



Konu Yazarı

Prof. Dr. Tufan Bilgin

Yazışma adresi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
BURSA

**ÜREME ÇAĞINDAKİ OVER
KANSERİNDE KONSERVATİF
CERRAHİ HANGİ OLGULARA
HANGİ LİMİTASYONDA
YAPILMALIDIR?**

Cerrahi ile vücuttan çıkarılan organ fonksiyonu kaybedilir. Yaşamı tehdit eden, aksi takdirde kişinin ölümüne yolaçacak olan hastalık durumunda organ ve dolayısıyla yapmakta olduğu fonksiyon kaybı göze alınır. Jinekolojik organların seksüel, hormonal fonksiyonları da bulunsa bile üzerinde en çok durulması gereken fonksiyonu reproduktif fonksiyondur. Kanserin genellikle yaşlı hastalarda görülmesi ve bu yaşlara gelindiğinde çoğu zaman üreme tamamlanmış olması nedeniyle reproduktif fonksiyon önemsenmeyebilir. Hatta bu nedenle benign ve malign birçok jinekolojik patolojide üreme organlarının cinsel birleşmeye engel olmayacak biçimde çıkarılması geniş kabul görmektedir. Bununla birlikte jinekolojik bir kansere nispeten genç yaşta, üremesini tamamlamadan yakalanan hastalar vardır.

Gelecek fertilitate arzusu bulunan bir jinekolojik hasta ile karşılaşıldığında tedavi amacıyla sözkonusu kanser için standart tedavinin ne olduğu gözden geçirilmelidir. Ancak daha sonra hastalığın evresi, potansiyel ve prognostik risk faktörleri gözönüne alınmalıdır. Düşük risk özellikleri taşıyan hastalarda en azından bir over (veya bir kısmı) ile uterus bırakılmalıdır. Major jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda ortaya çıkan intraabdominal yapışıklıklar tubal faktöre bağlı infertilite nedeni olabilmektedir. Fertilitenin sürdürülmesi düşünülen hastalarda hem organlar korunmalı hem de yapışıklıklar önlenerek gelecekte hastanın gebe kalabilmesi sağlanmalıdır⁽¹⁾.

Gerçek organ fonksiyonunun korunması, ki jinekolojik organlarda gebeliğin sağlanmasıdır, kanser cerrahisinin hemen sonrasında istenmeyebilir. Bu fonksiyonun sürdürülebilirliği istenmektedir. Örneğin, organ koruyucu kanser cerrahisinden 10 yıl sonra evlenip 15 yıl sonra gebe kalmak arzulanabilir. Ya da hiçbir zaman evlilik ya da gebelik gerçekleşmese bile bu fonksiyonun sürdürülebilir olması arzulanmaktadır.

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en çok ölüme yolaçan kanserdir. Gelişmiş ülkelerde endometrium kanserinden sonra ikinci en sıklıkla görülür. Prognozunun kötü olmasının en önemli sebebi hastaların yaklaşık üçte ikisinin ilerlemiş evrelerde yakalanmasıdır. Oldukça asemptomatik seyrederek, semptomlar ortaya çıktığında ise çoğunlukla evre III veya IV'tür. Çok değişik histolojik tipleri vardır. Ana olarak epitelyal, gonadal stromal, germ hücreli tümörler ve metastatik olgular vardır. Konservatif tedavi özelliklerini inceleyebilmek için bu histolojik tipleri ayrı ayrı ele almak gerekir. Epitelyal over kanserleri invaziv ve borderline olarak iki büyük gruba ayrılır. Borderline tümörlerde hücresel atipi ve proliferatif özellikler bulunması

yanında stromal invazyon görülmemektedir. Epitelyal over tümörleri her yaşta görülebilmektedir. Bununla birlikte kırklı ve ellili yaşlarda daha sık rastlanır. Borderline over tümörleri ortalama 10 sene daha genç hastalarda görülmektedir.

Over tümörlerinde lezyon tek overle sınırlı ise ooforektomi yapılması durumunda diğer overin ve uterusun cerrahi olarak çıkartılmaması ile fertilitate olanağı sürer. Bu nedenle over kanserlerinde fertilitate koruyucu cerrahi yapılabilmesi için hastalığın düşük risk grupları iyi tanımlanmalı ve hastalığın evrelemesi tam yapılmalıdır. Bu durumda eğer tümör tek overe sınırlı ise fertilitate korunabilir. Evre I over kanserlerinde tümör overle sınırlıdır. Evre I'in detayı Tablo 1'de gösterildi. Fertilitate korunabilecek düşük riskli durumlar Tablo 2'de gösterildi. Eğer hastanın cerrahi evrelemesi yapılarak düşük riskli grupta olduğu iyi tanımlanırsa fertilitate korunabilir⁽²⁻⁶⁾. Bu nispeten klasikleşmiş verilerin yanısıra, son yıllarda bazı araştırmacıların yüksek riskli ama evre I over tümörlerinde de fertilitate koruyucu tedavi yapıldığını, bu hastalarda kanser riski ve sağkalımda değişiklik olmadan gebelik ve doğumlar elde ettiklerini bildiren yayınlarına rastlanmaktadır. Colombo ve arkadaşları risk kategorilerini gözönüne almadıkları 99 evre I epitelyal over kanseri olgularında 56 konservatif cerrahi uygulanan hastaların medyan 75 ay izleminde diğer gruptan anlamlı bir farkları olmadığını bildirmişler. Riskli hastalara platin bazı kemoterapi verilmiş, konservatif tedavi edilen tüm hastalarda menstruel fonksiyonun devam ettiğini gözlemişler. 25 gebelikten 16 sağlıklı bebek doğumunu rapor etmişlerdir⁽⁷⁾. Tüm bunların yanında evre I B olgularda overlerin fonksiyonunun korunması güçtür.

Tablo I: Evre I over kanserinin tanımı

Evre I	Tümör over ile sınırlıdır
Evre IA	Tümör Bir Overde, ascite yok, kapsül intakt, kapsül dışında tümör yok
Evre IB	Tümör her iki overde, ascite yok, kapsül intakt, kapsül dışında tümör yok
Evre IC	Tümör bir veya her iki overde, fakat tümör kapsül dışında, veya kapsül rüptüre, batın yıkama suyu veya asitte malign hücreler var

Tablo II: Evre I over kanserlerinde düşük risk grubu

<ul style="list-style-type: none"> • Borderline tümörler • FIGO Evre IA • Grade 1 müsinöz ve endometrioid tümörler • Grade 1 seröz, fakat diploid tümörler • Normal postoperatif serum CA 125 düzeyi

Ancak en az bir overde sağlam yeter büyüklükte bir overdokusu varsa bu tedavi düşünülebilir. Borderline tümör gibi en az agresif tümörlerde bile overden lezyonu kistektomi tarzında çıkarmanın güvenilirliği tartışılmaktadır. Ayrıca kistektomi teşebbüsü sırasında kistin rüptüre olmasının hastayı düşük riskli gruptan yüksek riskli gruba geçirebileceği düşünülmelidir.

Son yıllarda kanser olduğu bilinmeyen genç hastaların adneksiyal kitlelerinin laparoskopisi ile tedavisi sırasında kist rüptürü olmasının kist içerisinde olası kanser hücrelerinin intraperitoneal yayılımı endişesi tartışılır durumdadır. İntraoperatif rüptürün cerrahi öncesi dönemdeki rüptür ile karşılaştırıldığında kötü prognostik bir parametre olmadığı retrospektif bir çalışmada bildirilmiştir (8). Dembo ve arkadaşlarının Toronto Prenses Margaret Hastanesi ve Norveç Radium Hastanesi kayıtlarına dayanarak 519 evre I epitelyal over kanseri hastasındaki araştırmalarında grade, dens adhezyonlar ve asit sıvı miktarını önemli prognostik kriter olarak bulmuşlardır. Bu parametre etkileri arındırıldığında bilateralite, kist rüptürü, kapsül penetrasyonu, tümör çapı, histolojik tip, hasta yaşı ve postoperatif tedavinin prognostik etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir(8). Bu geniş kapsamlı ama retrospektif çalışmaya dayanılarak gelişen laparoskopisi çağında intraoperatif rüptürün tek başına pek kötü bir prognostik önemi olmadığı, hastanın en kötüsünden kemoterapiye maruz kalarak (hemen gerekli ve uygun cerrahi evrelendirilme yapılmak kaydıyla) prognozunun olumsuz etkilenmeyeceği varsayımına dayanılarak laparoskopik over kisti operasyonları yaygınlaşmıştır. Üreme çağındaki kadınların adneksiyal kitlelerinde malignansi görülme olasılığının düşük olması nedeniyle laparoskopik cerrahinin cesaretle uygulandığı görülmüştür. Ancak Vergote ve arkadaşlarının yukarıdaki iki hastane verilerine ilaveten Danimarka Over Kanseri Çalışma Grubu, Londra Royal Marsden Hastanesi ve Stockholm Radiumhemmet Hastanesi verilerini de ekleyerek oluşturdukları toplam 1545 evre I over kanseri serisinde histolojik grade'i en önemli prognostik kriter olarak bulmaları yanı sıra, rüptür ve hasta yaşını da önemli prognostik kriter olarak saptamışlardır(9). Bu çalışmada bulunan ana sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında üreme çağındaki bir kadının adneksiyal kitlesine yaklaşılrken malignansi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Elimizdeki CA 125, diğer tümör markerları, ultrason ve diğer görüntüleme yöntemleri ile malign over tümörleri %80-90 olasılıkla preoperatif dönemde tanımlanabilmektedir. Malign olma olasılığı yüksek hastaların

cerrahi tedavisinde laparotomi, frozen değerlendirme ve mümkünse bir jinekolojik onkoloji uzmanı ile işbirliği ile hastaya yaklaşmakta yarar vardır. Bu sayede hem intraoperatif rüptürden kaçınmak, hem de malignansi durumunda uygun cerrahi evrelemeyi ilk operasyonda yapmak olanağı vardır.

Tablo III: Evre I epitelyal over kanserlerinde prognostik faktörler⁽⁹⁾

Parametre	Relatif Risk	%95 Güven Aralığı	
Grade I vs Grade II	3.13	1.68	5.85
Grade I vs Grade II	8.89	4.96	15.9
Preoperatif rüptür	2.65	1.53	4.56
İntraoperatif rüptür	1.64	1.07	2.51
Bilateralite (IB vs I A)	1.70	1.01	2.85
Yaş (Yıl başına)	1.02	1.00	1.03

Germ hücreli over tümörlerinde fertilitate korunması daha önemli bir konudur. Hastaların büyük kısmı adolesan ve erken adult yaş grubunda ve fertilitesi ya hiç başlamamış ya da tamamlanmamış hastalardır. Bu tümör grubunda şanslı olduğumuz kısım tümörlerin bilateral olma olasılığın fevkalade düşük (<%10) olmasıdır. Buna karşın disgerminomların bir kısmı ve gonadoblastomlar disgenetik gonadlardan kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda Y kromozomu veya bir parçası bulunmaktadır ve doğal olarak hiç menstruasyon görmemişlerdir (Primer amenore). Bu hastaların gebelik şansları olmayacağı için fertilitenin korunması düşünülmaz.

Çoğu germ hücreli over tümöründe tek taraflı salpingooforektomi ve cerrahi evreleme yeterlidir. Cerrahi evrelemesi yapılmış ve tek overle sınırlı olgularda diğer overden rastgele (random) biyopsi yapılması tartışılmaktadır. Karşı overe yapılacak wedge rezeksiyon ya da daha küçük rastgele biyopsilerin oluşturabileceği yapışıklıklar ile ileride tuboperitoneal infertiliteye yol açması olasıdır.

Germ hücreli over tümörlerinin unilateral olma olasılığının yüksek olması, gross olarak tümör bulunmayan hastalarda mikroskopik tümöre nadiren rastlanması (%5'ten az), iyi evrelenmiş ve evre IA saf disgerminomlar dışında hemen her hastaya adjuvan kemoterapi önerildiği için mikroskopik metastaz varsa bile kemoterapi ile tedavi olacağı düşünülür. Germ hücreli over tümörleri bleomisin, etoposid, cisplatin (BEP) tedavi rejimi gibi kombine kemoterapilere çok iyi yanıt vermektedirler⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Low ve arkadaşlarının 74 hastalık retrospektif analiz yaptıkları, tümünün uterus ve diğer overlerinin korunduğu seride 56 evre I, 3 evre II, 11 evre III, 4 evre IV olgu vardır. %47 hasta kemoterapi almış, 5 yıllık sağkalm

evre I ve II de %98.2, evre III ve IV'de %94.4 bulunmuş. Kemoterapi alanlarda 14 sağlıklı bebek doğmuş ve kemoterapi ile ilişkili anomali bildirilmemiş⁽¹⁴⁾.

Gonadal stromal tümörlerde tümörün cerrahi ile çıkarılması çoğunlukla yeterli kabul edilir. Kemoterapi ise metastatik hastalar ile kötü diferansiye tümörlerle sınırlıdır. Bu olgular dışında gonadal stromal tümörler unilateral olma eğiliminde ve nispeten iyi prognoza sahiptir⁽¹⁵⁾.

Her iki overi de tutan ve sağlıklı over dokusu kalmayan malign over tümürlü hastalarda histerektominin yeri yine tartışmalıdır. Kür olasılığı yüksek olan örneğin genç yaşta görülen germ hücreli over tümörleri gibi durumlarda uterusun bırakılması düşünülebilir. Ovum donasyonu ile hastaların ileride gebe kalabilmeleri ve çocuk doğurabilmeleri mümkündür. Bir başka konu da bir kısım over dokusunun dondurularak saklanmasıdır. Henüz deney aşamasında olan bu konuda çalışmalar ilerlemektedir. Bazı hastaların kendi yumurtaları ile gebe kalma şansı olabilecektir.

Gebelik sırasında over tümörleri çoğunlukla komplike olarak semptom verir. Over tümörü pelviste impakte olabilir, torsiyone olabilir veya rüptüre olabilir. Gebelikte malign over tümörlerinin %70'i epitelyal, %17'si disgerminom, kalanları granuloza hücreli tümör ve diğerleridir⁽¹⁶⁾. Epitelyal over tümörleri çoğunlukla borderline veya grade I olgulardır ve çoğu evre I olma eğilimindedir. Ancak olguların %26'sı ileri evre bulunmuştur. Gebelik sırasında uygun tedavi şekli unilateral adnektomidir. İleri evre olgularda kemoterapi gebeliğin 14. haftasından itibaren eklenebilir. Bu kemoterapinin fetus-yenidoğanda artmış konjenital anomaliye neden olmadığı ve ölüme yolaçmadığı bildirilmektedir⁽¹⁷⁾.

SONUÇ

Üreme yaş grubunda malign over tümörü ile karşılaştığında uygun cerrahi evreleme yapılarak hastalığın yayılım tarzı ve gerçek evresi ile prognostik faktörleri belirlenmelidir. Düşük risk grubundaki hastalarda (over bütünlüğünün bozulmadığı, kapsül dışında tümör olmadığı, düşük grade ve borderline histoloji, germ hücreli over tümörü ise Y kromozomu bulunmadığı durumlarda) karşı over ve uterus güvenle korunabilir. Yüksek riskli evre I olgularda ise cerrahi evreleme yapılmak ve uygun kemoterapi verilmek kaydıyla fertilitate koruyucu cerrahi yapmak açısından ümit vaat eden çalışmalar vardır.

KAYNAKLAR

1. Saunders DM, Ferrier AJ, Ryan J: Fertility preservation in female oncology patients. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:161-167.
2. Makar AP, Trope C: Fertility preservation in gynecologic cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:794-802.
3. Gotlieb WH, Flikker S, Davidson B et al.: Borderline tumors of the ovary: fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. *Cancer* 1998;82:141-146.
4. Zanetta G, Rota S, Chiari S et al.: Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2658-2664.
5. Zanetta G, Chiari S, Rota S et al.: Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in woman of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1030-1035.
6. Zanetta G, Rota S, Lissoni A et al.: Ultrasound, physical examination and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001;81:63-66.
7. Colombo N, Chiari S, Maggioni A et al.: Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1997;55: 47-52.
8. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE et al.: Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990;75:263-273.
9. Vergote IB, Brabanter J, Fyles A et al.: Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2000;357:176-182.
10. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M et al.: Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015-1020.
11. Gomes PJ, Rustin GJ: Attempted preservation of one gonad in patients with bilateral germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8:397-399.
12. Brewer M, Gershenson DM, Herzog CE et al.: Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2670-2675.
13. Perrin LC, Low J, Nicklin JL et al.: Fertility and ovarian function after conservative surgery for germ cell tumours of the ovary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:243-245.
14. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF: Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-398.
15. Gershenson DM: Management of early ovarian cancer: germ cell and sex-cord stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55:62-72.

Tufan Bilgin: Üreme çağındaki over kanserinde konservatif cerrahi hangi olgulara hangi limitasyonda yapılmalıdır

16. Dgani R, Shoham Z, Atar E et al.: The ovarian carcinoma during pregnancy. A study of 23 cases in Israel between the year 1960 to 1984. *Gynecol Oncol* 1989;33:326-331.

17. Henderson CE, Elia G, Garfinkel D et al.: Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993;49:92-94.