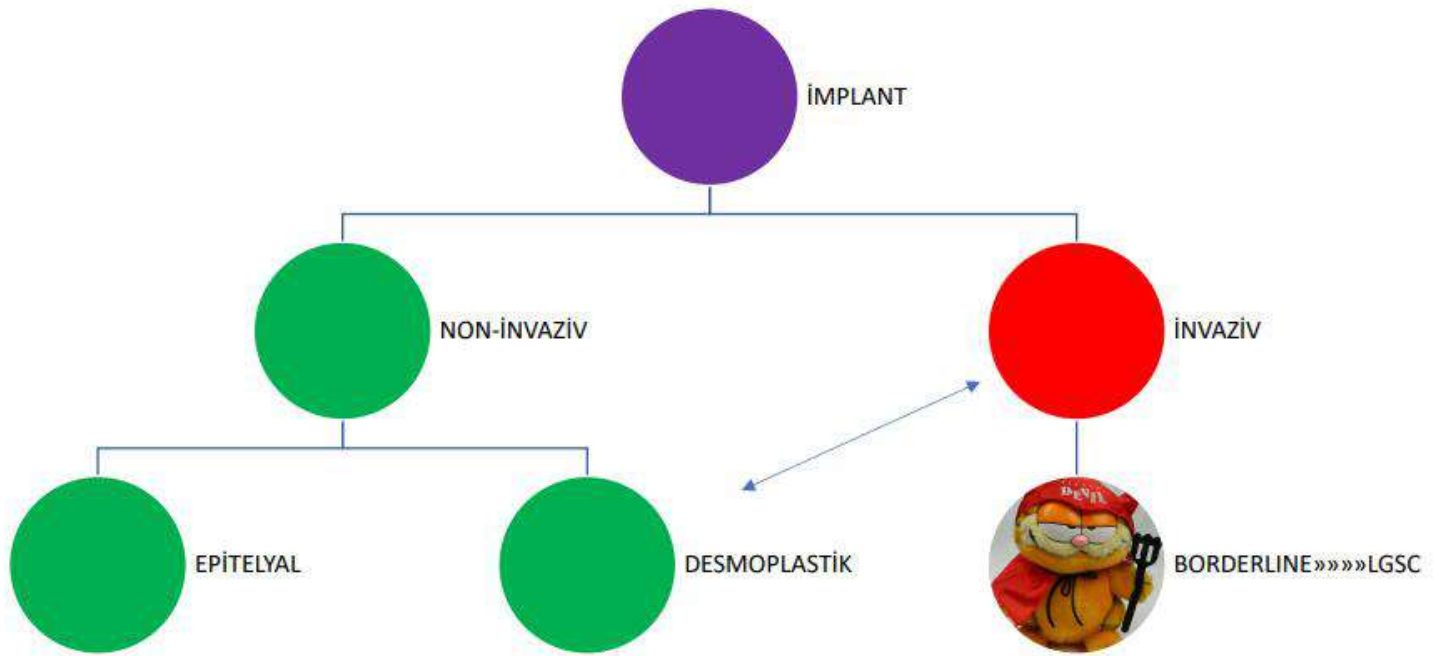


implantlar

- İmplant terimi artık sadece seröz/serömüsinöz **borderline tümörlerde**
- Non-invaziv implant (epitelyal ve desmoplastik) ayırım=**akademik!!**



implantlar



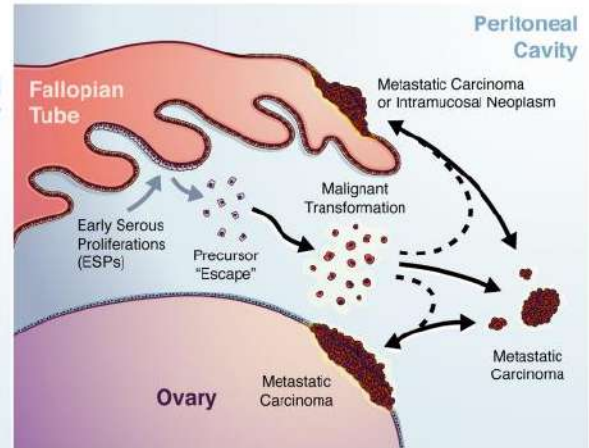
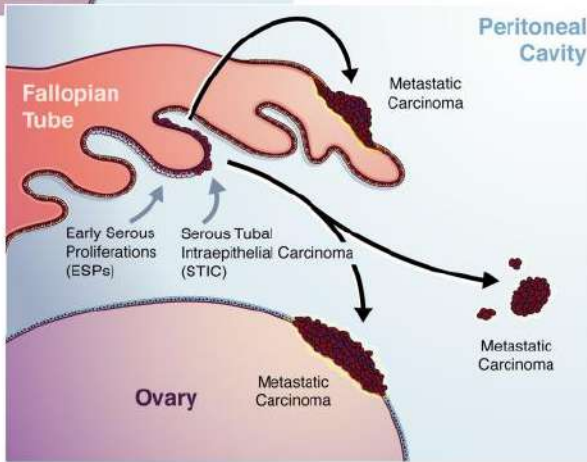
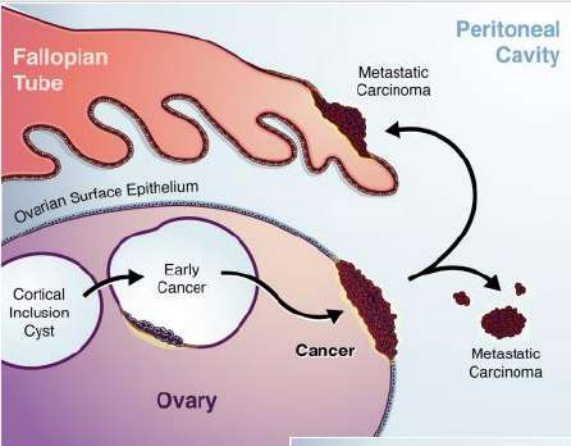
implantlar

- Var (nerede)
- Yok
- «Indeterminate» (non-invaziv-invaziv ayırımı yapılamazsa)



Primer? Over Tuba Periton

Soong TR, Howitt BE, Horowitz N, Nucci MR, Crum CP.
The fallopian tube, "precursor escape" and narrowing the knowledge gap to the origins of high-grade serous carcinoma.
Gynecol Oncol. 2019 Feb;152(2):426-433. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.11.033





PRİMER HAKKINDA YORUM

TUBA

STIC

Mukozal HGSC

Tubada tubaovaryan kitleden ayrılamayan tutulum

OVER

İki tuba da kitleden tümüyle ayrı

VE

STIC yok mukozada HGSC yok

PERİTONEAL

Tubalar ve overlerde tümör yok/ STIC yok

Periton sıvısı / Asit /Batin yıkama sıvısı tutulumu

- Var
- Yok
- Şüpheli# (malignite ekarte edilemediğinde)
- Atipik# (*borderline* tümörlerde)
- Gönderilmemiş
- Değerlendirilemedi
- Sonra bildirilecek/Ekte bildirilecek
(ama ana raporda bahsedilmeli)

pT1c3

Rezeksiyon raporu
B-.....-2022

Sitoloji raporu
S-.....-2022

Frozen sonucu

- Hem **intraoperatif tanı/frozen** bölümünde
- intraoperatif tanı:
- Kime bildirildi/Saati:
- Hem ana **tanı**da: FROZEN ARTIĞI/
FROZENDAN KALAN DOKU
- Hem de -eğer frozen tanısı/kalıcı
tanı farkı varsa- **notta**



Kemoterapi Yanıtı /Skoru



- Sadece yüksek grade'li seröz karsinomlarda
- **Omentumda** izlenen rezidüel tümör ile belirlenir
- Cerrahi öncesi kemoterapi yok

CRS 1	belirgin yanıt yok ya da minimal yanıt
CRS 2	orta derecede yanıt
CRS 3	belirgin yanıt= tümör yok ya da minimal rezidüel kanser)
DEĞERLENDİRİLEMEDİ	

Neoadjuvan KT sonrası tanı kriterleri henüz net değil



Başka lezyon

- Over benign kistleri
- Endometrium polip vs



Başka lezyon

- En önemlisi: **Endometriosis**
- (endometrioid, berrak hücreli, mezonefrik benzeri adenoca, serömüsinöz borderline tümör ile ilişkili)



İMMÜNHİSTOKİMYA

- Hangi bloğa uygulandı?
- Hangi klon?
- İnternal kontrolü var mı? Çalıştı mı?
- Eksternal kontrolü var mı? Çalıştı mı?

p53

- %
- oran
- 2+ 3+



seröz karsinom
(histolojik olarak yüksek ya da düşük dereceli olsa da)

- P53
- wild type (normal)
- mutant (anormal)

patern de ayrıca yazılmalı

- homojen %80 üstü kuvvetli nükleer pozitif
- yaygın sitoplazmik
- null



seröz dışı tümörlerde

MMR (DNA yanlış eşleşme tamiri) (DNA mismatch repair)

(endometrioid/berrak hli tmr'de Lynch açısından)

- MLH-1/PMS-2/MSH-2/MSH-6
- Kayıp VAR/YOK/değerlendirilmedi ✓
- Negatif /pozitif yazma ✗
- **Olguda nükleer ekspresyon kaybı saptanmamıştır.**

Yorum: Mikrosatellit instabilite riski düşüktür.



- Olguda **MLH1 ve PMS2 kaybı** saptanmıştır.

Yorum: Bu durum sporadik olabileceği gibi Lynch sendromu ile ilişkili de olabilir; ayırım için öncelikle **MLH1 metilasyon analizi önerilir.**

- Olguda **MSH2 ve MSH6 birlikte kaybı** saptanmıştır.

Yorum: Lynch sendromu riski yüksek grup. İleri tanı için sırasıyla **MSH2, MSH6 ve EPCAM** açısından **genetik test önerilir.**

- Olguda **MSH6 kaybı** saptanmıştır.

Yorum: Lynch sendromu riski yüksek grup. **MSH6** açısından **genetik test önerilir.**

- Olguda **PMS2 kaybı** saptanmıştır.

Yorum: Lynch sendromu riski yüksek grup. **PMS2** açısından **genetik test önerilir.**



MOLEKÜLER

Ovarian Tumor

Low grade serous carcinoma
High grade serous carcinoma
Endometrioid and clear cell carcinoma
Clear cell carcinoma

Mucinous carcinoma
Malignant Brenner tumor

Endometrial stromal sarcoma, low grade
Granulosa cell tumor, adult type
Granulosa cell tumor, juvenile type
Dysgerminoma, yolk sac tumor, embryonal carcinoma

Molecular Associations

BRAF, KRAS, HER2 mutations
TP53 mutation; BRCA1, BRCA2
CTNNB1, ARID1A, PTEN mutations

ARID1A, PIK3CA mutations; deletion PTEN

KRAS, CDKN2A, TP53 mutations
PIK3CA mutation; MDM2 amplification

JAZF1-SUZ12, EPC1-PHF1, PHF1 rearrangements

FOXL2 missense mutation

AKT1 and GNAS mutations

Chromosome 12 abnormalities

MOLEKÜLER

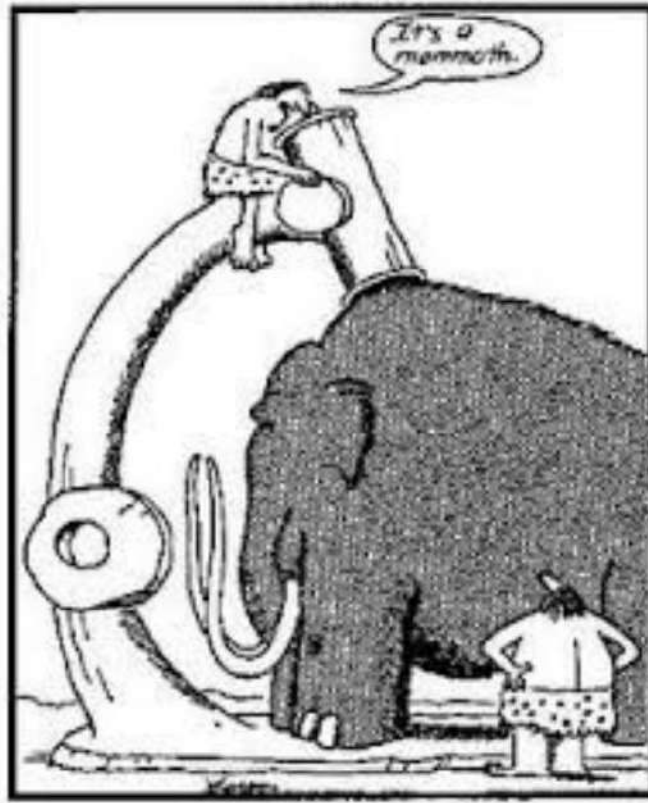


PARP inhibitörleri

- Uygun fiksasyon (*Tamponlu formaldehitte dokunun büyüklüğüne göre 8 saatten kısa 72 saatten uzun olmamalı*)
- Nekroz/inflamasyon/fibrozis
- Tümör %30
- Ayrı bir parafin blok (Mo)



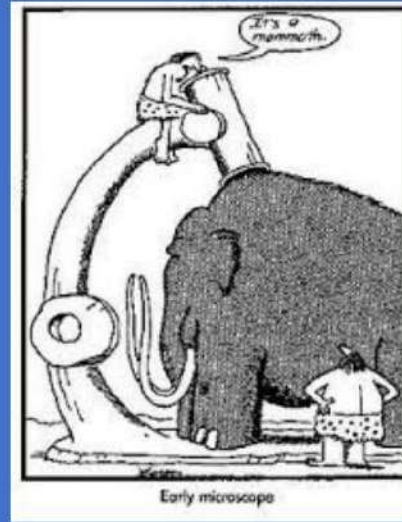
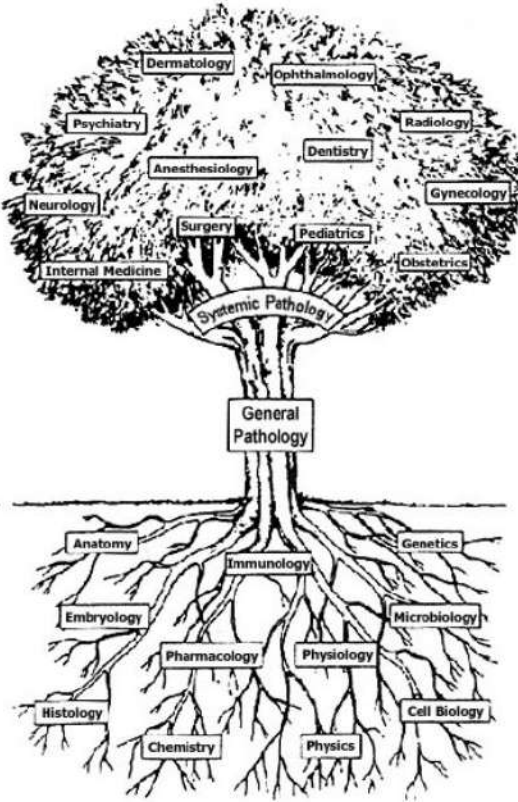




Early microscope



THE TREE OF MEDICINE



OVER KANSERLERİNDE RADYOLOJİK EVRELEME

Prof Dr Selma UYSAL RAMADAN

Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM

Radyoloji Kliniği

ÖĞRENİM HEDEFLER

- Lezyonu saptamak, yerine karar vermek
- Lezyon içeriğine karar vermek
- Lezyon B-M spektrumunda yerleştirmek
- Evreleme

Kadın genital radyolojik incelemesi ultrason (US) mümkünse transvajinal değilse transabdominal bakı ile başlar. Basit kist, dermoid veya endometriyoma gibi benign tanılar bu yöntemle güvenle konabilir. Bir nevi tırlaj görevi yapar.

Bilgisayarlı tomografi (BT) kadın genitalde lezyon saptama ve karakterizasyonda kullanmaz. Genelde metastaz taraması için kullanılan yöntemdir.

Manyetik rezonans (MR) lezyonu saptamak değil, saptanan lezyon ve çevresi hakkında daha ayrıntılı bilgiye sahip olmak için problem çözücü olarak kullanılır. Kullanılan pelvik MR hastanın tanısına göre değişen eksen ve sekans içermesi nedeniyle ön tanı önemlidir.

Normal over radyolojik olarak yaşa ve hormonal duruma göre değişen radyolojik görünüm verir. Prepubertal yaşta over düşük volümlü ve genelde folikül içermezken; doğurganlık çağındaki volümü ve folikül sayısı artmış olarak gözlenir. Menopoz ile volümü tekrar azalır ve içinde genelde folikül izlenmez. Bu volüm farklılıkları nedeniyle özellikle prepubertal ve menopoz yaşındaki kadınlarda radyolojik olarak overlerin gösterilebilmesi çok kolay olmaz.

Bir lezyonu saptadıktan sonra batında nerede olduğuna karar vermek gerekir. Adneks radyolojik olarak üstte tuba, içte uterus, arkada pelvik arka duvar ve dışta eksternal iliak vasküler ile sınırlıdır. Lezyonun bu alanda olduğuna karar verdikten sonra lezyon iç yapısına bakılır. Solid içerik US ile arkasında akustik güçlenme olmaması ile ayrılırken, kistik lezyonlarda iç yapısı, duvar-septa durumu gibi özellikleri araştırılır. Radyoloji için malign özellikler arasında kalın ve düzensiz septa, 3mm'den büyük papiller projeksiyon, solid komponent sayılabilir. Pür içerik, US'de homojen sıvı ekosu olarak gözlenirken; iç yapısında pü, kan gibi içerik barındırdığında US'de kistin artık basit bir kist olmadığı söylenebilir.

MR arada kalınan olgularda kullanılması gereken bir yöntem olup, lezyon içeriği hakkında fikir verebilmektedir. Dermoid kistin içindeki makroskopik yağ, yağ baskılı sekanslar ile ortaya konabildiği gibi, endometriyoma içindeki kan yağ baskılı T1ağırlıklı görüntülerde hiperintens görülmesi ile ayrılabilir. Seröz epitelyal over tümörlerindeki sıvı içeriği T1ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2ağırlıklı görüntülerde hiperintens homojen olur ve iç yapısında düzensiz septalar ile papiller çıkıntılar görülür. Müsinöz epitelyal overyan tümörlerde içeriğin T1ağırlıklı görüntülerde ara-hiperintes, T2ağırlıklı görüntülerde hiperintens ancak farklı intensiteli lokulasyonlardan oluşması sonucu "vitray görünümü" vermesi ile tanınabilir. Endometriyoma geçmişi olan bir olguda takiplerde primer endometriyoma büyürken, içeriği dilue olmuş gibi ve papiller alanlarında Doppler US ile

kanlanma görülüyor ise malign hemorajik overyan lezyonlar (endometroid tip adenoCa veya berrak hücreli kanser) akla gelmelidir.

Over evrelemesinde kullanılan

- FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)
- AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM evreleme sistemleri vardır.

TNM sınıflamasında; tümör boyutu, uzanımları (over, fallop tüp, uterus, mesane?); lenf nodu (pelvik alanda veya aorta çevresi) ve metastaz (karaciğer, kemik, akciğer vb)

AJCC	FIGO	Tanımlama
I	I	Over(tek/çift) veya fallopian tüpte (tek/çift), asit (-) LN(-)
IA	IA	Over veya fallopian tüp içinde (+), yüzey dışında (-),
IB	IB	Her iki over veya fallopian tüp içinde (+), yüzey dışında (-),
IC	IC	Tek/çift over veya fallopian tüpte ve aşağıdakilerden biri; -cerrahi sırasında kapsülün rüptürü -en az bir over/fallopian tüpte dış yüzeyde veya cerrahi öncesi rüptür -asit içinde kanser hücresi varlığı
II	II	Tek/çift over veya fallopian tüp (+) çevre organlara yayılım, LN(-), uzak met(-)
IIA	IIA	Over, fallopian tüp veya uterusu doğru yayılım
IIB	IIB	Diğer pelvik organlara yayılım (mesane, rektum vb)
III	III	Tek/çift over veya fallopian tüp veya peritoneal kanser, sitolojik veya histolojik teyit edilmiş pelvis dışı peritoneal yayılım, retroperitoneal lenf nodu (+/-)
IIIA1	IIIA1	Tek/çift over veya fallopian tüp (+) veya prim peritoneal Ca veya komşu pelvis organlara yayılım (+), RP lenf nodu (+)

IIIA2	IIIA2	Tek/çift over veya fallopian tüp (+) veya prim peritoneal Ca ve pelvis dışı organlara yayılım (op sırasında gözle görülmeyen küçük depozitler), RP LN(+/-) met (-)
IIIB	IIIB	Tek/çift over veya fallopian tüp (+) veya prim peritoneal Ca ve pelvis dışı organlara yayılım (op sırasında gözle görülen depozitler <2cm), RP LN(+/-) met (-)
IIIC	IIIC	Tek/çift over veya fallopian tüp (+) veya prim peritoneal Ca ve pelvis dışı organlara yayılım (>2cm), RP LN(+/-), met(-)
IVA	IVA	Malign plevral effüzyon (+), kc, dalak, barsak, batin dışı LN (-)
IVB	IVB	Dalak, kc yayılım, RP dışı L tutulumu, akciğer veya kemik tutulumu

Sonuç olarak radyolojide saptanan bir adneks lezyonunda aşağıdaki özellikler maligniteyi çağrıştırmaktadır:

- ▶ mural nodül
- ▶ papiller projeksiyon
- ▶ kontrastlanan solid komponent (yağ veya fibrotik doku içermeyen)
- ▶ kalın ve özellikle kontrastlanan duvar/septa (<3mm)

Kaynaklar

1. Ovarian cancer early detection, diagnosis and staging. Cancer.org 1.800.277.2345
2. Ovarian cancer, the revised FIGO staging system, and the role of imaging
3. Multimodality imaging approach to ovarian neoplasms with pathologic correlation
4. Clues to the diagnosis of borderline ovarian tumors: an imaging guide EJR

Over Kanserlerinde Cerrahi Tedavi Yaklaşımı

Prof. Dr. Mustafa Coşan Terek

Ege Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı

Özgeçmiş

1973 yılı İzmir Doğumluyum. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra uzmanlık eğitimimi Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında aldım. Ege Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi kurucu öğretim üyesi olarak çalışmalarına devam etmekteyim.

Giriş

Over kanseri, tüm jinekolojik kanserler içinde başta gelen ölüm nedenidir. Çoğu hasta pelvis dışına yayılmış ileri evrede başvurur. Olguların üçte ikisi evre III-IV'tür. Over kanserlerinin %90'ı epitelyal kökenlidir. En sık ve en ölümcül olanı yüksek dereceli seröz karsinomdur.

Uterus dışı ortaya çıkan yüksek dereceli seröz karsinomların çoğu tuba kaynaklı STIC lezyonlarından köken alır. Uterus dışı yüksek dereceli seröz karsinom olgularında ve risk azaltıcı profilaktik cerrahilerde tuba özel olarak incelenmelidir (SEE-FIM protokolü). Gerçek primer peritoneal yüksek dereceli seröz karsinom çok nadir görülür.

Yüksek dereceli seröz karsinom olgularında %20 platin direnci gelişir. Düşük dereceli seröz, müsinöz, berrak hücreli ve endometrioid tümörler daha az kemosenstiftir. Platin rezistansı; platin tedavisi tamamlandıktan < 6 ay içinde hastalık ilerlemesidir. Platin refrakter olgularda tedaviye yanıt yoktur ve son platin dozundan 4-6 hafta sonra relaps gelişir.

Erken Evre Over Kanser Cerrahisi

Her iki overin çıkarılması ve evreleme cerrahisi yapılması sonrası evre artış oranı %30'tur. Tüm abdominopelvik peritoneal kavitenin tam eksplorasyonu ve görsel olarak şüpheli implantların çıkarılması işlemidir. Peritoneal evreleme cerrahisi; peritoneal yıkama ve sitolojik inceleme, periton biyopsileri (pelvis, parakolik boşluk, diafragma) ve omentektomiye kapsar.

Standart yaklaşım açık cerrahidir; çünkü makroskopik ekplorasyon daha iyidir ve primer tümör riski daha azdır. İntakt tümörün rüptürü prognozu etkilemektedir. İntakt tümörün parçalanması ve tümör hücrelerinin dökülmesi önlenmelidir.

Pelvik ve sol renal ven düzeyine kadar paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır; çünkü %10-15 olguda tutulum vardır. Ekspansil tip müsinöz karsinom ve düşük dereceli seröz karsinomda nodal evreleme tartışmalıdır. ASCO yönergesinde nodal evrelemenin eğer erken evre hastalığın yönetimini değiştirecekse yapılması önerilmektedir.

Bazı olgularda cerrahi yapılmış ama uygun evreleme yapılmamış olabilir. Tekrar evreleme cerrahisi tedaviyi değiştirecek yeni bileşenler getirecekse yapılmalıdır. Primer tümörde yüksek derece, kapsül rüptürü, tubal ya da peritoneal yayılım adjuvan kemoterapi endikasyonu oluşturuyorsa lenf düğümlerine ilişkin evreleme yapmaya gerek yoktur. Adjuvan kemoterapi endikasyonunu değiştirmese de periton boşluğunu içeren tekrar evreleme cerrahisi zorunludur.

Donuk kesit inceleme, şüpheli adneksiyel kitlede cerrahi strateji değişecekse yapılmalıdır. Tecrübeli patoloji hekimi bulunmalıdır. Donuk keşit incelemede keskinliğin azaldığı durumlar; hudut over tümörleri, müsinöz tümörler, uygun olmayan tümör örneği alınması ve 8-10 cm'den büyük over tümörü varlığıdır.

Üreme işlevi koruyucu cerrahi düşük dereceli evre IA-B (seröz, endometrioid ve ekspansil tipte müsinöz tümörler) ve evre IC1 için uygundur. Tek taraflı salpingo-ooferektomi ve tam cerrahi evreleme yapılmalıdır. Evre IC2, IC3, derece 3 tümör, berrak hücreli tümör, evre II ve III tümörler uygun değildir. Aile hastalık nüksü konusunda uyarılmalıdır. Üreme işlevi tamamlandıktan sonra tamamlayıcı cerrahi yapılmalıdır.

Evre IA ve IB'de tümör overde sınırlıdır. Malign hücre içeren assit veya yıkama sıvısı yoktur. Overin dış yüzeyinde tümör yoktur ve tümör kapsülü intakttır. Evre IC1'de cerrahi dökülme, evre IC2'de overin dış yüzeyinde tümör varlığı veya cerrahi öncesi kapsül rüptürü, evre IC3'te malign hücre içeren assit veya yıkama sıvısı vardır.

Erken Evre Epitelyal Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Düşük riskle ilişkili durumlar; düşük derece, intakt kapsüller yapı ve over yüzeyinde tümör olmaması, assit olmaması, periton sitolojisinde tümöral hücre yokluğu, diploid tümör varlığı, dens adezyonların olmaması ve spontan rüptür olmamasıdır. Yüksek riskli durumlar ise yüksek derece, assit varlığı, cerrahi öncesi rüptür olması, dens adezyon varlığı, anöploid

tümör olması, sitolojide malign hücre varlığı, over yüzeyinde tümör varlığı ve kapsülü aşan tümöral büyümedir.

Evre I Tümörlerde Adjuvan Kemoterapi

Tam evreleme yapılmış adjuvan kemoterapi önerilmeyen grup; evre IA düşük dereceli seröz karsinom, evre IA derece 1-2 endometrioid karsinom ve evre IA derece 1-2 ekspansil tip müsinöz karsinomdur. STIC lezyonlarında adjuvan kemoterapi önerilmez. Adjuvan kemoterapinin yararının belirsiz olduğu grup ise evre 1A-IB ve IC1 berrak hücreli karsinom, evre IB-IC derece 1-2 endometrioid karsinom, evre IB-IC düşük dereceli seröz karsinom, evre IC derece 1-2 ekspansil tip müsinöz karsinom ve evre 1A infiltratif tip müsinöz karsinomdur.

Altı kür karboplatin tek başına veya en az 3 kür karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu şeklinde verilir. Yüksek dereceli seröz karsinom ve evre IC için 6 kür karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu şeklinde verilir.

Hudut Over Tümörleri

Müsinöz tümörlerde invaziv yinleme riskini azaltmak için unilateral salpingo-ooferektomi önerilir. Seröz tümörlerde üreme işlevini korumak için kistektomi yapılabilir. Apendektomi ve lenfadenektomi önerilmez. Periton implantlarının tam olarak çıkarılması gereklidir. İmplantları olan seröz tümörlerde adjuvan kemoterapi önerilmez.

Primer Cerrahi ve Neoadjuvan Kemoterapi

İleri evre hastalıkta en önemli bağımsız prognostik faktör tüm makroskopik hastalığın tam çıkarılmasıdır. Cerrahi öncesi değerlendirmede bu işlem kabul edilebilir morbidite ile olası ise cerrahi yapılır. Cerrahi öncesi BT, PET/BT ve MR ile inceleme yapılabilir.

Tanısal laparoskopide port yeri metastazı riski yüksektir. Sistemik tedavi öncesi USG/BT eşliğinde yönlendirilmiş trucut biyopsi ya da ince iğne aspirasyonu tercih edilir. Cerrahi, kalite standartlarına uygun merkezlerde yapılmalıdır.

Primer Cerrahi İçin Uygun Olmayan Hastalar

İnce bağırsak mezenter kökünün diffüz derin infiltrasyonu, ince bağırsak diffüz karsinomatozu (geniş rezeksiyon yapılırsa < 1,5 metre kısa bağırsak sendromu gelişir), mide, duodenum, pankreas baş ve orta kısmın diffüz tutulumu ve derin infiltrasyonu, çölyak trunkus, hepatic arter, sol gastrik arter tutulumu olması, santral ya da multisegment karaciğer parankim metastazlarının varlığı, multipl akciğer parankim metastazlarının varlığı, non-rezektabl lenf düğümleri olması ve beyin metastazının varlığıdır.

Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Cerrahi

3-4 kür kemoterapi sonrası kemoterapiye yanıt veren ya da stabil olgularda cerrahi planlanır. Kemoterapi altında hastalık ilerlerse cerrahinin yeri yoktur. Bevasizumab neoadjuvan tedavi olarak verilebilir, uygulama ile cerrahi arası süre 4-6 hafta olmalıdır. HIPEK ve intraperitoneal kemoterapinin standart tedavide yeri yoktur. Müsinöz, berrak hücreli, düşük dereceli seröz over kanserlerinin kemoterapiye yanıtı azdır; o yüzden cerrahinin önemli yeri vardır.

İleri Evre Over Kanserinde Cerrahini Amacı

Cerrahinin amacı; primer tümör ve tüm metastatik odakların çıkarılmasıdır (R0 rezeksiyon). Tüm metastazların çıkarılması olası değilse odakların 1 cm altına indirilmesi amaçlanır. Hastalığın tam olarak çıkarıldığı, mikroskopik kalıntı hastalığın kaldığı durumda sağ kalım en iyidir. %40 olguda 5 yıl hastalık ortaya çıkmaz.

İleri Evre Over Kanserinde Cerrahi

Genel cerrahi, üroloji ve anestezi yoğun bakım birimi ile multidisipliner yaklaşım gerekir. En az morbidite ile cerrahi planlanmalıdır. Assit, plevral efüzyon ve multiorgan rezeksiyon varlığında perioperatif bakım çok önemlidir.

Klinik olarak büyümüş lenf düğümleri çıkarılmalıdır. Rutin bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonun yararı olmadığı LION çalışmasında gösterilmiştir. Subklinik lenf düğümü metastazı oranı %56'dır ancak çıkarılmaları yarar sağlamaz.

Büyük kitleler kemoterapinin ulaşamayacağı kötü vaskülarize alanlar içerirler. Kemoterapiye dirençli G0 hücre sayısı daha fazladır. Çıkarılmaları assit hacmini azaltabilir. Omental kek çıkarılması mideyi ve bağırsak kitlelerinin çıkarılması peristaltizmi rahatlatabilir ve kemoterapi toleransını artırır.

Kolon rezeksiyonu planlanıyorsa hasta litotomi pozisyonunda hazırlanır. Ksifopubik orta hat insizyon yapılır. Masif asit boşaltılması yapılacaksa kardiovasküler sorunu olan olgularda hemodinamik açıdan monitörize edilmelidir. Tüm peritoneal yüzeyler ve retroperitoneal alanın eksplorasyonu ve palpasyonu yapılmalıdır.

Optimal sitoredüksiyon yapılamayacaksa ürolojik ve kolon rezeksiyonu yapılmamalıdır. Primer tümör ve omentum çıkarılmalıdır. Pelvik tümör çıkarılmasının ana prensibi retroperitoneal yaklaşımdır. Psoas üzerinden periton açılarak üreter bulunur, pelvik boşluklar oluşturulur. Mesane flebi hazırlığı ve histerektomi yapılır. Genelde kolon ve mesane invazyonu olmaz. Pelvik tümör kolona ve mezosuna infiltrate ise rektosigmoid rezeksiyonu ve anastomozu yapılabilir. Gerekirse de sistostomi yapılabilir. Optimal sitoredüksiyon için kolon ve ince bağırsaklardan çeküm, terminal ileum ve transvers kolon gibi fokal alanların çıkarılması gerekebilir. Omental kek kraniale çekilerek transvers kolon üzerinden ayrılır. Kitle dalak ve karaciğere doğru büyüyebilir, dalak çıkarılması gerekebilir.

Rekürren Hastalıkta Cerrahi

Cerrahi ve kemoterapi başarısına karşın çoğu hastada nüks ortaya çıkar. En yüksek nüks riski ileri evre, yüksek dereceli ve berrak hücreli tümörlerdedir. ASCO'nun önerisi nüks hastalıkta öncelikle kemoterapi yapılması yönündedir.

Tam rezeksiyon şansı olan olgulara cerrahi yapılmalıdır. Cerrahi özel merkezlerde yapılmalıdır. Cerrahiye uygunluk; platin sonrası hastalıksız süre > 6 ay, performans durumu iyi, primer cerrahide komplet rezeksiyon sağlanmış olması, < 500 ml assit varlığı, görüntülemeye rezeke edilebilecek lezyonların olması (sınırlı hastalık) ve hasta isteğinin olmasıdır.

Hedefe Yönelik Tedaviler

Antianjiojenik ilaç olarak bevasizumab için prediktif moleküler biomarker yoktur. PARP inhibitörleri en yüksek aktivitesini BRCA 1/2 mutasyonunda gösterir. Non-müsinöz over kanserlerinde BRCA1/2 bakılması önerilir. Hormon reseptör modülatörlerinde östrojen

reseptör varlığı iyi yanıtı gösterir. İmmün check-point inhibitörleri için prediktif moleküler biomarker yoktur.

Malign Bağırsak Tıkanması

Nüks over kanserlerinde sık ortaya çıkar. Nazogastrik tüp takılması, hidrasyon verilmesi ve BT inceleme yapılır. Hastanın performansı uygunsa ve tek alanda tıkanma varsa palyatif cerrahi yapılabilir. > 60 yaş, < 2,5 g/dl albümin olması ve > 2 litre assit varlığında cerrahiden yarar görmez.

İzlem

Sonuçları iyileştirdiğine ait kanıt yoktur. Aileye eğitim verilmeli ve destek olunmalıdır. Kardiovasküler ve kemik sorunlarına yardımcı olunmalıdır. İlk 2 yıl 4 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir takip önerilir.

CA-125 nüks saptanmasında en önemli belirteçtir. İzlemde radyolojik tetkiklerden daha iyi nüksü saptar. Artışı ile erken kemoterapi başlanması sağkalımı etkilemez. Hastanın her gelişinde fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayene bulgusu varsa ya da CA-125 artarsa radyolojik tetkik yapılmalıdır. Müsinöz karsinom ve berrak hücreli karsinomda metabolik görüntüleme negatif olabilir.

Kaynaklar

1. Van Derpuye VD Assessment of adult women with ovarian masses and treatment of epithelial ovarian cancer: ASCO resource stratified guideline Gynecol Cancer 2021
2. Colombo N ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease Int J Gynecol Cancer 2019



Over Kanserlerinde Kemoterapi ve Kişiyeye Özgü Tedavilerde Güncel Gelişmeler

Dr.Mahmut Emre Yıldırım

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

20.01.2022



Değerlendirme ve Cerrahi

**Cerrah=Deneyimli bir jinekolog
onkolog**



Amaç

***Hastalık yaygınlığını belirleme**

***Gross rezidü kalmayana kadar sitoreduktif cerrahi**

Cerrahi Kavramlar

- **Maksimal sitoredüksiyon: Görülebilir rezidü yok**
- Optimal Sitoredüksiyon: En büyük rezidüel lezyon <1 cm
- Suboptimal Sitoredüksiyon: En büyük rezidüel lezyon >1 cm
- PDS: Primer Debulking Cerrahisi
- IDS: Neoadjuvan kemoterapi sonrası İnterval Debulking Cerrahisi
- NACT: Neoadjuvan kemoterapi

Neoadjuvan Tedavi +/-

- +
 - Kemoterapi sonrası sitoredüksiyon olasılığı artabilir.
 - Cerrahi komplikasyonlar azalır
 - Tanısal bx ile IDS ile alınan patolojiler karşılaştırılarak direnç mekanizmaları daha iyi anlaşılabilir.
- -
 - Hangi hastalar?
 - NACT sonrası nadiren fibrozis; cerrahi zorluk
 - NACT sonrası kemorezistan klonların seçimi
 - KT'nin, nekrotik, hipoksik dokulara ulaşım zorluğu
 - PDS ile rezistan klonlar eksize edilebilir.
 - PDS ile rezidü küçük tümörlerde KT daha etkili (Gompertz)

NACT + IDS vs. PDS



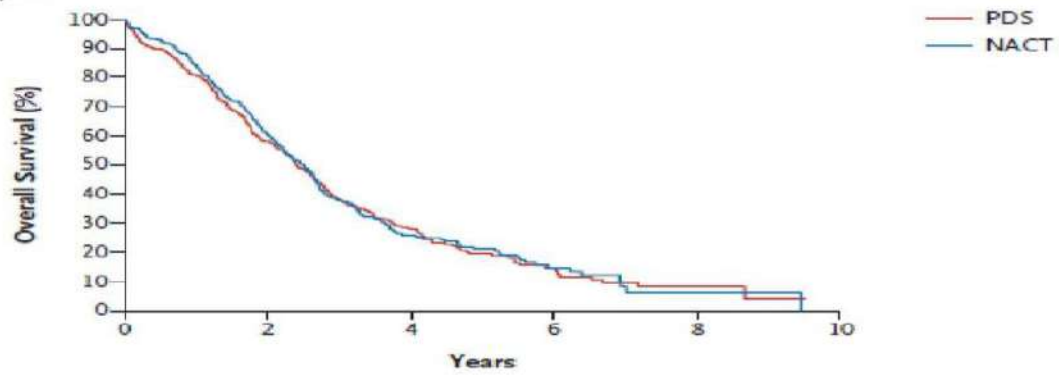
NACT = neoadjuvant chemotherapy; IDS = interval debulking surgery; PDS = primary debulking surgery; FIGO = International Federation of Gynaecology and Obstetrics; KT = kemoterapi; PD = progresif hastalık; QOL = quality of life; AEs = adverse events.

Vergote et al, 2008, 2010.



EORTC-NCIC Neoadjuvan

A Intention-to-Treat Analysis



	No. of Events		No. of Patients at Risk			
Primary Debulking Surgery (PDS)	253	336	189	62	14	2
Neoadjuvant Chemotherapy (NACT)	245	334	195	46	13	2

Vergote I, NEJM 2010

Neoadjuvan Kemoterapi

Leuven 2011 criteria for neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in FIGO stage IIIc and IV ovarian carcinoma (about 50% of the patients with FIGO stage IIIc and IV disease). Adapted from Ref. [9].

1. Tumors around the superior mesenteric artery or the porta hepatis.
2. Intrahepatic metastases.
3. Extra-abdominal metastases, excluding:
 - resectable inguinal lymph nodes
 - pleural fluid containing cytologically malignant cells without proof of the presence of pleural tumors.
4. Poor general condition (e.g. > 80 years) making a "maximal surgical effort" to no residual tumor impossible.
5. Extensive serosal invasion of the intestines necessitating more than 1 bowel resection.
6. Patients that cannot be "easily" debulked to no residual tumor (e.g. expected operative time more than 4 h), excluding:
 - patients with FIGO stage IIIc disease with metastases smaller than 5 cm.

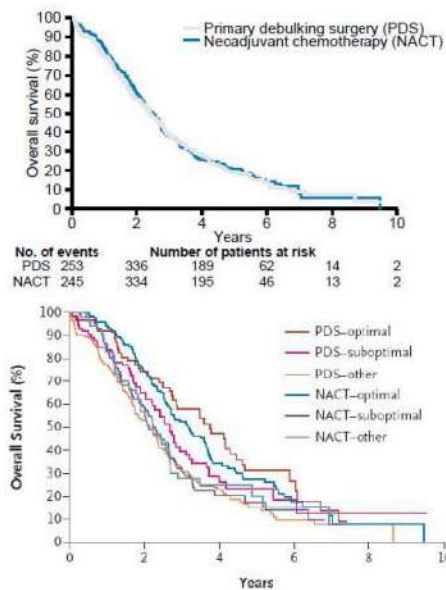
Vergote I, Gyn Oncol, 2012



How to select patients for primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy

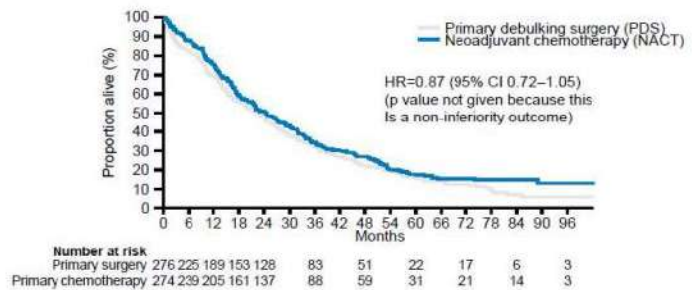
How to select patients for PDS or NACT?

EORTC 55971 (Vergote et al. NEJM 2010)

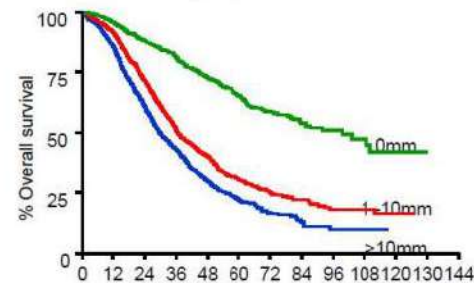


Optimal = no residual tumor; Suboptimal = 1-10 mm residual; Other >10 mm

CHORUS (Kehoe et al. Lancet 2015)

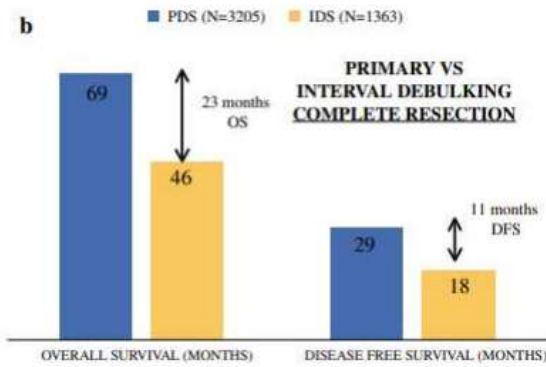


AGO Meta-Analysis, du Bois et al. Cancer 2009



PDS vs IDS

Metaanaliz(14.000 hasta): PDS ile komplet rezeke hastalarda
23 aylık OS katkısı



n:14182 (PDS; 11871 + IDS; 2311) median follow-up 43 m

[Ann Surg Oncol. 2016 May;23\(5\):1666-73](#)

Cerrahi Merkez Kalitesi İndikatörleri

International Journal of Gynecological Cancer • Volume 00, Number 00, Month 2016 • QI in Advanced Ovarian Cancer Surgery

TABLE 2. Presentation of QIs

QI 1—Rate of Complete Surgical Resection	
Type	Outcome indicator
Description	Complete abdominal surgical resection is defined by the absence of remaining macroscopic lesions after careful exploration of the abdomen. Whenever feasible, localized thoracic disease is resected. Surgery can be decided upfront, or planned after neoadjuvant chemotherapy. However, the quality assurance program must take into account that patients who can be operated upfront with a reasonable complication rate benefit most from primary debulking surgery.
Specifications	(i) Complete resection rate (all patients): • Numerator: no. patients with advanced ovarian cancer undergoing complete surgical resection • Denominator: all incoming patients with advanced ovarian cancer (ii) Proportion of stage III–IV patients who are operated upfront: • Numerator: stage III–IV patients undergoing primary cytoreductive surgery • Denominator: all incoming patients with untreated advanced ovarian cancer
Target(s)	(i) Complete resection rate (all patients): • Optimal target: >65% • Minimum required target: >50% (ii) Proportion of primary debulking surgeries (stage III–IV patients): ≥50%
Scoring rule	(i) 5 if the optimal target is met, 3 if the minimum required target is met (ii) 3 if the target is met

QI 2—No. Cytoreductive Surgeries Performed Per Center and Per Surgeon Per Year

Type	Structural indicator (no. upfront or interval cytoreductive surgeries performed per center) Process indicator (no. surgeries per surgeon per year)
Description	Only surgeries with an initial objective of complete cytoreduction are recorded. Exploratory endoscopies, exploratory laparotomies, or surgeries limited to tissue biopsy that do not include at least a bilateral salpingo-oophorectomy (if applicable), hysterectomy (if applicable), and a comprehensive peritoneal staging including omentectomy are not included.
Specifications	Numerator: (i) no. cytoreductive surgeries as defined previously performed per center per year; (ii) no. cytoreductive surgeries as defined previously performed per surgeon per year. Secondary and tertiary procedures are accepted. Denominator: not applicable
Target(s)	(i) No. surgeries performed per center per year: • Optimal target: $n \geq 100$ • Intermediate target: $n \geq 50$ • Minimum required target: $n \geq 20$ (ii) ≥95% of surgeries are performed or supervised by surgeons operating at least 10 patients a year
Scoring rule	(i) 5 if the optimal target is met, 3 if the intermediate target is met, 1 if the minimum required target is met (ii) 3 if the target is met

- **Komplet rezeksiyon oranı: Olguların minimum %50, optimal:%65 olmalı**
- **Evre 3-4 olgularda PDS oranı en az %50 olmalı**

- **Merkezlerde yılda minimum 20 olgu, optimum 100 olgu opere edilmeli**

SONUÇ: Neoadjuvan Önerilen Hasta Grubu

Medikal olarak

- İleri yaş, Kötü performans Skoru

Tümör Yüğü

Bilateral yaygın plevral efüzyon

Ekstensif karaciğer metastazı

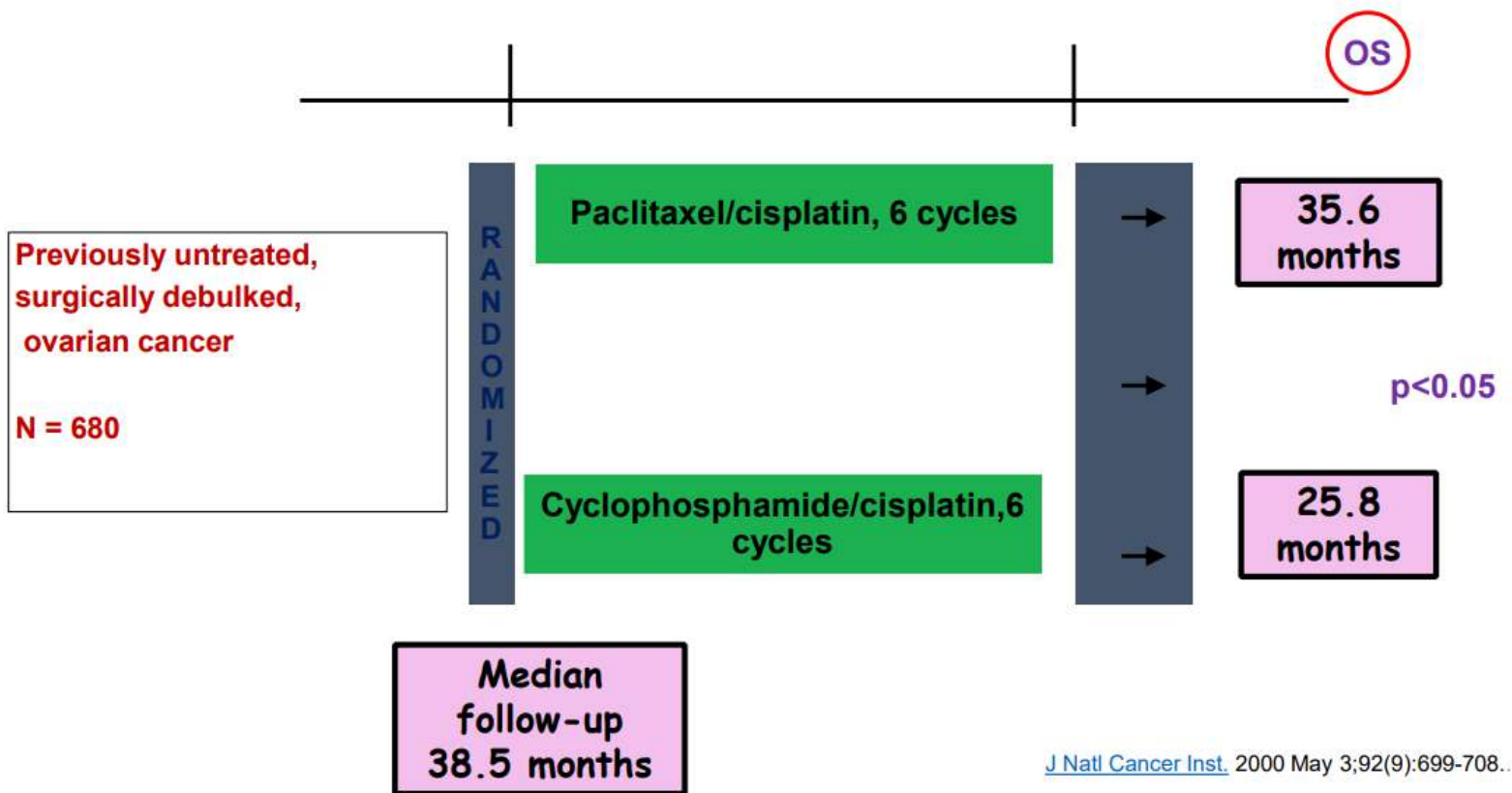
Porta hepatiste bulky hastalık

Supra-renal, mezenterik, mediastinal bulky hastalık

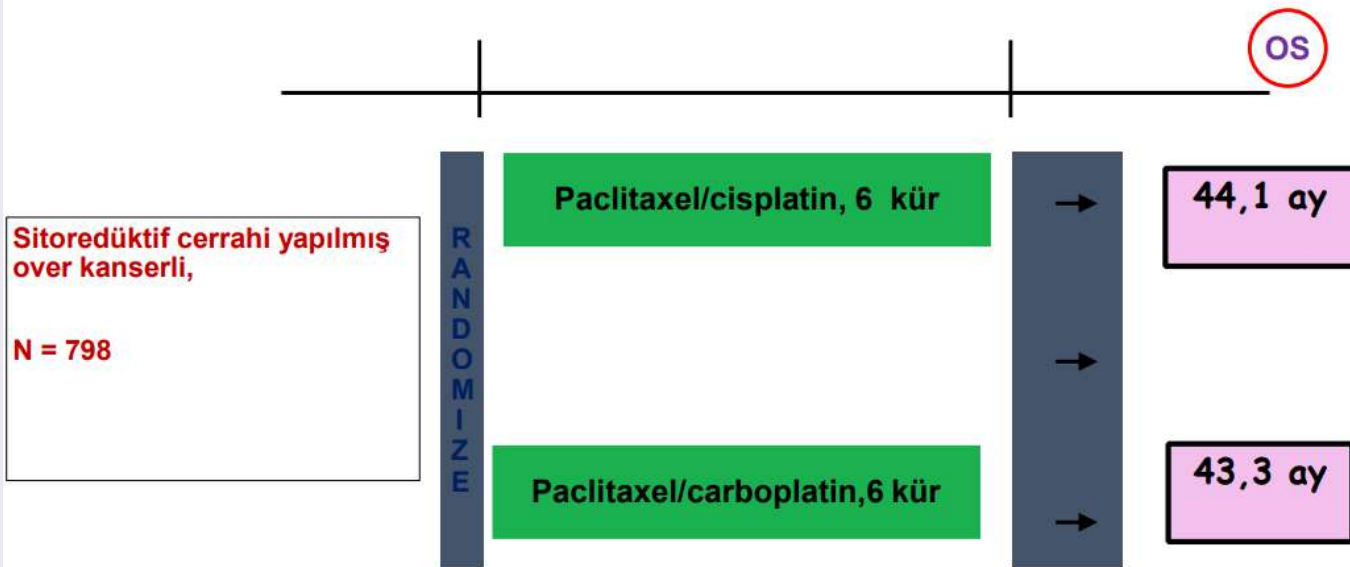
Ekstensif mezenterik hastalık



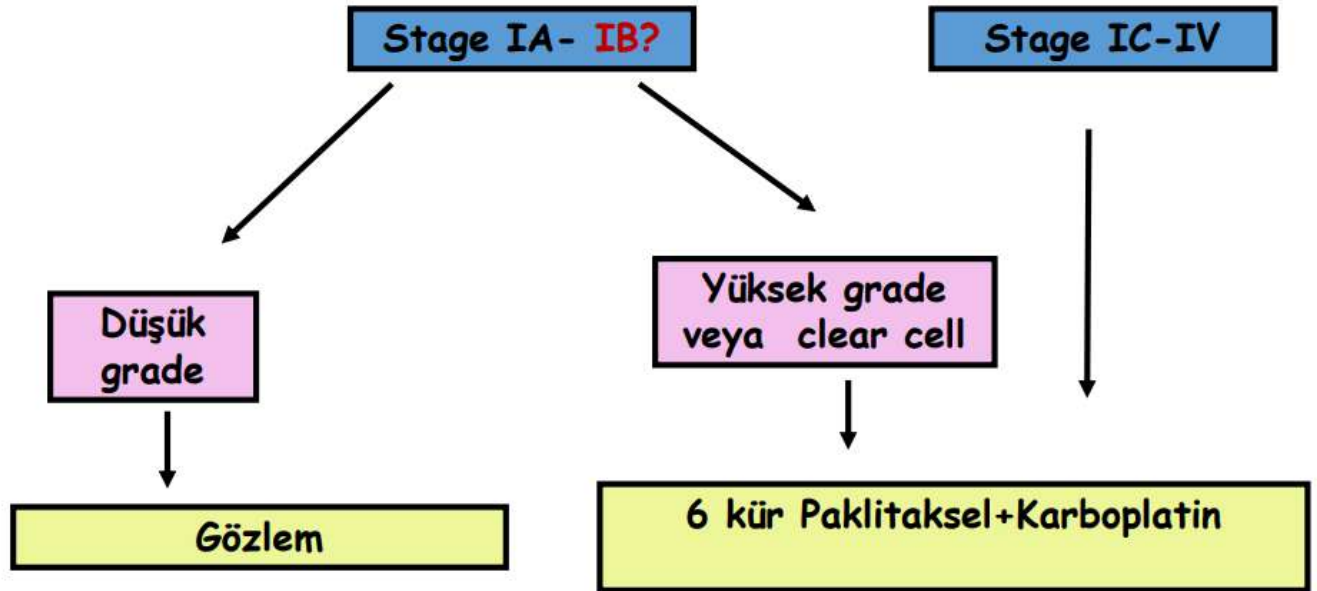
Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results.



A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer.



Over Kanseri Adjuvan Tedavi Algoritması



Erken Evre Over Kanserinde Kaç Kür? 3 kür? 6 kür?



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

Gynecologic Oncology 102 (2006) 432–439

Gynecologic
Oncology

www.elsevier.com/locate/ygyno

Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma:
A Gynecologic Oncology Group study

Jeffrey Bell ^{a,*}, Mark F. Brady ^b, Robert C. Young ^c, Janice Lage ^d, Joan L. Walker ^e,
Katherine Y. Look ^f, G. Scott Rose ^g, Nick M. Spiros ^h

^a Ohio State University and Division of Gynecologic Oncology, Riverside Methodist Hospital (Columbus Cancer Council),
Columbus, OH, USA

Erken Evre Over Kanserinde Kaç Kür? 3 kür? 6 kür?

- Among the patients in the standard (3-cycle) arm, the estimated cumulative incidence of cancer recurring within 5 years was 25.4% compared to 20.1% in the 6-cycle arm.
- Adjusting for initial FIGO stage and tumor grade, the recurrence rate was 24% lower for patients treated with 6 cycles of chemotherapy (relative hazard=0.761, 95% CI=0.512–1.13, p=0.18).

Erken Evre Over Kanserinde Kaç Kür? 3 kür? 6 kür? Seröz Tümörlerde ??

Gynecol Oncol. 2010 Mar;116(3):301-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.10.073. Epub 2009 Nov 28.

The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study.

Chan JK¹, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, Bell J.

Author information

Abstract

OBJECTIVES: A prior clinical trial on early-stage high risk ovarian cancer showed a lower recurrence rate in those treated with six vs. three cycles of chemotherapy. We proposed to identify subsets of patients who may benefit from more cycles of chemotherapy.

METHODS: Outcomes of patients who underwent six vs. three cycles of chemotherapy were analyzed based on clinico-pathologic factors. Kaplan-Meier estimates and Cox Regression Model were used for analyses.

RESULTS: Of 427 patients (median age, 55 years), 69% had stage I disease, 30% had clear cell, 25% endometrioid, 23% serous, 7% mucinous, and 15% had other cell types. The risk of recurrence in those who had six vs. three cycles of chemotherapy was not different based on age, performance status, stage, grade of disease, presence of ascites, tumor rupture, or positive cytology. However, those with serous tumors had a significantly lower risk of recurrence after six vs. three cycles of chemotherapy (HR=0.33, CI=0.14-0.77; p=0.04) in contrast to non-serous tumors (HR=0.94, CI=0.60-1.49). Nevertheless, a test of homogeneity did not show a difference in treatment effects across cell types (p=0.285). Of those with serous tumors, the 5-year recurrence-free survival was 83% and 60% in those who received six vs. three cycles of chemotherapy, respectively (p=0.007).

CONCLUSIONS: In this exploratory analysis of early-stage high risk ovarian cancer, our data suggest that six rather than three cycles of chemotherapy may decrease the recurrence of patients with serous tumors. Further studies are needed to confirm these findings.

PMID: 19945740 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Konvansiyonel vs Doz-Dense PC Japon Çalışması JGOG 3016

Evre II-IV—631 hasta

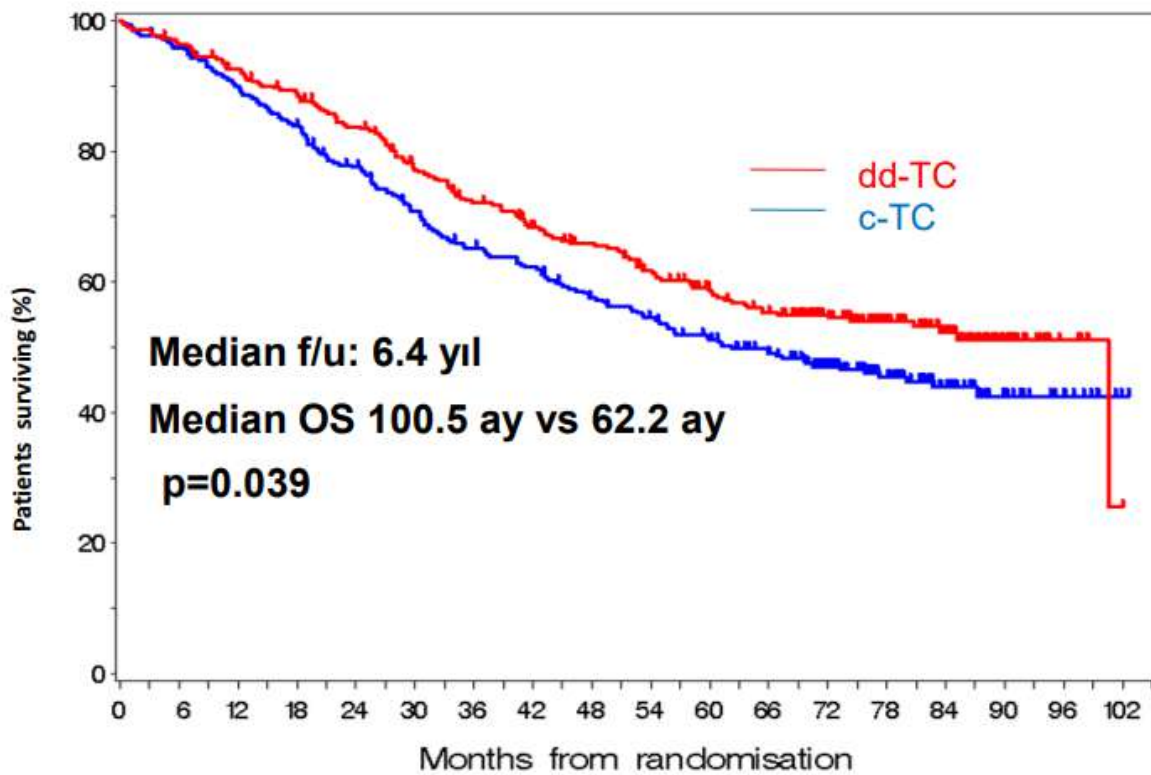
Stratifikasyon
rezidüel hastalık ≤ 1 cm vs > 1 cm;
FIGO stage II vs III vs IV;
histoloji: clear cell/musinöz vs seröz/diğer

Konvansiyonel PC (c-PC)
Paclitaxel 180 mg/m² 1. gün +
Carboplatin AUC 6.0 1. gün
21 günde bir 6-9 kür

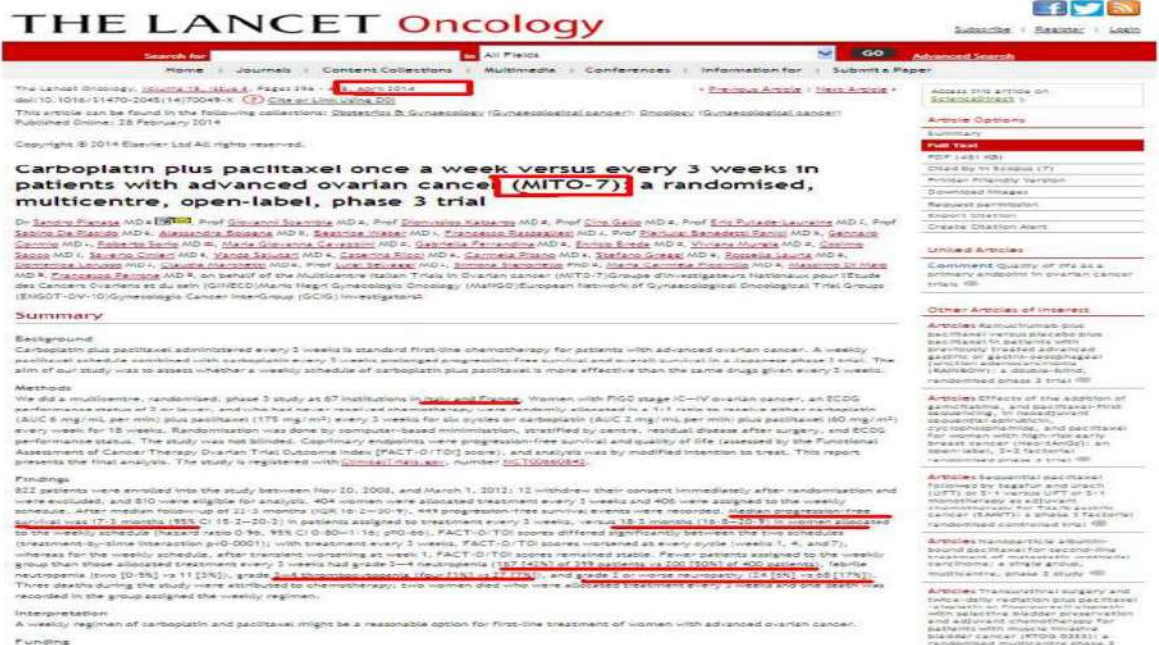
Doz-dens haftalık PC (dd-PC)
Paclitaxel 80 mg/m² 1, 8, 15. günler +
Carboplatin AUC 6.0 1. gün
21 günde bir 6-9 kür

Katsumata N, Lancet 2009

JGOG3016: Update Overall Survival



Katsumata N, Lancet Oncol 2013



Should we use weekly regimens in first-line?

	JGOG3016 Katsumata et al. Lancet Oncol 2013		MITO 7 Pignata et al. Lancet Oncol 2014		GOG 262 Chan et al. NEJM 2016		Van der Burg trial Van der Burg et al. EJC 2014		ICON 8 Clamp A et al. Presented ESMO 2017		
Regimen Carboplatin (C) Paclitaxel (P)	Standard C AUC6 q3w P 180mg/mq q3w	Dose Dense C AUC6 q3w P 80mg/mq q1w	Standard C AUC6 q3w P 175mg/mq q3w	Weekly C AUC 2 q1w P 60mg/mq q1w	Standard C AUC6 q3w P 180mg/mq q3w	Dose Dense C AUC6 q3w P 80mg/mq q1w	Standard C AUC6 q3w P 175mg/mq q3w	Dose dense C AUC4 q1w P 90mg/mq q1w	Standard C AUC5 q3w P 175mg/mq q3w	Dose dense C AUC5 q3w P 80mg/mq q1w	Weekly C AUC2 q1w P 80mg/mq q1w
PFS (months)	17.5	28.2	17.3	18.3	14.3	14.8	16.4	18.5	17.9	20.6	21.1
OS (months)	62.2	110.5	78.9% at 24 months	77.3% at 24 months	39	40	41.1	44.8	46.5	48.1	54
Neutropenia ≥ 3 (%)	88	92	50	39	83.1	72	38.2	61.2	42	63	53
Anemia ≥ 3 (%)	44	69	8	6	15.7	36	3.0	13.5	5	13	5
Thrombocytopenia ≥ 2 (%)	38	44	17	7	39.7	32.3	4.5	11.4	-	-	-
Neuropathy ≥ 2 (%)	6($\geq$ G3)	7($\geq$ G3)	16	6	17.8	25.9	1.5	0	28	25	23
QoL scores	No difference (but FACT-T favors standard)		Favours weekly		Lower but not significant in weekly		NA		NA		
Chemotherapy completion (%)	73	62	90	83	-	-	97.8	88	72	60	63
Dose reductions (%)	35	48	36	19	-	-	1.5	4.5	-	-	-



Ülkemizde Over Kanseri Standart Adjuvan Tedavisi

****Agresif primer sitoredüktif cerrahi versus **interval debulking???**

****Paklitaksel+karboplatinli adjuvan kemoterapi

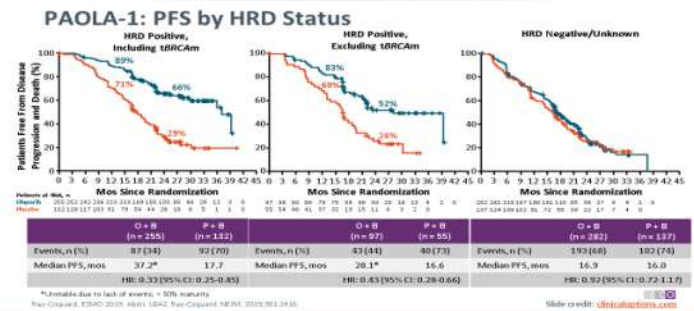
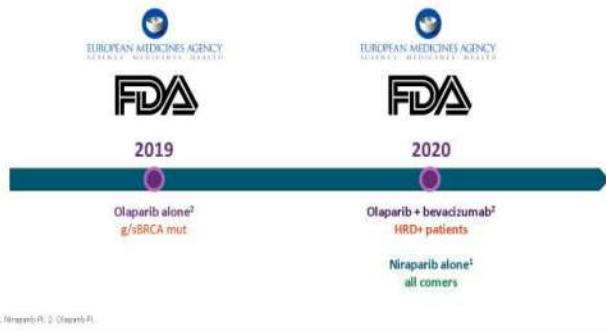


Zengin Ülkelerde Over Kanseri Standart

Adjuvan Tedavisi

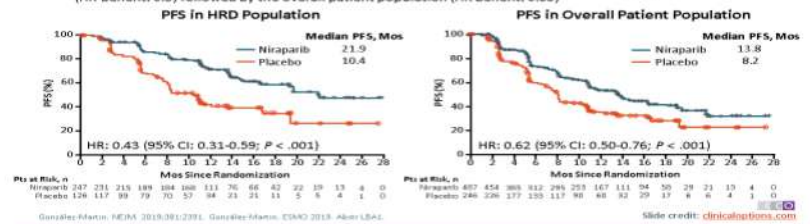
****6 kür Paklitaksel+karboplatin adjuvan kemoterapi

Recent First-Line PARPi Approvals in Ovarian Cancer



Phase III PRIMA Trial of Maintenance Niraparib After Initial Therapy for Ovarian Cancer

- Patients with newly diagnosed high-grade serous/endometrioid advanced ovarian cancer after CR/PR to first-line platinum-based CT (N = 730); Primary endpoint: PFS by BICR with hierarchical testing in patients with HRD (HR benefit: 0.5) followed by the overall patient population (HR benefit: 0.65)





Rekürren Over Kanseri Tedavisi



Nüks Over Kanserinde Tedavi Seçimini Etkileyen Faktörler

- **Platin sensitivite** ya da rezistansı
- Hastalık volümü
- Hastalık bölgesi
- **Serolojik relaps**
- Semptomatik vs asemptomatik hastalık

Önceki kemoterapiden
rezidüel toksisite

Nöropati

Myelosupresyon

Allerjik reaksiyon

Hasta tercihi

Uygulama kolaylığı

Alopesi

Maliyet

Platinum Sensitivitesi



Rekürren Over Kanseri Standart Tedavi Algoritması



Nüks Over Kanseri Tek Ajan Kemoterapi-Yanıt

Ajan	Platin dirençli yanıt %	Platin duyarlı yanıt %
Altretamin	0-33	31
Docetaxel	28-40	28
Lipozomal doxorubicin	18-26	41
Epirubisin	14-20	34
Etoposid	27	
Gemcitabine	14-22	
Irinotekan	17-29	
Oxaliplatin	6	38
Paclitaxel	10-16	20
Topotecan	12-17	19-29
Vinorelbin	21-33	29

Expert Opin Pharmacother ;2007

Bevacizumabın Over Kanserinde Kullanımı İle İlgili Faz 3 Çalışmalar

Adjuvan	Rekürren Platin Hassas	Rekürren Platin Direçli
GOG 0218	OCEAN	AURELIA
ICON 7 GOG 262	GOG 213	

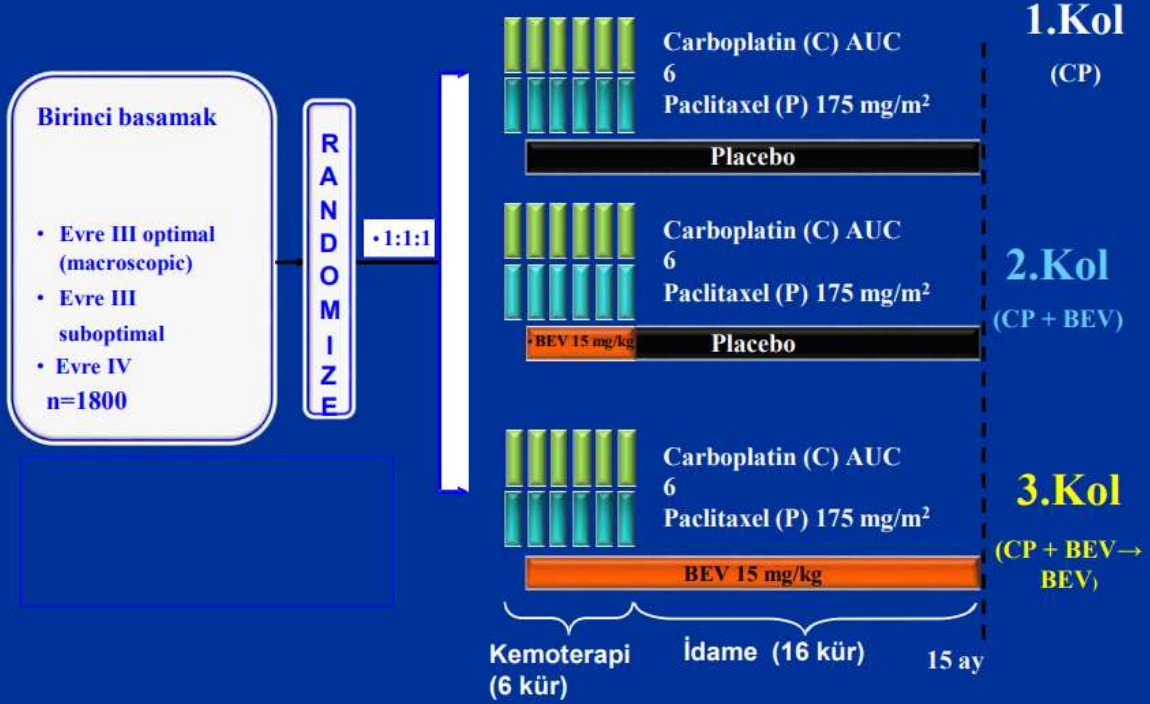
Adjuvan Faz III Çalışmalar

Çalışma	GOG 218	ICON-7
Hasta sayısı	1800	1500
Kollar	CT	CT
	CT + bev	CT + bev → bev
	CT + bev → bev	
Primer endpoint	PFS	PFS
FIGO stage	III/IV	Yüksek riskli I/IIA, IIB-IV
Bev doz	15 mg/kg 21 günde bir, Toplam beva süresi:15 ay	7.5 mg/kg 21 günde bir, Toplam beva süresi:12 ay

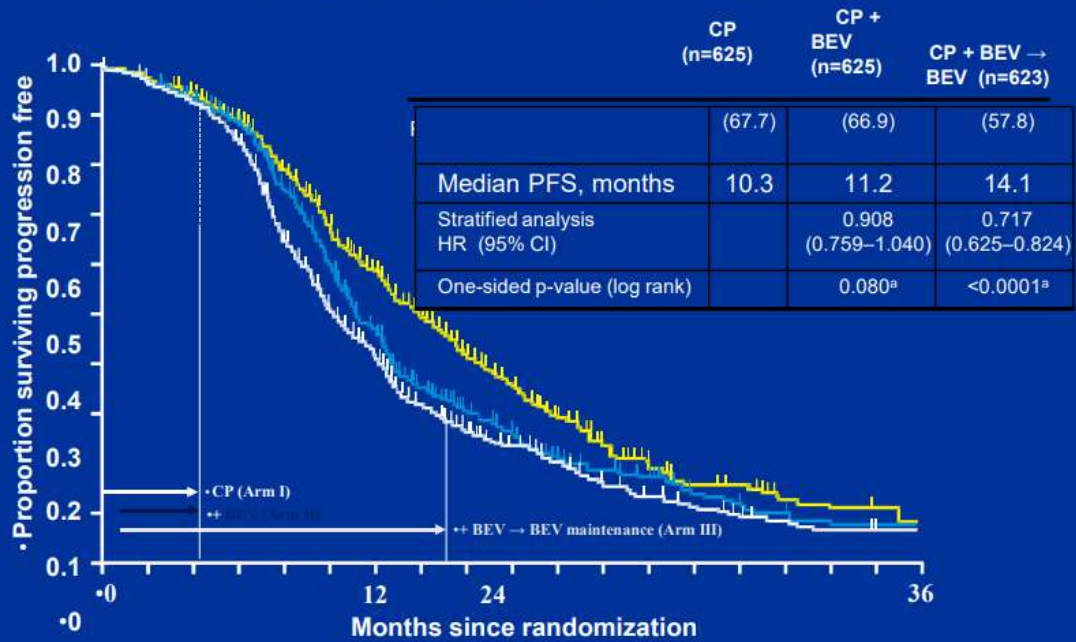
Burger RA, NEJM 2011

Perren T, NEJM 2011

GOG-0218: Çalışma Dizaynı

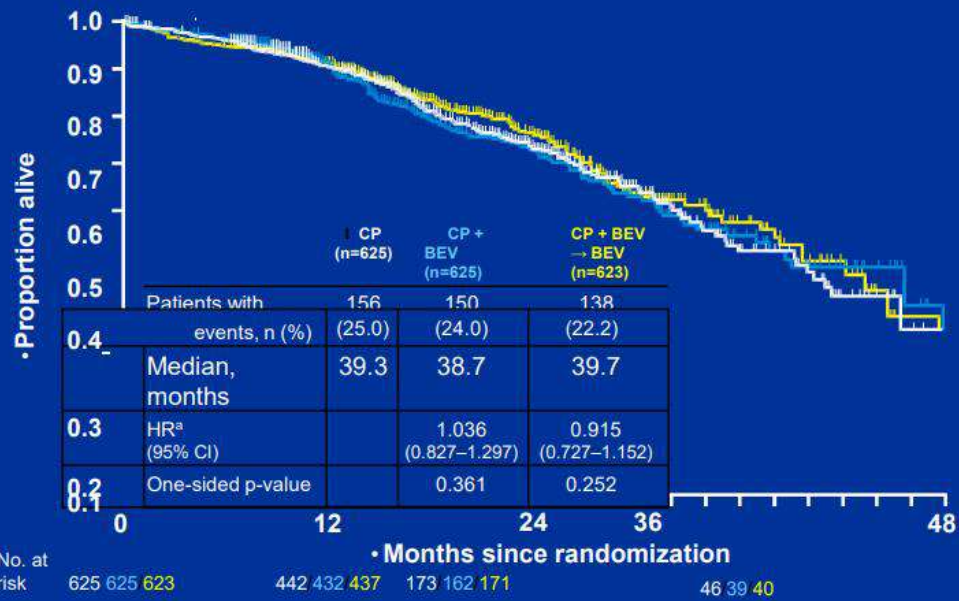


GOG-0218: PFS



• ^ap-value boundary = 0.0116

GOG 218: OS



ICON 7: Çalışma Dizaynı

- Evre I-IV Over kanserli,

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Carboplatin AUC 6 +
Paclitaxel 175 mg/m² q 21d x 6

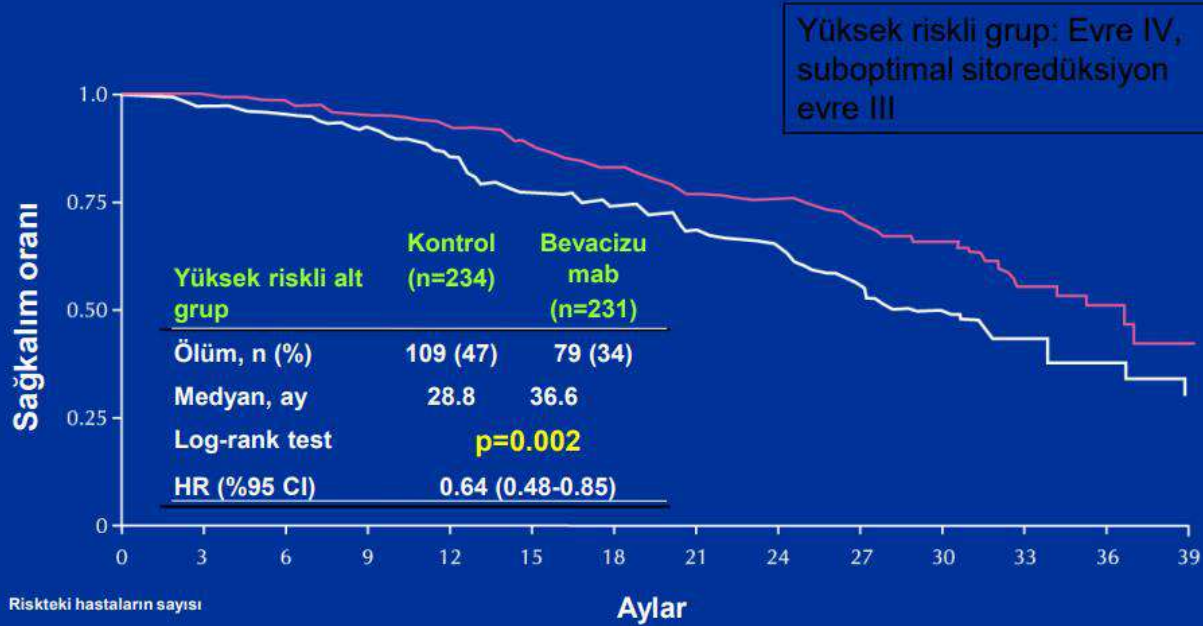
(Carboplatin AUC 6 +
paclitaxel 175 mg/m² q 21d x 6
+ bevacizumab 7.5 mg/kg)
ardından idame bevacizumab 7.5 mg/kg
q 21 d x 12 ay

ICON 7: Sonuçlar

Parameter	Tüm grup	Yüksek riskli grup*
PFS	HR=0,87, p=0,039	
CP	17,5 ay	10,5 ay
CP + BEV→BEV	19,5 ay	16,0 ay
OS	HR=0,99, p=0.85	HR=0,78, p=0.002
CP	58,6 ay	30,2
CP + BEV→BEV	58,0 ay	39,7

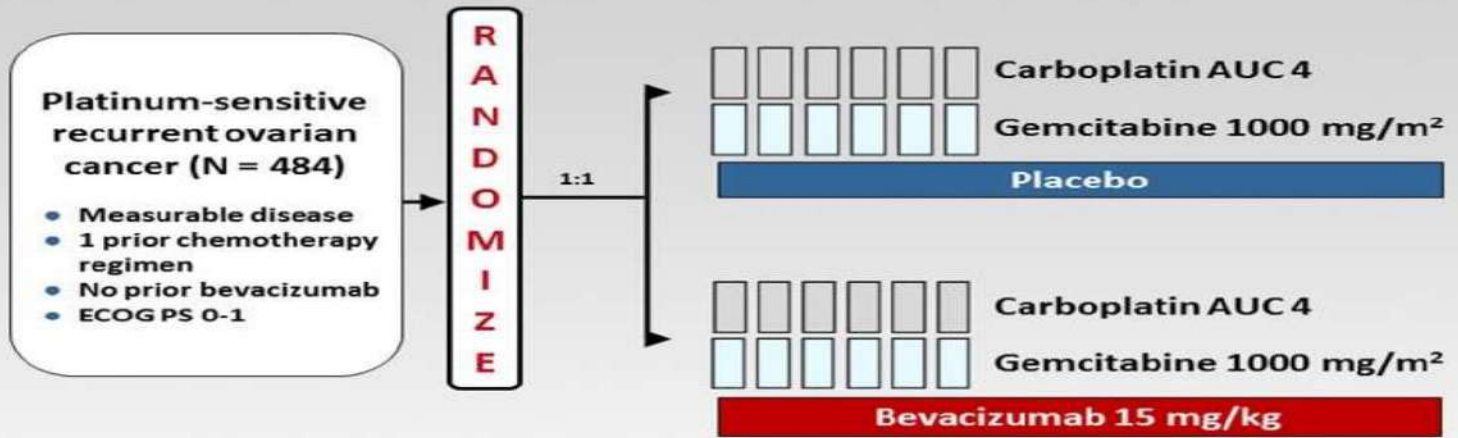
*Yüksek riskli grup: Evre IV, suboptimal sitoredüksiyon evre III

ICON7: Yüksek Riskli Alt Grupta OS



Perren T, NEJM 2011

OCEANS: Çalışma Dizaynı

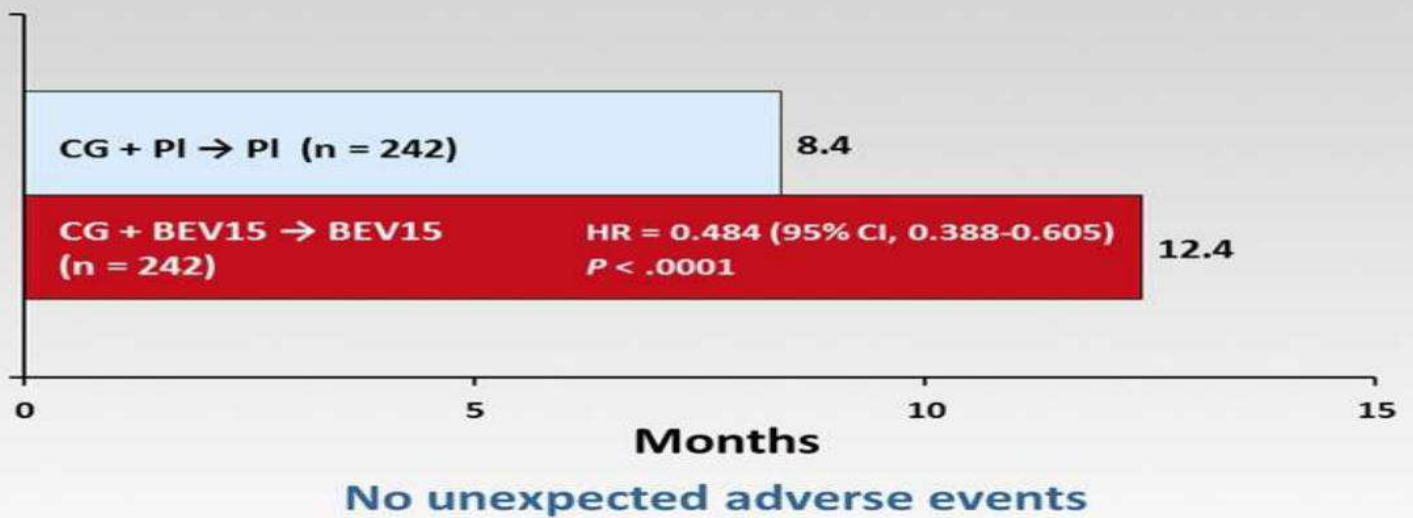


Stratification variables

- Platinum-free interval (6-12 months vs > 12 months)
- Cytoreductive surgery for recurrent disease

Aghajanian C. JCO 2012

OCEANS: Median PFS

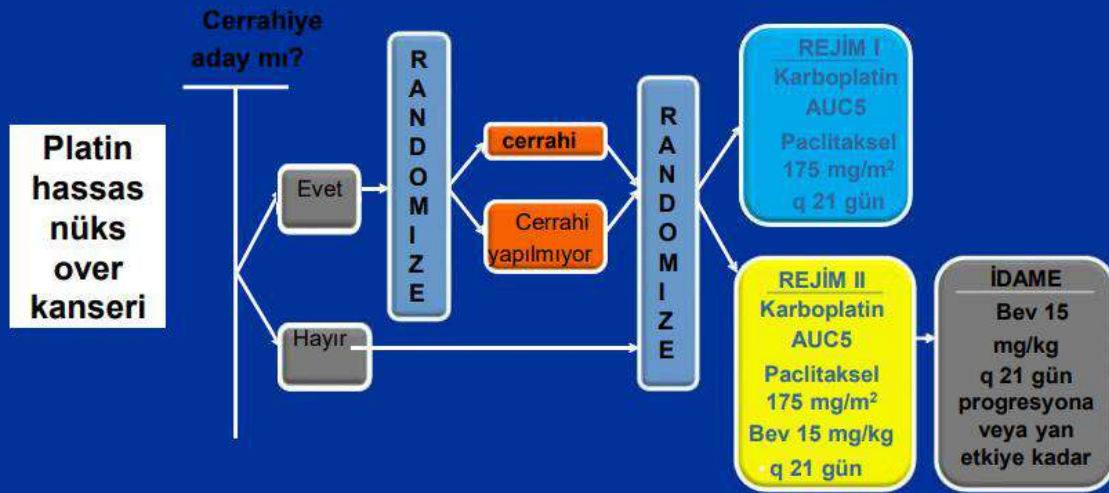


Aghajanian C. JCO 2012

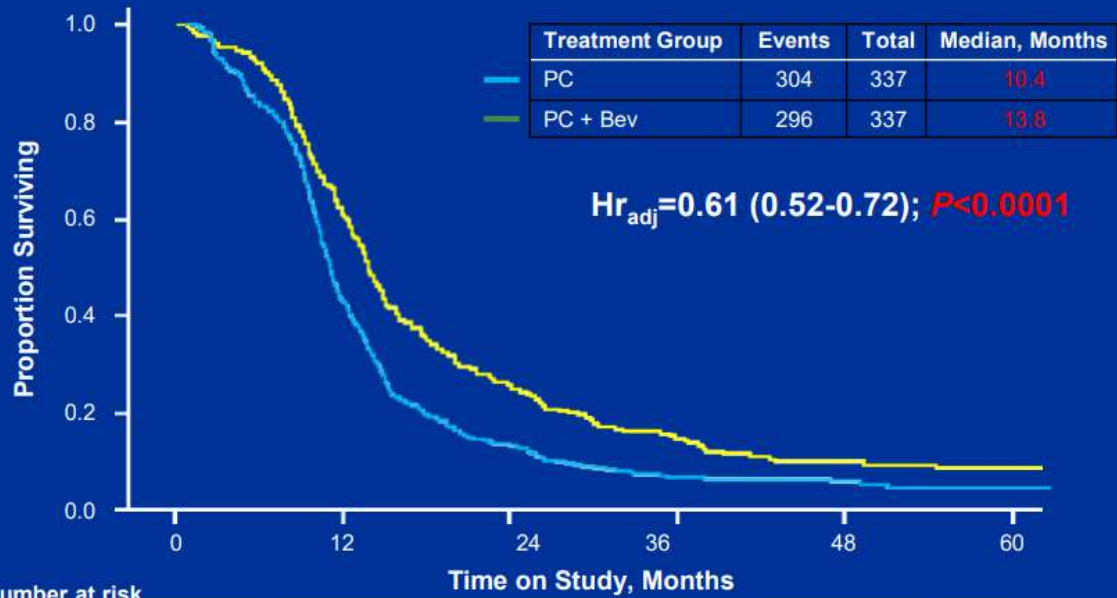
OCEANS: SONUÇLAR

Parameter	Gem/Carbo	Gem/Carbo Bev	
Hasta	242	242	
Yanıt oranı	%57.4	%78.5	P<0.0001
Median PFS	8.4 ay	12.4 ay	HR 0.484, p<0.001
Median OS	29.9 ay	35.5 ay	HR .751, p=0.094

GOG 213 Çalışma Dizaynı



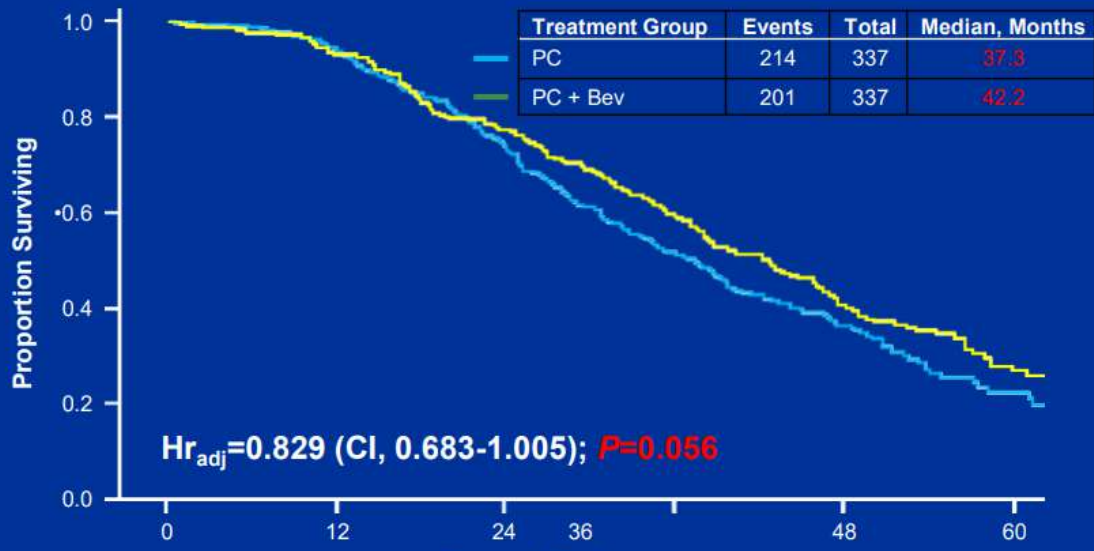
GOG 213 PFS



Number at risk

PC	337	125	40	20	12	5
PC + Bev	337	201	84	46	16	9

GOG 213: OS



Number at risk		Time on Study, Months				
PC	337	303	234	152	69	18
PC + Bev	337	306	253	183	75	28

OCEAN ve GOG 213

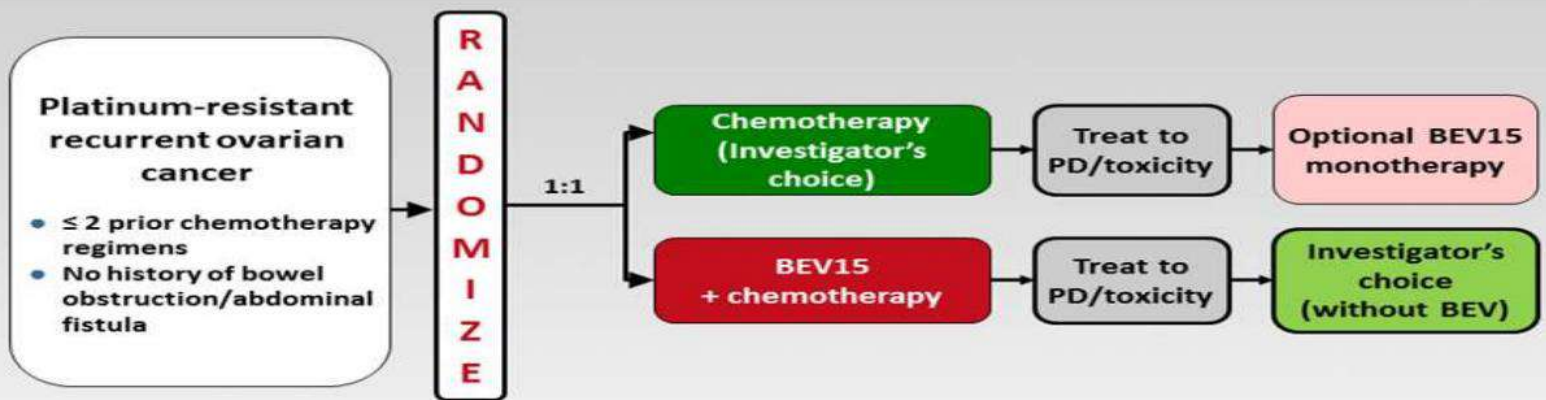
*Ülkemizde de endikasyon dışı başvuru olmaksızın
gemsitabin/karboplatin ile kombine olarak progresyona kadar
kemoterapi ile birlikte kullanılabilir.

**Diğer rejimlerle birlikte kullanımı için endikasyon dışı ile kemoterapi
ile birlikte kullanılabilir.

***İdame için endikasyon dışı ile izin verilebilir.



AURELIA: Çalışma Dizaynı



Stratification variables

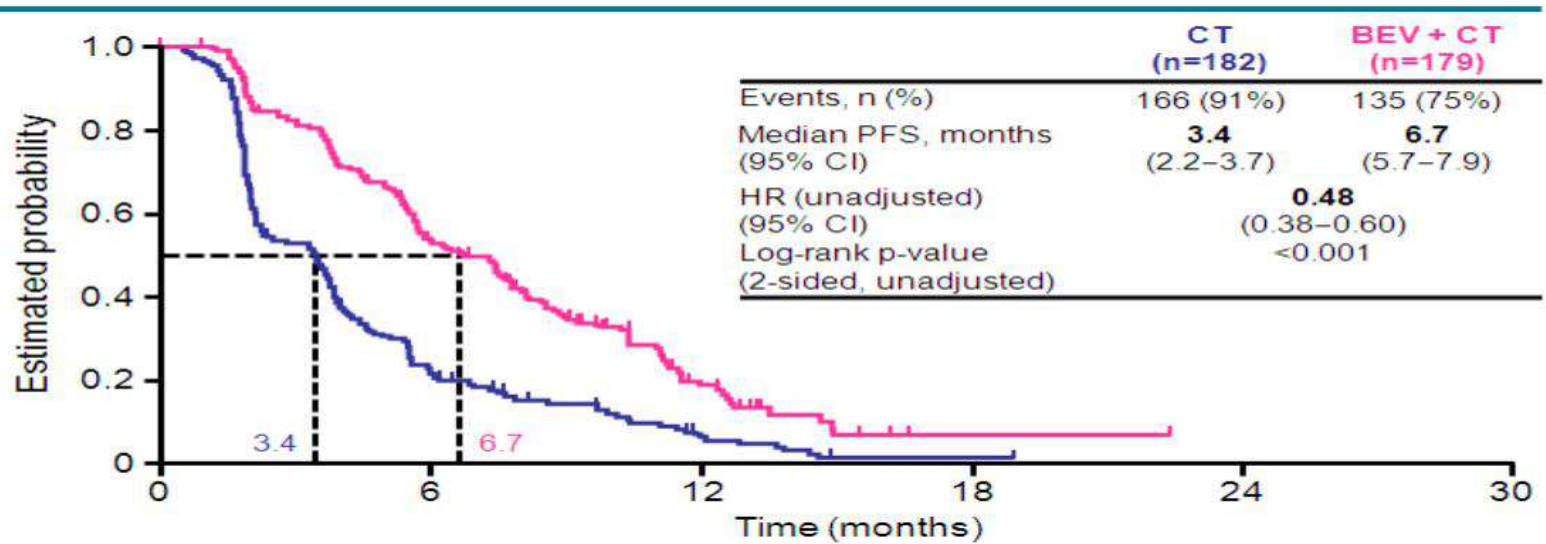
- Chemotherapy selected
- Prior antiangiogenic therapy
- Treatment-free interval (< 3 vs 3-6 months from previous platinum to PD)

Chemotherapy options:

- Paclitaxel 80 mg/m²
- Topotecan 4 mg/m²
- Pegylated liposomal doxorubicin 40 mg/m²

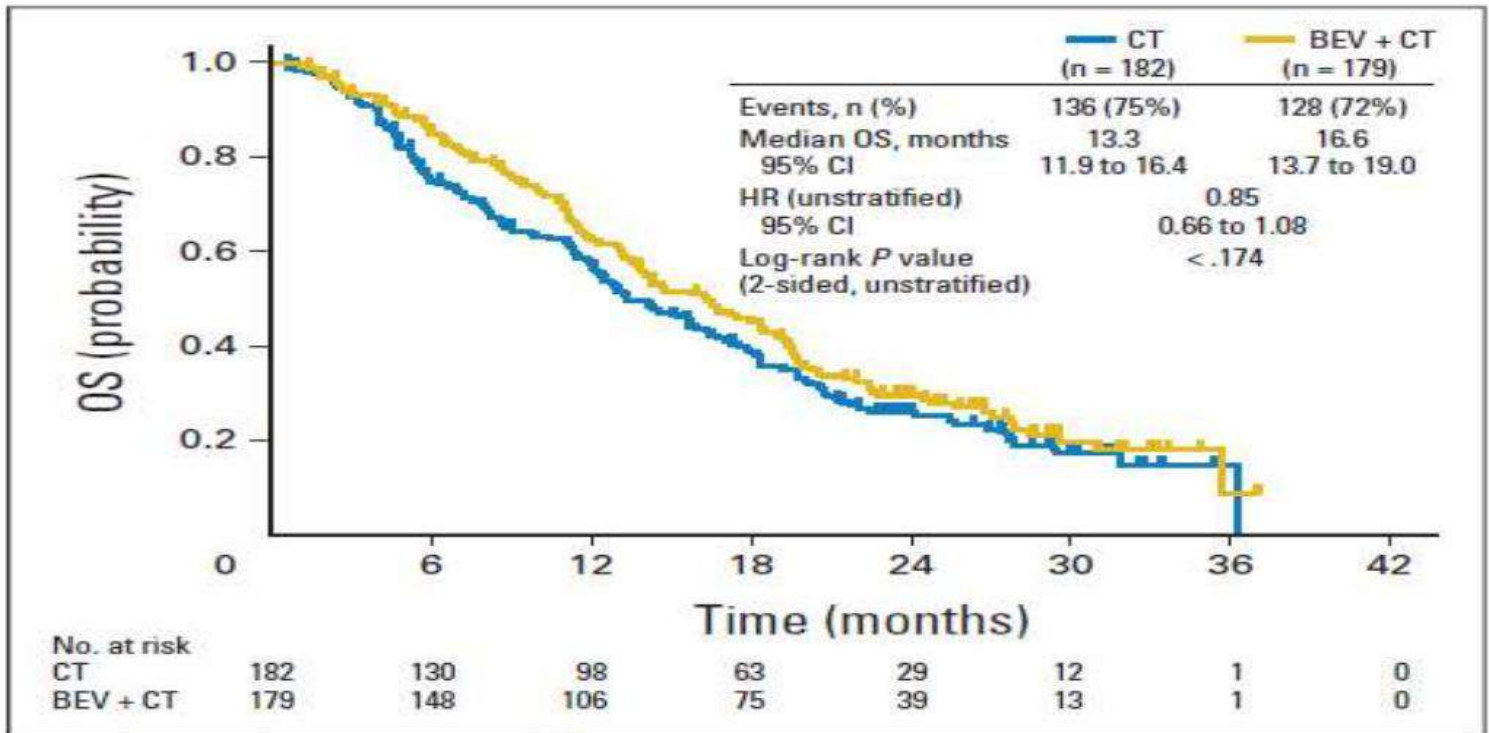
Pujade Lauraine E. JCO
2014

AURELIA: PFS



Pujade Lauraine E. JCO 2014

AURELIA: OS



Pujade Lauraine E. JCO 2014



AURELIA

Aurelia çalışmasından sonra platin dirençli hastada bevacizumab, FDA ve EMA'dan onay almıştır.

Ülkemizde de endikasyon dışı başvuru ile progresyona kadar kemoterapi ile birlikte kullanılabilmektedir.

Pujade Lauraine E. JCO 2014



Çalışmalardaki Bevacizumab Kontrendikasyonlar

- Son 5 yıl içindeki diğer kanserler!!!
- Abdomen fistül, perforasyon, abse öyküsü
- GI obstrüksiyon bulgularına ait klinik bulgu ve semptomlar
- İyileşmemiş yara, ülser, kemik kırılması,
- Kanama diyatezi, önemli koagulopatiler,
- CNS hastalığı (Tedavi edilmemiş)
- Klinik anlamlı KVS hastalığı
- Son 28 gün içindeki majör cerrahi
- Kontrolsüz HT (AURELIA)
- Pelvik değerlendirmede rektosigmoid tutulumu (AURELIA)
- Son 6 ay içinde hemorajik ve trombotik olay (AURELIA)
- Pelvis veya abdomene RT öyküsü (AURELIA)

Rekürren Platin Dirençli Hastalıkta Yaklaşım

- 1)Haftalık **paklitaksel**, dosetaksel, lipozomal doksorubisin, gemesitabin, topotekan, oral etoposid, vinorelbin, pemetreksed, oral siklofosfamid
 - +/- **bevacizumab**
- 2)Düşük dereceli hastalık varlığında **hormonoterapi**
- 3)Mutlaka platin vermeyi tekrar düşün.

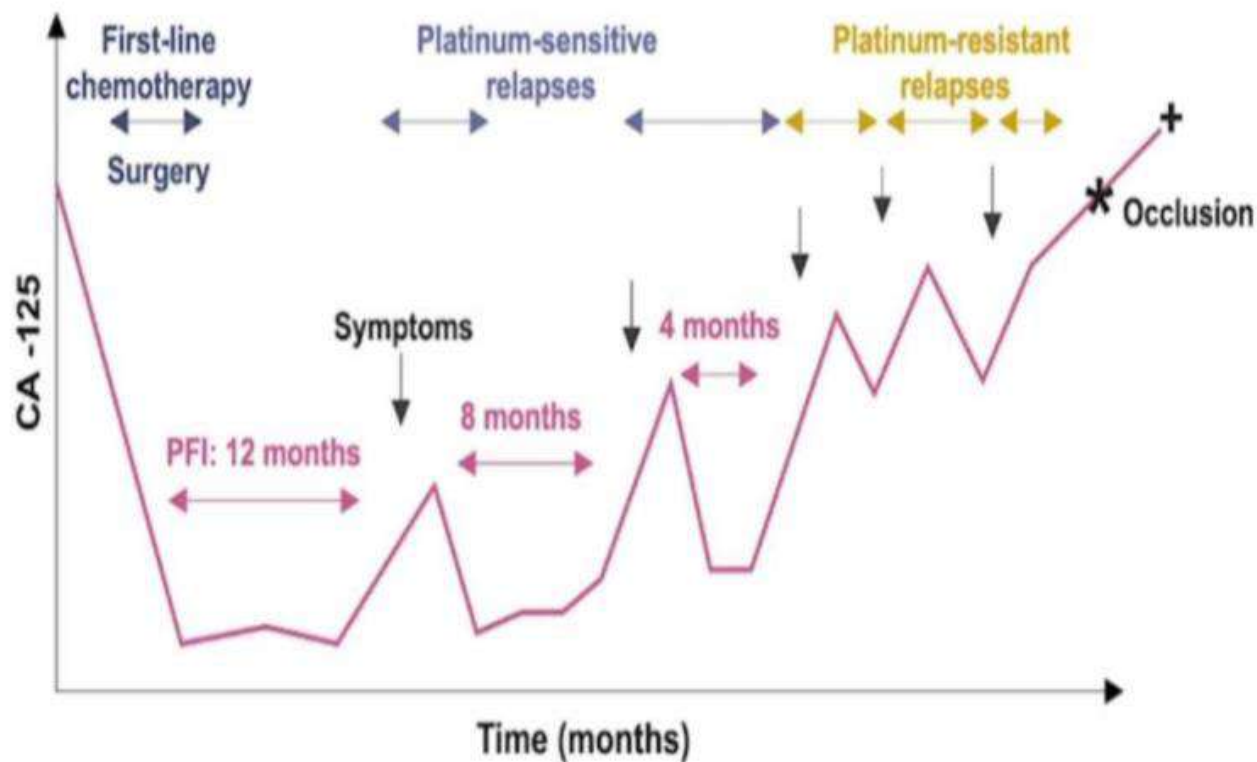


Rekürren Platin Sensitif Hastalıkta Yaklaşım

- 1) Son platin dozundan >12 ay ise
paklitaksel+karboplatin+bevacizumab (endikasyon dışı onayı ile)
- 2) Son platin dozundan 6-12 ay geçtiyse Lipozomal
doksorubisin+karboplatin+bevacizumab (endikasyon dışı onayı ile)
- 6-8 kür KT sonrası bevacizumab idame için endikasyon dışı başvuru.



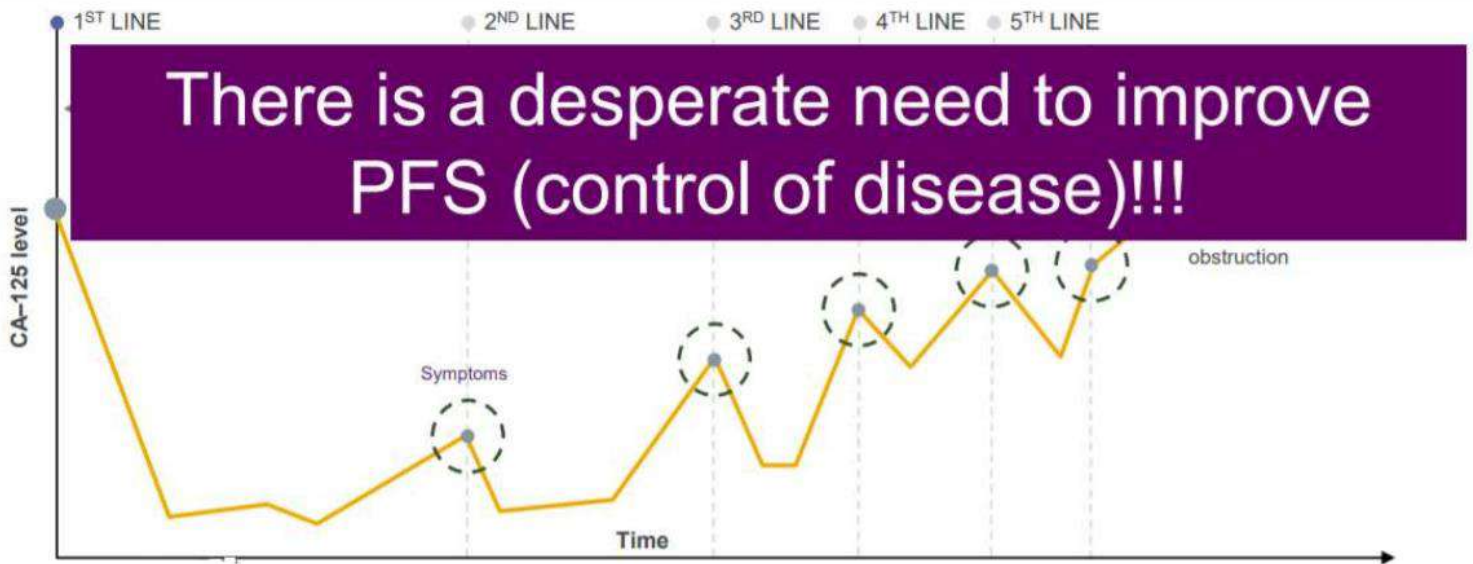
Advanced Ovarian Cancer: Disease Pattern with Multiple Relapses and Treatments



Patients often receive multiple treatment lines during the course of their disease



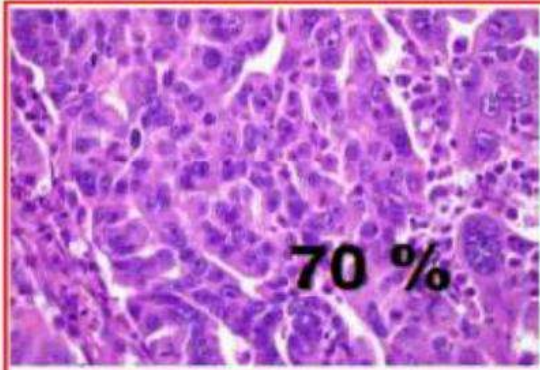
Periods of remission are ever decreasing between regimens of cytotoxic IV chemotherapy^{1,2}



PFS = progression-free survival; † = Common indicator of fatality

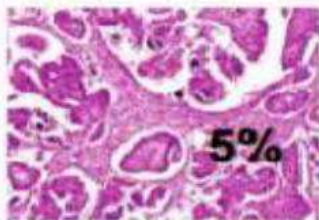
1. Markman, M. et al. 2000. The Oncologist. 5(1), pp.26-35; 2. Harker LC, Loibl S, Burchard N, et al. Ann. Oncol. 2012;23(10):2605-2612.

Ovarian cancer is not a single disease

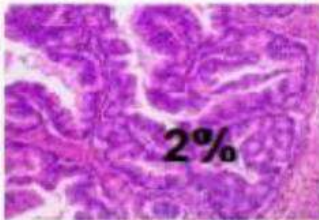


High-grade serous ovarian cancer

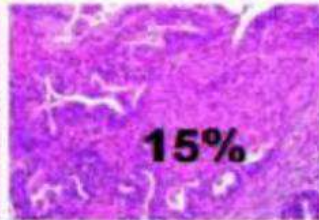
- *TP53*: encodes a protein that regulates the cell cycle
- *BRCA1* and *BRCA2*: encode proteins that are involved in genome protection



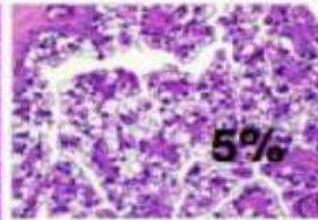
Low-grade
serous
BRAF; *KRAS*



Mucinous
carcinoma
KRAS



Endometrioid
carcinoma
PTEN (low grade);
TP53; *BRCA1/2*



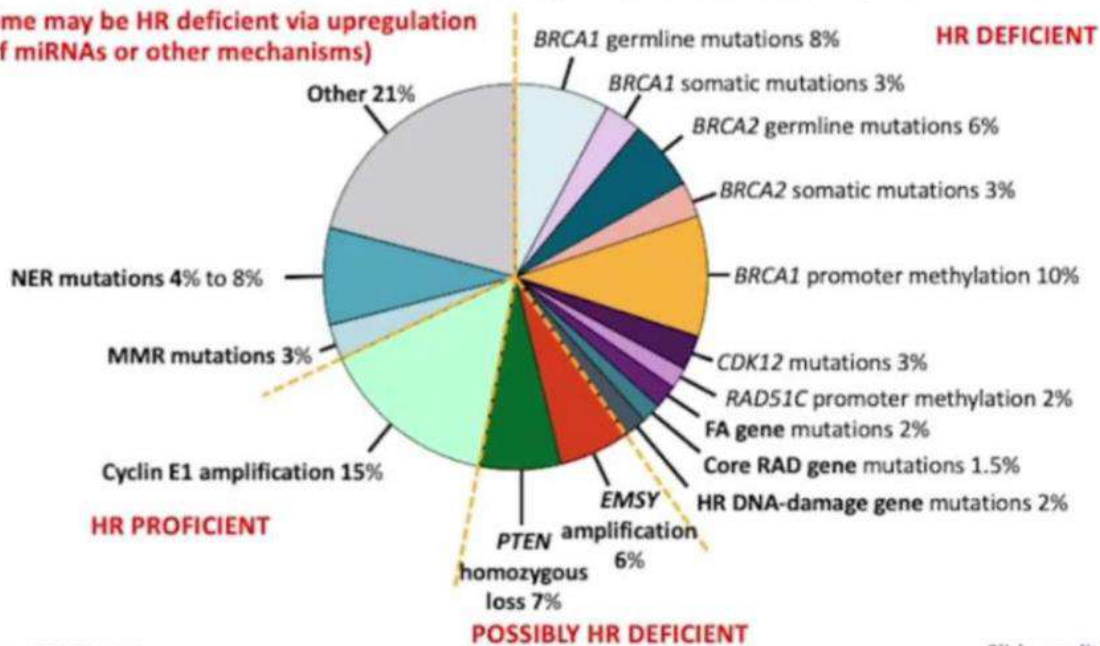
Clear cell
carcinoma
PTEN; *PIK3CA*;
ARID1A

Other
subtypes

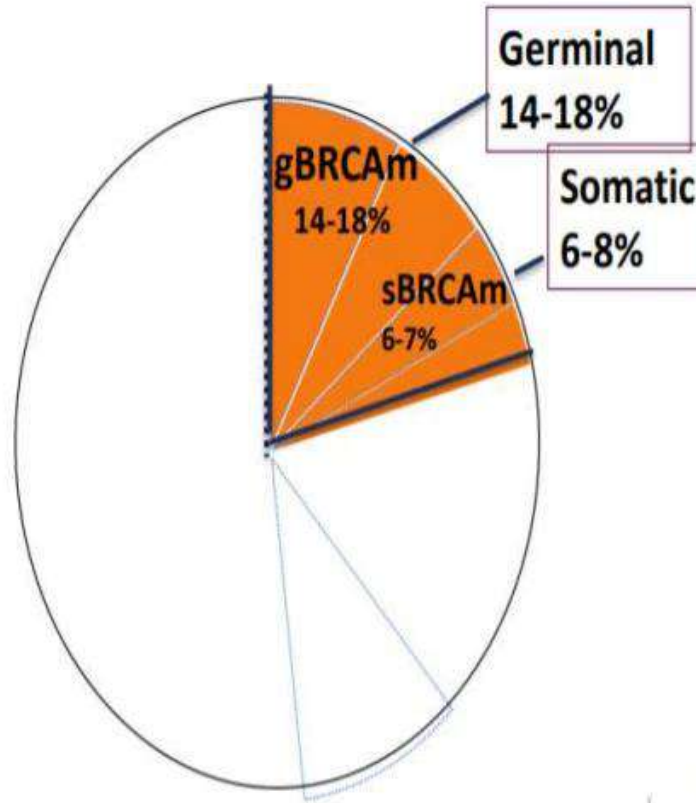
Approximately 50% of High-Grade Serous Ovarian Cancers Have Alterations in HR Repair Genes

- HR repair genes may have mutations, deletions, amplifications, or promoter methylation

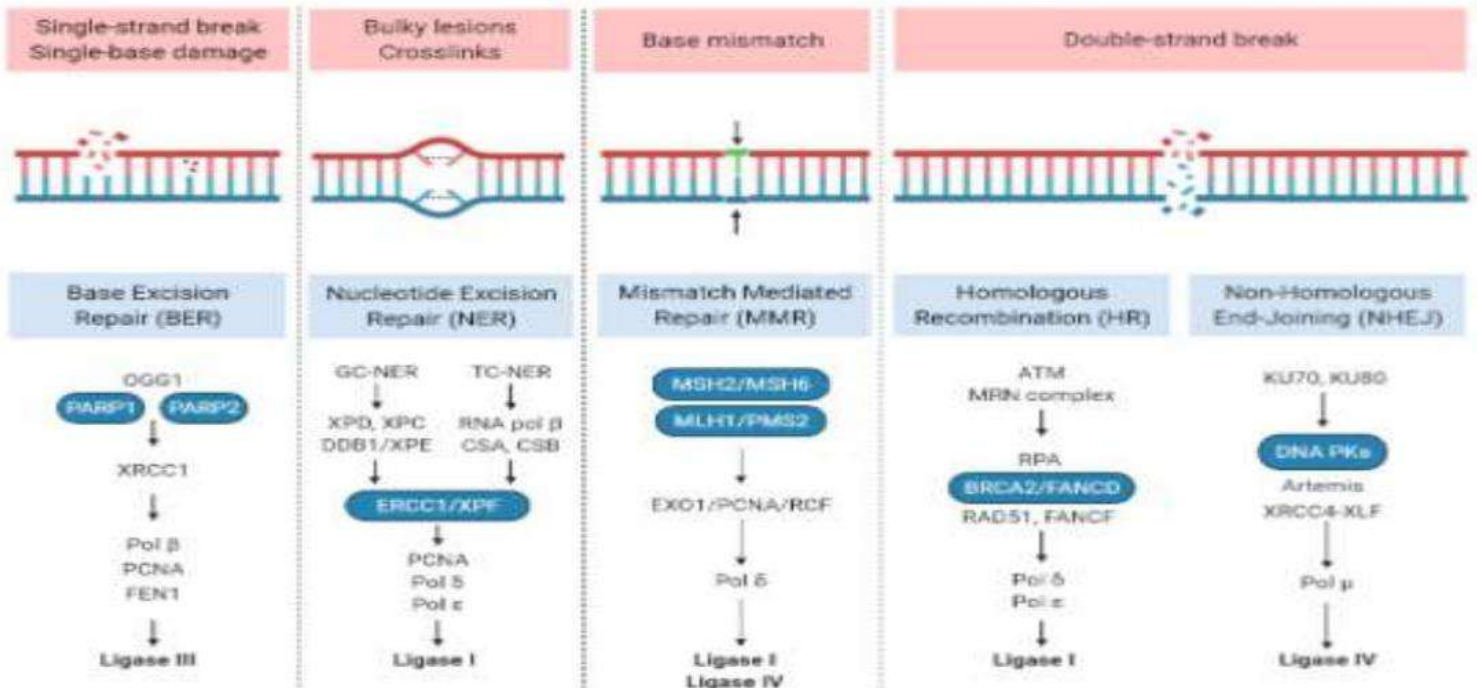
OTHER (some may be HR deficient via upregulation of miRNAs or other mechanisms)



Homologous Recombination Deficiency (HRD) in high grade OC: *BRCA1* and *BRCA2* mutations



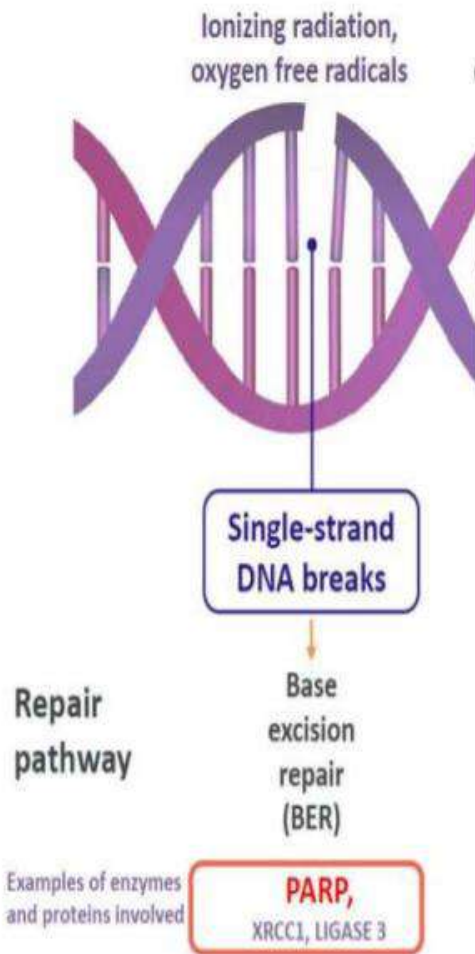
TCGA Consortium, Nature, 2011
Turner, Tutt, Ashworth NatRevCancer 2004
Patch and Bowtell et al, Nature 2015



● Cancer Biomarkers



DNA in Cells Is Constantly Damaged and Repaired



BRCA1/BRCA2
HR

PARP

Base excision repair
(BER):SS kırıklar

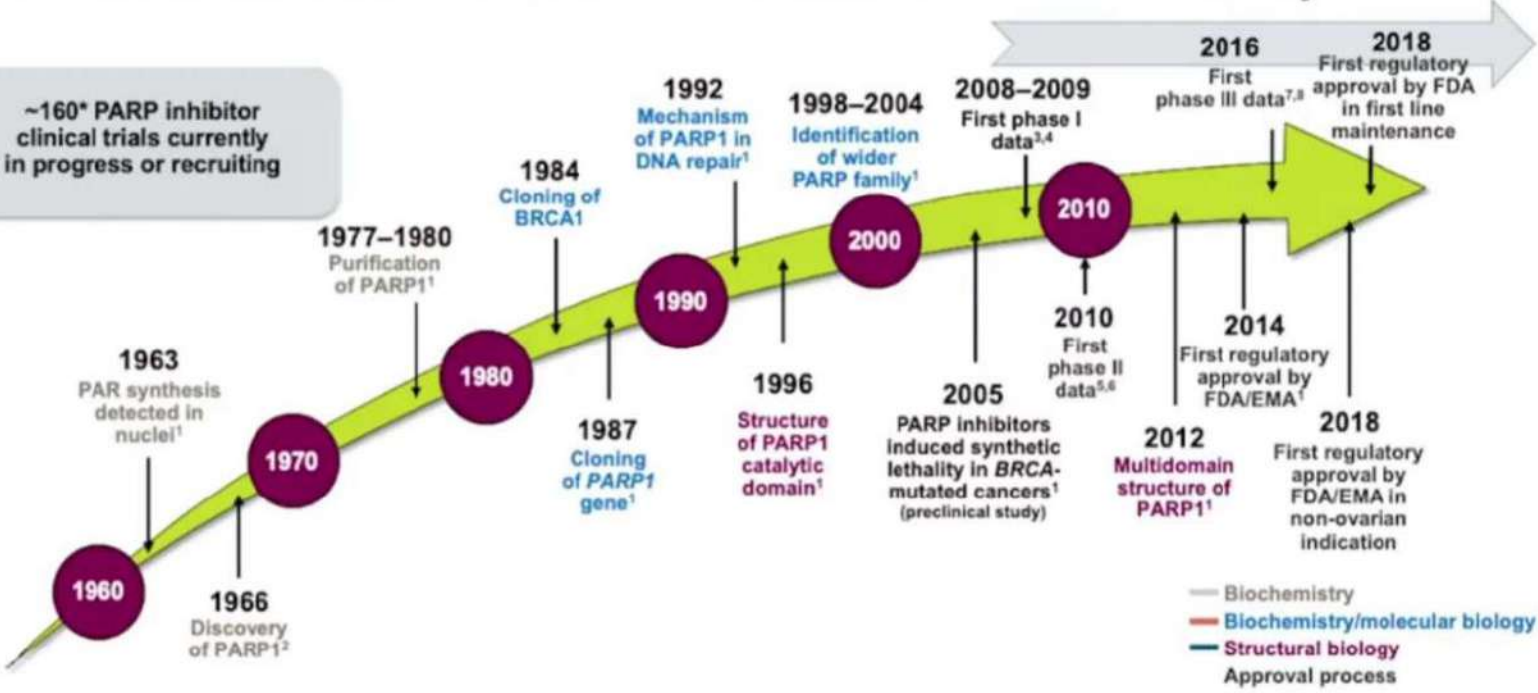
BRCA1/BRCA2
MUTASYONLARI
HR yolağı bozulur

PARP inhibitor
BER yolağı
bozulur...DS
kırıkları....HR

BRCA1/BRCA2 mut
ve PARP inh
Sentetik lethallite

PARP Inhibitors: 50 Years on From PARP1 Discovery

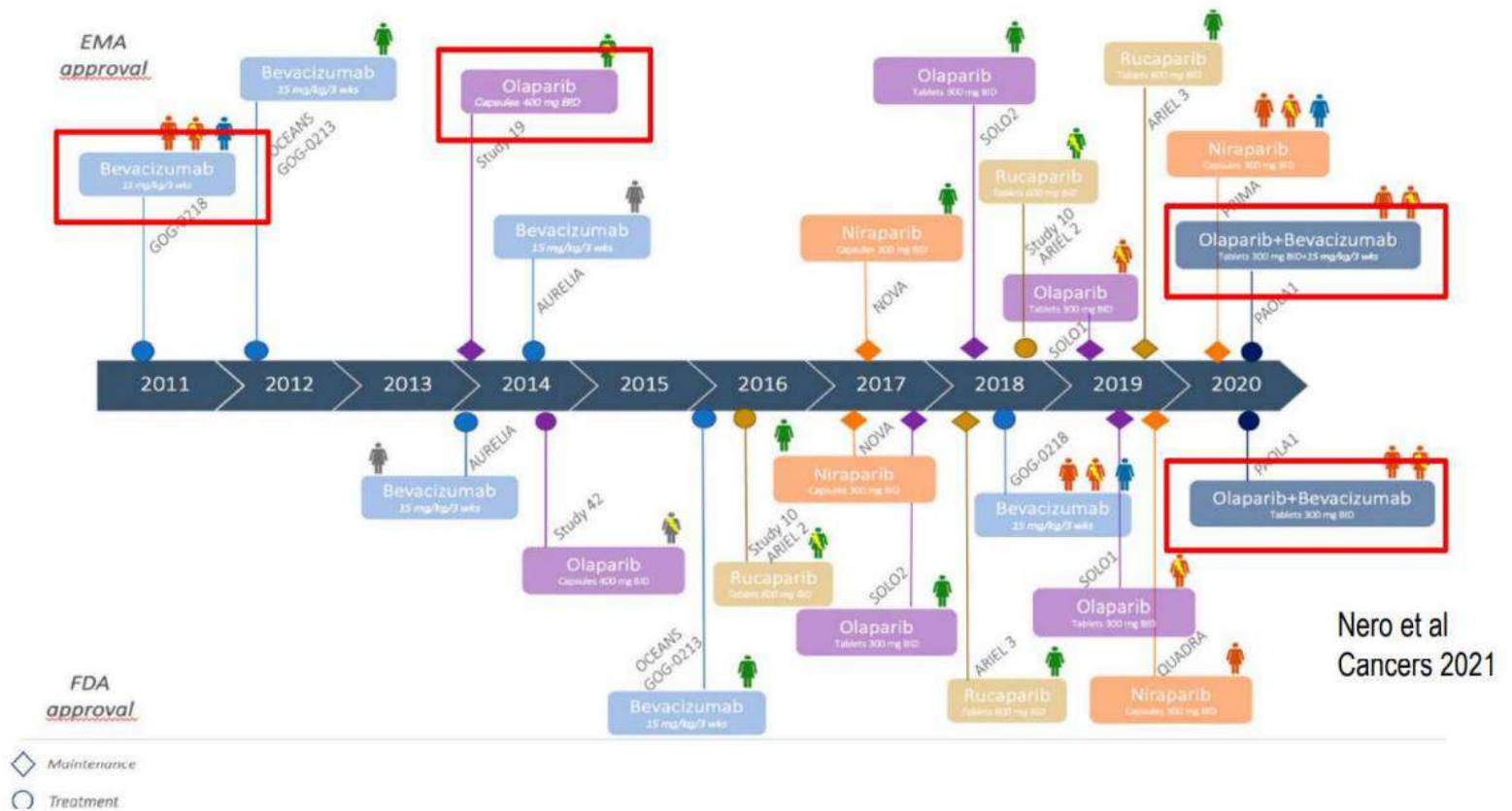
~160* PARP inhibitor clinical trials currently in progress or recruiting



*Source: ClinicalTrials.gov. 1. Kraus. Mol Cell. 2015;58:902. 2. Chambo. Biochem Biophys Res Commun. 1966;25:638. 3. Plummer. Clin Cancer Res. 2008;14:7917. 4. Fong. N Engl J Med. 2009;361:123. 5. Audeh. Lancet. 2010;376:245. 6. Tutt. Lancet. 2010;376:235. 7. Bang. Ann Oncol. 2016;27:abst 2742. 8. Mirza. N Engl J Med. 2016;375:2154.

Slide credit: clinicaloptions.com

Last 10 years: Antiangiogenesis (VEGF), DNA repair (PARP inhibition)





PARP İNHİBİTÖRLERİNİN NÜKS OVER KANSERİNDE KULLANIMI

PARP İNHİBİTÖRLERİNİN 1. SERİDE İDAME KULLANIMI





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



PARP İNHİBİTÖRLERİNİN NÜKS OVER KANSERİNDE KULLANIMI



Maintenance Trials: Building on the Benefit of Chemotherapy

Randomised Trials of PARP Inhibitors in Platinum-Sensitive High-Grade Relapsed Ovarian Cancers

Patients:

- Platinum-sensitive high-grade ovarian cancer
- ≥ 2 previous platinum regimens
- Last chemotherapy was platinum-based, to which they had a maintained PR or CR prior to enrolment
- Stable CA-125

PARP inhibitor

Randomised

Placebo

Treatment until disease progression

Study 19^[a]

SOLO2^[b]

NOVA^[c]

ARIEL3^[d]

• OLAPARIB

• NIRAPARIB

• RUCAPARIB

Primary endpoint: PFS

CR = complete response; PFS = progression-free survival; PR = partial response.

a. Ledermann J, et al. *N Engl J Med.* 2012;366:1382-1392; b. Pujade-Lauraine E, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18:1274-1284; c. Mirza MR, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-2164; d. Coleman RL, et al. *Lancet.* 2017;390:1949-1961.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14

OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



STUDY 19

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

in P

NOVA

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer

M.R. Mirza, B.J. Monk,
M. Fabbro, J.A. Lee,
C. Marth, R. Mady,
A. du Bois, A. González,
B.J. Rimel, J. Bussc
for the

SOLO2

Articles

Olaparib tablets as main platinum-sensitive, relapse mutation (SOLO2/ENG0) randomised, placebo-controlled

BACKGROUND

Niraparib is an oral poly ADP-ribose polymerase 1/2 inhibitor that has shown promise in preclinical studies

Eric Pujade-Lauraine, Jonathan A Ledermann, Frédéric Selle, Andrés Poveda, Sandra Pignatta, Michael Friedlander, Nicola Joyce Liu, Elizabeth S Lowe, Ralph Bloomfield, Patricia Paut

Summary

Background Olaparib, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, has anticancer activity in recurrent ovarian carcinoma harbouring a BRCA mutation or high percentage of genome-wide loss of heterozygosity. In this trial we assessed rucaparib versus placebo after response to second-line or later platinum-based chemotherapy in patients with high-grade, recurrent, platinum-sensitive ovarian carcinoma.

Methods This international, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, we recruited patients from 87 hospitals and cancer centres across 13 countries. Eligible patients were aged 18 years or older, had a platinum-sensitive, high-

ARIEL 3

Articles

Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Robert L Coleman*, Amit M Oza, Domenica Lorusso, Coral Aghajanian, Ana Oaknin, Andrew Dean, Nicoletta Colombo, Johanne I Witterpahl, Andrew Clomp, Giovanni Scambia, Alexandra Lisy, Robert W Holloway, Margarita Amenedo Garcon, Peter C Fang, Jeffrey C Goh, David M O'Malley, Deborah K Armstrong, Jesus Garcia-Olona, Elizabeth M Swisher, Anne Floquet, Gottfried E Konecny, Sam A Maheshwari, Clare L Scott, Tami Cunniff, Lara Maloney, Jeff Isaacson, Sandra Goble, Caroline Grace, Thomas C Harding, Mitch Rapson, James Sun, Kevin K Liu, Heidi Giordano, Jonathan A Ledermann*, on behalf of the ARIEL3 investigators

Summary

Background Rucaparib, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, has anticancer activity in recurrent ovarian carcinoma harbouring a BRCA mutation or high percentage of genome-wide loss of heterozygosity. In this trial we assessed rucaparib versus placebo after response to second-line or later platinum-based chemotherapy in patients with high-grade, recurrent, platinum-sensitive ovarian carcinoma.

Methods In this randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, we recruited patients from 87 hospitals and cancer centres across 13 countries. Eligible patients were aged 18 years or older, had a platinum-sensitive, high-

Published online September 12, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30440-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30440-X)
See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30440-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30440-X)
*Correspondence to: r.l.coleman@nhs.uk

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

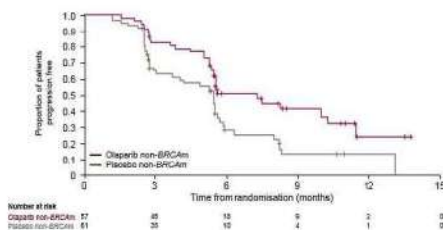
Certain Subgroups Benefit Less (? Not at All) How Do We Improve Efficacy for These Patients?

Primary endpoint: PFS

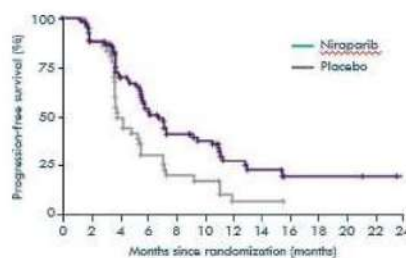
Study 19 (BRCAwt)^[a]

NOVA - BRCAwt/HRD-Negative^[b]

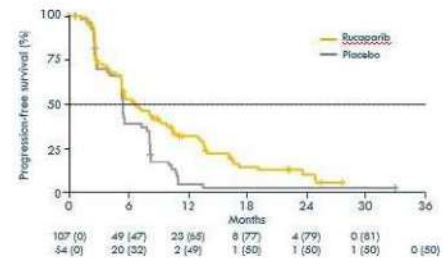
ARIEL3 - tBRCAwt/LOH-L^[c]



7.4 mo vs 5.5 mo
HR 0.54 (95% CI: 0.34, 0.85)



6.9 mo vs 3.8 mo
HR 0.58 (95% CI: 0.36, 0.92)



6.7 mo vs 5.4 mo
HR 0.58 (95% CI: 0.40, 0.85)

**INV
REVIEW**

**BICR
REVIEW**

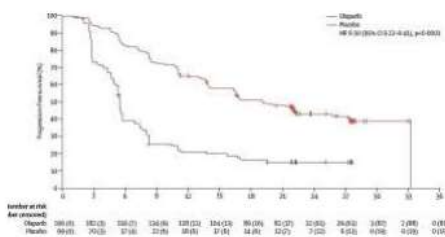
a. Ledermann J, et al. *Lancet Oncol.* 2014;852-861; b. Mirza MR, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-2164; c. Coleman RL et al. *Lancet.* 2017;390:1949-1961.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

PARPi Use Has Been Transformative in EOC, Especially in Certain Molecular Subgroups: BRCAm Patients

Primary endpoint: PFS

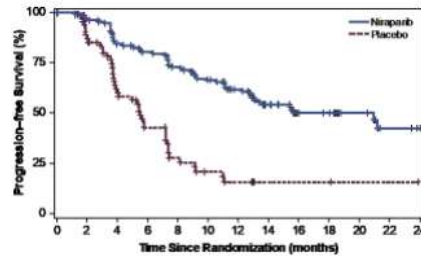
SOLO2 - gBRCAm^[a]



19.1 mo vs 5.5 mo
HR 0.30 (95% CI: 0.22, 0.41)

30.2 mo vs 5.5 mo
HR 0.25 (95% CI: 0.18, 0.35)

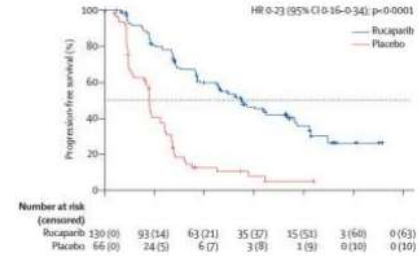
NOVA - gBRCAm^[b]



14.8 mo vs 5.5 mo
HR 0.27 (95% CI: 0.18, 0.40)

21.0 mo vs 5.5 mo
HR 0.27 (95% CI: 0.17, 0.41)

ARIEL3 - tBRCAm^[c]



16.6 mo vs 5.4 mo
HR 0.23 (95% CI: 0.16, 0.34)

26.8 vs 5.4 months
HR 0.20 (95% CI: 0.13, 0.32)

**INV
REVIEW**

**BICR
REVIEW**

a. Pujade-Lauraine E, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18:1274-1284; b. Mirza MR, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-2164; c. Coleman RL et al. *Lancet.* 2017;390:1949-1961.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

Clinical benefit of PARPi as maintenance in PSR BRCA mutant OC



Drug	Population	Primary Analysis mPFS PARPi Placebo	HR	mPFS improvement	
Olaparib	gBRCAm	19.1 mo 5.5 mo	0.30	13.6 mo	
Niraparib	gBRCAm	21 mo* 5.5 mo	0.27	15.5 mo	
Rucaparib	tBRCAm	16.6 mo 5.4 mo	0.23	11.2 mo	

*Primary analysis by BICR

Inv PFS: mPFS 14.8 mo vs 5.5 mo; PFS improvement 9.3 mo

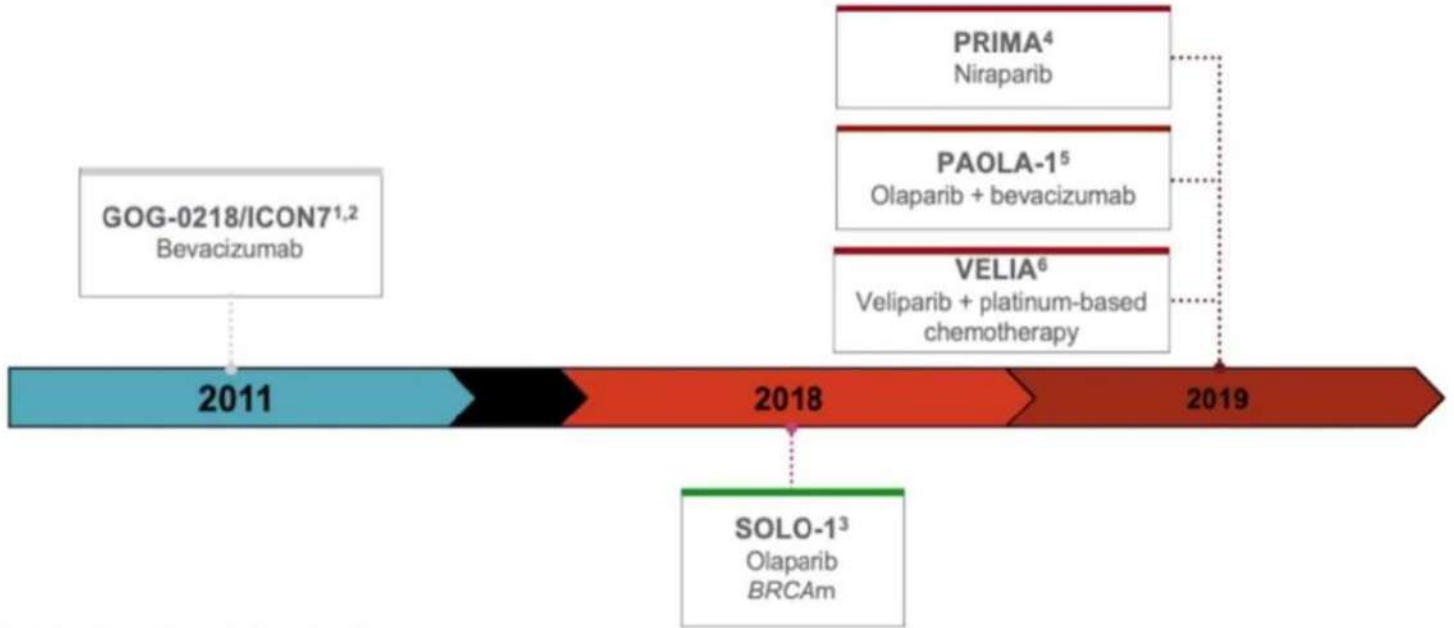




PARP İNHİBİTÖRLERİNİN 1. SERİDE İDAME KULLANIMI



Evolutionary Milestones in Frontline Maintenance Therapy



Note: Veliparib is not licensed for use in advanced ovarian cancer.
Dates shown indicate the year of the publication of the pivotal studies.

1. Burger. N Engl J Med 2011;365(26):2473.; 2. Perren. N Engl J Med 2011;365(26):2484.; 3. Moore. N Engl J Med 2018;379(26):2495.; 4. González Martín. N Engl J Med 2019;381(25):2391.; 5. Ray-Coquard. N Engl J Med 2019;381(25):2416.; 6. Coleman. N Engl J Med 2019; 381(25):2403.



SOLO1: Phase III trial of maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation

Michael Friedlander,¹ Kathleen Moore,² Nicoletta Colombo,³ Giovanni Scambia,⁴ Byoung-Gie Kim,⁵ Ana Oaknin,⁶ Alla Lisyanskaya,⁷ Anne Floquet,⁸ Alexandra Leary,⁹ Gabe S. Sonke,¹⁰ Charlie Gourley,¹¹ Susana Banerjee,¹² Amit Oza,¹³ Antonio González-Martín,¹⁴ Carol Aghajanian,¹⁵ William Bradley,¹⁶ Elizabeth S. Lowe,¹⁷ Ralph Bloomfield,¹⁸ Paul DiSilvestro¹⁹

¹University of New South Wales Clinical School, Prince of Wales Hospital, Randwick, Australia; ²Stephenson Cancer Center at the University of Oklahoma, Oklahoma City, OK, USA; ³University of Milan-Bicocca and IEO, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy; ⁴Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica, Rome, Italy; ⁵Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; ⁶Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain; ⁷St Petersburg City Oncology Dispensary, St Petersburg, Russia; ⁸Institut Bergonié, Comprehensive Cancer Centre, Bordeaux, France; ⁹Gustave-Roussy Cancer Campus, Villejuif, France; ¹⁰The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands; ¹¹Cancer Research UK Edinburgh Centre, Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ¹²The Royal Marsden NHS Foundation Trust and Institute of Cancer Research, London, UK; ¹³Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada; ¹⁴Clinica Universidad de Navarra, Madrid, Spain; ¹⁵Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ¹⁶Froedtert and the Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ¹⁷AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA; ¹⁸AstraZeneca, Cambridge, UK; ¹⁹Women & Infants Hospital, Providence, RI, USA

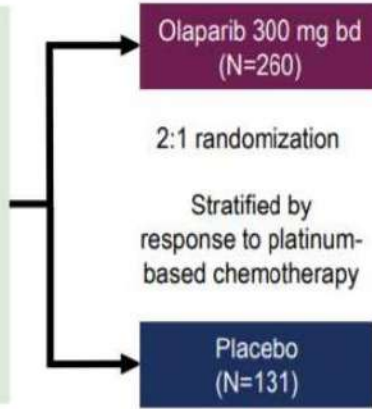
ClinicalTrials.gov identifier: NCT01844986

This study was sponsored by AstraZeneca; part of an alliance between AstraZeneca and Merck & Co., Inc. Conducted in partnership with the Gynecologic Oncology Group (GOG-3004)



Study design

- Newly diagnosed, FIGO stage III–IV, high-grade serous or endometrioid ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer
- Germline or somatic BRCAm
- ECOG performance status 0–1
- Cytoreductive surgery*
- In clinical complete response or partial response after platinum-based chemotherapy



- Study treatment continued until disease progression
- Patients with no evidence of disease at 2 years stopped treatment
- Patients with a partial response at 2 years could continue treatment

2 years' treatment if no evidence of disease

Primary endpoint

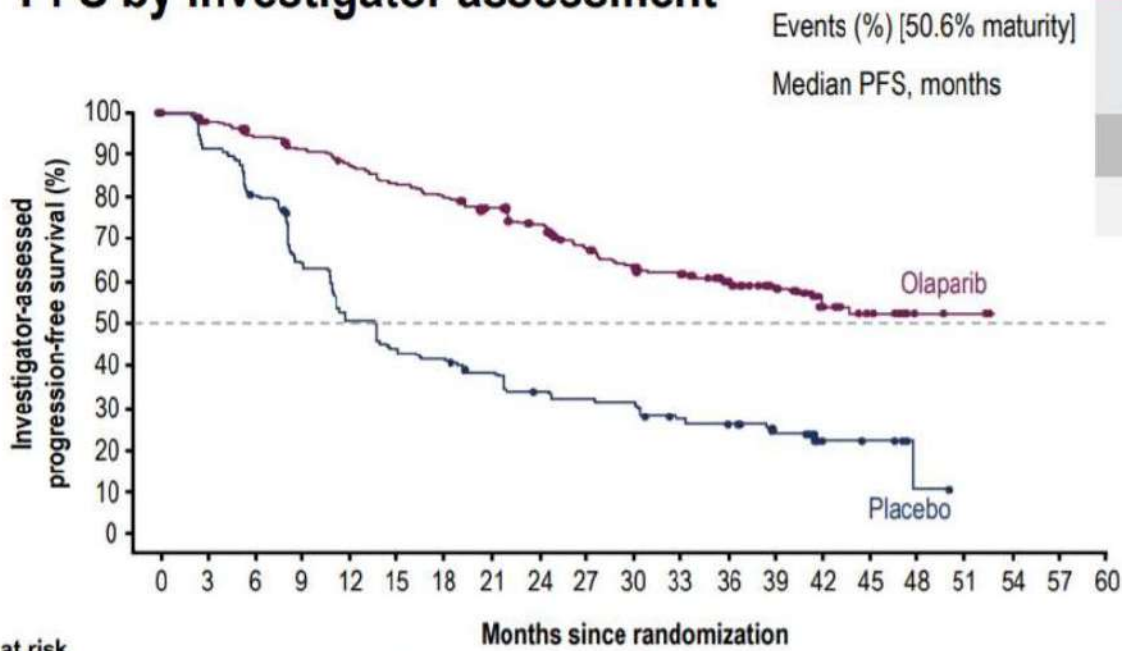
- Investigator-assessed PFS (modified RECIST 1.1)

Secondary endpoints

- PFS using BICR
- PFS2
- Overall survival
- Time from randomization to first subsequent therapy or death
- Time from randomization to second subsequent therapy or death
- HRQoL (FACT-O TOI score)

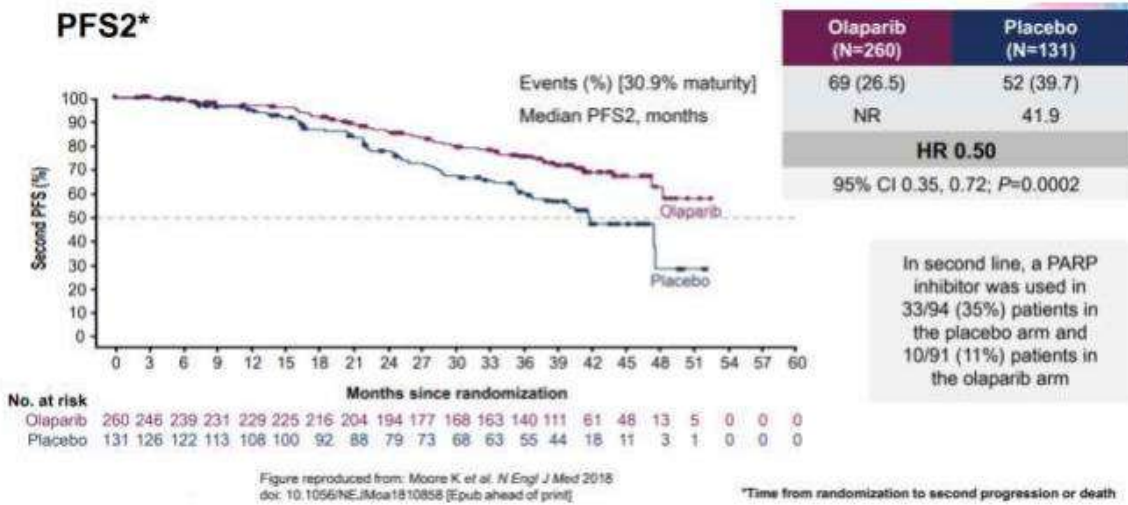
*Upfront or interval attempt at optimal cytoreductive surgery for stage III disease and either biopsy and/or upfront or interval cytoreductive surgery for stage IV disease. BICR, blinded independent central review; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer; HRQoL, health-related quality of life; PFS2, time to second progression or death; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TOI, Trial Outcome Index

PFS by investigator assessment

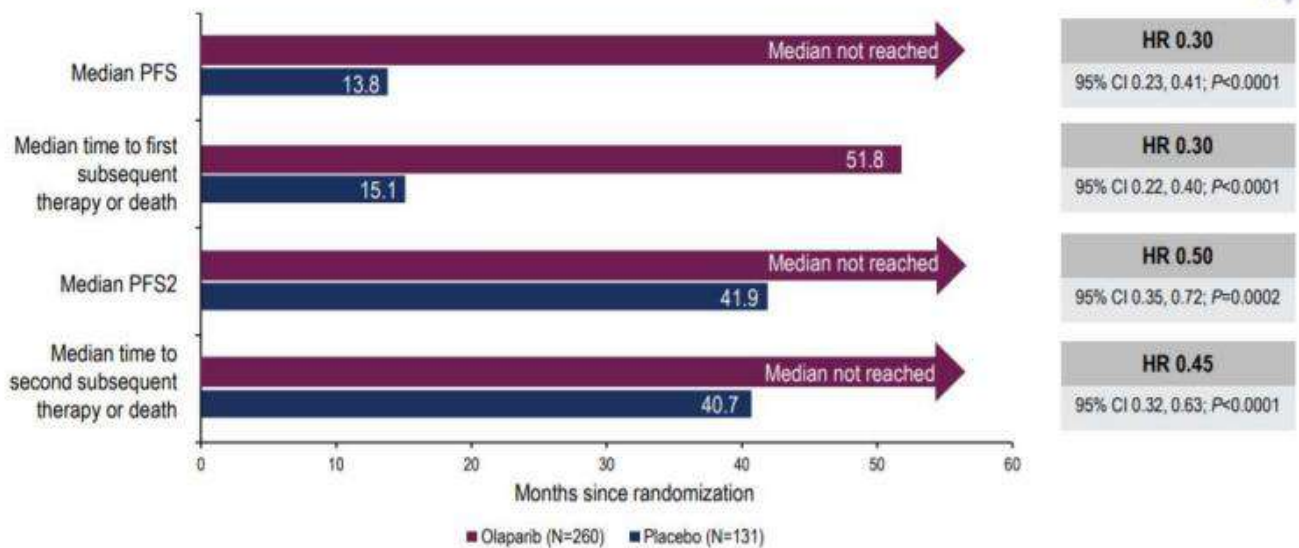


Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
102 (39.2)	96 (73.3)
NR	13.8
HR 0.30	
95% CI 0.23, 0.41; $P < 0.0001$	

No. at risk	Months since randomization																	
Olaparib	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3
Placebo	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0



Summary of efficacy endpoints



ENGOT
European Network of
Gynaecological Oncological Trial groups

GEICO
Grupo Español de
Investigación en
Cáncer de Ovario

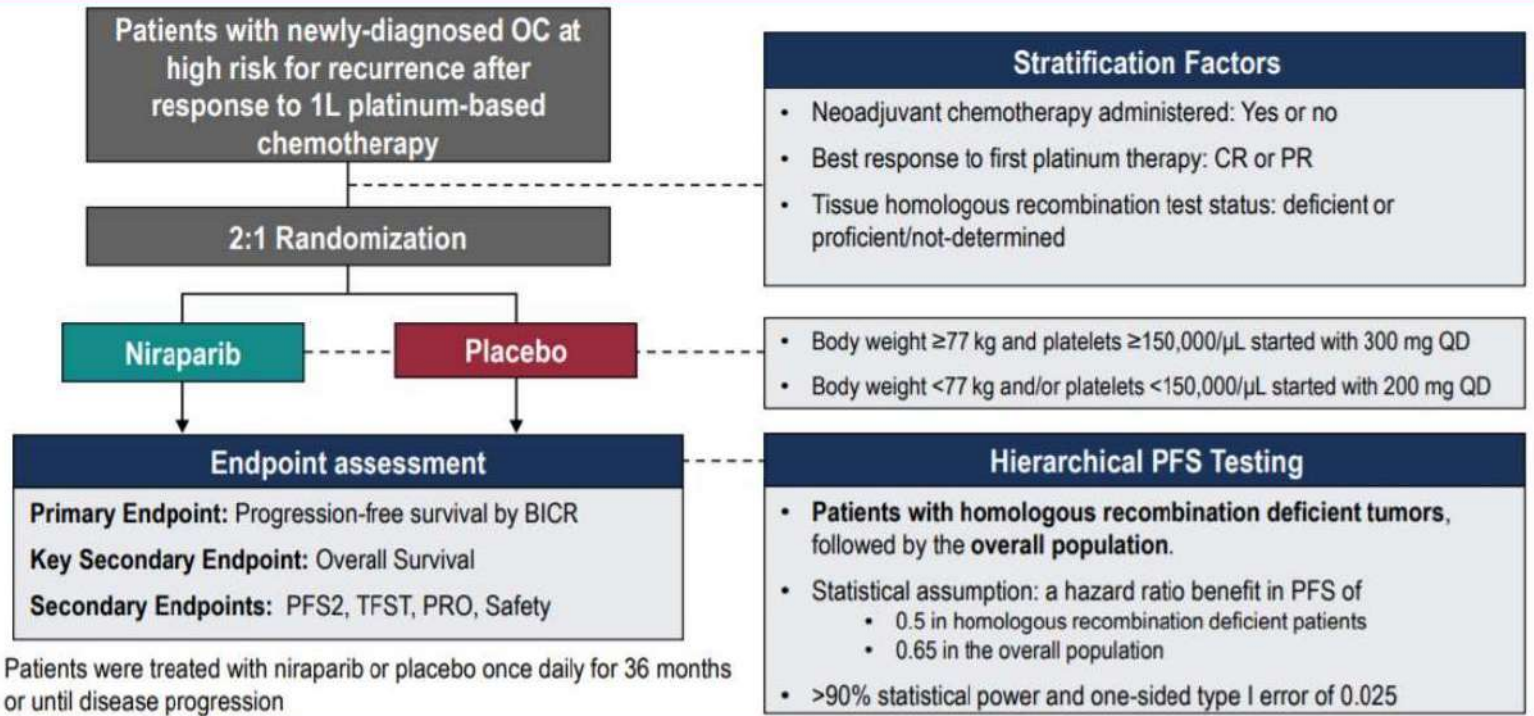
GOG Gynecologic Oncology Group

Niraparib Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012)

A. González-Martín,¹ B. Pothuri,² I. Vergote,³ R.D. Christensen,⁴ W. Graybill,⁵ M.R. Mirza,⁶ C. McCormick,⁷ D. Lorusso,⁸ P. Hoskins,⁹ G. Freyer,¹⁰ F. Backes,¹¹ K. Baumann,¹² A. Redondo,¹³ R. Moore,¹⁴ C. Vulsteke,¹⁵ R.E. O'Cearbhaill,¹⁶ B. Lund,¹⁷ Y. Li,¹⁸ D. Gupta,¹⁸ B.J. Monk¹⁹

¹Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO), Medical Oncology Department, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, Spain; ²Gynecologic Oncology Group (GOG), Department of Obstetrics/Gynecology, Perlmutter Cancer Center, NYU Langone Cancer Center, New York, NY, USA; ³Belgium and Luxembourg Gynaecological Oncology Group (BGOG), Department of Gynaecology and Obstetrics, Division of Gynaecologic Oncology, University Hospitals Leuven, Leuven Cancer Institute, Leuven, Belgium; ⁴Nordic Society of Gynaecological Oncology (NSGO), Research Unit of General Practice, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; ⁵GOG, Gynecologic Oncology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; ⁶NSGO, Rigshospitalet-Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; ⁷GOG, Legacy Medical Group Gynecologic Oncology, Portland, OR, USA; ⁸Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies (MITO), Fondazione IRCCS National Cancer Institute of Milan, Milan, Italy; ⁹US Oncology Research (USOR), Department of Medical Oncology, BC Cancer - Vancouver, Vancouver, BC, Canada; ¹⁰Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO), HCL Cancer Institute, Department of Medical Oncology Lyon University, Lyon, France; ¹¹Division of Gynecologic Oncology, Ohio State University, Columbus, OH, USA; ¹²Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Department of Gynecology and Obstetrics, Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany; ¹³GEICO, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, Spain; ¹⁴USOR, Division of Gynecologic Oncology, Wilmot Cancer Institute, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rochester, Rochester, NY, USA; ¹⁵BGOG, Department of Medical Oncology and Hematology, AZ Maria Middelaars, Gent, and Department of Molecular Imaging, Pathology, Radiotherapy & Oncology, Center for Oncological Research, Antwerp University, Antwerp, Belgium; ¹⁶GOG, Gynecologic Medical Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, and Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA; ¹⁷NSGO, Department of Oncology, Aalborg University, Aalborg, Denmark; ¹⁸TESARO: A GSK Company, Waltham, MA, USA; ¹⁹Arizona Oncology (US Oncology Network), University of Arizona College of Medicine, Phoenix Creighton University School of Medicine at St. Joseph's Hospital, Phoenix, AZ, US

PRIMA Trial Design



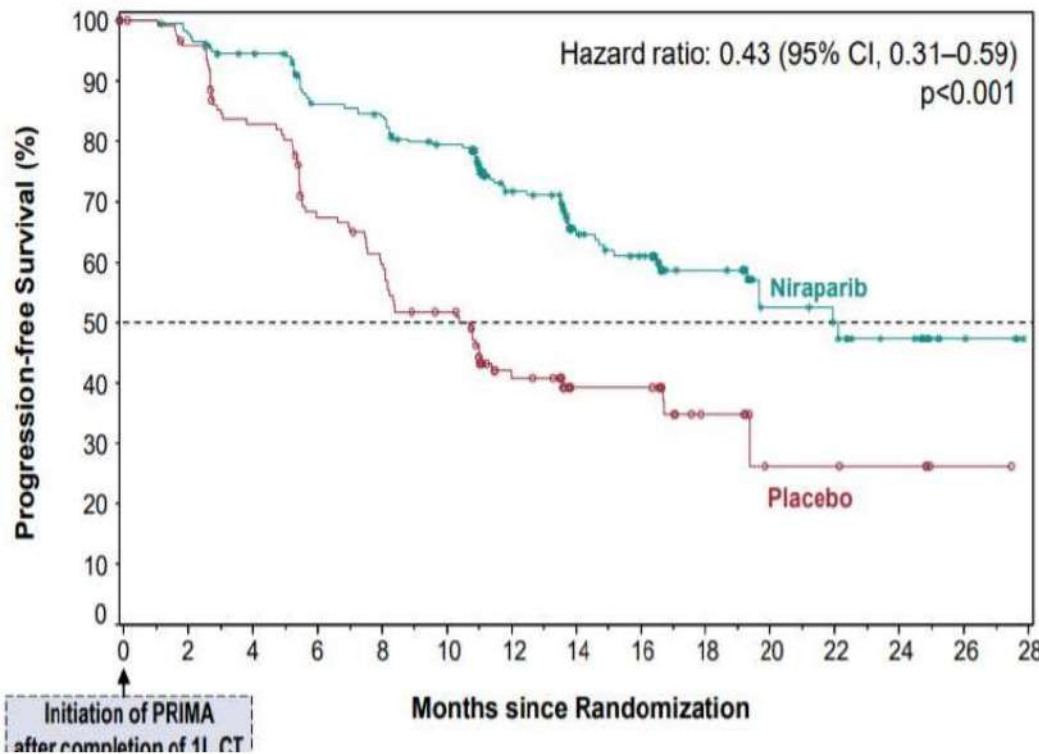
1L, first-line; BICR, blinded independent central review; CR, complete response; OC, ovarian cancer; PFS2, progression-free survival 2; PR partial response; PRO, patient-reported outcomes; TFST, time to first subsequent therapy.

PRIMA Patient Characteristics and Baseline Demographics

Characteristic	Niraparib (n=487)	Placebo (n=246)	Overall (N=733)
Age, median (range), years	62 (32, 85)	62 (33,88)	62 (32, 88)
Weight, median, kg	66	66	66
Stage at initial diagnosis, n (%)			
III	318 (65)	158 (64)	476 (65)
IV	169 (35)	88 (36)	257 (35)
Prior NACT, n (%)			
Yes	322 (66)	167 (68)	489 (67)
No	165 (34)	79 (32)	244 (33)
Best response to platinum-based CT, n (%)			
CR	337 (69)	172 (70)	509 (69)
PR	150 (31)	74 (30)	224 (31)
Homologous recombination test status, n (%)			
HRd	247 (51)	126 (51)	373 (51)
BRCAmut	152 (31)	71 (29)	223 (30)
BRCAwt	95 (20)	55 (22)	150 (20)
HRp	169 (35)	80 (33)	249 (34)
HRnd	71 (15)	40 (16)	111 (15)

- 35% of patients were Stage IV
- 99.6% with Stage III had residual disease post PDS
- 67% received NACT
- 31% achieved a PR to 1L CT
- 51% had HRd tumors
- 30% had BRCAmut tumors
- 34% had HRp tumors

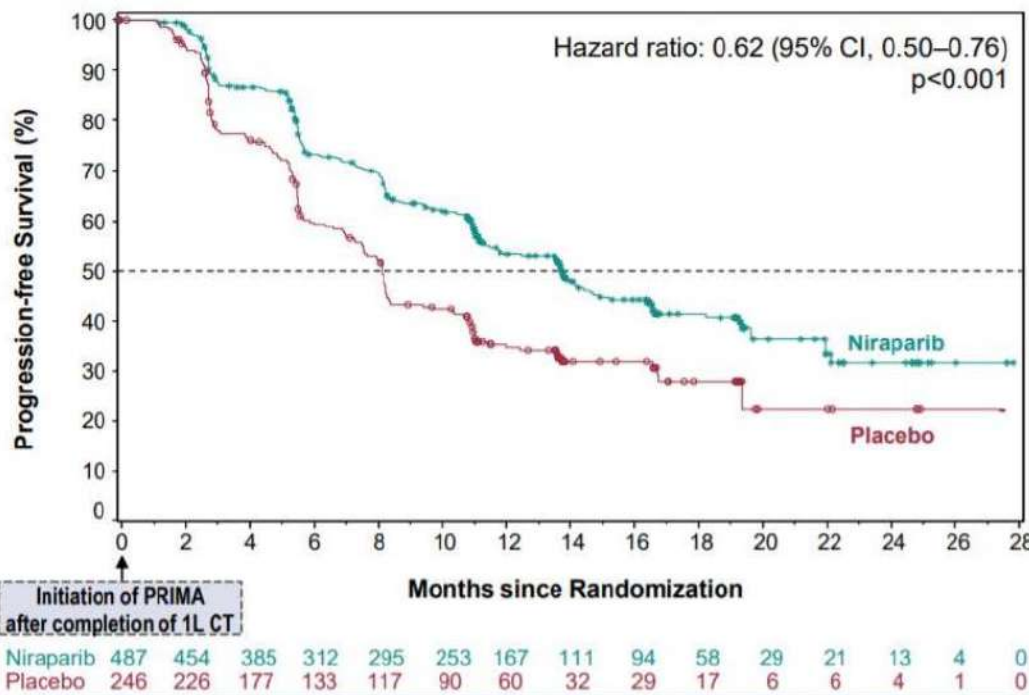
PRIMA Primary Endpoint, PFS Benefit in the HR-deficient Population



57% reduction in hazard of relapse or death with niraparib

	Niraparib (n=247)	Placebo (n=126)
Median PFS		
months (95% CI)	21.9 (19.3–NE)	10.4 (8.1–12.1)
Patients without PD or death (%)		
6 months	86%	68%
12 months	72%	42%
18 months	59%	35%

PRIMA Primary Endpoint, PFS Benefit in the Overall Population

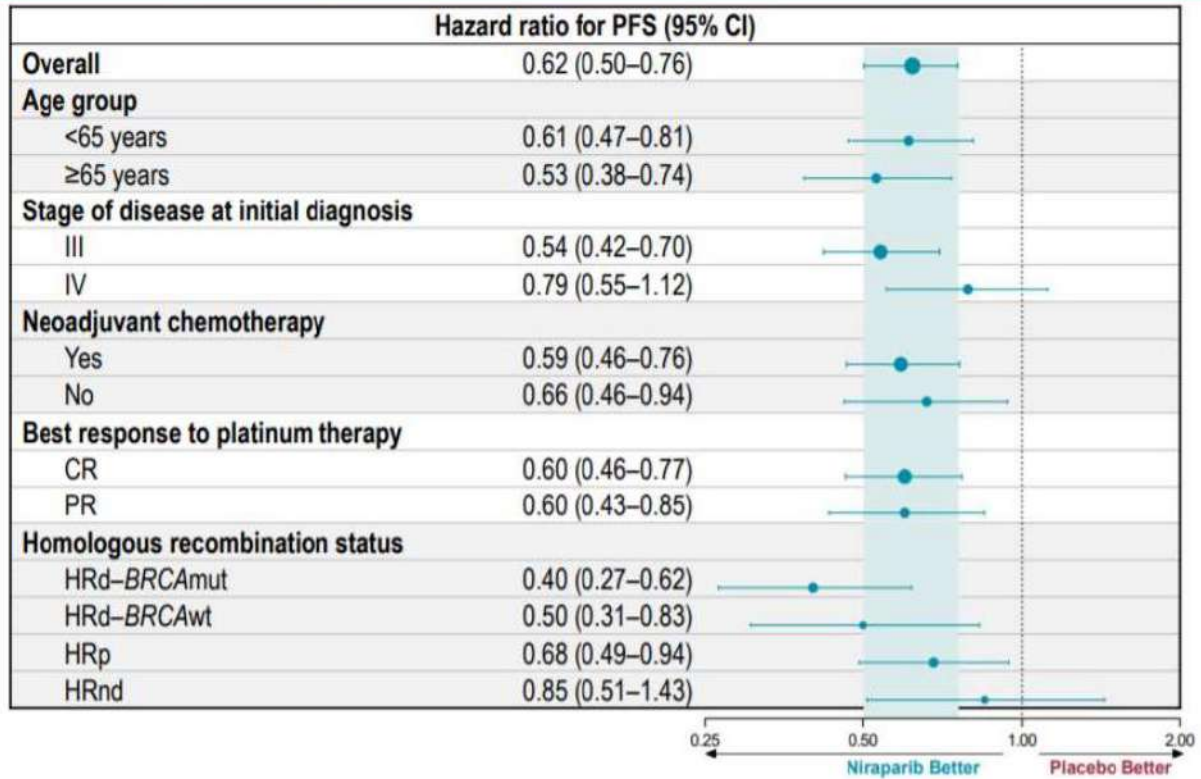


38% reduction in hazard of relapse or death with niraparib

	Niraparib (n=487)	Placebo (n=246)
Median PFS		
months	13.8	8.2
(95% CI)	(11.5–14.9)	(7.3–8.5)
Patients without PD or death (%)		
6 months	73%	60%
12 months	53%	35%
18 months	42%	28%

1L, first-line; CI, confidence interval; CT, chemotherapy; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival.
Discordance in PFS event between investigator assessment vs BICR ≈12%.

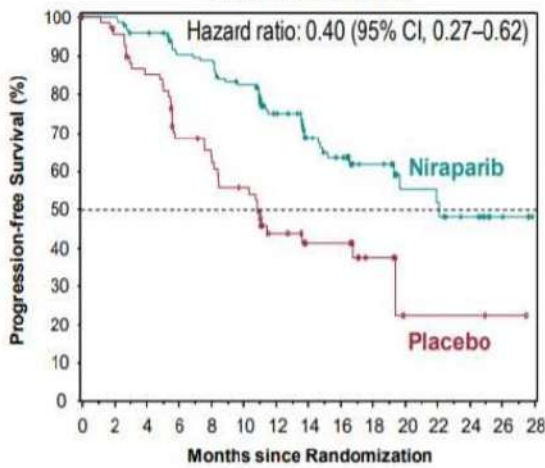
PRIMA Exploratory Analysis, PFS Benefit in Pre-specified Groups



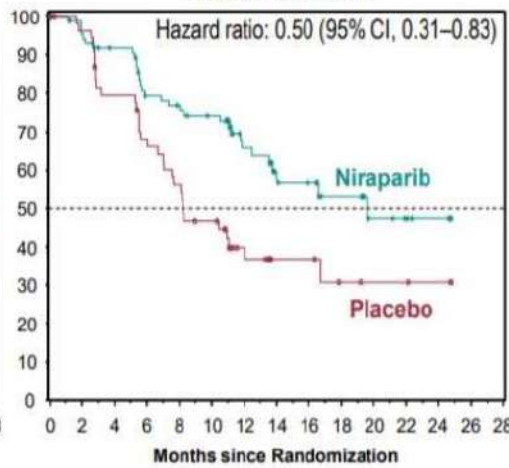
PRIMA PFS Benefit in Biomarker Subgroups

Homologous Recombination Deficient (HRd)

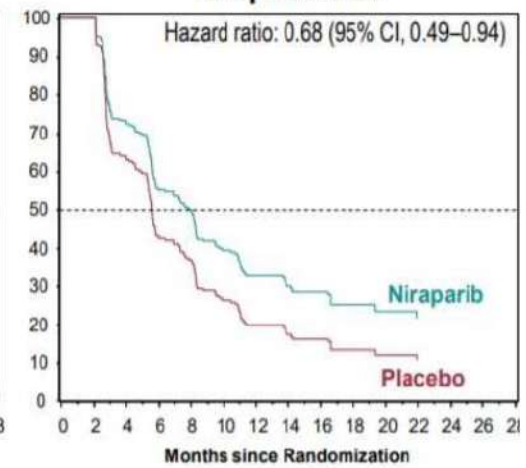
HRd/BRCAmut



HRd/BRCAwT



HR-proficient



- Niraparib provided similar clinical benefit in the HRd subgroups (*BRCAmut* and *BRCAwT*)
- Niraparib provide clinically significant benefit in the HR-proficient subgroup with a 32% risk reduction in progression or death

VIRTUAL 2020 **ESMO** congress

Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced high-grade ovarian carcinoma: final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial

Antonio González Martín,¹ Youssef Tazi,² Florian Heitz,³ Laure Montane,⁴ Piera Gargiulo,⁵ Regina Berger,⁶ Kan Yonemori,⁷ Ignace Vergote,⁸ Alessandra Bologna,⁹ Johanna Mäenpää,¹⁰ Cristina Costan,¹¹ Ulrich Canzler,¹² Claudio Zamagni,¹³ Eva Maria Guerra-Alia,¹⁴ Charles Briac Levaché,¹⁵ Frederik Marmé,¹⁶ Elsa Kalbacher,¹⁷ Nikolaus de Gregorio,¹⁸ Nadine Dohollou,¹⁹ Isabelle Ray-Coquard²⁰

¹Clinica Universidad de Navarra, Madrid, and GEICO, Spain; ²Strasbourg Oncologie Libérale, Strasbourg, and GINECO, France; ³Kliniken Essen-Mitte, Essen, and AGO, Germany; ⁴Centre Léon Bérard, Lyon, France; ⁵Istituto Nazionale Tumori (IRCCS Fondazione G. Pascale, Naples, and MITO, Italy; ⁶Medical University of Innsbruck, Univ. Clinic for Gynaecology and Obstetrics, Innsbruck, and AGO-Austria, Austria; ⁷National Cancer Center, Tokyo, and GOG, Japan; ⁸University Hospital Leuven, Leuven Cancer Institute, Leuven, and BGOG, Belgium; ⁹Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia, IRCCS, Reggio Emilia, and MANGO, Italy; ¹⁰Tampere University and University Hospital, Tampere, and NSGO, Finland; ¹¹Hôpital Michallon, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, and GINECO, France; ¹²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, and AGO, Germany; ¹³Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, and MITO, Italy; ¹⁴Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, and GEICO, Spain; ¹⁵Polyclinique Francheville, Périgueux, and GINECO, France; ¹⁶Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, and AGO, Germany; ¹⁷CHRU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, and GINECO, France; ¹⁸Universitätsklinikum Ulm, Ulm, and AGO, Germany; ¹⁹Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux, and GINECO, France; ²⁰Centre Léon Bérard and University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, and GINECO, France

ClinicalTrials.gov identifier: NCT02477644 | This study was sponsored by ARCAGY Research.



Downloadable slides

Copies of this presentation obtained through QR (Quick Response) codes are for personal use only and may not be reproduced without written permission of the authors

PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial design

Patients:

- Newly diagnosed, FIGO stage III–IV high-grade serous or endometrioid ovarian, fallopian tube and/or primary peritoneal cancer*

First-line treatment:

- Upfront or interval surgery
- Platinum-taxane based chemotherapy plus ≥ 2 cycles of bevacizumab[†]

≤ 9 weeks

NED/CR/PR

Maintenance therapy

Olaparib tablets 300 mg bid x 2 years

+ bevacizumab[‡]

2:1 randomization stratified by:

- Tumour BRCAm status
- First-line treatment outcome[§]

Placebo x 2 years

+ bevacizumab[‡]

- Primary endpoint: investigator-assessed PFS (RECIST v1.1)
- In the primary analysis, a statistically significant PFS benefit was observed¹

Primary PFS analysis (DCO 22 March 2019)

	Olaparib + bev (N=537)	Placebo + bev (N=269)
Median PFS, months	22.1	16.6
HR (95% CI); P value	0.59 (0.49–0.72) P<0.001	

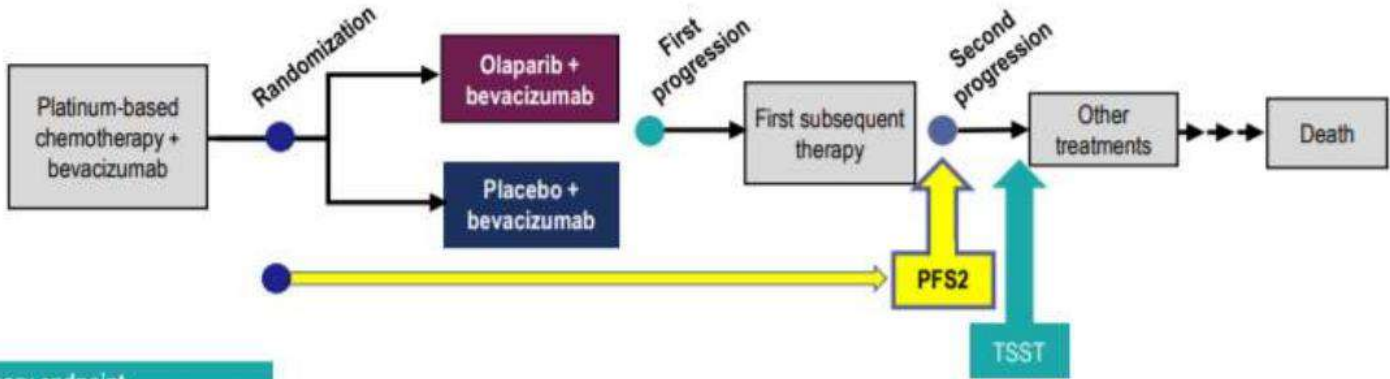
*Patients with other epithelial non-mucinous ovarian cancer were eligible if they had a germline BRCA1 and/or BRCA2 mutation; [†]Patients must have received ≥ 3 cycles of bevacizumab with the last 3 cycles of chemotherapy, apart from patients undergoing interval surgery who were permitted to receive only 2 cycles of bevacizumab with the last 3 cycles of chemotherapy; [‡]Bevacizumab 15 mg/kg, every 3 weeks for a total of 15 months, including when administered with chemotherapy; [§]According to timing of surgery and NED/CR/PR

bid, twice daily; BRCAm, BRCA mutation; CI, confidence interval; CR, complete response; DCO, data cut-off; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR, hazard ratio; NED, no evidence of disease; PFS, time from randomization to progression or death; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

1. Ray-Coquard I et al. *N Engl J Med* 2019;381:2416–28

PAOLA-1/ENGOT-ov25 PFS2 analysis

PFS2 is measured from the time of randomization to second progression or death and evaluates the effect of maintenance therapy with olaparib plus bevacizumab beyond first progression



Primary endpoint

- Investigator-assessed PFS

Secondary endpoints

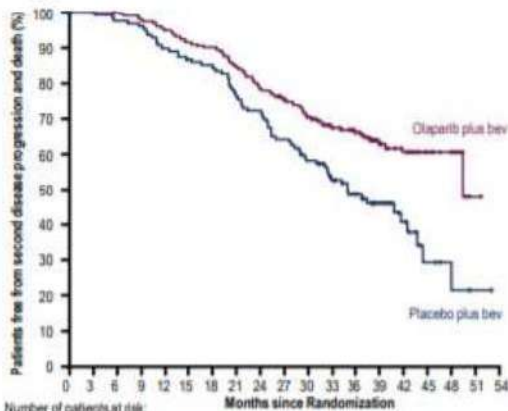
- TFST
- PFS2**
- TSST
- OS
- HRQoL
- Safety and tolerability

- PFS2 was immature at the time of primary PFS analysis (DCO 22 March 2019)
- We present the **prespecified final PFS2 analysis** planned for ≈53% data maturity or 1 year after primary analysis (DCO 22 March 2020)
- We also present post hoc analyses of PFS2 by biomarker status

DCO, data cut-off; HRQoL, health-related quality of life; OS, overall survival; PFS2, time from randomization to second progression or death; TFST, time from randomization to first subsequent therapy or death; TSST, time from randomization to second subsequent therapy or death

PFS2 subgroup analysis by HRD status

HRD positive,* including tumour BRCAm



Events, n (%)

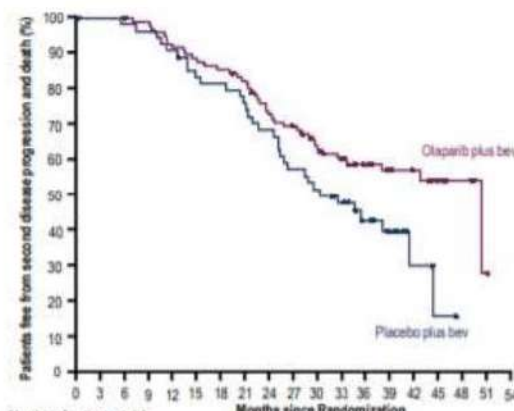
Olaparib + bev (n=255)	Placebo + bev (n=132)
85 (33)	70 (53)

Median PFS2, months

Olaparib + bev (n=255)	Placebo + bev (n=132)
50.3 [†]	35.3

HR 0.56 (95% CI 0.41-0.77)

HRD positive,* excluding tumour BRCAm



Events, n (%)

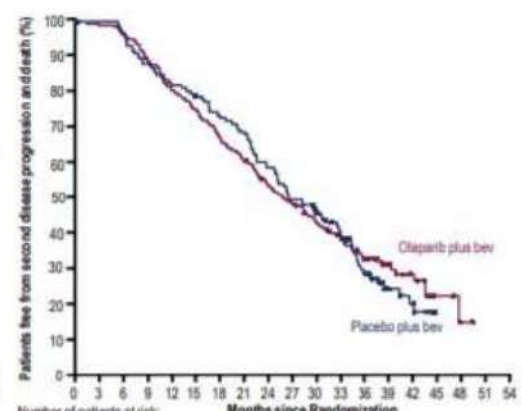
Olaparib + bev (n=97)	Placebo + bev (n=55)
41 (42)	33 (60)

Median PFS2, months

Olaparib + bev (n=97)	Placebo + bev (n=55)
50.3 [†]	30.1

HR 0.60 (95% CI 0.38-0.96)

HRD negative/unknown



Events, n (%)

Olaparib + bev (n=282)	Placebo + bev (n=137)
175 (62)	94 (69)

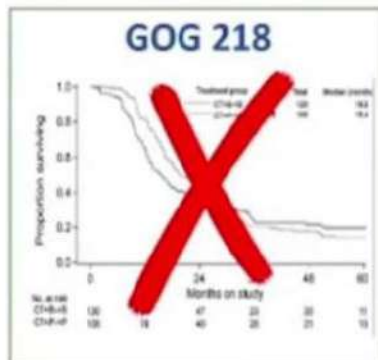
Median PFS2, months

Olaparib + bev (n=282)	Placebo + bev (n=137)
26.3	28.1

HR 0.98 (95% CI 0.77-1.27)

*HRD positive defined as a tumour BRCAm and/or genomic instability score of ≥ 42 on the Myriad myChoice CDx[®] assay. [†]Unstable median due to lack of events

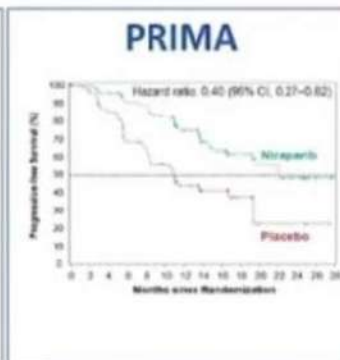
Options for maintenance therapy in $BRCA^{mut}$ high-grade OC



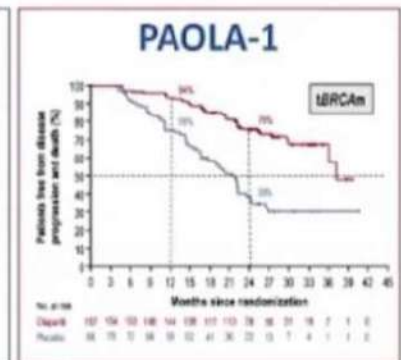
MedPFS (mo.)
 Plac 15.4
 Bev 19.6
HR 0.95 (95% CI, 0.71–1.26)



MedPFS (mo.)
 Plac 13.8
 Ola 56.0
HR 0.33 (95% CI, 0.25–0.43)



MedPFS (mo.)
 Plac 10.9
 Nira 22.1
HR 0.40 (95% CI, 0.27–0.62)



MedPFS (mo.)
 Bev 21.7
 Bev/Ola 37.2
HR 0.31 (95% CI, 0.20–0.47)

$BRCA^{mutated}$

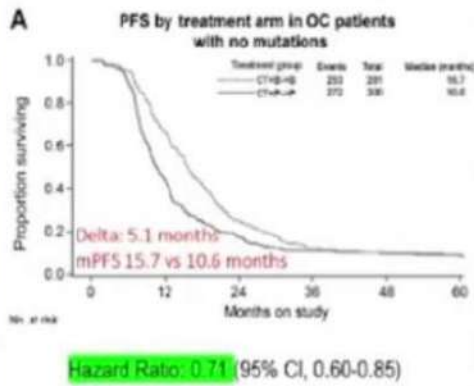


PARPi vs PARPi + Bev

GOG 218:

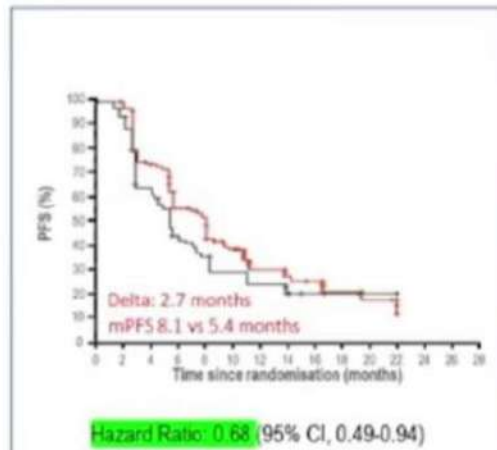
PFS Pts. w/o HRR mutation*

Caveat: PFS also includes chemotherapy phase



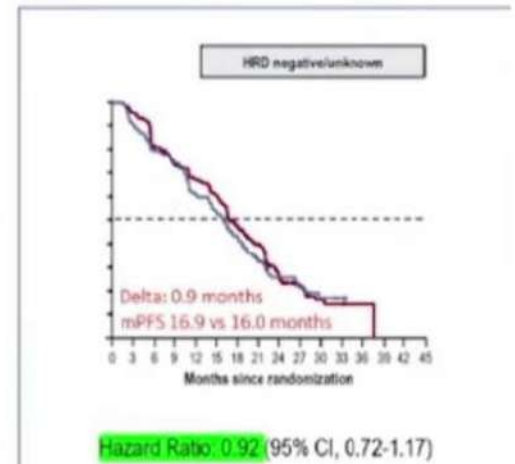
PRIMA:

PFS HRD-negative*



PAOLA-1:

PFS HRD-negative & unknown*



*Caveat: The subgroups are not identical, but the best possible approximation

3. HR-proficient



PARPi versus **Bevacizumab**

Patterns of Toxicity of PARP Inhibitors

	OLAPARIB	NIRAPARIB	RUCAPARIB
Fatigue	+++	++	+++
Nausea/Vomiting	+++	++	+++
Anaemia	+++	+++	+++
Neutropenia	+	++	+
Thrombocytopenia	+	+++	++
Diarrhoea	+++	+	++
Headache	++	+	+
Insomnia	+	-	-
Dysguesia	++	-	++
Raised ALT/AST	-	-	++
Photosensitive rash	-	-	+
Hypertension	-	++	-
Discontinuation rate	10.8%	14.7%	13.4%

Rucaparib. Coleman. Lancet 2017. Olaparib. Pujade-Lauraine. Lancet Oncol. 2017. Niraparib. Mirza. N Engl J Med 2016.



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



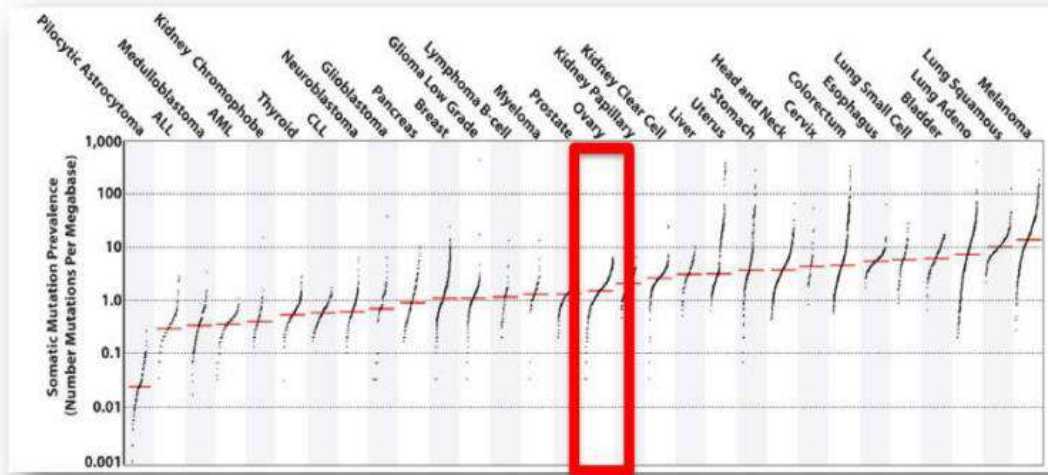
OVER KANSERLERİNDE IMMUNOTERAPİ



Signatures of mutational processes in human cancer

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

The prevalence of somatic mutations across human cancer types



TMB is a surrogate biomarker for immunotherapy efficacy

Alexandrov et al. Nature. 2013



- **Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant ovarian cancer: the randomized NINJA trial**

Key inclusion criteria

- Platinum-resistant advanced or recurrent ovarian cancer
- ≥20 years of age
- Received ≤1 regimen after diagnosis of platinum resistance
- ECOG PS ≤1

Key exclusion criteria

- Current or previous severe hypersensitivity reactions to antibody products
- Current, recurrent, or chronic autoimmune disease
- Multiple primary cancers and/or CNS metastases
- Pregnant or breastfeeding

Randomization (1:1)

Stratification factors

- CCC vs other
- 0 vs 1 regimen after platinum resistance diagnosis

Planned sample size

- 316 patients (158 per group)

Nivolumab^a (N=157)

- Nivolumab 240 mg IV every 2 weeks

Chemotherapy^a (N=159)

- GEM 1000 mg/m² IV for 30 minutes on Days 1, 8, and 15, then every 28 days, OR
- PLD 50 mg/m² IV every 4 weeks

- Tumor was assessed every 8 weeks through Week 48, then every 12 weeks thereafter
- Patients were followed up for 28 days after end of treatment administration

Primary efficacy endpoint:

- OS

Secondary efficacy endpoints^b:

- PFS
- ORR
- BOR
- DoR (RECIST v1.1), etc.

Safety

- TEAEs
- Treatment-related AEs, etc.

Omatsu k et al ESMO 2020, abst 7080

^aTreatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.

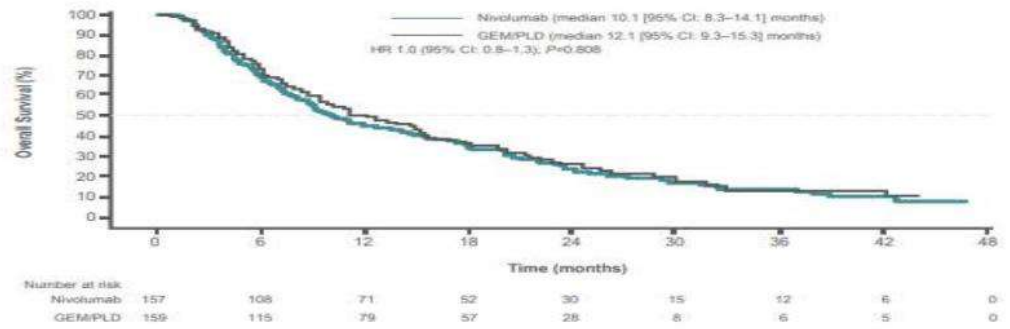
^bInvestigator assessed.

AE, adverse event; BOR, best overall response; CCC, clear cell carcinoma; CNS, central nervous system; DoR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GEM, gemcitabine; IV, intravenous; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TEAE, treatment-emergent adverse event.

VIRTUAL 2020 **ESMO** ASIA

- Nivolumab showed no superiority over GEM/PLD in OS

• OVERALL SURVIVAL

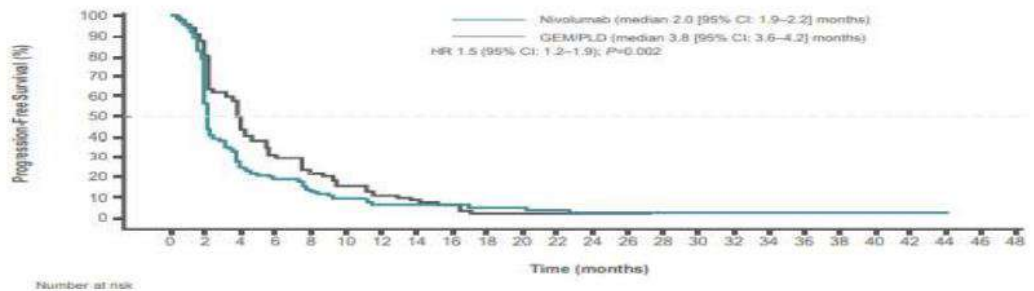


CI, confidence interval; GEM, gemcitabine; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PLD, pegylated liposomal doxorubicin.

VIRTUAL 2020 **ESMO** ASIA

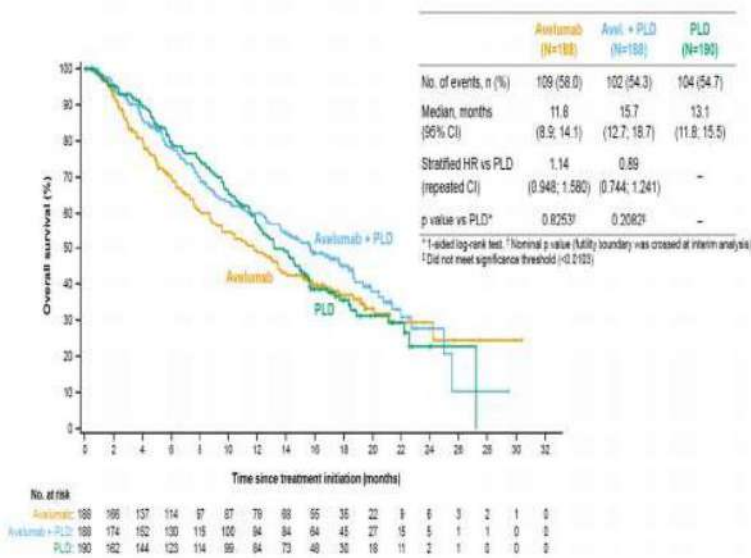
- Nivolumab showed no superiority over GEM/PLD in PFS

• PROGRESSION-FREE SURVIVAL

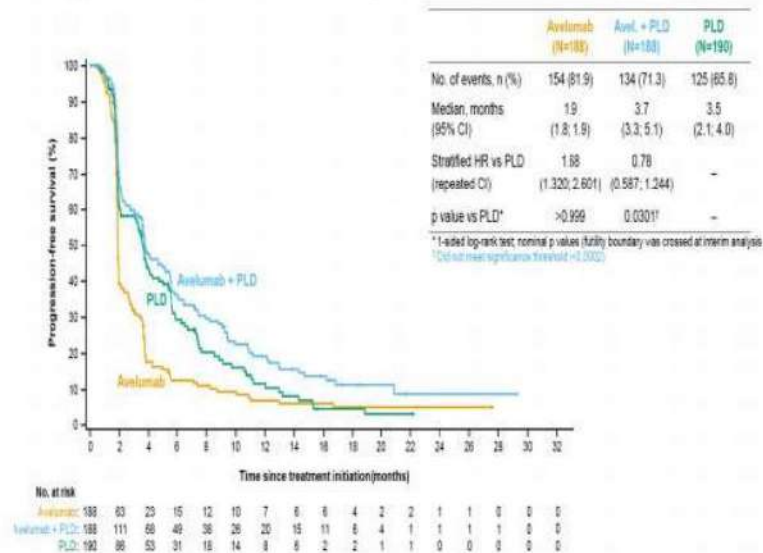


Phase 3 JAVELIN Ovarian 200

Overall survival



Progression-free survival by BICR



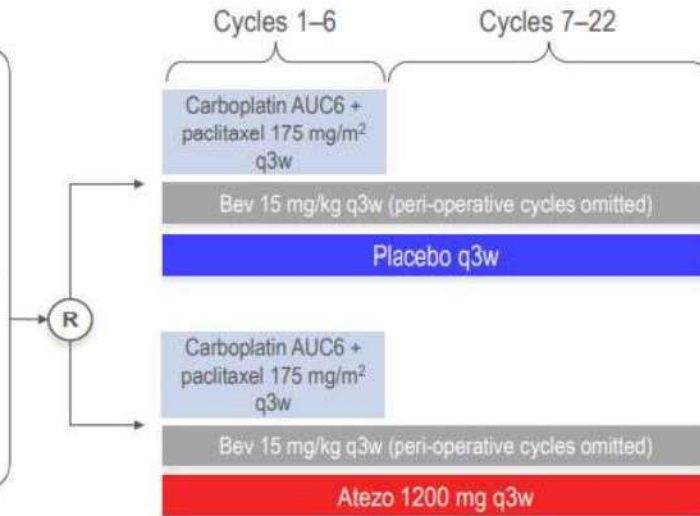
Eric Pujade-Lauraine et al. Presented at SGO Meeting, 2019

• Imagyn phase 3 trial design

- Previously untreated epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer
- Post-operative stage III with macroscopic residual disease or stage IV or neoadjuvant candidate with planned interval surgery
- ECOG PS 0-2

Stratification factors

- Stage (III vs IV)
- ECOG PS (0 vs 1/2)
- Treatment approach (adjuvant vs neoadjuvant)
- PD-L1 status (IC <1% vs ≥1%; VENTANA SP142 assay)

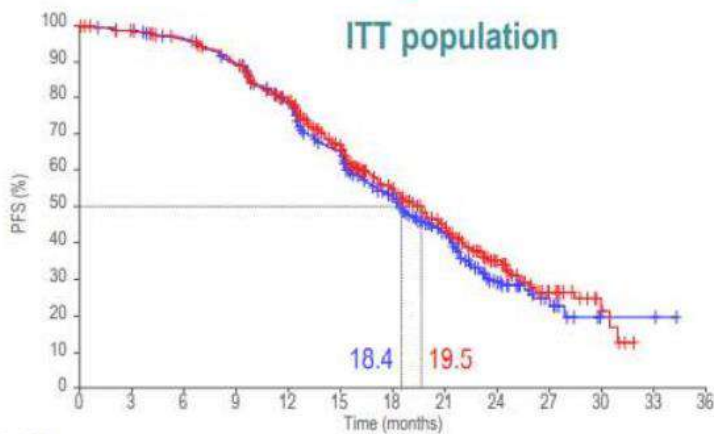


Co-primary endpoints

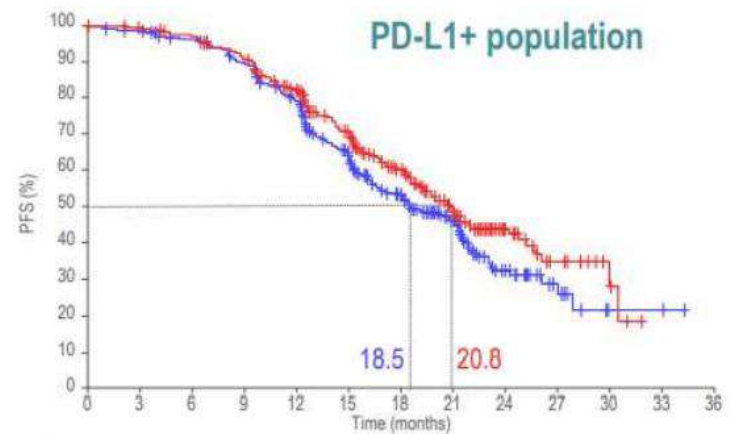
- PFS (per RECIST v1.1)
(PD-L1+ and ITT populations tested simultaneously; $p \leq 0.002$ considered positive)
- OS
(hierarchical testing, PD-L1+ then ITT)

Atezo = atezolizumab; AUC = area under the curve; bev = bevacizumab; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology performance status; IC = immune cell; ITT = intent to treat; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; q3w = every 3 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

• Progression-free survival



Patients at risk													
Placebo + CP + bev	650	627	604	566	474	344	216	131	42	11	3	2	NE
Atez + CP + bev	651	617	597	549	473	348	216	128	55	20	6	NE	NE



Patients at risk													
Placebo + CP + bev	393	379	366	336	288	209	127	82	27	9	2	2	NE
Atez + CP + bev	391	374	362	335	294	218	136	74	32	13	4	NE	NE

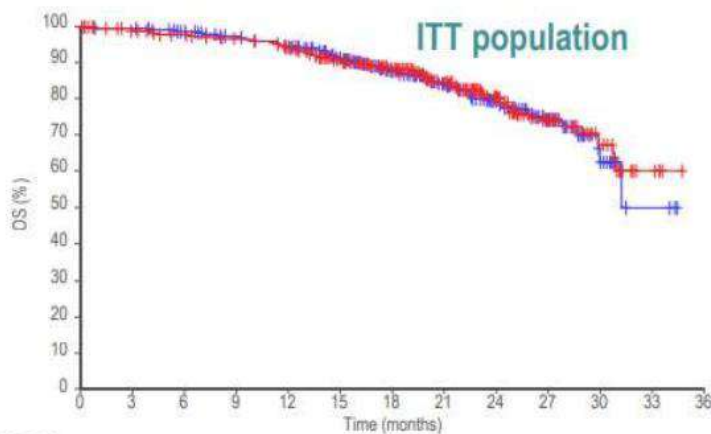
PFS	ITT population	
	Placebo + CP + bev (n=650)	Atez + CP + bev (n=651)
Patients with events, n (%)	341 (52.5)	323 (49.6)
Median PFS, months (95% CI)	18.4 (17.2–19.8)	19.5 (18.1–20.8)
Stratified HR (95% CI)	0.92 (0.79–1.07)	
Stratified log-rank p-value	0.2785	
2-year event-free rate (95% CI)	29.1 (23.9–34.3)	35.1 (30.0–40.3)

PFS	PD-L1+ population	
	Placebo + CP + bev (n=393)	Atez + CP + bev (n=391)
Patients with events, n (%)	199 (50.6)	167 (42.7)
Median PFS, months (95% CI)	18.5 (16.6–21.4)	20.8 (19.1–24.2)
Stratified HR (95% CI)	0.80 (0.65–0.99)	
Stratified log-rank p-value	0.0376	
2-year event-free rate (95% CI)	32.2 (25.4–39.0)	43.9 (37.2–50.5)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio

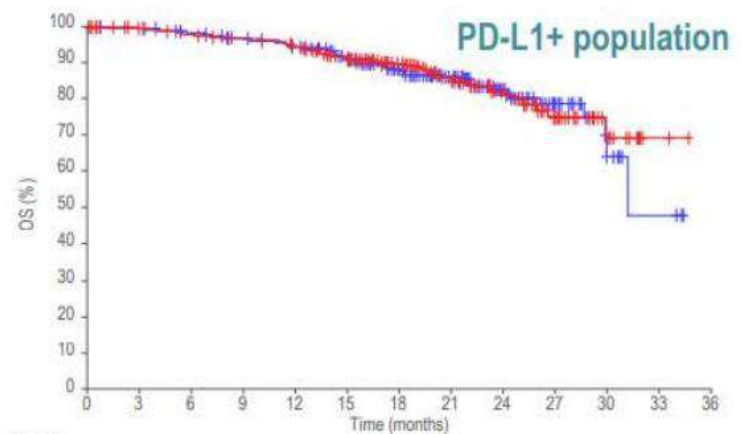


◆ **Overall survival: first interim analysis^a**



Patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo + CP + bev	650	641	626	611	586	508	380	281	143	58	15	3	NE
Atezo + CP + bev	651	628	616	604	583	493	387	289	149	66	23	4	NE



Patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo + CP + bev	393	388	378	369	354	306	223	160	78	34	10	3	NE
Atezo + CP + bev	391	377	369	362	350	299	231	164	78	33	13	2	NE

OS	ITT population	
	Placebo + CP + bev (n=650)	Atezo + CP + bev (n=651)
Patients with events, n (%)	110 (16.9)	109 (16.7)
Median OS, months (95% CI)	NE	NE
Stratified HR (95% CI)	0.96 (0.74–1.26)	
Stratified log-rank p-value	0.7887	
2-year event-free rate (95% CI)	79.4 (75.4–83.3)	80.6 (76.8–84.5)

OS	PD-L1+ population	
	Placebo + CP + bev (n=393)	Atezo + CP + bev (n=391)
Patients with events, n (%)	59 (15.0)	57 (14.6)
Median OS, months (95% CI)	31.2 (30.0–NE)	NE
Stratified HR (95% CI)	0.98 (0.68–1.41)	
Stratified log-rank p-value	0.9083	
2-year event-free rate (95% CI)	82.5 (77.8–87.3)	82.1 (77.2–87.0)

Information fraction: 41% (ITT population) and 37% (PD-L1+ population). NE = not estimable





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



Teşekkür ederim.....





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



OVER KANSERİNDE GENETİK TESTLER

UZM. DR. ÖZGE ÖZER KAYA

TEPECİK EAH GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZİ





GENETİK TESTLER

«Germline» Testler

Doku Testleri

Likid Biyopsi



Kanser Genetik Danışması

- Kalıtım şekilleri, penetrans, değişken ekspresivite, genetik heterojenite
- Olası sonuçlar
 - Pozitif (patojenik – yüksek olasılıkla patojenik)
 - Gerçek negatif
 - «*Uninformative*» negatif
 - VUS
 - Mozaik sonuçlar
- Genetik diskriminasyon, genetik bilgilerin gizliliği
- Aile bireylerinde risk

ÇOKLU GEN PANELLERİ

NGS

(Yeni Nesil Sekans)

Daha etkili

Cost effective

Tanı gücü daha fazla

VUS, Mozaiklik, CHIP

Delesyon
duplikasyon ??



PATOJENİTE SINIFLANDIRMASI

Varyantlar, beş patojenite kategorisinden birine sınıflandırılır

- Patojenik
- Olası patojenik
- Klinik Önemi Belirsiz [VUS]
- Muhtemelen iyi huylu
- İyi huylu

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

Genetics
in Medicine

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology



OVER KANSERİNDE GERMLINE GENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Over kanserlerinin %25 'i kalıtsal bir genetik faktörle ilişkili

BRCA1 ve BRCA2'deki mutasyonlar, ailesinde hastalık öyküsü olan kadınlarda over kanserlerinin yaklaşık %40'ından sorumlu

1/4 'ünde etiyoloji BRCA1 ve BRCA2 dışındaki genler
(tüm over/fallop tüpü/periton kanserlerinin %6'sı)





Genetik Teste Aday Birey Seçimi

NCCN

National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic

Version 1.2022 — August 11, 2021

NCCN.org

Continue



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022 Hereditary Cancer Testing Criteria

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TESTING CRITERIA FOR OVARIAN CANCER SUSCEPTIBILITY GENES^a (See [GENE-A](#))

Testing is clinically indicated in the following scenarios:

- See General Testing Criteria on [CRIT-1](#).
- Personal history of epithelial ovarian cancer^p (including fallopian tube cancer or peritoneal cancer) at any age
- Family history of cancer only
 - ▶ An unaffected individual with a first- or second-degree blood relative with epithelial ovarian cancerⁱ (including fallopian tube cancer or peritoneal cancer) at any age^m
 - ▶ An unaffected individual who otherwise does not meet the criteria above but has a probability >5% of a *BRCA1/2* pathogenic variant based on prior probability models (eg, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)ⁿ

Criteria met → [See GENE-1](#)

If testing criteria not met, consider testing for other hereditary syndromes

If criteria for other hereditary syndromes not met, then cancer screening as per [NCCN Screening Guidelines](#)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022

Breast, Ovarian, and/or Pancreatic Cancer Genetic Assessment

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

GENERAL TESTING CRITERIA^a

Testing is clinically indicated in the following scenarios:

- Individuals with any blood relative with a known pathogenic/likely pathogenic variant in a cancer susceptibility gene
- Individuals meeting the criteria below but tested negative with previous limited testing (eg, single gene and/or absent deletion duplication analysis) interested in pursuing multi-gene testing
- A mutation identified on tumor genomic testing that has clinical implications if also identified in the germline
- To aid in systemic therapy and surgical decision-making^b
- Individual who meets Li-Fraumeni syndrome (LFS) testing criteria ([see CRIT-7](#)) or Cowden syndrome/PTEN hamartoma tumor syndrome testing criteria ([see CRIT-8](#)) or Lynch syndrome [See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#)
- For personal or family history of
 - ▶ Breast cancer [See Testing Criteria for High-Penetrance Breast Cancer Susceptibility Genes \(CRIT-2\)](#)
 - ▶ Ovarian cancer [See Testing Criteria for High-Penetrance Ovarian Cancer Susceptibility Genes \(CRIT-4\)](#)
 - ▶ Pancreatic cancer [See Testing Criteria for Pancreatic Cancer Susceptibility Genes \(CRIT-5\)](#)
 - ▶ Prostate cancer [See Testing Criteria for Prostate Cancer Susceptibility Genes \(CRIT-6\)](#)
 - ▶ Colorectal cancer [See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#)

Testing *may be* considered in the following scenario (with appropriate pre-test education and access to post-test management):

- An individual of Ashkenazi Jewish ancestry^c without additional risk factors

SAĞLIKLI BİREYDE OVER KANSERİ RİSKİ

- ATM
 - Absolute risk: <%3
 - Yönetim : aile öyküsüne göre
- BRIP1
 - Absolute risk: >%10
 - Yönetim: RRSO 45-55 y
- PALB2
 - Absolute risk: %3-5
 - Yönetim : aile öyküsüne göre
- BRCA1
 - Absolute risk: %39-58
 - RRSO: 35-40 y
- BRCA2
 - Absolute risk: %13-29
 - RRSO: 45-50 y
- MLH1, MSH2
 - Absolute risk: >%10
 - Yönetim : aile öyküsüne göre
- RAD51C/D
 - Absolute risk: >%10
 - Yönetim: RRSO 45-55 y
- MSH6
 - Absolute risk: <%13
 - Yönetim : aile öyküsüne göre
- EPCAM
 - Absolute risk: <%10
- PMS2
 - Absolute risk: <%3
- STK11
 - Nonepitelial Over Ca
Absolut risk> %10

BRCA ilişkili Over Kanserlerinin Epidemiyolojisi



Over kanserlerinin yaklaşık
% 13-15 'inde BRCA1 ya da 2 de
germline mutasyonlar



The Cancer Genome Atlas Research Network

Kanser Genom Atlası Araştırma Ağı
316 yüksek derece seröz epitelyal over kanseri
% 3 somatik BRCA1/2 mutasyonları
%8 germline BRCA1/2 mutasyonları





National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2021

Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CLINICAL PRESENTATION

Suspicious/
palpable pelvic
mass on abdominal/
pelvic exam and/or
ascites, abdominal
distention
and/or
Symptoms
without source of
malignancy (ie,
bloating, pelvic/
abdominal pain,
difficulty eating or
feeling full quickly,
urinary symptoms
[urgency or
frequency])

WORKUP

- Abdominal/pelvic exam
- Ultrasound and/or abdominal/pelvic CT/MRI as clinically indicated^{a,b}
- Chest CT or chest x-ray as clinically indicated^{a,c}
- CBC, chemistry profile with liver function test (LFT)
- CA-125 or other tumor markers as clinically indicated^d
- Evaluate performance status and nutritional status
- GI evaluation as clinically indicated
- Obtain family history^{e,f,g}
- Refer to gynecologic oncologist for clinically suspicious lesions^h

CLINICAL STAGE^h

- IA (fertility desired)
- IB (fertility desired)
- IA–IV, surgical candidate, optimal cytoreduction likely (fertility not desired)
- Poor surgical candidate or Low likelihood of optimal cytoreductionⁱ

PRIMARY TREATMENT^{h,i,j}

- Unilateral salpingo-oophorectomy (USO) + comprehensive surgical staging^{i,j,k,l}
- Bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) + comprehensive surgical staging^{i,j,k,l}
- Hysterectomy/BSO + comprehensive staging^{i,j} and debulking as needed
- [See Neoadjuvant Therapy \(OV-2\)^m](#)

Patients with ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer should have genetic risk evaluation and germline and somatic testing (if not previously done)^{e,f,g,j}

[See
Pathologic
Staging
\(OV-4\)](#)

For less common ovarian cancers (LCOC),ⁿ
[see
LCOC-1](#)

Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline

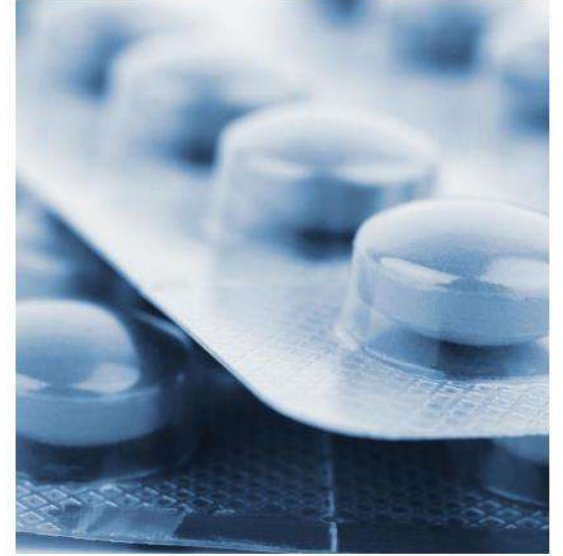
Panagiotis A. Konstantinopoulos, MD, PhD¹; Barbara Norquist, MD²; Christina Lacchetti, MHS³; Deborah Armstrong, MD⁴; Rachel N. Grisham, MD⁵; Paul J. Goodfellow, PhD⁶; Elise C. Kohn, MD⁷; Douglas A. Levine, MD⁸; Joyce F. Liu, MD, MPH⁹; Karen H. Lu, MD⁹; Dorinda Sparacio, MS⁹; and Christina M. Annunziata, MD, PhD¹⁰

ASCO önerileri

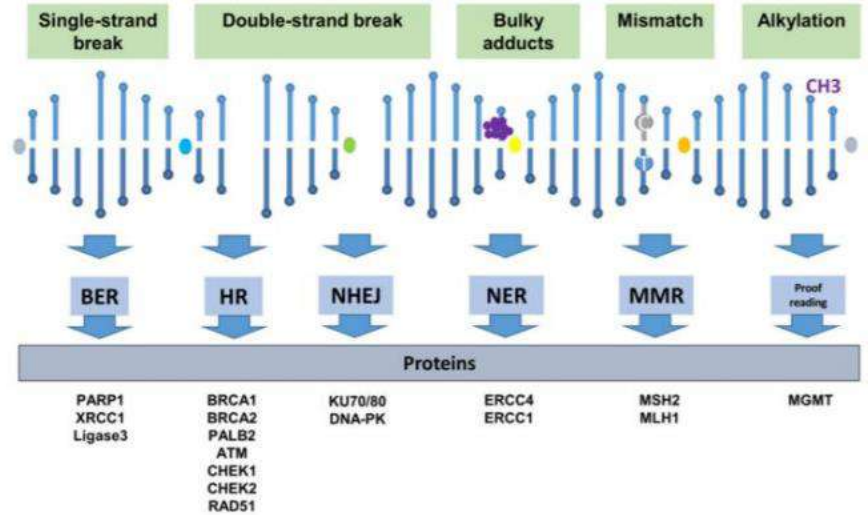
- EOC tanılı tüm kadınlara, klinik özellikleri veya aile kanseri öyküsü ne olursa olsun, **BRCA1, BRCA2 ve diğer over kanseri duyarlılık genleri için germline** genetik testi önerilmelidir
- BRCA1 ve BRCA2 patojenik veya olası patojenik varyantlar için somatik tümör testi, germline patojenik veya olası patojenik BRCA1/2 varyantı taşımayan kadınlarda yapılmalı
- Berrak hücreli, endometrioid veya müsinöz over kanseri teşhisi konan kadınlara somatik test önerilmelidir (MMRd)
- Diğer histolojik tiplerde de MMRd testi önerilebilir
- Aile bireylerinde test danışmanlık
- Mutasyon saptanan bireyler tedavi için yönlendirilmeli
- Halihazırda mevcut homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) tahlilleri kullanılarak rutin tümör testini destekleyen hiçbir tavsiye yapılamaz

Yeni Tanı BRCA ilişkili Over Kanserinde Yaklaşım

- Cerrahi seçenekleri açısından fark yok
- İntravenöz kemoterapiye ek intraperitoneal tedavi
- İlerlemiş EOC olan BRCA1/2 mutasyonu ya da HRD olan bireylerde platin bazlı tedaviye tam ya da parsiyel yanıtı takiben PARB inhibitörü kullanımı
- Over kanserli BRCA mutasyon taşıyıcıları (özellikle BRCA2) taşıyıcı olmayanlara göre daha iyi prognoza sahip
- HRD'li tümörler, HRD'si olmayanlara benzer şekilde tedavi ediliyor (PARB inhibitör idame)



«HOMOLOG RECOMBINATION REPAIR»



RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2, BARD1



HR defektleri genomik instabiliteye sebep olur ve hücre apoptozisini tetikler



Kalıtsal veya sporadik HRD'lere sahip tümörler, PARPi'den kaynaklanan DNA hasarına daha duyarlıdır



Homolog onarım eksikliği (HRD) Skoru

Heterozigotluk kaybı (LOH)
Telomerik alelik dengesizlik (TAI)
Büyük ölçekli durum geçişi (LST)
puanlarının toplamı

HRD- Kılavuz

- HR eksikliğinin biyobelirteçleri, over kanseri için birinci basamak kemoterapiden sonra idame tedavisi olarak PARP inhibitörlerine duyarlılığı tahmin etmede etkilidir
- HR eksikliğı tümör testi birincil tanıda yapılmalıdır
- HR eksikliğı tümör testi, hastalık nüksünde yapılmalıdır (daha önce yapılmadıysa)
- BRCA WT hastalarında HR eksikliğı tümör durumu, ailesel over kanseri riskini tahmin etmede etkili değildir
- Tüm epitel kanserlerinde, özellikle yüksek dereceli müsinöz olmayan hastalığı olanlarda, HR eksikliğı tümör testi yapılmalıdır
- HR eksikliğı testi, ya BRCA testini takiben, ancak tercihen BRCA testiyle birlikte, birinci basamak kemoterapinin bitiminden önce yapılmalıdır
- Yeni, alternatif olarak doğrulanmış HR eksikliğı testlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır
- Klinik olarak doğrulanmış genomik kararsızlık hr eksikliğı testleri, birinci basamak kemoterapinin bitiminden önce hr eksikliğı durumunu değerlendirmek için önemlidir

Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser

Otozomal Dominant

LYNCH SENDROMU

Sağlıklı bireyde 6-12 aylık periyodlarla pelvik USG
ve/veya CA-125 takibi önerilmeli

(ailede en erken tanıli bireyden 5-10 yıl önce)

Doğurganlığın tamamlanmasıyla RRSO



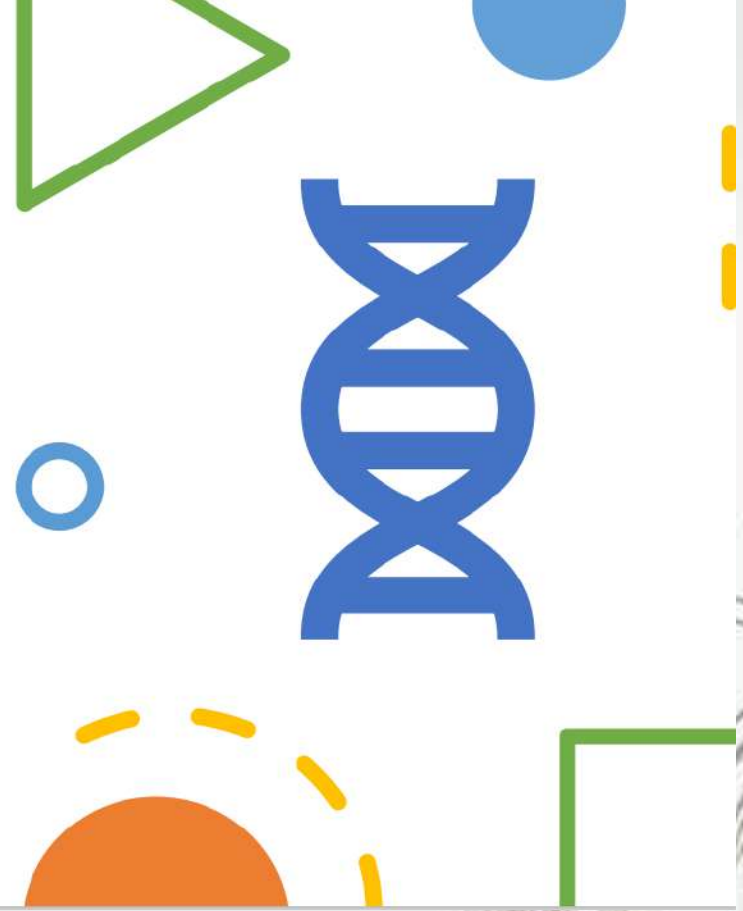
LYNCH SENDROMLU OVER KANSERİ

- Erken evrede teşhis edilmesi daha olası (evre I veya II: %88)
- İnvaziv epitalyal kanser (iyi ya da orta derece differansiye)
- Endometroid tip daha fazla görülebilir
- **Senkronize ya da metakron tümörler**
 - Lynch ile ilişkili over kanseri olan 80 hasta (Watson P ve ark, 2001)
 - %26 endometriyal kanser
 - %35 kolorektal kanser
 - %7,5 Diğer



«Tissue-agnostic Cancer Therapy»

- Doku-agnostik veya Tümör-agnostik
- Kanser tipine veya kanserin vücutta nerede başladığına bakılmaksızın kanserin genetik ve moleküler özelliklerine dayalı olarak kanseri tedavi etmek için ilaç veya diğer maddeleri kullanan bir terapi türü
- Doku-agnostik tedavi, ilacın hedeflediği genetik mutasyona (değişim) veya biyobelirteçlere sahip tüm kanser türlerini tedavi etmek için aynı ilacı kullanır
- Bir tür hedefe yönelik tedavidir

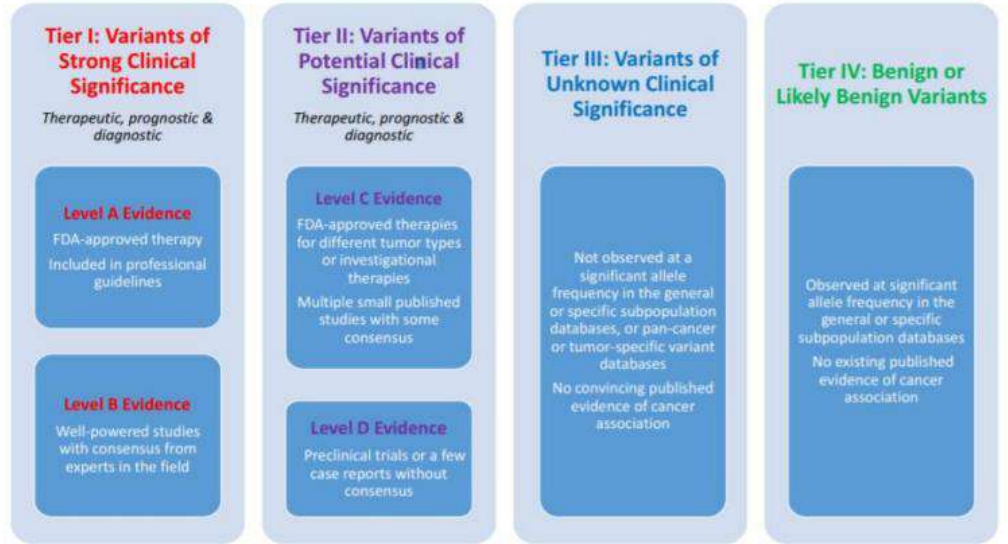


OVER KANSERİNDE SOMATİK TESTLER

- Çok sayıda ticari ve akademik tümör genotipleme platformu mevcut
- Kılavuzlar germline ve/veya somatik mutasyonlar için test yapılmasını öneriyor
- PARP inhibitörlerinden fayda görebilecek bireyleri belirlenme ihtimali artacaktır
- Sadece somatik testler germ hattı mutasyonlarının % 5'ini kaçırabilir
- Yalnızca germline test ise yalnızca somatik mutasyonların yaklaşık % 7'sini kaçıracaktır



SOMATİK VARYANT SINIFLANDIRMASI



SPECIAL ARTICLE

Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer



A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists



Table 1. Dualistic classification of EOC.

	Type I EOC	Type II EOC
Frequency	25% of EOCs	75% of EOCs
Mortality	10%	90%
Diagnosis	Usually Early stage	Usually Advanced stage (carcinomatosis)
Progression	Slow	Fast
Histologic subtypes	Low-grade serous Low-grade endometrioid Clear-cell Mucinous	High-grade serous High-grade endometrioid Undifferentiated carcinoma Carcinosarcoma
Mutations	<i>KRAS, BRAF</i> (serous) <i>CTTNB1, PTEN, PI3KCA</i> (endometrioid) <i>KRAS, BRAF, HER2, P53</i> (mucinous) (P53 for 25% of mucinous EOC) <i>PI3KCA, HER2</i> (clear-cell) <i>ARID1A, PPP2R1A</i>	<i>P53</i> (96% of high-grade serous EOCs) <i>BRCA</i> (21% of cases)
Genomic stability	Stability	Instability
Precursors	Benign cyst » borderline » malignant	Precursors: de novo, STIC

Abbreviations: EOC: epithelial ovarian cancer; STIC: serous tubal intraepithelial carcinoma.



Somatik ne bakmalı?



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2021
Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/
Primary Peritoneal Cancer

► Tumor molecular analyses as clinically indicated:

- ◊ Next-generation sequencing (NGS) for *BRCA1/2* mutations, other somatic mutations (eg, *NTRK* gene fusions), and tumor mutational burden [TMB]
- ◊ Additional testing (particularly for endometrioid carcinomas)
 - Immunohistochemistry (IHC) for DNA mismatch repair (MMR) proteins (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2)
 - Microsatellite instability (MSI) testing
- ◊ In addition to *BRCA1/2* testing, other methods for evaluating HR deficiency status (ie, genomic instability, loss of heterozygosity) can be considered.
- ◊ Additional somatic tumor testing can be considered at the physician's discretion to identify genetic alterations for which FDA-approved tumor-specific or tumor-agnostic targeted therapy options exist.

BRCA1/2

NTRK

MSI

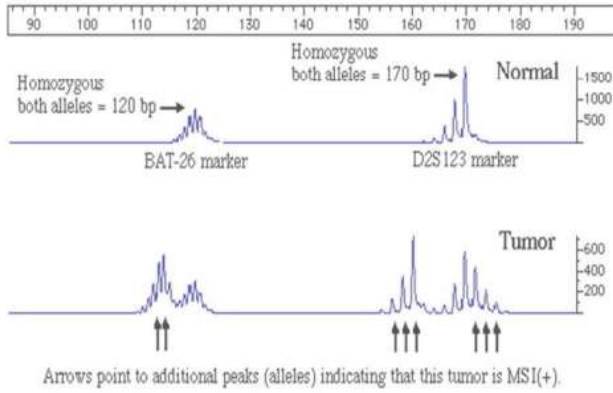
TMB

HRD

BRCA1, BRCA2, HRD

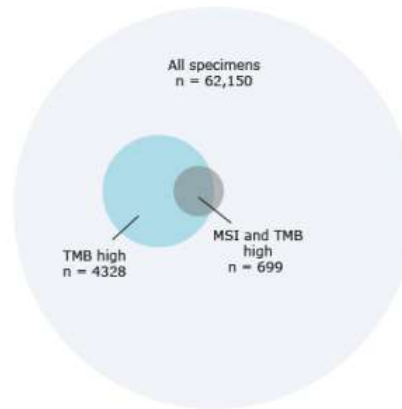
- NGS (BRCA1/2 veya çoklu gen panelleri)
- STUDY 19 ve NOVA
 - STUDY 19 ; Somatik BRCA için HR 0,23 (%95 CI 0,04-1,12) , germline için 0,17 (%95 CI 0,09-0,34)
 - NOVA; niraparib lehine HR, germline BRCA mutasyonları için 0.27 (%95 CI 0.17-0.41, somatik BRCA mutasyonları için 0.27 (%95 CI 0.08-0.90)
- Pennington KP ve ark (2014), 367 over kanseri
 - 88 germline mutasyon
 - 49 BRCA1 (%56)
 - 17 BRCA2 (%19)
 - 22 diğer hr (% 25)
 - BARD1 , BRIP1, CHEK1, CHEK2, FAM175A, NBN, PALB2, RAD51 paralogları
 - 32 somatik mutasyon
 - 19 BRCA1 (%54)
 - 6 BRCA2 (% 17)

MMRd- MSI



- Yanlış eşleşme tamiri
- Bu tip DNA polimeraz hataları mikrosatellit bölgelerinde meydana gelme eğilimindedir
- Hastanın tümör dokusundaki uzunluğuna kıyasla normal dokudaki mikrosatellit uzunluğundaki varyasyona bakılarak MMRd belirlenebilir
- MSI-H
- Pembrolizumab: immun kontrol noktası inhibitörü

Analysis of human cancer genomes reveals the relationship between tumor mutational burden (TMB) and high levels of microsatellite instability (MSI)



From: Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017; 9:34. Available at: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-017-0424-2> (Accessed on October 22, 2019). Copyright © 2017 The Authors. Reproduced under the terms of the [Creative Commons Attribution License 4.0](#).

UpToDate®

Tümör Mutasyon Yükü (TMB)

TMB'nin yorumlanması, kullanılan NGS paneli ve test edilen tümör tipi özelinde yapılmalıdır.

FoundationOne CDx testi, TMB'si megabaz başına ≥ 10 mutasyon (mut/Mb) olan hastalar için tümör agnostik pembrolizumab onayı mevcut

NTRK

- Neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) genleri (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*)
- Yapısal yeniden düzenlemeler ile TRK füzyon onkoproteini oluşur
- Onkojenik transformasyonu ve tümör büyümesini yönlendirir
- FISH, RT-PCR, NGS
- Larotrectinib TRKA/B/C selektif inhibitörü
- Entrectinib TRKA/B/C, c-ROS oncogene 1 (ROS1), ve anaplastic lymphoma kinase (ALK) multikinaz inhibitörü



OVER KANSERİ LİKİD BİYOPSİ

Halen en düşük sağkalımlı tümörlerden biri

Efektif olmayan biyomarker ???

CA-125

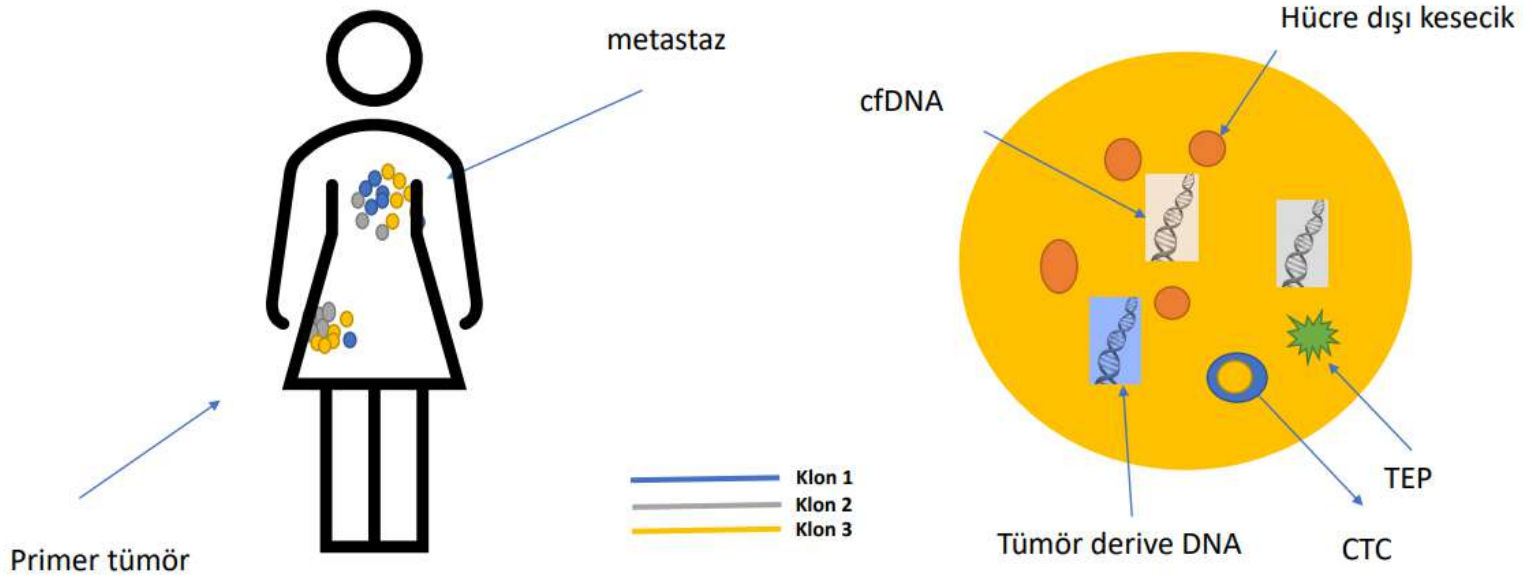
Erken teşhis ve daha önemlisi genel popülasyon taraması için uygun değil

Likid biyopsi minimal invaziv ve tekrarlanabilir

Tedavi yanıtı ve kemorezistans



«Tumor Circulome»



KLİNİK KULLANIMDA LİKİD BİYOPSİ

- Hastalık evrelemesi
 - cfDNA seviyesinin yüksek olması (180 ng/ml) (normal 0-100 ng/ml)
 - Kamat AA ve ark ilk kez epitalyal over kanseri
- Kişiselleştirilmiş tedavi
- Tedavi monitarizasyonu
- Tedavi direncinin tanımlanması
- Minimal rezidüel hastalık

et al.,				(BS)		
EVs and cfmiRNAs Studies in Ovarian Cancer						
Author	No. pt	Subtype/Stage	Biomarker	Prognostic Significance	Year	Ref
Pan et al.,	106	EOC (I-IV)	miRNAs: miR-21, miR-100, miR-200b, miR-320, miR-16, miR-93, miR-126, miR-223	NA	2018	[50]
Zhang et al.,	40	EOC (I-IV)	proteins: LBP, FGG, FGA, GSN	FGG: (OS $p = 0.0012$) (PFS $p = 0.00038$) LBP: (OS $p = 0.0029$) (PFS $p = 0.00023$)	2019	[51]
Schwich et al.,	78	EOC (I-IV)	protein: HLA-G	PFS 3-years ($p = 0.029$) PFS 10-years ($p = 0.006$). OS, NS	2019	[52]



Table 1. Cont.

EVs and cfmiRNAs Studies in Ovarian Cancer						
Author	No. pt	Subtype/Stage	Biomarker	Prognostic Significance	Year	Ref
Resnick et al.,	28	EOC (I-IV)	miRNAs: miR-21, miR-92, miR-93, miR-126, miR-29a, miR-155, miR-127, miR-99b	NA	2008	[53]
Todeschini et al.,	168	HGS-EOC	miRNA: miR-1246	NA	2017	[54]
ctDNA Studies in Ovarian Cancer						
Author	No. pt	Subtype/Stage	Biomarker	Prognostic Significance	Year	Ref
Swisher et al.,	137	EOC (I-IV)	TP53	OS ($p = 0.02$) PFS, NS	2005	[55]
Otsuka et al.,	27	EOC (I-IV)	TP53	NA	2004	[56]
Parkinson et al.,	40	HGS-EOC	TP53	PFS ($p = 0.008$)	2016	[57]
Kim et al.,	61	HGS-EOC	TP53	PFS ($p = 0.008$)	2019	[58]
Lin et al.,	112	HGS-EOC	BRCA1/BRCA2	Rucaparib PFS ($p < 0.0001$)	2019	[59]
Vanderstichele et al.,	68	Adnexal masses	CNA profiling	NA	2017	[60]
Paracchini et al.,	46	HGS-EOC	CNA profiling	PFS ($p = 0.011$)	2020	[61]



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



«Germline» Testler

APC, ATM, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHECK2, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PRSS1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, SLX4, SMAD4, STK11, TP53, VHL

Doku Testleri

KRAS, NRAS, BRAF
MSI

Likid Biyopsi

KRAS, NRAS, BRAF





Multidisipliner Yaklaşım

Doğru bireye doğru genetik test seçimi

Moleküler sınıflandırma

Likid biyopsi

Direnç mutasyonları



Teşekkürler



UZM. DR. ÖZGE ÖZER KAYA
TEPECİK EAH GENETİK HASTALIKLAR
DEĞERLENDİRME MERKEZİ



Over kanserlerinde PD1 / PD-L1 immünohistokimyasal incelemelerinin yeri ve klinik önemi

Prof Dr Canan Kelten Talu

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

Programlanmış ölüm-ligandı 1 (PD-L1), bağışıklık sistemi modülasyonu sırasında programlanmış ölüm-1 reseptörüne (PD-1) bağlanan bir transmembran proteindir. PD-1 reseptörü tipik olarak sitotoksik T hücreleri ve diğer bağışıklık hücreleri üzerinde ifade edilirken, PD-L1 ligandı tipik olarak normal hücreler üzerinde ifade edilir. Normal hücreler, PD-1/PD-L1 etkileşimini, T hücrelerinin etkisini engellemek yoluyla, bağışıklık sistemi tarafından tanındıkları bir 'korunma mekanizması' olarak kullanırlar. Bu mekanizma, vücudun kendi normal hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınarak yol edilmesinin önlendiği faydalı bir hizmet sunar.

Birçok tümör hücresi de, vücudun doğal bağışıklık tepkisinin yıkıcı etkisinden kaçınmak için PD-1/PD-L1 etkileşimini kullanabilmektedir. Buna göre, aktive olmuş T-hücrelerindeki PD-1 reseptörü, normal bir hücre yüzeyindeki PD-L1 reseptörünü tanıdığı gibi, tümör hücresi üzerindeki PD-L1 reseptörünü de tanır. Tümör hücresindeki PD-L1 reseptörü, T hücresindeki PD-1 reseptörü ile etkileşime geçtiğinde ise T-hücresi inaktif hale gelir. Böylece, tümör hücresi, bağışıklık sisteminin kendisini yok etmesinden kurtulmuş olur.

Tümör hücreleri ve aktive olmuş T hücreleri arasındaki PD-1/PD-L1 etkileşimi, immünoterapötik ajanlar tarafından müdahale edilebilen bir basamaktır. Tümör hücresi, aktive olmuş T-hücresi ile etkileşime geçemediğinde, sitotoksik T lenfositler aktif kalacağından immün sistemin baskılanması önlenmiş olur. Böylelikle tümör hücrelerinin immün sistem tarafından tanınıp yok edilmesi özelliği geri kazanılır.

Bir kavram olarak 'immünojenik tümörler', göreceli olarak daha yüksek düzeyde PD-L1 eksprese eden, yüksek tümör mutasyon yükü sergileyen ve/ya yüksek mikrosatellit instabiliteye sahip tümörleri temsil etmektedir (El-Deiry WS 2019). Bununla birlikte, bir tümörde bu parametreler tümüyle birlikte yüksek düzeyde ifade edilmeyebilir. Böyle

durumlarda immünoterapi seçiminde klavuz olabilecek biyobelirteç / biyobelirteç kombinasyonunun belirlenmesi ve standartize edilmesi önem kazanmaktadır.

Şu ana kadar, jinekolojik maligniteler arasında, FDA tarafından immünoterapi tedavisi onaylanan (pembrolizumab) tek alan serviks kanseridir. FDA'in, serviks uteride immünoterapinin uygulanacağı olguların belirlenmesinde kullanım için önerdiği immünhistokimyasal antikor PD-L1 (22C3) klonudur. Diğer jinekolojik maligniteler arasında (over, endometrium, vulva, vajen) FDA onamı almış bir terapötik ajan ve bu ajana yönelik belirlenmiş bir antikor ve klonu henüz bulunmamaktadır.

Son 5 yıldır, over kanserlerinde, PD-L1 düzeylerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar ve metaanalizler bulunmaktadır. Burada, ön planda metaanaliz niteliğindeki birkaç çalışmaya ait bulgulara yer verilecektir.

Zhang ve arkadaşları, PubMed, EMBASE and Cochrane kütüphane veritabanından elde ettikleri 55 çalışma sonuçlarına dayanan bir metaanaliz sunmuşlardır. Bu çalışmada, jinekolojik kanserlerdeki PD-L1 ekspresyon düzeylerini, prognoz, klinikopatolojik veriler ve PD-L1 inhibitörlerine verilen yanıt ile birlikte değerlendirmişlerdir (Zhang C ve ark, 2020). Bu metaanalizde, jinekolojik kanserin lokalizasyonuna göre yapılan subanalizde, tümörü infiltre eden immün hücreler üzerinde yüksek düzeyde PD-L1 ekspresyonu varlığı, over kanserlerinde daha iyi toplam yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Over kanserlerinde tümör hücrelerinde artmış PD-L1 ekspresyon düzeyleri ise lenf nodu metastazı ve daha ileri FİGO evresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada PD-L1 ekspresyon düzeyleri yüksek olguların PD-L1 düzeyi düşük olgulara göre PD1/PDL1 tedavi sürecinden daha fazla fayda görebileceği sonucuna varılmıştır.

PD-L1 ekspresyonunun over kanserlerinde prognoz üzerindeki etkisini araştıran bir başka metaanalizde, PubMed, Embase, EBSCO ve Cochrane kütüphane verileri, daha ileri aşamada kanser genom atlas (TCGA) sekanslama ve mikroarray verilerine de dayanan bir biyoinformatik çalışma ile mRNA ekspresyon sonuçları bakımından valide edilerek sunulmuştur (Wang L, 2019). Bu metaanalizde, 12 çalışmadan toplam 1630 over kanseri olgusunda PD-L1 immünhistokimyasal boyanma sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre PD-L1 ekspresyon düzeyleri, tümör derecesi, klinik evre, lenf nodu durumu, tümör histolojisi, toplam yaşam süresi ve progresyonsuz sürvi ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Ek olarak, TCGA verilerinde, over kanseri ile PD-L1 mRNA ekspresyon düzeyleri arasında bir ilişki

saptanmamıştır. Mikroarray veri setleri ile yapılan daha ileri değerlendirmelerde de PD-L1 mRNA ekspresyonu ile toplam yaşam süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu metaanalizde, PD-L1 ekspresyonunun over kanseri için prognostik bir faktör olmayabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte biyoinformatik değerlendirmede PD-L1 ekspresyonu daha kötü progresyonsuz survi ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde over kanserlerinde PD-L1 ekspresyonunun prognostik önemini araştıran bir başka metaanalizde (Huang L ve ark, 2018), 10 çalışmaya ait toplam 1179 hastaya ait veri irdelenmiştir. Bu çalışmada, Asya ülkelerinde yaşayan hasta popülasyonunda, over kanserinde PD-L1 ekspresyonu varlığı prognoz bakımından negatif bir belirleyici iken, Asya dışı ülkelerde yaşayan hasta popülasyonunda ise tersine pozitif bir belirleyici olarak saptanmıştır. Bu nedenle, PDL1 ekspresyonunun, klinisyene, hangi hasta grubunda PD-1 / PD-L1 tedavisi uygulanabileceği konusunda potansiyel bir rehber olabileceği çıkarımında bulunulmuştur.

İki farklı antikor klonunun (QR1 ve E1L3N) farklı histolojik alt tipleri içeren toplam 232 over kanseri olgusunda incelendiği bir başka klinikopatolojik çalışmada, PD-L1 ekspresyon düzeyleri iki ayrı skor üzerinden (TPS: tümör proporsiyon skoru ve CPS: kombine proporsiyon skoru) değerlendirilmiştir (Eymerit-Morin C, 2021). Buna göre PD-L1 ekspresyonu; yüksek dereceli seröz over kanserleri, yüksek dereceli endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinomlarda diğer histolojik alt tipteki over kanserlerine göre daha yüksek düzeyde bildirilmiştir. Bu çalışmada, epitelyal over tümörlerinde PD-L1 ekspresyonu göreceli olarak az sıklıkta bildirilmekle birlikte, ekspresyon saptanması durumunda bunun genellikle tümör hücrelerinin %10'undan azında bulunduğu belirtilmiştir. PD-L1 ekspresyonunu değerlendirmede, CPS (kombine proporsiyon skor) yöntemi uygulaması ve QR1 antikor klonu kullanımının daha iyi olduğu önerilmiştir. Tüm histolojik alt tipler, PD-L1 ekspresyonu bakımından pozitif ve negatif olgular arasında karşılaştırıldığında toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım bakımından fark saptanmamıştır.

Şu anki bilgilerimiz doğrultusunda over kanserlerine yönelik rutin PD-L1 immünohistokimyasal boyama uygulaması güncel klinik ve patoloji birimi rehberlerinde bulunmamaktadır (NCCN 2022, CAP rehberleri over tümörleri). Bununla birlikte solid organ tümörlerine ait metastazlar, MSI-H ve/ya dMMR gösteriyor ise immünoterapinin (pembrolizumab) klinik uygulamada yeri bulunmaktadır (El-Deiry WS 2019). Metastaz yapmış over tümörleri de bu kapsamda MSI-H ve/ya dMMR özellikleri sergiliyor ise tedaviye aday görünmektedir. Bu grup over tümörlerinin MSI-H ve/ya dMMR incelemelerine ek

olarak PD-L1 immünohistokimyasal boyamaları ile de değerlendirilebileceği bildirilmiştir (El-Deiry WS 2019). Bununla birlikte hangi PD1 /PD-L1 antikorunun kullanılacağı ve immünohistokimyasal değerlendirmenin nasıl uygulanacağına dair tartışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

<https://pd1.azurewebsites.net/EffectiveDrugs>. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Cervical Cancer

The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. El-Deiry WS, Goldberg RM, Lenz HJ, Shields AF, Gibney GT, Tan AR, Brown J, Eisenberg B, Heath EI, Phuphanich S, Kim E, Brenner AJ, Marshall JL. CA Cancer J Clin. 2019 Jul;69(4):305-343. doi: 10.3322/caac.21560. Epub 2019 May 22.

Predictive Values of Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression for Prognosis, Clinicopathological Factors, and Response to Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-Ligand 1 Inhibitors in Patients With Gynecological Cancers: A Meta-Analysis. Zhang C, Yang Q. Front Oncol. 2021 Feb 1;10:572203. doi: 10.3389/fonc.2020.572203. eCollection 2020.

Prognostic effect of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in ovarian cancer: a systematic review, meta-analysis and bioinformatics study. Wang L. J Ovarian Res. 2019 Apr 30;12(1):37. doi: 10.1186/s13048-019-0512-6.

Prognostic significance of programmed cell death ligand 1 expression in patients with ovarian carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Huang LJ, Deng XF, Chang F, Wu XL, Wu Y, Diao QZ. Medicine (Baltimore). 2018 Oct;97(43):e12858. doi: 10.1097/MD.00000000000012858.

PD-L1 expression with QR1 and E1L3N antibodies according to histological ovarian cancer subtype: A series of 232 cases. Eymerit-Morin C, Ilenko A, Gaillard T, Varinot J, Compérat E, Bendifallah S, Darai E. Eur J Histochem. 2021 Mar 10;65(1):3185. doi: 10.4081/ejh.2021.3185.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Version 1.2022. (NCCN 2022 Over tümörleri)

https://documents.cap.org/protocols/Ovary_FT_Perit_1.3.0.2.REL_CAPCP.pdf. Version: 1.3.0.2 Protocol Posting Date: March 2022 (CAP Protokolleri-over tm 2022 Mart)



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



**Patoloji Rutininde Over ve Endometrium
Kanserlerinde PD1/ PD-L1 İmmünohistokimyasal
İncelemelerinin Yeri ve Klinik Önemi
Endometrium Kanserleri**

Dr. Emine Kılıç Bağır

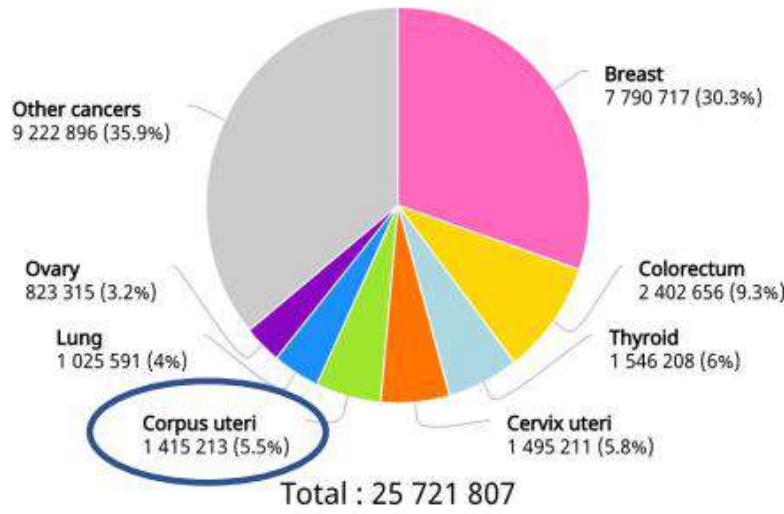
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL TOPLANTILARI – 14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU
20.01.2022



Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2020, worldwide, females, all ages

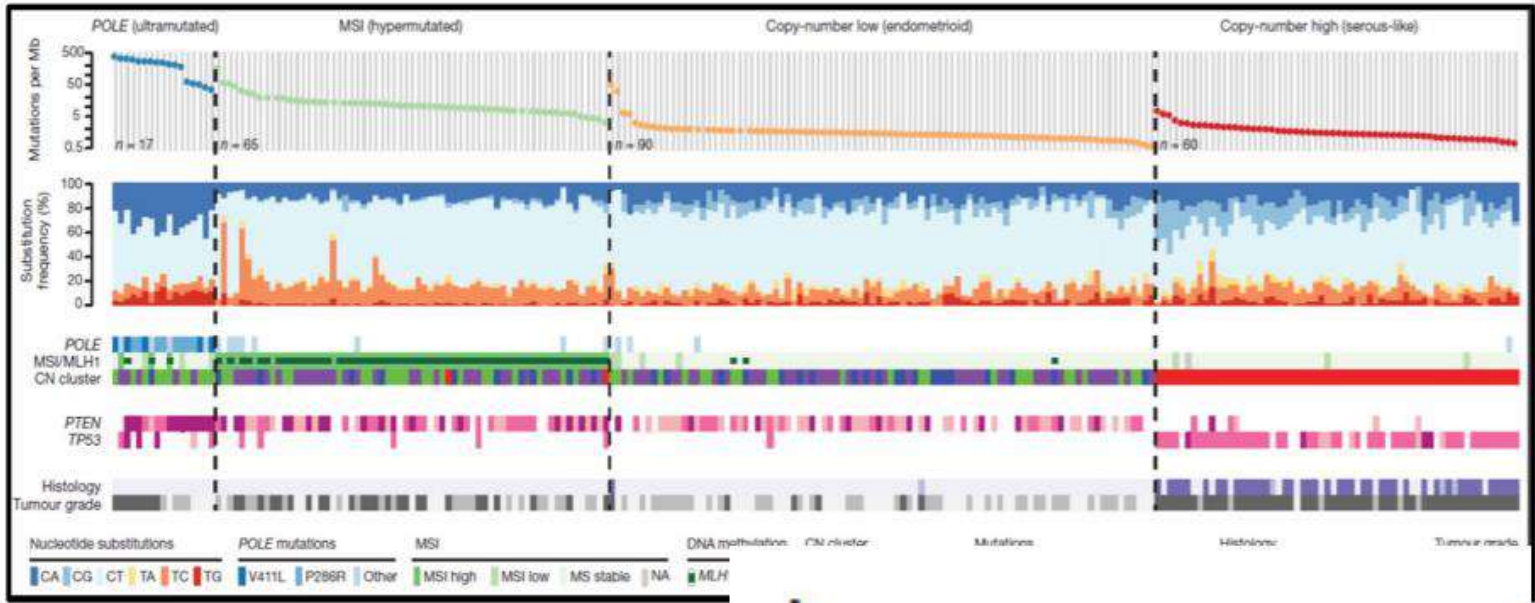


Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2022

International Agency for Research on
Cancer
World Health
Organization

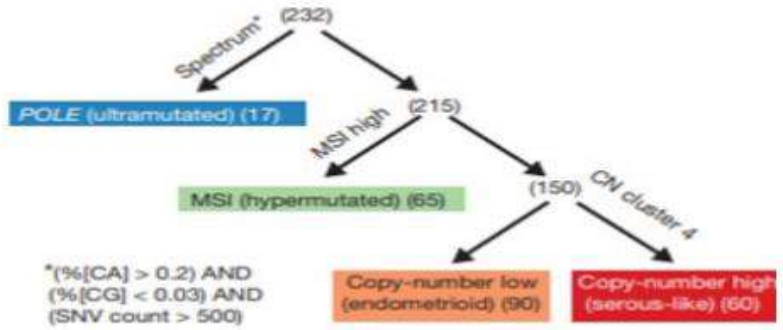
- Bunlarında büyük bir kısmı Endometrial kanserlerdir
- Endometriyal kanserlerin yaklaşık %80'i erken evrelerde
- 5 yıllık sağ kalım oranı %95'lerde

2013 yılında Kanser genom atlas projesi (TCGA);



373 endometrium kanseri olgusunda
 somatik kopya sayısı değişiklikleri,
 genom sekanslama,
 RNA ekspresyonu,
 protein ekspresyonu, ve
 DNA metilasyonu analizi

b



Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma The Cancer Genome Atlas Research Network
Nature 2013 May 2; 497(7447): 67–73

- Metastatik ve rekürren hastalar kötü prognoz yanında standart kemoterapiye düşük yanıt oranları göstermektedir.
- Bu hastalarda hangi tedavilerin tercih edileceği konusu net değildir.
- dMMR ve POLE saptanan hastalarda PD-L1'in tümörde ekspresyonunun arttığı saptanmıştır
- TiL sayısında ve PD-1/PDL-1 ekspresyonunda artış nedeniyle bu hastalarda immünoterapiyi seçeneği gündeme gelmiştir.



Prognostic significance of programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in uterine carcinosarcoma

Umrn Kucukgoz Gulec^{a,*}, Emine Kilic Bagir^b, Semra Paydas^c, Ahmet Baris Guzel^a, Derya Gumurdulu^b, Mehmet Ali Vardar^a

Journal of
Clinical Medicine

Review

Immune Checkpoint Inhibitors: A Promising Choice for Endometrial Cancer Patients?

Lucia Musacchio¹, Serena Maria Boccia¹, Giuseppe Caruso^{1,*}, Giusi Santangelo¹, Margherita Fischetti¹, Federica Tomao¹, Giorgia Perniola¹, Innocenza Palaia¹, Ludovico Muzii¹, Sandro Pignata², Pierluigi Benedetti Panici¹ and Violante Di Donato¹

> Cancer Invest. 2021 Dec 9;1-17. doi: 10.1080/07357907.2021.2012188. Online ahead of print.

PD-1/PD-L1 Inhibitors Monotherapy for the Treatment of Endometrial Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review

Yun Dai¹, Munawar Muallabati¹, Weiming Xie², Abuduyilimu Abasi¹, Kexin Li¹, Qing Tong¹, Tao Zhang¹, Yifan Meng³, Liang Zhuang⁴, Xiaoyuan Huang¹

High degree of heterogeneity of PD-L1 and PD-1 from primary to metastatic endometrial cancer

Hilde Engerud^{a,b}, Hege F. Berg^{a,b}, Madeleine Myrvold^{a,b}, Mari K. Halle^{a,b}, Line Bjorge^{a,b}, Ingrid S. Haldorsen^{c,d}, Erling A. Hoivik^{a,b}, Jone Trovik^{a,b}, Camilla Krakstad^{a,b,*}

PD-L1 Expression in Endometrial Carcinoma Cells and Intratumoral Immune Cells

Differences Across Histologic and TCGA-based Molecular Subgroups

Annikka Pasanen, MD,*† Terhi Ahvenainen, MSc,‡§ Teijo Pellinen, PhD,|| Pia Vahteristo, PhD,‡§ Mikko Loukovaara, MD, PhD,¶ and Ralf Bützow, MD, PhD*†¶

Archives of Gynecology and Obstetrics
https://doi.org/10.1007/s00404-019-05180-2

GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expressions in type 2 endometrial cancer

Umrn Kucukgoz Gulec¹, Emine Kilic Bagir², Semra Paydas³, Ahmet Baris Guzel¹, Derya Gumurdulu², Mehmet Ali Vardar¹

frontiers
in Oncology

SYSTEMATIC REVIEW
published: 20 April 2021
DOI: 10.3389/fonc.2021.678900

Prognostic and Clinicopathological Role of PD-L1 in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis

Ling Lu^{*}, Yonghong Li, Hong Luo, Junhui Xu, Jie Feng and Mingqiang Wang

PD-L1 expression in tumor cells is associated with a favorable prognosis in patients with high-risk endometrial cancer

Liju Zong^{a,b}, Zezheng Sun^a, Shengwei Mo^a, Zhaohui Lu^a, Shuangni Yu^{a,*}, Yang Xiang^{b,*}, Jie Chen^{a,*}

^a Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, China
^b Department of Gynecologic Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, China

Predictive Values of Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression for Prognosis, Clinicopathological Factors, and Response to Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-Ligand 1 Inhibitors in Patients With Gynecological Cancers: A Meta-Analysis

Chen Zhang and Qing Yang^{*}

Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning, China

SAKLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU

Programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expressions in type 2 endometrial cancer

Umran Kucukgoz Gulec¹ · Emine Kilic Bagir² · Semra Paydas³ · Ahmet Baris Guzel¹ · Derya Gumurdulu¹ · Mehmet Ali Vardar¹

Prognostic significance of programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in uterine carcinosarcoma

Umran Kucukgoz Gulec^{a,*}, Emine Kilic Bagir^b, Semra Paydas^c, Ahmet Baris Guzel^a, Derya Gumurdulu^b, Mehmet Ali Vardar^a



- 53 hasta
- Seröz karsinom
- Şeffaf hücreli
- Mikst patern
- PD-L1 ve PD-1 bağımsız kötü prognostik faktör

- 59 hasta
- Hastaların %25 de PD-L1 ekspresyonu mevcuttu
- Bu hastalarda OS daha iyi olduğunu



Programmed Death Ligand 1 Expression Among 700 Consecutive Endometrial Cancers *Strong Association With Mismatch Repair Protein Deficiency*

Zaibo Li, MD, PhD,* Amy S. Joehlin-Price, MD,† Jennifer Rhoades,‡ Martins Ayoola-Adeola,§
Karin Miller, MD,|| Anil V. Parwani, MD, PhD, MBA,* Floor J. Backes, MD,¶ Ashley S. Felix, PhD,‡
and Adrian A. Suarez, MD*

International Journal of Gynecological Cancer • Volume 00, Number 00, Month 2017

- PD-L1 tümöral ve stromal ekspresyonunu;
- Yüksek dereceli endometrioid, non-endometrioid olgular ve lenfovasküler invazyonu ile ilişkilendirmişler
- PD-L1 ekspresyonu ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar

Predictive Values of Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression for Prognosis, Clinicopathological Factors, and Response to Programmed Cell Death-1/ Programmed Cell Death-Ligand 1 Inhibitors in Patients With Gynecological Cancers: A Meta-Analysis

OPEN ACCESS

Edited by:
Angeles Alvarez Secord,
Duke University, United States

Reviewed by:

Chen Zhang and Qing Yang*

Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning, China

SYSTEMATIC REVIEW

published: 01 February 2021
doi: 10.3389/fonc.2020.572203

- 55 jinekolojik kanser yayının değerlendirilmesi yapılmış
- Jinekolojik kanserlerde PD-L1 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkilendirildiğini belirtmişler
- Ancak endometrial kanser olgularında PD-L1 aşırı ekspresyonu, Asyalı olmayan bireylerde daha düşük bir OS oranı ile korele
- PD-L1 ekspresyonu ile DFS arasındaki ilişki, yalnızca Asyalı endometrial kanser hastalarında klinik olarak anlamlı



Prognostic and Clinicopathological Role of PD-L1 in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis

Ling Lu*, Yonghong Li, Rong Luo, Junhui Xu, Jie Feng and Mingqiang Wang

- 1615 hastayı kapsayan 9 çalışma
- Endometrial karsinomlu hastalarda PD-L1 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili olmadığını
- Bununla birlikte, PD-L1 ekspresyonunun, az diferansiye ve ileri tümör evresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini





The Controversial Role of PD-1 and Its Ligands in Gynecological Malignancies

Oliviero Marinelli^{1,2†}, Daniela Annibali^{3†}, Cristina Aguzzi¹, Sandra Tuyaerts³, Frédéric Amant^{3,4*}, Maria Beatrice Morelli^{1,2}, Giorgio Santoni¹, Consuelo Amantini², Federica Maggi⁵ and Massimo Nabissi^{1*}

†Frontiers in Oncology

REVIEWED BY: Frontiers in Oncology

TABLE 1 | Ongoing immunotherapy clinical trials for patients with endometrial cancer.

ClinicalTrials.gov identifier	Status	Interventions/alone or in combination	Phase
NCT02630823	Active, not recruiting	Pembrolizumab (anti-PD-1) + Paclitaxel/Carboplatin/Radiation (standard of care)	I
NCT02725489	Active, not recruiting	Durvalumab (anti-PD-L1)	II
NCT02728830	Active, not recruiting	Pembrolizumab (anti-PD-1)	Early I
NCT02646748	Active, not recruiting	Pembrolizumab (anti-PD-1) + itacitinib/INCB050465	I
NCT02914470	Active, not recruiting	Atezolizumab (anti-PD-L1) + cyclophosphamide/Carboplatin	I
NCT02521844	Active, not recruiting	Pembrolizumab (anti-PD-1) + ETC-1922159	I

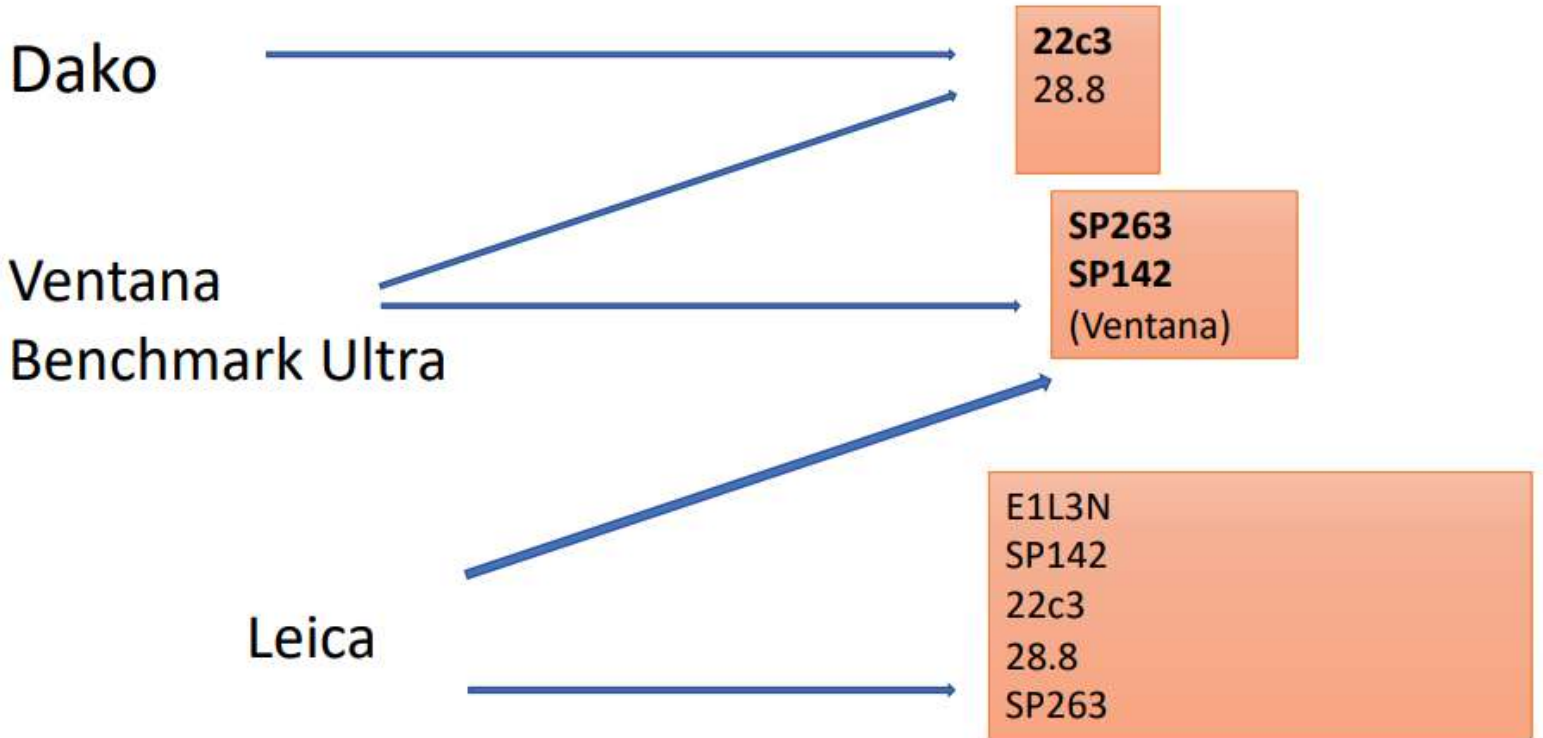
- TİL sayısı yüksek olan hastalarda PFS ve OS daha iyi olduğu (NCT01375842)
- Endometriyal karsinomlarda tümör veya TİL $\geq 1\%$ inde PD-L1 ekspresyonu tümör boyutunda azalma, stabil hastalık. PFS ve OS oranları sırasıyla %19.0 ve %68.8 (NCT02054806)

Neden sonuçlar bu kadar farklı;

- PD-L1 ve PD-1 klon !!!!!!!!!
- Cut-off !!!!!!!!!
- Heterojen boyanma paterni
- Teknik sorunlar
- Pre-analitik sorunlar (fiksasyon)
- Doku yetersizliği (enaz 100 canlı tümör hücresi olmalı)



Farklı Antikorlar ve farklı immunhistokimya boyama platformu



Neden sonuçlar bu kadar farklı;

- PD-L1 ve PD-1 klon !!!!!!!!!
- Cut-off !!!!!!!!!
- Pre-analitik sorunlar (fiksasyon)
- Heterojen boyanma paterni
- Teknik sorunlar
- Doku yetersizliği (en az 100 canlı tümör hücresi olmalı)



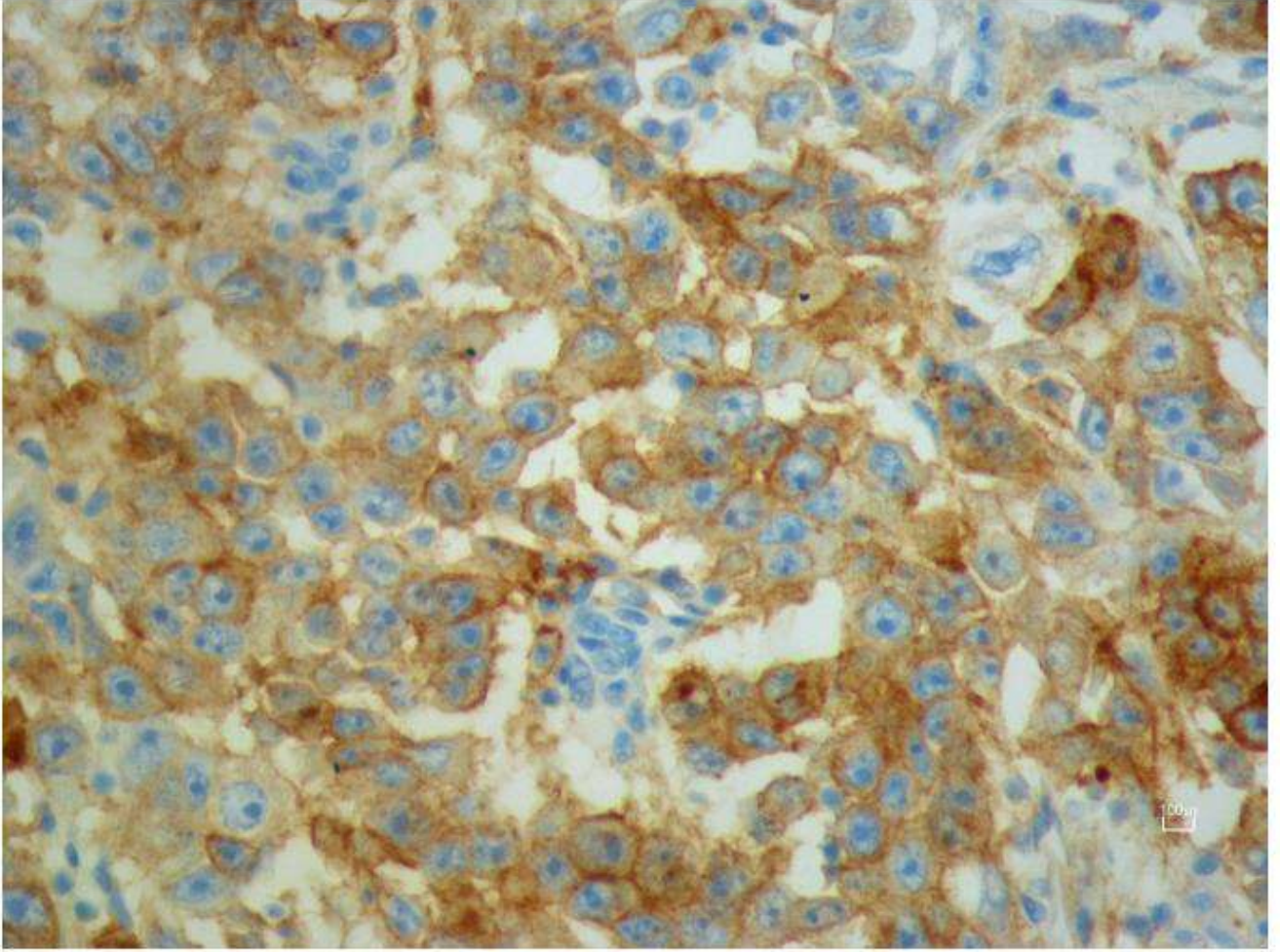
Fiksasyon çok önemli !!!!

- Fiksasyona hemen başlanmalı
- Tamponlu formaldehit fiksasyonu
- Alkol fiksasyonu İHK için iyi değil.

Parameter	Recommendation
Cold ischemia time	Fewer than 30 minutes if possible, not exceeding 1 hour
Fixative	10% neutral buffered formalin
Time of fixation (biopsy)	6 to 48 hours
Time of fixation (resection)	24 to 48 hours
Preparation	Paraffin-embedded sections, cut at a thickness of 3 to 5 µm
Specimen storage	Tissue blocks
Storage time for blocks	Fewer than 3 years for PD-L1 IHC
Storage conditions for blocks	Prevented from light, heat, and humidity
Storage time for cut sections	Variable, depending on storage conditions. Refer to assay package insert.
Decalcification	EDTA, if necessary

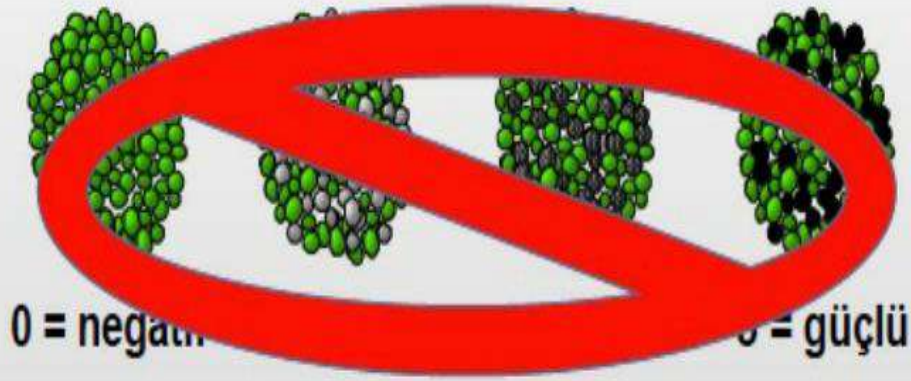
PD-L1 ekspresyonunu değerlendirme

- Parsiel yada total membranöz boyanma pozitif olarak değerlendirilir.

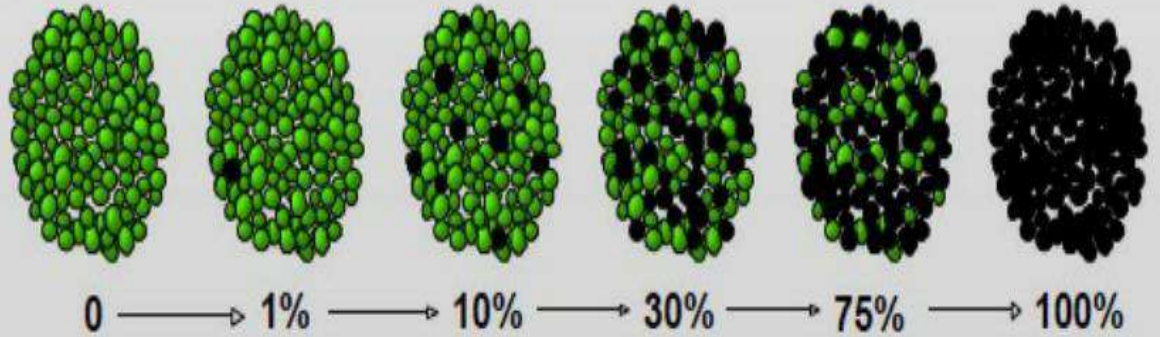


Boyanma Şiddeti ve Oranı

Boyanma
Şiddeti



Oran



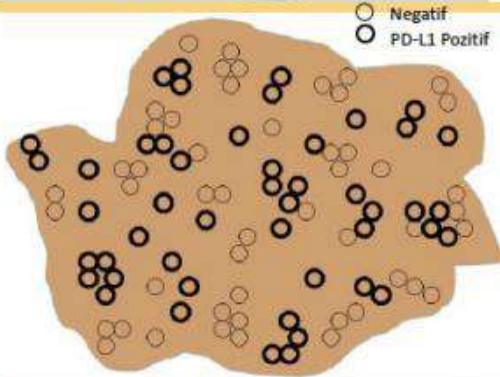
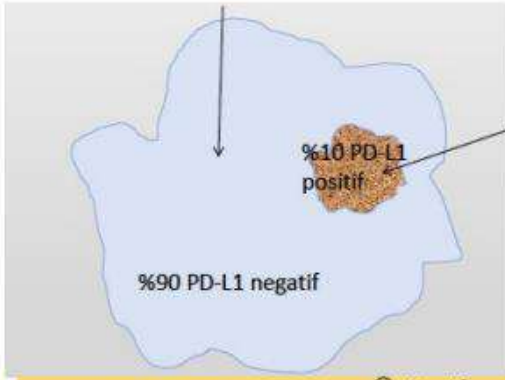
Tümör proporsiyon skoru-hesaplama

Tümör proporsiyon
skoru

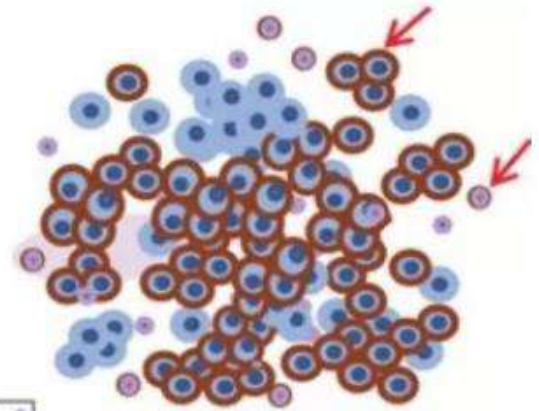
= %

PD-L1 ile pozitif boyanan
tümör hücresi sayısı

Canlı tümör hücrelerinin
Tamamı (boyanan + boyanmayan)



Bu alanda da %50 pozitiflik mevcut bu
durumda pozitiflik oranı %5

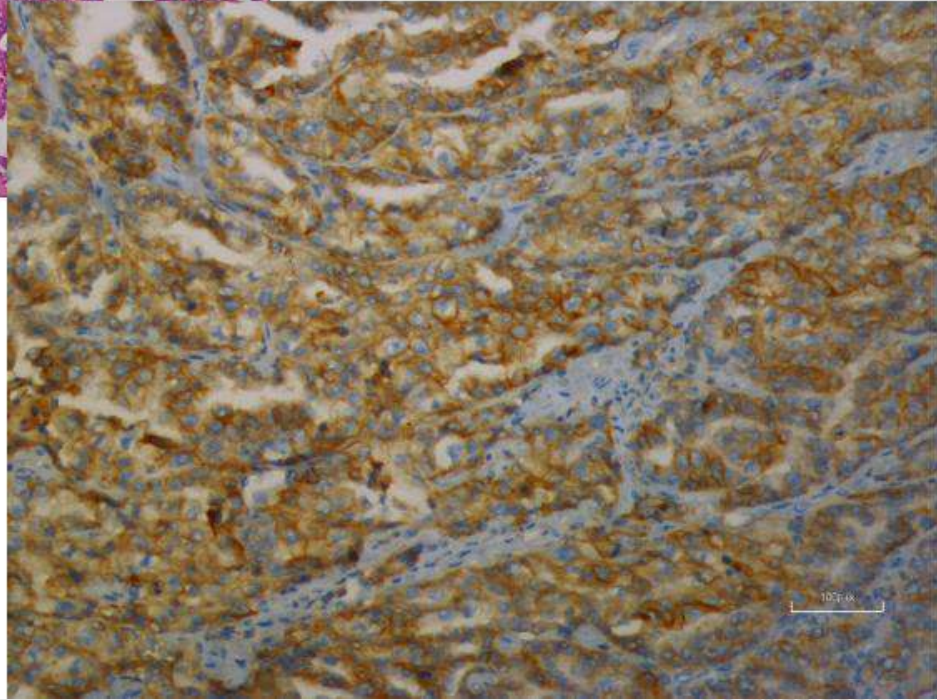
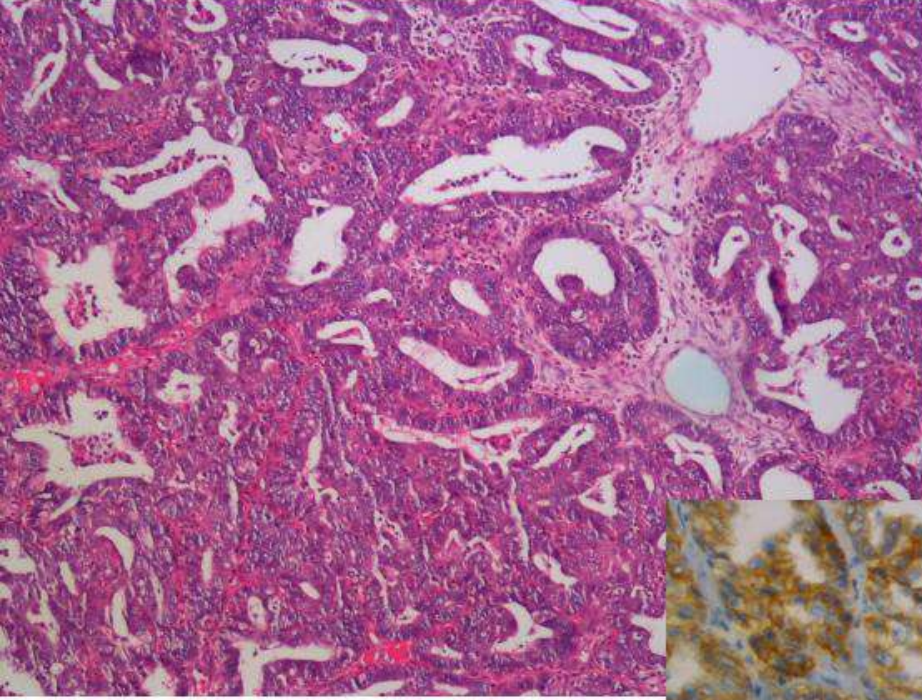


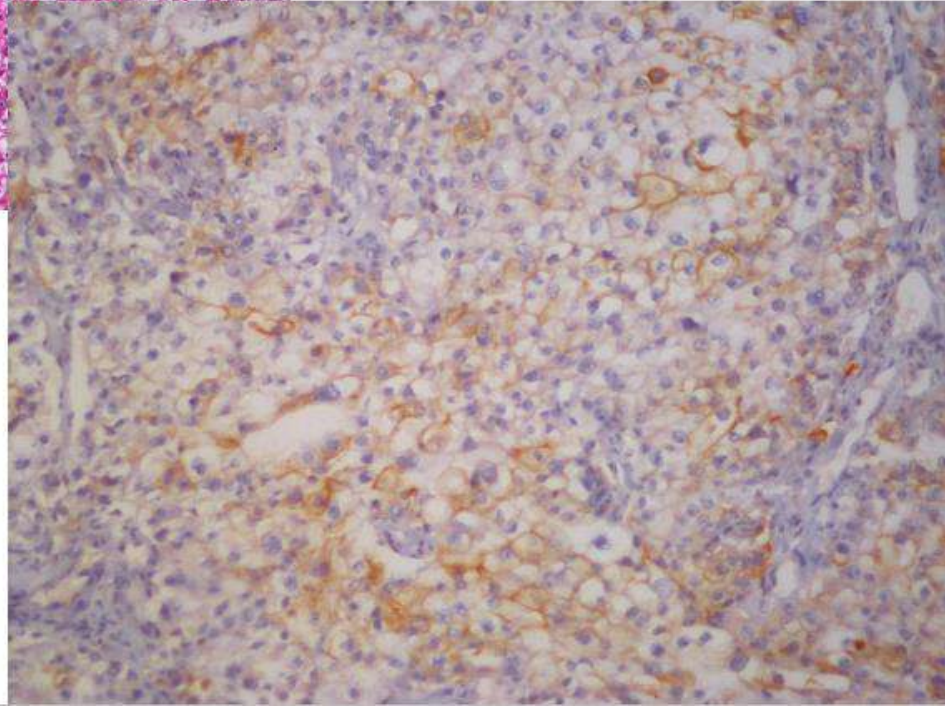
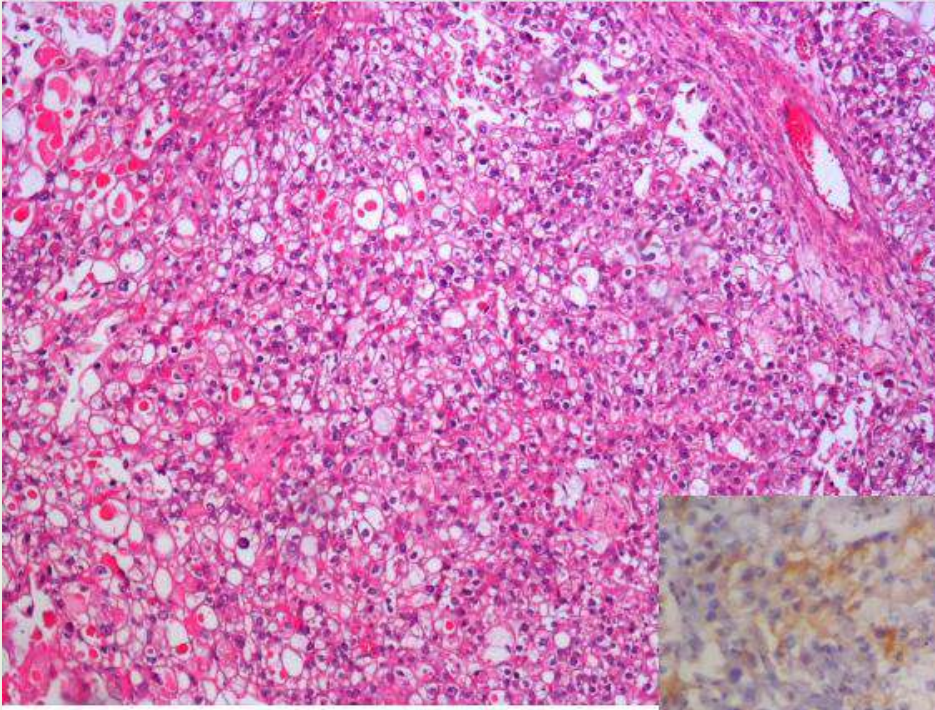
CPS

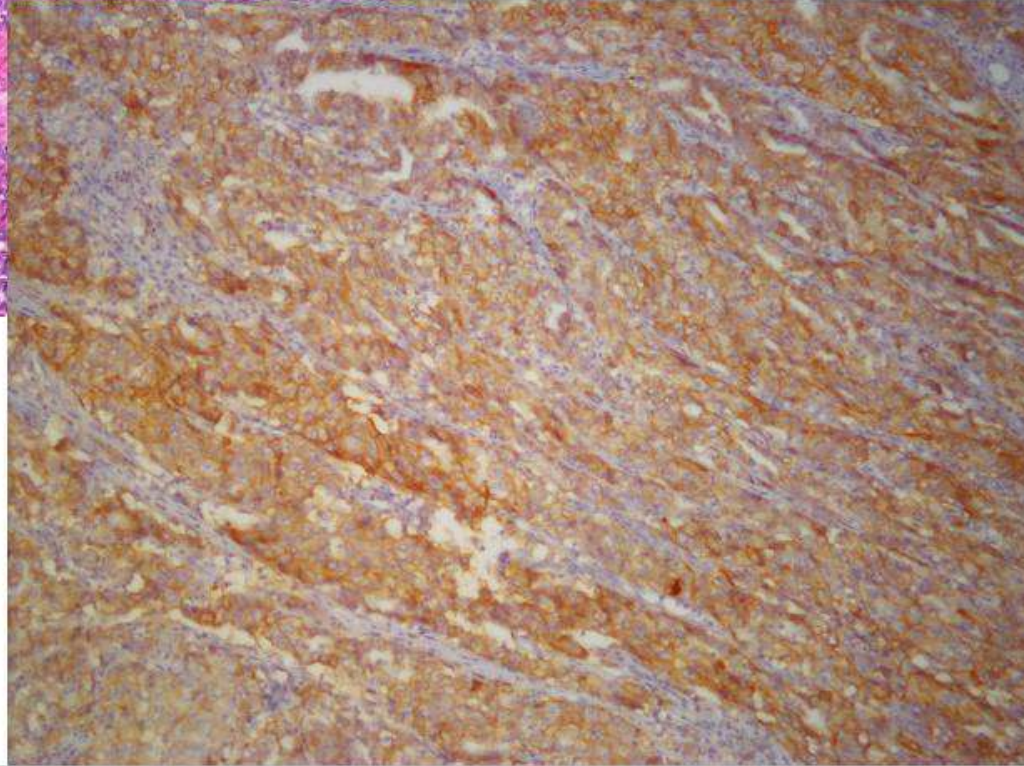
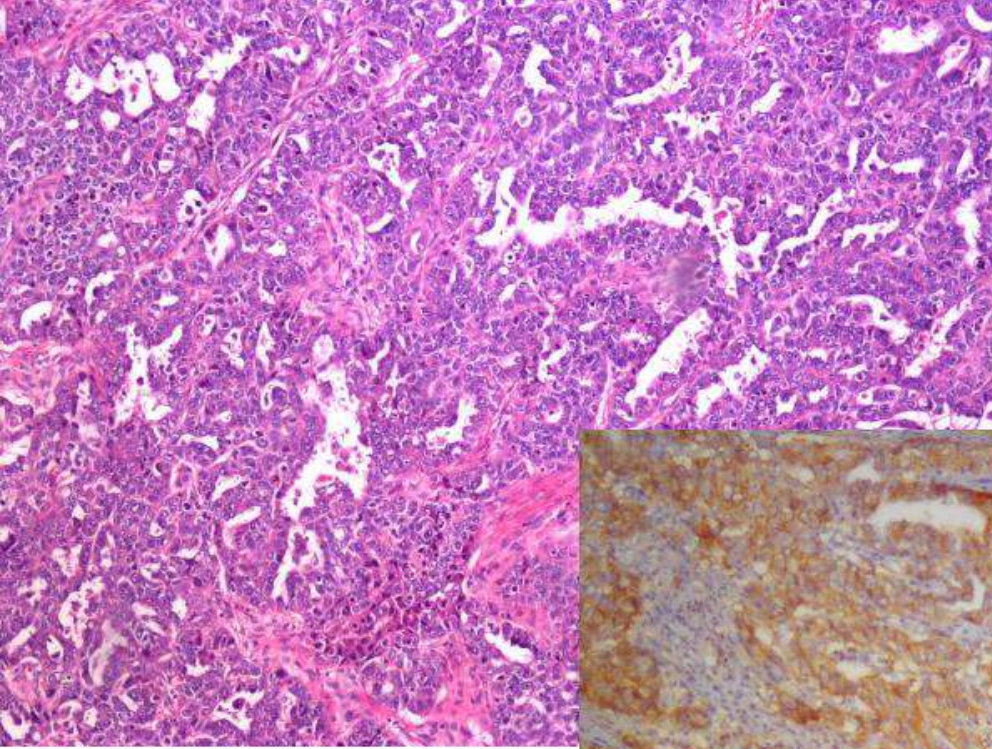
Boyanmamış immün hücre
PD-L1 poz immün hücre
Boyanmamış kanser hücre
PD-L1 poz kanser hücre

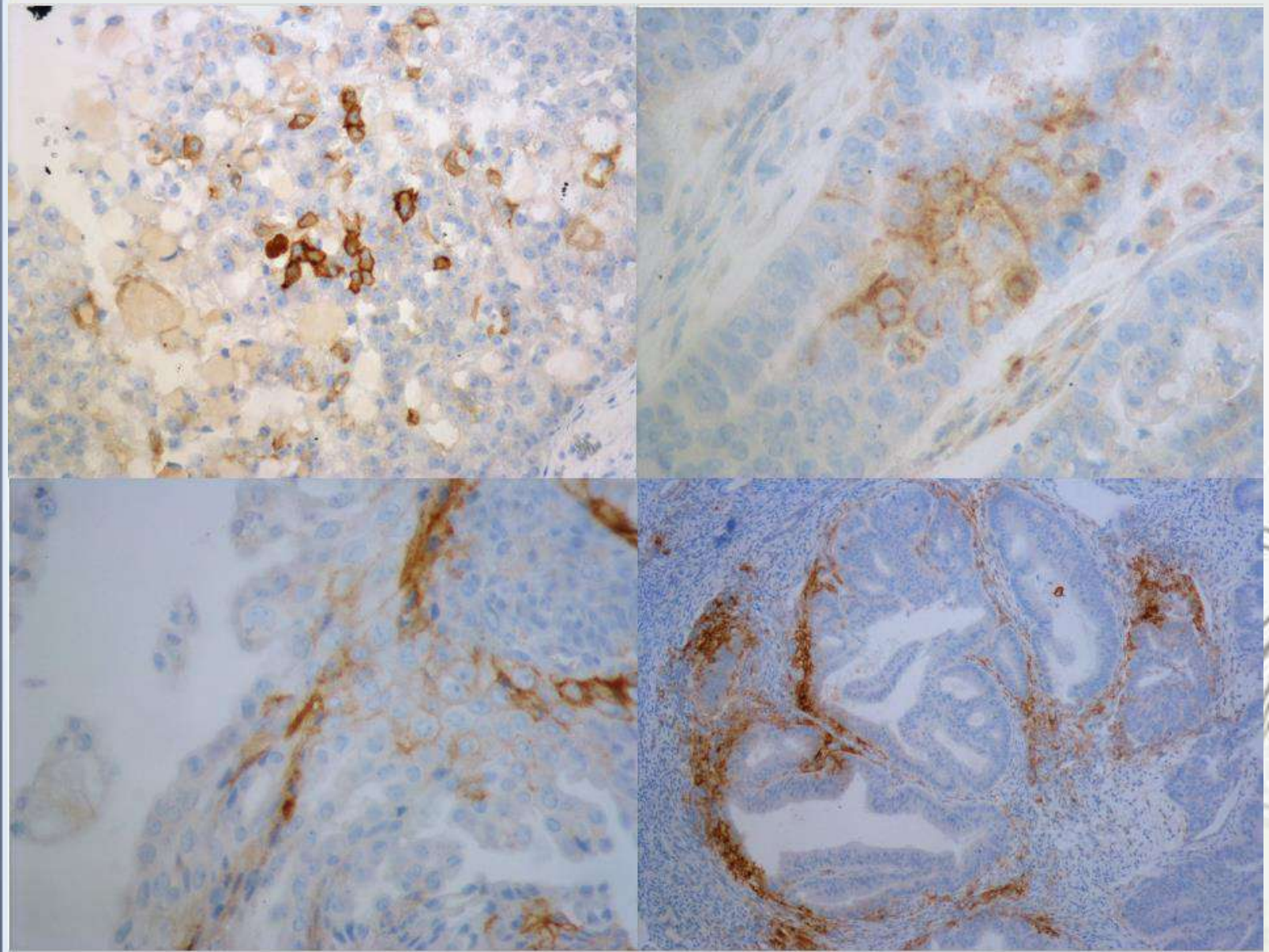
$$CPS = \frac{PD-L1 \text{ boyanan} \left\{ \begin{array}{l} \text{Kanser hücreleri} \\ \text{Lenfositler} \\ \text{Makrofajlar} \end{array} \right.}{\text{Görünür tüm tümör hücreleri}} \times 100$$

1

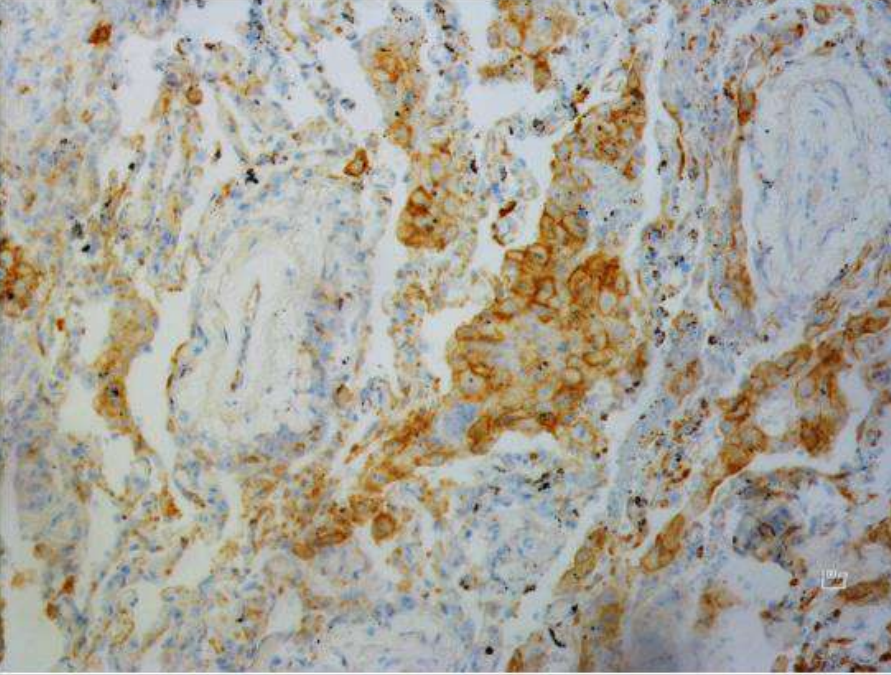
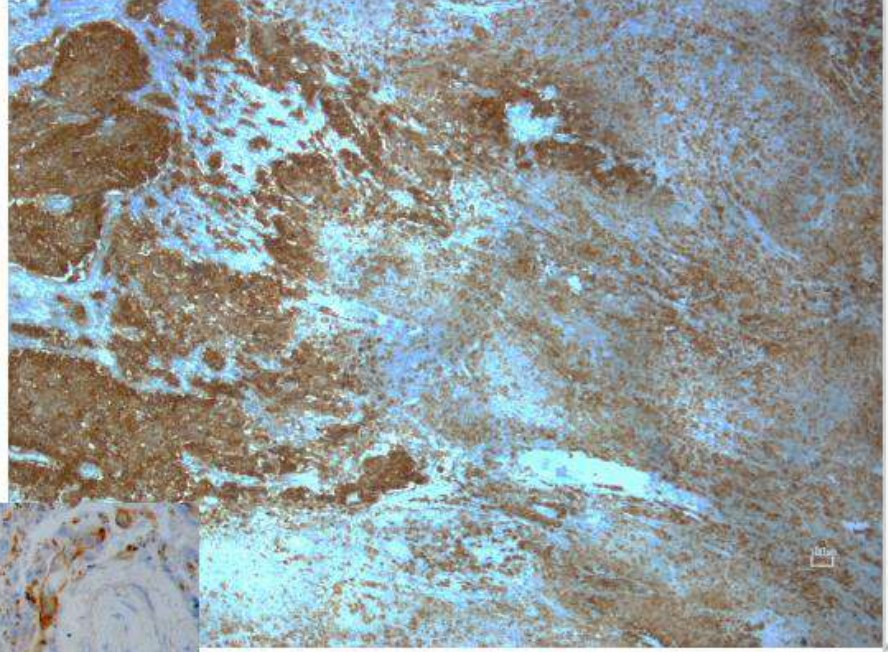








- Nekroz
- Histiyositler



Sonuç olarak;

- Endometrial kanserlerde;
- dMMR ve POLE grubu hastalarda PD-L1 ekspresyonunun arttığı
- Güncel yaklaşımda FDA onayı alan bir klon veya ilaç yok
- Klinik araştırmalar ve çalışmaların sonuçları farklılıklar gösterebilir rekürren ve metastatik hastalıkta





SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL
TOPLANTILARI

**Endometrium
kanserlerinde moleküler
sınıflama
ve klinik pratiğe yansımaları**

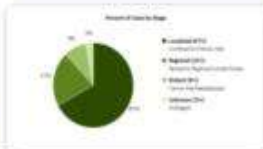
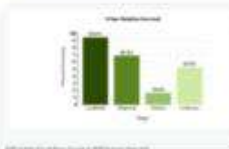
Gürdeniz Serin
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı



1



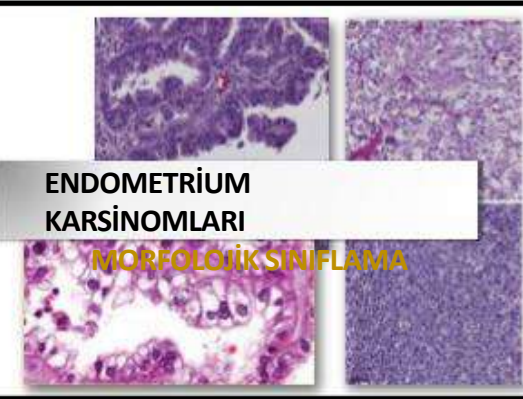
ENDOMETRİUM KANSERİ

NCA NATIONAL CANCER INSTITUTE
Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

2





**ENDOMETRİUM
KARSİNOMLARI**
MORFOLOJİK SINIFLAMA

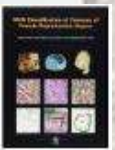
3



**Endometrium Karsinomu Morfolojik
Sınıflama**

- ✦ Endometrioid Karsinom
- ✦ Müsinöz Karsinom
- ✦ Seröz Karsinom
- ✦ Berrak Hücreli Karsinom
- ✦ Dediferansiye/Undiferansiye Karsinom

WHO



4



**Endometrium Karsinomu Morfolojik
Sınıflama**

- ✦ Endometrioid Karsinom
 - ✦ POLE –Ultramutant
 - ✦ MMR-d
 - ✦ PS3 mutant
 - ✦ Nonspesifik moleküler profil (NSMP)
- ✦ Seröz Karsinom
- ✦ Berrak Hücreli Karsinom
- ✦ Dediferansiye/Undiferansiye Karsinom
- ✦ Müsinöz Karsinom; intestinal tip

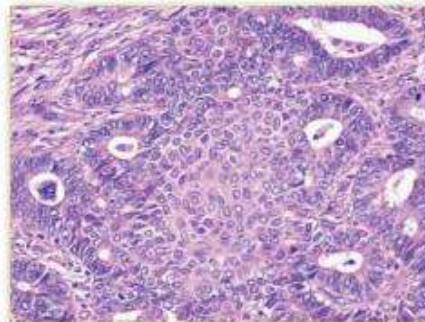
WHO



5



ENDOMETRİOİD KARSİNOM





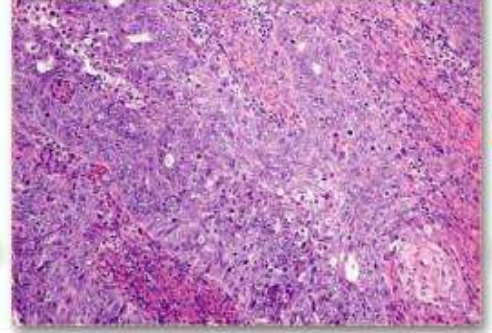
6

Endometrioid Karsinom Derecelendirme (FIGO)

- DERECE I
Solid komponent %5 veya daha az
- DERECE II
Solid komponent %6-50
- DERECE III
Solid komponent %50'den daha fazla



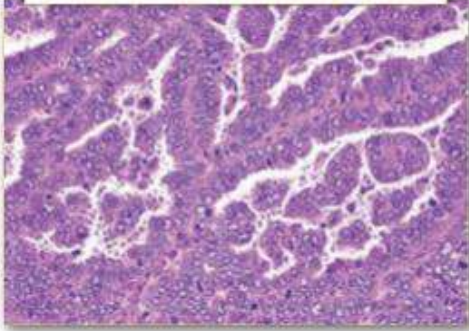
ENDOMETRİÖİD KARSİNOM - DERECE3



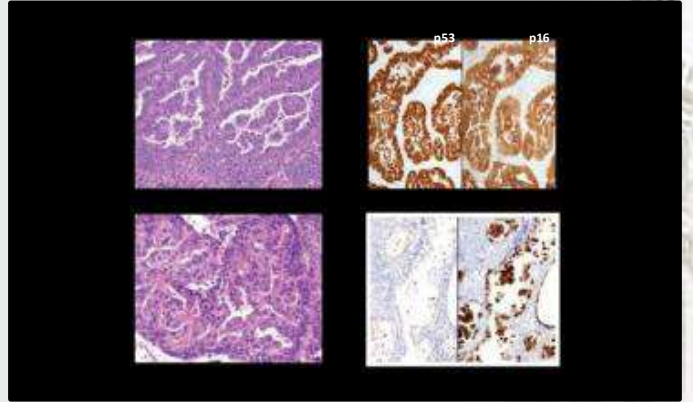
7

8

SERÖZ KARSİNOM



9

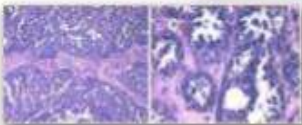
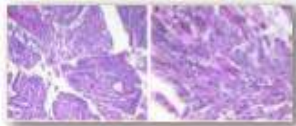


10

Poor Interobserver Reproducibility in the Diagnosis of High-grade Endometrial Carcinoma

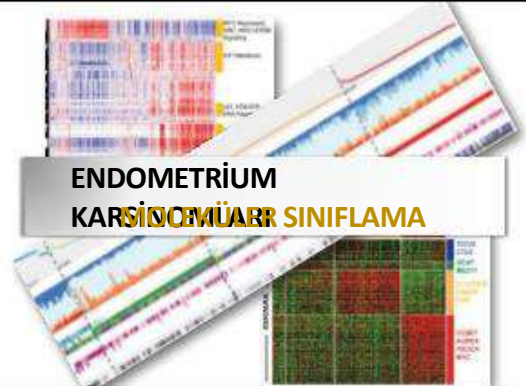
C. Bialek MD, PhD, FRCPC* Ecker (Duke, MD) and Robert A. Jorde, MD†
(Am J Surg Pathol 2013;37:874-881)

%35,8 olguda
anlamlı görüş
ayrılığı

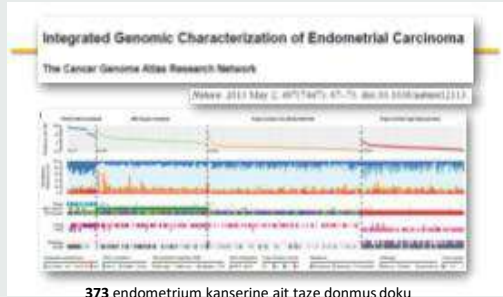


11

ENDOMETRİUM KARSİNOMU AR SINIFLAMA

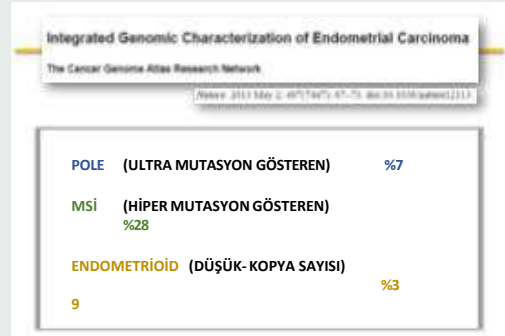


12



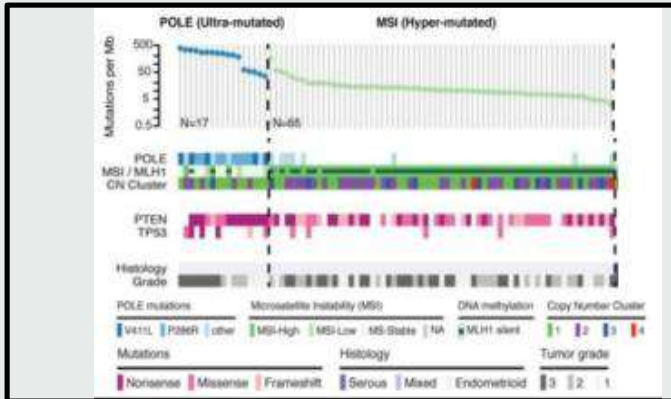
373 endometrium kanserine ait taze donmuş doku
 Genom sekanslama, RNA exp., Protein exp, DNA metilasyon analizi
 Somatik Kopya sayısı değişiklikleri - Mutasyon sayısı ve yükü
4 FARKLI TÜMÖR GRUBU

13

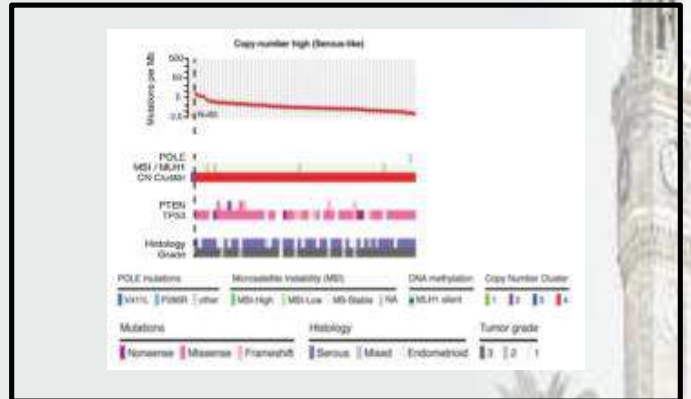


SERÖZ BENZERİ (YÜKSEK KOPYA SAYISI)
 %26

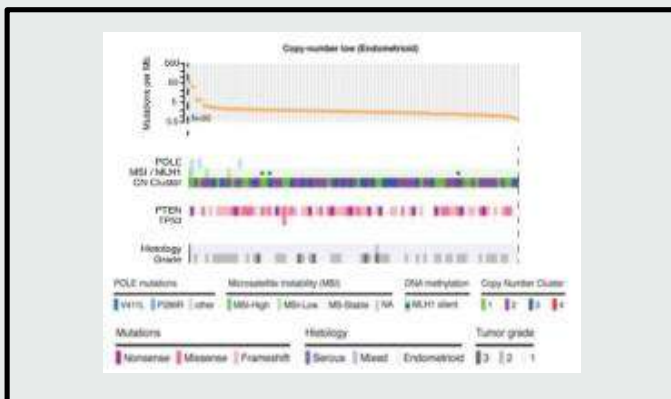
14



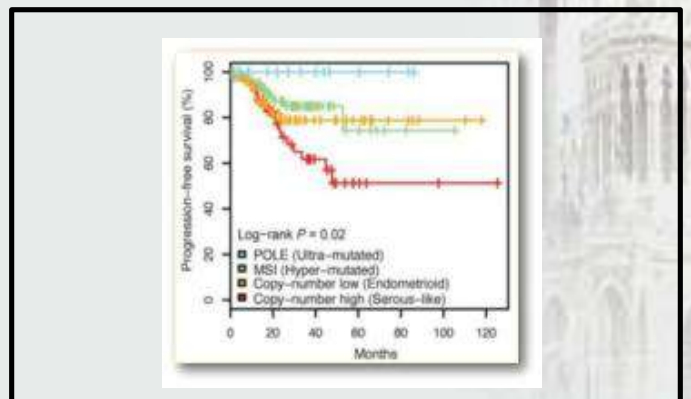
15



16



17



18

ULTRAMUTASYON GÖSTEREN

DNA Polimeraz Epsilon Ekzonükleaz Domain Mutasyonu

- Ortalama 100 mutasyon/ 1 Mb
- En iyi prognozlu grup

- POLE (%100)
- PTEN (%94)
- FBXW7 (%82)
- PIK3CA (%71)
- PIK3R1 (%65)
- KRAS (%53)

POLE geninde çoğunlukla ekzon 9-14 bölgesinde birçok farklı

mutasyon gözlemlenmiştir

857. nükleotid C>G (amino asit 286, P286R) 1231. nükleotid G>C/T (amino asit 411, V411L) } % 63-76

POLE

Bu grupta hangi tümörler var?

43 POLE mutasyonlu Endometrial Kanser

+	ENDOMETRİOİD	34	(%79)
+	SERÖZ	2	(%5)
+	BERRAK HÜCRELİ	1	(%2)
+	MİKST	6	(%14)

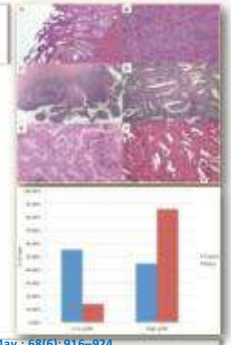
LVI %55 olguda

FIGO DERECE

1	%24
2	%21
3	%56

Adjuvan RT ve/veya KT

Histopathology . 2016 May ; 68(6): 916–924. doi:10.1111/his.12878.



19

20

HİPERMUTASYON GÖSTEREN

Mikrosatellit İstabil Grup (MSI-H)

- Yüksek mutasyon oranı
- %90 endometrioid karsinom histolojisinde
- Az sayıda dediferansiye ve berrak hücreli
- Morfolojik olarak POLE grubuna benzer
- Mikrosatellit insitabilite-yüksek
- Düşük kopya sayısı
- KRAS, PTEN ve ARID1A mutasyonları sık
- Orta düzeyde klinik seyir

HİPERMUTASYON GÖSTEREN

Mikrosatellit İstabil Grup (MSI-H)

KLİNİK MORFOLOJİK ÖZELLİKLER

- <50 YAŞ
- Alt uterin segment yerleşimi
- Dediferansiye/Berrak hücreli karsinom
- Senkron over tümörü (Berrak/endometrioid)
- Peritümöral lenfositik infiltrasyon
- Tümörü infiltre eden lenfositler

21

22

HİPERMUTASYON GÖSTEREN

Mikrosatellit İstabil Grup (MSI-H)

- En sık MLH1 promotor metilasyon
- MLH1 gen ekspresyonunda azalma
- %28,6 düşük dereceli endometrioid karsinom
- %54,3 yüksek dereceli endometrioid karsinom
- Kalanlar dediferansiye/berrak hücreli karsinom

HİPERMUTASYON GÖSTEREN

Mikrosatellit İstabil Grup (MSI-H)

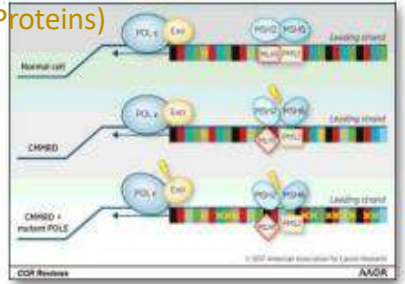
Mikrosatellitler?

- DNA'daki tekrar eden diziler
- 1-6 baz çifti tekrarları
- Hem exon hem de intronlarda on binlerce tekrar mevcut
- En sık tekrar eden dinükleotid çifti C ve A

23

24

MMR Proteinleri (Mismatch Repair Proteins)

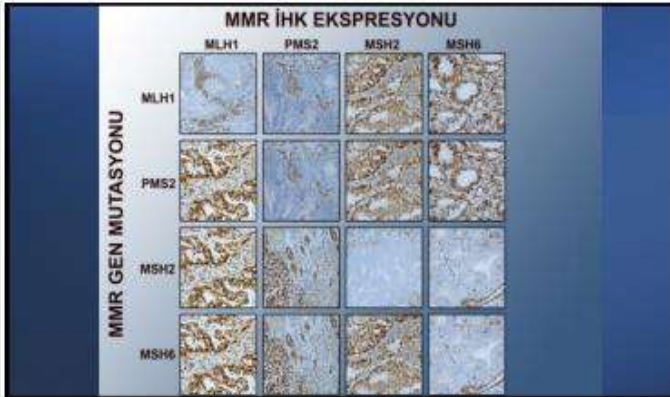


25

MMR Proteinleri (Mismatch Repair Proteins)

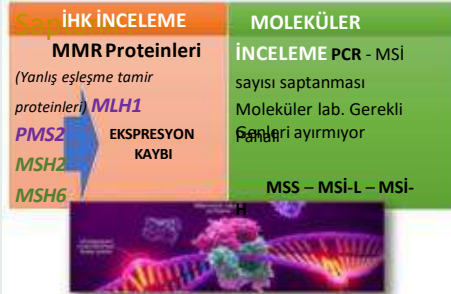


26



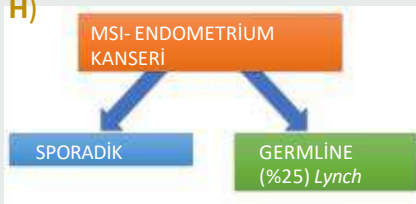
27

MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE Nasıl



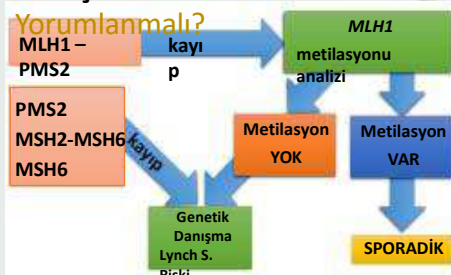
28

HİPERMUTASYON GÖSTEREN Mikrosatellit İnstabil Grup (MSI- H)



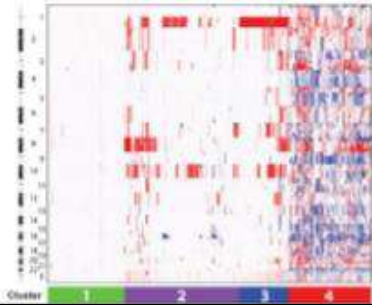
29

İmmünohistokimya Sonuçları Nasıl



30

Kopya sayısı düşük
Mikrosatellit stabil
grup



31

Kopya sayısı düşük
Mikrosatellit stabil grup

- %60 düşük dereceli endometrioid karsinom
- % 8,7 yüksek dereceli endometrioid karsinom
- %2,3 Seröz karsinom
- %25 mikst karsinom

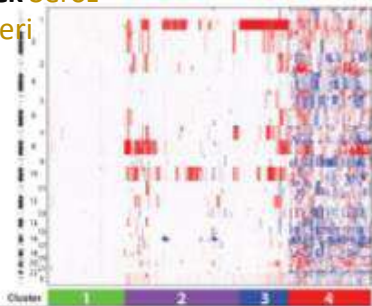
PTEN
mutasyon
PIK3CA
CTNNB1
ARID1A

Hemen tüm tümörlerde (%92)
PI3K yolagında somatik

RTK/RAS/Catenin yolagında
mutasyon sık (%83)

32

Kopya sayısı
yüksek Seröz
Benzeri



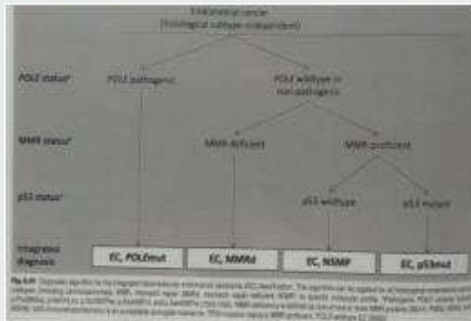
33

Kopya sayısı yüksek
Seröz Benzeri

- Düşük dereceli endometrioid karsinomların %5'i
- Yüksek dereceli endometrioid karsinomların %19,6
- Seröz karsinomların %97,7'si
- %25 mikst karsinom
- Kopya sayısı değişiklikleri yüksek - Düşük mutasyon yükü

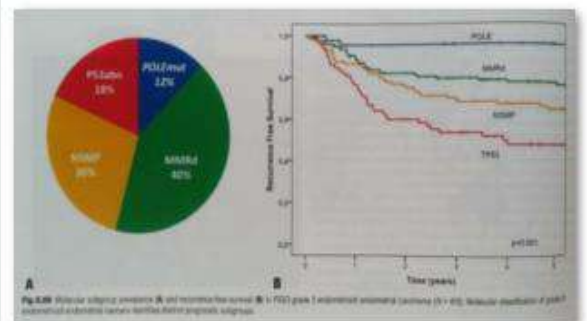
TP53
CSMD3
PIK3CA
PTEN
ARID1A

34

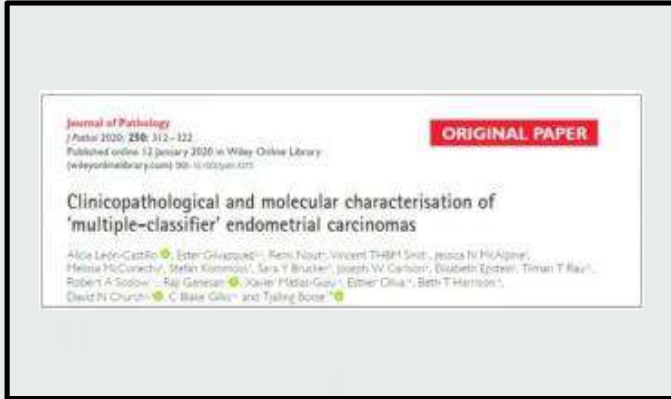


POLE
Mutasyonu
 • P286R
 • V411L
 • A456P
 • S459F

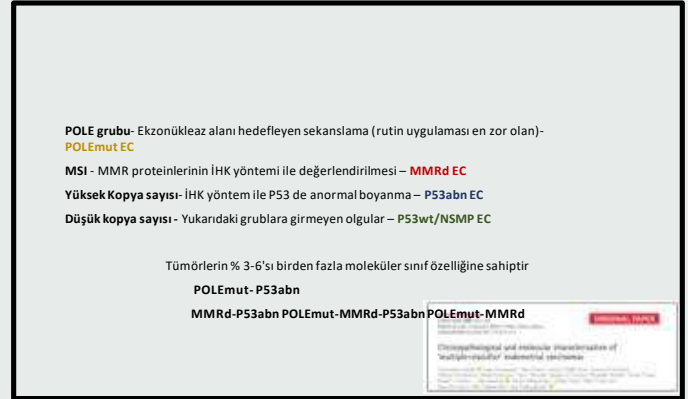
35



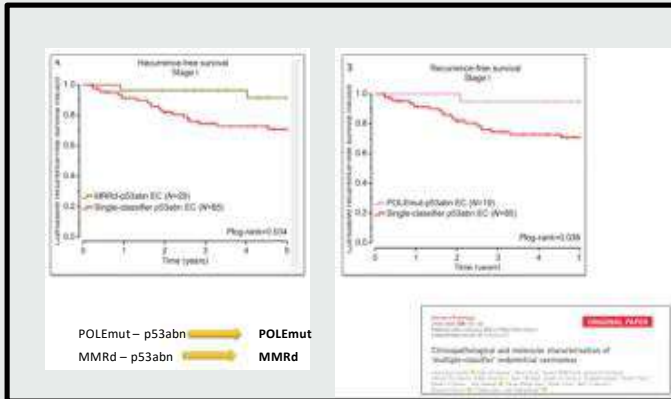
36



37



38



39

ÖZET
POLE- Ultramutasyon

- DNA polimeraz epsilon'da ekzonükleaz domain mutasyon
- Yüksek mutasyon oranı
- Düşük-orta kopya sayısı değişiklikleri
- PTEN, PIK3CA ve KRAS sık mutasyon
- Oldukça iyi prognoz- düşük nüks oranı
- Eşlik eden TP53 mutasyonlu olgularda yine de iyi prognoz



40

ÖZET
MSI - Hipermutasyon

- Yüksek mutasyon oranı
- Çoğu endometrioid karsinom histolojisinde
- MSI-yüksek (çoğunlukla MLH1 promotor metilasyon)
- Düşük kopya sayısı
- KRAS, PTEN ve ARID1A mutasyonları sık
- Lynch-send. olguların küçük bir kısmı
- Orta düzeyde klinik seyir



41

ÖZET
Kopya sayısı düşük - MSS

- Mikrosatellit stabil
- Endometrioid derece 1 ve 2 tümörler
- Kopya sayısı düşük (CN-Low)
- Düşük mutasyon oranı
- Orta düzeyde klinik seyir
- PTEN ve CTNNB1 mutasyonları sık



42

ÖZET

Kopya sayısı yüksek – Seröz

Benzeri

- Yüksek kopya sayısı değişikliği
- Düşük mutasyon oranı
- TP53 ve PPP2R1A mutasyonu sık
- Büyük çoğunluğu Seröz Karsinom
- 1/4'i derece III endometrioid karsinom
- Prognostik olarak oldukça kötü klinik seyir



43



44

Endometrium Kanserlerinde Radyolojik Evreleme

Doç. Dr. Hilal Şahin
Tepecik SUAM Radyoloji
20.01.2022



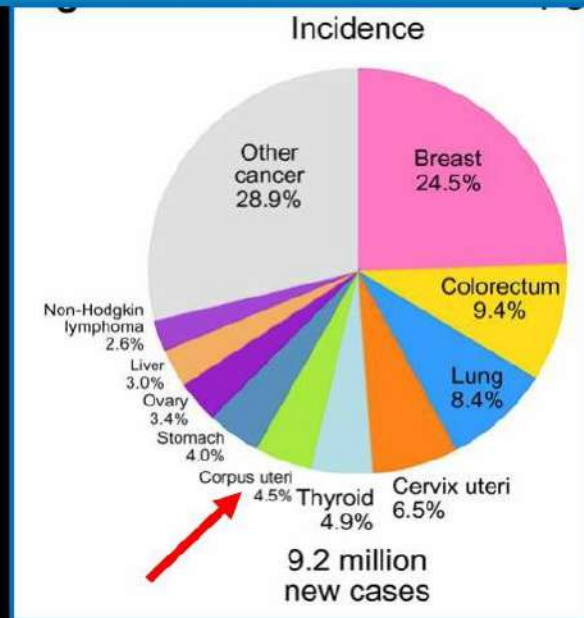
Sunum planı

- Uterin tümörlerin sınıflaması
- Endometrial kanserin temel görüntüleme özellikleri
- Endometrial kanser radyolojik evrelemesi

Uterin korpus tümörleri

World

Source: Globocan 2020

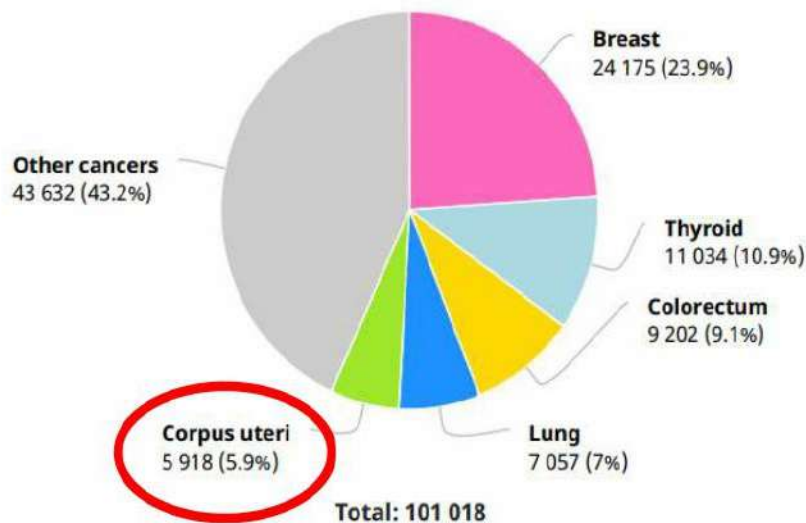


Turkey

Source: Globocan 2020

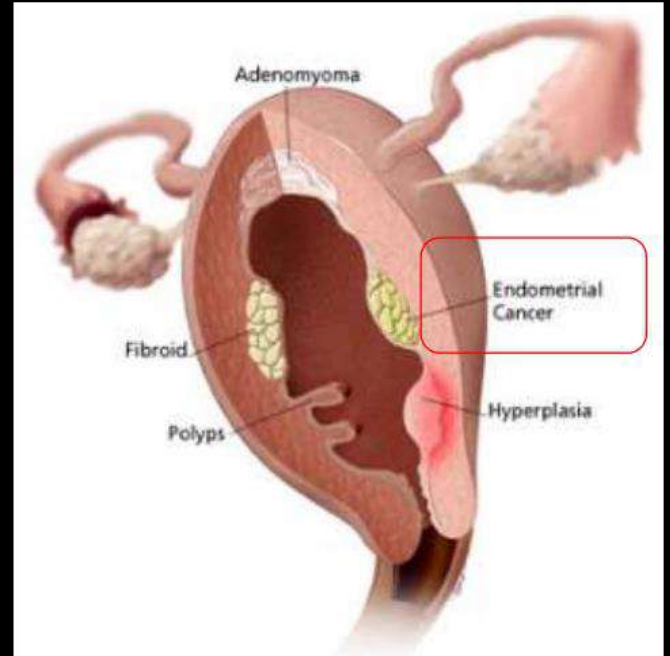


Number of new cases in 2020, females, all ages



Uterin korpus tümörleri

- **Epitel kökenli**
 - Endometrioid
 - Papiller endometrioid
 - Papiller seröz
 - Berrak hücreli
 - Müsinöz
- **Mezenkimal kökenli**
 - Leiomyosarkom
 - Endometrial stromal sarkom
- **Mikst (epitelyal+ mezenkimal)**
 - Malign mikst müllerian tm (karsinosarkom)
 - Adenosarkom
- **Sekonder tümör**
 - Metastaz
 - Diğer tümörlerin lokal invazyonu



Endometrial kanser

- Türkiye’de en sık jinekolojik kanser
- En sık postmenapozal
- %14 premenapozal
- %5 40 yaş altında

Risk faktörleri

- Obezite
- Erken menarş
- Geç menapoz
- Nulliparite ile ilişkili karşılanmamış östrojen
- Diyabet
- İleri yaş
- Tamoksifen kullanımı

Endometrial kanser

Tip 1

- Sık , %85
- Düşük grade (I, II)
- Endometrioid tip
- Metabolik sendrom ile ilişkili: obezite, hiperglisemi, hiperlipidemi ve artmış östrojen
- PTEN, KRAS, PIK3CA, PIK3R1 mutasyonları
- Endometrial hiperplazi zemininde gelişim
- İyi prognoz
(5 yıllık sağ kalım %80)

Tip2

- Nadir, %15
- Yüksek grade (III)
- Endometrioid tip (III)
- Non - endometrioid tip (seröz , berrak hücreli, undiferansiye, karsinosarkom)
- Metabolik ilişkisi yok
- TP-53 mutasyonu
- Kötü prognoz
(5 yıllık sağ kalım %40)



Endometrial kanser prezentasyonu

- **Hasta şikayeti**
 - Anormal uterin kanama
- **İnsidental radyolojik görüntülemelerde saptanması (USG / MR)**
 - Endometrial kalınlaşma / kitle şeklinde
- **İnsidental histerektomi spesmenlerinde saptanması**





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



Revised 2020

**American College of Radiology
ACR Appropriateness Criteria®
Abnormal Uterine Bleeding**

Variant 1: Abnormal uterine bleeding. Initial imaging.

Procedure	Appropriateness Category	Relative Radiation Level
US duplex Doppler pelvis	Usually Appropriate	○
US pelvis transabdominal	Usually Appropriate	○
US pelvis transvaginal	Usually Appropriate	○
US sonohysterography	May Be Appropriate (Disagreement)	○
MRI pelvis without and with IV contrast	Usually Not Appropriate	○
MRI pelvis without IV contrast	Usually Not Appropriate	○
CT pelvis with IV contrast	Usually Not Appropriate	☢☢☢
CT pelvis without IV contrast	Usually Not Appropriate	☢☢☢
CT pelvis without and with IV contrast	Usually Not Appropriate	☢☢☢☢

Variant 2:

Abnormal uterine bleeding. Follow-up imaging when original ultrasound is inconclusive or further imaging characterization is needed.

Procedure	Appropriateness Category	Relative Radiation Level
US sonohysterography	Usually Appropriate	○
MRI pelvis without and with IV contrast	Usually Appropriate	○
US duplex Doppler pelvis	May Be Appropriate (Disagreement)	○
US pelvis transabdominal	May Be Appropriate (Disagreement)	○
US pelvis transvaginal	May Be Appropriate (Disagreement)	○
MRI pelvis without IV contrast	May Be Appropriate (Disagreement)	○
CT pelvis with IV contrast	Usually Not Appropriate	⚠⚠⚠
CT pelvis without IV contrast	Usually Not Appropriate	⚠⚠⚠
CT pelvis without and with IV contrast	Usually Not Appropriate	⚠⚠⚠⚠

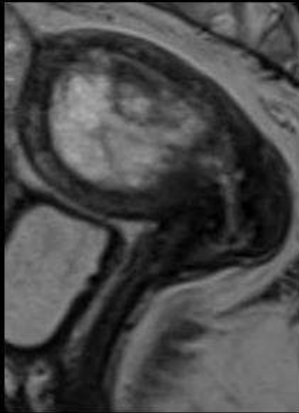
Endometrial kanser - radyolojik tanı

Endometrial kitle

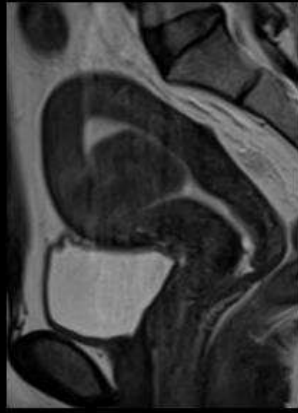
- Polipoid kitle
- Endometrial kalınlaşma

USG
MR

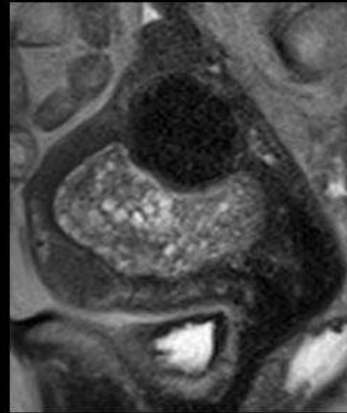
Endometrial polip



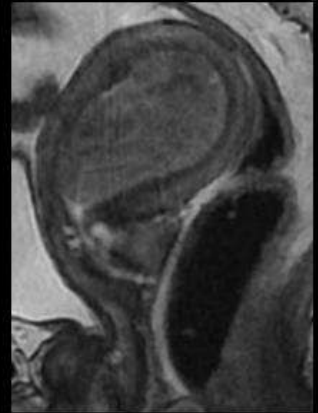
Submukozal myom



Endometrial hiperplazi



Endometrial kanser



Endometrial kanser - radyolojik evreleme

ESUR (European Society of Urogenital Radiology)

2009: İlk guideline

Eur Radiol (2009) 19: 1565–1574
DOI 10.1007/s00330-009-1309-6

UROGENITAL

K. Kinkel
R. Forstner
F. M. Danza
L. Oleaga
T. M. Cunha
A. Bommert

**Staging of endometrial cancer with MRI:
Guidelines of the European Society
of Urogenital Imaging**

2019: revizyon

European Radiology (2019) 29:792–805
<https://doi.org/10.1007/s00330-018-5515-y>

MAGNETIC RESONANCE



**Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European
Society of Urogenital Radiology**

Stephanie Nougaret^{1,2,3} • Mariana Horta⁴ • Evis Sala⁵ • Yulia Lakhman⁶ • Isabelle Thomassin-Naggara⁷ • Aki Kido⁸ •
Gabriele Masselli⁹ • Nishat Bharwani¹⁰ • Elizabeth Sadowski¹¹ • Andrea Ertmer¹² • Milagros Otero-Garcia¹³ •
Rahel A. Kubik-Huch¹⁴ • Teresa M Cunha¹⁵ • Andrea Rockall^{16,17} • Rosemarie Forstner¹⁸

Hasta hazırlığı ve MR protokolü

Hasta hazırlığı

- En az 1.5 Tesla MR cihazı
- 4-6 saat açlık
- Antiperistaltik ajan kullanımı (IV veya IM)
- Supin pozisyonda, pelvik koil
- Anterior ve posterior saturasyon bantları

Temel MRG sekansları

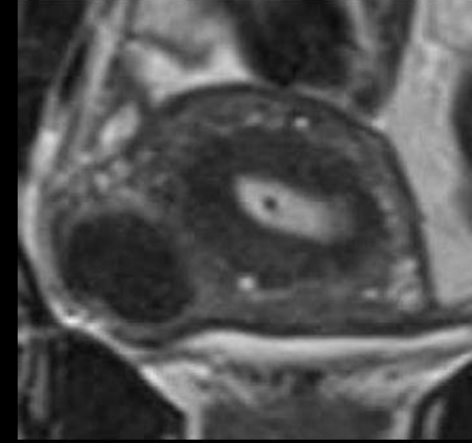
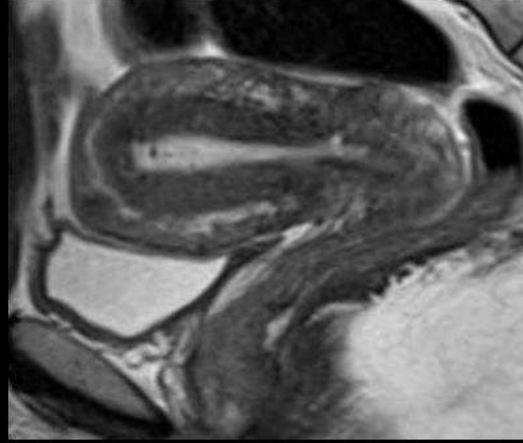
- T2 ağırlıklı :sagital ve aksiyel oblik
- Difüzyon ağırlıklı: b 0 ve 800-1000
- Kontrastlı görüntüleme: dinamik veya tek faz



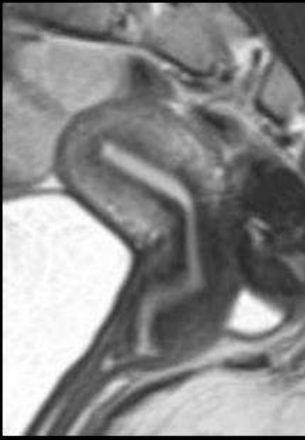
MRG - Normal endometrium

Zonal anatomy - T2 ağırlıklı görüntüler

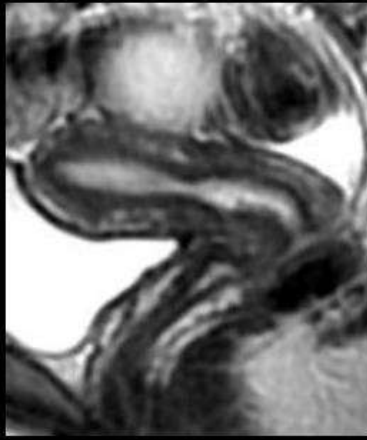
- T2 hiperintens endometrial tabaka
- T2 hipointens geçiş zonu (2-8mm)
- T2 orta sinyal dış myometrial tabaka
- T2 hipointens serozal tabaka



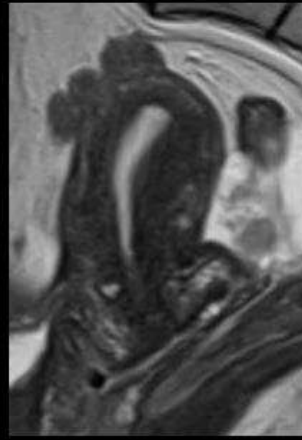
MRG - Normal endometrium



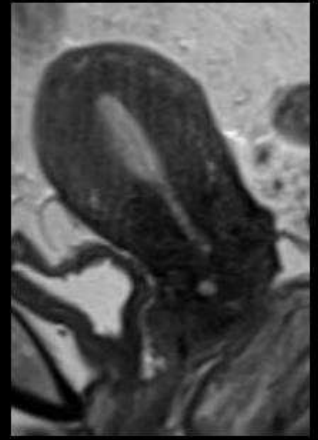
18 yaş



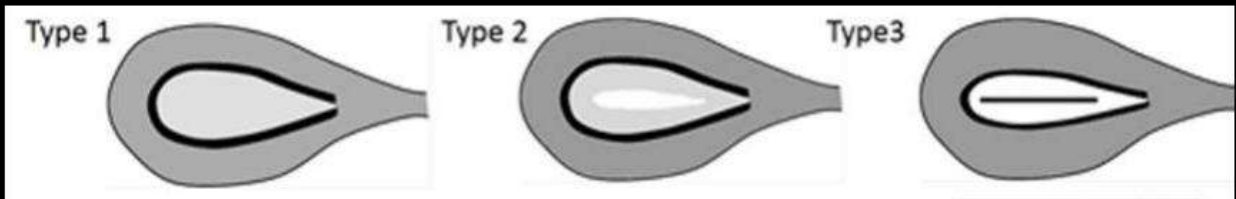
24 yaş



37 yaş

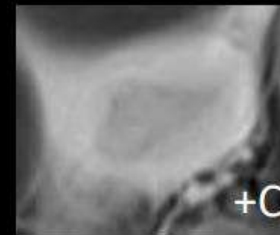
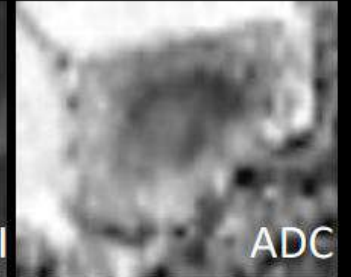
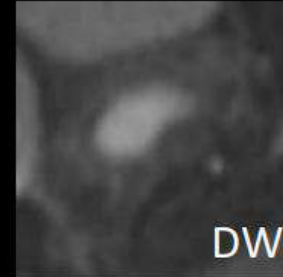
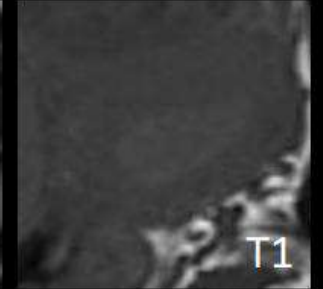
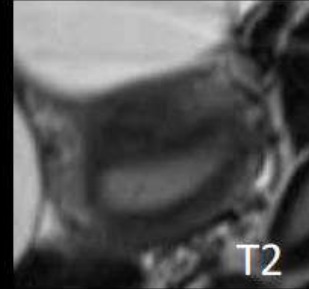


48 yaş



MRG - Normal endometrium

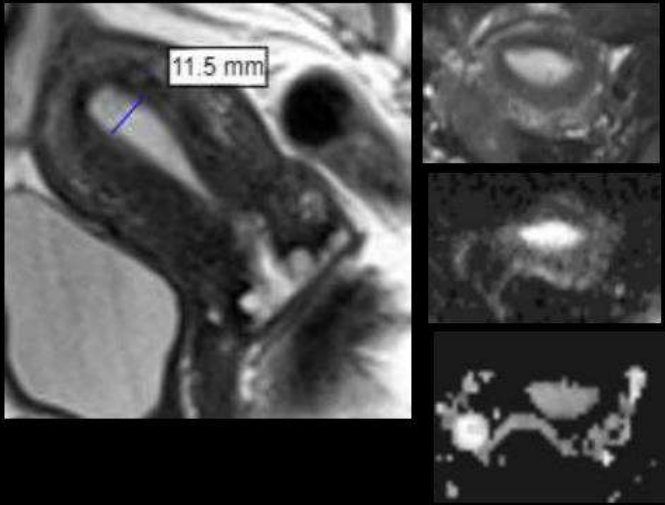
- T2 hiperintens
- T1 izointens-hafif hiper
- DWI: hafif hiperintens
- ADC: hafif hiperintens
- +C: myometriuma göre daha geç kontrastlanır



Endometrial kalınlaşma

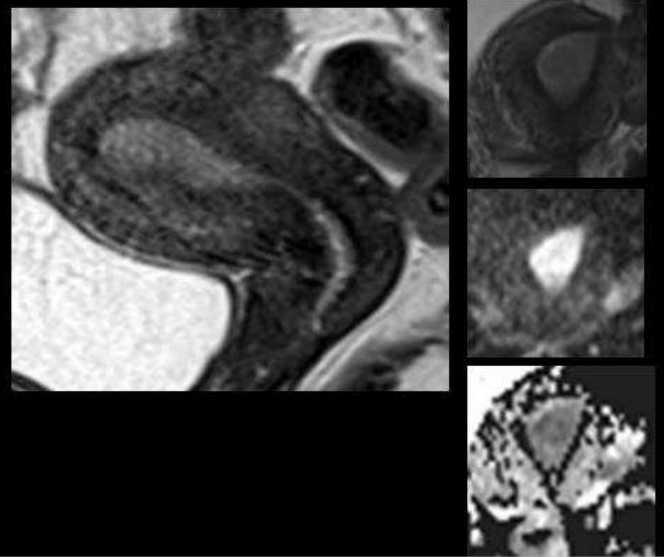
Hiperplazi

- T2 sinyali parlak-orta
- Mikrokistler

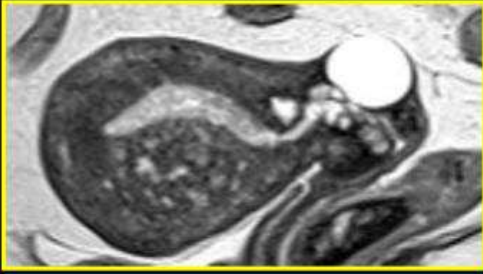


Malignite

- T2 sinyali düşük
- Homojen veya heterojen



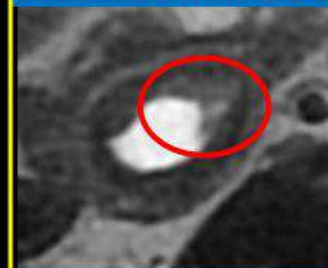
Endometrial kalınlaşma



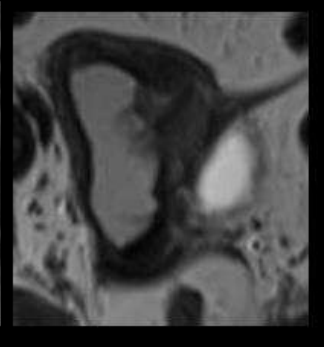
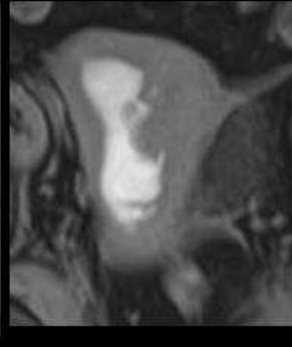
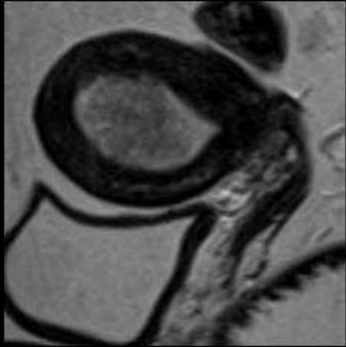
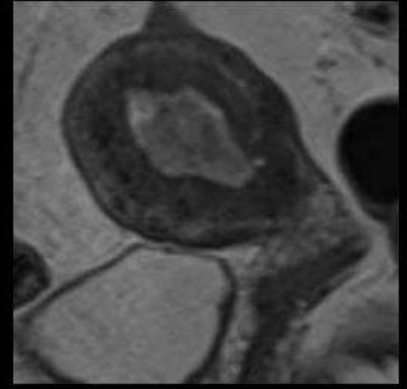
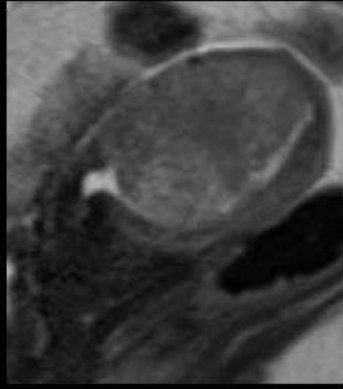
Endometrioid tip endometrial
adenokarsinom, 1A G1



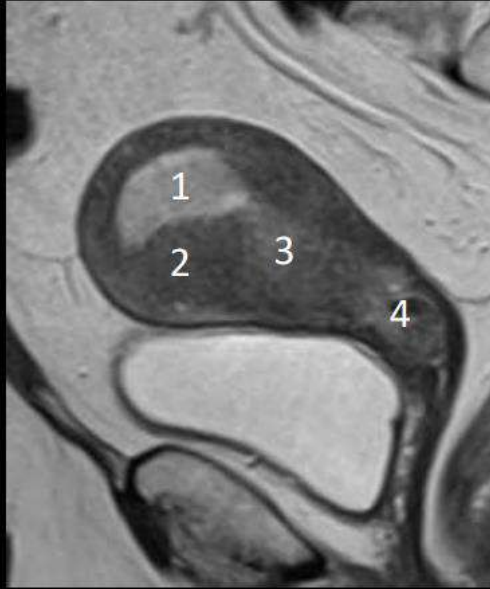
Endometrioid tip endometrial
adenokarsinom, 3C1 G2



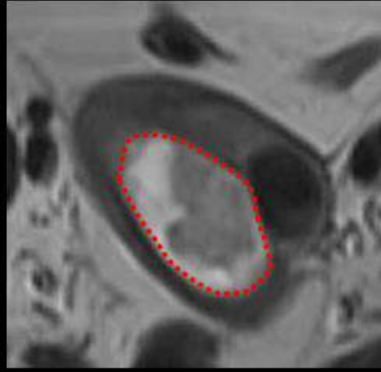
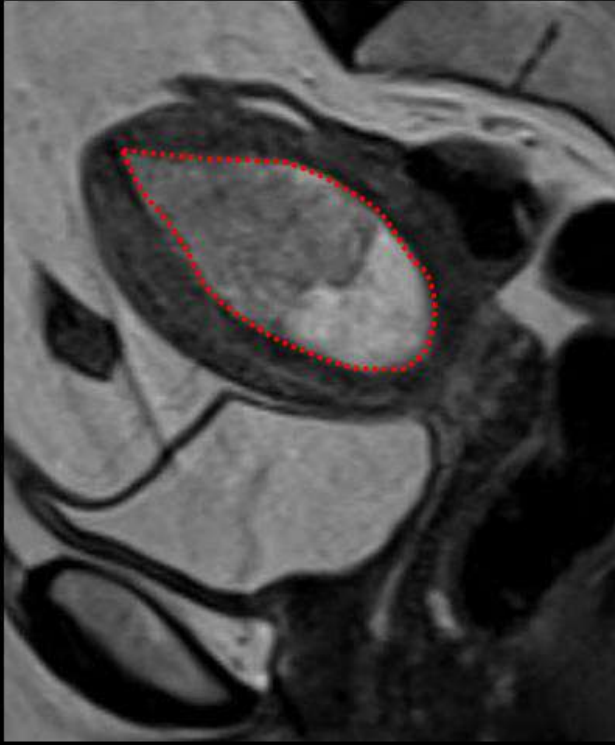
Endometrial polipoid kitle



Endometrial heterojen kitle



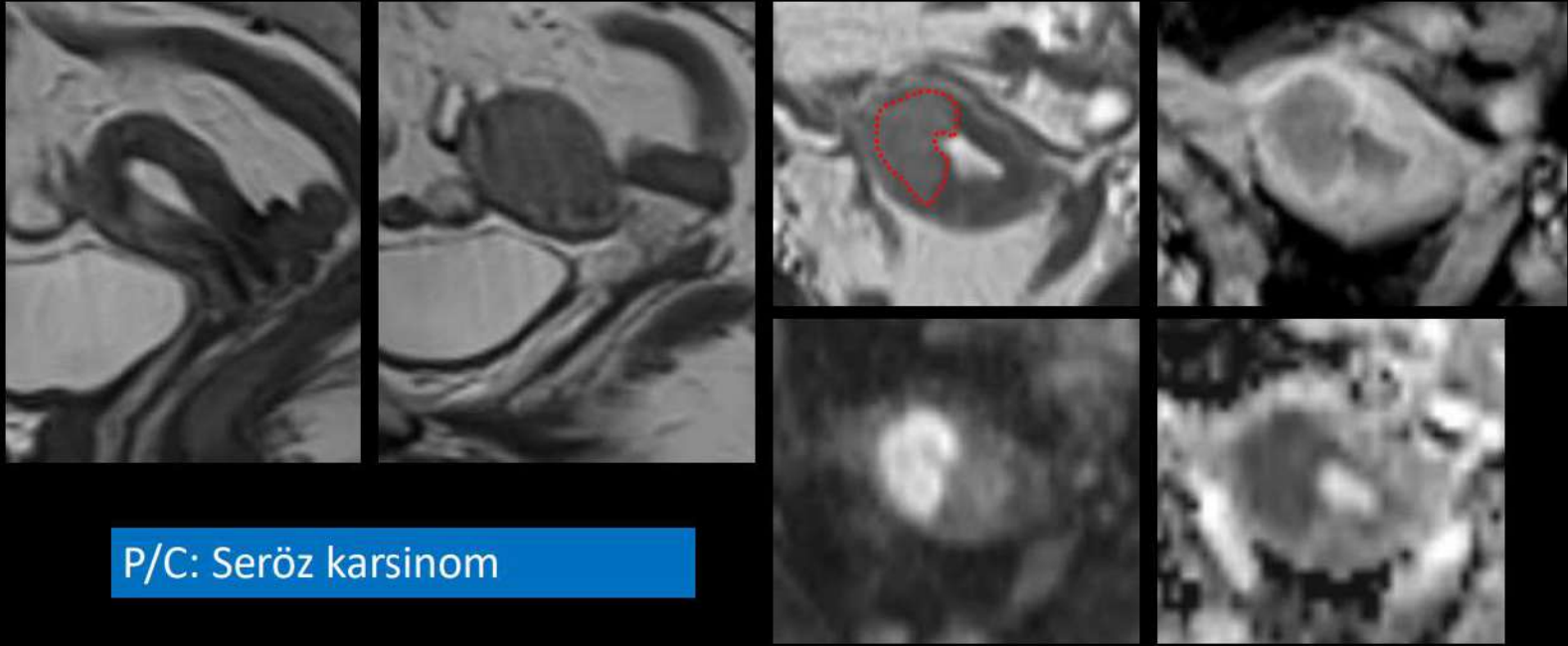
Endometrial heterojen kitle



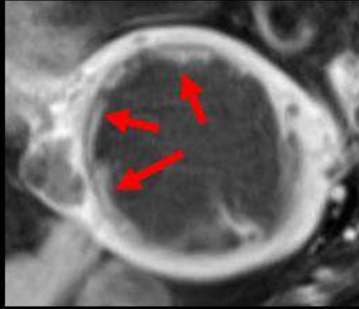
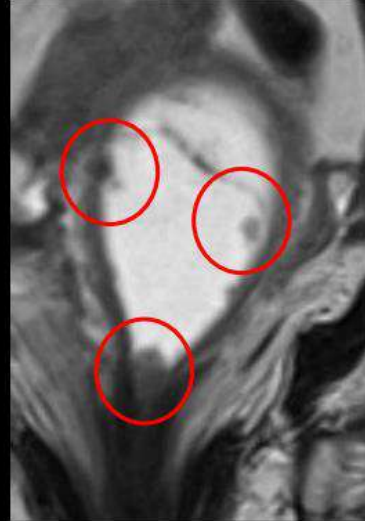
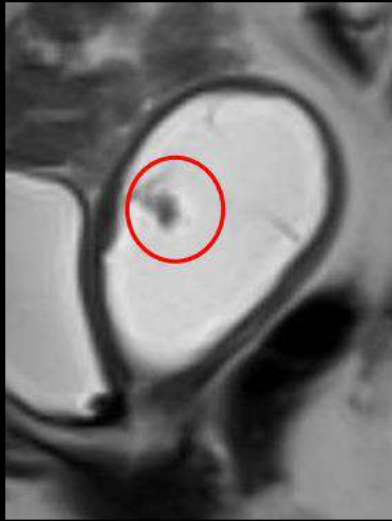
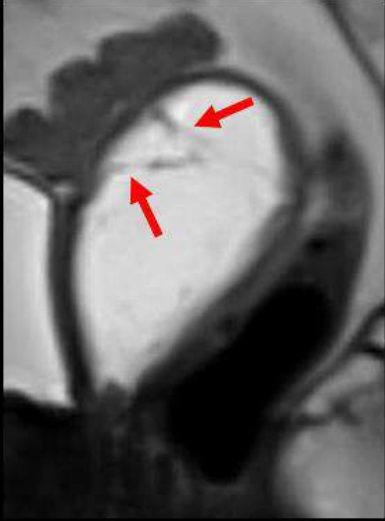
Karsinosarkom



Myometrial kitle



Endometrial nodüller



Undiferansiye endometrial karsinom



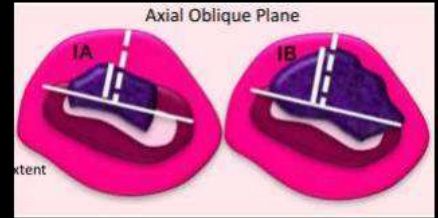
Endometrium kanseri evreleme- FIGO 2018

Evre I	Uterin korpusta sınırlı tümör
IA	Myometriyal invazyon yok ya da %50'den az invazyon
IB	% 50 ya da daha fazla myometriyal invazyon
Evre II	Servikal stromal tutulum*
Evre III	Lokal, rejyonel ya da lokorejyonel tümöral yayılım
IIIA	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut#
IIIB	Vajinal ve/veya parametriyal tutulum mevcut
IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz
IIIC1	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC2	Pelvik lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın para-aortik lenf nodu tutulumu
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	Uzak metastaz (Intraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu da dahil)

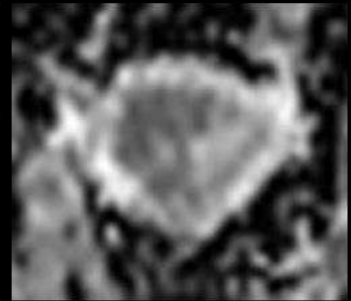
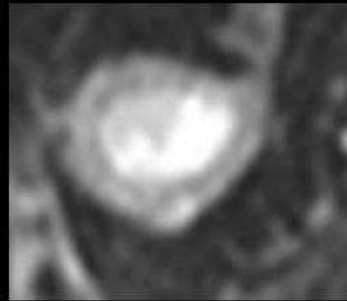
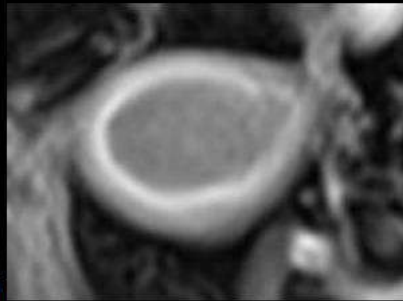
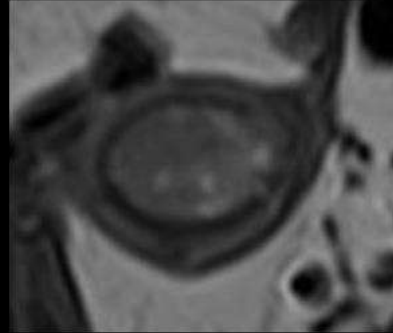
Bütün evreler için tümöral grade 1,2 ya da 3 olabilir. * Sadece endoservikal bez tutulumu evre I olarak değerlendirilmelidir. # Sitoloji pozitifliği evreyi değiştirmez, ayrı olarak belirtilmelidir

Evre I

Evre I	Uterin korpusta sınırlı tümör
IA	Myometriyal invazyon yok ya da %50'den az invazyon
IB	% 50 ya da daha fazla myometriyal invazyon

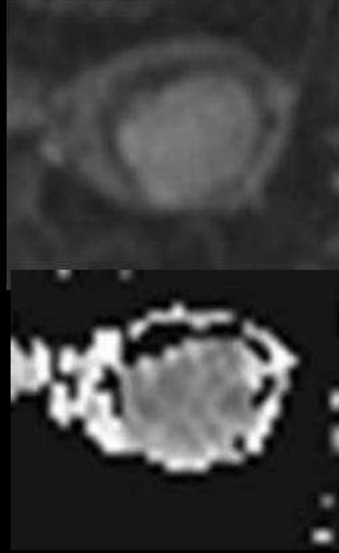
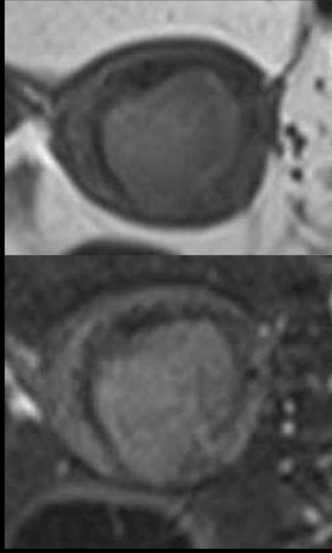
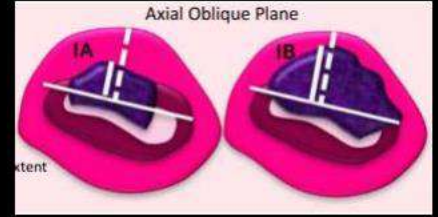


IA



Evre I

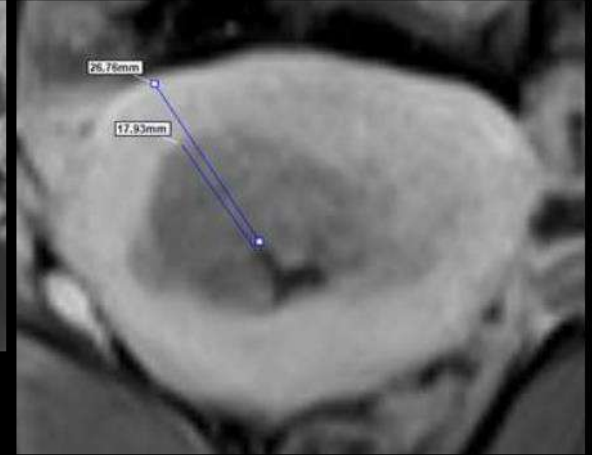
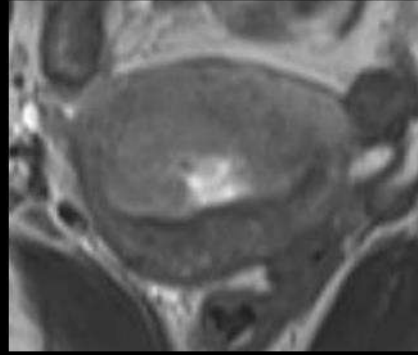
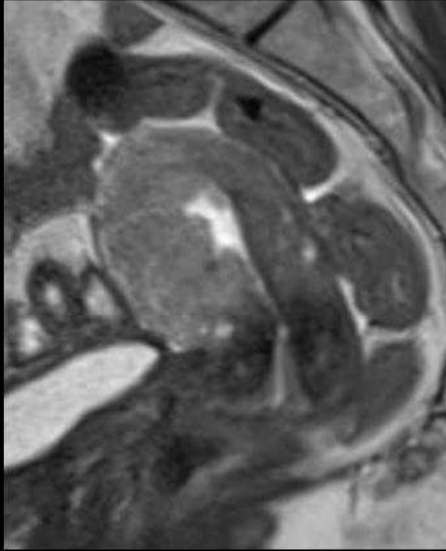
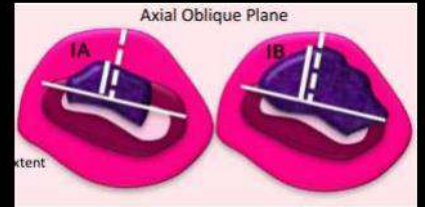
Evre I	Uterin korpusta sınırlı tümör
IA	Myometriyal invazyon yok ya da %50'den az invazyon
IB	% 50 ya da daha fazla myometriyal invazyon



IB

Evre I

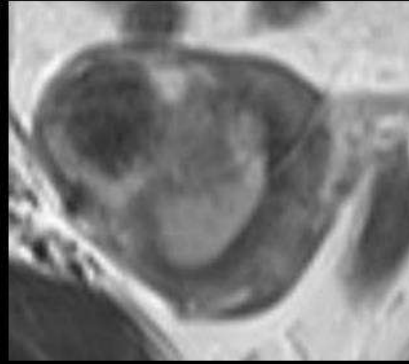
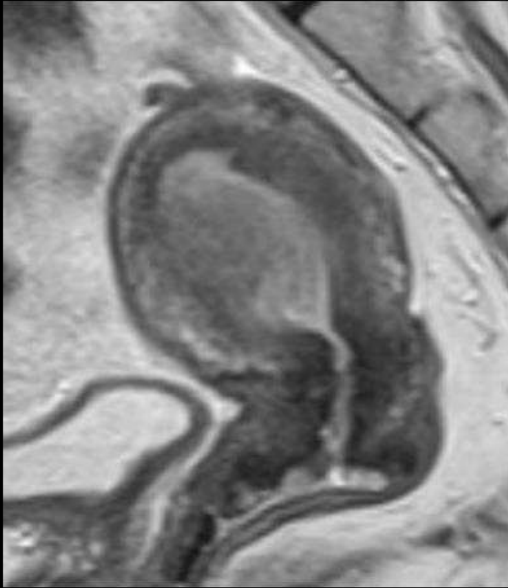
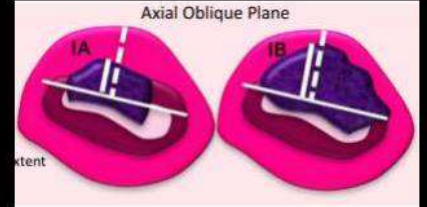
Evre I	Uterin korpusta sınırlı tümör
IA	Myometriyal invazyon yok ya da %50'den az invazyon
IB	% 50 ya da daha fazla myometriyal invazyon



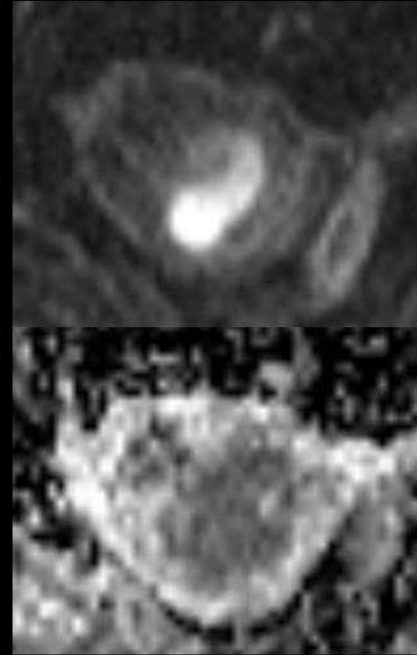
IB

Evre I

Evre I	Uterin korpusta sınırlı tümör
IA	Myometriyal invazyon yok ya da %50'den az invazyon
IB	% 50 ya da daha fazla myometriyal invazyon



IA



Evre II

Evre II

Servikal stromal tutulum*



IA



IB



II



II

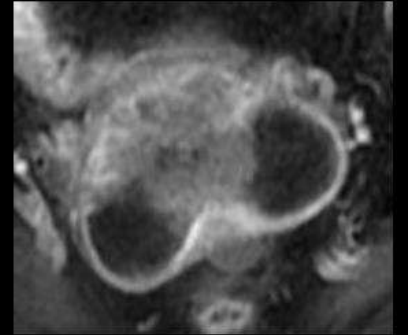
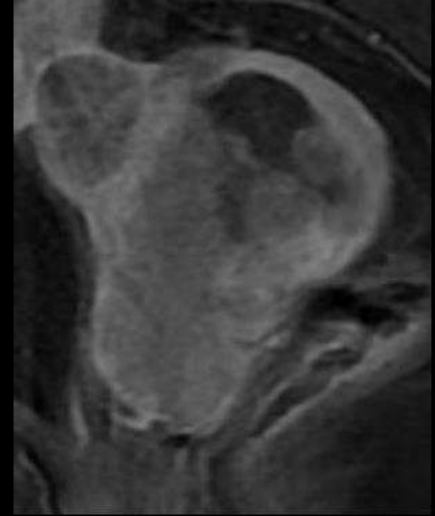
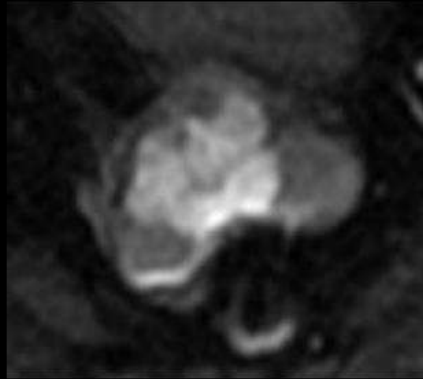
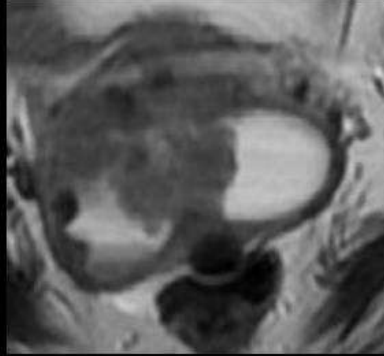
Evre II

Evre II

Servikal stromal tutulum*

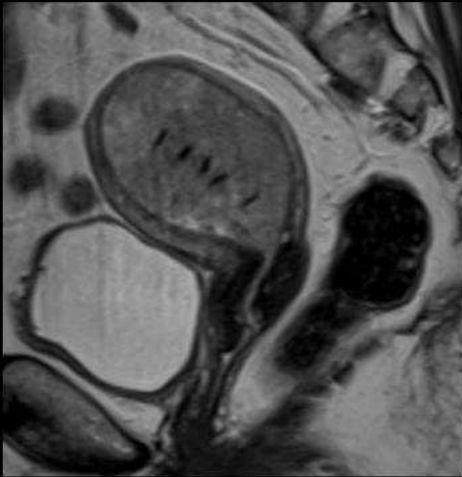
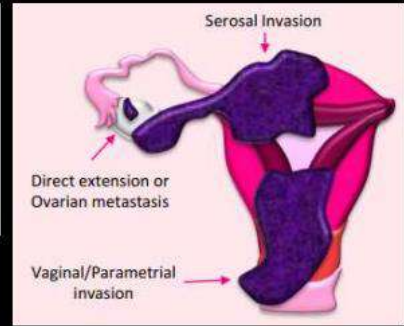


II



Evre III

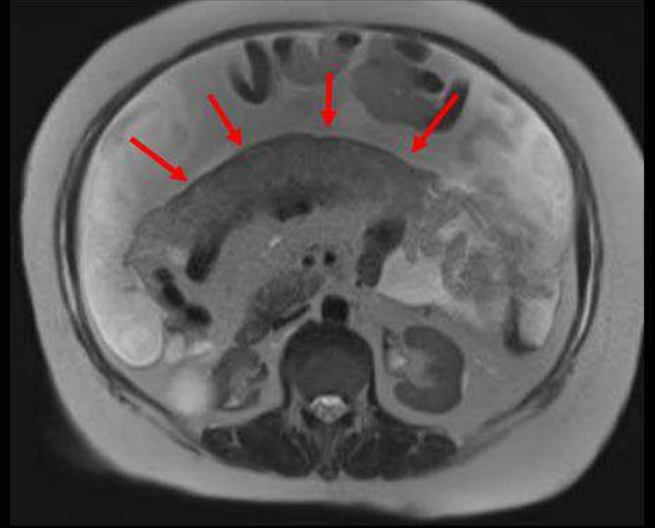
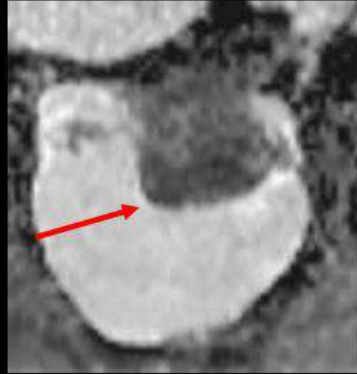
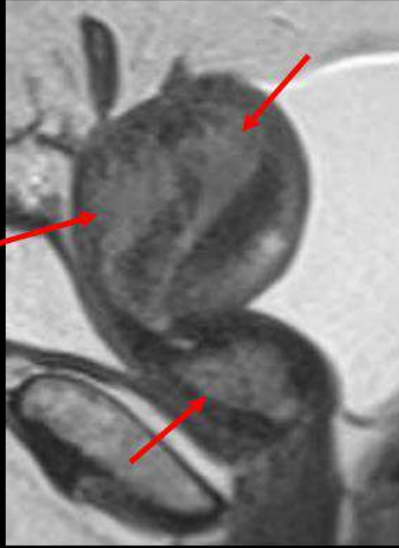
Evre III	Lokal, rejyonel ya da lokorejyonel tümöral yayılım
IIIA	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut#
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut
IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz
IIIC1	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC2	Pelvik lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın para-aortik lenf nodu tutulumu



Berrak hücreli karsinom, sağ pelvik 1/3, sol pelvik 0/13, paraaortik 3/21 LN (+):
Evre III C2

Evre 4

Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	Uzak metastaz (İntraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu da dahil)



Seröz karsinom

Özet

- MR görüntüleme endometrium kanseri ilk evrelemesinde seçilecek görüntüme yöntemi olarak kabul edilmektedir.
- Endometrium kanser evrelemesi için yapılacak MR görüntüleme ESUR kılavuzu önerilerine uygun hasta hazırlığı ve teknikle yapılmalıdır.
- Evreleme için T2 ağırlıklı görüntüler, Difüzyon ağırlıklı görüntüler ve kontrastlı görüntüler ile birlikte değerlendirilmelidir.





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



Eur Radiol (2009) 19: 1565–1574
DOI 10.1007/s00330-009-1309-6

UROGENITAL

K. Kinkel
R. Forstner
F. M. Danza
L. Oleaga
T. M. Cunha

**Staging of endometrial cancer with MRI:
Guidelines of the European Society
of Urogenital Imaging**

European Radiology (2019) 29:792–805
<https://doi.org/10.1007/s00330-018-5515-y>

MAGNETIC RESONANCE



**Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European
Society of Urogenital Radiology**

Stephanie Nougaret^{1,2,3} · Mariana Horta⁴ · Evis Sala⁵ · Yulia Lakhman⁶ · Isabelle Thomassin-Naggara⁷ · Aki Kido⁸ ·
Gabriele Masselli⁹ · Nishat Bharwani¹⁰ · Elizabeth Sadowski¹¹ · Andrea Ertmer¹² · Milagros Otero-Garcia¹³ ·
Rahel A. Kubik-Huch¹⁴ · Teresa M Cunha¹⁵ · Andrea Rockall^{16,17} · Rosemarie Forstner¹⁸

Abdominal Radiology (2021) 46:5325–5336
<https://doi.org/10.1007/s00261-021-03220-7>

REVIEW

**Endometrial cancer from early to advanced-stage disease: an update
for radiologists**

Cibele Luna¹ · Patricia Balcacer¹ · Patricia Castillo¹ · Marilyn Huang² · Francesco Alessandrino¹

Meissnitzer and Forstner *Cancer Imaging* (2016) 16:11
DOI 10.1186/s40644-016-0069-1

Cancer Imaging

REVIEW

Open Access

MRI of endometrium cancer – how we do it



Matthias Meissnitzer^{*} and Rosemarie Forstner



Seminars in
ULTRASOUND
CT and MRI

Imaging and Staging of Endometrial Cancer

S.C. Faria, MD, PhD, C.E. Devine, MD, B. Rao, MD, T. Sagebiel, MD, and P. Bhosale, MD

**FEMALE GENITOURINARY ONCOLOGY SPECIAL FEATURE:
REVIEW ARTICLE**

**MRI of the endometrium - from normal appearances to
rare pathology**

¹ROXANA PINTICAN, MD, ²VLAD BURU, MD, ³MARTA ZERUNIAN, MD, ⁴JANETTE SMITH, PhD, FRCP,
⁵HELEN ADDLEY, BMBCh, FRCP, ⁶SUSAN FREEMAN, MRCP, FRCP, ⁷DAMIANO CARUSO, MD, PhD,
⁸ANDREA LAGHI, MD, PhD, ⁹EVIS SALA, MD, PhD, FRCP and ¹⁰MERCEDES JIMENEZ-LINAN

<https://doi.org/10.1007/s00261-021-03220-7>

Endometrium Kanseri Yeni Genetik ve İmmünohistokimyasal Parametreler Adjuvan Radyoterapi Yaklaşımını Nasıl Etkileyecek?

Dr. Zeliha Güzelöz

Tepecik SUAM Radyasyon Onkolojisi

Endometrium kanseri (EK) en sık görülen jinekolojik kanserdir. Primer tedavisi cerrahidir. Klinikopatolojik risk faktörleri doğrultusunda adjuvan tedavi kararı alınır. Eksternal radyoterapi (ERT), vajinal brakiterapi (VBT), kemoterapi (KT) seçeneklerinin biri ya da kombinasyonu adjuvan tedavide kullanılır.

PORTEC-1, PORTEC-2, GOG-99, ASTEC/EN.5, SORBE ve Norveç çalışması gibi erken evre EK çalışmaları değerlendirildiğinde lokal nükslerin yaklaşık %75'inin vajen kafında olduğu, adjuvan tedavi ile lokal kontrolde artış sağlandığı ancak genel sağ kalımda ek bir katkının olmadığı bilinmektedir ^(1,2). PORTEC-2 çalışması ile orta risk EK'de VBT standart tedavi haline gelmiştir ve bu tedavi ile lokal bölgesel yinelenmeler %14 oranında azaltılmaktadır ⁽³⁾.

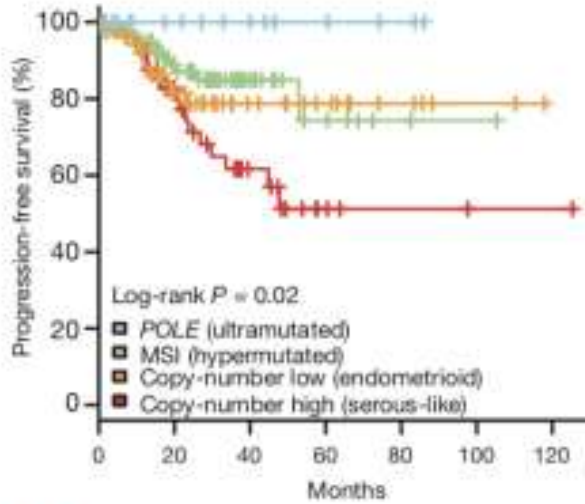
ESMO-ESGO- ESTRO'nun 2016 yılında yayımladığı kılavuzda orta ve orta yüksek risk EK'de VBT'nin etkin bir tedavi olduğu belirtilmekle birlikte ek risk faktörleri varlığında tedaviye ERT eklenebileceğinin altı çizilmektedir⁽⁴⁾.

Bahsi geçen çalışmalar ve güncel klavuzlara rağmen erken evre EK'nin adjuvan tedavisi konusunda tartışmalar halen sürmektedir. Çünkü bu grup olası fazla tedavi verilebilecek hastaları barındırmaktadır. Radyoterapi ile her yedi hastadan birinde gelişecek nüksü engelliyor olmak acaba fazladan tedavi mi veriyoruz sorusunu akla getirmektedir ⁽⁵⁾. Yaklaşık %8 olarak görülen uzak metastazlar bu hastalara ek KT verilmesi gerekebileceğini düşündürmektedir ⁽⁵⁾. Adjuvan radyoterapi ile genel sağ kalım (GSK) katkısı olmaması ayrı bir eleştiri konusudur ⁽⁶⁾. Kurtarma tedavileri ile benzer GSK sonuçları alınması nedeni ile tedaviyi kurtarmaya mı bırakmalıyız tartışmalarına neden olmaktadır.

Disiplinler arası gelişen bu tartışmalar erken evre EK konusunda daha kişiselleştirilmiş tedavi kararları gereksinimini doğurmuştur. Bu bakış açısı ile ilk olarak 2013 yılında Nature Dergisinde yayınlanan çalışmada, Cancer Genome Atlas Çalışma Grubu, endometrium kanserini genetik ve immünohistokimyasal özelliklerine göre sınıflandırmıştır ⁽⁷⁾.

Toplamda 373 hastanın medyan 32 aylık takibinde kapsamlı moleküler analiz ve mikrosatellit instabilite (MSI) testi yapılmıştır. Hastalar dört ana grupta sınıflandırılmışlardır: Polimeraz - epsilon (POLE) mutasyonlu grup, MSI instabil (Mismatch repair deficiency-MMR-d) grup, copy-number low endometrioid benzeri (non-spesifik moleküler profil) grup ve copy-number high seröz benzeri (p53 mutant) grup. Grupların progresyonsuz sağ kalımları değerlendirildiğinde figür 1 de görüldüğü üzere POLE mutant grubun en iyi gidişli, p53 mutasyonu olan grubun en kötü gidişli olduğu istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur (p=0.02) ⁽⁷⁾.

Figür 1: Genetik ve immünohistokimyasal klasifikasyonu göre progresyonsuz sağ kalım grafiği⁽⁷⁾



Bu çalışma sonrasında yapılan ve benzer genetik ile immünohistokimyasal parametrelerin değerlendirildiği, PORTEC çalışmalarının validasyon ve uzun dönem sonuçlarının verildiği pek çok çalışmada POLE mutant grubun en iyi prognozlu, p53 mutant grubun ise en kötü prognozlu olduğunun altı çizilmiştir^(5,8,9,10,11).

Çalışmaların dip notlarına bakıldığında genetik ve moleküler değişkenlerin bağımsız prognostik faktör olduğu⁽⁸⁾, %3 hastada birden fazla genetik profil bulunduğu⁽⁵⁾, yüksek risk EK'de lenfovasküler invazyon, p53 mutasyonu, >%10 L1- CAM varlığının kötü prognozu gösterdiği⁽⁵⁾, grade 3 tümörlerde bile POLE mutasyonu varlığının iyi prognoza işaret ettiği⁽⁹⁾, POLE mutasyonu ve MMR-d grubun immünojenik tümörler olduğu⁽¹⁰⁾ dikkati çekmektedir.

Castillo ve arkadaşlarının yaptığı PORTEC 3 çalışmasının moleküler analizinin değerlendirildiği çalışmada p53 mutant grupta RT'ye KT eklenmesinin yinelemesiz sağ kalıma ve GSK'ya katkı sağladığı, POLE mutant grupta ise hiçbir fark yaratmadığı görülmüştür. MMR-d grubta ise RT'ye KT eklemenin ek bir katkısı olmadığı saptanmıştır⁽¹²⁾.

Tüm bu bilgiler ışığında 2020 yılında ESGO, ESTRO, ESP endometrium kanserinde genetik ve moleküler belirteçlerin de göz önüne alındığı güncel klavuzu yayınlamıştır. Bu klavuzda hastalar diğer tüm çalışmalarda olduğu gibi POLE, MMR-d, non spesifik moleküler profil ve p53 abn olmak üzere dört gruba klasifiye edilmişlerdir. Evre I-II POLE mutant grup düşük risk, myometrial invazyonu olan p53 abn, seröz ve andiferansiye karsinosarkomlar yüksek risk, kalan gruplar ise evre ve klinikopatolojik faktörlerine göre sınıflandırılmıştır. Evre III-IV POLE mutant ve evre I-IV MMR-d ya da non spesifik moleküler profili olan myometriuma invaze berrak hücreli karsinomlar konusunda net veri olmaması nedeni ile bu grup sınıflamaya alınamamıştır⁽¹³⁾. Tablo 1'de güncel rehberin risk sınıflaması görülmektedir.

Tablo1: ESGO, ESTRO, ESP 2020 klavuzu risk sınıflaması⁽¹³⁾

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*
Low	Stage IA endometrioid + low-grade + LVI negative or focal	- Stage I-II POLEmut endometrial carcinoma, no residual disease - Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade + LVI negative or focal
Intermediate	- Stage IB endometrioid + low-grade + LVI negative or focal - Stage IA endometrioid + high-grade + LVI negative or focal - Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	- Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade + LVI negative or focal - Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + high-grade + LVI negative or focal - Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	- Stage I endometrioid + substantial LVI regardless of grade and depth of invasion - Stage IB endometrioid high-grade regardless of LVI status - Stage II	- Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVI regardless of grade and depth of invasion - Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade regardless of LVI status - Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	- Stage II-IVA with no residual disease - Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease	- Stage II-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease - Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease - Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced metastatic	- Stage II-IVA with residual disease - Stage IVB	- Stage II-IVA with residual disease of any molecular type - Stage IVB of any molecular type

Bu sınıflamaya göre Evre I-II, düşük risk, POLE mutant hastalarda adjuvan tedavi gözardı edilebilir (III,A). Evre III-IV POLE mutant olgular konusunda yeterli data olmadığı için adjuvan tedavi göz ardı edilebilir şeklinde öneri gelmiştir (IV,A).

Orta riskli grupta adjuvan VBT kategori (I,A) düzeyinde önerilmekte, 60 yaş üstü hastalar için brakiterapinin göz ardı edilebileceği belirtilmektedir (III,C). Ayrıca myometrial invazyonu olmayan p53abn karsinomlar için adjuvan tedavi önerilmemektedir (III,C).

Lenf nodu diseksiyonu sonrası pN0 olarak evrelendirilen orta-yüksek risk hastalarda adjuvan VBT kategori (II,B) olarak önerilmektedir. Yaygın lenfovasküler invazyon (LVİ) pozitif ve evre II olgularda ERT düşünülebilir (I,B). Yüksek grade ve yaygın LVİ pozitifliği varlığında ise KT düşünülebilir şeklinde öneri gelmektedir (II,C). Hiçbir adjuvan tedavi önermemek de bir tercih olabilir (IV,C).

Klinik N0 lenf nodu diseksiyonu yapılmamış ya da yeterli lenf nodu diseksiyonu yapılamamış özellikle yaygın LVİ pozitif ve/veya evre II hastalıkta ERT önerilir (I,A). Adjuvan KT özellikle yüksek dereceli ve/veya yaygın LVİ pozitif ise düşünülebilir (II,B). Tek başına adjuvan VBT yüksek dereceli, LVİ negatif ve evre II derece I hastalar için değerlendirilebilir şeklinde öneri verilmiştir (II,B).

Klavuzda yüksek risk grubunda ise ERT konkomitan ya da adjuvan KT ile önerilir (I,A) ya da alternatif sıralı KT ve RT uygulanabileceği belirtilmektedir.(I,B). Tek başına KT alternatif bir opsiyondur (I,B). Karsinosarkomların ise yüksek risk karsinomlar gibi tedavi edilmesi önerilmektedir (IV,B).

Her ne kadar kılavuz bu önerileri veriyor olsa da genetik ve immünohistokimyasal belirteçler ışığında adjuvan tedavi kararı vermek için henüz kanıt düzeyi “Level 1” randomize kontrollü çalışma yoktur. Kılavuzun önerileri karar verirken halen bu parametreler ile birlikte diğer prognostik verilerin değerlendirilmesi gerektiğinin altını çizmektedirler.

2023 yılında tamamlanması beklenen PORTEC-4a çalışmasının bu soruya yanıt vermesi beklenmektedir. PORTEC-4a EK’nin adjuvan tedavi kararında moleküler faktörlerin kullanıldığı ilk randomize kontrollü çalışmadır. Randomizasyonda standart tedavi kolu ile kişiselleştirilmiş moleküler analiz yapılmış grup karşılaştırılmaktadır. Amaç favorabl moleküler patolojide olan vakalarda adjuvan tedaviden vazgeçmenin güvenli ve maliyet/etkinlik açısından uygun bir yaklaşım olduğunu kanıtlamaktır ⁽¹⁴⁾.

PORTEC-4a dışında yürüten Trans PORTEC RAINBO Umbrella çalışması ve NRG-GY020 çalışması da genetik ve immünohistokimyasal belirteçlerin EK’nin adjuvan tedavi kararındaki rolünü araştıran prospektif-randomize araştırmalardır ^(15,16).

Sonuç olarak günlük pratiğimize girmeye başlayan bu yeni belirteçler hastalara kişiselleştirilmiş tedavilerin kapısını aralamaktadır. Daha az toksite ile daha efektif aynı zamanda maliyet/ etkin tedavi seçenekleri sunmaktadır. Tanı amaçlı yapılan biyopsilerde çalışılabilecek bu parametreler ile cerrahi öncesi hastalığın seyri hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Nükslerde değişebilecek moleküler patern ile yeni tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi söz konusu olabilir. KT endikasyonlarında değişiklikler olabileceği gibi immün tedaviler açısından da umut vadeden gelişmeler olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde pek çok merkezde halen POLE mutasyon analizinin pahalı bir tetkik olması ve sağlık sistemindeki geri ödemesinin henüz oluşturulamaması nedeniyle rutin olarak bakılamamaktadır. Bu durumda kalan diğer parametreler ve kliniko patolojik verilerin değerlendirilerek hastanın tedavi kararının verilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar:

1. Gillian Monica Thomas ¹ A role for adjuvant radiation in clinically early carcinoma of the endometrium?. Int J Gynecol Cancer. 2010 Oct;20(11 Suppl 2):S64-6.
2. Gitte Ørtoft ¹, Estrid Stæhr Hansen, Kamma Bertelsen. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. Int J Gynecol Cancer. 2013 Oct;23(8):1429-37.
3. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus

pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):816-23.

4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. Ann Oncol. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):16-41.
5. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Nijman HW, Putter H, Bosse T, Creutzberg CL, Smit VT. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016 Aug 15;22(16):4215-24.
6. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 201–209.
7. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73.
8. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, Yang W, Senz J, Boyd N, Karnezis AN, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14;113(2):299-310.
9. Church DN, Stelloo E, Nout RA, Valtcheva N, Depreeuw J, ter Haar N, Noske A, Amant F, Tomlinson IP, Wild PJ, Lambrechts D, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Smit VT, Creutzberg CL, Bosse T. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Dec 12;107(1):402

10. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Smit VT, Nout RA. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1742-50.
11. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Westerveld H, van den Berg H, Slot A, De Winter KAJ, Verhoeven-Adema KW, Smit VTHBM, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol*. 2018 Oct;151(1):69-75. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.020.
12. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, Nijman HW, Singh N, Pollock PM, Bessette P, Fyles A, Haie-Meder C, Smit VTHBM, Edmondson RJ, Putter H, Kitchener HC, Crosbie EJ, de Bruyn M, Nout RA, Horeweg N, Creutzberg CL, Bosse T; TransPORTEC consortium. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3388-3397.
13. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
14. van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Westerveld GH, van den Berg HA, Slot A, Koppe FLA, Kommoss S, Mens JWM, Nowee ME, Bijmolt S, Cibula D, Stam TC, Jürgenliemk-Schulz IM, Snyers A, Hamann M, Zwanenburg AG, Coen VLMA, Vandecasteele K, Gillham C, Chargari C, Verhoeven-Adema KW, Putter H, van den Hout WB, Wortman BG, Nijman HW, Bosse T, Creutzberg CL. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Dec;30(12):2002-2007.
15. <https://www.nvog.nl/koepels-en-pijlers/pijler-oncologie/dgog/lopende-studies/rainbo/>
16. <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol/nrg-gy020-1?filter=nrg-gy020-1>



ENDOMETRİUM KANSERİNDE HEDEFE YÖNELİK AJANLAR VE KİŞİYE ÖZGÜ TEDAVİLERDE GÜNCEL GELİŞMELER

Dr. Halil İbrahim Yıldız

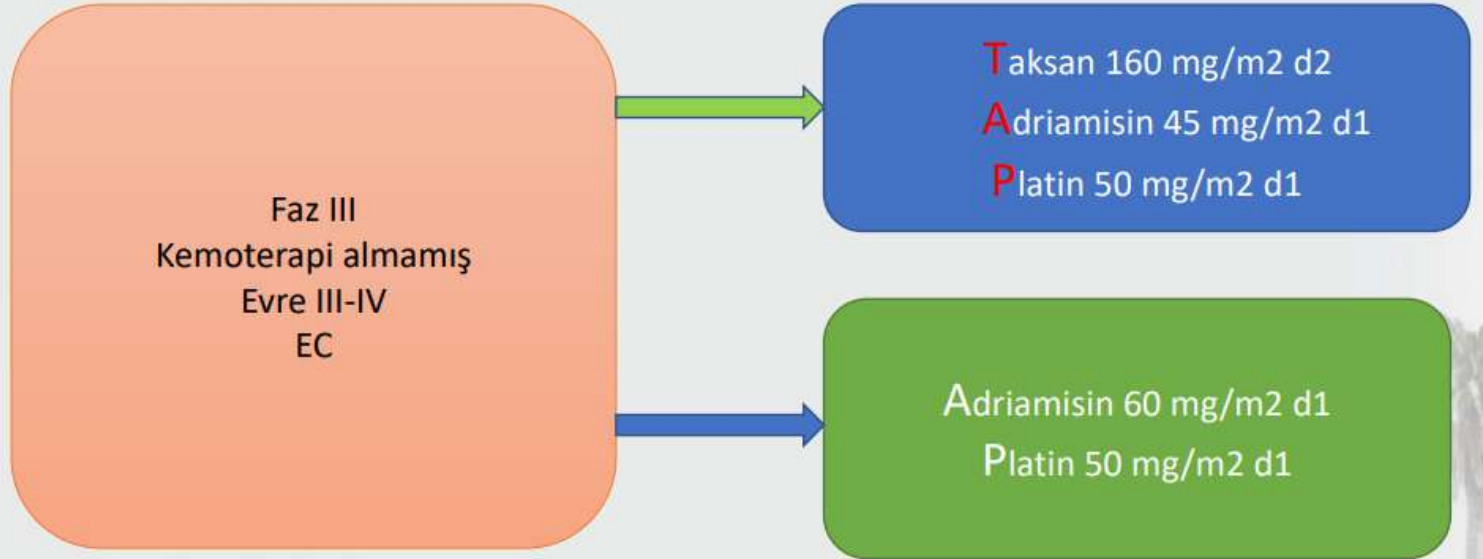


TEDAVİLER

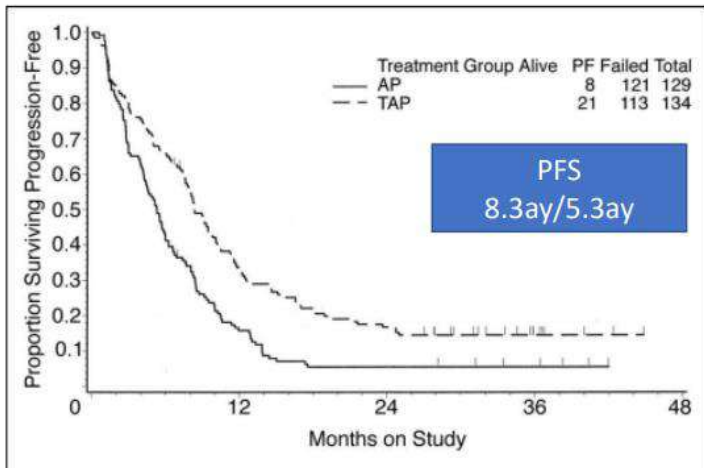
- KONVANSİYONEL KEMOTERAPİ AJANLARI
- İMMÜNOTERAPİ
- ANTİ-ANJİOGENEZ
- ANTİ-HER-2 AJANLAR
- PARP İNHİBİTÖRLERİ
- CDK İNHİBİTÖRLERİ
- HORMONOTERAPİ
- NTRK FÜZYON İNHİBİTÖRLERİ ???



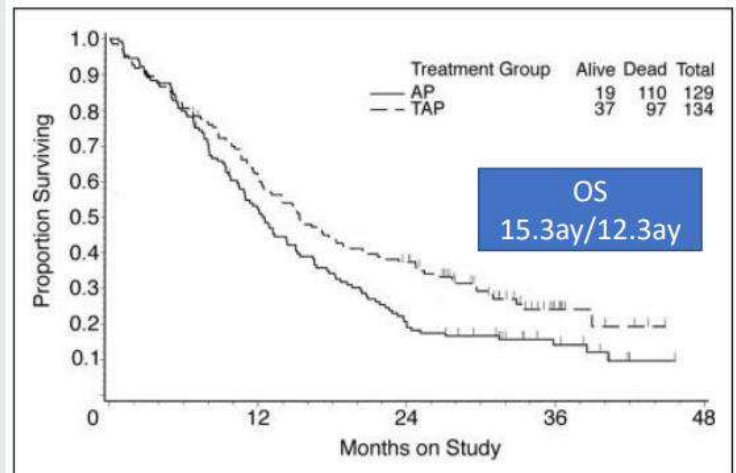
GOG 177 ÇALIŞMASI



GOG 177 ÇALIŞMASI



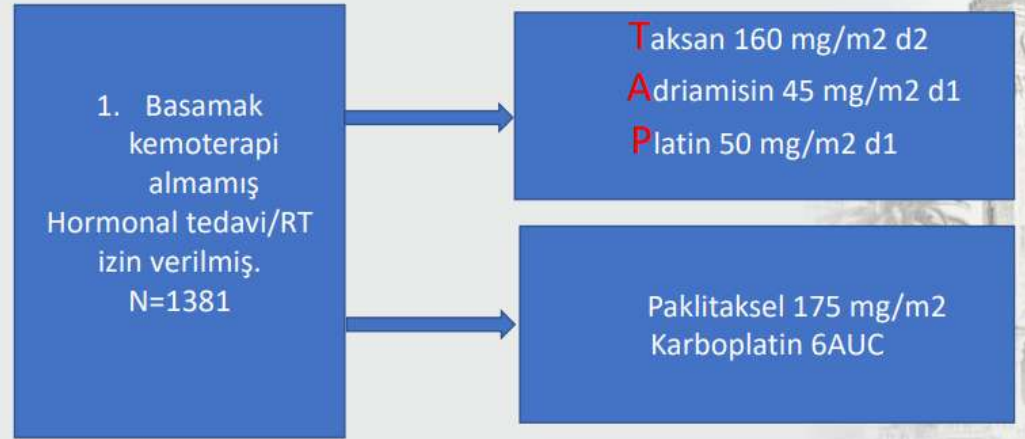
P < .01



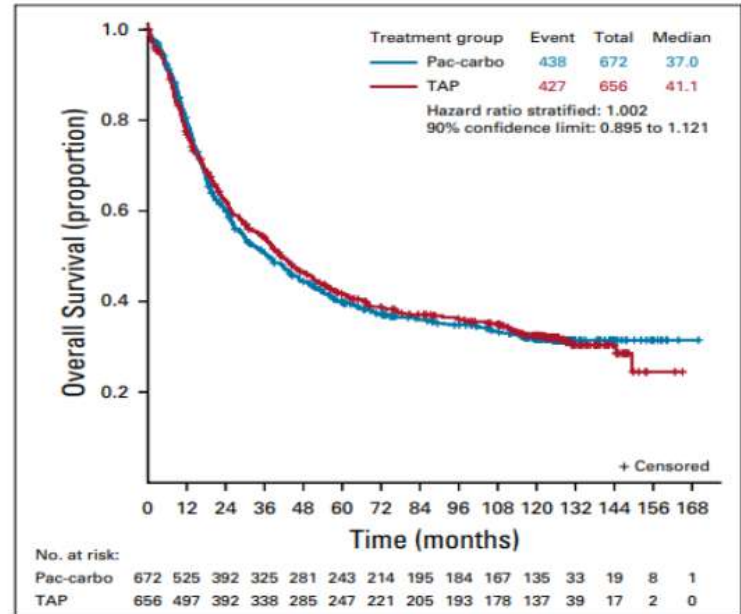
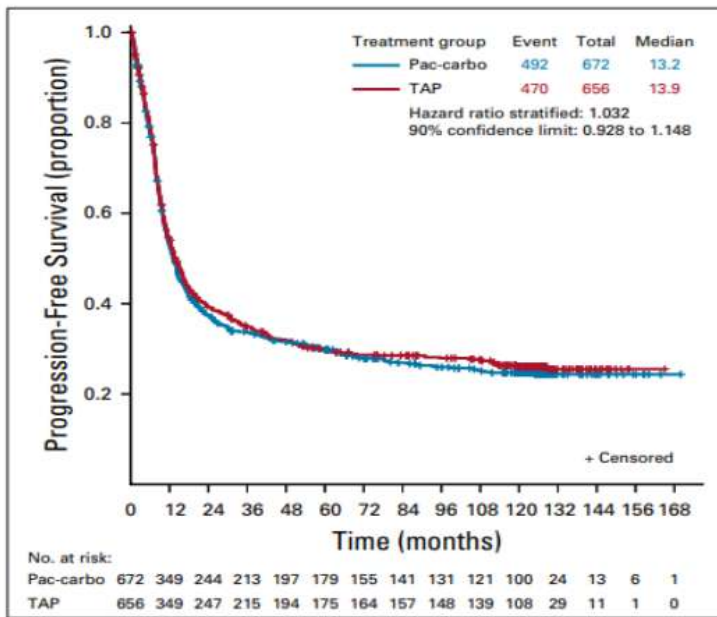
P = 0.37

GOG 209 ÇALIŞMASI

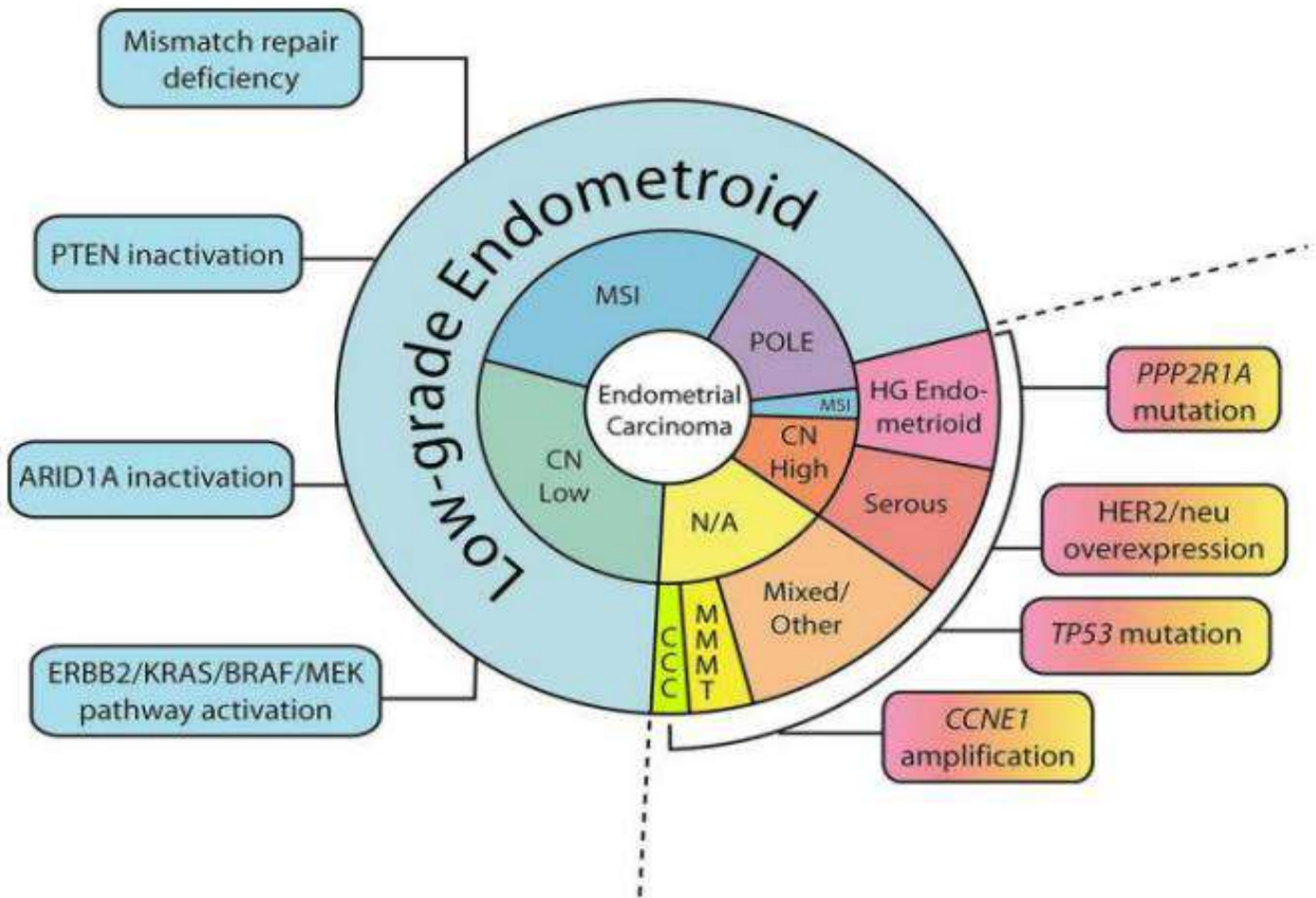
- Faz 3 çalışma
- Evre III-IV hastalar
- Noninferiority



GOG 209 ÇALIŞMASI



GENETİK



Tip-2 ENDOMETRİAL KANSER

- Seröz-clear cell histoloji
- Grade3
- ER, PR kaybı
- İleri evre
- Agresif histolojik patern
- Her-2 overekspresyonu
- P53 mutasyonu



The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA)

Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup4
POLE mut. (%7-10) İmmünojenik Mutasyon yükü fazla Neoantijen fazla İyi prognoz	MSI dMMR (%28) MLH-1 promoter metilasyonu Mutasyon yükü fazla İmmünojenik Orta risk	CNL Düşük kopya sayısı (%39)	Seröz-like (%26) Yüksek kopya Sayısı Düşük mutasyon yükü P53 mutasyon sık



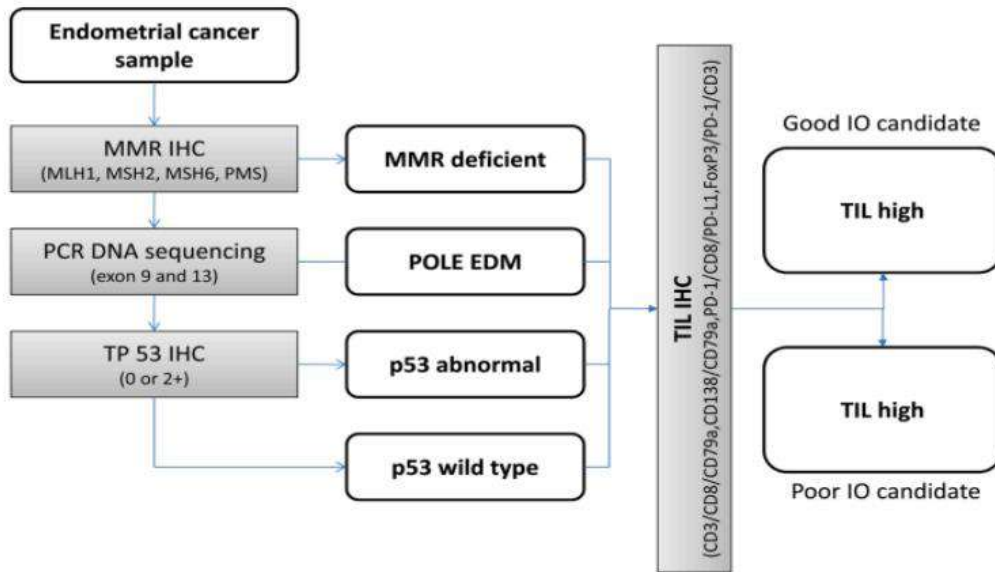
ProMisE

- 1- dMMR
- 2- POLE, ultramutant
- 3- Poor prognoz, p53 mutant, kopya sayısı yüksek
- 4- p53 wild tip, spesifik mutasyon yok, kopya sayısı düşük

- Bu sınıflama 2018 yılında valide edildi.

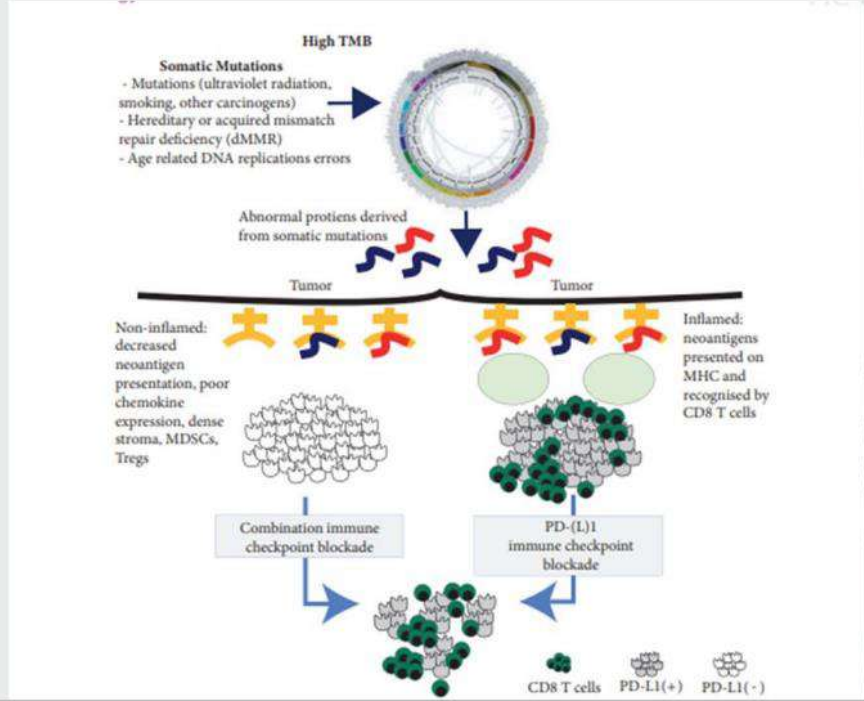


ENDOMETRİUM KANSERİNİN MOLEKÜLER VE İMMÜNOJENİK SINIFLAMASI



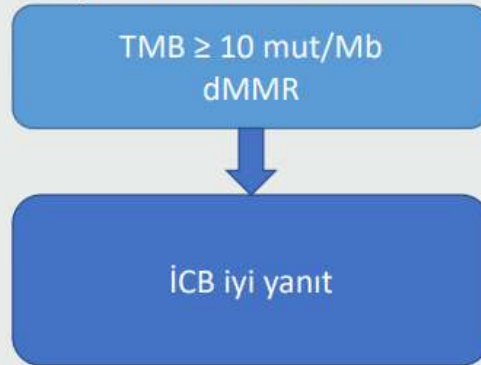
TMB(Tumor Mutation Burden)

- Tümör hücreleri somatik mutasyonlar sonrası ortaya çıkan peptit yapısındaki antijenleri hücre yüzeyine eksprese ederler
- Bu **neoantijen** olarak tanımlanır
- Bu neoantijenler MHC kompleks aracılı T hücre immünitesini tetikler



TMB(Tumor Mutation Burden)

- TMB ≥ 10 mut/Mb cut-off
- TMB ilk defa immün chekpoint inhibitörlerinin(İCB) yanıt düzeyi ile ilişkisi 2014 yılında melanom hastalarında rapor edilmiştir
- İCB yanıt için TMB biyomarker olarak kullanılmaktadır





İMMÜN CHECKPOINT İNHİBİTÖRLERİ

- PEMBROLİZUMAB
- NİVOLUMAB
- AVELUMAB
- ATEZOLİZUMAB
- DURVALUMAB
- DOSTARLİMAB



FİRST SİTE-AGNOSTİC CANCER DRUG PEMBROLİZUMAB

- PEMBROLİZUMAB
- FAZ II ÇALIŞMA
- 12 MSI-H/dMMR tümör türünde
- N=86
- ORR %53
- CR % 21
- ENDOMETRİAL KARSİNOM ORR %53





PEMBROLİZUMAB PROGRESS

KEYNOTE 028 FAZ I

KEYNOTE 158 FAZ 2
(PEMBROLİZUMAB)

2017

KEYNOTE FAZ 2
((LENVATİNİB+PEMBROLİZİMAB)

2019

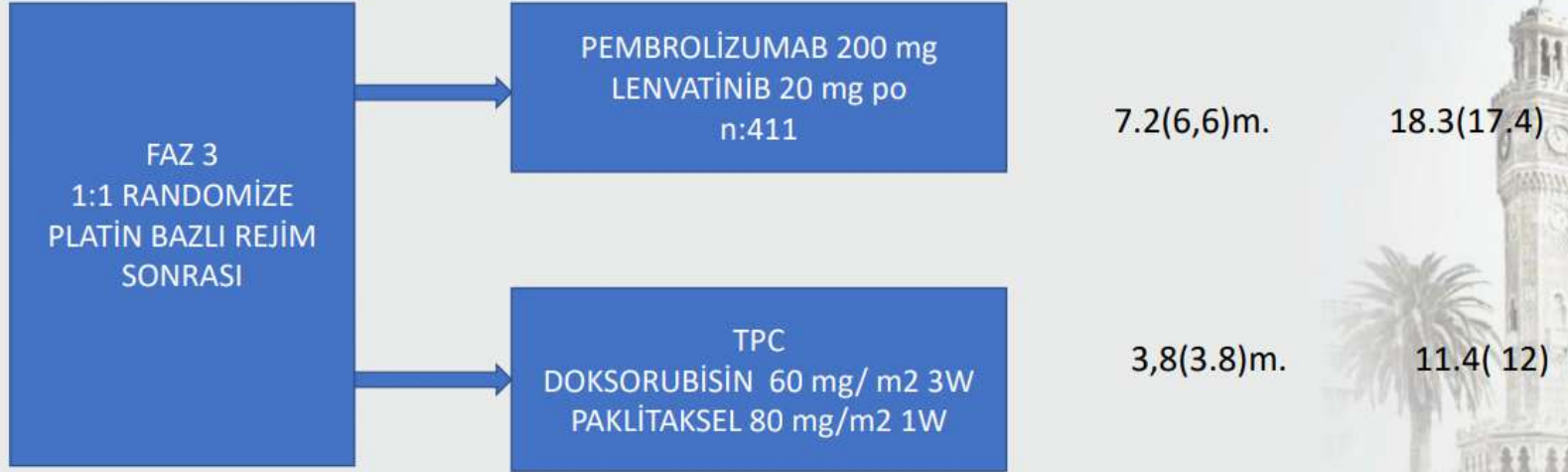
FDA APPROVED ACCELERATED APPROVAL
(LENVATİNİB+PEMBROLİZİMAB)

2019

KEYNOTE775 FAZ 3
(LENVATİNİB+PEMBROLİZİMAB)

2021

KEYNOTE 775 ÇALIŞMASI



CHECKPOINT İNHİBİTÖR(monoterapi)

• DURVALUMAB (PHAEDRA TRIAL)	ORR %43
• AVELUMAB	ORR %26.7
• NİVOLUMAB	ORR %23
• PEMROLİZUMAB(KEYNOTE 158)	ORR %57



İMMÜN CHECKPOINT İNHİBİTÖRLERİ (KOMBİNASYON ÇALIŞMALAR)

ClinicalTrials.gov Identifier	Phase	Trial Description
NCT03517449	III	KEYNOTE-775: pembrolizumab and lenvatinib vs. liposomal doxorubicin or paclitaxel
NCT03884101	III	LEAP-001: pembrolizumab and lenvatinib vs. carboplatin and paclitaxel
NCT02549209	III	NRG-GY018: carboplatin and paclitaxel plus pembrolizumab vs. placebo
NCT03981796	III	RUBY: carboplatin and paclitaxel plus dostarlimab vs. placebo
NCT03603184	III	AtTEND: carboplatin and paclitaxel plus atezolizumab vs. placebo
NCT03526432	II	Atezolizumab plus bevacizumab in advanced endometrial cancers and carcinosarcomas
NCT03951415	II	Durvalumab plus olaparib in advanced endometrial cancers and carcinosarcomas
NCT03694262	II	EndoBARR: atezolizumab, bevacizumab, and rucaparib in advanced endometrial cancers and carcinosarcomas
NCT03572478	I/II	Rucaparib and nivolumab in advanced endometrial cancers
NCT02912572	II	Avelumab in MSS, MSI-H, and POLE-mutated advanced endometrial cancer and of avelumab plus talazoparib in MSS advanced endometrial cancer
NCT03835819	II	Mirvetuximab soravtansine plus pembrolizumab in FR α -positive advanced MSS endometrial cancer

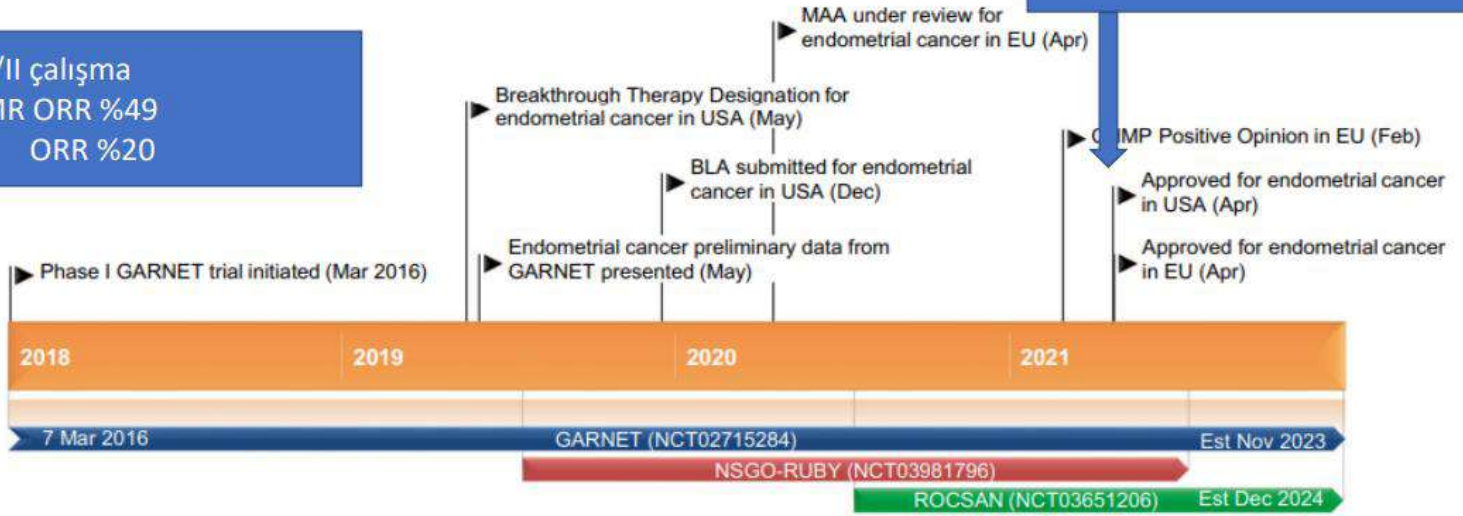
Abbreviations: MSS, microsatellite stable; MSI-H, microsatellite instability high/hypermethylated; POLE, polymerase ϵ ; FR, folate receptor.



DOSTARLİMAB(Anti-PD-1)

22 Nisan 2021 FDA onayladı
dMMR EC

Faz I/II çalışma
dMMR ORR %49
MSS ORR %20



- Phase I expansion cohort trial in solid tumours, including endometrial cancer
- Phase III trial in endometrial cancer
- Phase II/III trial in endometrial and ovarian cancers

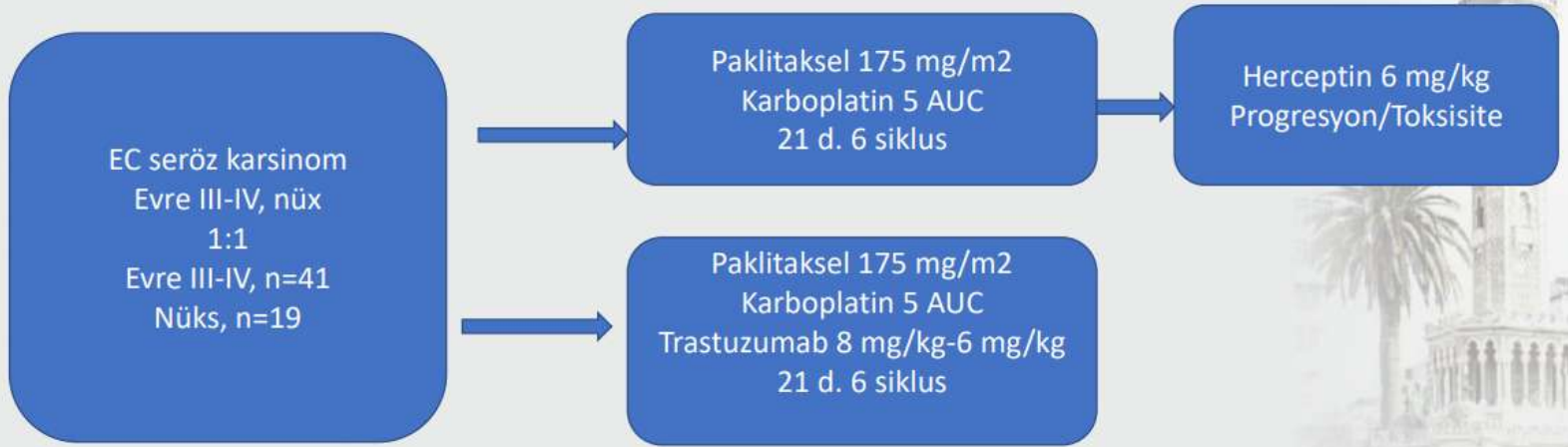


ANTİ-HER-2 TEDAVİLER

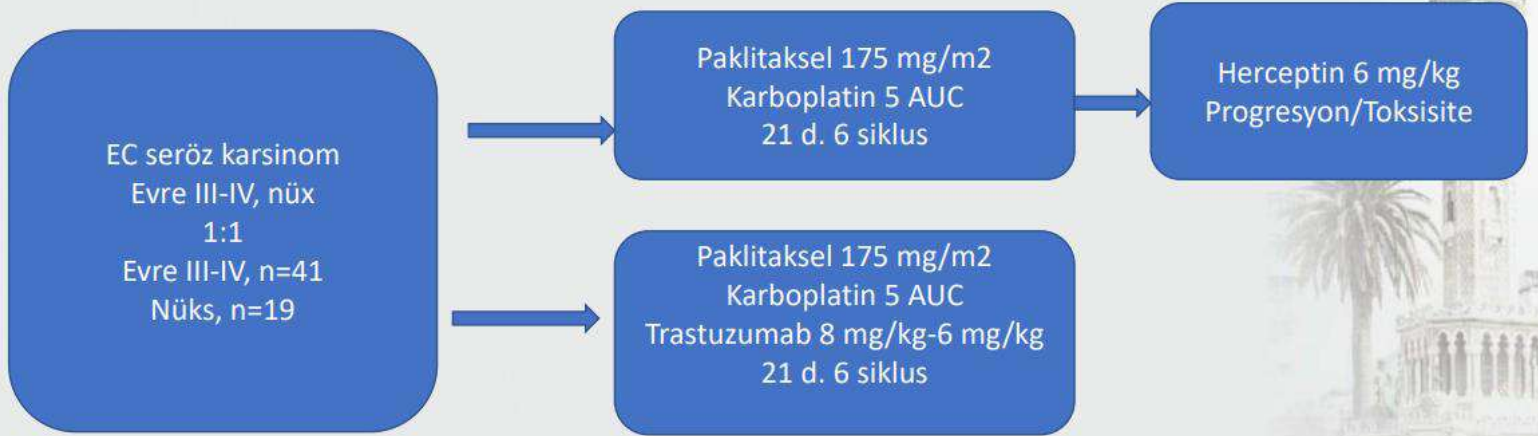
- HER-2 reseptör overekspresyonu endometrial seröz karsinomlarda %30 oranındadır
- Seröz karsinomda kötü prognoz ile ilişkilidir



Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus
Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas
That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu



Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus
Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas
That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



TAPUR ÇALIŞMASI

ASCO 2021

- Faz II basket çalışması, nonrandomize
- Daha önce yoğun tedavi almış hastalar
- HER-2, HER-3 amplifikasyon, overekspresyon, belirli mutasyonlara sahip hastalar
- Pertuzumab+ Trastuzumab kombinasyonu
- ORR %7
- DCR %37

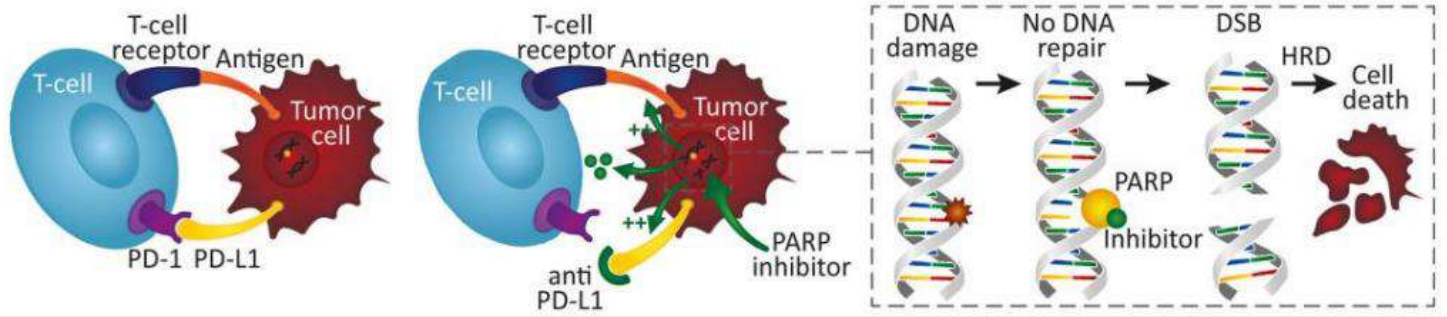
J Clin Oncol.
2021;39(suppl 15):5508

ANTI-HER-2 TEDAVİLER

- Trastuzumab tek ajan etkinliği endometrial kanserde gösterilememiştir
- Her-2/Her-3 p95 truncated varyant varlığının meme kanserli hastalardan sıklığının fazla olması tedavi yanıt yetersizliğinde önemli bir faktör
- PI3K yolağının aktive olması dirençle ilişkilidir



PARP İNHİBİTÖRLERİ

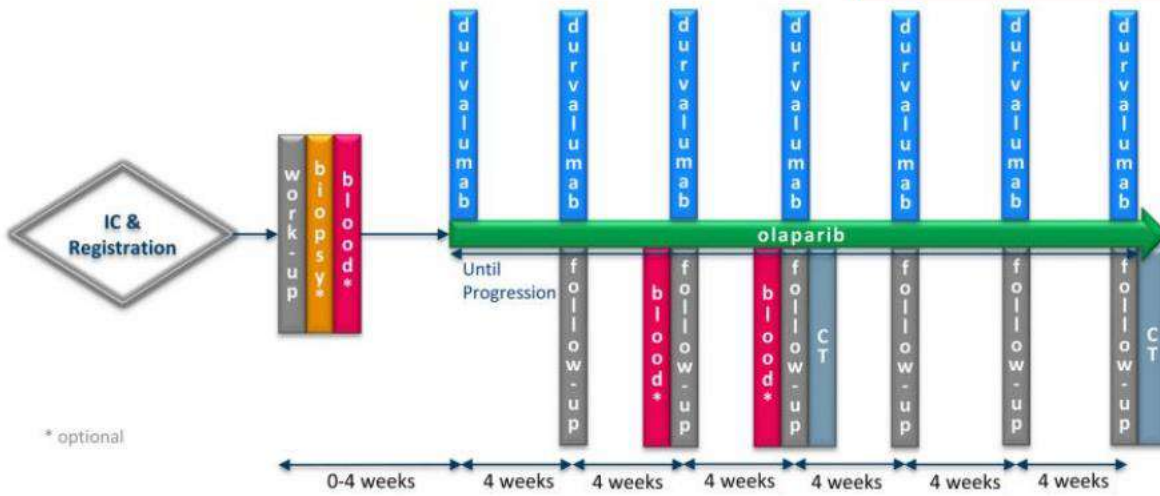


- PARP inhibitörlerinin monoterapide yeri sınırlıdır
- Sıklıkla EC de immünoterapi ile kombinasyonu sinerjik etkilidir
- Tümör neo-antijen ekspresyonunu ve kemokin salınımını artırır
- cTL aracılı immün yanıtı indükler

DOMEC ÇALIŞMASI

ongoing

FAZ II
Durvalumab+Olaparib, single arm
n=55
Metastatik/Nüks EC





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



- **Rucaparib + nivolumab** **NCT03572478**
Advanced Endometrial Cancer (and CRPC) 60 hasta
faz 1b/2a Single Group / Randomized
- **Avelumab + Talazoparib** **NCT02912572**
- Advanced Endometrial Cancer (cohort2: MSS) 70 hasta
Faz 2 Non-Randomized



ANTI-ANJİOGENEZ İNHİBİTÖRLERİ

- Yanıt oranları %10-15
- PFS 2-5 ay



GOG 86P ÇALIŞMASI

- 1.kol- paklitaksel-karboplatin-bevacizumab
- 2.kol- paklitaksel-karboplatin-temsirelimus
- 3.kol- ixabepilon-karboplatin-bevacizumab
- 4.kol- paklitaksel-karboplatin

PFS NS, OS P ($p < 0.039$) ★ ??

CTNNB1 mut. (%26), %94 exon 3 mut.

Bevacizumab
Uzun PFS ★

ANTI-ANJİOGENEZ İNHİBİTÖRLERİ

Agent	Median Progression-Free Survival (months)
Bevacizumab ⁶⁸	4.3
Aflibercept ⁶⁹	3.3
Brivanib ⁷⁰	3.5
Cediranib ⁷¹	3.6
Nintedanib ⁷²	3.3
Trebanib ⁷³	2.0
Sunitinib ⁷⁴	3.0
Cabozantinib ⁷⁵	4.8

ANJİOGENEZ İNHİBİTÖRLERİ

Kabozantinib

- Faz II
- 102 hasta
- PFS 4,8 ay
- Endometroid ORR %14
- Seröz ORR %12
- Nadir histoloji ORR %6

CTNNB1

Yüksek ORR
PFS 7,6 ay



Clinical Trial > J Clin Oncol. 2015 Mar 10;33(8):930-6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3401.

Epub 2015 Jan 26.

Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma

- Letrozol-Everolimus
- ORR %32
- CTNNB 1 mutasyonu iyi yanıtli



CDK İNHİBİTÖRLERİ

- Endometrial kanserlerde CDK4 ekspresyonu %35-%77
- Palbosiklib+letrozol/letrozol randomize faz II çalışma. Sonuçlar bekleniyor
- Ribosiklib +letrozol tek kol 20 hasta PFS 5.3 ay





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



TEŞEKKÜRLER





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
OVER ve ENDOMETRİUM KANSERLERİ SEMPOZYUMU



DOÇ. DR. TAHA REŞİD ÖZDEMİR
SBÜ İZMİR TEPECİK SUAM
GENETİK HASTALIKLAR TANI MERKEZİ



Lynch Sendromu (LS) Nedir?

OD kalıtım gösteren, yüksek penetransa sahip bir kanser yatkınlık sendromudur.

LS-ilişkili Kanserler Nelerdir?

Endometrial ca (EC) (tüm EC %5'i), kolon ca (CRC) (kalıtsal CRC en sık sebebi, tüm CRC ca %3'ü), over ca, mide ca, beyin tm (özellikle glioblastoma), ince barsak ca, pankreas ca, biliyer trakt ca, ürotelyal ca (renal pelvis, üreter ve/veya mesane), sebaceöz adenokarsinom

Sebebi Nedir?

DNA yanlış-eşleşme tamir genlerinde (MisMatch Repair–MMR genes) meydana gelen mutasyonlar sonucu meydana gelir.

MMR genes : MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (delesyonlar)

Kimlerde Araştırılmalı? (Genetic Familial High-Risk Assessment Colorectal Version 1.2021-May 11, 2021)

1- Ailede bilinen LS patojenik varyantı

2- Herhangi bir yaşta PCR, NGS veya IHC ile MMR defekti tespit edilmiş tümöre sahip olan olgu

3- CRC veya EC tanısı almış olup aşağıdakilerden herhangi birine sahip olma durumunda:

- Tanı yaşı <50
- Senkron veya metakron LS-ilişkili ca (tanı yaşına bakılmaksızın)
- 1. veya 2. derece akrabalarında LS-ilişkili ca tanısı "1" olgu (tanı yaşı <50) veya "≥2" olgu (tanı yaşına bakılmaksızın)

4- Başvuran olgunun aile öyküsünde aşağıdakilerden herhangi birinin olması durumunda:

- 1. derece akrabalarında EC veya CRC tanısı alan "≥1" olgu (tanı yaşı <50)
- Tanı yaşına bakılmaksızın CRC veya EC tanısı alan ve buna ek olarak senkron veya metakron LS ile ilişkili ca tanısı alan 1.derece akraba olan "≥1" olgu
- LS ile ilişkili ca tanısı alan 1. veya 2. derece akraba olan "≥2" olgu (olguların en az birinde tanı yaşı <50)
- Tanı yaşına bakılmaksızın LS ile ilişkili ca tanısı alan 1. veya 2. derece akraba olan "≥3" olgu

5- LS için model tarafından öngörülen risk artışı

Risk hesaplama programlarına göre (ör: PREMM₅, MMRpro, MMRpredict), MMR gen patojenik varyantına sahip olma riski ≥%5 olan olgu

Tanıda Hangi Genetik Testler?

Günümüzde LS tanısında, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM vb hereditör kanser yatkınlık genlerini içeren 'targeted (hedeflenmiş) NGS panel' ler kullanılmaktadır. NGS sonuçlarının normal çıkması durumunda aynı genlere yönelik 'delesyon/duplikasyon' (MLPA) analizi yapılmaktadır.

Patojenik (P)/Muhtemel Patojenik (Likely Pathogenic) (LP) Varyant-pozitif Hasta Yönetimi Nasıl Olmalı?

EC

30-35 yaşlarından itibaren 1-2 yılda bir pelvik muayane ile birlikte endometrial biyopsi; doğurganlığın tamamlanmasından sonra risk azaltıcı total histerektomi seçeneğinin değerlendirilmesi önerilmekte

CRC

MLH1/MSH2 genlerinde P/LP varyant saptanması durumunda 20-25 yaşından itibaren her 1-2 yılda bir kolonoskopi (ailede <25 yaş tanı varsa, 2-5 yıl öncesinden); MSH6/PMS2 genlerinde ise 30-35 yaşından itibaren her 1-2 yılda bir kolonoskopi (ailede <30 yaş tanı varsa, 2-5 yıl öncesinden) önerilmekte

Over ca

Risk-azaltıcı bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) seçeneğinin değerlendirilmesi; BSO'yu seçmemiş hastalarda 30-35 yaşından itibaren yılda bir serum CA-125 ile kombine transvajinal USG ile takip önerilmekte

Mide ve İnce barsak ca

40 yaşında özofagogastroduodenoskopi (EGD) ile mide biyopsisi ve her 3-5 yılda bir EGD (risk faktörleri değerlendirilerek) önerilmekte

Ürotelyal ca (renal pelvis, ureter ve/veya mesane)

30-35 yaşlarından itibaren yılda bir idrar tahlili önerilmekte

Pankreas ca

Hastanın 1. veya 2. akrabaları arasında (aynı taraf) ≥1 kişide ekzokrin pankreas ca tanısı olması durumunda 50 yaşından itibaren tarama önerilmekte (tarama yılda bir kontrastlı MRI/MRCP ve/veya EUS)

Aile taraması

Saptanan P/LP varyant açısından aile taraması ve genetik danışmanlık alınması önerilmektedir.

 **SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-14
ULUSAL Over ve Endometrium Kanserleri Sempozyumu

OLGU SUNUMU

DR. GAMZE AKÖZ
SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ ABD



HASTA BİLGİLERİ: 46YAŞ, 2SC, 52KG, 150CM

ÖZGEÇMİŞ: ÖZELLİK YOK
SOYGEÇMİŞ: BABA BEYİN TM

JM:CX NORMAL, SAĞDA UMBLİKUS ALTINA KADAR UZANAN, SERT, MOBİL, UTERUS İLE BİRLİKTE HAREKET EDEN KİTLE PALPE EDİLDİ.

TV USG: UTERUS NORMAL, SAĞ LATERALDE YAKLAŞIK 10 CM LİK DÜZENSİZ SINIRLI SOLİD KİTLE İZLENDİ. DOUGLASTA SERBEST SIVI İZLENDİ.

MR: SAĞ OVERDE YAKLAŞIK BOYUTU 10X7 CM OLAN, SOL OVERDE BOYUTU 8X6 CM BOYUTUNDA İÇERİSİNDE YER YER T1 HIPOINTENS, T2 HIPOINTENS SOLİD KOMPONENTLER BULUNDURAN HETEROJEN YAPIDA KİSTİK KOMPONENTLERİ MEVCUT LEZYONLAR İZLENMEKTEDİR.

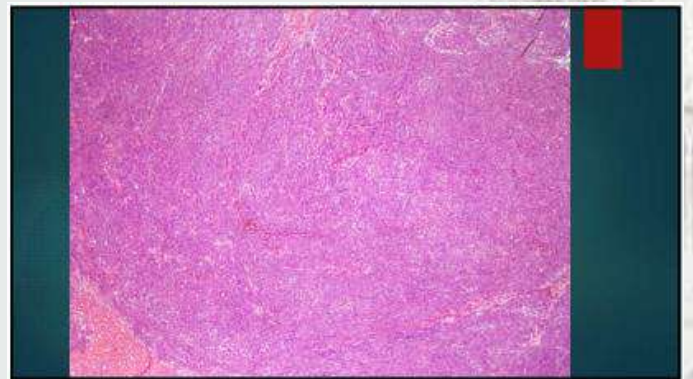
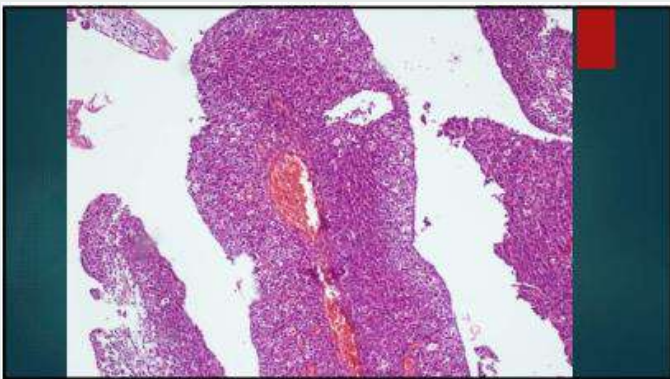
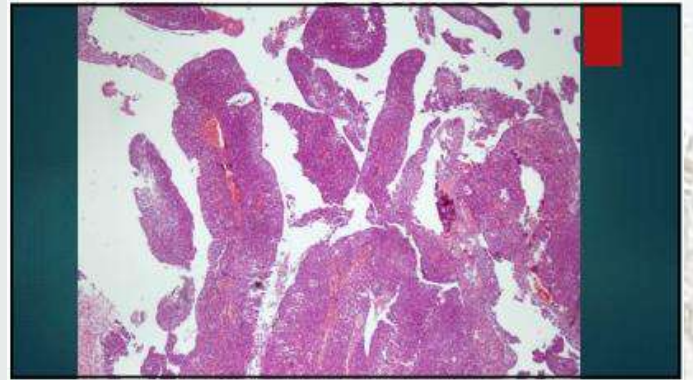
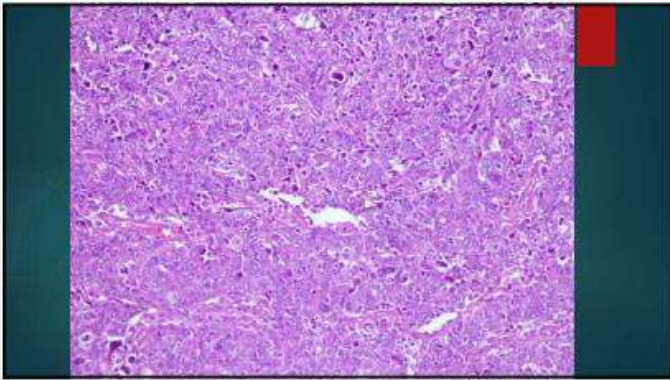
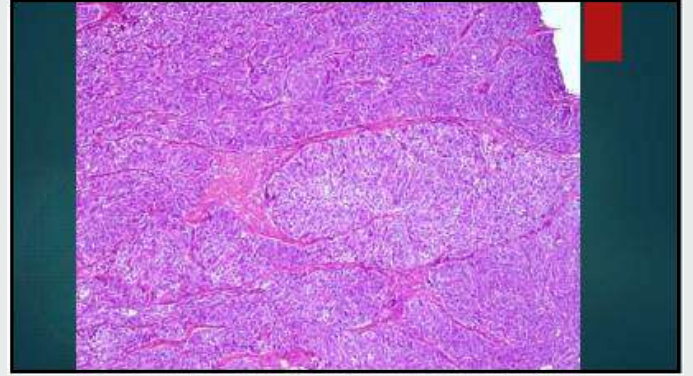
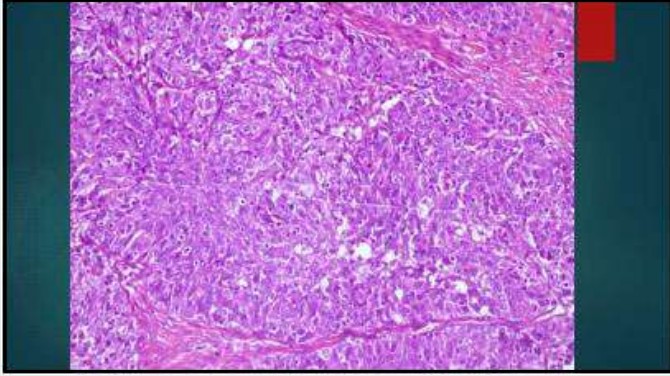
Ca-125	>5130.0	U/mL	0	35
CA 15-3	199.7	U/mL	0	23.5
CA 19-9	<0.8	U/mL	0	35
CEA	2.36	µg/L	0	7

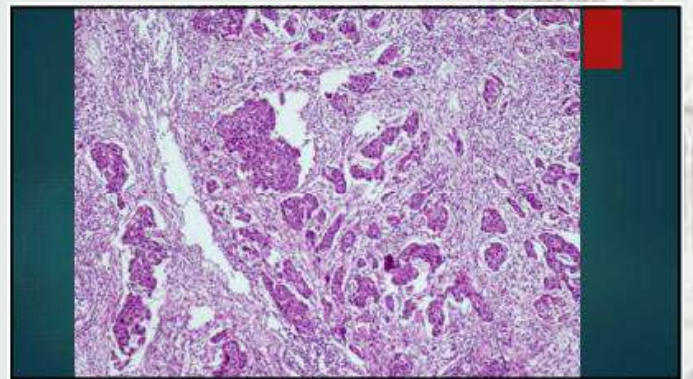
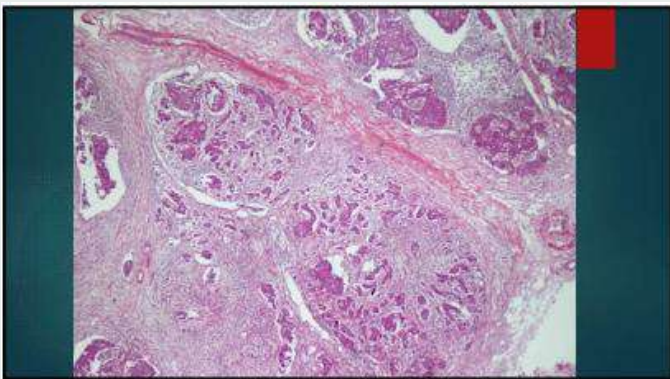
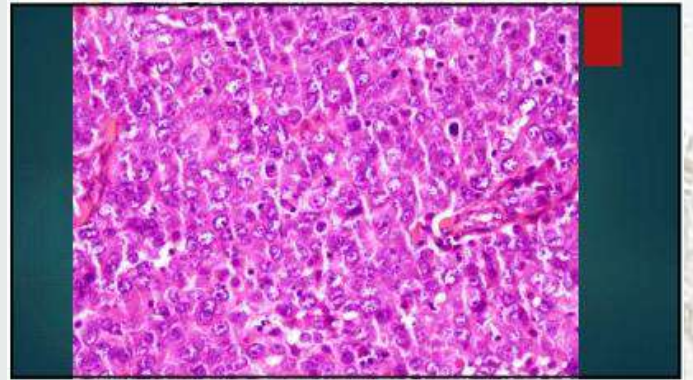
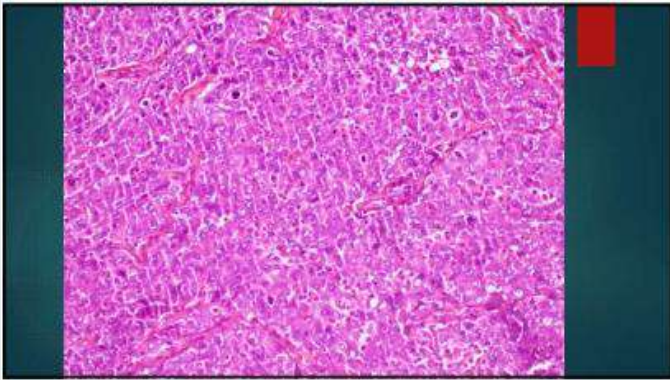
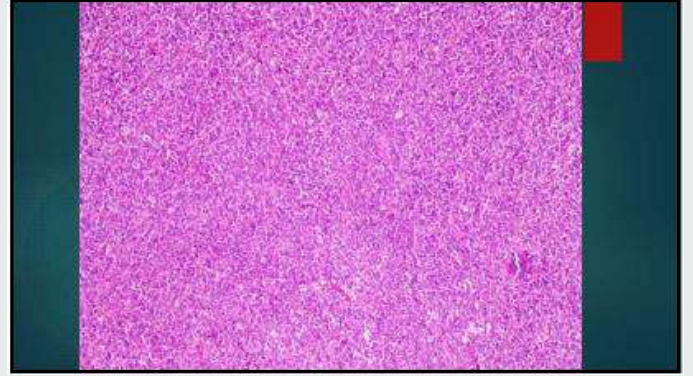
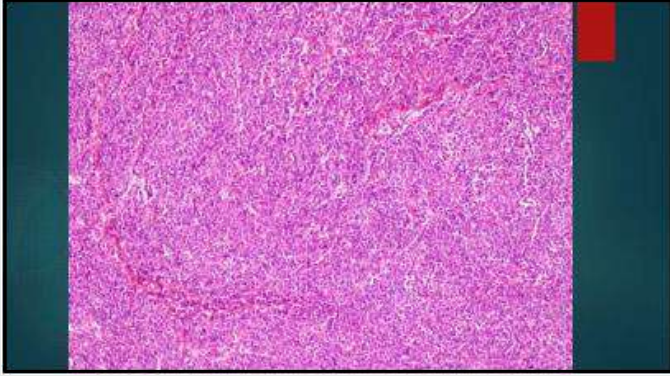
PRİMER SİTOREDÜKSİYON
(TAH+BSO+APENDEKTOMİ+PPLND+TOTAL OMENTEKTOMİ+DOUGLAS PERİTONEKTOMİ+MESANE PERİTONEKTOMİ+RENAL VEN ÜSTÜ LENF NODU EKSİZYONU+FALSİFORMLİGAMAN EKSİZYONU+APENDEKTOMİ+İNCE BARSAK MEZOSUNDAN LENF NODU EKSİZYONU+MİDE KÜÇÜK KURVATÜRDAN LENF NODU EKSİZYONU)+SAĞ HEMİKOLEKTOMİ

MAKROSKOPİK BULGULAR

SAĞ OVER: Boyutları 15x8x9 cm olan multinodüler görünümde dış yüzü düzgün bir alan 5x1 cm boyutlarda tubaya bitişik ameliyat materyalidir. Kesitinde solid balıketi kıvamında olduğu dikkati çekti.

SOL OVER: Boyutları 8x5x4,5 cm olan dış yüzü düzgün, kısmen nodüler, kısmen kistik görünümde ameliyat materyali. Kesitinde en büyüğü 4 cm çapta çok sayıda kistik ve solid balıketi kıvamında alanlar dikkati çekti.





Patolojik Tanı

- BİLATERAL OVERLERDE YÜKSEK DERECELİ SERÖZ KARSİNOM
- APPENDİKSTE SERÖZ KARSİNOM METASTAZI
- LENF NODLARINDA SERÖZ KARSİNOM METASTAZI(37 /75)
- OMENTUMDA SERÖZ KARSİNOM METASTAZI
- SERÖZ KARSİNOM METASTAZI(SOL TUBA UTERİNA,FALSİFORM LİGAMENT,MORRISON POŞU İMPLANT,RENAL VEN ÜZERİ İMPLANT,KARACİĞER ÜZERİ DİAFRAM,MESANE PERİTONU,DOUGLAS İMPLANT)

CAP Onkorisk Paneli : BRCA1 geninde
NM_007294.3:c.5467+2T>C Heterozigot varyant
saptanmıştır

Tedavi Planı: adjuvan 6 kür karboplatin- paklitaksel

Genel Bakış

Germline BRCA1/2 mutasyonları, en yaygın over tümör alt tipi olan epitelyal over neoplazmı olan kadınların yaklaşık %15'inde bulunur.

BRCA mutasyonlarına bağlı HBOC ile ilişkili over kanserinin ayırt edici histopatolojik tanısı, yüksek dereceli seröz karsinomdur ve bu neoplazmlarla teşhis edilen hastalarda BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyonlarının sıklığı yaklaşık %25'e yükselir.

Yüksek dereceli seröz karsinoma ek olarak, endometrioid, müsinöz ve berrak hücre farklılaşması (ve diğerleri) dahil olmak üzere diğer over tümör histotipleri de BRCA ile ilişkili kohortlarda değişen derecelerde tanımlanmıştır.

Genel Bakış

Histopatolojik özellikler

Fujiwara ve ark.

BRCA1 germline mutasyon taşıyıcılarından oluşan bir kohorttaki tubo-over karsinomları

yüksek dereceli ve seröz/andiferansiye histoloji

belirgin tümör infiltrate edici lenfositler (TIL'ler)

dev/bızar formlarla belirgin nükleer atipi ve bol mitotik figürler

sergileme eğiliminde

Prediction of BRCA1 germline mutation status in women with ovarian cancer using morphology-based criteria: identification of a BRCA1 ovarian cancer phenotype.
Fujiwara M, McGuire VA, Fehlg A, Sath W, Whittemore AS, Longacre TA
Am J Surg Pathol. 2012 Aug; 36(8):1170-7.

Soslow ve ark.

somatik BRCA1/2 mutasyonu veya promotör hipermetilasyonu olan tümörlere ek olarak germline BRCA1/2 mutasyonlarına sahip hastalardan alınan tümörleri inceledi

BRCA1 ile ilişkili yüksek dereceli seröz karsinomlar

yüksek mitotik oranlar,

artan TIL'ler,

coğrafi/komodo tipi nekroz ve ve Solid, psödo-Endometrioid ve Transizyonel benzeri (SET) özellikler

BRCA2 mutasyonlu tümörler

SET özelliklerine sahip

ancak göreceli TIL ve nekroz eksikliğine sahip olma eğiliminde

Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma.
Soslow RA, Han G, Park RJ, Gang R, Olvera N, Spriggs DR, Kauff ND, Levine DA
Mod Pathol. 2012 Apr; 25(4):522-36

Primer tümör bölgesindeki özelliklere ek olarak

Metastatik odaklardaki spesifik arşitektürel paternler de
BRCA 1/2 mutasyon durumu ile yüksek uyumluluk
göstermektedir.

Arşitektürel paternler

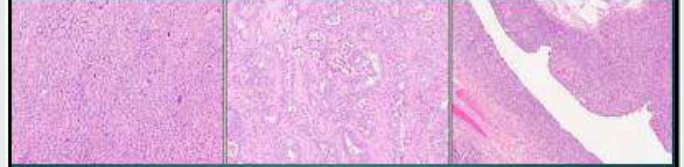
yuvarlak ve itici kontürlü / medüller benzeri invazyon içeren
metastatik depozitler veya

baskın olarak mikropapillalardan oluşan infiltratif invazyon

Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with BRCA deficiency. Reyes MG, Arnold AG, Kauff ND, Levine DA, Soslow RA
Mod Pathol. 2014 Oct; 27(10):1405-11

Morphological features of BRCA1 and BRCA2 associated high-grade serous carcinoma

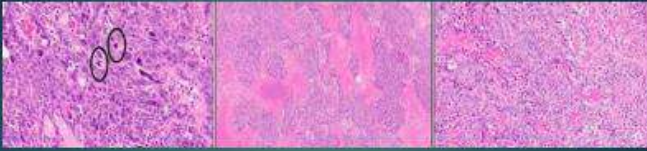
Morphological feature	BRCA1	BRCA2
Architecture	Frequent SET morphology	
Nuclear atypia		Nuclear
Necrosis	Abundant	Relatively deficient
TILs	Abundant	Relatively deficient
Morphology of metastases	Pushing invasion or infiltrative invasion composed exclusively of micropapillae	
Immunophenotype	CK7 +, PAX8 +, WT1 +, ER +, PR +, absent expression pattern of p53, and diffuse p16	



SOLID

PSÖDO-ENDOMETRİÖİD

TRANSİZYONEL
HÜCRELİ KARSİNOM
BENZERİ



Yüksek mitotik
aktivite

Coğrafi nekroz

Artmış TIL



Nodüler ve itici
kontürlü
metastatik odaklar

İnfiltratif tarzda / mikropapillabaskın invazyon

Tanımlanan histopatolojik özellikler BRCA- mutasyonuna uğramış tümörler ile ilişkili olmasına rağmen, bugüne kadarki veriler, germ hattı mutasyonları ile ilişkili tümörleri somatik mutasyonlara ve BRCA promotör metilasyonuna karşı tek başına morfolojiye dayalı olarak doğru bir şekilde ayırt etmek için yeterli olabilecek farklılıkları gösterememiştir.

Bu nedenle, doğrulayıcı genetik testler gereklidir.

Bununla birlikte, BRCA1/2 ile ilişkili morfolojik özelliklerin tanımlanması, klinik rehberlik ve potansiyel genetik tarama için yararlıdır.

TEŞEKKÜRLER



DR. EMİN BÜYÜKTALANCI

**SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

PATOLOJİ ABD





- 52 Yaş Kadın
- 48 Yaşında Splenik fleksura kolon kanseri (T3N1M0)
- KT öyküsü
- Anne endometrium kanseri ex (70 yaş)





- Kanama şikayeti
- Malignite kuşkusu
- **MRG:**
- Endometrial kavite içinde uzun aksı 3 cm
- **Myometriuma yüzeyel invaze kitle**





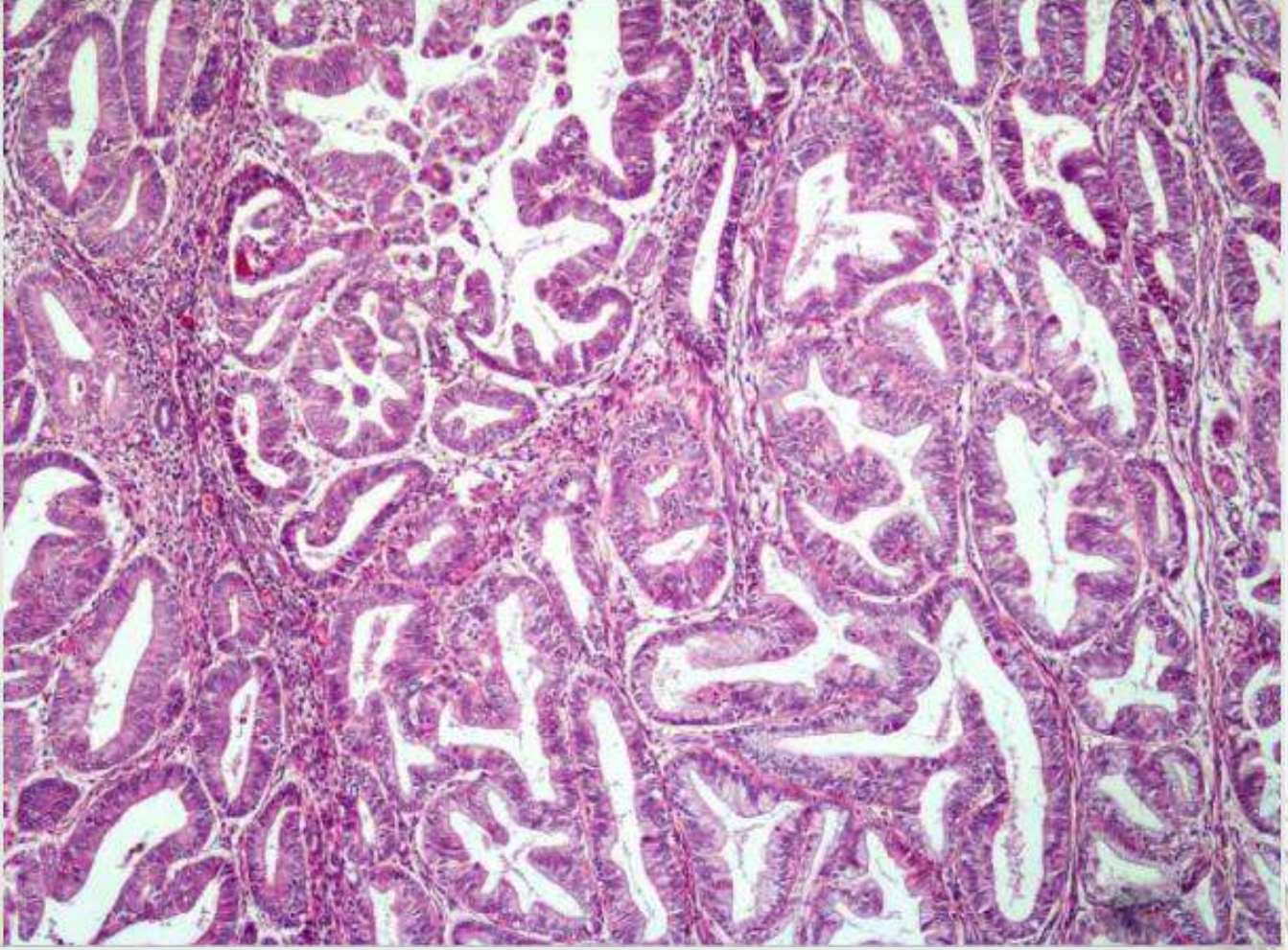
- **TAH+ BSO + PVLND +FROZEN**
- **FROZEN SONUCU:**
 - **3 cm**
 - **Alt uterin kavite**
 - **Yüzeyel invaziv**
 - **Endometrioid Adenokarsinom**

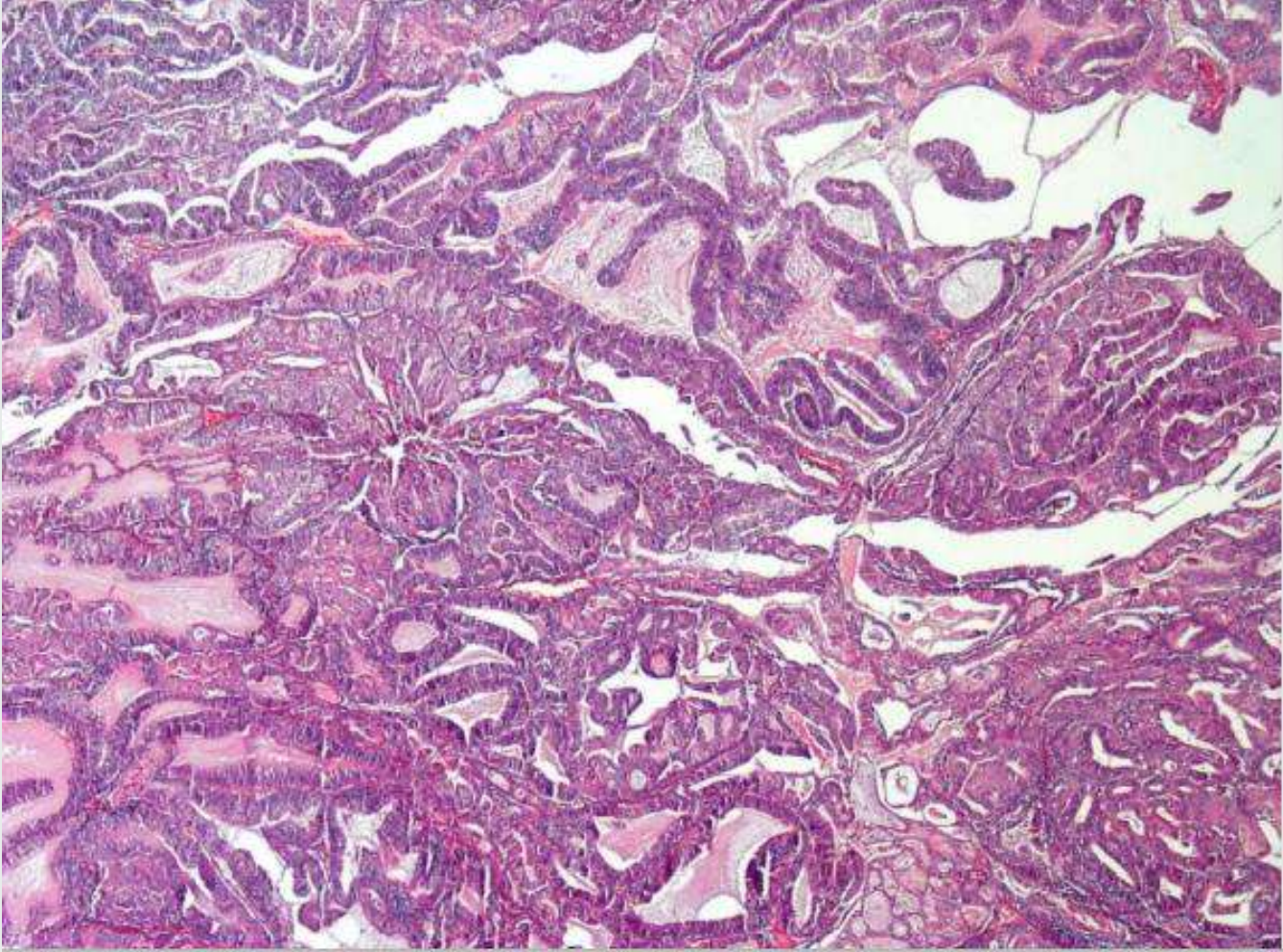


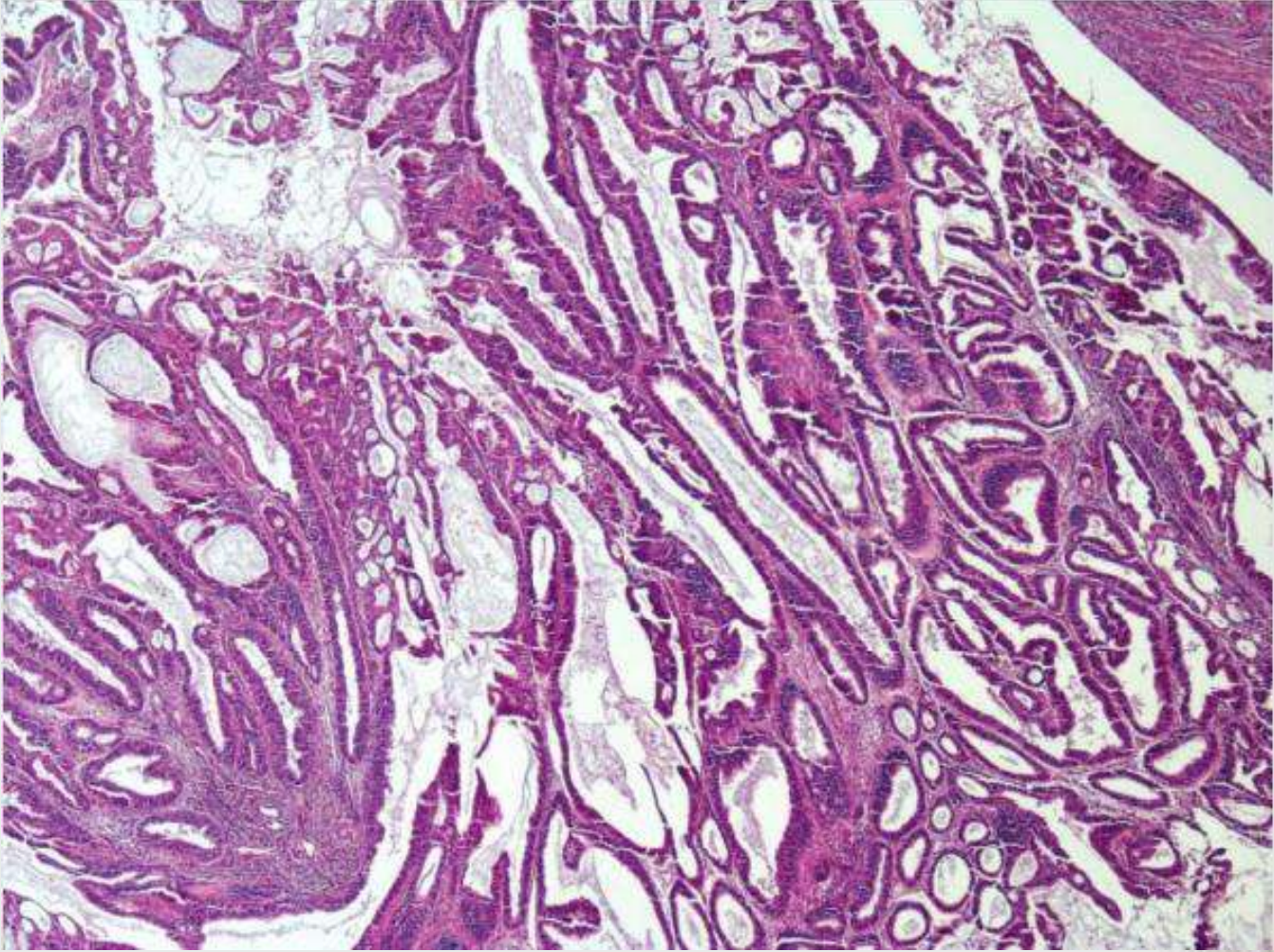


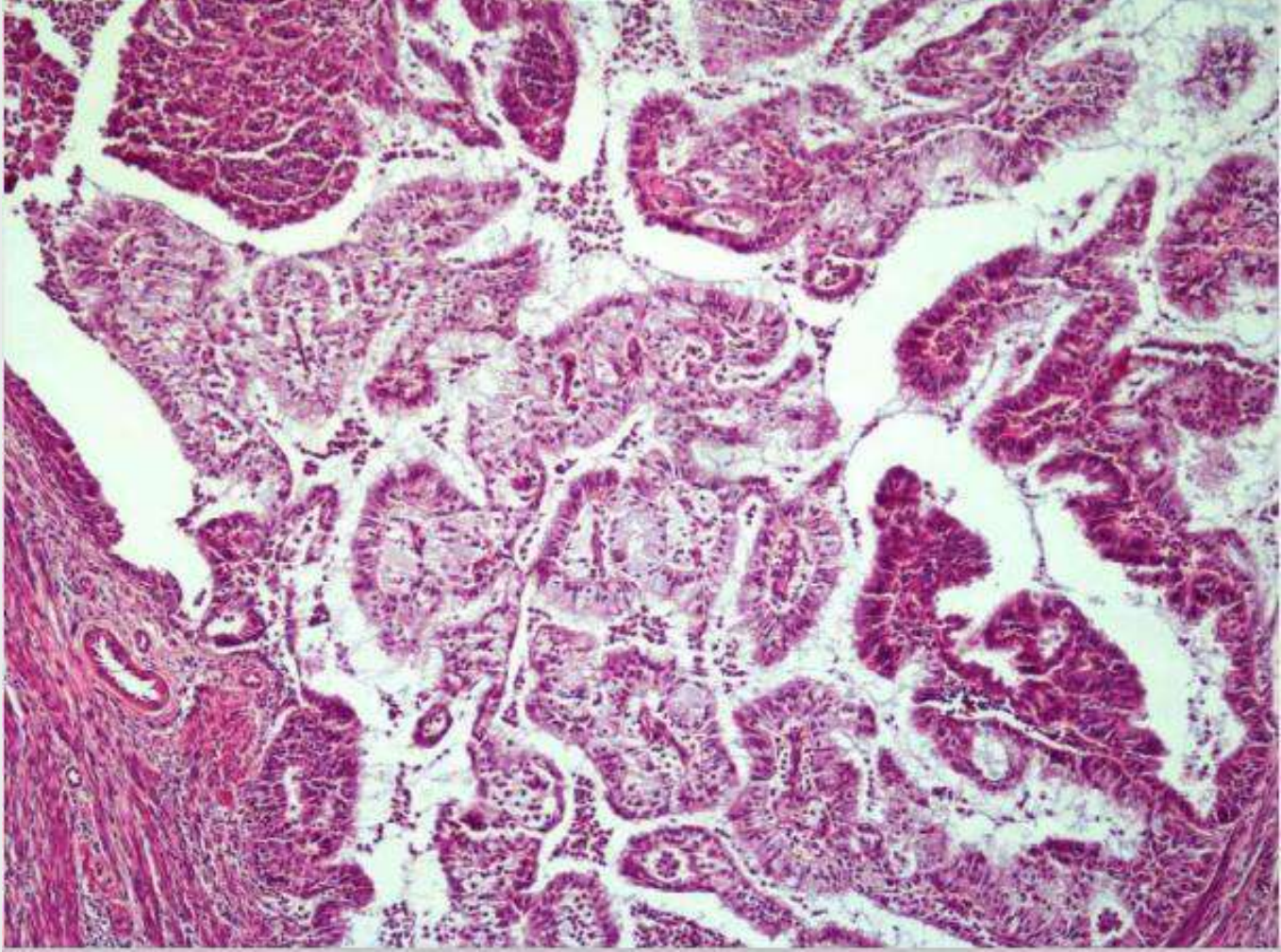
- **PATOLOJİ / MAKROSKOPİ:**
- Alt uterin kavitede 3x2,5x1 cm boyutlarda düzensiz görünümlü yer yer papiller alanlar barındıran lezyon
- Tam kat duvar kalınlığı 1,8 cm lezyon invazyon derinliği 0,6 cm

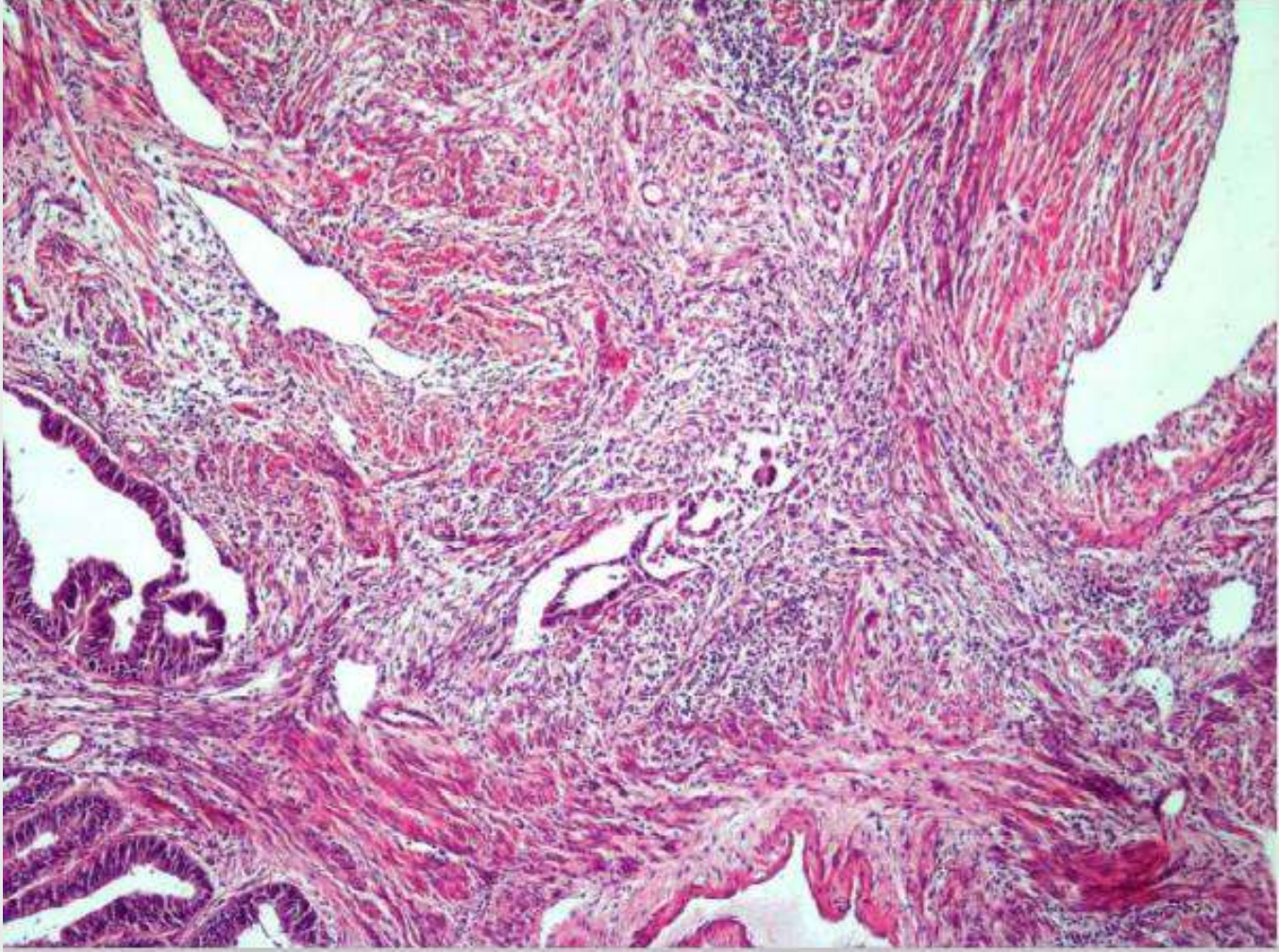


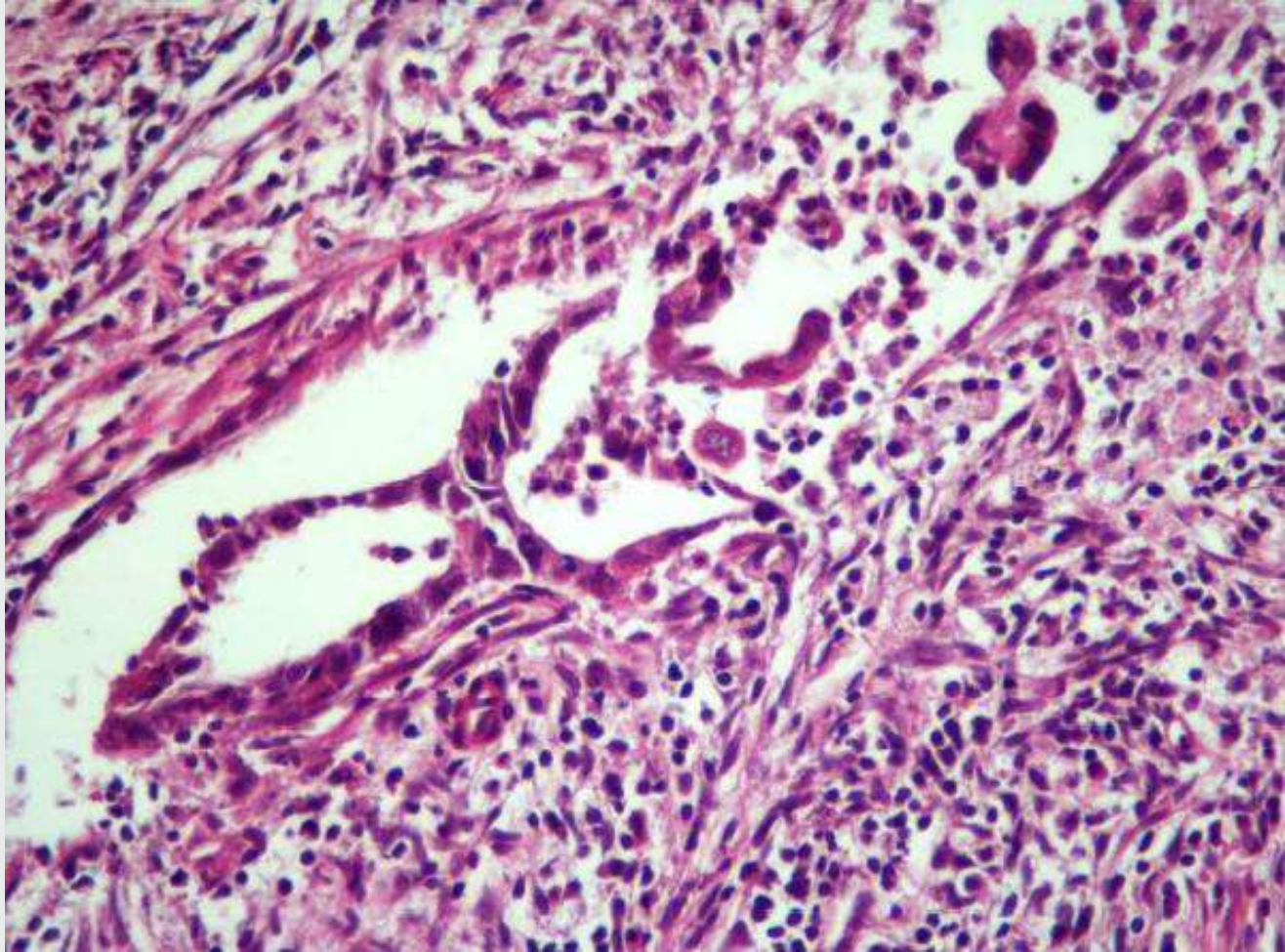


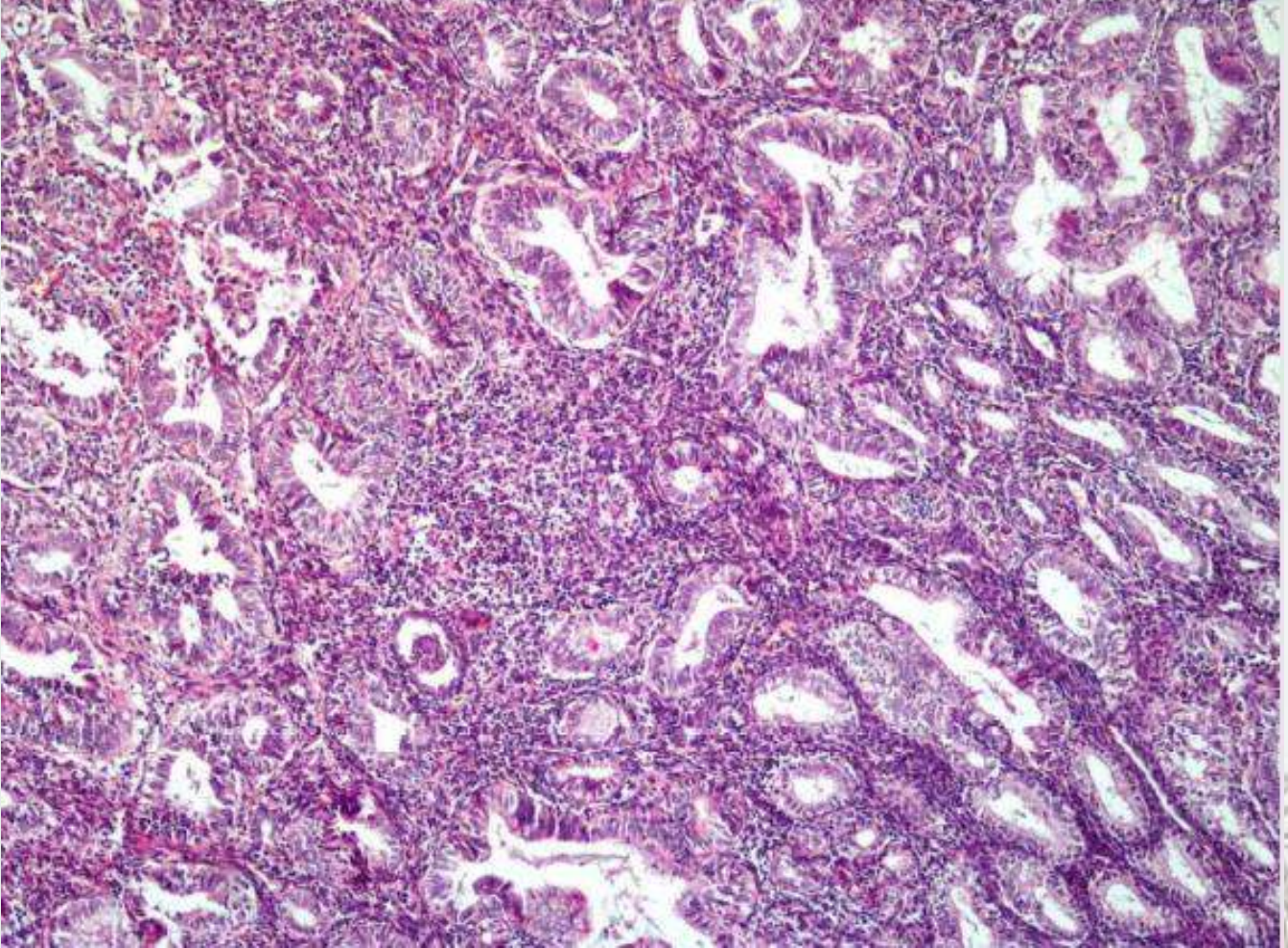


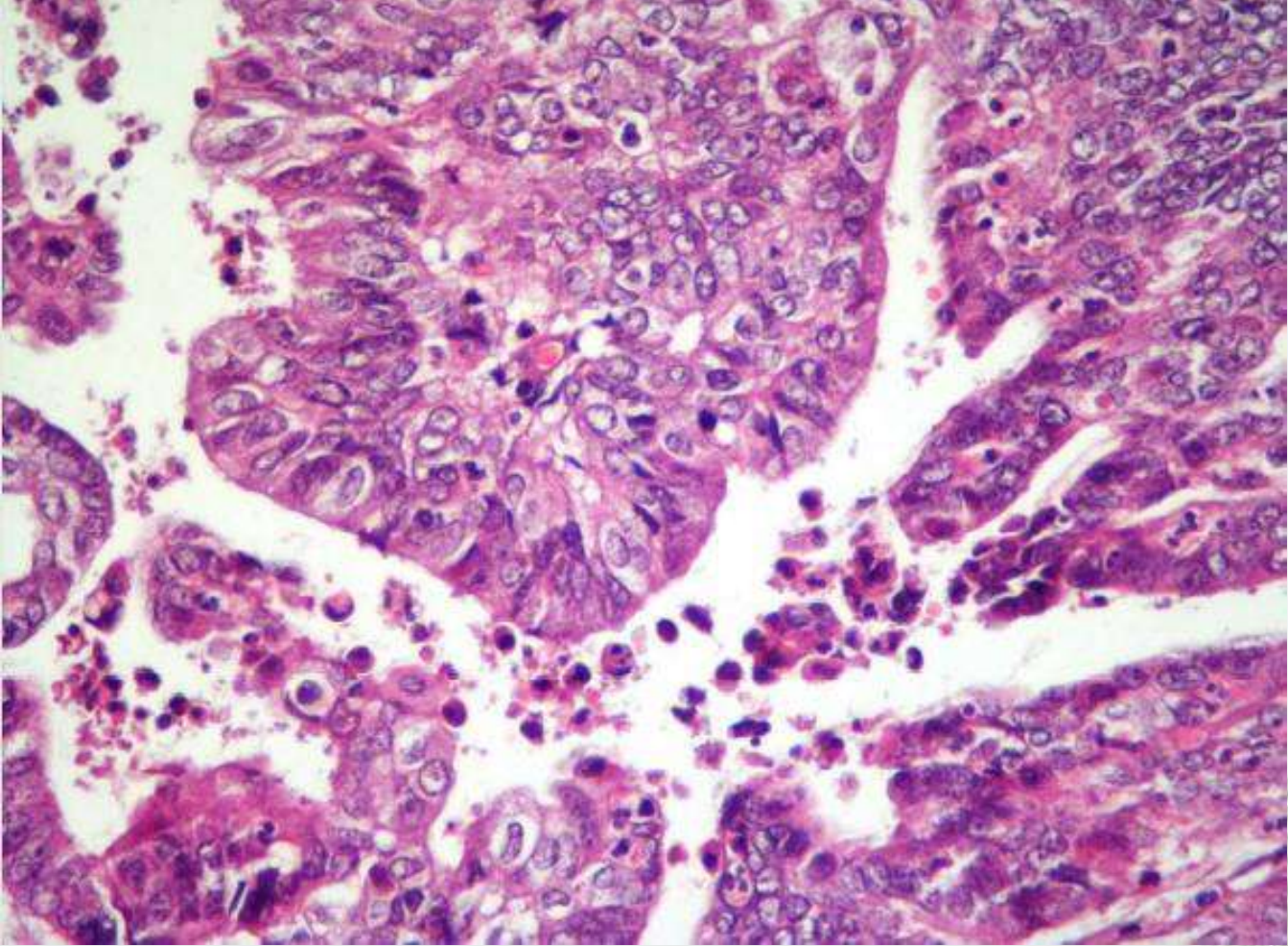


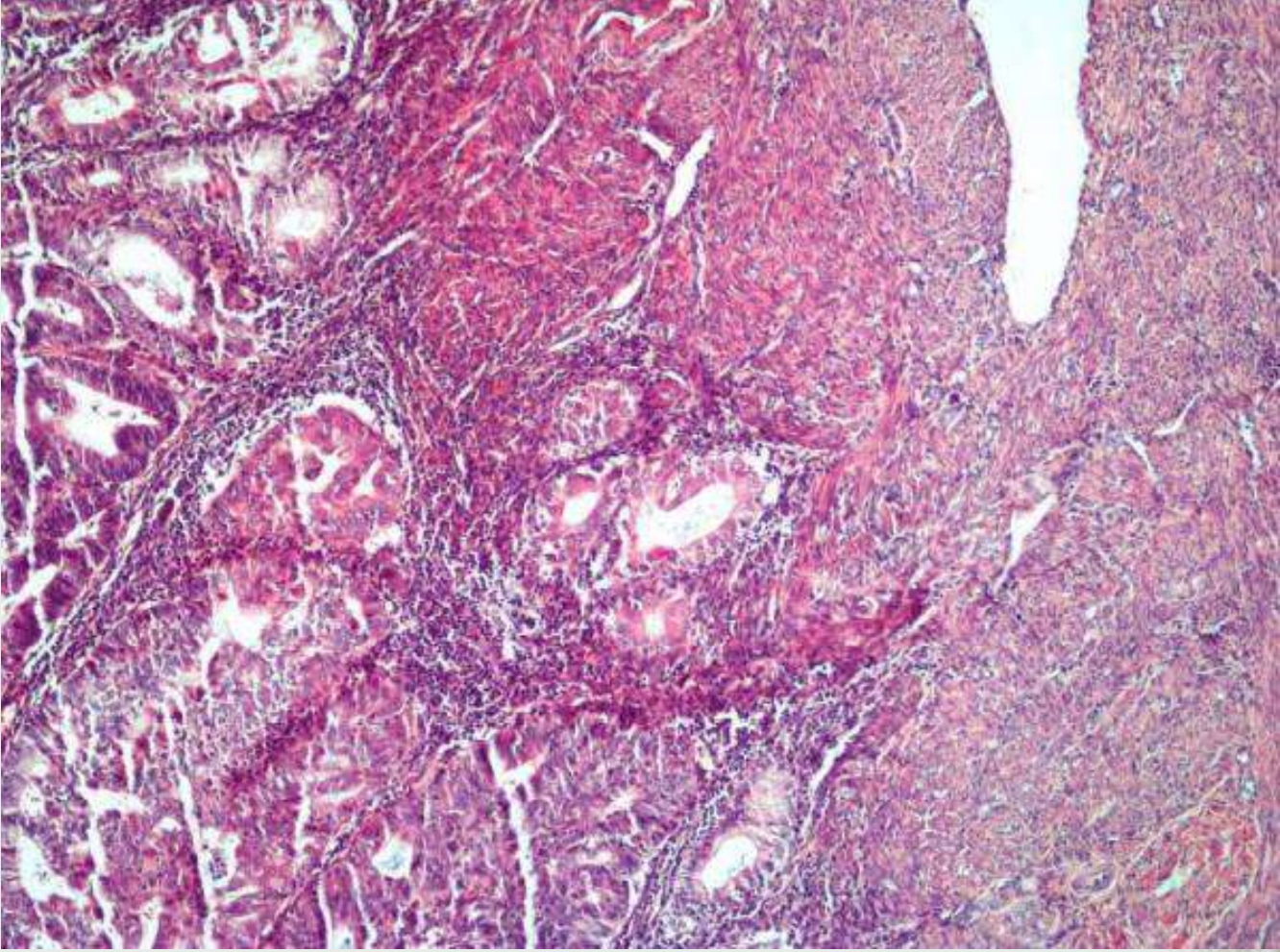


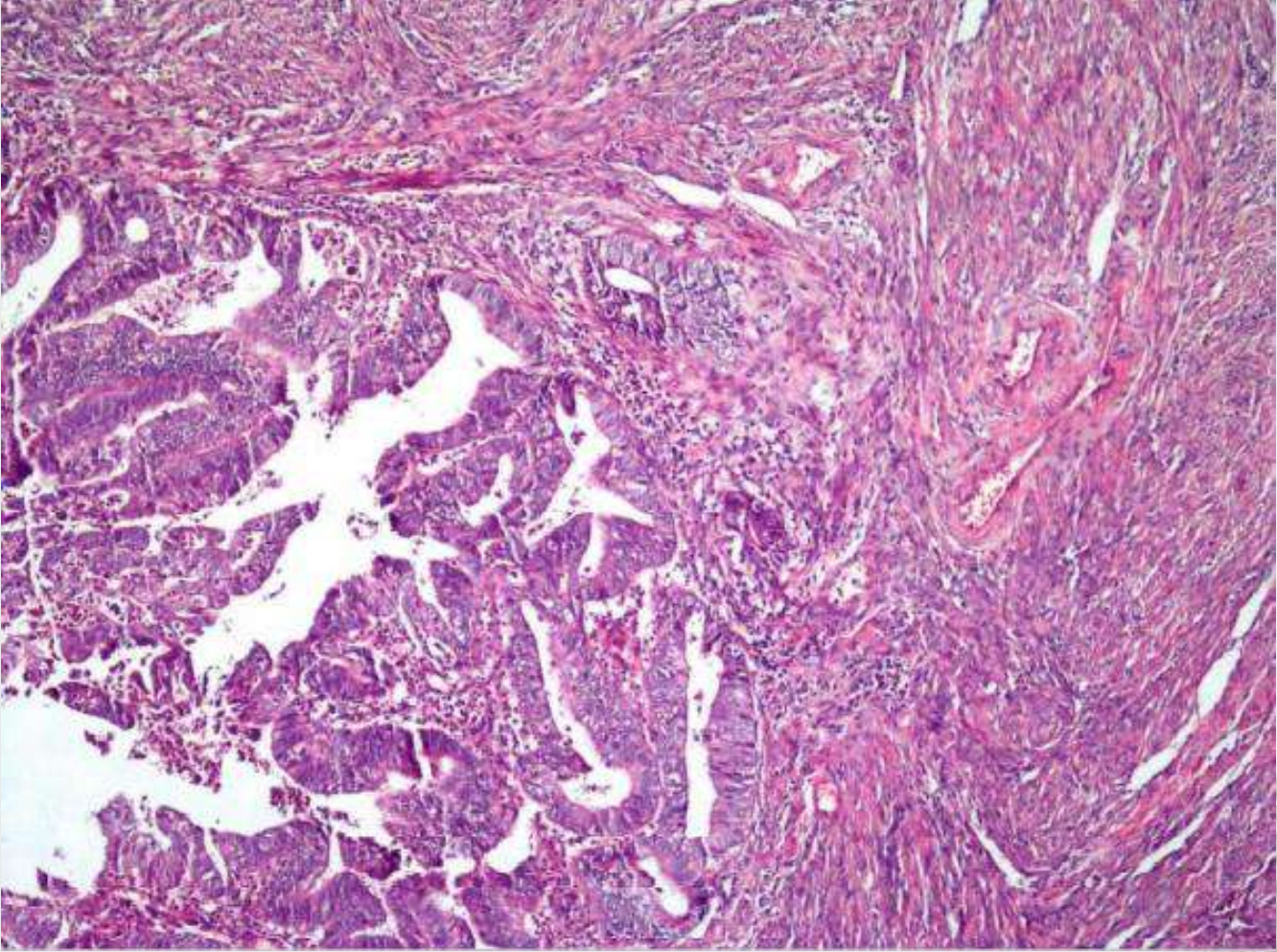




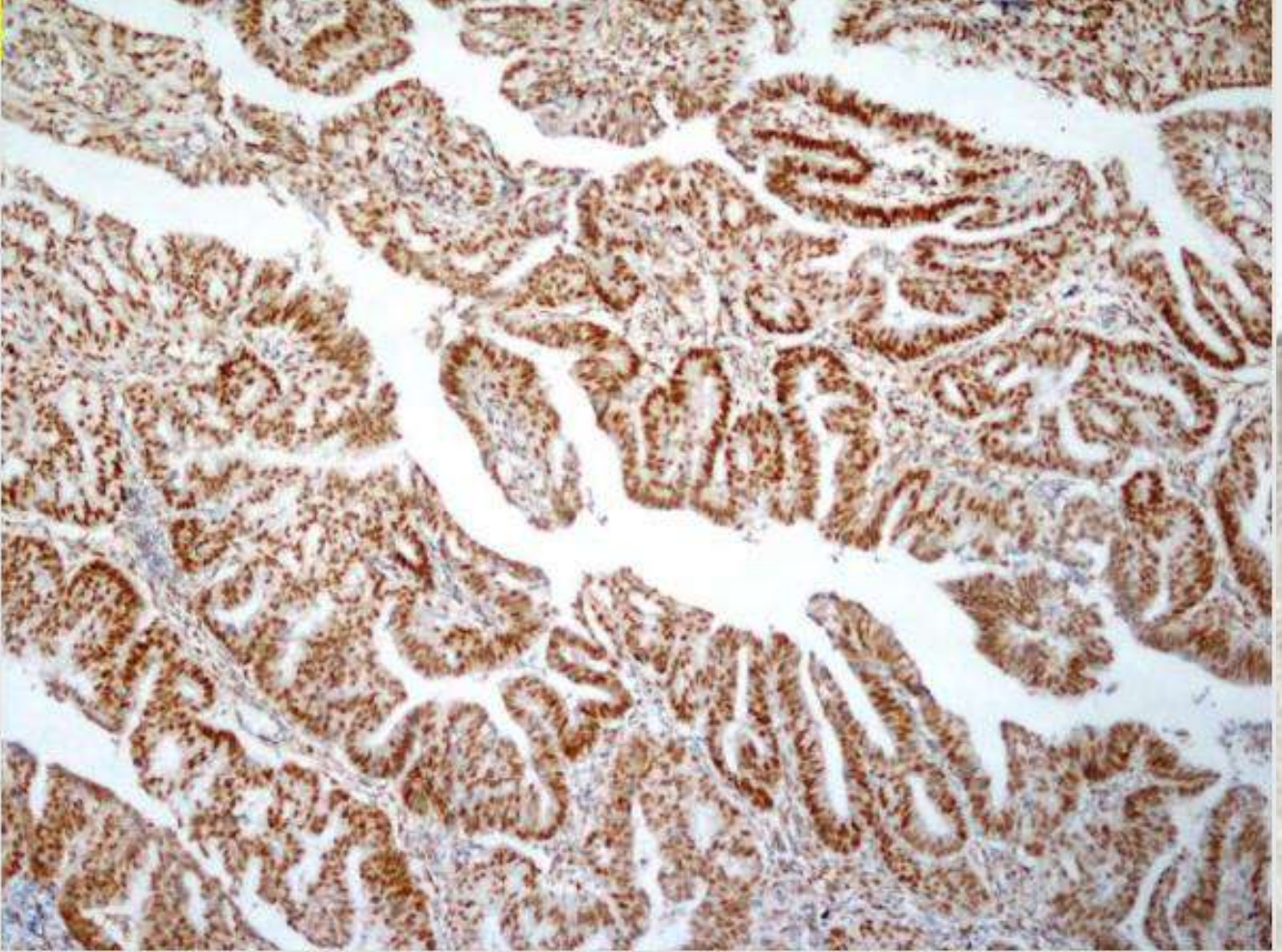




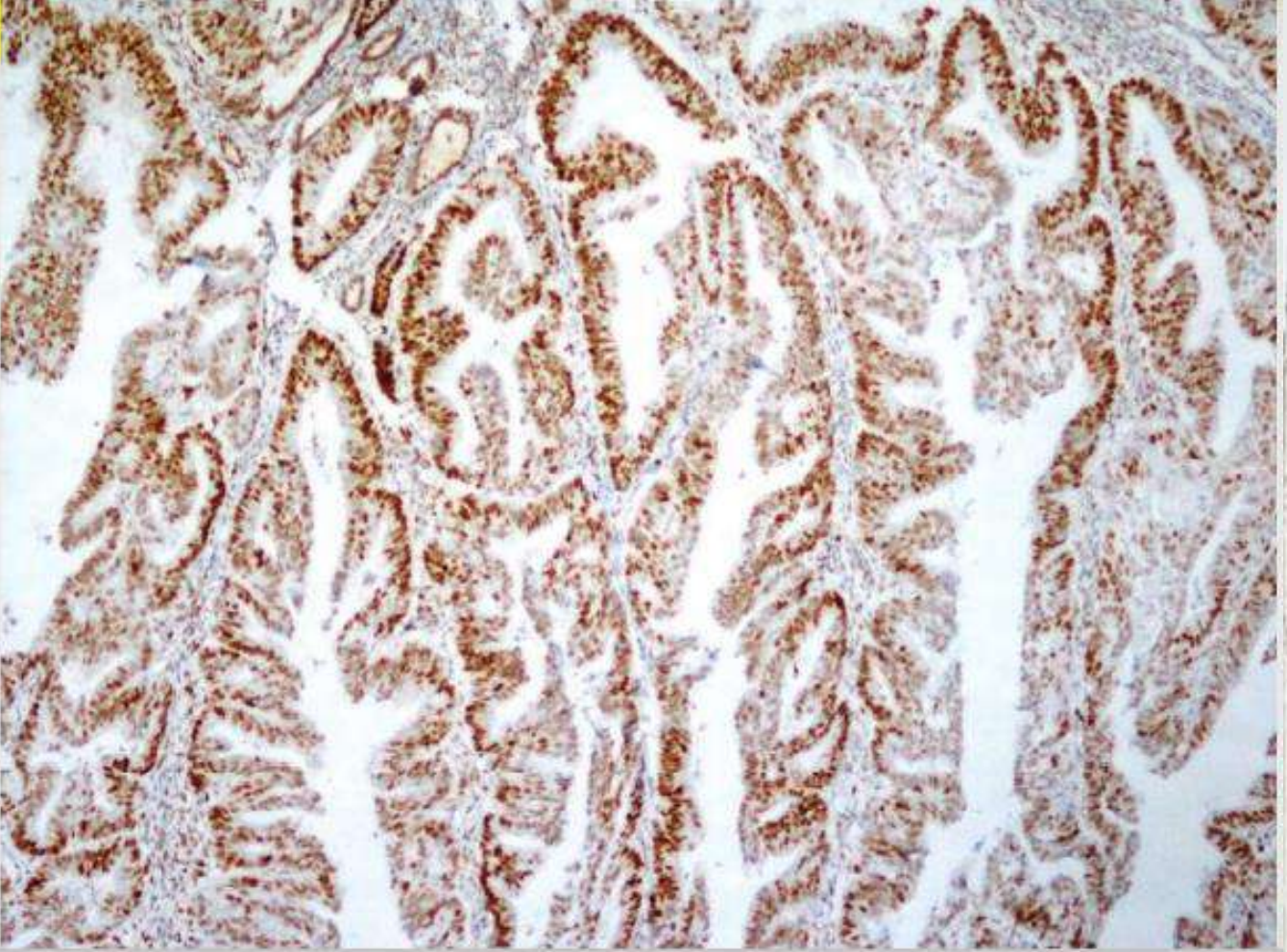




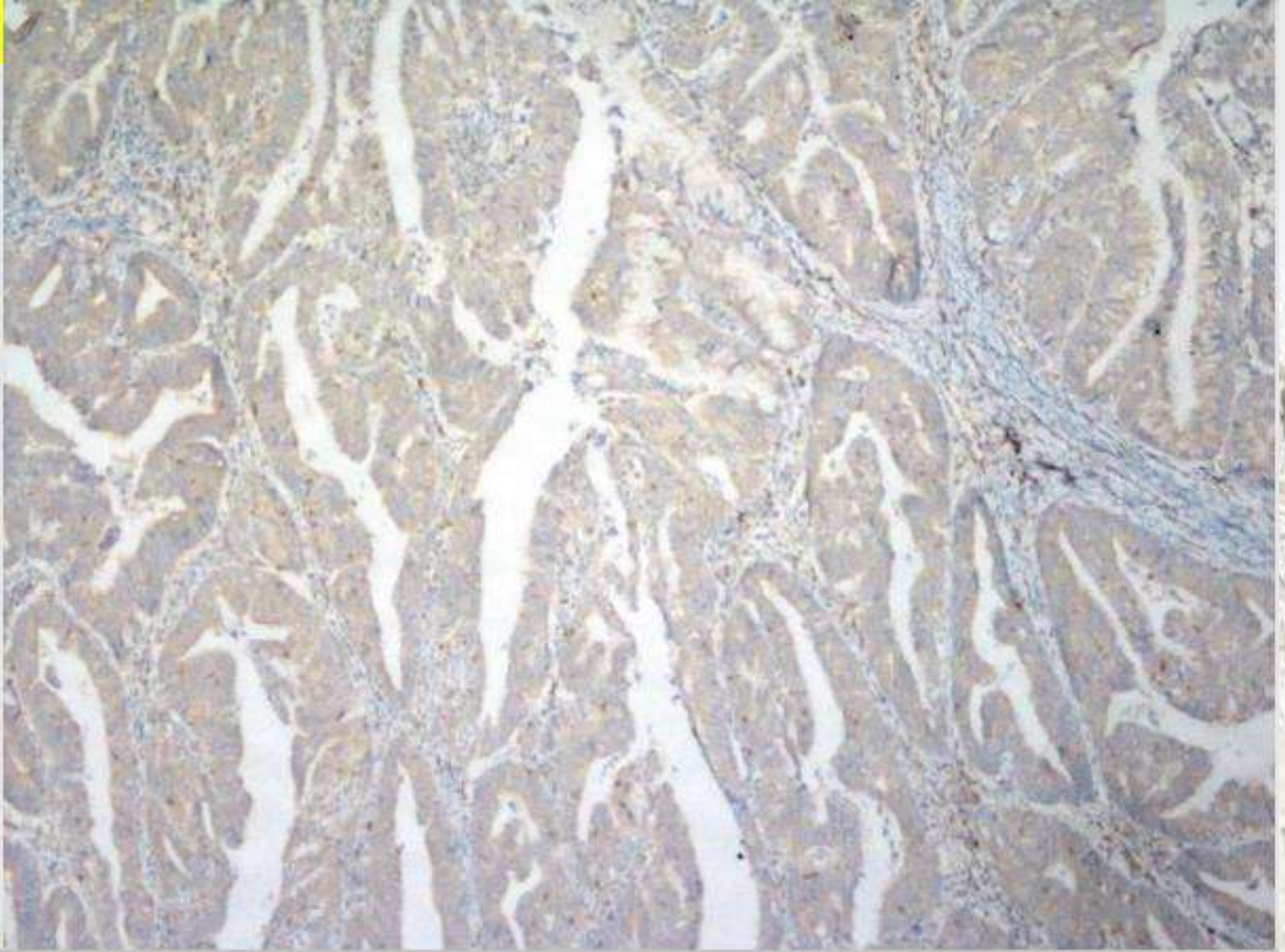
MSH-2



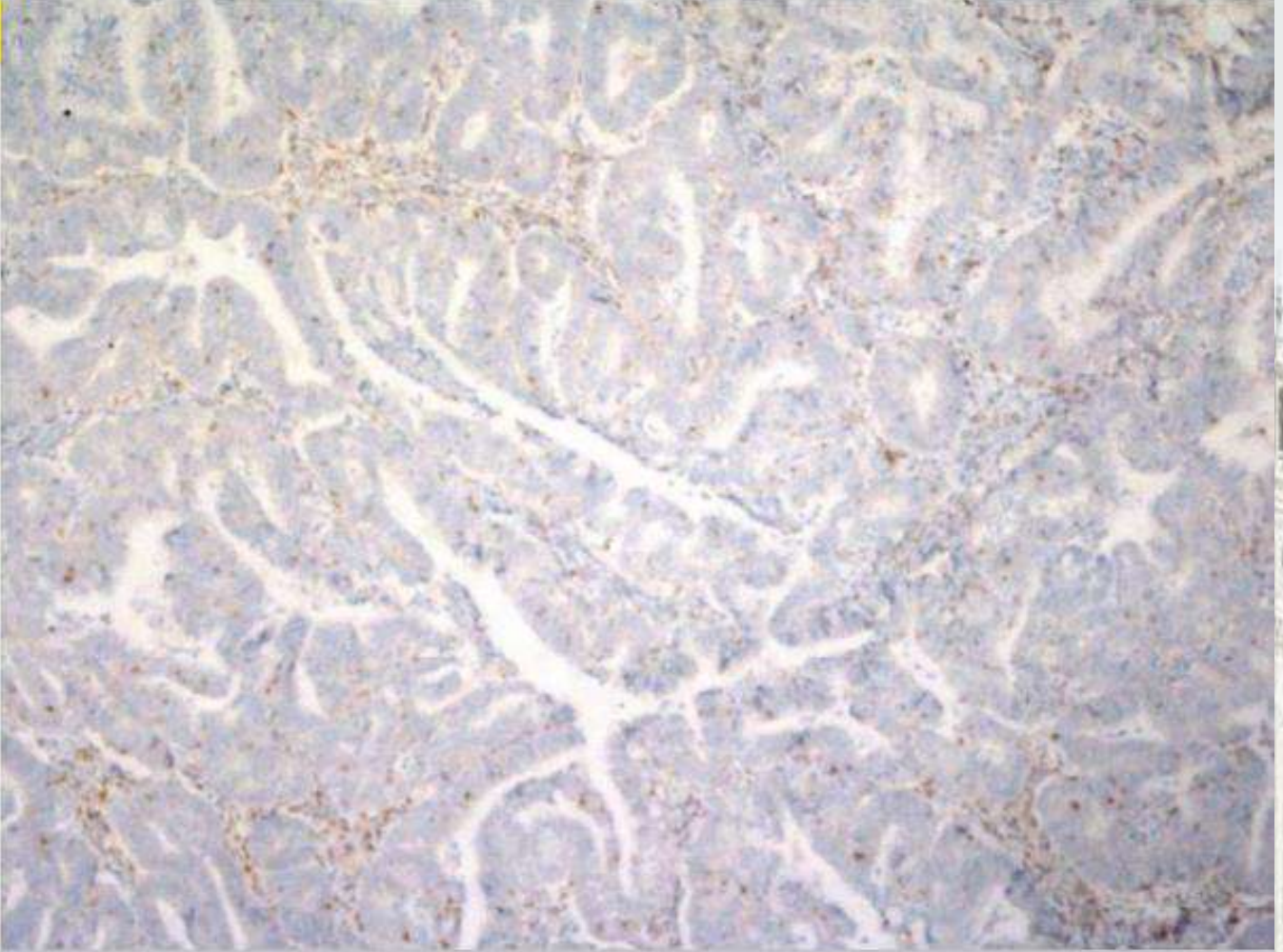
MSH-6



PMS-2



MLH-1



TANI



- **ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM, DERECE 2**
- **3 cm TÜMÖR**
- **TÜMÖR MYOMETİUM 1/2 İÇ (6/18mm) İNVAZE**
- **<%20 MÜSİNÖZ KARSİNOM MORFOLOJİSİ**
- **LVİ+**
- **SERVİKS-İSTHMUS SALİM**
- **SOL PELVİK REAKTİF LENF NODLARI (9 ADET)**
- **SAĞ PELVİK LENF NODU METASTAZI (1/10)**



İMMÜNHİSTOKİMYA



- **MSH2 ve MSH6:** Nükleer boyanma kaybı izlenmedi
MLH 1 ve PMS2: Nükleer boyanmada kayıp!!!
- Böyle durumlarda germline incelemeler için uygun vakaların seçilebilmesinde öncelikle **MLH1 Metilasyon Testinin uygulanması önerilmektedir**

• 2019 September College of American Pathologists-CAP; Version: Endometrium Biomarkers 1.2.0.1



TIBBİ GENETİK CAP ONKORİSK PANELİ

- Hastanın periferik kanından elde edilen DNA örneğinden; MiSeq Platformu'nda (Illumina, USA) CDKN2A, CHEK2, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2 genlerinin Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile dizi analizi yapılmıştır
- **MLH1** (NM_000249.4) c.1846_1848AAG (p.Lys618del) **heterozigot mutasyonu** tespit edilmiştir

ÖZET



- 48 Yaşında kolon kanseri
- 52 Yaşında endometrium kanseri
- Anne endometrium kanseri ex
- MLH-1 Heterozigot mutasyonu



LYNCH SENDROMU



LYNCH SENDROMU



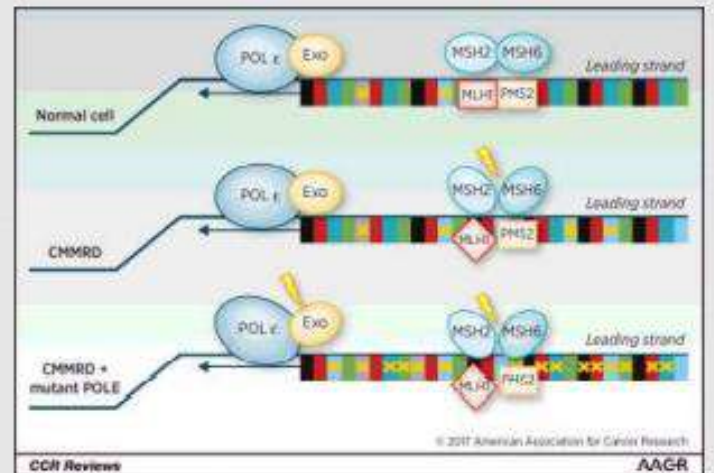
- Otozomal dominant herediter hastalık
- MMR (Mismatch repair) genlerindeki hasar
- Etkilenen genlere göre;

- | | |
|-----------------|------------------------|
| • Endometrium | • Hepatobiliyer sistem |
| • Over | • Pankreas |
| • Kolorektum | • Renal pelvis/ üreter |
| • Mide | • Beyin |
| • İnce bağırsak | • Prostat |
| • Safra kesesi | |



MISMATCH REPAIR SİSTEMİ

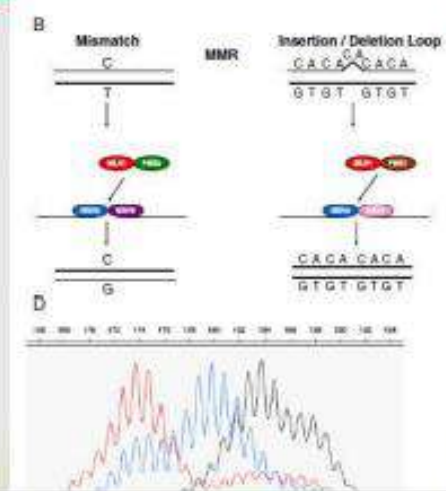
DNA replikasyonu sırasında meydana gelen baz dizileri arasındaki hatalı eşleşmelerle (insersiyon/delesyonlarla) karakterli mutasyonları düzeltmekten sorumlu



MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE

Mismatch repair gen (MMR) kaybının en iyi göstergesi insan genomundaki tekrarlayan sekanslar olarak tanımlanan “mikrosatellit”lerdeki değişiklikler...

MSI: MMR sisteminde bozukluk



LYNCH SENDROMU



- Endometrium kanserlerinin %2-5
- <40 yaş Endometrial karsinomların %10'u Lynch Sendromu
- 1-DNA tamir genlerinde (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) Germline mutasyon
- 2-Germline EPCAM mutasyonu
- 3-Yapısal epimutasyon

**LYNCH
SENDROMU**



Comparison of Lynch syndrome-associated and sporadic endometrial carcinoma

Characteristic	Lynch syndrome-associated	Sporadic
Age at presentation	>40 years	>60 years
Body mass index	Low	High
Clinical behavior	Unknown	Baseline

Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome, Mod Pathol. 2016 January ; 29(Suppl 1): S59-S77. doi:10.1038/modpathol.2015.127.



Algorithm for selective DNA mismatch repair immunohistochemistry in use at Memorial Sloan Kettering Cancer Center

- Age <50 years
- Personal or family history suggestive of Lynch syndrome
- Dense peritumoral lymphocytes
- Tumor infiltrating lymphocytes (>40/high power fields)
- Intratumoral heterogeneity
- Multifocal endometrial tumors
- Histological ambiguity
 - “non-endometrioid” carcinoma in patients <60 years
- Synchronous ovarian clear cell carcinoma
- Lower uterine segment localization

Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome, Mod Pathol. 2016 January ; 29(Suppl 1): S59-S77. doi:10.1038/modpathol.2015.127.





- DNA MMR Proteinlerini saptamak için İmmünohistokimyasal incelemeler kullanılmakta
- **MSH-2, MSH-6, MLH-1, PMS-2**
- %90 sensitif ve spesifik
- Günümüzde Lynch Sendromunu saptamanın en etkili ve uygun maliyetli yolu **DNA MMR İmmünohistokimyasal incelemesi ve ardından Germline dizileme incelemeleridir**



MSI DEĞERLENDİRİLMESİ



- Doğru blok seçimi
- İç kontroller çalışmalı
- TIL boyanması yanlış pozitiflik!!!
- Ekspresyon yamasal olabilir
- NÜKLEER BOYANMA!
- Tam nükleer boyanma kaybı (yamasal kayıp sayılamaz)

	Normal	Abnormal
MLH1		
MSH2		
MSH6		
PMS2		

Commonly encountered DNA mismatch repair immunohistochemical staining patterns *

- Diffuse MLH1 and PMS2 loss
 - MLH1 promoter methylation> *MLH1* germline mutation>*MLH1* somatic mutation
- Diffuse MSH2 and MSH6 loss
 - MSH2 germline mutation> *MSH6* germline mutation, *EPCAM* deletion, *MSH2* somatic mutation
- Diffuse MSH6 loss
 - MSH6 germline mutation> *MSH6* somatic mutation
- Diffuse PMS2 loss
 - PMS2 germline mutation

* On rare occasions the tumor shows loss of expression of 3 or 4 proteins together; this may be due to combinations of germline and somatic mutations or germline mutations with MLH1 promoter methylation. Another rare occurrence is loss of protein expression in a geographically discrete portions of the tumor. These cases are thought to have either somatic mutations or MLH1 promoter methylation confined to tumoral subclones.

Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome, Mod Pathol. 2016 January ; 29(Suppl 1): S59-S77. doi:10.1038/modpathol.2015.127.



- Aslında, endometriyal karsinomların %20-30'u MSI-H'dir ve anormal DNA MMR IHC gösterir, ancak daha önce bahsedildiği gibi hastaların sadece %2-5'inde Lynch sendromu vardır
- Defektif MMR genlere sahip tümörlerde her zaman anormal immünohistokimya ya da MSI saptanmayabilir
- Morfoloji ve makroskopi bulguları ile şüphelenilmeli!
- Genetik tanı yöntemleri ile korelasyon!!!