

ALTINCI BASKI

Berek & Hacker
**JİNEKOLOJİK
ONKOLOJİ**

Çeviri Editörleri
Ali Ayhan
Macit Arvas
Kunter Yüce
M. Faruk Köse
Fırat Ortaç

Jonathan S. Berek
Neville F. Hacker



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ



Wolters Kluwer
Health

Lippincott Williams & Wilkins

Berek & Hacker Jinekolojik Onkoloji

Altıncı baskı

Jonathan S. Berek, MD, MMS

Laurie Kraus Lacob Professor
Director, Stanford Women's Cancer Center
Stanford Cancer Institute
Chair, Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Neville F. Hacker, AM, MD

Professor of Gynaecologic Oncology
Conjoint, University of New South Wales
Director, Gynaecologic Cancer Centre
Royal Hospital for Women
Sydney, Australia

Resimler ve tasarımlar

Deborah Berek, MA
Tim Hengst, CMI, FAMI

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Ali Ayhan

Prof. Dr. Macit Arvas

Prof. Dr. Kunter Yüce

Prof. Dr. M. Faruk Köse

Prof. Dr. Fırat Ortaç



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Berek & Hacker Jinekolojik Onkoloji

Türkçe Telif Hakları 2017

ISBN: 978-975-277-657-9

Orijinal Adı: Berek & Hacker's Gynecologic Oncology

Yayınevi: Wolters Kluwer

Yazarlar: Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker

Çeviri Editörü: Dr. Ali Ayhan, Dr. Macit Arvas, Dr. Kunter Yüce, Dr. M. Faruk Köse, Dr. Fırat Ortaç

Orijinal ISBN: 978-1-4511-9007-6

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Dizgi-Düzenleme: Ümit Saçı

Kapak Uyarlama: İhsan Ağin

Baskı: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnönü Sokak No:3

06410 Sıhhiye/Ankara

Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92

Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak

No: 7/2 Esentepe/İstanbul

Tel: (0212) 356 87 43

Faks: (0212) 356 87 44

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizler Cad.

No: 19/C Kartal/İstanbul

Tel&Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

Cesaretleri ile bizde hayranlık uyandırmaya devam eden, kendilerinden devamlı birşeyler öğrendiğimiz hastalarımıza ve Deborah ve Estelle'e ithaf olunur.

Yazarlar

Spencer R. Adams, MD

Assistant Clinical Professor
Department of Internal Medicine
UCLA David Geffen School of Medicine
Internal Medicine Hospitalist
Director of Perioperative Medical Services Los Angeles, California

Frédéric Amant, MD, PhD

Head, Scientific Section of Gynecological Oncology Catholic University of Leuven
Staff Member, Gynecological Oncology University Hospitals of Leuven
Leuven, Belgium

Barbara L. Andersen, PhD

Professor
Department of Psychology
James Cancer Hospital
Solove Research Institute
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Walter F. Baile, MD

Professor
Department of Behavioral Science and Psychiatry
Psychiatrist and Director
Program for Interpersonal Communication and Relationship Enhancement
MD Anderson Cancer Center
University of Texas
Houston, Texas

Andrew Berchuck, MD

Professor and Director
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

Ross S. Berkowitz, MD

William H. Baker Professor of Gynecology
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology
Harvard Medical School
Director of Gynecologic Oncology
Co-Director, New England Trophoblastic Disease Center Brigham and Women's Hospital
Dana Farber Cancer Institute Boston, Massachusetts

Michael J. Campion, MD

Director of Preinvasive Disease
Gynaecological Cancer Centre
Royal Hospital for Women
Sydney, Australia

Karen Canfell, DPhil

Associate Professor
Lowry Cancer Research Centre Prince of Wales Clinical School University of New South Wales
Sydney, Australia

David Cibula, MD, PhD

Professor
First Faculty of Medicine
Charles University
Chair, Gynecologic Oncology Centre
General University Hospital in Prague
Prague, Czech Republic

Daniel W. Cramer, MD

Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Catherine M. Dang, MD

Associate Director
Wasserman Breast Cancer Risk Reduction Program Department of Surgery
Cedars-Sinai Medical Center Los Angeles, California

Oliver Dorigo, MD, PhD

Associate Professor and Director
Division of Gynecologic Oncology
Director, Mary Lake Polan
Gynecologic Oncology Research Laboratory
Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford University School of Medicine
Director, Gynecologic Cancer Care Program
Stanford Women's Cancer Center
Stanford Cancer Institute
Stanford, California

Patricia J. Eifel, MD

Professor
Department of Radiation Oncology
MD Anderson Cancer Center
University of Texas
Houston, Texas

Patricia Eshaghian, MD

Assistant Clinical Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care
Medicine UCLA David Geffen School of
Medicine
Santa Monica, California

Michael L. Friedlander, MBChB, PhD

Conjoint Professor of Medicine University of
New South Wales Director of Medical Oncology
The Prince of Wales Hospital Consultant
Medical Oncologist Royal Hospital for Women
Sydney, Australia

Stéphanie Gaillard, MD, PhD

Assistant Professor
Division of Medical Oncology
Duke Cancer Institute
Durham, North Carolina

Alexandra Gentry-Mararaj, PhD

Senior Research Associate
Department of Women's Cancer
EGA Institute for Women's Health
University College London
England, United Kingdom

Arnando E. Giuliano, MD

Clinical Professor of Surgery
UCLA David Geffen School of Medicine
Executive Vice Chair
Department of Surgery
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Donald P. Goldstein, MD

Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Biology
Harvard Medical School
Co-Director, New England Trophoblastic
Disease Center Brigham and Women's
Cancer Center
Boston, Massachusetts

Walter H. Gotlieb, MD, PhD

Professor
Department of Oncology
Department of Obstetrics and Gynecology
McGill University
Director of Gynecology
Segal Cancer Center
Jewish General Hospital
Montreal, Canada

Kenneth D. Hatch, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Arizona School of Medicine
University Medical Center
Tucson, Arizona

Michael R. Hendrickson, MD

Professor Emeritus
Department of Pathology
Stanford University School of Medicine
Director of Surgical Pathology
Stanford Health Care
Stanford, California

Ian Jacobs, MBBS, MD

Vice Chancellor
University of New South
Wales Sydney, Australia

Amer Karam, MD

Associate Clinical Professor
Associate Director and Director of Outreach
Division of Gynecologic Oncology
Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford University School of Medicine
Stanford Women's Cancer Center
Stanford, California

Reza Khorsan, MD

Assistant Professor of Medicine
Department of Medicine
UCLA David Geffen School of Medicine
Los Angeles, California
Nephrologist, Department of Medicine
Santa Monica-UCLA Medical
Center Santa Monica, California

Christina S. Kong, MD

Associate Professor
Department of Pathology
Stanford University School of Medicine
Director of Cytopathology
Stanford Health Care
Stanford, California

Roger M. Lee, MD

Assistant Clinical Professor
Department of Internal Medicine
UCLA David Geffen School of Medicine
Los Angeles, California
Santa Monica-UCLA Medical Center Santa Monica, California

J. Norelle Lickiss, MD

Clinical Professor University of Sydney
Consultant Emeritus
Royal Prince Alfred Hospital, Camperdam &
Royal Hospital for Women
New South Wales, Australia

Teri A. Longacre, MD

Professor
Department of Pathology
Stanford University School of Medicine
Associate Director of Surgical Pathology
Stanford Health Care
Stanford, California

Paul M. Maggio, MD

Assistant Professor
Department of Surgery
Stanford University School of Medicine
Co-director, Critical Care
Medicine Stanford
Health Care
Stanford, California

Maurie Markman, MD

Clinical Professor of Medicine
Drexel University College of Medicine
President of Medicine and Science
Cancer Treatment Centers of America
Philadelphia, Pennsylvania

G. Larry Maxwell, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology
Virginia Commonwealth University School of
Medicine Chair, Department of Obstetrics and
Gynecology
Inova Fairfax Hospital
Falls Church, Virginia

Usha Menon, MD

Head, Department of Gynaecological Oncology
Gynaecological Cancer Research Centre
Institute for Women's Health
Consultant Gynaecologist University College
London England, United Kingdom

Roseanne Moses, MMed, MBBS

Senior Staff Specialist
Palliative Medicine
Gynaecological Cancer Centre
Royal Hospital For Women
New South Wales, Australia

Jennifer A. M. Philip, PhD, MMed, MBBS

Associate Professor
Center for Palliative Care
University of Melbourne
Deputy Director, Palliative Medicine
St. Vincent's Hospital
Melbourne, Australia

Joshua Z. Press, MD, MSc

Gynecologic Oncologist
Pacific Gynecology Specialists
Division of Oncology and Pelvic Surgery
Seattle, Washington

Norman W. Rizk, MD

Berthod and Bell N. Guggenhime
Professor in Medicine Senior Associate
Dean for Clinical Affairs
Stanford University School of Medicine
Chief Medical Officer
Stanford Health Care
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Samuel A. Skootsky, MD

Chief Medical Officer
UCLA Faculty Practice Group and Medical
Group Professor of Medicine
UCLA David Geffen School of Medicine
Los Angeles, California

M. Iain Smith, MD

Assistant Clinical Professor
Department of Medicine
UCLA David Geffen School of Medicine
Los Angeles, California

Anil K. Sood, MD

Professor
Department of Gynecologic Oncology MD
Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Kathryn L. Terry, ScD

Assistant Professor
Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
Biology Harvard Medical School
Associate Epidemiologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Laszlo Ungar, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Albert Szentgyorgyi Medical University
Head, Metropolitan Gynecological Service
St. Stephen and Jahn Ferenc Hospitals
Budapest, Hungary

Jan B. Vermorken, MD, PhD

Emeritus Professor of Medical Sciences
Antwerp University
Antwerp, Belgium
Consultant in Medical Oncology
Antwerp University Hospital
Edegem, Belgium

Kristen C. Williams, MA

Department of Psychology
James Cancer Hospital
Solove Research Institute
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Prof. Dr. Kadri Altundağ

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü
Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Özden Altundağ

Başkent Üniversitesi Kanser Enstitüsü
Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Tonguç Arslan

VKV Amerikan Hastanesi Kadın Sağlığı Merkezi

Prof. Dr. Macit Arvas

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Aslan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Dr. Elif Atag

Emory University, Atlanta, Georgia, USA.

Prof. Dr. Ali Ayhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Ayhan

Hamamatsu Univ. Sch. Medicine and Seirei Mikatahara
Hospital, JAPAN
Adjunct Professor of Pathology, Johns Hopkins Univ.
Sch. Medicine, MD, USA
Visiting Professor, Hiroshima Univ. Sch. Medicine, JAPAN
Senior Editor, International Journal of Gynecologic Cancer

Dr. Yavuz Ayhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Dr. Songül Aykul

Başkent Üniversitesi Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Jinekolojik Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Tugan Beşe

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Banu Çakır

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Çetin Çelik

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hüsnü Çelik

Başkent Üniversitesi Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Jinekolojik Onkoloji Bölümü

Dr. Mustafa Çelik

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Dr. Gonca Çoban

Başkent Üniversitesi Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Jinekolojik Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Murat Dede

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Fuat Demirkıran

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Selen Doğan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Fatih Fındık

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ulaş Fidan

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Göçmen

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hüsnü Gökaslan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gökçe Karakelleoğlu Gönenç

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Talip Gül

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ümrhan Küçüköz Güleç

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Bilge Ufuk Güler

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü
Tıbbi Onkoloji Bölümü Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. E. Nilüfer Güler

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü
Tıbbi Onkoloji Bölümü Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Murat Gültekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Haldun Güner

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tayfun Güngör

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tevfik Güvenal

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Haberal

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Harma

Bülent Ecevit Üniversitesi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Prof. Dr. Müge Harma

Bülent Ecevit Üniversitesi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Doç. Dr. A. Cem İyibozkurt

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Pınar Kadiroğulları

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman
Eğitim Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Uzm. Dr. İlker Kahramanoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Erkan Kalafat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Emine Karabük

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Müjdegül Zayıfoğlu Karaca

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
Kanser Daire Başkanlığı

Uzm. Dr. Funda Karataş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Eda Kocaman

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Faruk Köse

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Esra Kuşçu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Ömer Küçük

Emory University, Atlanta, Georgia, USA.

Dr. İrem Küçükyıldız

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
Kanser Daire Başkanlığı

Prof. Dr. Mehmet Mutlu Meydanlı

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Selim Mısırlıoğlu

VKV Koç Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi
Obstetrik ve Jinekoloji Departmanı

Dr. Günel Necefova

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Anıl Onan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Fırat Ortaç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hakan Ozan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Murat Öz

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Sinan Özalp

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Bülent Özçelik

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa Özat

Serbest Hekim

Doç. Dr. Ali Özer

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Bahar Yüksel Özgör

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Nejat Özgül

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. M. Coşkun Salman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Muzaffer Sancı

Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sezin Yüce Sarı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. İskender Sayek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Emekli

Op. Dr. İlker Selçuk

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Serdar Serin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Ebru Ayvazoğlu Soy

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Eda Adeviye Şahin

Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Hacı Öztürk Şahin

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Hanifi Şahin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Veysel Şal

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Çağatay Taşkiran

V.K.V Amerikan Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

Dr. Tuğba Tekelioğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Coşhan Terek

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Tugan Tezcaner

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Samet Topuz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gökhan Tulunay

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Mehmet Tunç

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Nihan Turhan

Yozgat Sorgun Devlet Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği

Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Op. Dr. İbrahim Yalçın

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Müfit Yenen

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ferah Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kunter Yüce

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Birinci Baskının Önsözü

Bu yüzyılın başında William Osler tıp pratiği bilime dayalı bir sanattır gözlemini yapmıştır. Parlak, hızlı buluşların ortasında, gelecek yüzyıla yaklaşırken bile bu kısa karakterizasyon bizim mesleğimizin doğru bir tanımıdır.

Sanatın bazı yönleri—fizik muayene, anamnez almak gibi temel becerileri ve anlayışı kapsar—bu bütün hekimler için ortak olmalı ve araştırma yüzyılında büyük ölçüde değişmeden kalmalı. Başka şekillerde aslı Yunan ‘technē’ sözcüğünden köken alan ‘zanaat’ olarak da çevrilebilen bu sanat büyük ölçüde bilim ve teknoloji tarafından genişletilmiş ve çeşitlendirilmiştir. Bu nedenle bir jinekolog onkolog için gerekli olan özel beceriler sadece tecrübe ve uygulamadan değil, aynı zamanda bilim’in birçok dalındaki bilgi birikiminden de köken alır. Hakikaten obstetri ve jinekolojide ve bazı diğer disiplinlerde bilimsel gelişmeler jinekolojik onkolojide klinik yandalın ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Sanat ve bilim sadece tarihsel olarak bağlı değildir. Onların ilişkisi birbirine bağımlı olarak devam etmektedir. Tıbbın her zaman gelişen zaferlerinden biri şudur ki laboratuarda öğrenilenler hasta başında öğrenmeyi artırabilir ve hastalarla tecrübeden öğrenilenler de bilimsel araştırmaları şekillendirir ve yönlendirir.

Hayat boyu öğrenci olarak kalan doktorlar bu ara bağlantılarla heyecanlandırırlar ve klinik tıbbın en iyi öğretmenleri çıkarırlar. Jonathan S. Berek ve Neville F. Hacker kendi disiplinlerinde ve buna dayalı alanlardaki öne çıkan meslektaşlarının katkılarıyla klinisyenlere tümörü olan kadınların tanı ve tedavisini sağlayan, bilgi birikimi ve becerilerin gelişmesi için gerekli olan kesin bilgileri toplamışlardır.

Practical Gynecologic Oncology tıpta bilim ve sanat’ın bölünemezliğini yansıtmaktadır. Biri Los Angeles’ta diğeri Sydney’de bulunan iki editör aynı hastane ve laboratuarlarda yedi yıl beraber çalıştılar ve pasifik okyanusunun karşı kıyılarında birbirlerine yardımcı meslektaş olarak kaldılar.

Sherman M. Mellinkoff, MD

Emekli dekan

Tıp Profesörü

UCLA David Geffen Tıp Fakültesi

Los Angeles, California

Giriş

Jinekolojik onkoloji disiplini 1973'de Amerika'da obstetri ve jinekolojinin yan dalı olarak kabul edilmesinden beri değişikliğe uğramıştır. İlk yıllarında jinekolog onkolog jinekolojik malignitesi olan bir kadının tüm cerrahi gereksinimlerini ve aynı zamanda bütün kemoterapötik ihtiyaçlarını karşılayabilen bir hekim olarak görülmekteydi. Cerrahinin bütün alanlarındaki önemli gelişmelerle birlikte, medikal onkolojinin de tıbbın resmi bir yan dalı olarak yerleşmesiyle jinekolog onkoloğun rolü multidisipliner bir takımın lideri konumuna dönüşmüştür. Takım sadece çeşitli medikal uzmanları değil aynı zamanda onkoloji hemşireleri ve psikologlar, sosyal hizmet çalışanları, fizyoterapistler ve diyetisyenleri içeren paramedikal personeli kapsamaktadır.

İleri evre over kanserinin cerrahi yönetimi bütün makroskopik metastatik hastalığın rezeke edilmesi ihtiyacı üzerine daha fazla önem verilmesiyle daha radikal hale gelmiştir. Bu durum seçili vakalarda hepatobiliyer ve hatta torasik cerrahların katılımını gerekli kılmıştır. Diğer yandan vulvar, servikal ve endometrial kanserlerde lenf nodlarına bazıları tarafından daha konservatif bir yaklaşım önerilmiştir ve bu konseptler yeni baskıda belirtilmiştir.

Bütün bölümler ayrıntılı olarak tekrar gözden geçirilip güncelleştirilmiştir, fakat yeni yazarların katkıları üzerinde özellikle durulmalıdır. Robotik cerrahi yaygın olarak uygulanmaktadır ve bu tekniğin önde gelen taraftarları Kanada'dan Joshua Press ve Walter Gottlieb tarafından yazılan yeni bir bölüm bu konuya ayrılmıştır. Bu bölümdeki cerrahi teknikler kısmına Prag'dan, uluslararası bilinirliği olan cerrah David Cibula ve Stanford'dan Amer Karam katkıda bulunmuşlardır.

Servikal kanseri öncülerinin biyolojisinde değişen konseptler, Hpv aşısının daha yaygın kullanılması ve servikal kanser tarama kılavuzlarının yenilenmesi Michael Campion ve kanser taramasında uluslararası otorite olan yardımcı yazar Karen Canfell tarafından belirtilmiştir. Gebelikte kanser bölümü bu alanda yaygın çalışmaları olan Belçika'dan Frederic Amant ve Budapeşte'den Laszlo Ungar tarafından yeniden yazılmıştır.

Jinekolojik malignitelerde çok disiplinli yaklaşımda, Houston'da M-D Anderson Hastanesi'nden radyasyon onkoloğu Patricia Eifel tarafından vulvar ve vajinal kanser ile ilgili bölümde Antwerp'ten medikal onkolog Jan Vermorken tarafından servikal kanserler ile ilgili bölümde ve Sydney'den medical onkolog Michael Friedlander tarafından uterus, overyan ve germ hücreli tümörleri ile ilgili bölümde katkıda bulunmuşlardır. Kemoterapi ile ilgili bölüm Royal Kadın Hastanesi'nde son 25 yıldır medikal onkolog konsültanı olarak çalışan Dr. Friedlander tarafından geniş çaplı olarak revize edilmiştir.

Kitabımızın ilk dört basımı '*Jinekolojik Onkoloji Pratiği*' olarak adlandırılmıştı. Bu başlığın kullanımının devamı açısından Lippincott Williams & Wilkins beşinci baskıyı *Bereck & Hacker'ın Jinekolojik Onkolojisi* olarak yeniden adlandırmışlardır ve biz de bu başlığı altıncı baskı için aynen kullandık. Uluslararası yankı bulmasına istinaden dördüncü basımdan beri kitabımız Çince ve İspanyolca'ya çevrilmiştir.

Bu baskı önceki baskıların temel format ve stilini koruyarak dört kısma ayrılmıştır; Genel prensipler, hastalık lokalizasyonları, medikal ve cerrahi konular ve hayat kalitesi. Birinci dereceden kanıtların olmadığı daha önceki basımlarda olduğu gibi kişisel önyargılarımızdan arınarak, pozisyonumuzu mevcut literature uygun olacak şekilde ayarlamaya çalıştık.

Gözelci şekil ve çizimleri için Tim Hengst ile tasarım ve yazımda değerli katkıları için Deborah Bereck'e minnettarız. Orjinal kopyadaki katkısı için Estelle Hacker'a teşekkür ederiz. Stanford'daki yardımları için Kerry Garcia'ya teşekkür ederiz. Lippincott Williams & Wilkins çalışanlarından özellikle Rebecca Gaertner, Ashley Fisher, Bridgett Dougherty ve Indu Jawwad'ın önemli katkılarını takdir ediyoruz. Son olarak başlangıçtan beri kitabımızın destekçisi olan Charley Mitchell'e teşekkürlerimizi sunarız.

Stanford'da cömert yardımları için özellikle Laurie Kraus Lacob, Nicole Kidman, Keith Urban, Garth Brooks, Trisha Yearwood, Stanford Women Cancer Center yararına çalışan Under One Umbrella Komitesi'ne ve bizim meslektaşımız olan -Stanford University School of Medicine Emekli dekanı Philip Pizzo'ya, Stanford Cancer İnstitute direktörü Beverly Mitchell'e Stanford Health Care CEO'su Amir Rubin'e ve Stanford Health Care ikinci başkanı Sri Seshadri'e teşekkür ediyoruz. Sydney'de Royal Kadın

Hastanesinin Jinekolojik Kanser Merkezindeki multidisipliner takımımızın desteğini takdir ediyoruz. Hepsi hasta merkezli tedavinin mükemmel olmasına yönelmiştir ve jinekolojik kanser hastaları için tedaviye cevabı iyileştirmek için devamlı yoğun çalışma içindelerdir. İki kurumda da yardım-severlerimizin büyük destekleri jinekolojik onkoloji araştırmalarımız ve klinik programlarımız için çok önemlidir.

Kitabımız başlıca jinekolog onkologlar, jinekoloji onkoloji yandalı yapanlar, konsültan jinekologlar, tıbbi onkologlar ve uygulamaları jinekolojik kanser tedavisinin önemli bir komponentini içeren radyasyon onkologları için yazılmıştır.

Bu kitabı jinekolojik malignansisi olan kadınların tedavisini iyileştirmeye çalışan kişilere öneriyoruz.

Jonathan S.Berek

Neville F. Hacker

Çeviri Editörü Önsözü

Değerli meslektaşlarım içinde bulunduğumuz zaman diliminde tıp biliminde bilgi birikimi önemli bir düzeye ulaşmıştır. Yüksek teknoloji ile desteklenen bilgi düzeyi obstetri ve jinekoloji pratiğinde geleneksel yöntemlerle birleşerek geleceğe yönelik umut vaad etmektedir. Gelişmiş laboratuvar testleri, laparoskopik ve robotik cerrahi teknikler ve yeni kemoterapi ilaçlarının bulunması jinekolojik onkolojide heyecan yaratan gelişmelerdir. Ülkemizde 2011 yılı itibarı ile Jinekolojik onkolojik cerrahi yandalının yasal zemin kazanması ile beraber çok sayıda yetenekli meslektaşımız bu alanda büyük bir gayret ile çalışmaktadır. Bu gayretin bir ürünü olarak gururla belirtmek isterim ki Avrupa jinekolojik onkoloji topluluğu (ESGO) jinekolojik onkoloji kitabını ülkemiz önderliğinde sizlere ve tüm dünya hekimlerinin hizmetine sunduk.

Ekip çalışmasını ve bilimsel bilgiyi paylaşmayı yaşam tarzı haline getiren biri olarak 6. baskı Berek ve Hacker Jinekolojik Onkoloji Türkçe baskısını sizlere ulaştırmaktan büyük onur duyuyoruz.

Bu kitabın jinekolog onkologlar, yandal asistanları, medikal onkologlar, radyasyon onkologları, öğrenci, uzman ve öğretim görevlilerinin jinekolojik onkoloji alanındaki güncel gelişmeleri takip etmelerinde ve öğrenmelerinde referans bir kitap olacağına olan inancım tamdır.

Sevgiyi ve bilgiyi paylaşmanın büyük bir erdem olduğunu, ancak bu şekilde büyüyeceğimizi bir kez daha hatırlatmak isteriz.

Bu eserin jinekolojik onkolojiye gönül verenlere ve en önemlisi bizden hizmet bekleyenlere en iyisini sunmamıza vesile olması dileği ile.

Bu kitabın sizlere ulaşmasına kadar geçen sürede özellikle büyük emek sarf eden hocalarımıza, redaksiyonunda uğraşan sayın Hanifi Şahin, Funda Karataş ve Eda Kocaman'a teşekkür ediyoruz.

Kitabın dilimize kazandırılmasında en başından başlayarak işleri kolaylaştıran Güneş Tıp Kitabevleri'nin sahipleri Sayın Murat Yılmaz ve Polat Yılmaz'a; Yayın Koordinatörü Sayın İhsan Ağın'a ve dizgi ekibinden Ümit Saçı'ya, kısaca tüm çalışanlarına katkı ve destekleri için gönülden teşekkür ediyoruz.

Çalışmamıza yön veren bizi motive eden hastalarımıza, öğrencilerimize, asistanlarımıza ve engin deneyimleri ile öğretim üyelerine çok teşekkür ederiz.

Dr. Ali Ayhan
Dr. Macit Arvas
Dr. Kunter Yüce
Dr. M. Faruk Köse
Dr. Fırat Ortaç

İçindekiler

Yazarlar	x
Çeviriye Katkıda Bulunanlar	ix
Birinci Baskının Önsözü	xiii
Giriş	xv
Çeviri Editörü Önsözü	xxii

Kısım I Genel İlkeler

Bölüm 1: Biyoloji ve Genetik

Stéphanie Gaillard

G. Larry Maxwell

Anil K. Sood

Andrew Berchuck

Çeviri: Dr. Kadri Altundağ2

Bölüm 2: Biyolojik, Hedefe Yönelik ve İmmün Terapi

Oliver Dorigo

Jonathan S. Berek

Çeviri: Dr. Özden Altundağ39

Bölüm 3: Kemoterapi

Michael L. Friedlander

Maurie Markman

Çeviri: Dr. E. Nilüfer Güler, Dr. Bilge Ufuk Güler58

Bölüm 4: Radyoterapi

Patricia J. Eifel

Çeviri: Dr. Sezin Yüce Sarı, Dr. Ferah Yıldız85

Bölüm 5: Patoloji

Christina S. Kong

Teri A. Longacre

Michael R. Hendrickson

Çeviri: Dr. Ayşe Ayhan123

Bölüm 6: Epidemiyoloji ve Biyoistatistik

Daniel W. Cramer

Kathryn L. Terry

Çeviri: Dr. Dilek Aslan, Dr. Banu Çakır220

Kısım II Hastalık Alanları

Bölüm 7:

Serviks Kanseri Taraması ve Preinvaziv Hastalık

Michael J. Campion

Karen Canfell

Çeviri: Dr. İrem Küçükıldız, Dr. Müjdegül Zayıfoğlu Karaca,

Dr. İlker Selçuk, Dr. Murat Gültekin. 242

Bölüm 8:

Servikal Kanser

Neville F. Hacker, Jan B. Wermorken

Çeviri: Dr. Ümran Küçüköz Güleç, Dr. Mehmet Ali Vardar,

Dr. Funda Karataş, Dr. M. Anıl Onan, Dr. Haldun Güner,

Dr. Esra Kuşçu, Dr. Eda Kocaman, Dr. Günel Necefova,

Dr. Hanifi Şahin, Dr. Mehmet Tunç, Dr. Tuğba Tekelioğlu,

Dr. Eda Adeviye Şahin, Dr. Ali Haberal 326

Bölüm 9:

Uterus Kanseri

Neville F. Hacker

Michael L. Friedlander

Çeviri: Dr. Muzaffer Sancı, Dr. Tevfik Güvenal.

Dr. Coşhan Terek, Dr. İlkan Dünder,

Dr. Gökçe Karakelleoğlu Gönenç

Dr. Ulaş Fidan, Dr. Gökhan Tulunay,

Dr. Müfit Yenen, Dr. Murat Dede 390

Bölüm 10:

Over Kanseri–Tümör Belirteçleri ve Tarama

Aleksandra Gentry-Maharaj

Ian Jacobs

Usha Menon

Çeviri: Dr. Serdar Serin, Dr. Çetin Çelik, Dr. Bülent Özçelik. 443

Bölüm 11:

Epitelyal Over, Tuba Uterina ve Periton Kanseri

Jonathan S. Berek

Michael L. Friedlander

Neville F. Hacker

Çeviri: Dr. Eda Kocaman, Dr. Hanifi Şahin, Dr. Mustafa Özat, Dr. Ali Ayhan . . . 464

Bölüm 12:

Germ Hücreli ve Nonepiteliyal Over Kanseri

Jonathan S. Berek

Michael L. Friedlander

Neville F. Hacker

Çeviri: Dr. Songül Aykul, Dr. Gonca Çoban, Dr. Hüsnü Çelik. 530

Bölüm 13:**Vulva Kanseri**

Neville F. Hacker

Patricia J. Eifel

Çeviri: Dr. Kunter Yüce, Dr. Nejat Özgül, Dr. M. Coşkun Salman 560

Bölüm 14:**Vajinal Kanser**

Neville F. Hacker

Patricia J. Eifel

Çeviri: Dr. Hakan Ozan, Dr. Hacı Öztürk Şahin 608

Bölüm 15:**Gestasyonel Trofoblastik Hastalık**

Ross S. Berkowitz

Donald P. Goldstein

Çeviri: Dr. Sinan Özalp, Dr. Mehmet Harma, Dr. Müge Harma,

Dr. Hanifi Şahin 625

Bölüm 16:**Meme Kanseri**

Armando E. Giuliano

Catherine M. Dang

Çeviri: Dr. Ebru Ayvazoğlu Soy, Dr. Tugan Tezcaner,

Dr. Nihan Turhan, Dr. İskender Sayek 649

Bölüm 17:**Gebelikte Kanser**

Frédéric Amant

Laszlo Ungar

Çeviri: Dr. Talip Gül, Dr. Ali Özer, Dr. Mehmet Fatih Fındık 692

**Kısım III
Medikal ve
Cerrahi Konular****Bölüm 18:****Preoperatif Değerlendirme, Medikal Yönetim ve Kritik Bakım**

Spencer R. Adams, M. Iain Smith

Roger M. Lee, Reza Khorsan

Patricia Eshaghian, Samuel A. Skootsky

Çeviri: Dr. Selim Mısırlıoğlu, Dr. Pınar Kadiroğulları,

Dr. Tonguç Arslan, Dr. Çağatay Taşkıran 706

Bölüm 19:**Beslenme Tedavisi**

Paul M. Maggio

Norman W. Rizk

Çeviri: Dr. Elif Atağ, Ömer Küçük 757

Bölüm 20:

Cerrahi Teknikler

Jonathan S. Berek

Amer Karam

David Cibula

Çeviri: Dr. İlker Selçuk, Dr. Murat Öz, Dr. Mehmet Mutlu Meydanlı,

Dr. Tayfun Güngör, Dr. Veysel Şal, Dr. Fuat Demirkıran,

Dr. Tugan Beşe, Dr. Samet Topuz, Dr. İbrahim Yalçın,

Dr. A. Cem İyibozkurt, Dr. Bahar Yüksel Özgör 779

Bölüm 21:

Laparoskopi

Kenneth D. Hatch

Jonathan S. Berek

Çeviri: Dr. Fırat Ortaç, Dr. Erkan Kalafat 824

Bölüm 22:

Robotik Cerrahi

Joshua Z. Press

Walter H. Gotlieb

Çeviri: Dr. M. Faruk Köse, Dr. Emine Karabük 847

Bölüm 23:

Pelvik Ekzenterasyon

Kenneth D. Hatch

Jonathan S. Berek

Çeviri: Dr. İlker Kahramanoğlu, Dr. Macit Arvas. 869

Kısım IV **Yaşam Kalitesi**

Bölüm 24:

İletişim Becerileri

Walter F. Baile

Çeviri: Dr. Selen Doğan. 888

Bölüm 25:

Semptomatik İyileşme ve Palyatif Bakım

Rosanne Moses

Jennifer A. N. Philip

J. Norelle Lickiss

Çeviri: Dr. Hüsnü Gökaslan, Dr. Ahmet Göçmen. 902

Bölüm 26:

Psikolojik Sorunlar

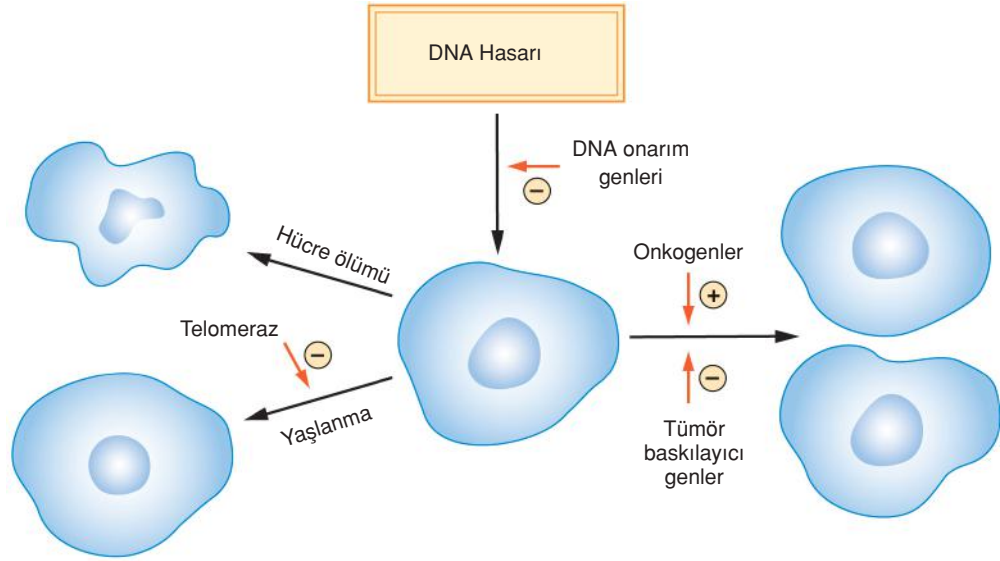
Kristen C. Williams

Barbara L. Andersen

J. Norelle Lickiss

Çeviri: Dr. Mustafa Çelik, Dr. Yavuz Ayhan. 928

İndeks 943



Şekil 1.1 Kanser gelişiminde proliferasyon, hücre ölümü, yaşlanma ve DNA hasarının rolü.

çoğalmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Karaciğer, kas dokusu, beyin gibi hücre ömrünün uzun olduğu diğer dokularda hücre çoğalması nadiren görülür. Hücre çoğalmasının kontrolü için stimülatör ve inhibitör büyüme sinyallerinin iyi sağlanmış dengesini içeren kompleks moleküler mekanizmalar gelişmiştir.

Hücre çoğalması düzenlenmesinin bozulması kanser gelişiminin başlıca unsurlarından biridir. Hücre çoğalmasını tetikleyen artmış onkogen aktivitesi, çoğalmayı inhibe eden tümör süpresör genlerin kaybı ya da her ikisi görülebilmektedir. Geçmişte kanserin tek başına hücre çoğalma hızında artışa ya da daha sık hücre çoğalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çoğalma artışı birçok kanserin karakteristiği ve önemli bir tedavi hedefi olmakla birlikte (1), aktif olarak bölünmekte olan kanser hücre fraksiyonu ve hücre döngüsünün tamamlanması için ihtiyaç duyulan zaman, birçok kanserde kanser hücreleri ile normal hücreler arasında ciddi bir farklılık göstermemektedir. Hücre bölünmesinin düzenlenmesindeki değişiklikler malign dönüşüme yol açan çok sayıda faktörden sadece biridir. Sonuçta; büyümeyi tetikleyen faktörleri ile baskılayan faktörler arasındaki dengenin değişmesi ile hücre çoğalmasının düzenlenmesinin bozulması sonucu malignite gelişmektedir.

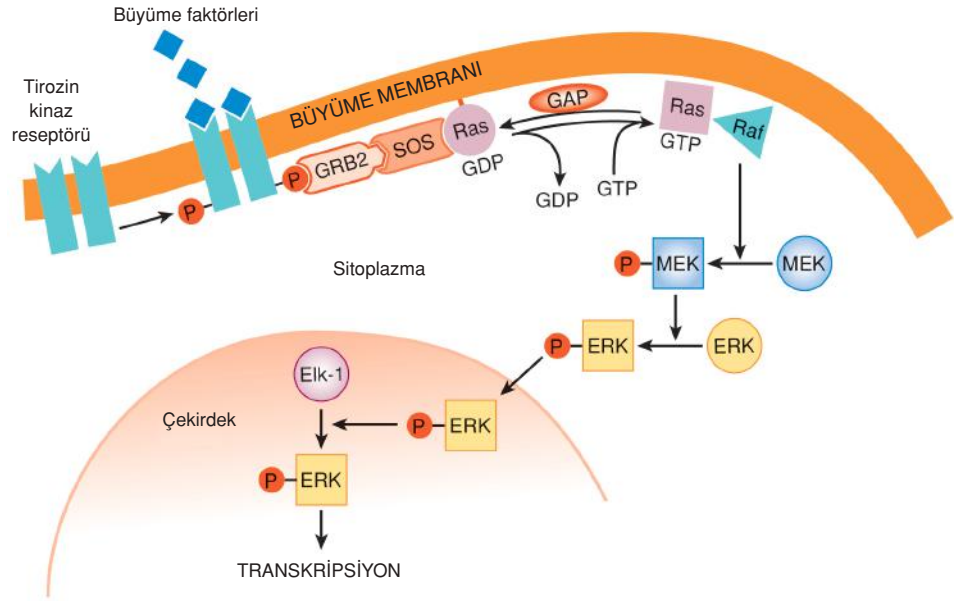
Hücre Ölümü

Kanser gelişimi, artmış çoğalmanın yanı sıra hücre ölümüne hücrel direnç ile meydana gelmektedir. Hücre ölümü ile sonuçlanan en az 3 yolak tanımlanmıştır; apoptoz, nekroz ve otofaji (2). Tümör içerisinde her üç yolak bir arada ilerleyebilmektedir ve üç yolak arasındaki farkı ortaya koymak için kullanılan metodlar mükemmelin oldukça uzaktadır.

Apoptoz

Apoptozis; Yunanca'dan köken alan, bir ağacın ölümünü ve devrilmesini ifade eden bir terimdir. Apoptoz, enerjiye bağımlı, aktif bir olaydır. Endonükleazlar ve kaspaz adı verilen proteaz proteinler aracılığıyla DNA parçalanmasını içerir. Morfolojik olarak apoptozis; kromatin yoğunlaşması, nükleer ve sitoplazmik kabarcıklanma ve hücrel daralma ile karakterizedir. Çeşitli uyaranlara karşı oluşan apoptozisi etkileyen moleküler olaylar oldukça karmaşıktır ve ancak kısmen açıklanabilmektedir (3). Bununla birlikte içlerinde aneksin V, kaspaz-3 aktivasyonu ve DNA fragmentasyonunun da bulunduğu çok sayıda güvenilir belirteç keşfedilmiştir (4).

Tümör nekrozis faktör, ligand içeren tümör nekrozis faktör ile ilişkili apoptozis, yağ asidi sentaz (Fas) ve hücre ölümü ilişkili diğer ligandlar, hücre yüzey resptörleri ile etkileşerek kaspaz aktivasyonuna neden olan ve bu yolla apoptozisin ekstrensik yolağını aktive eden dış uyaranlardır (Şekil 1.3). İntrinsik yolak; DNA hasarı ve büyüme faktörlerinin baskılanmasını da içeren birtakım hücrel streslere cevap olarak aktive olmaktadır. Apoptozisin intrinsik yolağı, mitokondri membran



Şekil 1.4 Mitojenik sinyal iletim yolağı.

WNT Yolağı

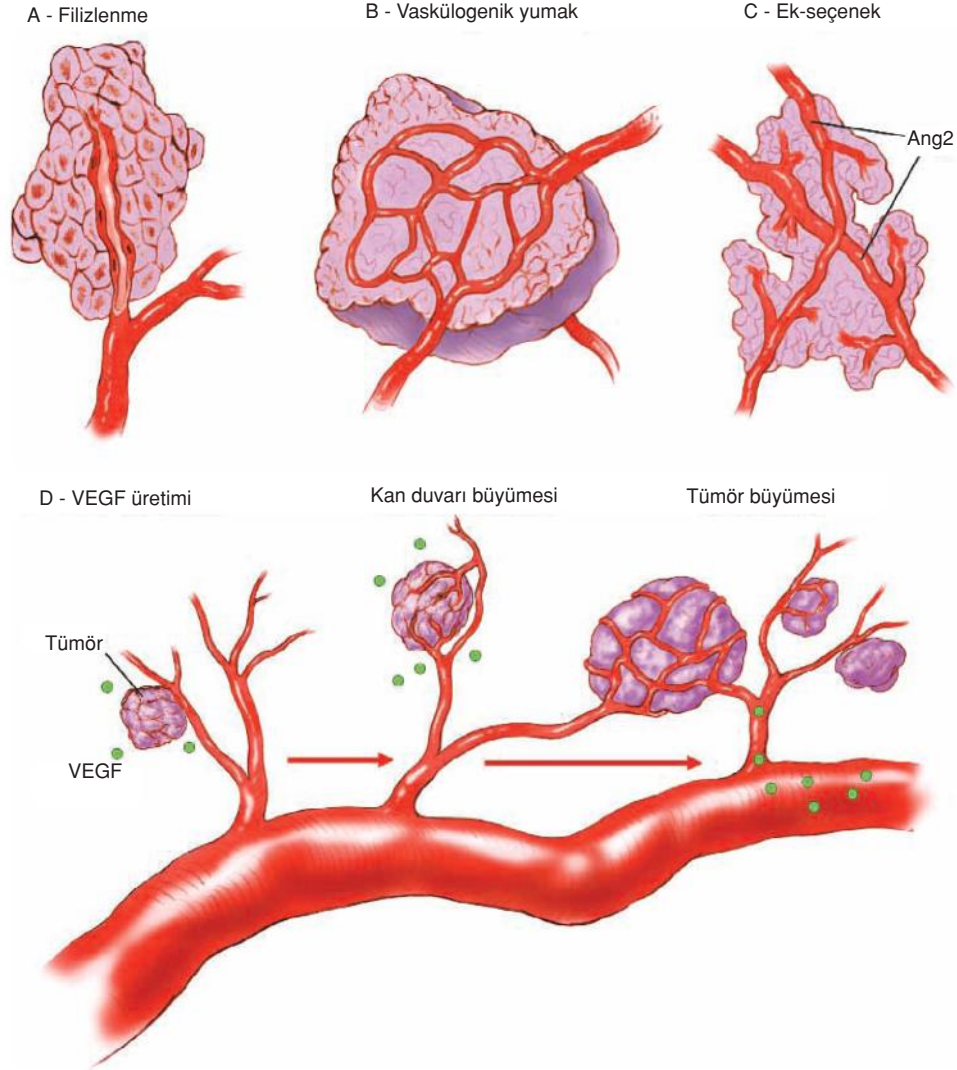
Beta-katenin (CTNNB1) hücre-hücre adezyon bölgelerinde kadherinler ile birlikte etki göstermektedir. Hücreler bir diğeri ile iletişime geçtiğinde hücrelerin aşırı çoğalmasının önüne geçmede rol oynayabilirler (Şekil 1.5). Beta-katenin hücre çekirdeği içinde yer değiştirerek, embriyonik gelişim, hücre değişimi ve hücre polaritesini etkileyen genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynayabilir. Beta-katenin aktivitesi WNT yolağı tarafından düzenlenmektedir (21,22). WNT gen ailesi; Frizzled ailesi hücre yüzey reseptörleri ile iletişimi sağlayan peptid salgısını kodlar. Frizzled, hücre içi Dishevelled proteinini aktive eder ve sonuçta nükleusta beta-katenin translokasyonunda artış olur. Dishevelled, normalde beta-katenin proteolitik degradasyonunu teşvik eden axin, GSK-3b ve APC protein kompleksinin inhibisyonu yoluyla bunun üstesinden gelmeyi başarır. Böylece beta-kateninin hücre içine girmesi ve TCF/LEF ailesi transkripsiyon faktörleri ile iletişime geçerek gen ekspresyonunun teşvik edilmesi sağlanır.

WNT sinyal inhibisyonunu kodlayan genler karsinogenezis sırasında sıklıkla downregüle olmakta ve bu genlerin birçoğunun (APC, axin, GSK-3b, beta-katenin) driver mutasyonları aralarında endometrium kanserinin de bulunduğu insan kanserlerine sıklıkla yol açmaktadır. APC geni germline mutasyonları ailesel adenomatöz polipozis koliden sorumludur.

Hücre İçi Onkogenler

Peptik büyüme faktörleri ve reseptörlerinin interaksyonunu takiben, nükleusa çoğalma sinyali uyarısı taşımak için ikincil moleküler sinyaller oluşturulur. Bu fonksiyon, hücre membranı iç yüzünde ve sitoplazmada çok sayıda kompleks ve birbiri içine geçmiş sinyal iletim yolağı ile sağlanır. Bu sinyallerin birçoğu reseptör dışı kinazlar olarak bilinen enzimlerin proteinleri fosforillemesi ile etki gösterir (23). Bu kinazlar ATP'den hedef proteinlerin spesifik amino asit rezidülerine bir fosfat grubu transfer eder. Büyümenin düzenlenmesinde rol alan kinazlar proteinlerde fosforile tirozin rezidüleri içerir ve diğerleri AKT gibi serin ya da treonin rezidülerine spesifiktir (24). Ek olarak, fosfatidilinositol (PIK) 3-kinazlar, hücre membranında inositolü fosforile eden bir büyüme düzenleyici lipid kinaz sınıfıdır(25). Kinaz aktivitesi, PTEN gibi hedef proteinlerden fosfat ayrılması yoluyla kinazlara karşı aktivite gösteren fosfatazlar ile düzenlenir (Şekil 1.6).

Guanozin trifosfat bağlayan proteinler (G-proteinleri) çoğalma sinyali iletilmesinde rol alan diğer bir grup molekülü temsil eder. Bu proteinler hücre membranının iç yüzünde yerleşmiştir ve guanin trifosfatın (GTP) guanin difosfata dönüşümünü sağlayan intrinsek GTPaz aktivitesini katalize ederler. Aktif olan GTP-bağlı formlarında G-proteinleri kinazlarla etkileşime girerek mitojenik sinyallerin ara ara gelişmesinde rol oynar. MAP kinaz ailesi buna örnek olarak verilebilir. Buna karşın, GTPaz-aktive edici proteinler (GAPs) ile stimüle edilen GTP'nin GDP'ye hidrolizi, G proteinlerinin inaktivasyonuna yol açmaktadır.



Şekil 1.9 Tümör neovaskularizasyonun mekanizması. **A:** Damar gelişiminin dominant işlemi olan endotelial filizlenme, ekstraselüler matrikse komşu bazal membrandaki damar boyunca endotel hücrelerin migrasyonundan kaynaklanabilir. **B:** Agresif tümör hücreleri vaskülerogenik yumak olarak adlandırılan basamakta mikrovasküler kanallardan şekillenebilir. **C:** Tümörler önceden var olan konakçı doku vaskülarizasyonu ile işbirliği içinde olabilir. **D:** Endotelial aktivasyon kan damarı gelişimi ve tümör ekspansiyonuna yol açan pro-anjiojenik faktörlerin salınımı dengede bir değişim olabilir. (Spannuth WA, Sood AK, Coleman RL. Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:194–204.)

Adhezyon

Tümör hücrelerin hücre dışı matrikse yapışmaları malign hücrelerin (43) yayılma ve metastaz yeteneğini büyük ölçüde etkiler. Over kanseri dökülme niteliği göz önüne alındığında, adezyon moleküllerinin örneğin fokal yapışma kinaz, integrinler ve E-kaderinin peritona metastaz (44) rolleri değerlendirilmiştir. Hücre dışı matriksin proteinleri tip I ve IV kollajenler, Lamininler, heparan sülfat proteoglikan, fibronektin ve diğer kollajen olmayan glikoproteinlerinden (45) oluşur. Bu proteinlere hücre adezyonu, integrinler olarak anılan bir grup heterodimerik transmembran proteinler aracılığıyla, (46) kovalent olmayan şekilde α ve β alt birimi bağlantılı ve integrin ligand spesifiktir. Yaklaşık 18 β alt birimi sekiz α alt birimi tespit edilmiş olup en azından 24 reseptör kombinasyonu (47) içermektedir. Integrinlerin hücre içi kısımları sitoskeletal komponentleri ile etkileşime girip aktif hücre içi sinyaller üretimine katılmaktadırlar.

Stromal Ovaryan Tümörler

Overin stromal tümörlerindeki genetik değişimler, yeni nesil sekanslamalar ile tüm genomun izlenebilir oluşuna kadar bilinmiyordu. Temel olarak tüm erişkin granuloza tümörlerinin FOXL2 geninin (granuloza hücrelerinin gelişiminde kritik olan transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gen) 134. kodonunda missense mutasyonuna sahip olduğu bulunmuştur (228). Bu mutasyon aynı zamanda tekomaların %2'sinde ve juvenil granuloza hücreli tümörlerin %10'unda bulunmuştur. Sex kord stromal tümörlerin diğer tiplerinde ise bulunmamıştır. Ek olarak, RNase 3 b alanındaki DICER1 mutasyonu özellikle sertoli- leydig hücreli olmak üzere nonepitelial over tümörlerinin yaklaşık %30'unda bulunmuştur (229). Bu mutasyonlar, mikro RNA etkileşim ve ayrılmasında kritik olan RNase 3b katalitik merkezindeki metal bağlayıcı bölgeyi kodlayan kodonlarla sınırlıdır.

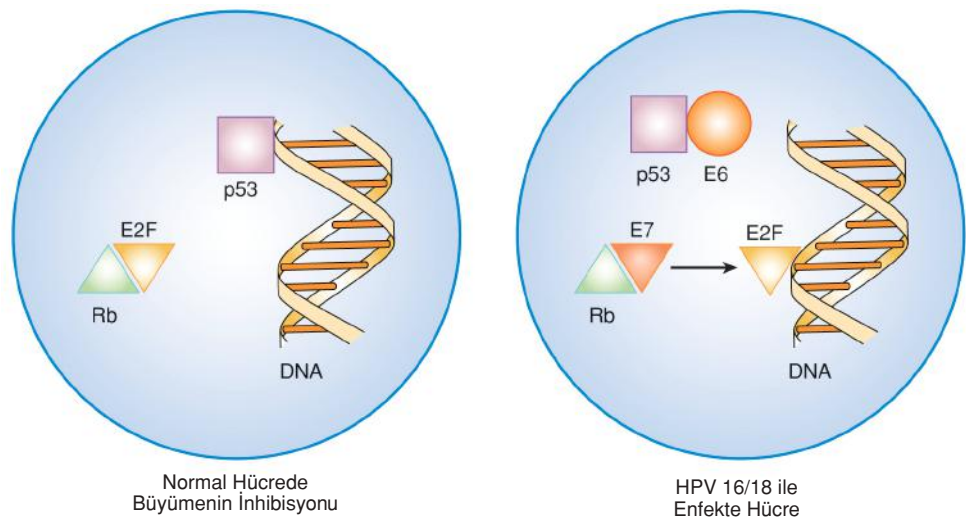
Serviks Kanseri

Etyoloji

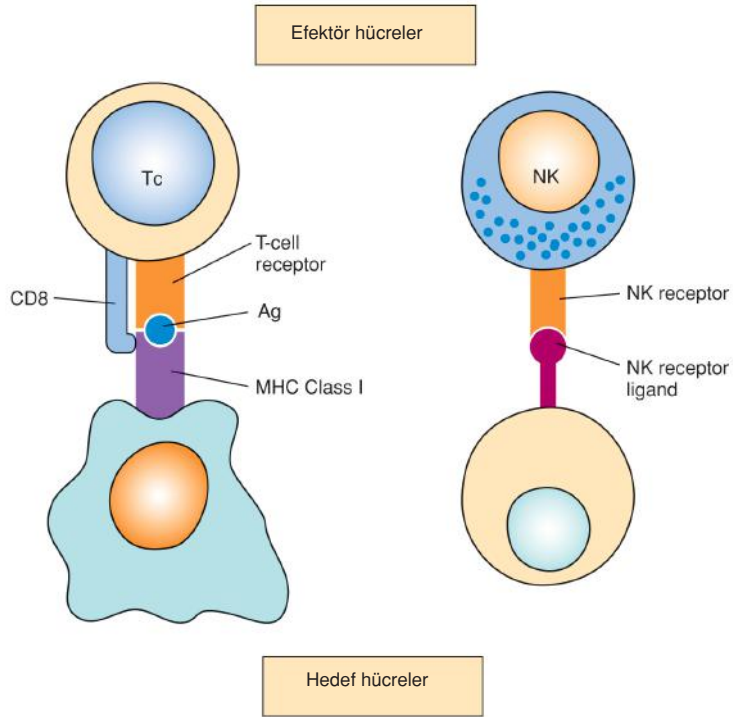
Gelişmiş ülkelerde, servikal tarama programlarının sonucu olarak servikal kanser sıklığı %80 azalmış olsa da gelişmekte olan bölgelerde halen kadınlarda en sık görülen kanserdir. Onkogen ve tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelen diğer kanser tiplerinden farklı olarak serviks kanseri TP53 ve RB tümör baskılayıcı genlerinin HPV E6 ve E7 onkoproteinleri tarafından inaktive edilmesiyle meydana gelmektedir (Şekil 1.10) (230). Çoğu vajinal ve vulvar kanserler ile neredeyse tüm serviks kanserleri cinsel yolla bulaşan HPV enfeksiyonu nedeniyle olmaktadır (231). HPV ile enfekte kadınların ancak küçük bir kısmında invazif serviks kanseri gelişmektedir. Bu da servikal karsinogenezde başka çevresel ve genetik faktörlerin gerektiğini desteklemektedir. Örneğin, HIV enfeksiyonu (232) veya immunsupresan ilaçlar nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler HPV enfeksiyonunu takiben displazi ve invazif servikal kanser geliştirmeye daha yatkın olurlar. Daha önce HPV 16 veya HPV 18 ile enfekte olmamış genç kadınların spesifik onkogenik HPV subtiplerine karşı aşılama yüksek dereceli servikal intraepitelial neoplazi sıklığını azaltmıştır (233) (tamamı için Bölüm 7'ye bakınız).

E6 ve E7 onkoproteinleri, onkogenik HPV türleri için ana transforme edici genlerdir (230). HPV E7 proteini RB tümör baskılayıcı gene bağlanıp gen ürününü inaktive ederek etki eder. E7, birisi RB'ye bağlanmasına aracılık ederken diğeri E7'nin hücre büyümesini kontrol eden proteinlere bağlanmasının artmasını sağlayan kazein kinaz 2 fosforilasyonu için substrat görevi gören iki bölgeden oluşur. HPV subtiplerinin onkogenik potansiyellerindeki varyasyonlar E7'nin RB'ye bağlanma etkinliğindeki farklılıklarla ilişkili olabilir. Yüksek riskli HPV tipleri düşük riskli tiplere göre RB'ye daha yüksek afinite ile bağlanan E7 onkoproteinini içermektedir.

Onkogenik HPV subtiplerinin E6 proteinleri TP53 tümör baskılayıcısına bağlanmakta ve gen ürününü inaktive etmektedir. (234-236) çeşitli HPV türlerinin onkojeniteleri ve E6 prote-



Şekil 1.10 Serviks kanserinde HPV 16/18 tarafından p53 ve Rb proteinlerinin nötralizasyonu.



Şekil 2.3 Hücre aracılı sitotoksitenin iki değişik tipi: 1. Sitotoksik T hücreleri (Tc) majör histokompatibilite kompleks (MHC) aracılığı ile spesifik antijenleri (Ag) tanıyarak hedeflerine bağlanırlar. 2. Natural killer (NK) hücreleri NK reseptör ligandları aracılı spesifik olmayan şekilde hedef hücrelerini tanırlar.

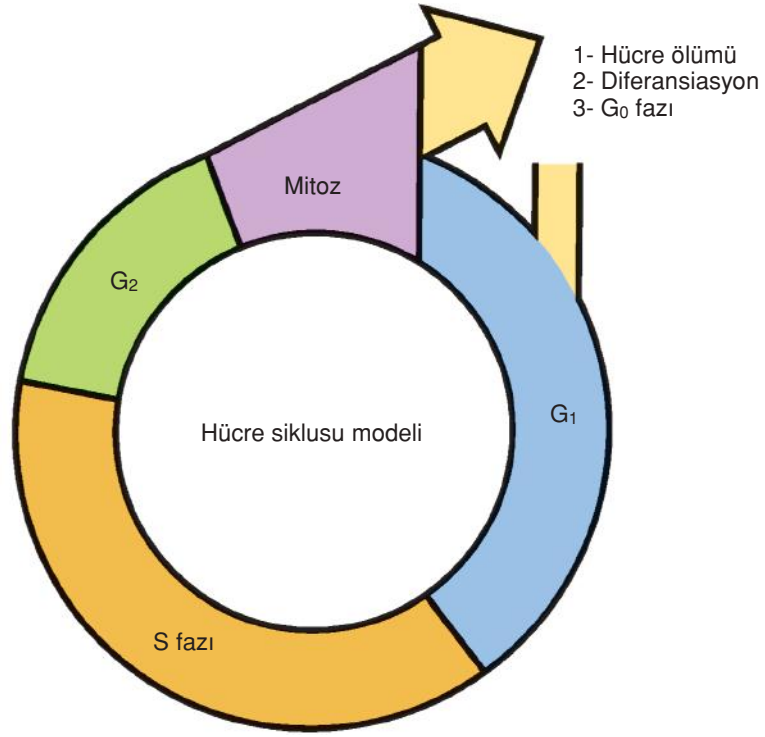
TH2 (T helper 2; antikor yanıtı arttırıcı) olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Yakın dönemdeki çalışmalarda oto-reaktif hücreleri inhibe eden ve muhtemelen otoimmün yanıtları engelleyen bir T hücre alt grubu tanımlanmıştır (80). Bu alt grup regülatör T hücreleri (Treg) olarak adlandırılmaktadır. Tanımlanmış olan bir diğer T hücre alt grubu ise bakteri ve mantarlara karşı yanıtları yönlendirmede önemli olan TH17 hücreleridir (81,82).

CD8 T lenfosit alt grubu, sitotoksik olan ve hedef hücreleri direk öldüren hücrelerden oluşmaktadır. Bu sitotoksik T lenfositlerinin majör biyolojik rolü virüsle enfekte hücrelerin parçalanmasıdır. Sitotoksik T lenfositler tümör hücrelerinin de parçalanmasını sağlarlar. Efektör T hücreleri, Tümör Nekroz Faktörü (TNF) gibi tümör hücre parçalanmasını sağlayan ve diğer antitümör hücre efektör yanıtlarını arttıran sitokinlerin üretimi yoluyla da antitümör immün yanıtı destek olurlar.

CD4 ve CD 8 hücreleri antijenlere, ancak antijen sunan hücrelerdeki ve/veya hedef hücrelerdeki majör histokompatibilite kompleks molekülleri aracılığı ile sunulması durumunda yanıt verebilirler. CD4 T hücreler üzerindeki T hücre reseptör yanıtları sadece MHC Class II molekülü ile antijene, CD8 T hücreler üzerindeki reseptör yanıtları ise MHC Class I molekülü ve antijene sınırlıdır. İlâveten her iki T hücre alt grubu da optimal uyarı için ikinci bir eş zamanlı ko-stimülatör uyarıya ihtiyaç duyarlar ki bu uyarı yokluğunda T hücreleri yanıtsız konuma durumuna geçebilir ya da apoptoz gerçekleşebilir. Bu nedenle aktive T hücreler tarafından etkin anti-tümör yanıtın oluşabilmesi için efektif ko-stimülatör sinyallerin oluşması gerekmektedir.

Over kanserinde tümörü infiltre eden lenfositlerin (TILs) varlığı hem progresyonsuz hem de genel sağkalımla ilişkilidir (83,84). Özellikle CD8 pozitif tümörü infiltre eden lenfositler prognostik belirteçlerdir, çünkü bu hücreler tüm histolojik tiplerde ve hastalığın bütün evrelerinde sağkalımla ilişkilidirler. Aksine immünsüpresif Treg (CD4+/CD25+/FoxP3+ T hücreleri olarak sınıflandırılırlar) hücrelerinin varlığı over kanserinde daha kötü sağkalımla ilişkilendirilmiştir (85,86).

B lenfositler antijen bağlayıcı moleküller olan antikorları üreten ve salgılayan hücrelerdir (Şekil 2.2). B lenfositler pre-B hücrelerinden gelişirler, antijene maruziyet ve uygun aktivasyon sinyalleri



Şekil 3.1 Hücre siklusu. Hücre bölünmesinden sonra, hücre (1) Ölebilir, (2) Diferansiye olabilir veya (3) G_0 istirahat fazına girebilir. Son 2 fazdaki hücreler G_1 fazına yeniden girebilirler.

sentrozom matürasyonu ve mitotik iğ oluşumunda kritik rol oynarlar, ayrıca kromozomların ayrılması ve sitokineziste de rolleri vardır.

4. M fazı (Mitoz fazı) hücrenin bölündüğü fazdır.

5. G_0 fazı (dinlenme fazı) Bu dönemde hücreler bölünmezler. Hücreler G_0 fazında kalabilirler veya faz dışına çıkabilirler.

Jenerasyon zamanı siklusun M fazından bir sonraki M fazına kadar geçen süredir. Hücre siklusunun her fazında değişkenlik görülebilir, ancak değişkenliğin en fazla görüldüğü faz G_1 fazıdır. **İki gap fazı hücre büyümesine izin vermek üzere süreçte gecikmenin en fazla görüldüğü fazlardır.** Bu fazlarda ayrıca, hücreler iç ve dış çevreyi kontrol ederek S ve M fazlarına girmeden önce son hazırlıklarını yapar ve tamamlarlar. G_1 fazı dış uyarılara ve hücre dışı sinyallere göre de değişkenlik gösterebilir. Dış uyarılar uygunsuzsa hücre G_1 fazı boyunca ilerlemesini yavaşlatabilir ve G_0 fazına girebilir. Tekrar proliferasyona girene kadar uzun bir süre bu fazda bekleyebilir (8).

Hücre siklusu olayları kanser tedavisi için önemli ipuçları içerir. **Tümörler, çoğalan ve çoğalmayan hücre havuzları veya istirahatteki hücreleri içerir.** Bölünen, hücre siklusuna giren kanser hücreleri kemoterapötik ajanlara daha duyarlıdır. İstirahat fazındaki (G_0) hücreler kemoterapötik ajanlara kısmen duyarsızdır. Bu grupta kanser kök hücreleri ve hipoksik hücre popülasyonları yer alır, bunlar kısmen ilaçlara dirençlidir (9).

Hücre Kinetikleri

İnsan tümörleri üzerinde yapılmış olan hücre kinetiği çalışmaları, S fazı (DNA sentez fazı) süresinin çoğu insan kanserinde benzer olduğunu ve yaklaşık 8 saat sürdüğünü ve M fazının yaklaşık 1 saat olduğunu göstermektedir. Memeli hücrelerinde G_2 fazının uzunluğu yaklaşık 2 saattir. G_1 fazının süresi çok değişkenlik göstermektedir ve 6 saatten günlere veya daha uzun sürelerle kadar değişkenlik gösterebilmektedir (10). İnsan tümörlerinde hücre siklusunun süresi yarım günden hafifçe uzun bir süreden yaklaşık 5 güne kadar değişkenlik göstermektedir. Hücre siklusu süresi 24 saatlerde ve ikilenme zamanı 10-1000 gün arasında olduğunda, tümör hücrelerinin yalnız küçük bir bölümü aktif hücre bölünmesi sürecindedir.

Tablo 3.7 Jinekolojik Kanserlerin Tedavisinde Kullanılan Alkilleyici Ajanlar

İlaç	Uygulama Yolu	Sık Görülen Toksisiteler	Kullanıldığı Hastalıklar
<i>Siklofosamid (Endoksan)</i>	PO, IV	Miyelosupresyon, sistit± mesanede fibrozis, alopesi, hepatit, amenore, azospermi	Meme, over kanseri, yumuşak doku sarkomları
<i>Klorambusil (Leukeran)</i>	PO	Miyelosupresyon, bulantı, dermatit, hepatotoksisite	Over kanseri
<i>Melfalan (Alkeran, L-PAM)</i>	PO	Miyelosupresyon, bulantı ve kusma (nadir), ikinci kanserler	Over, meme kanseri
<i>Trietilentiyofofosamid</i>	IV	Miyelosupresyon, bulantı ve kusma, baş ağrısı, ateş (nadir)	Over, meme kanseri
<i>İfosamid (Holoksan)</i>	IV	Miyelosupresyon, mesane toksisitesi, santral sinir sistemi disfonksiyonu, böbrek toksisitesi	Serviks, over kanseri

Antrasiklinler

Antrasiklinler streptomyces mantarından elde edilen antibiyotiklerdir. Bu pigment bileşikler bir amino şekere bağlanan antrakınon çekirdeğine sahiptirler ve multipl etki mekanizmaları mevcuttur. Antrakınon parçasının düzlemsel yapısı nedeniyle, bu ajanlar DNA'nın çift sarmalında ortaya ekleyici (interkalatör) olarak etki ederler. İki değerlikli katyonlarla şelasyon yaparlar ve güçlü kalsiyum bağlayıcılarıdır. Tek zincir DNA kırıklarına, DNA tamirinin inhibisyonuna, DNA hasarı yapan serbest radikallerin oluşmasına neden olurlar. Hücre membranına direkt etki ederler, membran yapılarını bozarlar, membran fonksiyonlarını bozarlar.

Bleomisin

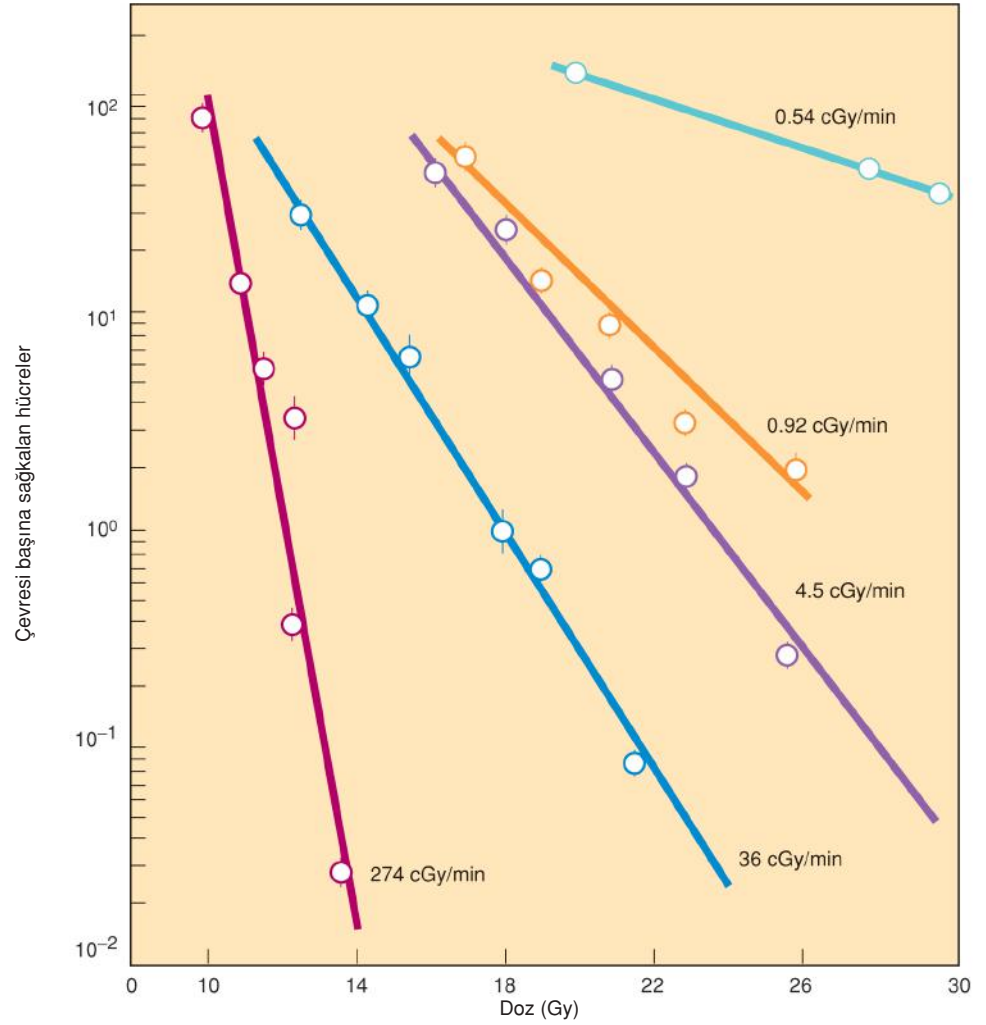
Bleomisin streptomyces mantarından izole edildi. Yapısında DNA'ya bağlanan bölümler ve iyon bağlayıcı ünite mevcuttur. Özellikle guanin bazları bölgesinde olmak üzere tek ve çift zincir DNA kırıklarına neden olarak antitümör etki gösterir. Asıl olarak idrarla atılır ve böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda artmış toksisite görülebilir.

Mitomisin C

Mitomisin C **streptomyces mantarından izole edilmiş** olan diğer bir antibiyotiktir. İn vivo olarak DNA'ya bağlanabilen bir alkilleyici ajan içinde aktive olur. Çapraz bağlanmalara neden olur ve DNA sentezini inhibe eder. Kinon özelliğine sahiptir ve antrasiklin antibiyotikler gibi serbest radi-

Tablo 3.8 Jinekolojik Kanserlerin Tedavisinde Kullanılan Alkilleyici-Benzeri Ajanlar

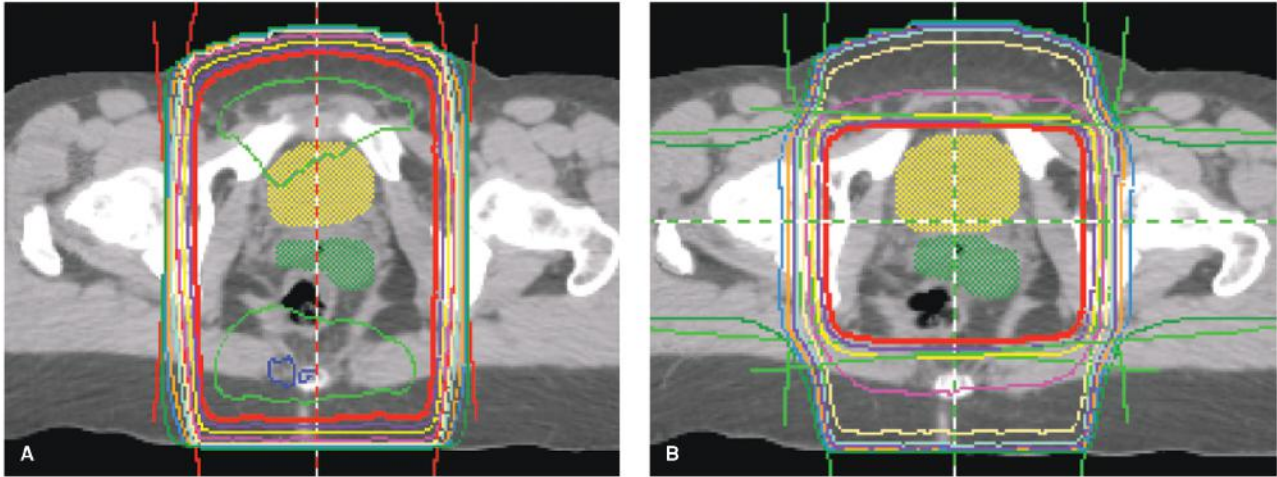
İlaç	Uygulama Yolu	Sık Görülen Toksisiteler	Kullanıldığı Hastalıklar
<i>Sisplatin</i>	IV	Nefrotoksisite, kulak çınlaması ve işitme kaybı, bulantı ve kusma, miyelosupresyon, periferik nöropati	Over ve germ hücreli tümörler, serviks ve endometriyum kanseri
<i>Karboplatin</i>	IV	Sisplatinden daha az nöropati, ototoksisite ve nefrotoksite; sisplatine göre özellikle trombositopeni olmak üzere daha fazla hematolojik toksisite	Over kanseri, serviks ve endometriyum kanseri
<i>Dakarbazin (DTIC)</i>	IV	Miyelosupresyon, bulantı ve kusma, grip benzeri sendrom, hepatotoksisite	Uterin sarkom, yumuşak doku sarkomları



Şekil 4.3 Farklı doz hızlarında γ ışınlarına fare jejunal kript hücrelerinin yanıtı. Farelere tüm beden ışınlaması uygulanmış ve sağ kalan kript hücrelerinin oranı ışınlamadan 3,5 gün sonra kriptlerde rejenera olan mikrokolonilerin sayılmasıyla belirlenmiştir. Düşük doz hızlarındaki subletal hasar onarımı nedeniyle hücre ölümünde dramatik bir fark bulunmaktadır. Bu sistemde en düşük doz hızı (dakikada 0,54 cGy) yüksek dozlardan sonra bile sağ kalan hücrelerin sayısında az bir düşüşe neden olmaktadır çünkü uzun maruziyet süresince olan repopulasyon radyasyona bağlı hücre ölümünü dengelemektedir. (Fu KK, Phillips TL, Kane LJ, ve ark.'dan. Tumor and normal tissue response to irradiation in vivo: Variation with decreasing dose rates. Radiology. 1975;114:709–716, izinle.)

Repopulasyon

Repopulasyon radyasyon uygulanması sırasında oluşan hücre proliferasyonunu belirtmektedir. Belli bir düzeyde hücre ölümüne neden olmak için gereken doz üzerinde repopulasyonun etkisinin büyüklüğü ilgili hücrelerin ikilenme zamanıyla ilişkilidir. Görece daha kısa ikilenme zamanı olan hücrelerde tedavi süresindeki bir uzamayı karşılamak için dozda belirgin bir artış gerekebilir. Bu fenomen pratikte önemli olabilmektedir. Maruziyet sonrası radyasyon hasarı hemen gelişen normal dokularda (cilt, mukozal yüzeyler, vb.) repopulasyon hızı fraksiyone ışınlama şemasının kısa sürede bitirilmesini kısıtlamaktadır. Gereksiz uzamalar tedavi süresince malign klonojenlerin repopulasyonuna izin vererek olasılıkla bir radyasyon dozunun etkinliğini azaltmaktadır (26,27). **Sitotoksik tedaviler—kemoterapi, radyoterapi ve olasılıkla cerrahi rezeksiyon—sağ kalan klonojenlerin proliferasyon hızında bir artışı tetikleyebilmektedir. Bu akselere repopulasyon tedaviye verilen araların olumsuz etkisini arttırabilmekte ve ardışık multimodal tedavilerin etkinliğini etkileyebilmektedir** (28,29).



Şekil 4.8 18-MV demet kullanılan eksternal pelvik radyoterapi için izodoz dağılımı. **A:** Karşılıklı paralel ön ve arka alanlar. **B:** Ön, arka ve iki yan alan (dört alan box tekniği). Kalın kırmızı izodoz çizgisi ≥ 45 Gy ile tedavi edilen doku bölgelerini göstermektedir.

Kaynak-aks mesafesi x-ışını kaynağı ile izomerkez arasındaki mesafedir.

İzodoz eğrisi eşit radyasyon dozu noktalarını birleştiren çizgi veya yüzeydir (Şekil 4.8).

Birçok faktör, tek bir eksternal foton demetinden kaynaklanan doz dağılımını etkileyebilmektedir. Bunlar şunlardır:

1. **Demet enerjisi** (voltaaj ile belirlenen). Yüksek enerjili foton demetleri düşük enerjili demetlerden daha penetrandır. Başka bir deyişle daha yüzeysel dokulara oranla derin dokulara verilen radyasyon dozu yüksek enerjili demetlerde daha fazladır. Yüksek enerjili demetler düşük enerjili demetlere göre daha geniş build-up bölgesine sahiptir; bu da derin dokuların ısınlanmasını kolaylaştıracak şekilde cilt yüzeyinin kısmen korunmasını sağlamaktadır (Şekil 4.6).
2. **Kaynağın hastaya uzaklığı.** Kaynak-cilt mesafesi arttıkça yüzde derin doz artmaktadır.
3. **Radyasyon alanının büyüklüğü.** Alan büyüklüğü arttıkça iç saçılmanın radyasyon dozuyula artan etkileşimi nedeniyle yüzde derin doz artmaktadır. Bu etki düşük enerjili radyasyon demetlerinde en fazladır.
4. **Hastanın konturu ve demet insidansının açısı.**
5. **Hedef hacimdeki dokuların yoğunluğu** (özellikle havaya karşı yumuşak dokular).
6. Radyasyon dozunun şeklini ve dağılımını değiştiren, **radyasyon kaynağı ile hasta arasına yerleştirilen farklı demet-değiştirici cihazlar.**

Modern lineer akseleratörler bu faktörlerde birçok varyasyona izin vermektedir (Şekil 4.7). Rotasyonel bir gantri demetin kaynağı ile hastadaki bir nokta arasındaki mesafeyi sabit tutan izosentrik demet düzenlemelerine izin vermektedir. Bu, doğru hasta setup'ı ve tedavi planlamasını kolaylaştırmaktadır.

Çoğu radyoterapi tedavi planı üç amaca uymak için dizayn edilen bir doz dağılımını oluşturmak amacıyla iki veya daha fazla demeti birleştirmektedir: (i) **hedefe verilen radyasyon dozunu en yükseğe çıkarmak;** (ii) komplikasyon ve rekürrens riskini arttırabilen sırasıyla sıcak ve soğuk noktaları en aza indirmek için **ilgi alanındaki hacim içerisinde görece homojen bir doz oluşturmak** ve (iii) farklı normal dokulardaki farklı toleransları dikkate alarak **ilgisiz dokulara verilen dozu en aza indirmek.**

Tedavi planı primer hedef hacim (gros tümör veya tümör yatağı), hastalığın mikroskopik yayılım riski olan her alan ve hedefin yerleşimi, setup tekrarlanabilirliği ve organ hareketindeki belirsizlikleri dikkate alan bir doku sınırını içermelidir. Tüm plan sıklıkla, nispeten büyük bir hacme verilecek ilk tedaviden sonra daha büyük risk altındaki daha küçük tedavi alanlarına ek dozlar verilerek, daha yüksek ve düşük riskli (örn. gros ve mikroskopik rezidü hastalık) alanlara farklı dozlar verecek şekilde tasarlanmaktadır. Karşılıklı iki demet (örn. ön-arka ve arka-ön) genellikle cilt yüzeyinde bir

Tablo 4.2 RTOG ve EORTC Geç Radyasyon Morbiditesi Skorlama Şeması^a

Advers Olay ^b	Grad				
	0	1	2	3	4
Mesane	Başlangıçtan farklı değil	Hafif epitelyal atrofi; minör telanjiektazi (mikroskopik hematüri)	Orta sıklıkta; jeneralize telanjiektazi; İntermitan makroskopik hematüri	Ciddi sıklıkta ve disüri; ciddi jeneralize telanjiektazi (sıklıkla peteşiler ile); sık hematüri; mesane kapasitesinde azalma (<150 mL)	Nekroz; kontrakte mesane (kapasite <100 mL), ciddi hemorajik sistit, fistül
Kemik	Başlangıçtan farklı değil	Asemptomatik; Azalmış kemik dansitesi	Orta derecede ağrı veya hassasiyet; irregüler kemik sklerozu	Ciddi ağrı veya hassasiyet; dens kemik sklerozu	Nekroz; Spontan kırık
Eklem	Başlangıçtan farklı değil	Hafif derecede eklem katılığı; Harekette az kısıtlanma	Orta derecede katılık; İntermitan veya orta derecede eklem ağrısı; harekette orta derecede kısıtlanma	Ciddi eklem katılığı; Ciddi hareket kısıtlılığı ile ağrı	Nekroz; Tam fiksasyon
Böbrek	Başlangıçtan farklı değil	Geçici albuminüri; Hipertansiyon yok; renal fonksiyonlarda hafif bozulma; üre %25–35 mg; kreatinin %1,5–2 mg; kreatinin klerensi >%75	Persistan orta derecede albuminüri (2+); orta derecede hipertansiyon; ilişkili anemi yok; renal fonksiyonda orta bozulma; üre >%36–60 mg; kreatinin klerensi >%50–74	Ciddi albuminüri; ciddi hipertansiyon; persistan anemi (<%10 g; ciddi renal yetmezlik; üre >%60 mg; kreatinin klerensi <%50)	Malign hipertansiyon; üremik koma; üre >%100 mg
Karaciğer	Başlangıçtan farklı değil	Hafif halsizlik; bulantı; dispepsi; hafif anormal karaciğer fonksiyonları	Orta derecede semptomlar; anormal bazı karaciğer fonksiyon testleri; serum albumini normal	İleri hepatik yetmezlik; karaciğer fonksiyon testleri çoğunlukla anormal; düşük albumin; ödem veya asit	Nekroz; hepatik koma veya ensefalopati
Vajen	Başlangıçtan farklı değil	Parsiyel stenoz veya kısalma ama tam oklüzyondan az	Tam oklüzyon; Sık kanama ile birlikte telanjiektaziler	Radyonekrotik ülser	Mesane, barsak veya periton boşluğuna fistül
İnce, kalın barsak	Başlangıçtan farklı değil	Hafif diyare; hafif kramp; barsak hareketi günde ≥5; hafif rektal akıntı veya kanama	Orta derecede diyare ve kolik; barsak hareketi günde >5; bol rektal mukus veya intermitan kanama	Cerrahi gerektiren obstrüksiyon veya kanama	Nekroz; Perforasyon, fistül
Spinal kord	Başlangıçtan farklı değil	Hafif Lhermitte sendromu	Ciddi Lhermitte sendromu	Tedavi edilen kord seviyesinde veya altında objektif nörolojik bulgular	Mono-, para-, kuadripleji
Subkutan doku	Başlangıçtan farklı değil	Hafif endurasyon (fibrozis) ve subkutan yağ kaybı	Orta derecede fibrozis ama asemptomatik; hafif alan kontraktürü; <%10 lineer azalma	Ciddi endurasyon ve subkutan doku kaybı; alan kontraktürü; >%10 lineer azalma	Nekroz

^aRadyoterapiden en az 90 gün sonra olan advers olaylar için kullanılmaktadır.^bJinekolojik malignitelerle en çok ilgili bölgeleri içermektedir.

RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer.

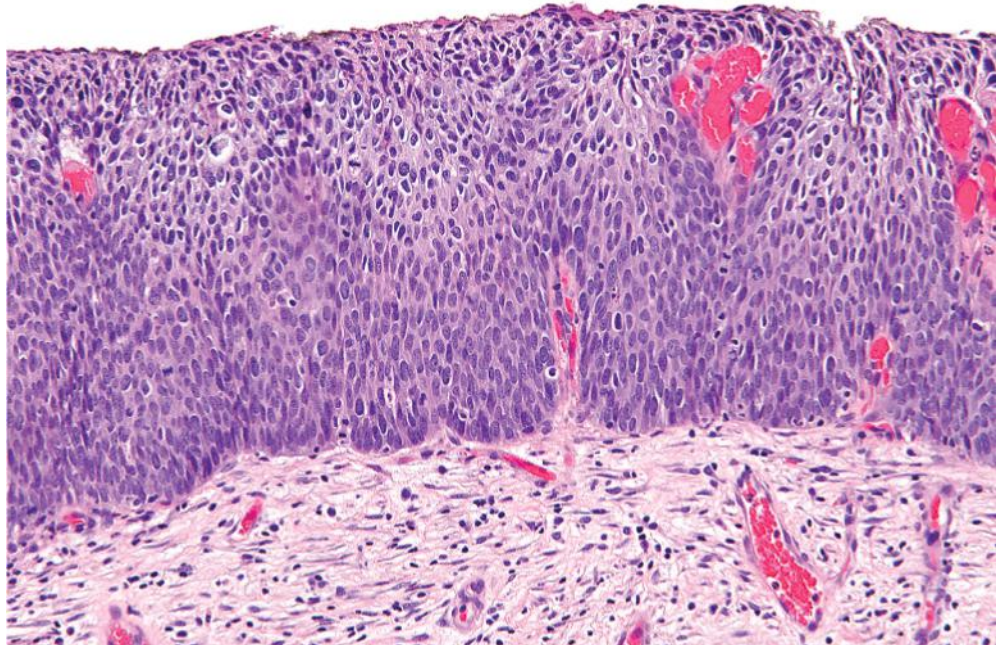
eksizyon işlemi (LEEP) materyali Amerika Birleşik Devletleri'nde dört ayrı merkezdeki iki kadrolu patoloğun biri tarafından incelendikten sonra dört kalite kontrol (KK) patoloğunun biri tarafından yeniden gözden geçirildi. **LSIL tanısında olguların yüzde 43'ünde karar birliğine varılırken, kadrolu patolog tarafından LSIL tanısı verilen olguların yüzde 41'i KK patolog tarafından negatif olarak değerlendirildi.** Gerilemiş görülen vakaların çoğu yüksek riskli HPV içermekte olduğundan uyuşmayan tanıların hangisinin daha doğru olduğu konusunda soru işareti uyanmakla birlikte çalışmada bu bulgunun önemine değinilmedi.

Yüksek Dereceli Skumöz Intraepitelyal Lezyon

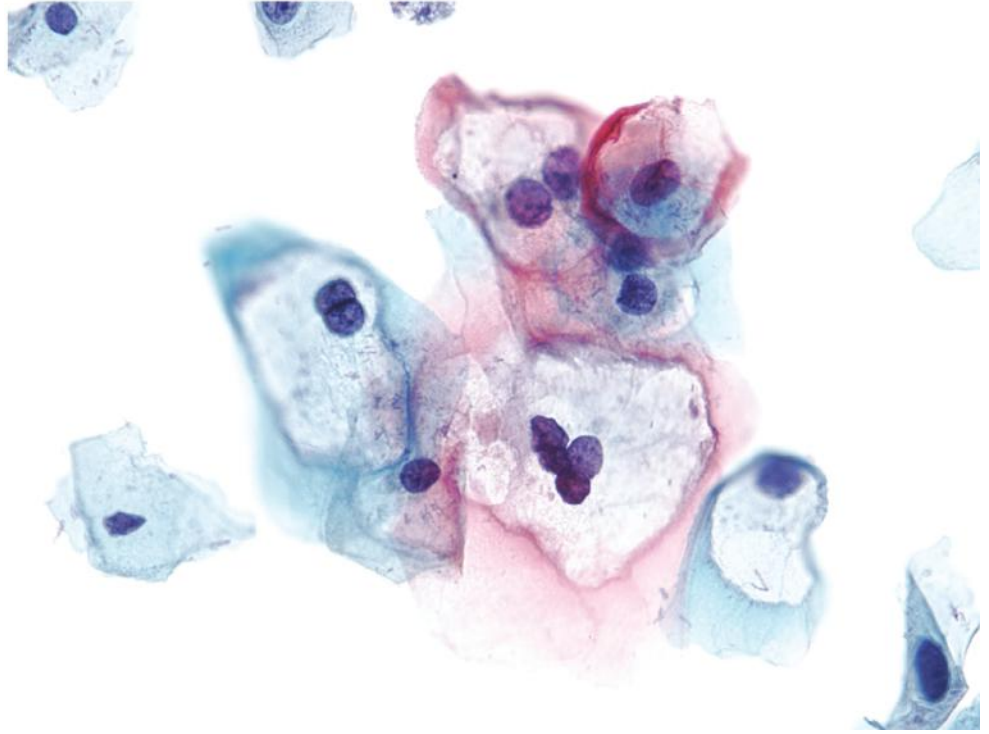
HSIL çekirdek/sitoplazma oranı yüksek atipik hiperkromatik hücrelerle karakterize olup bu hücreler CIN2 olgularında epitelin 1/3'ü ile 2/3'ü arasında bir kısmını kaplamakta; CIN3 olgularında ise 2/3'ünden daha çok bir alanı kaplamaktadır (Şekil 5.3). İşgal edilen mukozada rastgele dizilim, polarite kaybı ve kalabalıklaşma dikkat çekicidir. Mukozanın üst yarısında mitoz varlığı genelde kolaylıkla görülür.

İmmatur skumöz metaplazi ve atrofi HSIL ayırımı güçlük arzeder, çünkü onlarda da çekirdek/sitoplazma oranı artmıştır. Ancak, skumöz metaplazide de atrofide de kalabalıklaşma olmaması uniform görünüm düzgün çekirdek zarları olması, mitozun bazal tabakaya yakın alanlarda olmasına rağmen mukozanın üst yarısında olmayışı ayırıcı tanıda yardımcıdır. Tanı güçlüğü olan hastalarda yüksek riskli HPV'nin dolaylı belirleyicisi olan p16 immünohistokimyasal boyaması yardımcı olabilir (3). Bazı olgularda tanjant kesitler, biyopsi materyalinin küçük ve parçalanmış olması ya da koter artefaktı gibi nedenlerle LSIL ile HSIL arasında ayırım yapılamayabilir. Bu olgularda en iyi tanı "derecesi belirlenemeyen SIL" tanısıdır.

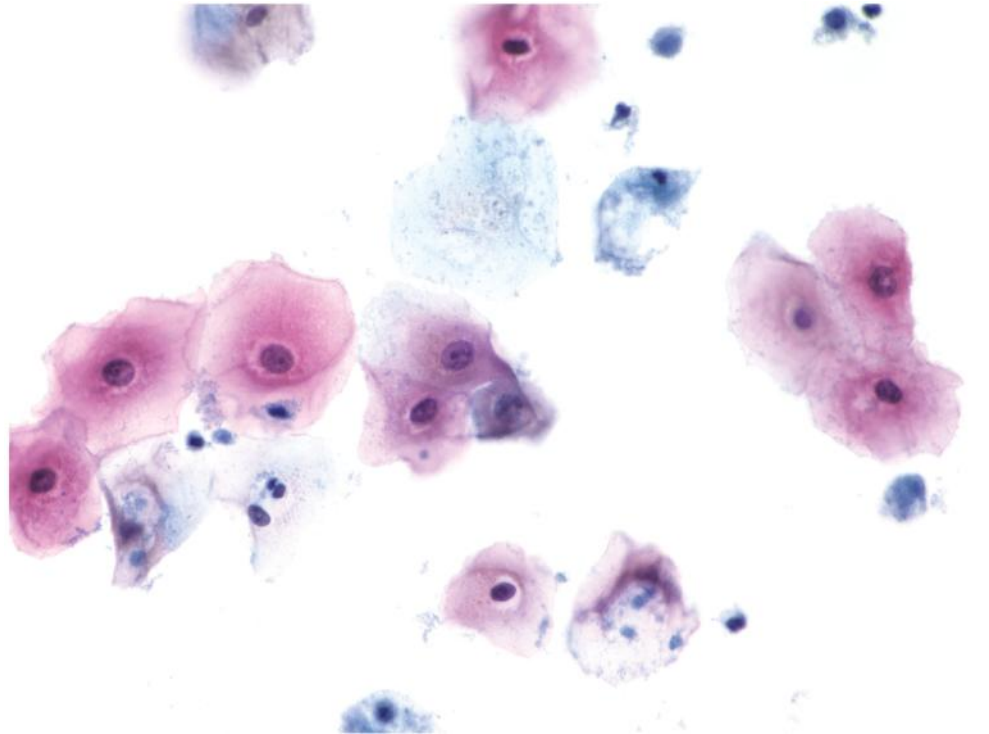
ALT çalışması CIN3 histopatolojik tanısı için olguların yüzde 72.8'inde uyumla giden bir tekrarlanabilirlik oranı bildirdi (4). Bu oran CIN2 için yüzde 43.4 olup oldukça düşük idi. Başka bir çalışma olan Amerika Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI)-Kosta Rika çalışması derece uyumunda benzer rakamlar bildirdi: Cin2 için %13-31 ve CIN3 için %81-84 (5). CIN2'nin anlamının muğlak olup CIN1 ile CIN3 arasındaki tanıları kapsamaması nedeni ile CAP-ASCCP LAST projesi bu tanıyı alan olgularda p16 immünohistokimyası önerdi. Kuvvetli ve yaygın blok p16 immünboyanması HSIL (CIN2), negatif olması ise LSIL (CIN1) ya da HPV ilişkili olmayan bir lezyonu desteklemektedir (1). Blok pozitif p16 varlığı yüksek riskli HPV varlığını ve konakçı genomuna integre olduğunu göstermekte olup prekanseröz lezyon tanısı ile korele gitmektedir. LSIL vakalarında da blok p16 pozitivitesi görülebileceğinden, displazinin derecelenmesi p16 neticesine göre değil Hematoksilin+Eozin morfolojisine göre yapılmalıdır.



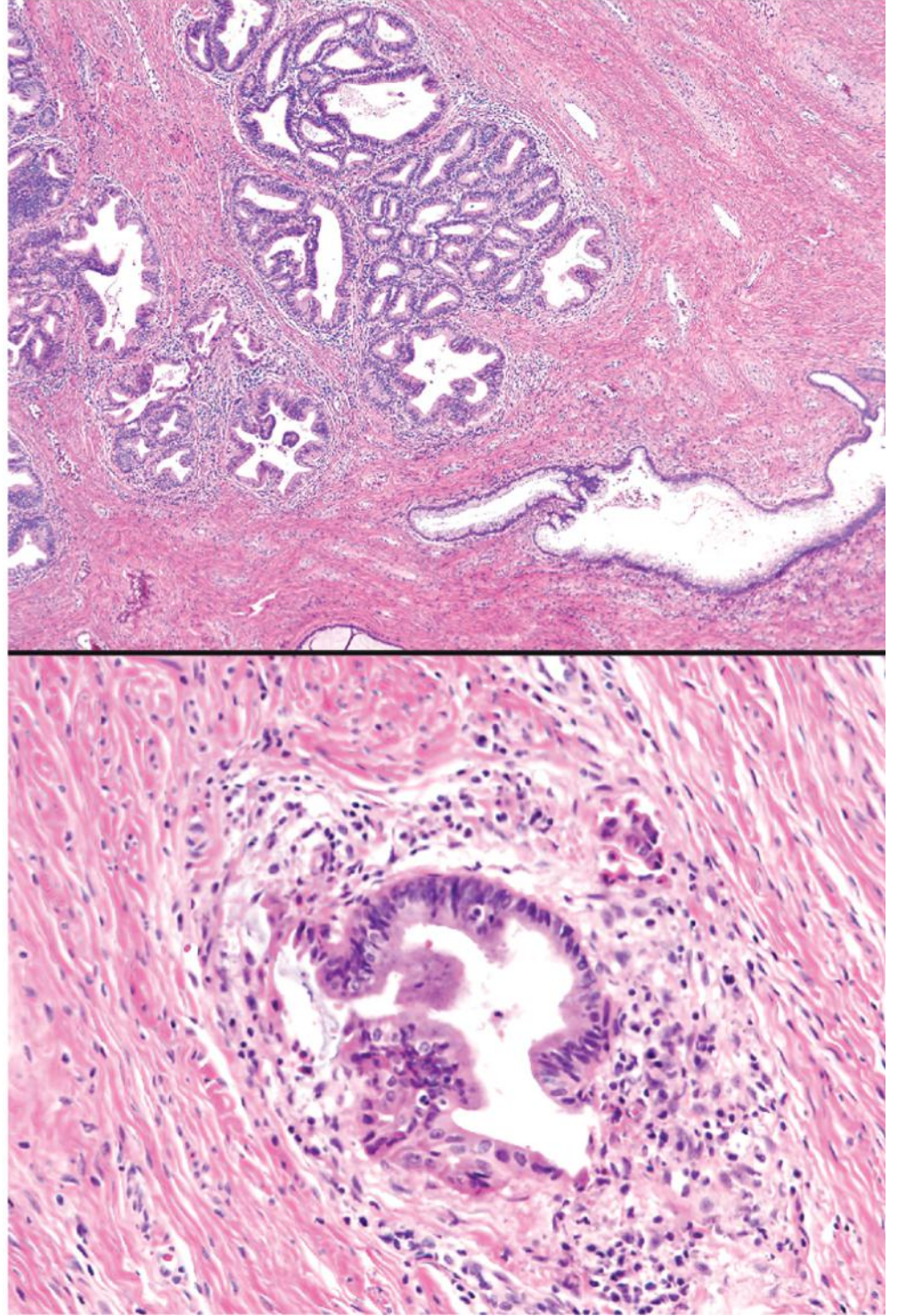
Şekil 5.2 Yüksek dereceli skumöz intraepitelyal lezyon (orta şiddette displazi, CIN2). Çekirdek sitoplazma oranı artmış displastik hücreler mukozanın 2/3'ünden azını işgal ediyor.



Şekil 5.6 Düşük dereceli (Low-grade) skuamöz intraepitelyal lezyon. Koilositler keskin sınırlı, irregüler halo ve irregüler sınırlı, koyu ve multipl çekirdekler ihtiva ediyor (Papanikolau boyası).



Şekil 5.7 İltihabi halo. Çekirdek merkezde ve çekirdek çevresinde puslu sınırları olan halo enfeksiyonlarda (mesela trikomonas) görülebilir ve koilositle karıştırılır (Papanikolau boyası).

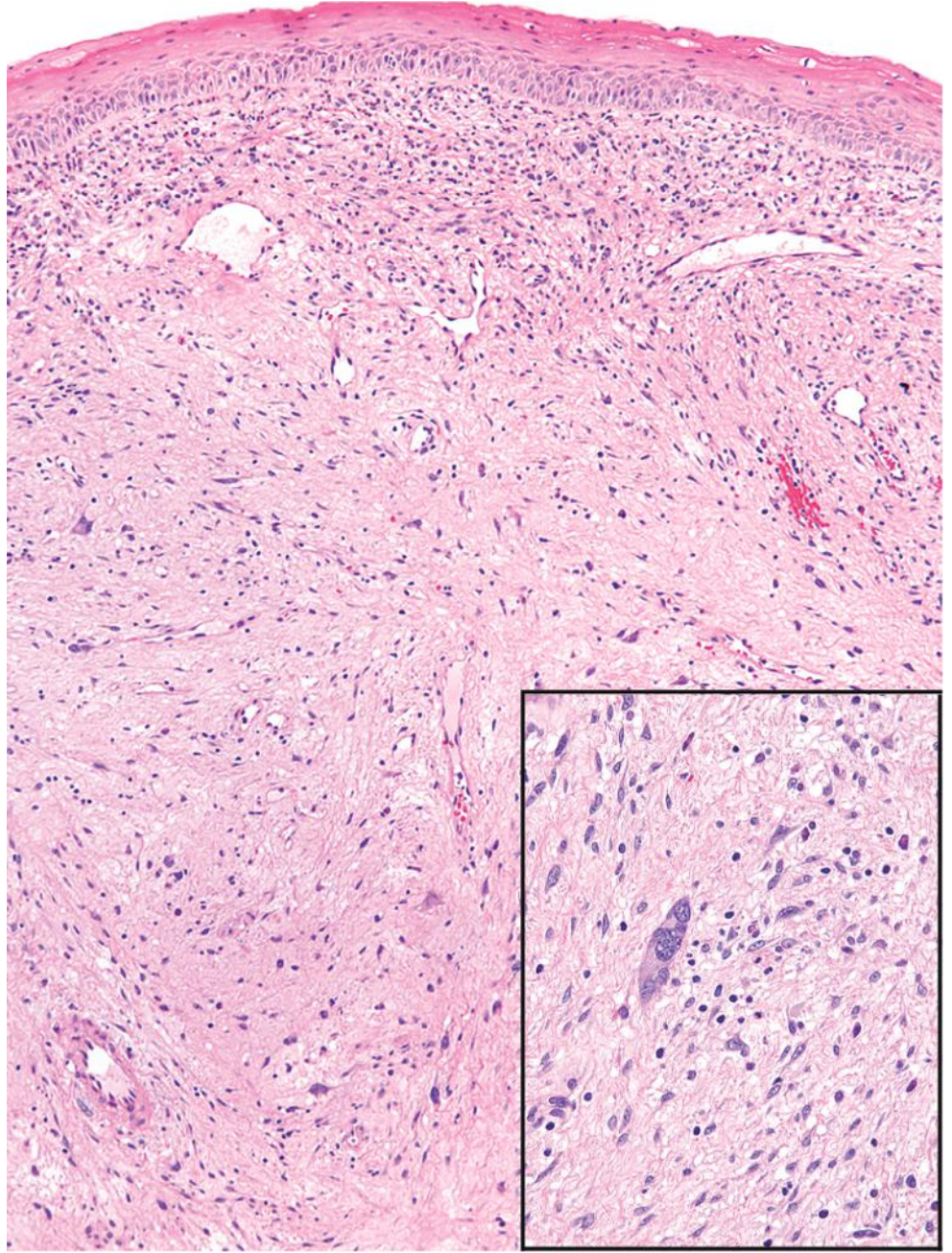


Şekil 5.17 Serviksin invaziv adenokarsinomu. İrregüler konturlu derin infiltrasyon gösteren glandular ödemli bir zemine yerleşmekte. (Üst resim düşük; alt resim yüksek magnifikasyon)

ğ gibi normal endoserviks glandları da bazen (özellikle apikal bölgede-glikokaliks) CEA eksprese edebilir. Bu karsinomlarda p16 boyanması izlenmez.

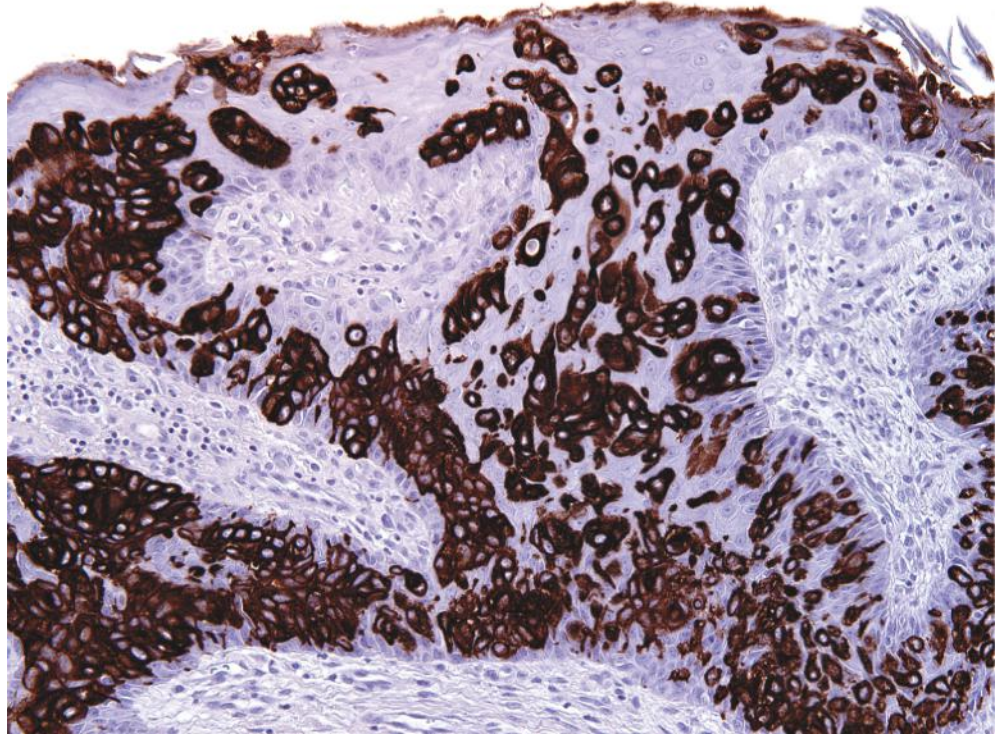
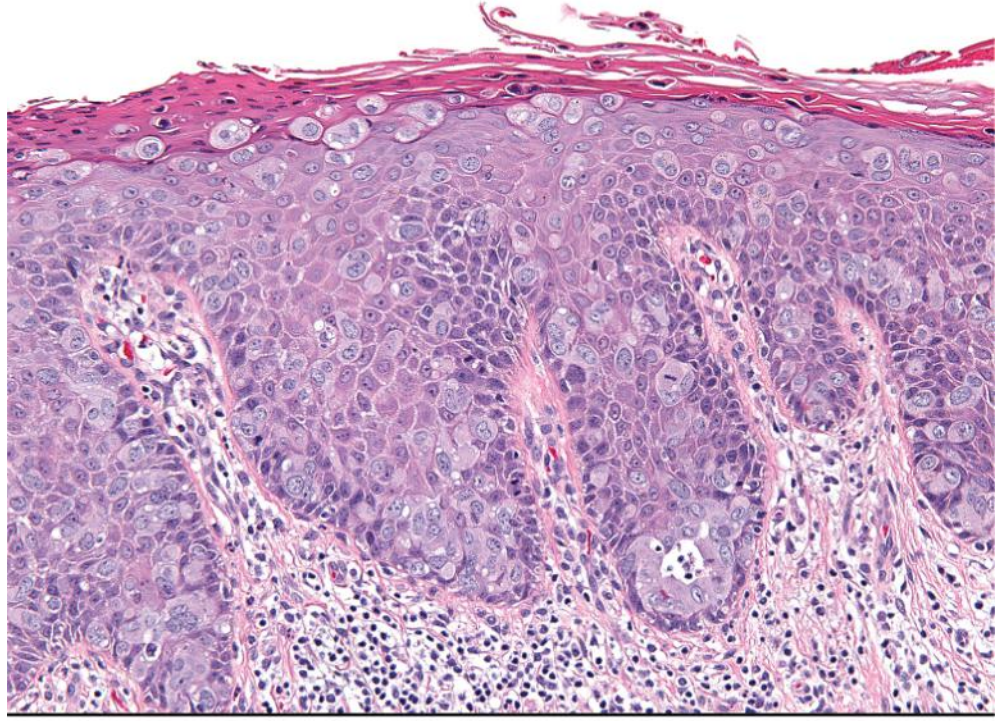
Villoglandüler Karsinom

Bu tümör özellikle genç kadınlarda görülür ve villoglandüler büyüme paterni ve düşük nükleer grade ile karakterlidir. Bu tümörlerin prognozu, eğer sadece ekzofitik iseler ve minimal invazyon



Şekil 5.25 Fibroepitelyal Stromal Polip. Atipik stromal hücreler (inset) maligniteyi taklit edebilir, ama bu olay benign, muhtemelen reaktif bir olaydır. Her ne kadar lezyon yüzey epiteline uzanır ise de, yüzeyde hücresel yoğunlaşma (kambium tabakası) yoktur ve bu bulgu limitli biyopsilerde botyroid sarkomdan ayırıcı tanıda yardımcıdır (Şekil 5-26'ya bakınız). En çok vajende görülmekle birlikte vulva ve servikte de rastlanabilmektedir.

Sağlık Teşkilatı (WHO) sıralaması 1'den 3'e kadar olmak üzere 3'e ayırır ve VIN3'ü de klasik ve simpleks olmak üzere ikiye ayırır. Aksine, Uluslararası vulvovajinal hastalıklar çalışma örgütü (ISSVD) 2004 yılında VIN1 kategorisini ortadan kaldırmak ve VIN derecelendirmesini iptal etmeye karar verdi. Bu karar VIN1 lezyonlarının çoğunluğunu oluşturan kondilomların çoğunun karsinoma ilerlememesi ve VIN1 tanısında ya da VIN2 ile VIN3 ayırımında gözlemciler arası tekrarlanabilirliğin olmamasına dayanmaktadır. ISSVD klasik VIN ve simpleks (diferansi-



Şekil 5.33 Vulvanın Paget hastalığı. Üst resim: Paget hücreleri epitel içi bölgede yer alıyor ve küçük gland benzeri yapılar oluşturuyor. Alt resim: Paget hücreleri sitokeratin 7 ekspres etmekte.

Mezenkimal Tümörler

Üreme çağındaki kadınlarda vulvovajinal bölgede birçok genital stromal neoplazm çeşidine rastlanabilir (32). Çoğunluğu küçük, hormona duyarlı ve klinik olarak önemsizdir. En çok rastlananlar **anjioyfibrom**, **selüler anjiofibrom** ve **yüzeyel anjiomiksomadır** (33). Genellikle klinik

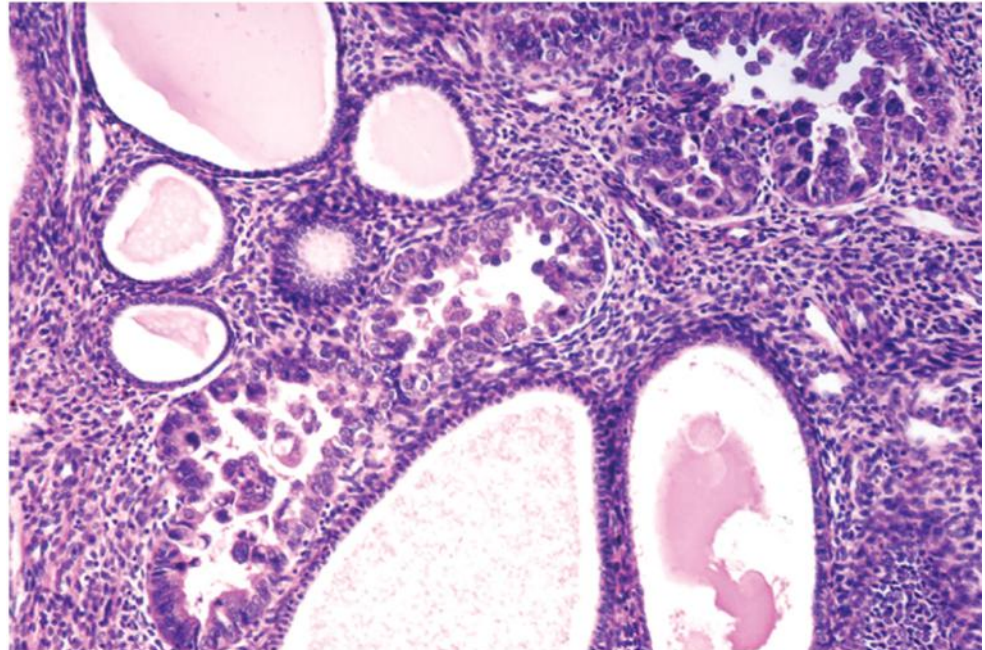
Tablo 5.8 Endometriumun Papiller Proliferasyonları

Umulan Klinik Davranış	Bağ Dokusu İçinde Çatı Yapısı	Sitolojik Atipi
Benign		
Papiller sinsityal metaplazi	Papiller yapı ve epitel sıralı dizilimi	Minimal
Papiller değişim	Üç boyutlu papiller yapı	Minimal
Villoglandüler hiperplazi	Yapraksı diziler	Minimalden orta dereceye
Tip I karsinomlar		
Villoglandüler Endometrioid Kanser	Yapraksı diziler	Orta dereceden ciddiye
Küçük ve villöz olmayan papillalı endometrioid kanser	Papiller yapıda epitel sıralanması	Hafiften orta dereceye
Müsinöz kanser	Adalar veya yapraklar	Ortadan ciddiye
Tip II kanserler		
Uterin (papiller) seröz kanser	Üç boyutlu papilla	Belirgin atipi

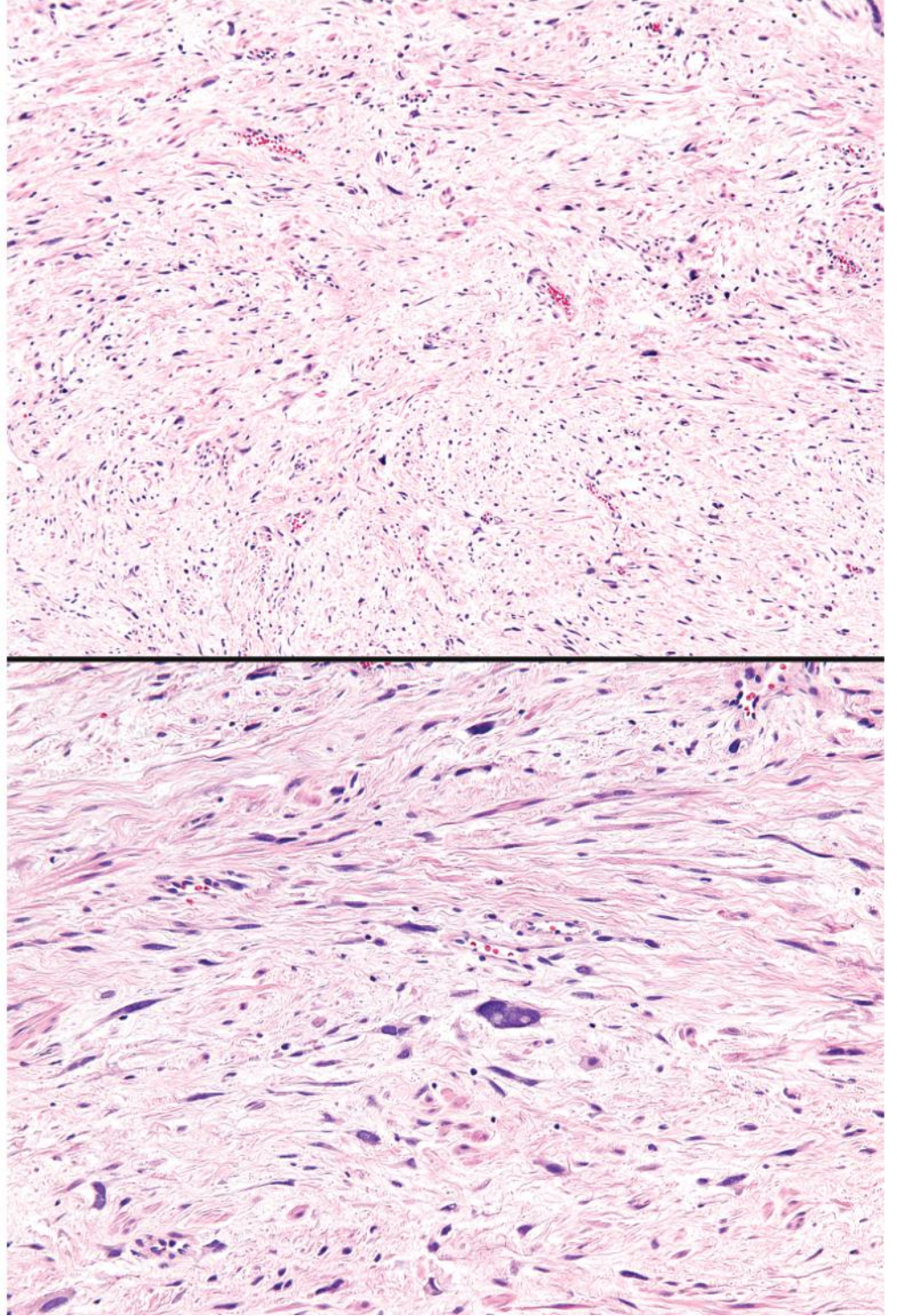
Endometriumun çoğu papiller proliferasyonu seröz kanser değildir; benign ya da düşük dereceli proliferasyonlar olan papiller hiperplazi/metaplazi ve villoglandüler endometrial kanserler daha sıklıkla görülür (Tablo 5.8). Endometriuma metastaz yapmış seröz karsinom da söz konusu olabileceğinden ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır.

İn Situ Seröz Adenokarsinom (Endometrial Intraepitelyal Karsinom)

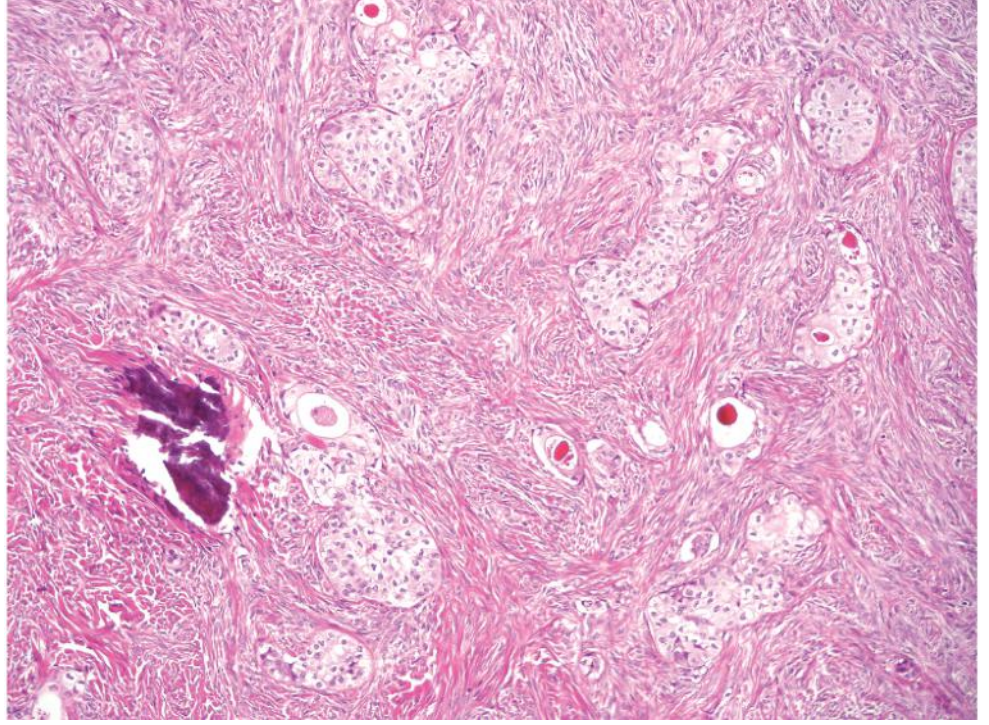
Bu lezyon benign ve genellikle atrofik endometrial epitelin seröz karsinoma benzeyen yüksek malignite gösteren hücrelerle yer değiştirmesidir (Şekil 5.43) (38). Seröz karsinom komşuluğunda izlenir ve seröz karsinom öncüsü olarak değerlendirilir (39).



Şekil 5.43 Endometriumun in situ seröz karsinomu. Seröz karsinomun yüksek grade'li atipisi komşuluk gösteren non hiperplastik inaktif endometrium ile kontrast oluşturuyor.



Şekil 5.52 Uterin miksoïd leiomyosarkoma. Uterin leiomyosarkomanın nadir bir türü olup belirgin mitotik aktivite (her 50 yüksek çözünürlük alanında >2 mitotik yapı) göstermemesine rağmen klinik olarak agresif davranış sergiler. Sitolojik atipi ve tümör hücre nekrozu bu infiltratif lezyonu miksoïd leiomyomadan ayırır (Üst şekil: düşük çözünürlük, alt şekil: yüksek çözünürlük).



Şekil 5.71 Overde Brenner tümörü. Fibröz stromada transizyonel epitel yuvalarından oluşmuştur. Stromal kalsifikasyon kumlu bir yapıya işaret eder.

**Borderline
Transizyonel
Hücre (Brenner)
Tümörleri—Düşük
Malign
Potansiyelli**

Borderline tümörler tipik olarak unilateral, solid ve kistiklerdir ve genellikle benign Brenner tümörlere göre (10 ile 25cm arasında) daha büyüktürler. Mikroskopik olarak kaba papiller yapraklar üriner kanal low-grade papiller ürotelyal karsinomaya benzeyen çok tabakalı üroepitel ile kaplıdır. Epitelyal proliferasyona rağmen bu tümörler klinik olarak benignerdir.

**Malign
Brenner
Tümörleri**

Benign ya da atipik olarak transizyonel elementleri proliferen olmuş malign transizyonel hücre tümörleri malign Brenner tümörler olarak sınıflandırılırlar. Bu tümörler nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, çok sayıda mitotik figür ve yıkıcı stromal invazyon gösterirler.

**Transizyonel
Hücre Karsinoması**

Benign olmayan ya da atipik olarak transizyonel elementlerin proliferasyonu olmayan malign transizyonel hücre tümörleri transizyonel hücre karsinoması olarak sınıflandırılırlar. Transizyonel hücre karsinoma tanısı oldukça subjektiftir ve çoğunluğu hatta tamamı yüksek dereceli seröz karsinomanın bir varyantıdır.

**Farklılaşmamış
Epitelyal Tümörler**

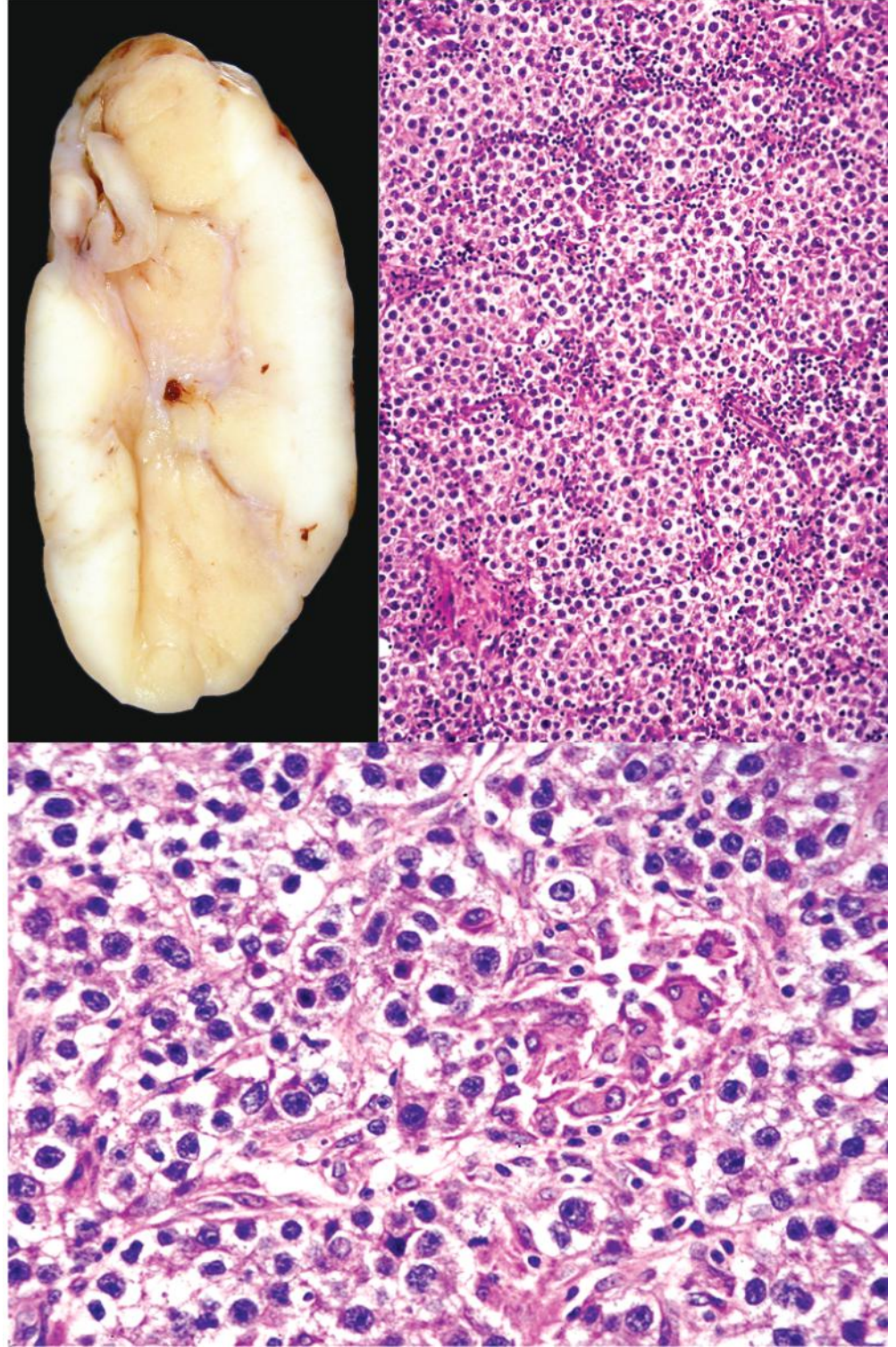
Farklılaşmamış karsinomalar spesifik müllerian hücre tipi özellikleri taşımazlar. Mütemadiyen high-gradedirler. Seröz, şeffaf hücre ya da diğer farklılaşmalar içeren high-grade over karsinomalarında farklılaşmamış alanlar da yaygın olduğu için saf farklılaşmamış karsinomalar çok nadir görülür (49).

**Mikst Yüzey
Epitelyal-Stromal
Tümörler**

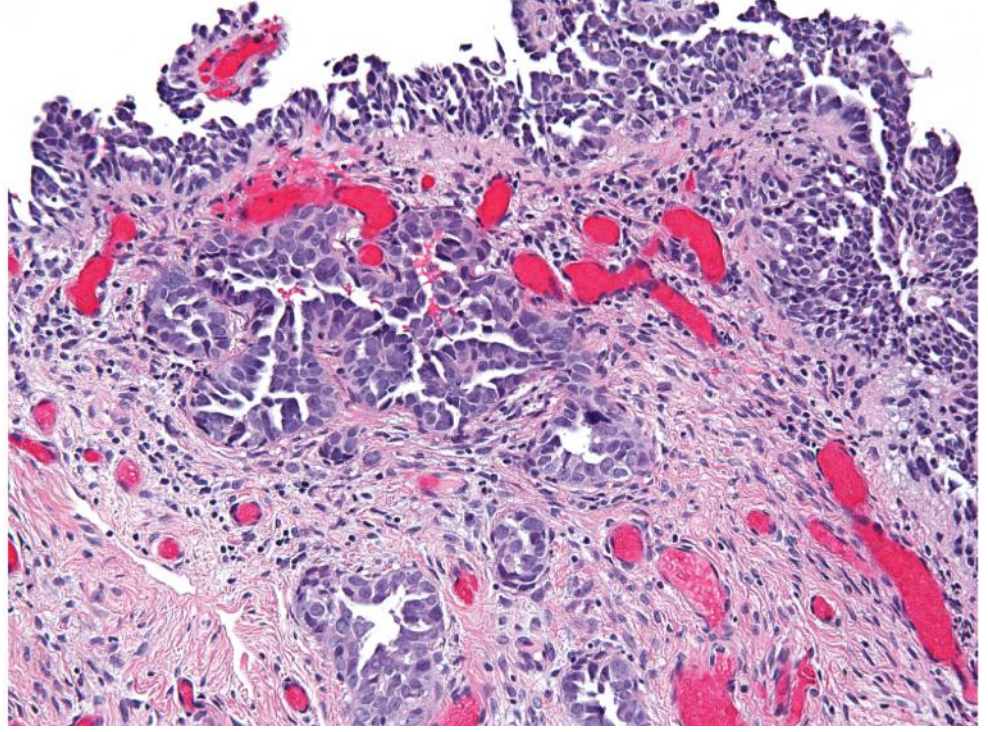
Mikst yüzey epitelyal-stroma tümörleri her biri tümörün en az %10'unu oluşturmak kaydıyla iki ya da daha fazla farklılaşmış histolojik hücre tipine sahiptir.

**Seks Kord-
Stromal Tümörler**

Seks kord-stromal tümörler over, testiküler ya da over ve testiküler karışık olmak üzere hücre farklılaşması gösterirler (63). Bu alt gruptaki tümörlerin çoğu değişen miktarda inhibin eksprese ederler, bu seks kord-stromal farklılaşmasını onaylayan bir özelliktir.



Şekil 5.82 Disgerminom. Üst sol: Solid, soluk ten renkli lobüler büyüme paterni disgerminomayı karakterize eder. Üst sağ ve Alt: Tümör ovoidden poligonale giden şekilli, saydam sitoplazmalı, hücre sınırları belirgin ve merkezi yerleşimli, çok sayıda küçük nükleollü çekirdekli hücrelerden oluşan tabakalardan meydana gelir. Serpiştirilmiş olgun lenfositler karakteristiktir.



Şekil 5.90 Fallop tüplerinde invaziv seröz karsinom. Bu erken evre tubal seröz kanserde tubal stromaya yüzeyel invazyon görülmektedir.

Primer Tubal Karsinom

Seröz karsinom, fallop tübünde en çok rastlanan histolojik subtipdir (Şekil 5.90), ancak **endometrioid neoplazmlar** (adenofibrom, borderline tümör ve karsinom) **da görülebilir**. Bahsedilen üç tip endometrioid ve seröz tümörün ayrımı, kadın genital yolunun diğer bölgelerinde kullanılan kriterlere dayanır.

Adenomatoid Tümör

Adenomatoid tümörler sıkça görülür, paratubal bölgenin subserozasındaki benign mezotel proliferasyonlarıdır, ancak uterus ve nadiren overde de görülebilirler. Fallop tübünde genelde 1 cm çapta küçük, sert ten rengi-beyaz nodüller olarak izlenirler. Uterus tümörleri myometriumda olur ve daha büyük çaptadır. Tübüler ve taşlı yüzük hücresi benzeri hücreler metastatik karsinomu taklit eder (Şekil 5.91).

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

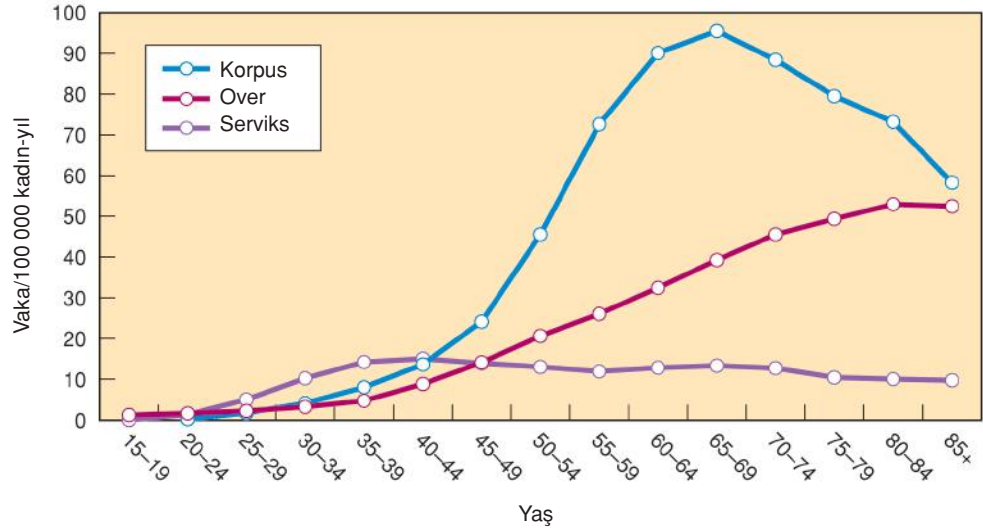
Gestasyonel trofoblastik hastalıklar anormal plasenta gelişimi sonucu ortaya çıkar ve sonuçta sinsi-yotrofoblastik, sitotrofoblastik ve intermedier trofoblastik doku proliferasyonu ile karakterlidirler (72).

Hidatidiform Mol

Hidatidiform mol en çok rastlanan gestasyonel trofoblastik hastalıktır ve tam (komplet) ya da kısmi (parsiyel) mol olabilir. **Komplet mol diploiddir (46XX or 46XY)** ve boş bir ovumun tek sperm tarafından fertilizasyonu sonucu geliştiklerinden tamamen paternal kromozomları içerirler. Buna karşılık **parsiyel mol triploiddir (69XXX, 69XXY, or 69XYY)** ve normal bir yumurtanın iki sperm tarafından döllenmesi sonucu oluşur.

Komplet (Tam) Hidatidiform Mol

Komplet mol, uniform olarak genişlemiş hidropik villuslar ve değişken miktarda çepeçevre sarıcı nitelikte trofoblast proliferasyonu gösterir. İy gelişmiş ikinci trimesterdeki bir komplet



Şekil 6.1 Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006-2010 yıllarında kadınlarda yaşa özel jinekolojik kanser insidans hızı eğrileri.

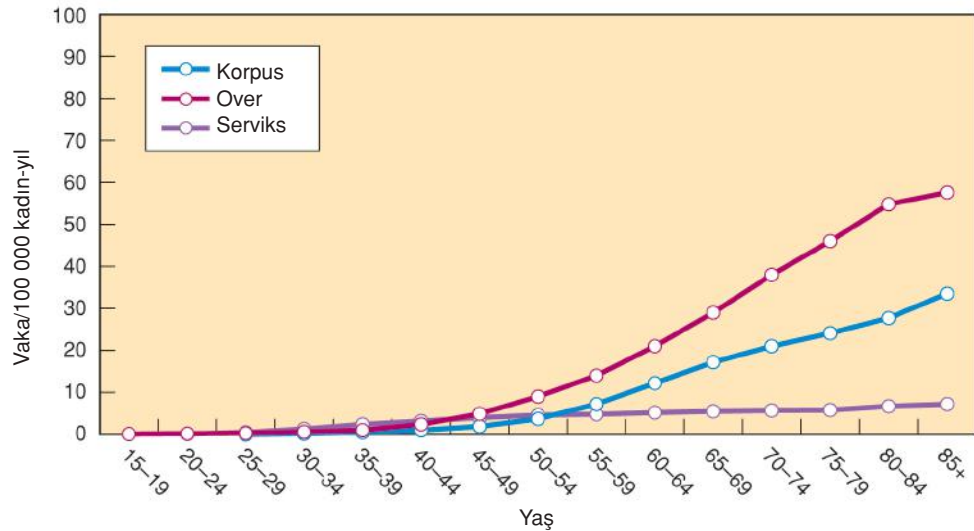
Kaba İnsidans ya da Mortalite

Kaba insidans ya da mortalite, belirli bir zamanda belirli bir toplumda görülen yeni vaka (ya da ölüm) olarak ifade edilir.

Yaşa Özel İnsidans ya da Mortalite

Yaşa-özel insidans ya da mortalite, belirli bir zaman diliminde bir toplumda belirli bir **yaşta görülen yeni vaka (ya da ölüm) sayılarının o yaş grubunun toplam nüfusuna bölünmesi ile elde edilen ölçüttür. Yaşa-özel insidans ya da mortalite hızı bir toplumda kanser görülmesini tanımlayan en iyi ölçüttür ve grafiklerde genellikle 5 ya da 10'lu yaş grupları kullanılır.**

Amerika Birleşik Devletleri'nde *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Araştırma bölgesinde* bütün kadınların verilerinin temel alındığı 2006-2010 yılları için sık görülen malign jinekolojik kanserlerin yıllara göre yaşa-özel insidans ve mortalite hızı eğrileri Şekil 6.1. ve Şekil 6.2'de sunulmuştur (3).



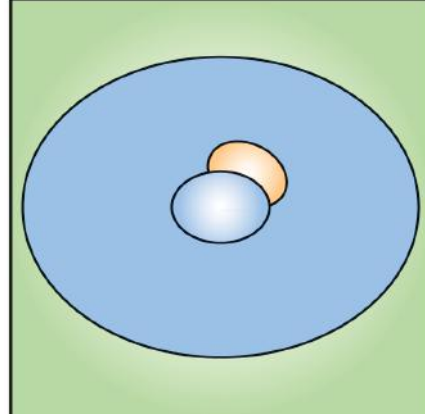
Şekil 6.2 Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006-2010 yıllarında kadınlarda yaşa-özel jinekolojik kanser mortalite hızı eğrileri

Serviks Kanseri Taraması ve Preinvaziv Hastalık

Michael J. Campion

Karen Canfell

Çeviri: Dr. İrem Küçükyıldız, Dr. Müjdegül Zayıfoğlu Karaca,
Dr. İlker Selçuk, Dr. Murat Gültekin



Serviks

Serviks kanseri kadınlarda dünyada en sık 3. kanserdir ve tamamı İnsan Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonuna dayandırılabilir. 2008 yılı küresel verileri, kadın ve erkekte anogenital ve oral traktın birçok alanı dahil HPV ilişkili kanser insidansını 610.000 göstermektedir. Bu verilerin içindeki 530000 yeni vaka ve 275000 ölümün serviks kanseri nedeni olduğu tahmin edilmektedir. İnsani gelişme endeksi sıralamasında 'düşük' kategorisinde olan gelişmemiş ülkelerde rahim ağzı kanseri oranları, endekse göre 'yüksek' kategoride olan gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında dört kat daha fazla olduğu varsayılmaktadır (1).

HPV'ye maruziyetin ülkeler arasında farklılık göstermesi; servikal kanser oranlarının farklılığını açıklamaktadır (2). Servikal kanserin yüksek insidans ve ölüm oranına sahip olması, muhtemelen düşük kaynak kontrolü, servikal tarama ve tedaviye erişim de organizasyon yetersizliklerinin sonucudur. Birçok gelişmiş ülkede, servikal sitoloji ile tarama servikal kanser insidansını ve mortalitesini büyük ölçüde azaltmıştır (3,4).

Servikal taramayla birincil hedef serviks kanserini önlemektir. Bu, preinvaziv servikal lezyonların saptanması, tedavi edilmesi ve takipleri ile elde edilebilir (3, 5, 6). Modern görüşe göre hemen hemen tüm servikal kanserler persistan enfeksiyon nedeniyle olmaktadır, yaklaşık 15 HPV tipi için primer HPV tabanlı tarama ve profilaktik HPV aşısı gibi önemli yeni yaklaşımlarda bulunularak servikal kanserde birincil ve ikincil korunmanın önü açılmıştır.

Preinvaziv Servikal hastalık Klasifikasyonu

İnvaziv skuamöz serviks kanserin de nova etkinliğinin aksine, bir preinvaziv lezyonun ilerlemesiyle ortaya çıktığı ilk 1908 yılında Schauenstein tarafından öne sürüldü (7). Sonrasında 'karsinoma in situ' terimi epitele sınırlı kanser değişikliklerini tanımlamak için kullanılmaya başladı. (8). Şimdi anlıyoruz ki prekanseröz servikal lezyonlar, büyük çoğunluğu gerilese de serviksin persistan HPV enfeksiyonlarından gelişmektedir (9).

Displazi Terminolojisi

1956'da Reagan and Hamonic (11), Papanicolaou ve Traut (10) tarafından daha önce displazi terimleri belirtilmesine rağmen, 'karsinoma in situ' ve bir grup 'düşük anaplastik' lezyonlar arasındaki sitolojik farklılıkları tespit ettiler. (12) 1975'de Dünya Sağlık Örgütü displaziyi 'epitel içerisin-

immatür skuamoz metaplazi matürasyon süreci başlar, matürasyon oluşturur, çok katlı yassı metaplazik epitel orjinal skuamoz epitelden tek bir zorlukla farkedilebilir.

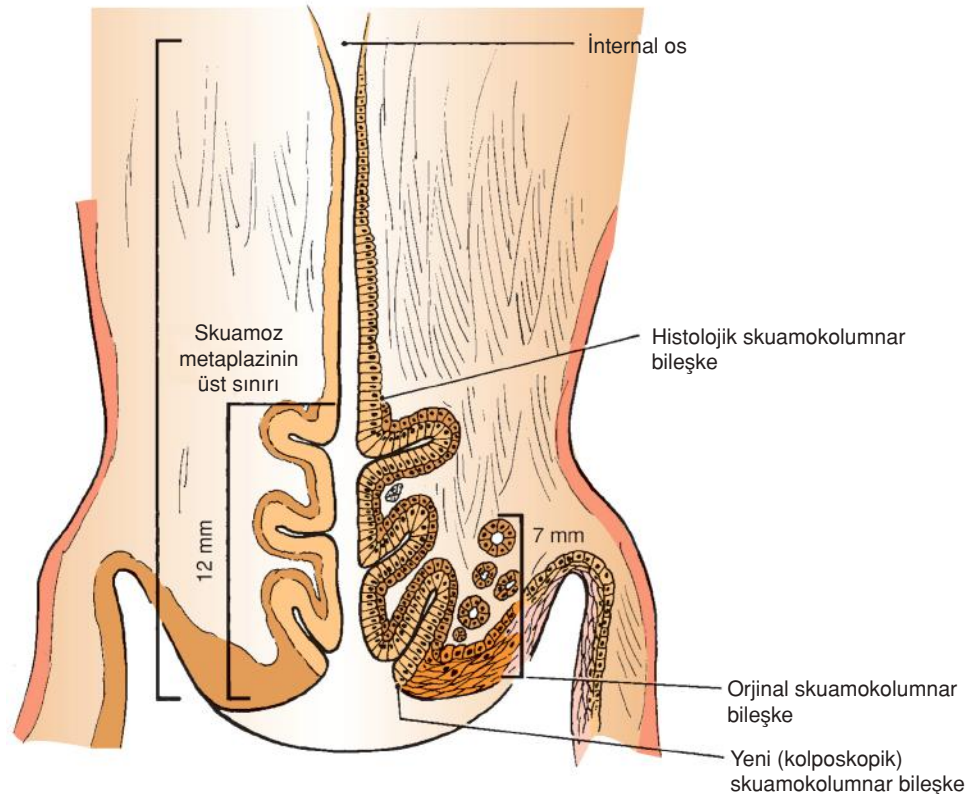
Skuamoz ve kolumnar epitel arasındaki orjinal doğrusal alan, değişik derecelerde matüre skuamoz metaplazi içeren bir bölgeyle yer değiştirir. Bu zonun üst marjini, morfolojik olarak skuamoz ve villoz, kolposkopik olarak kolumnar gözüken epitelden keskin sınırla ayrılır. Bu kolposkopik birleşmeye **yeni skuamokolumnar bileşke** denir.

Transformasyon Zonu

Transformasyon zonu; orjinal skuamokolumnar bileşke ile kolposkopik yeni skuamokolumnar bileşke arasında uzanan bölge olarak tanımlanır (20, 21). Bir çok kadın için ilk klinik değerlendirme puberte sonrası yıllarda olduğundan, olgun skuamoz metaplastik epitelin genellikle kolumnar epitelin distal veya kaudal sınırında yer aldığı izlenir. Transformasyon zonu matürleştikçe orjinal skuamokolumnar bileşkeyi tanımlamak imkansız hale gelir ve sadece nabothi folikülleri ve nabothi bezlerinin ağzı matür skuamoz metaplazi orjininin, orjinal kolumnar epitel olduğunu işaret eder.

Harvard Tıp Okulunda yapılan araştırmalar; en fazla servikal prekanser ve kanser orjinli olmak üzere spesifik morfolojik ve moleküler özellikleri olan transformasyon bölgeleri içinde embriyonik hücre popülasyonu tanımladı (85). Yaşamın erken dönemlerinde, embriyonik servikal epitel hücreler serviks boyunca görülür. Bu hücreler daha sonra, sayısında azalmayla birlikte yetişkinlerde SC bileşkede toplanmaktadır. Bu küboidal embriyonik/ SC bileşke hücreleri, altındaki metaplastik bazal/yedek hücrelerdeki artışı da doğrudan ortaya koymaktadır. Metaplastik kökenli progenitor hücrelerin aşağıya veya bazale (daha doğrusu yukarıya ve ya apikal hariç) gelişimi ters ya da 'yukarıdan aşağı' farklılaşma olarak adlandırılmıştır.

Benzer model, yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonlarda (HSIL) da dikkati çekmiştir. HPV ile enfekte küboidal SC bileşke hücreleri, bazal kaynaklı neoplastik gelişimi başlatabilir. Düşük dereceli SIL'ların büyük kısmında SC bileşke negatiftir ve orjinal SC bileşke hücrelerinde enfek-



Şekil 7.4 Transformasyon zonu anatomisi.

Tablo 7.4 2011 IFCPC Transformasyon Zonuna göre Servikal Hastalıkta Eksizyonel Yöntem Tiplerinin Sınıflandırılması

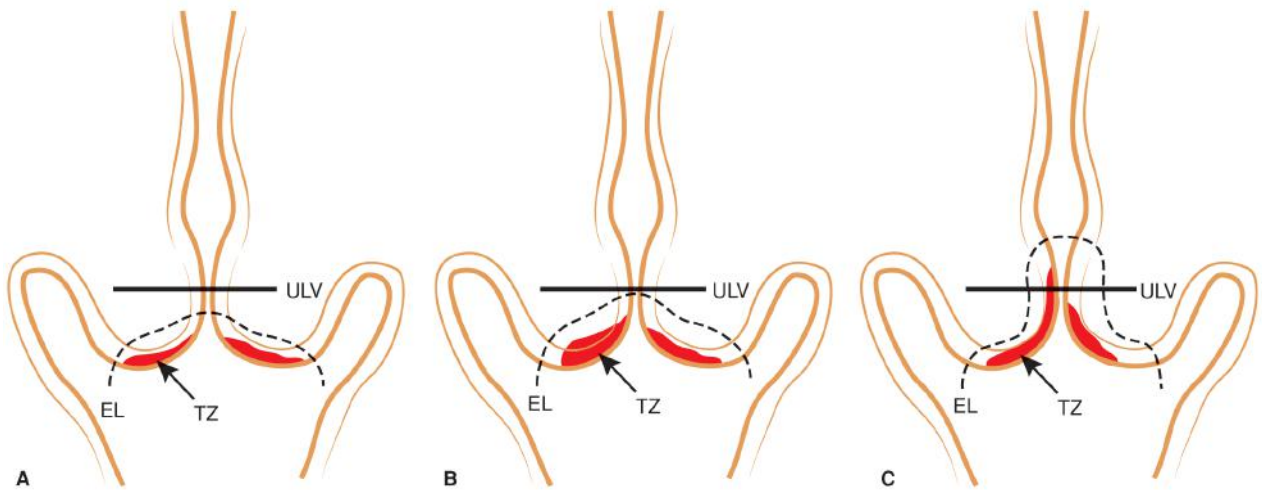
Eksizyon Tipleri	Tip 1 Eksizyon	Tip 2 Eksizyon	Tip 3 Eksizyon
Transformasyon Zonu Tipleri	Tip 1	Tip 2	Tip 3
Koşullar	Herhangi derecede skuamoz CIN, CIN 3 hastalığın eksizyonuna ciddi önem verilmelidir	Herhangi derece skuamoz CIN < 36 yaş kadınlarda glandüler hastalık Şüpheli mikrovazyon	Herhangi derecede skuamoz CIN >36 yaş kadınlarda glandüler hastalık Şüpheli mikrovazyon
Diğer Koşullar		Önceki tedavi	Önceki tedavi
Eksizyon teknikleri	LLETZ/LEEP Lazer eksizyon	LLETZ/LEEP SWETZ Lazer eksizyon Soğuk kon-biyopsi Silindirik eksizyon	LLETZ/LEEP SWETZ Lazer eksizyon Soğuk kon-biyopsi/ Silindirik eksizyon
Alternatif tedavi seçenekleri	Tip 1 ablasyon		

LLETZ; serviks transformasyon zonunun geniş loop eksizyonu; LEEP; geniş elektriksel cerrahi eksizyon proseduru SWETZ; transformasyon zonunun düz tel ile eksizyonu

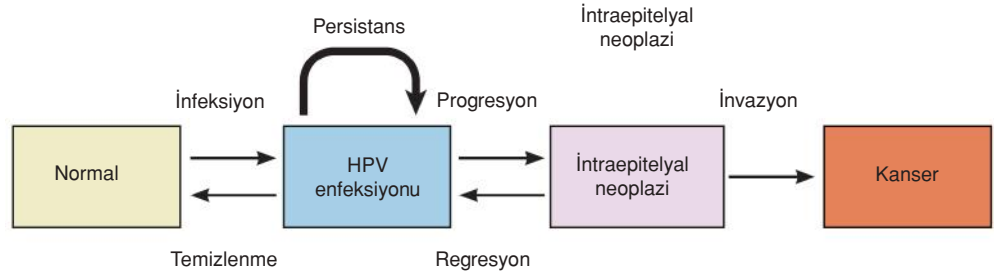
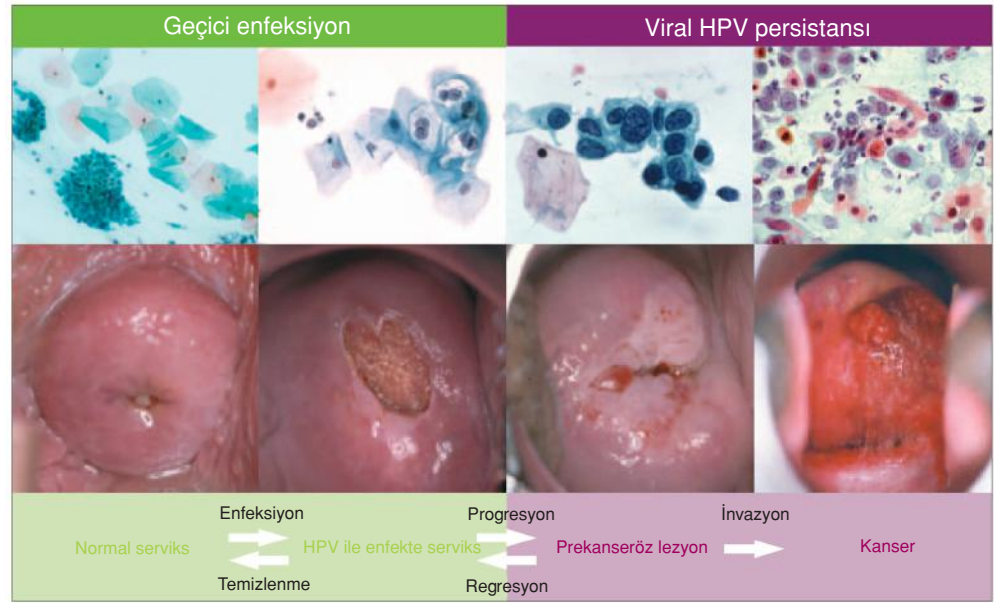
Silvio Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. Colposcopy: A global perspective introduction of the new FCPC colposcopy terminology. Obstet Gynecol Clin N Am. 2013;40:235–250.

Taksonomi ve Biyoloji

Papilloma virüsler küçük, zarfsız, 72 ikozahedral kapsid proteini ile kaplı, çift sarmal DNA virüsleridir. HPV genomu dairesel, yaklaşık 7. 900 nükleotid bazlı çiftlerden oluşan çift sarmal DNA içerir. Papilloma virüsleri evrimle alakalı virüslerle benzer biyolojik özellikleri taşıyan farklı bir gruptur, fakat türlerin özgünlüğü, tercih tarafları ve onkolojik potansiyel açısından büyük farklara sahiptir (104, 105).



Şekil 7.8 A: Tip 1 Eksizyonu tamamen ekstroservikal veya tip 1 transformasyon Bölgesini kesip çıkarır. TZ'nin büyük loop eksizyonu (LLETZ) yöntemi, ne endoservikal kanala girilmesine ne de rezeksiyonunun 8' mm den büyük olmasına gerek vardır. Eksizyon marjini kesik çizgiyle gösterilmiştir. B: A Tip 2 eksizyonu Tip 2 transformasyon bölgesini kesip çıkarır (endoservikal bir bileşeni vardır, fakat tamamıyla görülebilir). Eksizyon marjini kesik yeşil çizgiyle gösterilmiştir. C: A Tip 3 eksizyonu Tip 3 Transformasyon bölgesini Kesip Çıkarır. Daha geniş ve büyük miktarda doku kesip çıkarılmıştır. Eksizyon marjini kesik yeşil çizgiyle gösterilmiştir. Kaynak: Silvio Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. Colposcopy: A global perspective introduction of the new IFCPC colposcopy terminology. Obstet Gynecol Clin N Am. 2013;40(2):235–250.



HPV'ye maruziyet eşlenikleri:

- İlk cinsel ilişki yaşı
- Cinsel ilişki partnerlerinin sayısı
- Prezervatif kullanımı

Uzun dönem OK kullanımı

- Sigara içimi
- Multiparite
- HPV genotipi

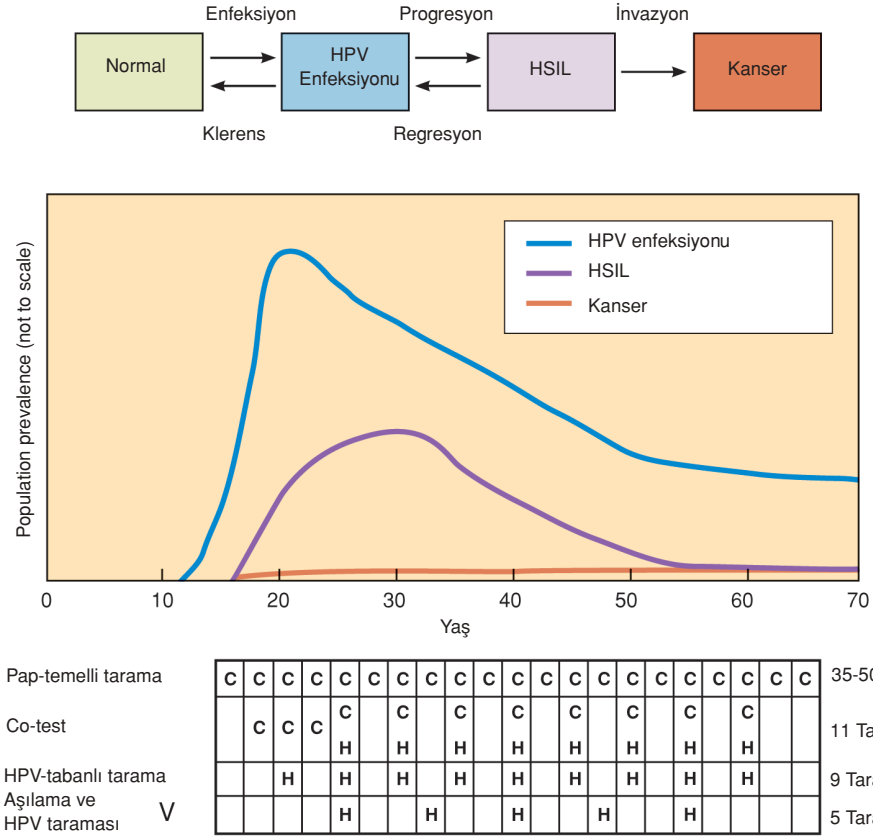
HPV genotipi

Şekil 7.13 Serviks kanserinin gelişimindeki temel aşamalar. Mevcut HPV enfeksiyonu en iyi moleküler testlerle ölçülür. Birçok HPV enfeksiyonu eş-zamanlı sitolojik anormallik göstermez. Enfeksiyonların yaklaşık olarak %30'u eş-zamanlı sitopatolojik anormallik üretir ve bunlar genellikle standart olmayan (şüpheli) değişimlerdir. Birçok HPV enfeksiyonu 2 gün içinde yok olur. yüzde 10'u 2 yıl boyunca devam edebilir ve prekansere dönüşme olasılığı oldukça yüksektir. Yukarıdaki görsel Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J ve diğerlerinin izniyle yeniden oluşturulmuştur. İnsan papiloma virüsü ve serviks kanseri. Lancet. 2007;370:890–907; Altaki görsel Mark Schiffman M, Wentzensen N izniyle yeniden oluşturulmuştur. İnsan Papillamavirüsü enfeksiyonu ve serviks kanserinin çok aşamalı kanserojenleri. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(4);553–560

risk HPV tiplerinin azalan sürerliliği arasında önceden beri bir bağ olduğu onaylanmıştır (155, 156). Prezervatif kullanımıyla birlikte artan HPV yok oluşu ve düşük derece CIN gerilemesi olduğu raporlanmıştır (157).

Sigara Kullanımı

Sigara içmenin yassı serviks ve vulva kanseri için bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (100, 158–163). **Yüksek derece skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)** gelişiminin, sigara içen ve yüksek risk HPV pozitif olan kadınlar arasında artan bir risk olduğu ortaya çıkarılmıştır. Sigara içmenin genotoksik yolla mı yoksa bağışıklığı baskılayıcı yolla mı etkin olup olmadığı belirsizdir. Sigara kullanmanın yüksek seviye genotoksik bozulma ürünleri detoksasyonu - nikotin, kotinin, hidrokarbonlar ve tarsları da kapsayan- sigara kullananların serviks salgılarında ve bu ürünlerin serviks hücrelerindeki mutajenik aktivite demonstrasyonu, akciğer hücrelerinde gözlemlenenlere benzer olarak, serviks kanserojenlerindeki bu bileşimlerin önemli bir rolü olduğu işaret eder.



Şekil 7.16 Sitoloji, HPV testi ve aşı tabanlı servikal kanser korunma stratejileri; tarama-negatif kadınların yaşam boyu etkin toplam tarama sayıları ile gösterilmiş ve yaşa göre HPV enfeksiyonu, HSIL ve kanser sıklığı ile korelasyonu verilmiştir. Şekilde HPV'nin doğal seyri, popülasyondaki HPV enfeksiyonu, HSIL ve kanser sıklığına uygun biçimde izlenebilir. HPV enfeksiyon sıklığı ile ilgili bilgi Birleşik Devletler'e ait çalışmalardan alınmıştır (50). HSIL'e ait yaş dağılımı Kuzey Kaliforniya Kaiser Permanente kohortunda (W. Kinney) bildirilen CIN 2 ve CIN 3 sayılarından tahmin edilmiş ve kanser olgu sayıları da SEER 17 veri tabanından alınmıştır (<http://seer.cancer.gov/>). Kaynak: **Mark Schiffman M, Wentzensen N.** Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(4):553–560.

Klinik Hazırlık

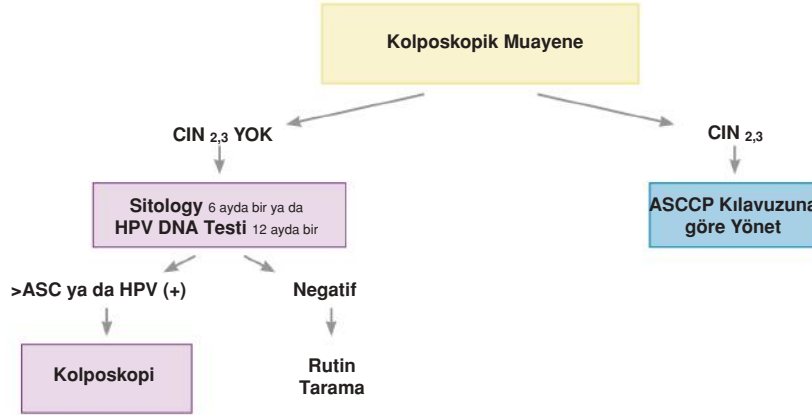
Hasta, kolposkopi endikasyonu ve işleme ait tüm detayların sözel olarak anlatılması ile muayene-ye hazırlanmalıdır. Tam bir anamnez alınmalı ve genel muayene yapılmalıdır. **Servikal premalign hastalık ve tedavilerine ait öykü sorgulanmalıdır. Endojen ya da eksojen immün süpresyon öyküsü önemlidir. Tütün kullanımı da mutlaka sorgulanmalıdır.**

Kolposkopik muayeneden önde serviks, vajina, vulva ve perianal alanın klinik ve spekulumla muayenesi yapılmalıdır. Skuamöz neoplaziler **multisentrik** (birden fazla genital bölge içerir, örn, serviks, vajina veya vulva) ya da **multifokal** (tek bir bölgede birden fazla odak vardır) olabilir. Genellikle kolposkopinin tamamlanmasından sonra, klinik olarak tespit edilebilecek yandaş bir jinekolojik ya da pelvik hastalığı atlamamak için bimanüel pelvik ve rektal muayene yapılmalıdır. Nadiren, anormal servikal smearların nedeni endoserviks, uterus korpus, adneks ya da barsakların palpable maligniteleri olabilir.

Anormal Hücrelerin Kaynağını Belirlemek

Kolposkopi hastanın bacakları örtülerek dorsal litotomi pozisyonunda yapılır. Serviks standart spekulum ile vizüelize edilir. Kolposkopik muayene servikse üç standart solüsyonun uygulamasını içerir:

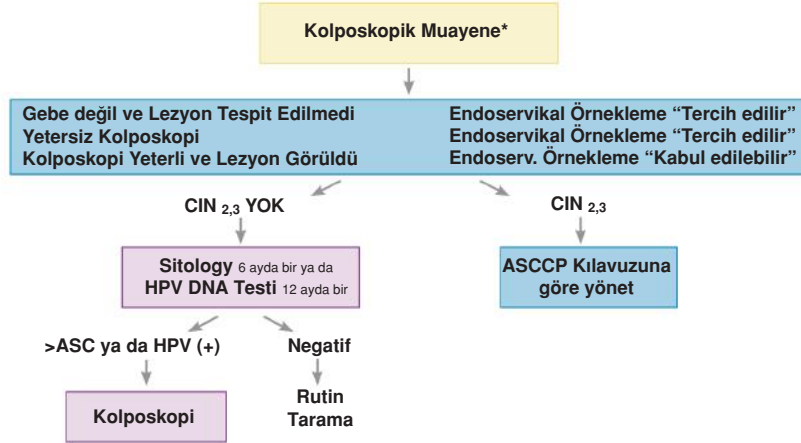
D

Atipik Skuamoz Hücreler: Yüksek Grade SIL Ekarte Edilemeyen (ASC - H) Teşhisi Olan Kadınların Yönetimi

ASCCP

Copyright 2006, 2007, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved.

E

Düşük Gradeli İntraepitelyal Lezyonu Olan Kadınların Yönetimi (LSIL) *

* Kadın gebeyse, postmenopozal veya adolesansa yönetim seçenekleri değişebilir (metni okuyun)

Copyright 2006, 2007, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved.

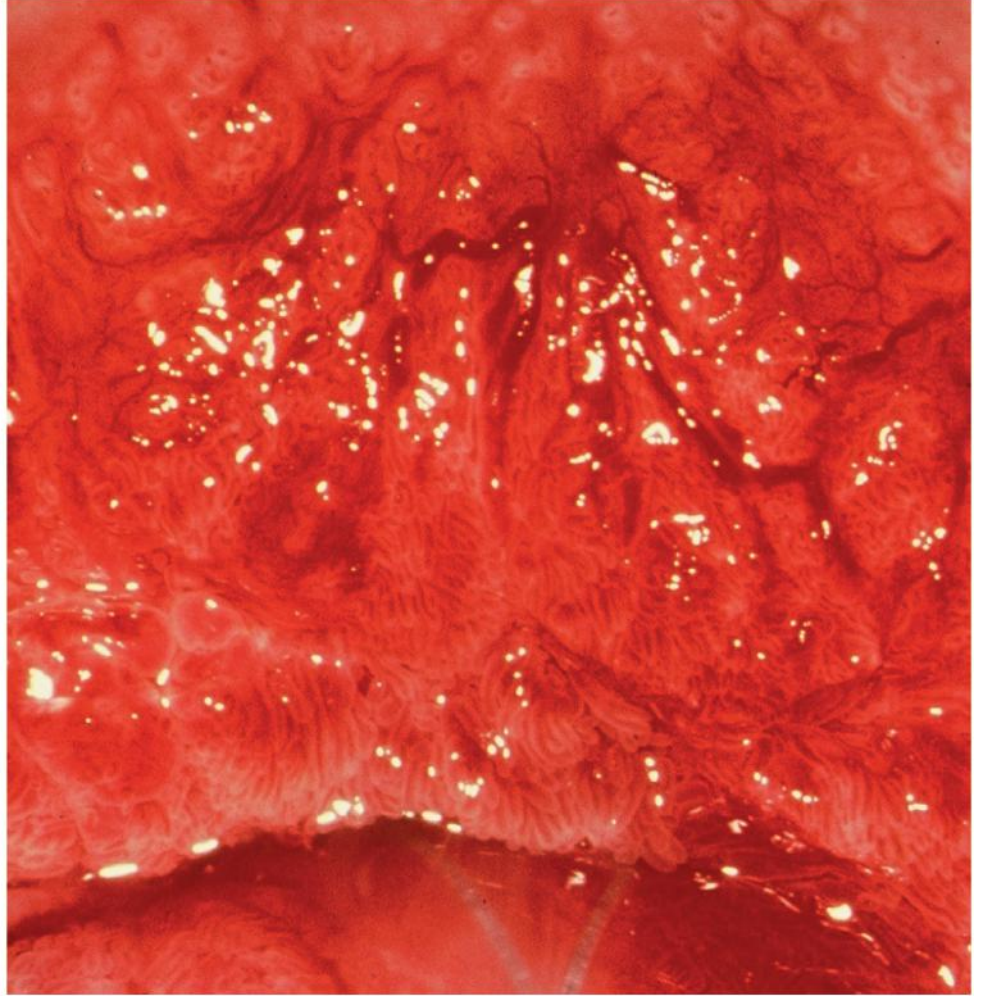
ASCCP

F

Düşük Gradeli İntraepitelyal Lezyonu (LSIL) Olan Gebe Kadınların Yönetimi

Sitolojik, histolojik ya da klinik olarak CIN 2,3 veya kanser şüphesi olmayan kadınlarda

Şekil 7.19 Devamı



Şekil 7.21 Kabarık atipik damarları izlenen adenokarsinoma in situ lezyonunun kolposkopik görünümü.

Negatif sınırlar %10'dan daha az AIS persistans ve çok küçük bir kanser riski taşısa da konizasyondan 7 yıl sonra bile bildirilen olgular vardır (348-357). İzlemede skuamöz ve glandüler preinvaziv hastalık tespit edilme oranı %33'e kadar çıkabilir (348-356)

AIS nedeniyle yapılan kon biyopside eksizyon sınırları AIS veya yüksek gradeli CIN açısından pozitifse histerektomide hastaların %50'den fazlasında rezidü tespit edilecektir (351, 353, 355). Pozitif konizasyon sınırı ve/veya pozitif endoservikal küretajı olan hastalara, invaziv kanseri ekarte etmek için, tekrar eksizyonel konizasyon ve endoservikal örneklem yapılmalıdır. Tekrar edilen kon biyopside invaziv kanser tespit edilmezse, ileri yaştaki hastalarda histerektomi endikedir ve daha genç olanlarda da ciddi olarak düşünülmelidir.

Fertilite arzusu olan kadınlarda konservatif yaklaşım olarak tek başına eksizyonel kon biyopsi yapıldı ve eksizyon sınırları ya da endoservikal örneklemde AIS veya yüksek gradeli CIN tespit edilirse re-eksizyon önerilir. Co-test, kolposkopi ve endoservikal örneklem kombinasyonu 6 ay sonra tekrar değerlendirme kabul edilebilir ancak bu kadınlarda AIS ve invaziv kanser riski yüksektir (358, 359).

Eksizyonel servikal konizasyon loop ya da lazer eksizyon şeklinde yapılabilir. Eksize edilen spesimenin sınırlarında ve glandülerde termal artefaktan kaçınmak histolojik değerlendirmeyi kuvvetlendirir. 2006 ASCCP kılavuzlarında tanısal eksizyon için kullanılan yöntem söylemi modalite olarak değiştirilmiştir. Spesimenin fragmentasyonundan kaçınmak için modaliteden

Intraoperatif Ağrı ve Kanama Kontrolü

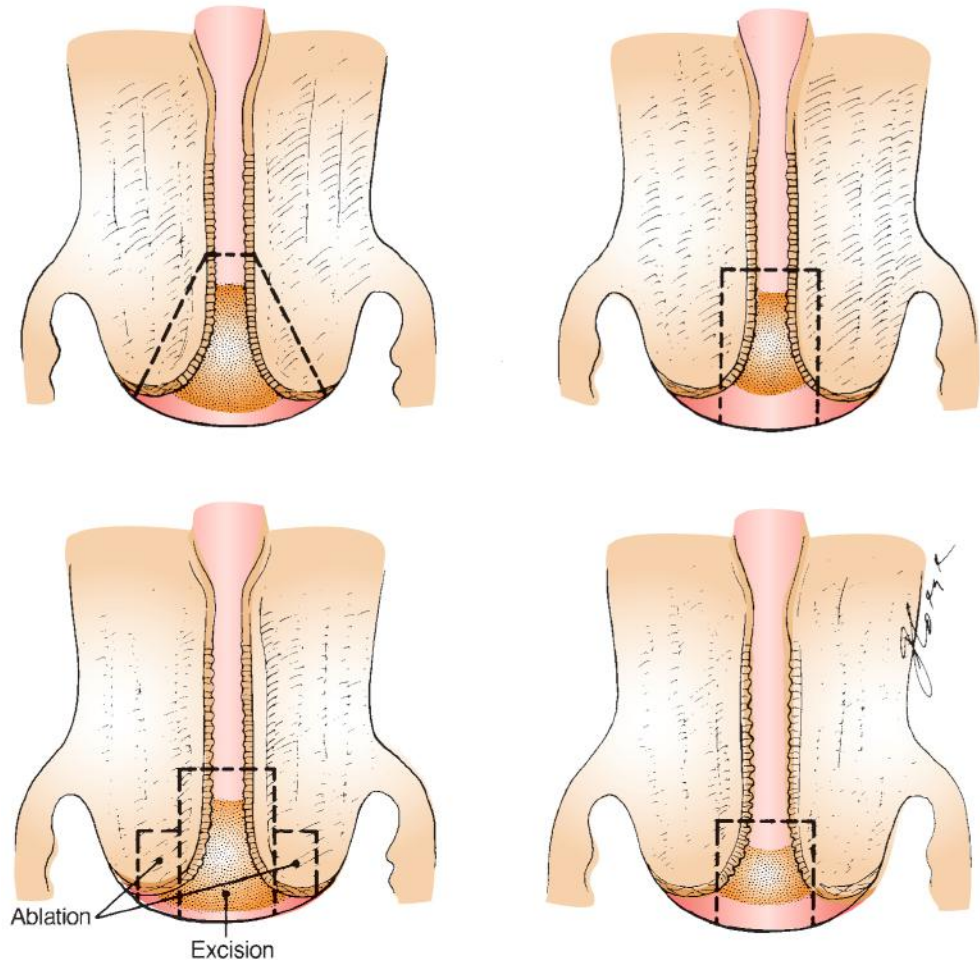
Transformasyon bölgesinin CO₂ lazer ablasyonu genellikle lokal anestezi ile yapılır. Servikse vazospastikli ya da vazospastiksiz 4-6 mL %1 *lidokain* infiltrate edilir. Daha derin bir paraservikal blokaj her zaman yeterli anesteziyi sağlamaz, ayrıca uygulanması sırasında çok daha fazla ağrı ve kanama olur.

Arterioller gibi küçük damarlar söz konusu olduğunda hemostaz, nemlendirilmiş bir pamuk çubuğun direkt bastırılması ile ve damara rastgelen yerde aplikatör ucuna lazer yapılarak, zaten sağlanmaktadır. İşlemin tamamlanmasından sonra, postoperatif kanama riskini azaltmak için servikse Monsel solüsyonu uygulanmalıdır. Minimal morbiditesi ile transformasyon bölgesinin CO₂ lazer ablasyonu seçilmiş CIN olgularında mükemmel tedavidir (374).

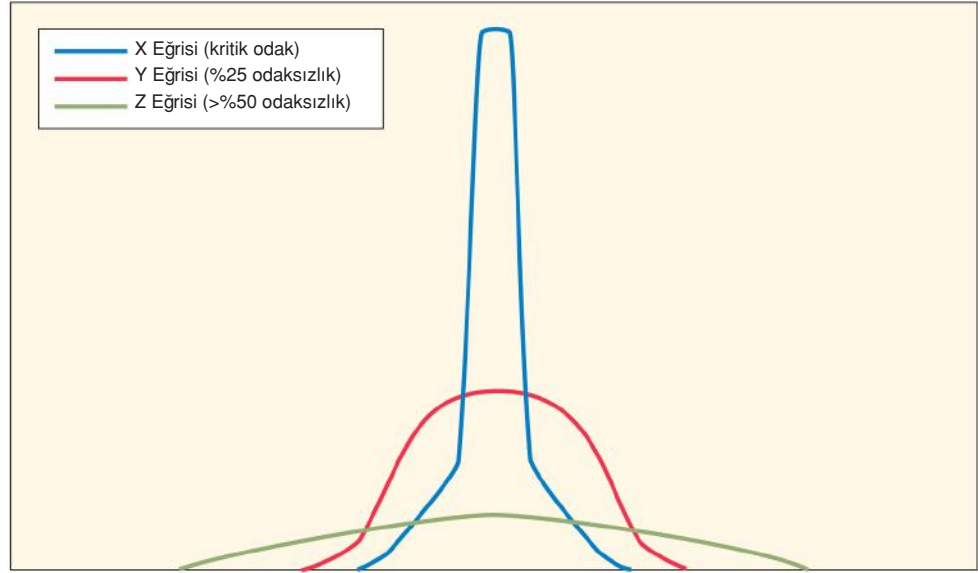
Eksizyonel Servikal Konizasyon

Bazen “soğuk konizasyon” olarak bahsedilen, eksizyonel servikal konizasyonun bir bistüri ile gerçekleştirilmesi işlemi, geleneksel olarak sitolojik anomalilerde uygulanan standart yaklaşımdır (392). Hem tanısal hem de terapötiktir. Servikal konizasyonun geometrisi lezyonun şekil ve boyutu ile serviksin geometrisine adapte edilmelidir (Şekil 7.23). Prosedür şu şekilde uygulanır:

1. Lezyonun lateral sınırlarını ve transformasyon bölgesini belirlemek için yapılan **dikkatli bir kolposkopik muayene**. Lugol iyot solüsyonu bu konuda yardımcıdır.
2. Traksiyon ve hemostaz sağlamak için servikse saat 3 ve 9 hizalarında **lateral sütürler atılabilir**.



Şekil 7.23 Hastalığın yayılımına ve serviksin anatomi ve şekline bağlı olarak servikal konizasyon prosedüründe eksize edilen doku.



Şekil 7.28 CO₂ lazer ışın geometrisinin diagramatik gösterimi.

6. **Aralıklı ışınlama.** Vulva derisinde CO₂ lazer cerrahisi uygulamak eğitim ve lazer enerjisi- ni, ablasyonun derinliğini ayarlayacak şekilde yapılacak kısa atışları ayak pedalı ile kontrol etme becerisini gerektirir.

Vulvar CO₂ Lazer Cerrahisi Yönetiminde Uygulanan Cerrahi Stratejiler

1. **Uygun ışın sisteminin seçilmesi.** Ablatif işlemler için lazer, kolposkop ya da 300-mm'lik objektifi olan bir operasyon mikroskopuna takılan, bir mikromanipülatör yardımıyla kullanılmalıdır. Bu objektif rölative olarak büyük bir spot alanı ve mükemmel derinlik sağlar. Lazerin etkisinin açısı derinin traksiyonu ile kontrol edilir. Bazen bir ayna ile ulaşması zor olan bölgelere ışını yansıtmak gerekebilir.
2. **Termal hasarın minimizasyonu.** Termal hasar, vulva derisinin cerrahiden önce ve işlem sırasında, buzlu salin solüsyonunda bekletilmiş laparatomik kompreslerle soğutulması ile minimize edilebilir. Bu ayrıca postoperatif ağrı ve ödemi de azaltan basit bir yöntemdir.
3. **Tedavi sınırlarının özenli bir şekilde belirlenmesi.** Lazer kolposkopik kontrol altında kullanılmalıdır. Yüksek gradeli VIN'in kolposkopik olarak görülemeyen alanlara olası yayılımı tedavide bir kaç spot boyunun kullanılmasını gerektirir. Asetik asit reaksiyonu geçmeden lazer lezyonların dağılımını belirlemekte kullanılabilir.
4. **Dikkatli derinlik kontrolü.** Ablasyonun derinliğine karar vermek en iyi Reid ve ark. (472, 473) tarafından tanımlanan vulvanın cerrahi planları için görsel belirleyicilerinin anlaşılmasıyla mümkün olur (Şekil 7.29).
5. **İntra- ve postoperatif ağrı ve kanama kontrolü.** Yüksek gradeli VIN için uygulanan CO₂ lazer prosedürleri hastalık lokalize olmadığı sürece genel ya da reyonel anestezi altında yapılır. Hemen işlem sonrasında cilt altına yapılan uzun etkili lokal anestetik enjeksiyonu postoperatif erken dönemdeki ağrının kontrolü için yararlıdır. **Erken postoperatif dönemde genellikle narkotik analjezi gereklidir.** Alternatif olarak uzamış epidural analjezi de uygulanabilir. Düzenli oturma banyolarını takiben cerrahi alana %1 lidokain ve %2 gümüş sülfadiazin'in eşit miktardaki karışımının uygulanması da ağrıyı azaltır. Postoperatif rahatsızlık en çok cerrahi sonrasındaki 3 ile 6. günler arasında hissedilir. Hastanın taburcu olduktan sonra, ağrısını azaltmak için uygun oral narkotik analjeziklere ulaşımı sağlanmalıdır.

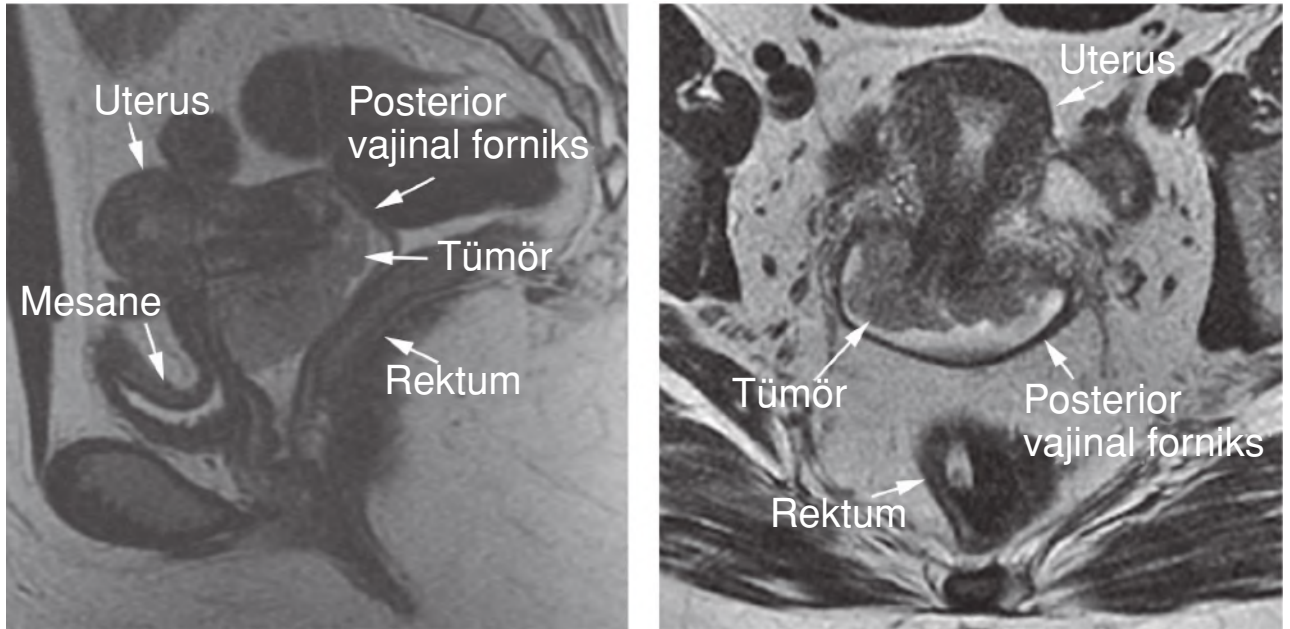
Cerrahi Planlar

Birinci Cerrahi Plan Birinci cerrahi planın destrüksiyonu bazal membrana kadar olan yüzey epitelini kaldırır. Lazer ışını, neredeyse paralel haldeki spot serileriyle hedef dokuya osilasyon-

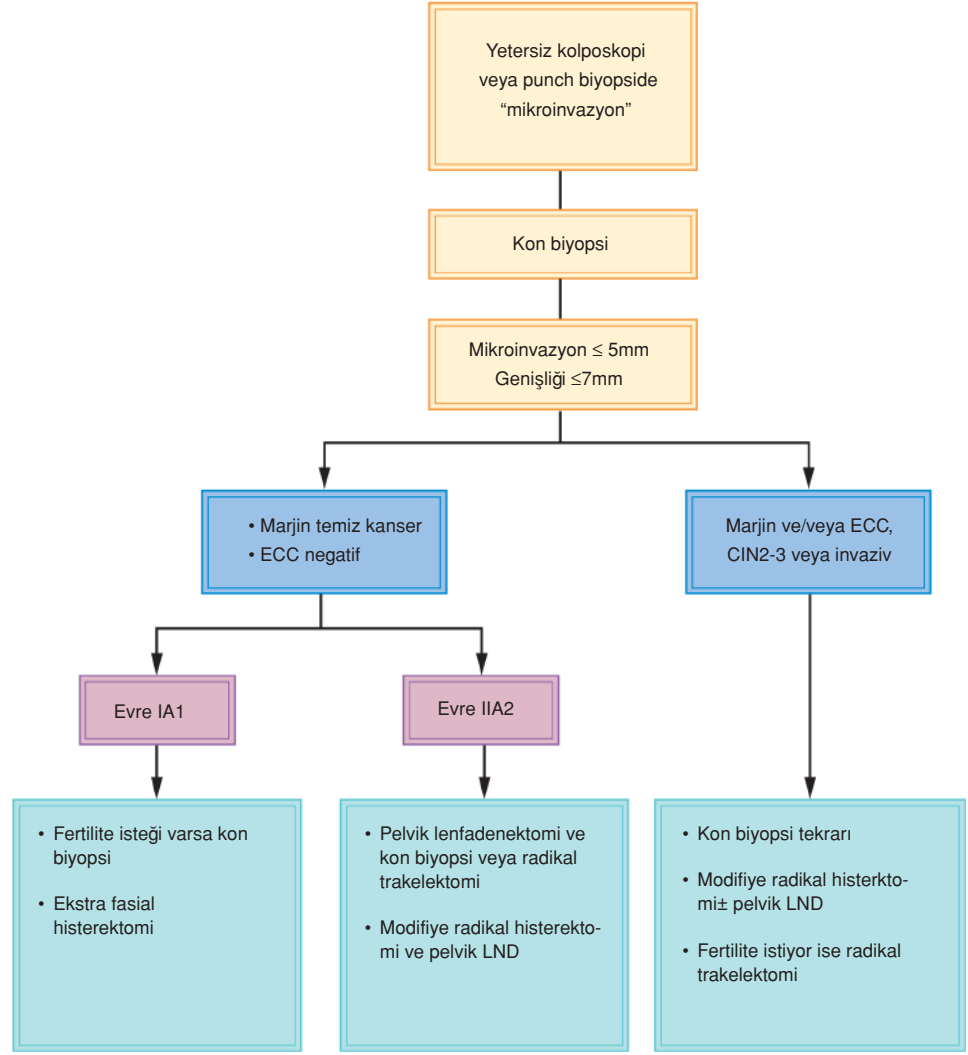
Tablo 8.2 Serviks Uteri Karsinomu: UICC Evreleme Grubu

FIGO evre	T	N	M
IA1	T _{1a1}	N ₀	M ₀
IA2	T _{1a2}	N ₀	M ₀
IB1	T _{1b1}	N ₀	M ₀
IB2	T _{1b2}	N ₀	M ₀
IIA1	T _{2a1}	N ₀	M ₀
IIA2	T _{2a2}		
IIB	T _{2b}	N ₀	M ₀
IIIA	T _{3b}	N ₀	M ₀
IIIB	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
	T _{3a}	N ₁	M ₀
	T _{3b}	Her N	M ₀
IVA	Her T	Her N	M ₀
IVB	Her T	Her N	M ₁

UICC, Uluslararası Kanser Birliği; FIGO, Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu, T, tümör; N, nod; M, metastaz



Şekil 8.4 Pelvik MR- 6 cm'lik anterior vajinal yayılımı olan ancak uterin korpus, rektal, mesane yayılımı olmayan servikal karsinom. Solda: Sagittal plan; Sağda: Koronal plan (Görüntüler Dr. Shreyas Vasanawala'dan alınmıştır, Stanford University School of Medicine).



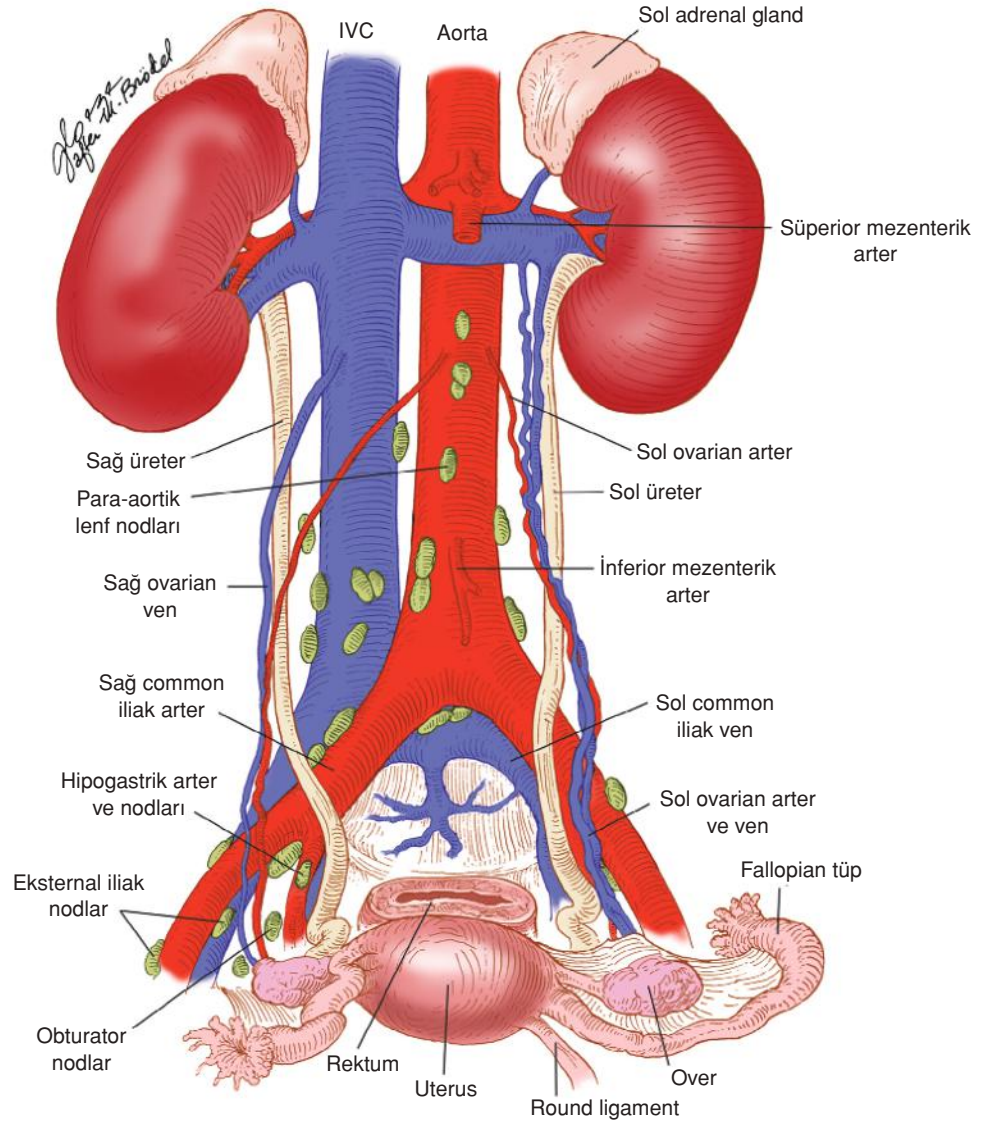
Şekil 8.7 Yüksek grade Pap smear ve yetersiz kolposkopi veya punch biyopside mikroinvaziv servikal karsinoma olarak gelen hastanın yönetim algoritması.

Çoğu erken servikal kanser olgusu gençtir ve esas endişe fertilitenin korunmasıdır. Primer lezyon ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılması ve böylece korpusun ve fertilitenin korunmasını sağlayan cerrahi yaklaşımlar tanımlanmıştır.

1994 yılında Dargent ve ark. (72) **radikal trakelektomi ve laparoskopik lenf nodu diseksiyonu** kullanarak bu konuda öncü olmuşlardır. Trakelektomide uterin istmus seviyesine nonabsorbabl bir serklaj sütürü de yerleştirmişlerdir. İleriki çalışmalar da tecrübeli ellerde bu operasyonun etkin olduğu, kür oranının yüksek olduğu ve pek çok olguda viabl gebeliklerin elde edildiği gösterilmiştir (Tablo 21.3'e bakınız). **Radikal abdominal trakelektomi** ilk kez Smith ve ark. (73) tarafından **1997'de tarif edilmiştir**. Bu yaklaşımın bir avantajı, çoğu jineko-onkolog açısından anatomiye daha hakim olmaktır.

Geniş konizasyon veya laparoskopik pelvik lenfadenektomiyle kombine basit trakelektomi özellikle vasküler alan invazyonu olmayan olgularda radikal trakelektomiye alternatif olabilecek yöntemlerdir (74). Daha az invaziv girişimler daha düşük morbidite ile ilişkilidir fakat evre 1A2 olan olguların sayıca az olmaları nedeni ile her iki yöntemin karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmalar yapmak mümkün görülmemektedir.

Radikal trakelektomi ile ilgili uzun dönem morbiditeler bildirilmiştir. 29 radikal trakelektomi yapılan hastanın %24'ünde **dismenore**, %17'de **düzensiz menstruasyon**, %14'ünde **rekürren**



Şekil 8.11 Pelvik ve paraortik lenf nodları ve major retroperitoneal damarlar ile olan ilişkileri.

Postektirpasyon

Peritoneal kavite ılık su ile minor kanama odaklarının görüntülenmesini kolaylaştırmak için yıkanır. Bu şekilde iyi bir hemostaz sağlanır. Pelvik periton kapatılmaz, hemostaz konusunda endişe yok ise dren konulmaz. Retroperiton açık bırakıldığında ve profilaktik antibiyotik kullanıldığında dren kullanmak; febril morbiditeyi, pelvik sellülit ve postoperatif ileus süresini arttırabilir (115). Mesaneye suprapubik kateter yerleştirilir ve abdomen devamlı kapatma tekniği ile kapatılır.

Sinir Koruyucu Radikal Histerektomi

Barsak, mesane ve seksüel disfonksiyondan kaçınmak için sinir koruyucu radikal histerektomi geliştirilmiştir (105, 106, 116, 117). Bu operasyon mesane fonksiyonunun çabuk dönmesi, self-kateterizasyona daha az ihtiyaç duyulması (118, 119) ve daha az barsak disfonksiyonu ile ilişkilidir (120).

Sakral promontorium üzerindeki süperior hipogastrik pleksustan, 2 tane sempatik lifler içeren ve küçük pelviste üreterin yanında seyreden hipogastrik sinir çıkar. Bu sinirler mesane kompriansından, üriner kontinanstı, orgazm sırasında çizgili kas kontraksiyonundan sorumludur. **Hipogastrik sinirler, parasempatik pelvik splanknik sinirler (sakral 2, 3 ve 4'ten çıkan) ile birleşir,**



Şekil 8.15 (Devamı) C. Rezeksiyon ve stapler ile reanastomoz

radıyoterapi uygulanmış hasta grubunda pelvik relapsın uzak nüksten iki kat daha fazla olduğunu raporlamışlardır (%30' a karşın %13). Ayrıca sadece radyoterapi alanlar (16/54; %30) cerrahi ve adjuvan radyoterapi (9/46; %20) alanlarla kıyaslandığında pelvik relapsa daha fazla rastlanmıştır. Bu çalışmada kemoradyoterapi kullanılmamıştır ve gelecekte en iyi yaklaşımı belirlemek için primer cerrahi, primer kemoradyoterapi ve neoadjuvan kemoterapiyi karşılaştıran uygun randomize çalışmalar gerekmektedir. Bu çalışmalarda her bir yaklaşım için yaşam kalitesini değerlendirmek gerekecektir, böylece hastalar en iyi tedavi seçeneğine yönelik bilinçli karar verebilirler.

Konu ile ilgili akla takılan soruların bir kısmı evre IB2, IIA ve IIB serviks kanserinde eş zamanlı radyoterapi ve sisplatin içeren kemoradyoterapiden oluşan standart tedavi veya neoadjuvan kemoterapiyi takiben radikal histerektominin sonuçlarını karşılaştıran devam etmekte olan EORTC protokolünde (No.55994; NCT00039338) cevap bulabilir. Çalışmada hayat kalitesi başlangıçta ve 6, 12, 18, 24. ayda değerlendirilecektir.

Maliyet-Etkinlik Analizi

Rocconi ve ark. ları (172) evre IB2 skuamoz hücreli serviks kanseri yönetiminde üç tedavi modalitesinin maliyet analizi için karar analiz modeli oluşturdular. ABD' de her 5 yılda yeni teşhis edilecek evre IB2 serviks kanseri olarak tahmin edilen 10 000 hastalık hipotetik kohort seçtiler. Bütün hastalar jinekolog onkolog tarafından teşhis edilip, klinik olarak evrelendirilmiş ve her hastaya ileri evre hastalığı ekarte etmek için abdominal ve pelvik BT çekilmiştir. Her bir tedavi

Tablo 8.8 Evre IB2 Serviks Kanserli Hastalarında Primer Cerrahi ve Adjuvan Radyoterapi

Study	Sayı	Pozitif Nod (%)	Adjuvan RT (%)	DFS (%)	5 Yıllık Sağkalım (%)
Rutledge et al., 2004 (162)	86	27.9	52	74.3	NS
Yessaian et al., 2004 (163)	58	28	62	NS	62.1
Havrilesky et al., 2004 (164)	72	17	31	63	72
Micha et al., 2006 (165)	47	25.5	76.6	NS	75
Zivanovic et al., 2008 (166)	27	7	52	52a	72a
Hacker et al., 2013 (143)	93	45	79.6	76.5	80.7

^a3-year survival

RT, Radiation therapy; DFS, disease-free survival; NS, not stated.

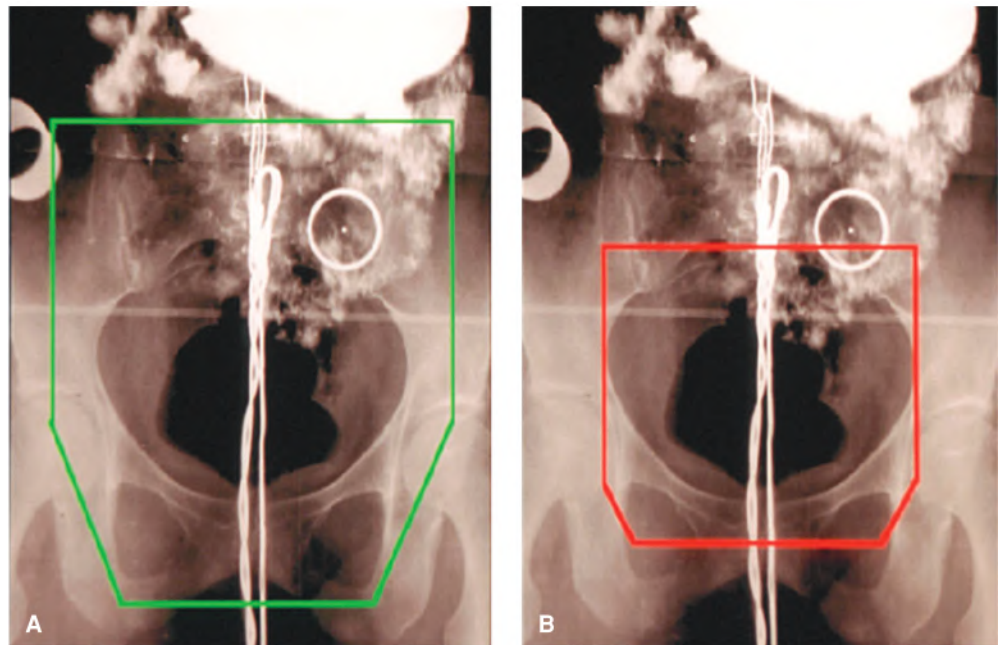
Tablo 8.11 Sidney Royal Hospital'daki Hastalar için Uygulanan Standart ve Kısıtlı Alan Radyasyon Tedavisinin Anteroposterior ve Lateral Sınırları

	<i>Standart Alan</i>	<i>Kısıtlı Alan</i>
Anteroposterior		
Superior	L4-L5 kesişimi	S1-S2 birleşimi
Inferior	İnferior obturator foramen	Midobturator foramen
Lateral	Pelvik Birimin 1,5 laterali	Kemik pelvik birim
Lateral		
Anterior	Simfiz pubisin dış kenarı	Pubik tüberkülün 1 cm posterioru
Posterior	Tuberositaz iskii	Anterior sakral plan

ma göstermeye devam etmiş ancak genel sağ kalım düzeylerindeki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (HR=0.70, %90 CI 0.45-1.05; p=0.074). Ameliyat sonrası radyoterapinin özellikle adenokarsinom veya adenoskuamoz karsinom olan hastalarda yararlı olduğu görülmüştür.

Hollanda' da Leiden Üniversitesi' nde erken evre serviks kanseri için radikal histerektomi yapılan 402 hasta arasından GOG tarafından belirlenen üç risk faktöründen ikisini bulunduran 51 (%13) hasta belirlenmiştir (214). Postoperatif pelvik radyoterapi alan 34 (%66) hasta ile almayan 17 (%33) hasta karşılaştırılmıştır. **5 yıllık kansere özgü sağ kalım için pelvik radyoterapi ile tedavi edilen yüksek risk grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (%86'ya karşın %57).**

Sidney' deki Kraliyet Hastanesi' nde tedavi edilen lenf nodları negatif, evre IB serviks kanseri hastalarının radyoterapi morbiditesi; hedef hacim ve klinik gidişat ile yakın ilişkilidir; bu hastaların nükslerinin %87'si pelvisin merkezinde (vajinal kaf veya paravajinal yumuşak doku) olmaktadır. Bu nedenle önemli bir morbiditeye sebep olmadan santral nüks oranının azaltılabileceğini göstermek için radyoterapi alanı pelvisin merkezine odaklanmış olan pilot bir çalışma yapılmaya karar verilmiştir. Sonuçlar 1999 yılında bildirilmiştir (215). Kraliyet Hastanesi' nde tedavi edilen hastalarda kullanılan standart ve kısıtlı alan pelvik radyoterapinin sınırları Tablo 8.11' de gösterilmiştir (Şekil 8.17). **Kısıtlı alan pelvik radyoterapi ince ve kalın bağırsağın ışınlanma miktarını azaltmıştır.**

**Şekil 8.17** A. Standart alan ve B. Kısıtlı saha pelvik radyoterapinin karşılaştırılması.

Tablo 9.2 Endometrium Kanseri Tanısının Dışlanması Gereken Hastalar

1. Postmenopozal kanaması olan tüm hastalar
2. Pyometrası olan postmenopozal kadınlar
3. Papanicolau yaymasında endometrial hücreleri olan (özellikle atipik hücreler) yakınması olmayan postmenopozal kadınlar
4. İntermenstrüel kanama ya da artan yoğun kanamaları olan perimenopozal hastalar
5. Anormal uterusu ait kanaması olan premenopozal hastalar (özellikle öyküde anovulasyon varsa)

1990'larda renkli akım görüntüleme olan ya da olmayan transvajinal ultrasonografi tarama tekniği olarak araştırıldı. Endometrial şerid ortalama kalınlığı atrofik endometriumu olan kadınlarda 3.4 ± 1.2 mm, hiperplazisi olan kadınlarda 9.7 ± 2.5 mm ve endometrial kanseri olan kadınlarda 18.2 ± 6.2 mm ölçüldü (18). 1,168 kadını içeren geniş, çok merkezli çalışmada, endometrium kanseri olan 114 kadının hepsinde ve endometrial hiperplazisi olan 112 kadının %95'inde endometrial kalınlık 5 mm ya da daha fazladır (19). Daha önce yapılan bir meta-analizde postmenopozal kanamanın araştırılmasında transvajinal sonografi kullanıldığında endometrial kanserlerin %4'ünün atlanacağı ve yalancı-pozitiflik oranının %50'ye kadar artabileceği bildirilmiştir (20). Daha yakın zamanda yapılan bir meta-analizde sınır değerin 3 mm olması gerektiği bildirilmiştir (24).

Tamoksifen, endometrium kanseri riskini 2-3 kat arttırmaktadır (22). Tamoksifen, kistik glandüler dilatasyon, stromal ödem, bitişik myometriumun ödem ve hiperplazisi ile ilişkilendirilen kendine özgü düzensiz ekojenik endometrium görüntüsü oluşturmaktadır (23). Tamoksifen kullanan yakınması olmayan kadınların rutin taranması yararlı değildir çünkü ögüllük ve prediktif değeri düşüktür. Kanadalı araştırmacılar meme kanseri tedavisi için tamoksifen alan 304 kadını çalıştılar. Endometrial kalınlık sınırı 9 mm alındığında endometrial kanser saptanması için pozitif prediktif değer %1.4 bulundu (24). Tamoksifen kullanan kadınlar artmış endometrium kanseri riski konusunda bilgilendirilmelidir ve herhangi bir anormal kanama ya da damlamayı hemen bildirmelidirler. Herhangi bir kanama ya da damlama biopsi ile araştırılmalıdır. Dilatasyon ve küretaj yapıp tamoksifen ile tedavi gören hastaların geriye dönük derlemesinde uterus kanseri sadece vajinal kanaması olan kadınlarda bulunmuştur (23).

Klinik Özellikler

Yakınmalar

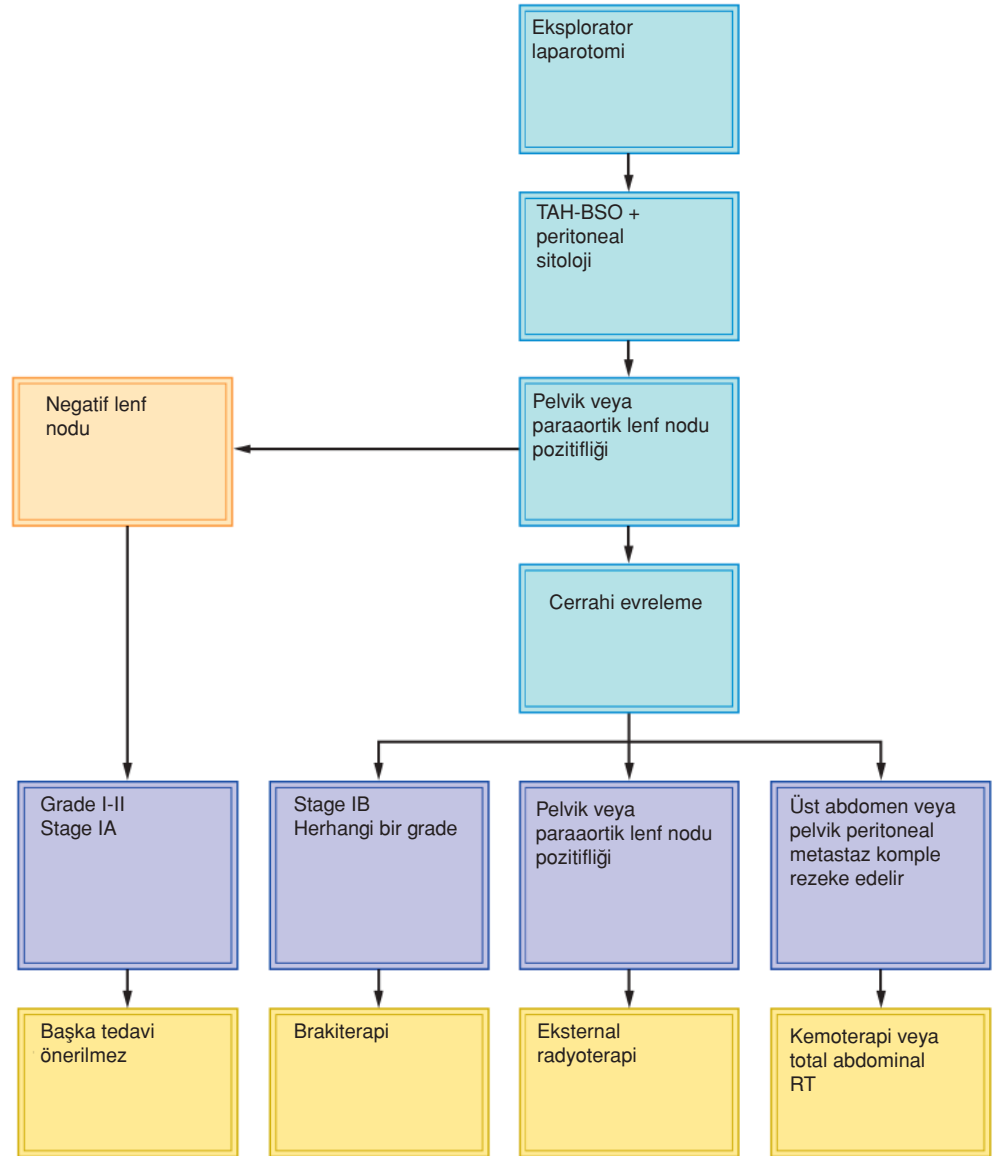
Endometrium karsinomu Tablo 9.2'de gösterilen tüm hastalarda dışlanmalıdır. Endometrium kanseri olan hastaların %90'nında vajinal kanama vardır. En sık postmenopozal kanama şeklindedir ve kanama hastalığın erken döneminde ortaya çıkar. Postmenopozal kanamanın sık görülen nedenleri Tablo 9.3'de gösterilmiştir.

Tablo 9.3 Postmenopozal Kanama Etyolojisi

Faktör	Yaklaşık Yüzde
Eksojen östrojen	30
Atrofik endometrit/vajinit	30
Endometrial kanser	15
Endometrial ya da servikal polip	10
Endometrial hiperplazi	5
Çeşitli faktörler (örneğin serviks kanseri, uterus sarkomu, üretral karunkül, travma)	10

Hacker and Moore's, Hacker, Hobel C, Gambone JC, editörleri olan 'Essentials of Obstetrics and Gynecology', 5. Baskı, Philadelphia, PA: Elsevier, 2010;479 iznle tekrar yayınlanmıştır.

izin verir. Pfannenstiel insizyon genellikle grade 1-2 tümörü olan ve uterus boyutu normal olan hastalarda kullanılmaktadır. Alternatif bir yaklaşım transvers, kas ayırıcı insizyondur (Maylard, Cherney) ve Bölüm 20'de tartışılmıştır. Bu insizyon üst abdomene yeterli ulaşma fırsatı vermektedir.



Şekil 9.2 Evre I ve okkult evre II endometrium kanserinin yönetimi.

Tablo 9.14 Evre I ve Okkult II Endometrial Kanserinde Cerrahi Evreleme Gereken Hastalar

1. Grade III tümör
2. Grade II ve >2 cm tümörü olan hastalar
3. Berrak hücreli veya seröz karsinomlu hastalar
4. Myometrial invazyonun >%50 olması
5. Servikal tutulumu olan hastalar

Tablo 9.17 Uterin Korus Kaneri: 1999- 2000 Yılları Arasında Tedavi Edilen Olgular; FIGO Cerrahi Evreye Göre Sağkalım Oranları (n= 7.990)

Sınıf	Olgu Sayısı	Genel Sağkalım (%)		
		1 - Yıl	3 - Yıl	5 - Yıl
IA	1.054	98.2	95.3	90.8
IB	2.833	98.7	95.3	91.1
IC	1.426	97.5	89.7	85.4
IIA	430	95.2	89.0	83.3
IIB	543	93.5	80.3	74.2
IIIA	612	89	73.3	66.2
IIIB	80	73.5	56.7	49.9
IIIC	356	89.9	66.3	57.3
IVA	49	63.4	34.4	25.5
IVB	206	59.5	29	20.1

26. Yıllık FIGO Jinekolojik Kaner Tedavi Sonuçları Raporu'ndan modifiye edilmiştir (9).

Tablo 9.18 Uterin Korus Kaneri: 1999 - 2000 Yılları Arasında Tedavi Edilen Olgular; Cerrahi Evreler I ve II Histolojik Dereceler İçin Sağkalım Oranları

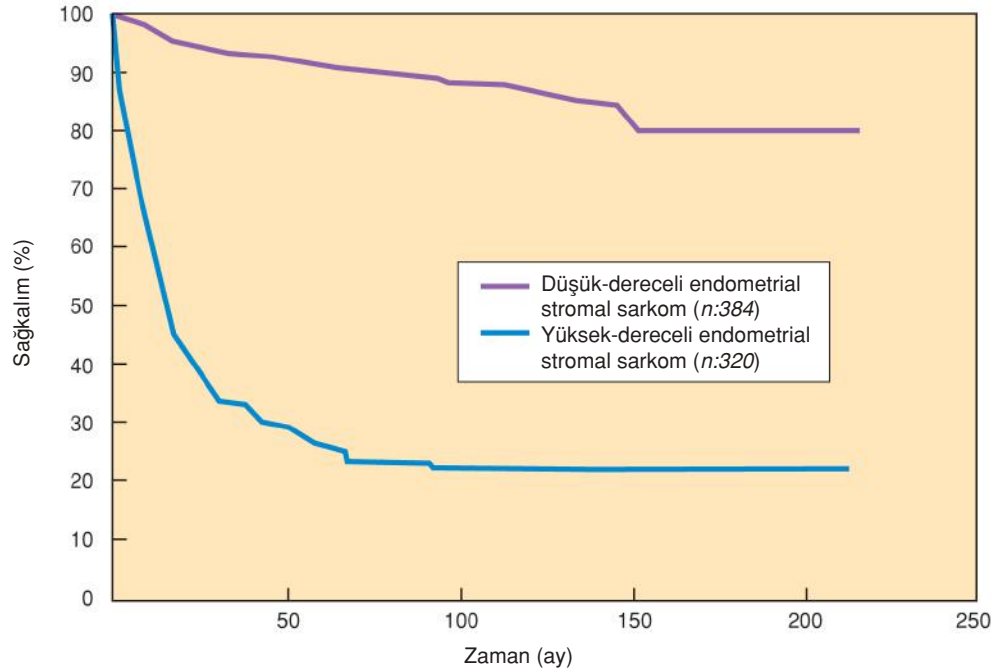
	5 Yıllık Toplam Sağkalım Oranları (%)			
	Evre I		Evre II	
	Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)
1	2.373	92.9	267	86
2	2.014	89.9	444	82.1
3	708	78.9	208	66

26. Yıllık FIGO Jinekolojik Kaner Tedavi Sonuçları Raporu'ndan modifiye edilmiştir (9).

Tablo 9.19 Uterin Korus Kaneri: 1999 - 2000 Yılları Arasında Tedavi Edilen Olgular; Cerrahi Evre I ve Farklılaşma Derecesine Göre Sağkalım Oranları (n = 5.095)

Sınıf	Hasta Sayısı	Toplam Sağkalım Oranları (%)		
		1 - Yıl	3 - Yıl	5 - Yıl
IA G1	627	98.9	97.7	93.4
IB G1	1.113	99.2	94.9	91.6
IC G1	441	98.6	93.9	90.6
IA G2	253	98.8	95	91.3
IB G2	1.305	98.8	96.2	93.4
IC G2	648	98	90.7	86.3
IA G3	107	94.2	83.5	79.5
IB G3	328	97.2	88.1	82
IC G3	273	95.5	80	74.9

26. Yıllık FIGO Jinekolojik Kaner Tedavi Sonuçları Raporu'ndan modifiye edilmiştir(9).



Şekil 9.6 Düşük dereceli ve yüksek dereceli endometrial stromal sarkomlar için sağkalım. (Shah JP, Bryant CS, Kumar S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. Obstet Gynecol. 2008; 112: 1102-1108'den izinle alınmıştır.)

Kemoterapi

Sınırdaki hastalığı olan 13 hastada ilk aşama kemoterapi verilmiştir, toplam cevap oranı %62'dir. Cevap, *gemsitabin* ve *dosetaksel* (6/8) ve *doksorubisin* (2/5) bazı rejimlerde gözlenmiştir (314).

Çin'den rapor edilen çalışmada, **undiferansiye uterin sarkomlu hastalarda, ifosfamid, epirubisin ve sisplatin kombinasyonunun etkili olduğu** belirtilmiştir (315).

Radyasyon Tedavisi

Radyasyon tedavisi, endometrial sarkomlu hastaların sağkalımında bir iyileşme yapmaksızın, pelvik rekürrensi azaltabilir.

Uterin Sarkomda Yönetimin Özeti

Yönetim, total histerektomi ve bilateral salpingooforektomiye içermelidir. Belirgin uterus dışı kitlelerin çıkarılması ve lenfadenektominin değeri açık değildir (314). Kemoterapi olarak *gemsitabin* ve *dosetaksel* kullanılabilir ama cevap kısa sürelidir.

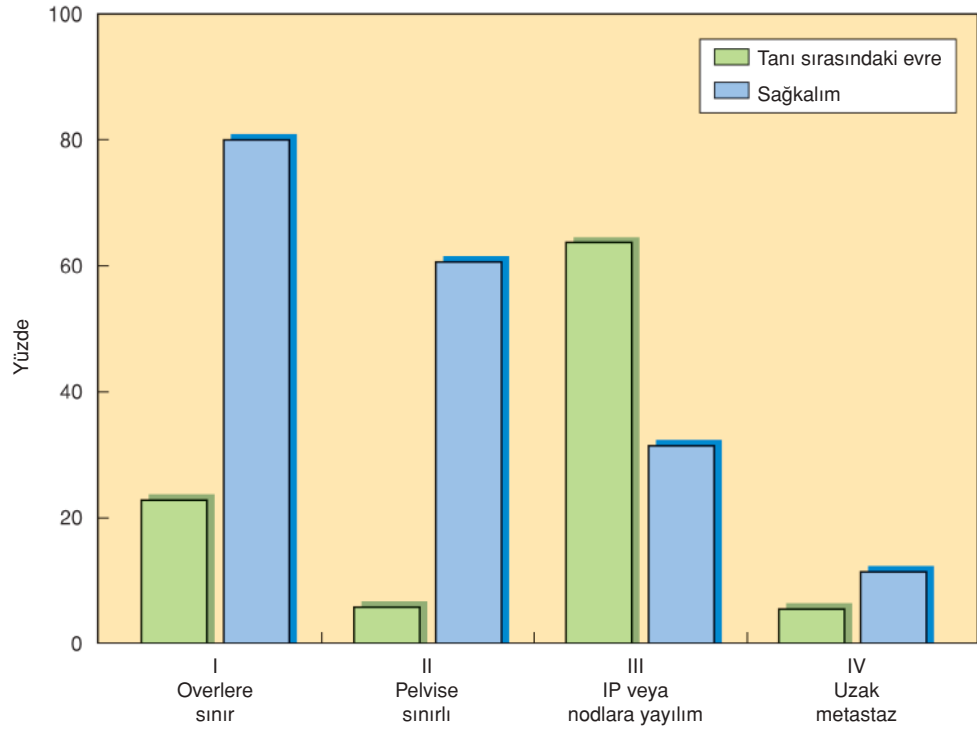
Endometrial Stromal Tümörler ve Endometrial Sarkomlarda Prognoz

Endometrial stromal nodüller benigndir, ama histerektomi sonrası endometrial sarkomlardan ayrılabilir. Genç hastalar eğer fertilitelerinin korunması arzusundaysalar, tanısal görüntüleme ve histeroskopi kombinasyonu lezyonun büyümesinin izlenmesi açısından oldukça kullanışlıdır ve lokal eksizyon bazı olgularda başarılı olabilir (316).

SEER veritabanından Shah ve arkadaşlarının (308) 1988-2005 yılları arasında elde ettiği 384 **low-grade endometrial stromal sarkomlu** ve 320 **high-grade lezyonlu** hastalarda **5-yıllık genel sağkalım ilk grup için %92 ikinci grup için %25'tir** ($p<0.001$) (Grafik 9.6). Bu çalışmada merkezi patolojik değerlendirme yapılmamıştır, 2003 öncesi WHO'ya göre, low-grade endometrial stromal sarkomlar şu anda tanımlanan low-grade lezyonlardan daha fazla rekürrens gösterme eğilimindedir (309).

Tablo 10.3 Tablo 10.3 Ovaryan ya da Meme Kanseri Aile Hikayesi Olan ya da Kişisel Meme Kanseri Hikayesi Olan Kadınlarda Prospektif Over Kanseri Görüntüleme Çalışmaları

Çalışma	Sayı	Görüntüleme Stratejisi	Görüntüleme Olmayan	İnvaziv Epitelyal Kanseri Tespit Edilmeyen ^a	Pozitif Görüntü Olmayan	Kanser Tespit Edilip Opere Olmayan
Sadece CA125						
Einhorn ve ark.	Yaş >17 (ort. 47) FH Ov kanser	TVS sonra CDI	1,502 (60)	62 (3.8)	4 (3) 2 evre I	2: PC (2–8 ay) 4: EOC (24–44 ay)
Weiner ve ark. 1993 (208)	PH Br kanser	TVS ve CDI	600	12 (3)	3 1 evre	Belirlenmemiş
Muto ve ark. 1993 (209)	Yaş >25 FH Ov kanser	TVS ve CA125	384 (85.4)	15 (3.9)	0	Belirlenmemiş
Schwartz ve ark. 1995 (210)	Yaş >30 FH Ov kanser	TVS ve CDI ve CA125	247	1 (0.4)	0	Belirlenmemiş
Belinson ve ark. 1995 (211)	Yaş >23 (ort. 43) FH Ov kanser	TVS ve CDI ve CA125	137	2 (1.5)	1	Belirlenmemiş
Menkiszak ve ark. 1998 (212)	Yaş >20 FH Br, Ov kanser	TVS ve CA125 (her 6 ay)	124	Uygun değil	1 (3)	Uygun değil
Karlan ve ark. 1993 (213)	Yaş >35 FH Ov, Br, Endo	TVS ve CDI ve CA125 (her 6 ay)	597 ^b (75) 1,261	10 (1.7) Belirlenmemiş	0 (1) 1 EOC, 3 PC	Belirlenmemiş 4 PC (5, 6, 15, 16 ay)
Dorum ve ark. 1996 (214)	Yaş >25 (ort. 43)	TVS ve CA125	180 ^b	16 (8.9)	4 (3) ^b	2 ^c
Dorum ve ark. 1999 (194)	FH Br, Ov kanser için kesin kriterler		803	Belirlenmemiş	16 (4)	Belirlenmemiş
Van Nagell ve ark. 2000 (125)	FH Ov kanser	TVS ve CDI ve CA125	3,299	Belirlenmemiş	3 EOC (1) 2 evre I	2 (12, 14 ay)
Scheuer ve ark. 2002 (215)	Yaş >35 BRCA1, BRCA2 Mutasyon taşıyıcıları	TVS ve CA125 (her 6 ay)	62	22 (35.5) 10 cerrahi geçirmiş	5 4 EOC, 1 PC 3 evre I	0 ^d
Laframboise ve ark. 2002 (216)	Yaş >22 (ort. 47) FH Br, Ov kanser için kesin kriterler	TVS ve CA125 (her 6 ay)	311	9 (3)	1	Belirlenmemiş
Liede ve ark. 2002 (217)	Ort. yaş 47 yahudi FH Br, Ov kanser	TVS ve CA125 (her 6 ay)	290	Belirlenmemiş	1 EOC 2 PC 1 evre I	Belirlenmemiş
Taylor ve ark. 2003 (199)	Yaş >17 (ort. 47) FH Ov kanser	TVS ve CDI	2,500 (65)	104 (3)	6 EOC (4) 4 evre I	2 PC (20–40 ay) 7 EOC (9–46 ay)



Şekil 11.4 Epiteyal over kanseri hastalarının evreye göre sağkalımı. Hastaların tanı sırasındaki evrelerinin yüzdesi (yeşil) ve yanında evreye göre 5 yıllık sağkalım (mavi) Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve p ve ark. verisi. Over karsinomu. Jinekolojik Kanser Tedavisi Sonuçlarının 26. Yıllık Raporu. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(suppl 1):S161-S192, izinle alınmıştır.

evre IC hastalığı olanlarda ise %70-80'dir. Evre II hastalık için 5 yıllık sağkalım %70, evre IIIA için %45-50, evre IIIB için %40, evre IIIC için %30-35 ve evre IV için %15-20'dir (157). Hastaların tanı sırasında evrelere göre yüzdesi, Şekil 11.4'te evreye göre 5 yıllık sağkalımın yanında gösterilmiş ve alt gruplara göre sağkalım Şekil 11.5'te sunulmuştur. **Evre III hastalıkta 5 yıllık sağkalım sitoreduktif cerrahi sonrası mikroskopik rezidüde %63.5'ken, bu oran, optimal rezidüel hastalıkta %32.9 ve suboptimal rezidüel hastalıkta %25'tir.** Karnofsky indeksi (KI) düşük olan (76) hastalarda, KI>70 olanlarla karşılaştırıldığında, sağkalım belirgin olarak azalmıştır (158). Evre I ve II hastalıkta grade 1 kanser için 5 yıllık sağkalım oranı %90'ken, grade 2'de bu oran yaklaşık %80 ve grade 3'te %70-75'tir (Şekil 11.6). Evre III ve IV hastalıkta grade 1, 2 ve 3 için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %60, %30 ve %25'tir (157,159) (Şekil 11.7). Borderline tümörü olanlarda sağkalım mükemmeldir ve evre I lezyonlarda 10 yıllık sağkalım %98'dir (16,18,63). Borderline tümörlerin tüm evreleri ele alındığında, 5 yıllık sağkalım oranı %87'dir (157).

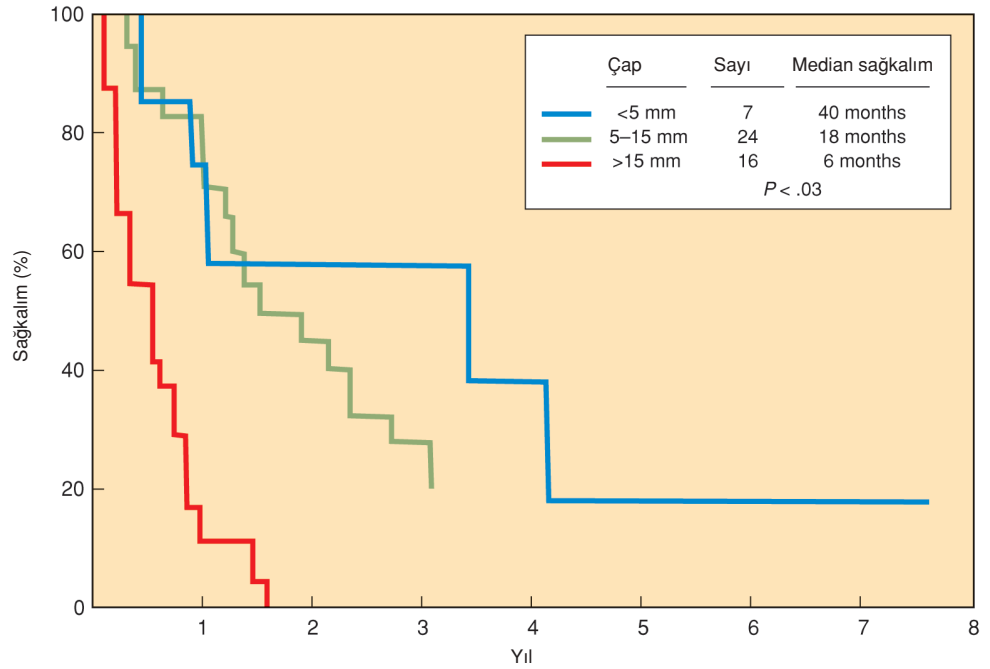
Over Kanserinde Başlangıç Cerrahisi

Evreleme

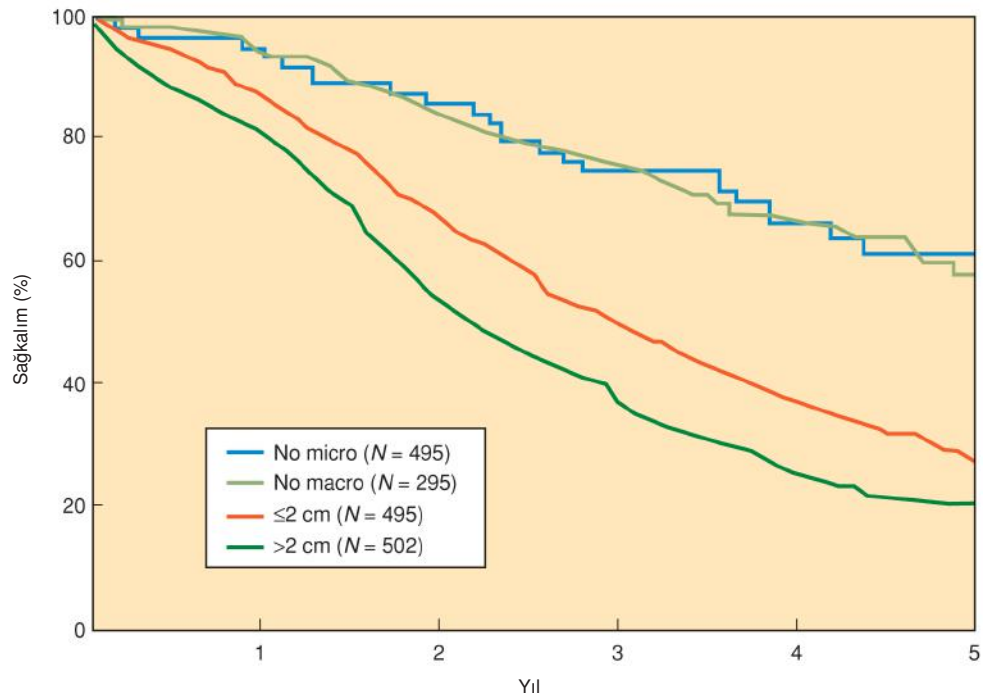
Epiteyal over kanseri FIGO sistemine göre evrelenmektedir ve 2013 yılının evreleme sistemi Şekil 11.1'de gösterilmiştir. TNM evrelemesinin FIGO ile korele edilmiş hali ise Şekil 11.8'de gösterilmiştir. **Günümüzde 2014 FIGO evrelemesinde over, tuba uterine ve periton kanseri tek bir evreleme sisteminde gruplanmıştır (160).** FIGO evrelemesi cerrahi eksplorasyondaki bulgulara dayanmaktadır. Preoperatif değerlendirmede ekstraperitoneal metastaz varlığı dışlanmalıdır.

Cerrahi evreleme; takip eden tedavi, hastalığın evresine bağlı olacağı için, gerçekleştirilmelidir. Eksploratif laparotomide overde makroskopik hastalık saptanmadığında, mikroskopik yayılım açısından dikkatle inceleme yapılmalıdır.

Geçmişte yapılan, hastalara ayrıntılı cerrahi değerlendirme yapılmamış serilerde aşkar evre I epiteyal over kanseri hastalarındaki 5 yıllık genel sağkalım yaklaşık %60'tır (166). Sonrasında, cerrahi



Şekil 11.11 Sağkalıma karşın en büyük rezidüel hastalığın çapı. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD ve ark. Epitelyal over kanserinde primer sitoredüktif cerrahi. Obstet Gynecol. 1983; 61:413-420, Amerika Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği izniyle alınmıştır.



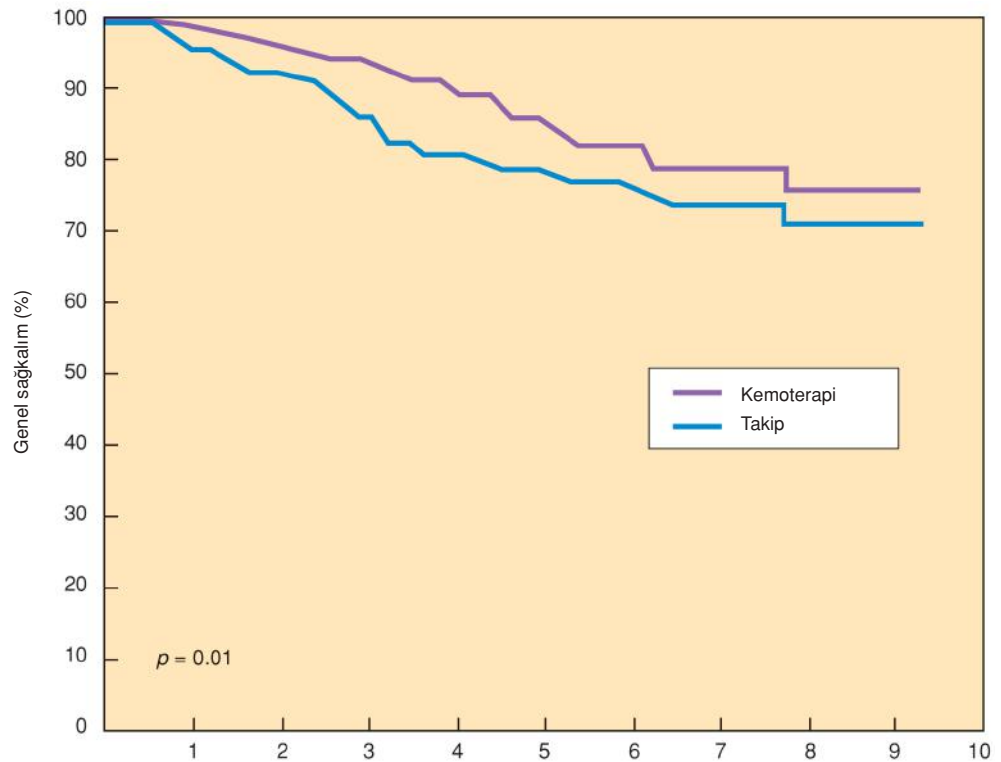
Şekil 11.12 Eksploratif laparotomi ve tümör rezeksiyonu sonrası maksimum rezidüel tümör bağlı olarak evre IIIC epitelyal over kanseri hastalarının sağkalımı. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve p ve ark. verisi. Over karsinomu. Jinekolojik Kanser Tedavisi Sonuçlarının 26. Yıllık Raporu. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(suppl 1):S161-S192, izinle alınmıştır.

Erken evre hastalığı olan kadınlarda iki büyük, paralel, randomize faz III klinik çalışma yürütülmüştür: **International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 (ICON1)** ve **Adjuvant Chemotherapy Trial in Ovarian Neoplasia (ACTION)** (276,277).

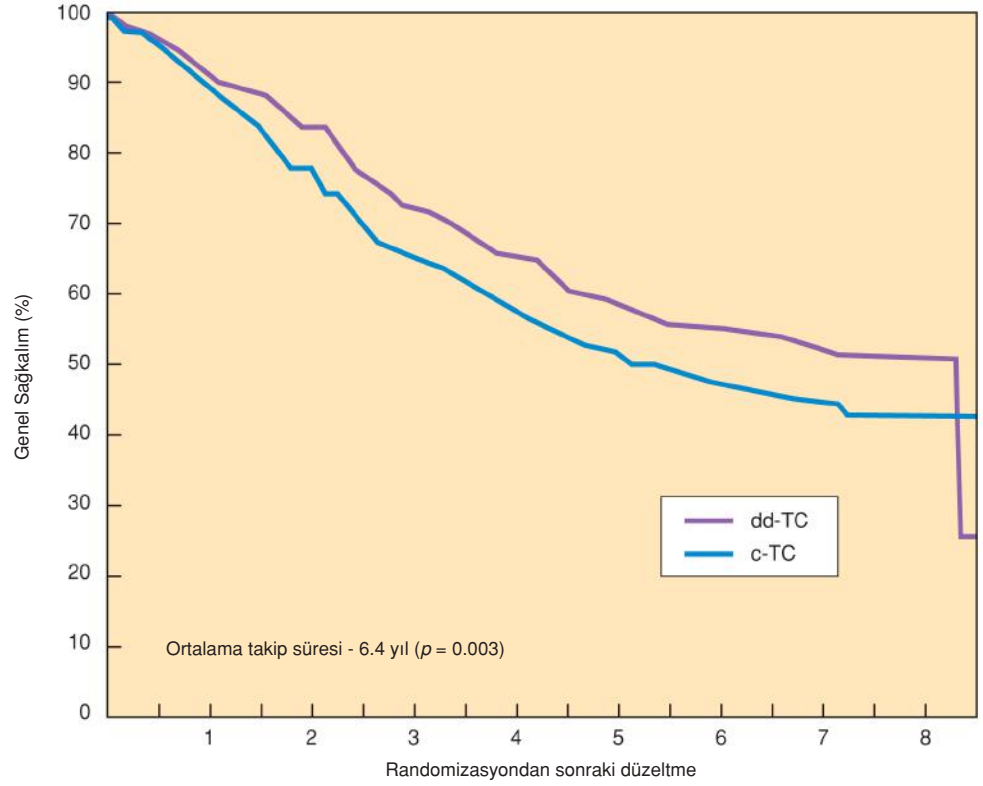
ICON1 çalışmasına, Avrupa'daki 84 merkezden 477 hasta dahil edilmiştir. Tüm evrelerdeki hastalar; araştırmacı adjuvan terapinin faydasının şüpheli olduğunu düşünmekteyse, çalışma için uygun kabul edilmiştir. Hastaların çoğuna evre I ve IIA hastalığı olduğu söylenmiş, fakat optimal **cerrahi evreleme istenmemiştir**, bu nedenle bu hastaların çoğunun gerçekte evre III hastalığı olması mümkün gözükmemektedir. 241 hastaya adjuvan platin bazlı kemoterapi verilmiş; 236 hastaya ise hiçbir adjuvan kemoterapi verilmemiştir. **Adjuvan kemoterapi verilen grupta 5 yıllık sağkalım %73'ken; kontrol grubunda bu oran %62'dir** (hazard oranı [HR]=0.65, p=0.01) (277).

ACTION çalışmasında, 40 Avrupa merkezinden 440 hasta randomize edilmiştir; bu hastalardan 224'ü platin bazlı adjuvan kemoterapi almış, 224 hastaya ise kemoterapi verilmemiştir (276). Evre I ve IIA, grade 2 ve 3 hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. **Total grubun sadece üçte birine optimal evreleme uygulanabilmiştir** (151 hasta). **Gözlem kolunda, optimal evreleme daha iyi sağkalım ile ilişkili bulunmuştur** (HR=2.31, p=0.009). **Optimal evreleme yapılan hastalarda, adjuvan kemoterapinin hiçbir faydası görülmemiştir** (Şekil 11.17). ACTION çalışmasında, adjuvan kemoterapinin faydası, sadece suboptimal evreleme yapılan hastalarla sınırlıdır, bu nedenle, sadece gizli mikroskopik disseminasyonu olan hastaların fayda görmesi olasıdır.

Her iki çalışmanın verileri kombine ve analiz edildiğinde (278), 465 hasta platin bazlı adjuvan kemoterapi alanlar olarak, 460 hasta ise hastalık progresyonuna kadar gözlemlenenler olarak ran-



Şekil 11.17 Optimal evreleme yapılan erken evre over kanseri hastalarındaki genel sağkalım (ACTION çalışması). Cerrahi sonrası erken dönemde adjuvan kemoterapi verilen, Adjuvan kemoterapi hastalarına (n=224 hasta) (mor çizgi) karşın; adjuvan kemoterapi endikasyonu doğana kadar gözlemlenen, Gözlem hastaları (n=224) (mavi çizgi). Hazard oranı 1.45 (%95 CI=0.93 ila 2.27, p=0.01, log-rank testi kullanılarak). Adjuvan kemoterapi grubundaki 5 yıllık %85'lik sağkalıma karşın; adjuvan kemoterapi almayan grubundaki 5 yıllık sağkalım %78'dir. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G ve ark. izniyle yeniden yayınlanmıştır. Erken evre over karsinomunda adjuvan kemoterapi ve cerrahi evrelemenin etkisi: Avrupa Kanseri Araştırması ve Tedavisi Organizasyonu-Over Neoplazisinde Adjuvan Kemoterapi. J Natl Cancer Inst. 2003;95:113-125.



Şekil 11.19 Doz yoğun kemoterapi sonrası genel sağkalım: Japon GOG Çalışması. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S ark. İleri evre over, tuba uterina ve primer periton kanseri tedavisinde doz yoğun paklitaksel ve karboplatine karşı konvansiyonel paklitaksel ve karboplatinin uzun dönem sonuçları (JGOG 3016): Randomize, kontrollü, açık etiketli çalışma. Lancet Oncol. 2013;14(10):1020-1026, izinle alınmıştır.

birçok açıklaması vardır ve bunlar; haftalık tekrarlayan *paklitakselin* antianjiogenik etkisi ile sikluslar arasında akselere olan kanser hücresi repopülasyonunu ve ilaç direnci edinilmesini azaltıcı etkisini de içermektedir (332,333).

JGOG tarafından gerçekleştirilen bir faz III çalışmada, 637 FIGO evre II ile IV over kanseri hastası haftalık 80 mg/m² dozda *paklitaksel* ve üç haftalık *karboplatin* (AUC 6) kombinasyonu alanlar veya her iki ilacın üç haftalık dozunu alanlar olarak randomize edilmiştir (*karboplatin* AUC 6 ve *paklitaksel* 180 mg/m²) (310,330). Median 29 aylık takip süresinde, standart üç haftalık *paklitaksel* kolundaki PS 17.2 ayken; haftalık *paklitaksel* kolunda 28 aydır (HR 0.71; %95 CI 0.58—0.88, p=0.0015) ve 3 yıllık GS (42 aylık takipte) sırasıyla %65.1 ve %72.1'dir (HR 0.75; %95 CI 0.57 ila 0.98, p=0.03) (Şekil 11.19). Doz yoğun kolda, en az 1 cm rezidü hastalığı olanlarda median PS 17.6 ayken; konvansiyonel kolda 12.1 aydır. Rezidü hastalığı <1 cm olanlardaki median progresyon sağkalımında, her iki kolda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. En az 1 cm rezidüel hastalığı olanlardaki median genel sağkalım; doz yoğun kolda, konvansiyonel kola göre daha iyidir (51.2 aya karşı 33.5 ay).

Bu çalışma sonucunda; doz yoğun tedavinin, konvansiyonel tedaviye göre daha iyi sağkalım sonuçları sağladığı ve ileri evre over kanseri hastalarında, yeni bir potansiyel birinci basamak standart tedavi olduğu sonucuna varılmıştır. PS ve genel sağkalımdaki bu gelişme, daha önce yapılmış faz III over kanseri çalışmalarında görülen faydanın ötesindedir. Bu faydanın Japon popülasyonundaki farmakogenomik veya farmakodinamik farklılıklara bağlı olup olmadığı aydınlatılamamıştır. **Bu ve diğer çalışmalar, Asyalı popülasyondaki sağkalımın, Kafkasyalı hastalarla karşılaştırıldığında belirgin ölçüde daha iyi olduğunu göstermektedir** (334). İleri evre over kanseri hastalarının dahil edildiği bir GOG Faz III çalışması (Protokol 218), Asyalı hastalarda genel sağkalımın; yaş, evre, rezidü hastalık, performans durumu ve histoloji baz alındığında önemli derecede daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (335).



Şekil 12.4 16 yaşında 46 XY koromozomlu sekonder sex karakter özelliklerinin görülmediği gonadal disgenezili kız çocuğu.

dukça nadirdir ve daha çok rekürren hastalığı ve uzun seyirli hastalarda izlenir. Mediastinum ve supraklavikuler lenf nodlarına metastaz da hastalığın geç belirtilerindendir (14,16).

Tedavi

Erken evre disgerminomlu hastaların öncelikli tedavisi primer lezyonun rezeksiyonu ve omental biyopsi, yıkama sıvısı, peritoneal yüzeylerin ve retroperitoneal lenf nodlarının dikkatli palpasyonu ve şüpheli alanlardan biyopsiyi içeren kısıtlı cerrahidir. Hastalık öncelikle genç kadınları etkilediği için fertilitiyi korumaya özel bir dikkat verilmelidir (17,18). Bu nedenle kemoterapi metastatik hastalığı bulunanlara önerilir. Norveç Radyasyon hastanesinde yapılan tedavi temelli bir çalışmada kemoterapinin radyoterapiye üstünlüğü net bir şekilde gösterilmiştir. Kemoterapi ile tedavi edilen grupta morbidite daha azdı ve sağkalım daha iyiydi (17). Şekil 12.5’de disgerminomlu bir hastanın tedavi algoritması sunulmuştur.

Cerrahi

Disgerminom için yapılacak minimum cerrahi tek taraflı ooforektomidir (19,21). Birçok vakada olduğu gibi fertilitiyi koruma isteği bulunursa tümörün kemoterapiye olan hassasiyeti nedeniyle, metastatik hastalığa rağmen uterus, diğer over ve tuba korunabilir. Eğer fertilitiyi koruma isteği yoksa total abdominal histerektomi ve iki taraflı salpingooforektomi oldukça az sayıda hastada uy-

DNA anöploidisini göstermiştir (153). Hastalıklı sağkalım süresinin en önemli belirteci rezidüel hastalığın varlığıdır ancak DNA ploidi bağımsız risk faktörüdür. Rezidüel hastalığı olmayan ve tümör DNA'sı diploid olan hastalarda 10 yıllık hastalıklı sağkalım süresi %96'dır.

Jüvenil Granüloza Hücreli Tümör

Overin granüloza hücreli tümörü oldukça nadirdir ve çocukluk çağı ve adolesan dönemdeki over tümörlerin %5'den daha azını oluşturur (161). Yaklaşık %90'ı evre I de tanı alır ve oldukça iyi bir prognozu vardır. Juvenil subtip adolesandan tipden daha az agresif davranır. İleri evre tümörler platin temelli kemoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (örneğin; BEP) (143).

Sertoli Leydig Hücreli Tümör

Sertoli leydig hücreli tümör 3 ve 4. dekatlarda daha sık olarak izlenir ve lezyonların %75'i 40 yaşından genç bayanlarda izlenir. Over tümörlerinin %0.2'sinden daha az kısmını oluştururlar (1). Sertoli leydig hücreli tümörler en sık görülen düşük gradeli malignansiler olmasına rağmen az diferansiye olması nedeniyle daha agresif davranabilirler.

Bu tümörler tipik olarak androjen salgılayabilir ve hastaların %70-85' inde klinik olarak virilizasyon olabilir (180,181). Virilizasyon bulguları oligomenoreyi takiben amenore, meme atrofisi, akne, hirsutizm, klitoromegali, seste kalınlaşma, saçlarda incelmedir (Şekil. 12.6). Plazma androjenlerinin ölçülmesi yükselmiş testosteron ve androjen ile birlikte normal veya hafif yükselmiş dihidroepiandesteron seviyelerini gösterebilir. Sertoli leydig hücreli tümör nadiren östrojenizasyon bulgularıyla (isoseksüel puberte prekoks, irregüler veya postmenopozal kanama) birlikte olabilir (181).

Tedavi

Düşük gradeli tümörlerin bilateral olma ihtimali %1' den daha az olduğu için reproduktif yaşlardaki bayanlarda tedavi genellikle tek taraflı salpingoofektomi ve karşı overin değerlendirilmesidir (181). Daha ileri yaşlarda histerektomi ve bilateal salpingoofektomi uygun yaklaşımdır.

Persistan hastalıkta kemoterapinin faydası ile ilgili bilgi sınırlıdır. Ancak görülebilir hastalığı olan persistan tümörlerde sisplatinin doksorubisin veya ifosfamid veya her ikisi ile birlikte olan kom-



Şekil 12.6 Sertoli leydig hücre tümörü bulunan genç bir kadındaki frontal ve temporal bölgedeki kellik izlenmekte.

Tablo 13.15 Vulvanın Skuamoz Hücreli Karsinomunda Lenf Nodu Durumuna Göre 5 Yıllık Sağkalım

<i>Lenf Nodu Durumu</i>	<i>Hasta sayısı</i>	<i>5 Yıllık Sağkalım (%)</i>	<i>Hazard Oranı (%95 CI)</i>
Negatif	302	80.7	Referans
1 pozitif	66	62.9	2.1 (1.2-3.4)
2 pozitif	43	30.4	6.0 (3.7-9.8)
3 pozitif	24	19.2	5.3 (3.0-9.5)
4+ pozitif	62	13.3	2.6 (1.9-3.7)

FIGO'nun Jinekolojik Kanser Tedavisinin Sonuçları konusundaki 26. Yıllık Raporu'ndan (190) modifiye edilmiştir.

oranlarının sırasıyla %98, %85, %74 ve %31 olduğunu belirlemiştir (87). FIGO'nun 2009'da belirlediği evreleme sistemi kullanıldığında elde edilecek sağkalım oranları konusunda ise günümüzde henüz yeterli veri mevcut değildir.

Tek en önemli prognostik değişken pozitif inguinofemoral lenf nodu sayısıdır (22, 24, 25, 91, 93, 191) ve **pelvik lenf nodları pozitif olanlarda sağkalım oranı sadece %11 civarındadır** (85). Bir mikroskobik lenf nodu pozitifliği olan hastalarda prognoz iyidir (22,24), ama 3 veya daha fazla lenf nodu pozitifliği olan hastalarda prognoz kötüdür (22,101). Ekstrakapsüler yayılım da kötü prognostik faktörlerdendir (92,146,147).

GOG-37'nin (25) yayınlanmasından önce pelvik lenf nodu metastazı olan hastalar cerrahi yaklaşımla tedavi edilmekteydi. GOG-37'nin kontrol kolunda bulunan bu hastalarda saptanan kötü prognoz ve diğer eski deneyimler klinisyenlerin bu hastaları **evre IVB** kategorisine dahil etmelerine neden olmuştur. Ama pelvik lenf nodu metastazı olan birçok hastanın postoperatif radyoterapi veya definitif radyoterapi ile tedavi edilmeleri durumunda kür sağlanabileceği yönünde bulgular vardır. Günümüzde mikroskobik pelvik lenf nodu metastazları nadiren saptanmaktadır, çünkü elektif pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmamaktadır. Fakat **yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, gros şekilde tutulmuş pelvik lenf nodları olup definitif radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda yaygın lokorejyonel hastalığa rağmen %43'lük 5 yıllık genel sağkalım olduğu gösterilmiştir** (192). Bu veriler inguinal ve distal pelvik bölgeye sınırlı reyonel hastalığı olan hastalara mümkün olduğunca küratif amaçla yaklaşılması gerektiğini göstermektedir.

Norveç Radium Hospital'da vulvar skuamoz hücreli karsinomu olan 118 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada **DNA ploidi'sinin prognostik önemi** (193), 224 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise **hücre siklusu kinaz inhibitörleri olan p16, p21 ve p27'nin anormal (aberran) ekspresyonu** (194) incelenmiştir. **Düşük p16 ve yüksek p21 proteini düzeyleri ile anöploidinin daha kısa hastalığa özgü sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır**. Hollandalı araştırmacılar da siklooksijenaz 2 (COX-2) aşırı ekspresyonu varlığında hastalığa özgü sağkalımın daha kötü olduğunu göstermiştir (195).

80 yaşın üzerindeki hastaların kanser rekürrensinden önce başka nedenlerle hayatlarını kaybedecekleri yönündeki yanlış kanı nedeniyle bu hastalarda sıklıkla gerektiğinden daha konservatif tedavi yaklaşımları uygulanması eğilimi vardır. Fakat **herhangi bir hastayı biyolojik yaşı yerine kronolojik yaşını dikkate alarak tedavi etme girişimi önemli bir hatadır** ve İngiliz araştırmacılar 80 yaş üzerindeki vulva kanserli hastaları standart protokollerine göre tedavi ettiklerinde rekürrens oranlarının %25 olduğunu, protokol dışına çıkıldığında ise bu oranın %53'e çıktığını rapor etmiştir (196).

Amsterdam'da yapılan bir çalışma 80 yaş ve üzerindeki 75 hastayı içermektedir ve bu hastaların 57'sinde (%76'sında) vulva kanseri için önerilen standart tedavi uygulanmıştır (197). Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında mevcut olan preoperatif parametrelerin hepsi incelenmiş ve sağkalımla ilişkile-

Tablo 13.16 Vulvar Melanomlarda Mikroevreleme

<i>Clark Seviyeleri, 1969 (204)</i>	<i>Chung ve ark., 1975 (201)</i>	<i>Breslow, 1970 (205)</i>
I İntraepitelyal	İntraepitelyal	<0.76 mm
II Papiller dermisi tutan	Granüler tabakadan ≤1 mm	0.76-1.50 mm
III Dermal papillayı dolduran	Granüler tabakadan 1.1-2 mm	1.51-2.25 mm
IV Retiküler dermisi tutan	Granüler tabakadan >2 mm	2.26-3 mm
V Subkutan yağ dokusunu tutan	Subkutan yağ dokusunu tutan	>3 mm

Tablo 14.3 Primer Vajinal Karsinoma: Hastalık Evresine Göre Dağılım

Evre	Sayı	%
I	611	29
II	769	36.5
III	451	21.4
IV	275	13.1
Toplam	2,106	100

Veriler Ball and Berman, 1982 (10); Houghton and Iversen, 1982 (11); Benedet ve ark., 1983 (12); Peters ve ark., 1985 (13); Rubin ve ark., 1985 (14); Kucera ve ark., 1991 (36); Eddy ve ark., 1991 (16); Kirk-bridge ve ark., 1995 (6); Stock ve ark., 1995 (37); Chyle ve ark., 1996 (4); Ali ve ark., 1996 (17); Perez ve ark., 1999 (26); Tjalma ve ark., 2001 (18); and Tewari ve ark., 2001 (19); Hellman ve ark., 2006 (20); Sinha ve ark., 2009 (32); Hiniker ve ark., 2013 (38).’den derlenmiştir

invazyon derinliğinin 2.5 mm’den az olması. Eddy ve ark.(39), bu kriterleri taşıyan ve parsiyel veya total vajinektomi ile tedavi edilen altı hastadan birinde 35. ayda mesanede rekürrens geliştiğini bildirmişlerdir.

Yayılım Şekilleri

Vajinal kanser şu yollarla yayılır:

1. Pelvik yumuşak dokulara, komşu organlara (mesane ve rektum) ve pelvik kemiklere **doğrudan yayılım**.
2. Pelvik ve daha sonra para-aortik lenf nodlarına **lenfatik yayılım**. Distal 1/3 vajinada yerleşimli lezyonlar inguinofemoral lenf nodlarına doğrudan, pelvik lenf nodlarına sekonder olarak veya doğrudan metastaz yapabilirler. Posterior vajinal lezyonlar perirektal nodları tutabilirler.
M.D. Anderson Kanser Merkezinde 11 hastada lenfosintigrafi ile tedavi öncesi lenfatik haritalama ve sentinel nodun belirlenmesi gerçekleştirilmiştir. Beş hastada (%45) sadece kasıkta, dört hastada (%36) sadece pelviste, iki hastada kasık ve pelvisin her ikisinde sentinel nod belirlenmiştir (40). Sentinel nod lokasyonu ve tümör lokasyonu arasında ilişki görülmemiştir.
3. Akciğer, karaciğer ve kemik dahil olmak üzere uzak organlara hematogen yayılım. **Hematogen yayılım**, vajinal kanserde genellikle geç bir olgudur ve hastalık, seyir sürecinin çoğunluğunda pelvisde sınırlı kalır.

Hastaların pek çoğu radyoterapi ile tedavi edildiği için, vajinal kanserde lenf nodu metastazı insidansı üzerine bilgi çok azdır. Rubin ve ark. (14), hastalığın tüm evrelerinde toplam 38 hastanın 16’sında (%42.1) lenfanjiyografik anormallikler bildirmişler ama bu anormalliklerin birçoğu histolojik olarak doğrulanmamıştır. **Al-Kurdi ve Monaghan (41) lenf nodu diseksiyonu yaptıkları 35 hastanın 10’unda (%28.6) pelvik lenf nodu pozitifliği bildirmişlerdir. Hastalığın alt vajinayı içerdiği 19 hastanın 6’sında (%31.6) inguinal lenf nodları pozitifliği bulunmuştur.** Stock ve ark., tedavilerinin veya evrelemelerinin bir parçası olarak bilateral pelvik lenfadenektomi uyguladıkları tüm evrelerden toplam 29 hastanın 10’unda (%34.5) pozitif pelvik lenf nodları varlığını bildirmişlerdir. Para-aortik diseksiyon uygulanmış olan sekiz hastanın birisinde (%12.5) ise para-aortik nod pozitifliği mevcuttur (37).

Preoperatif Değerlendirme

Standart evreleme araştırmalarından ayrı olarak, pelvis ve abdomenin bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taramaları, primer tümör, karaciğer, pelvik ve para-aortik lenf nodları ve üreterlerin durumunun değerlendirilmesinde kullanışlıdır. **Yüksek kalitede bir MRI primer tümörün uzanımı genellikle BT’den daha iyi tanımlar ve özellikle mesane ve rektum infiltrasyonunu saptamada yardımcıdır.** Bununla birlikte MRI, rektal mukozal infiltrasyonun yaygınlığını tam olarak değerlendiremeyebilir ve tedavi planlamasından önce mutlaka dikkatli bir pelvik muayene yapılmalıdır.

St. Louis grubu, vajina karsinomu hastalarında primer tümör ve lenf nodu metastazı saptanmasında BT ve F-18 florodeoksi glukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) yöntemlerini kar-

Tablo 15.2 Parsiyel ve Komplet Molar Gebelikte Prezente Hastaların Semptom ve Bulguları

<i>Bulgu</i>	<i>Komplet Mol N = 306 (%)</i>	<i>Parsiyel Mol N = 81 (%)</i>
Vajinal kanama	97	73
Aşırı uterin büyüklük	51	4
Belirgin over teka lutein kistleri	50	0
Toksemi	27	3
Hiperemesis	26	3
Hipertiroidizm	7	0
Trofoblastik emboli	2	0

^aBerkowitz RS, Goldstein DP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. Pathobiol Annu 1981;11:391, and ^bBerkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. Obstet Gynecol 1985;66:677-681.

Aşırı Uterin Büyüklük

Aşırı büyümüş uterus boyutları gestasyonel hafta ile ilintili ve komplet molün klasik bulgularından biri olmasına rağmen hastalarımızın sadece yarıya yakınında görülmüştür. Endometriyal kavite hem koryonik doku hem de birikmiş pıhtı nedeniyle genişlemiş olabilir. Aşırı büyümüş uteruslarda büyüklük genellikle belirgin yüksek hCG seviyeleri ile birliktedir çünkü uterin büyüme kısmen de olsa artmış trofoblastik büyümenin sonucudur.

Toksemi

Preeklamps hastaların yaklaşık %27'sinde gözlenmiştir. Preeklamps sıklıkla hipertansiyon, proteinüri ve hiperrefleksi ile ilişkili olmasına rağmen eklamptik konvülsiyonlar nadiren meydana gelir. Toksemi hemen tümüyle aşırı uterin büyüklüğü olan ve belirgin olarak artmış hCG düzeylerinde gelişir. Erken gebelikte gelişen preeklamps vakalarında komplet mol tanısı akla getirilmelidir.

Hiperemesis Gravidarum

Antiemetik ve/veya intravenöz replasman tedavisi gerektirecek hiperemesis özellikle aşırı büyümüş uterus boyutu ve belirgin yüksek hCG seviyeleri olan hastalar olmak üzere olguların dörtte birinde görülmüştür. Ciddi elektrolit dengesizlikleri gelişebilir ve parenteral sıvılarla tedavisi gerekebilir.

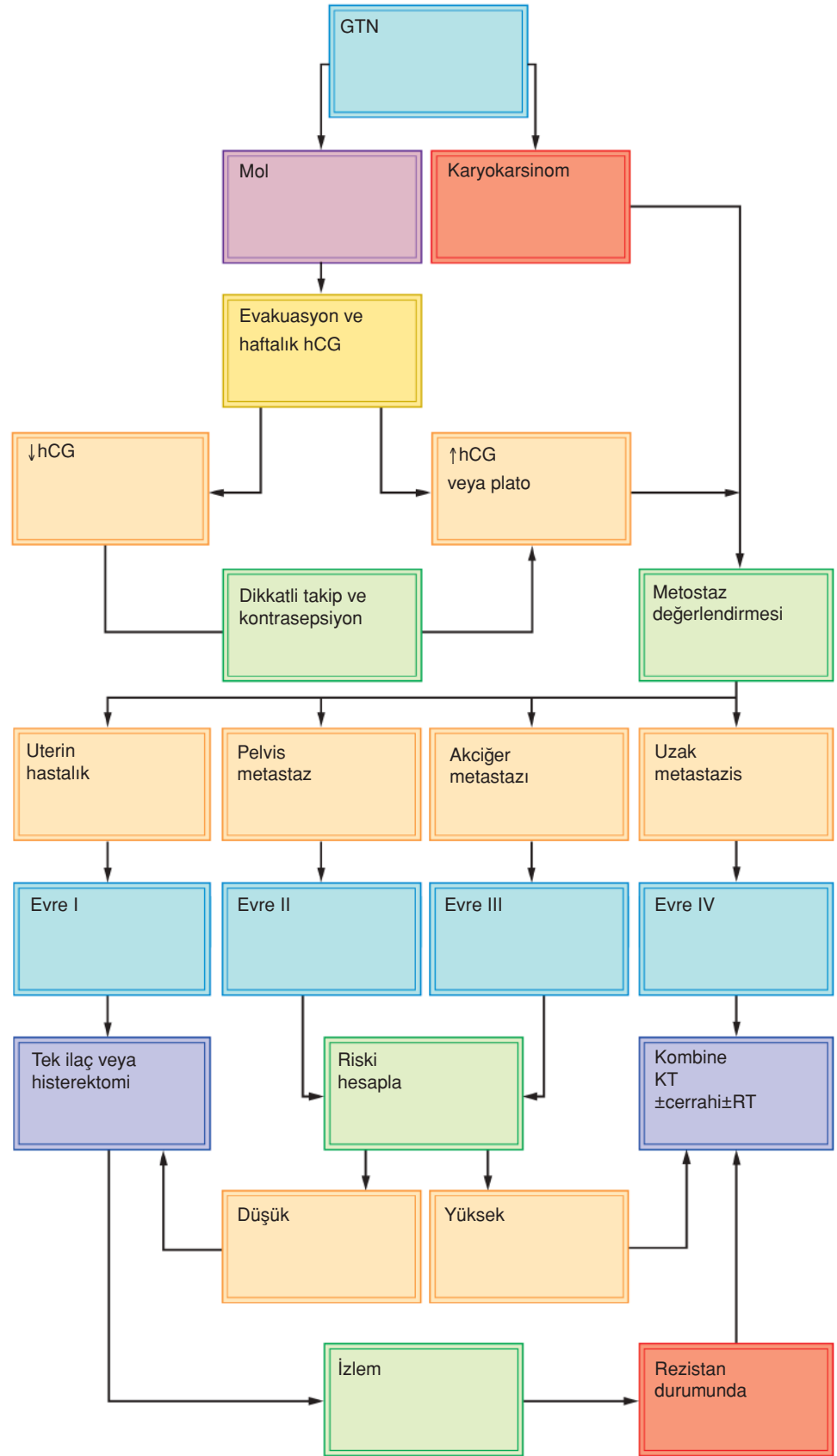
Hipertiroidizm

Klinik olarak saptanabilen hipertiroidizm vakaların %7'sinde gözlenmiştir. Olgular taşikardi, tremor ve ciltte ısı artışıyla başvurabilir. Tanı serumda yüksek serbest tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) seviyelerinin ölçümüyle doğrulanır.

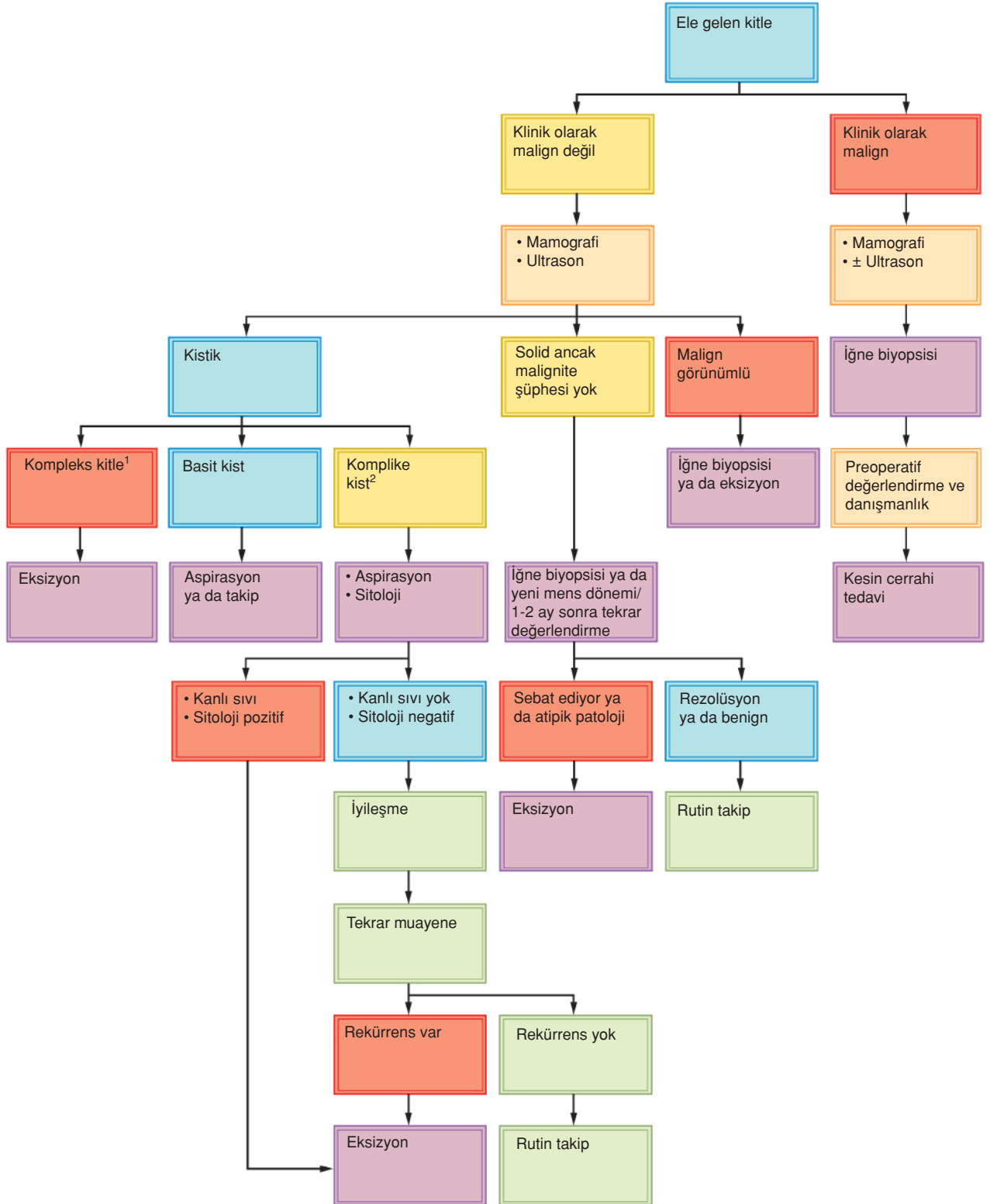
Hipertiroidizmin laboratuvar bulguları hidatiform molü olan asemptomatik olgularda da saptanabilir. Galton ve ark. (13) tiroid fonksiyon testleri yüksek olan 11 hastanın mol tahliyesi sonrası değerlerinin hızla normale döndüğünü bildirmiştir.

Tiroid fırtınası deliryum, konvülsiyonlar, atriyal fibrilasyon, yüksek outputlu kalp yetmezliği veya kardiyovasküler kollaps ile bulgu verir. Beta-adrenerjik bloker ajanların uygulanması tiroid fırtınasının metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarını hızlıca önler veya geriye döndürür.

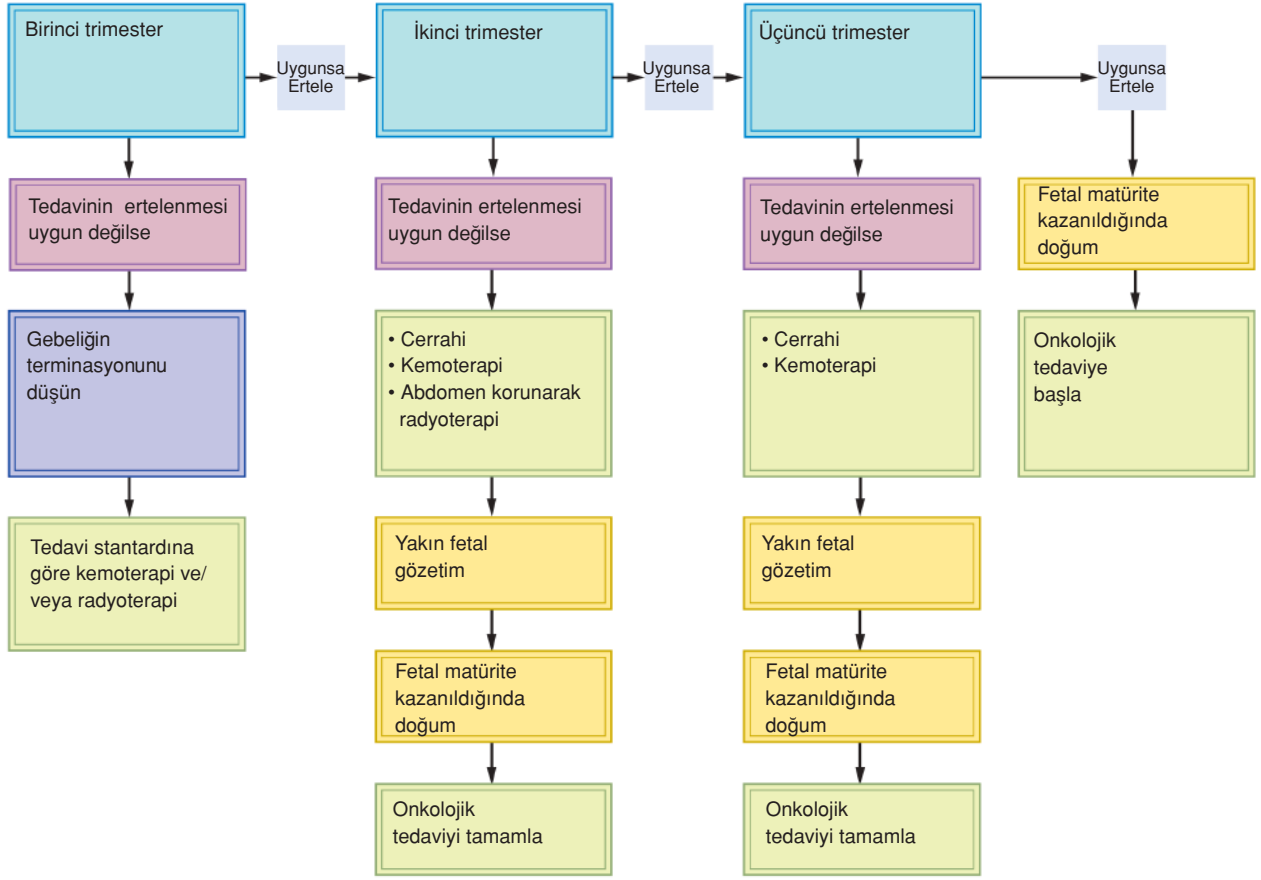
Mol hidatiformda tirotropik faktör varlığı henüz açığa çıkmamıştır. Amir ve ark. 47 komplet molü olan olguda tiroid fonksiyonlarını ölçmüş ve serum HCG seviyesi ile serum serbest T4 veya T3 indeksi arasında korelasyona rastlamamıştır. Öte yandan bazı araştırmacılar koryonik tirotropin varlığıyla ilgili spekülasyonda bulunmuşsa da böyle bir madde izole edilememiştir.



Şekil 15.6 Gestasyonel trofoblastik neoplazinin yönetimi. GTN, gestasyonel trofoblastik neoplazi; hCG, human karyonik gonodotropin; RT, radyasyon tedavisi



Şekil 16.3 Premenopozal kadınlarda memedeki kitlelerin şematik değerlendirilmesi. Kompleks kitle¹; solid bileşeninde malignite şüphesi olan kistik kitle. Komplike kist²; genellikle çok sayıda basit kist ya da septalı kistler.



Şekil 17.1 Gebeliğin 3 trimesterinde kanserin yönetimi.

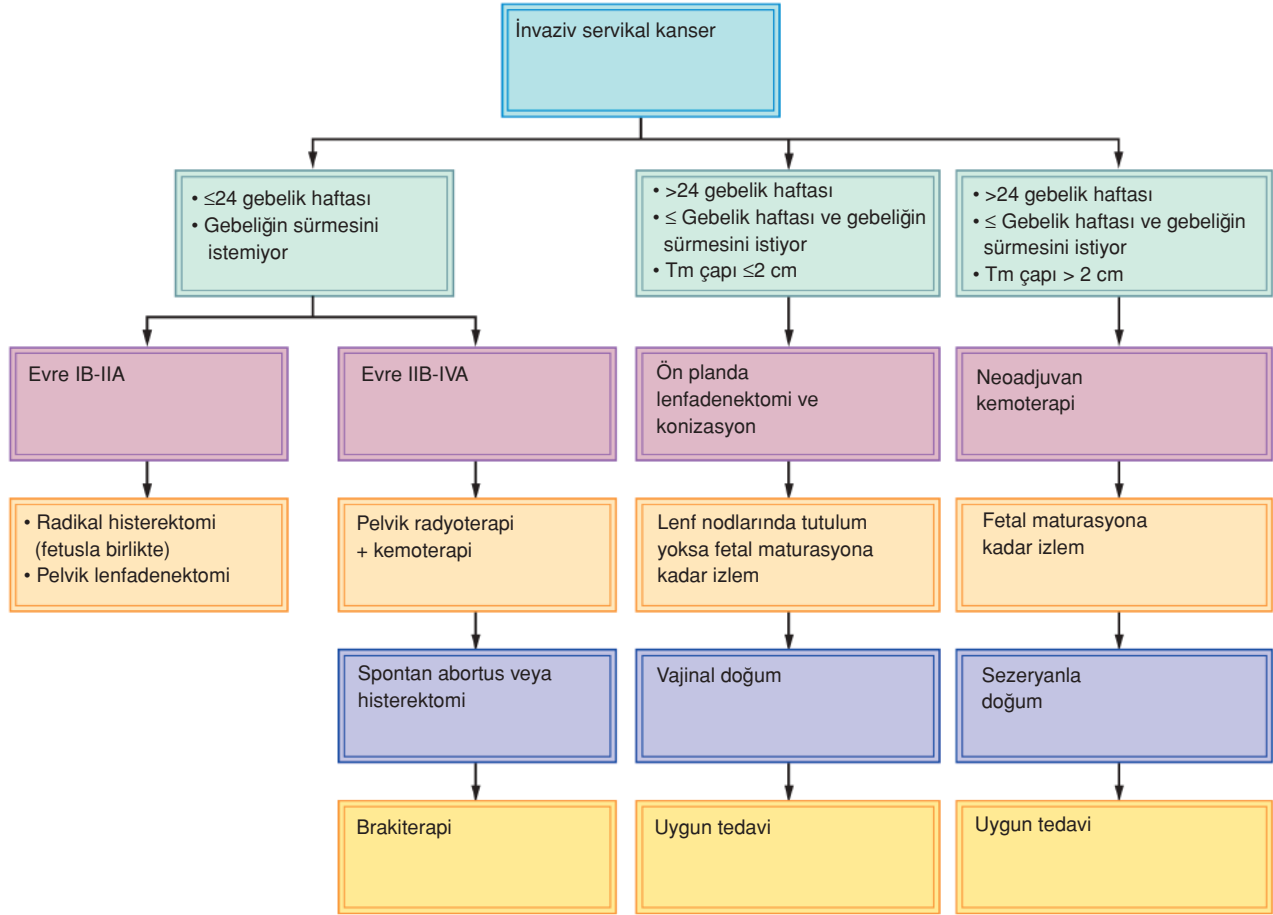
bir eşik aşıldığında, radyasyon verildikten kısa bir süre sonra, ortaya çıkar. **Gebelik esnasında oluşabilen muhtemel deterministik etkiler, fetal malformasyonlar, büyüme geriliği, mikrosefali, mental retardasyon ve fetal ölümü içermektedir.** Radyoterapinin stokastik riski tam olarak tahmin edilemez ve toksik etkiler için bir eşik değeri yoktur. Yıllar sonra belirgin olabilir ve kesin olarak radyasyon maruziyeti ile ilişkilendirilemez. **Fetal yaşamda radyasyona maruz kalmak çocukluk dönemindeki kanser ve lösemilerde riskin biraz daha fazla artmasıyla sonuçlanmaktadır.** Fetal doz olan 0.01 Gy ile bunların insidansı 2-3/1.000'den 3-4/1.000'e yükselir (17).

Pelvik radyoterapi ilk trimesterde uygulandığında spontan abortusa neden olur. Pelvik radyoterapi ikinci trimesterde uygulandığında eksternal beam terapi sonrasındaki bir ay içinde fetüsün ölümüne yol açar (18). Radyoterapiden önce histeretomi yapılmasının avantaj ve dezavantajları bireysel bir temelde değerlendirilmelidir. Radyoterapiye başlamadan önce histeretomi yapıldığı zaman; radyasyon alanları değiştirmeye gerek yoktur, daha az psikolojik distres ve daha az obstetrik komplikasyon (kanama, diffüz intravasküler koagülasyon) oluşur (19). Yara yeri enfeksiyonu gelişebilir diye abdominal cerrahinin tedaviyi geciktirebilme potansiyeli olabilir ve yara yeri metastazda az bir risk oluşturur. Postoperatif adezyonlar radyasyon toksisitesini artırabilir (18).

GEBELİKTE KEMOTERAPİ

Farmakokinetikler

Gebelik sırasında fizyolojide birçok değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler; emilim, dağılım, metabolizma ve atılım da dahil olmak üzere ana farmakokinetik süreçleri etkilemektedir. İlaç metabolizmasındaki değişiklikler gebeliğin 4. haftasında başlar ve ağırlıklı olarak progesteron ve östrojen etkisi altında giderek artar. Bu değişiklikler gebeliğin üçüncü trimesterinde daha belir-



Şekil 17.3 Servikal kanser tanılı gebenin yönetimi.

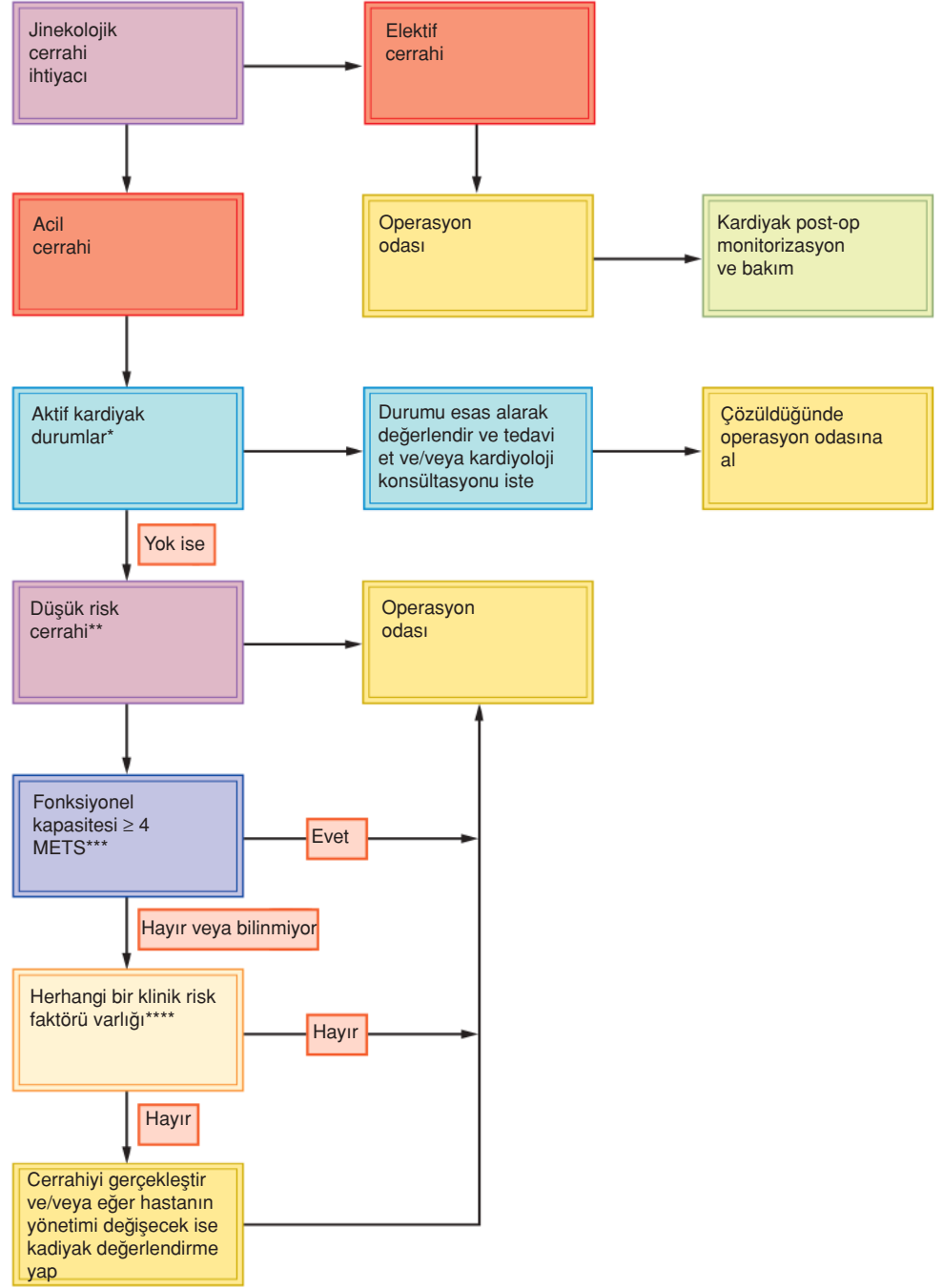
Konizasyon sonrası cerrahi sınır negatif ve vasküler space invazyonu tespit edilmeyen bir hastada radikal histerektomi sonrası parametrial lenf nodlarından birinde infiltrasyon bulunduğu Billingsley ve ark. tarafından rapor edildi (51).

Tümör çapı ≤ 2 cm, lenf nodları negatif ve stromal invazyonun ≤ 10 mm olgularda parametrial invazyon oranlarının %1'den daha az olduğu birkaç çalışmada gösterilmiş ve böyle hastalarda daha az radikal cerrahi bir seçenek olarak desteklenmiştir (50, 52). **Gebelik sırasında radikal trakelektomi teknik olarak mümkün ve onkolojik olarak güvenli olmakla birlikte 16 gün içinde fetal kayıp oranları %33 (5/15) bulunmuş** ve belirgin kan kaybı ile ilişkilidir (47, 53, 54).

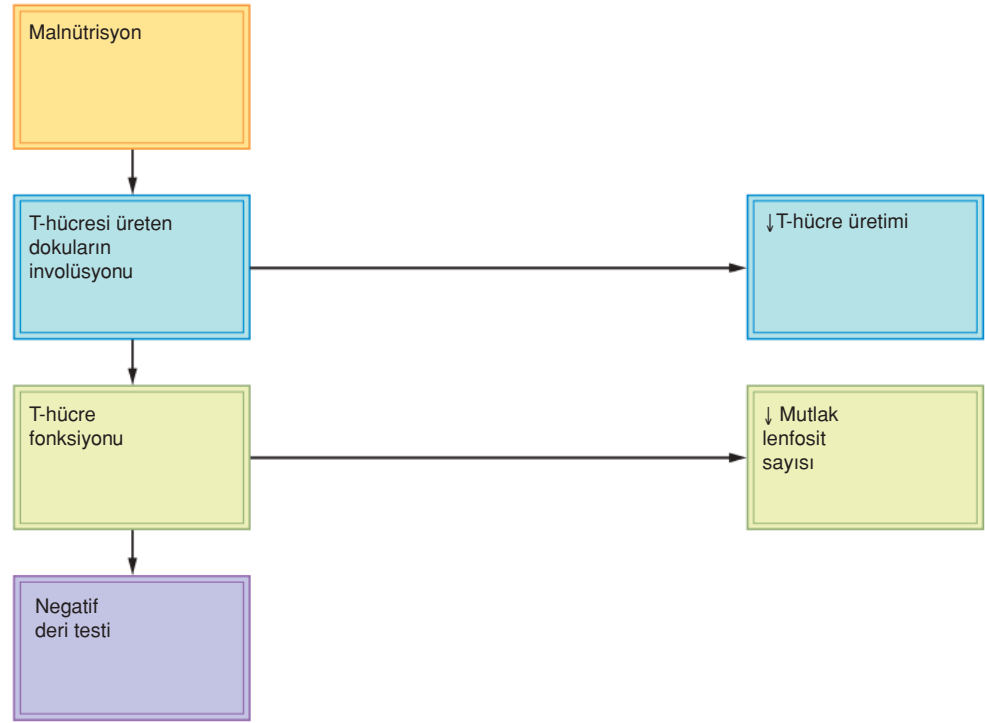
Özellikle geç ikinci trimesterde muhtemel bir alternatif, **lenf nodları** negatif ise bekleme politikasını benimsemedir. Tedavide ortalama 16 haftalık bir gecikmenin maternal sonuçları etkilemediği bildirilmiştir (47), fakat bu biyolojik güvenilirliğe karşındır ve çoğu kez gebe olmayan hastalarda bile bu gecikme kabul edilemez bulunur.

Neoadjuvan kemoterapi **fetal maturasyon gerçekleşinceye** kadar hastalığı kontrol altında tutmak için bir seçenektir (55). Olgu sayısı az olduğundan neoadjuvan kemoterapi etkinliğini prospektif değerlendirmek zordur. 50 olgunun incelendiği bir çalışmada neoadjuvan kemoterapinin gebeliğin ortalama 33,2 gebelik haftasına kadar devamını sağladığını göstermiştir (18). Olguların %6,25'inde tam cevap ve %62,5'inde ise parsiyel cevap alınmış, %28,1'inde hastalık stabil kalmış ve %3,1'inde ise hastalık progrese olmuştur.

Kombine tedaviler daha iyi cevap oranlarını yakalamıştır. Tavsiye edilen rejim platinum bazlı kemoterapinin (*cisplatin* 75 mg/m^2), **tercihen paclitaxel** (175 mg/m^2) ile birlikte 3 haftalık intervallerle kullanımıdır (56). *Karboplatin* (AUC 5-6) daha az nefrotoksisite ve ototoksisite ile daha kabul edilebilir bir toksisite profiline sahiptir (57). Gebelik sırasında *paclitaxel* kullanımı ile ilgili az sayıda rapor vardır, ancak prelinik çalışmalar ilacın minimal transplasental geçişini göstermiştir (20).



Şekil 18.1 Jinekolojik cerrahide kardiyak değerlendirme için basamak basamak yaklaşım. *Aktif kardiyak durumlar için Tablo 18.2'ye bakınız. **cerrahi için risk Tablo 18.3'te gösterilmiştir. ***MET, metabolik ekivalant (tablo 18.4'e bakınız) ****klinik risk faktörleri için tablo 18.4'e bakınız (From Fliesher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation. 2007;116:e418–e499.)



Şekil 19.4 Malnütrisyon ile ilişkili immünolojik değişiklikler.

de en yaygın kullanılan bağışıklık göstergeleridir. Kemoterapi almayan hastalarda normal lenfosit sayısı $2.000 / \text{mm}^3$ 'den fazladır. **Beyaz küre sayısı normal olmadığı sürece ALC geçerli kabul edilmez.**

Dolaşımdaki lenfositlerin çoğu T hücreleridir ve T hücresi üreten dokuların involüsyonu malnütrisyonun erken döneminde ortaya çıkar. **Gecikmiş aşırı duyarlılık test yanıtı üç süreci yansıtır:**

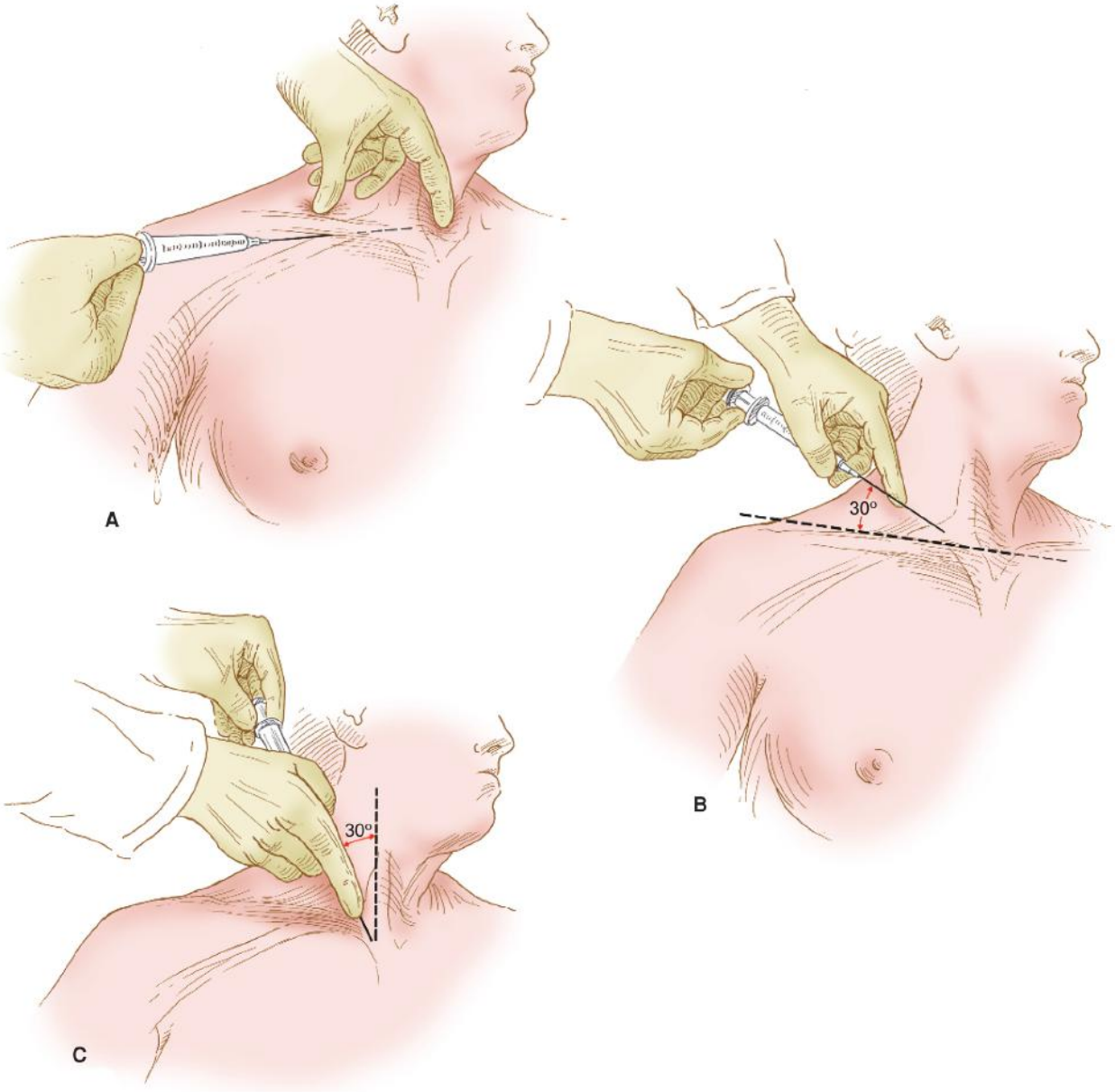
1. **Efektör T hücreleri ve bellek T hücrelerinin üretimi ile sonuçlanan, makrofajlar tarafından antijen işlenmesi**
2. Blast formasyonu, hücre çoğalması ve lenfokin salgılayan efektör hücrelerin çoğalması ile sonuçlanan, **antijen geri verilmesinin farkedilmesi**
3. Ciltte lenfokinler ve kemotaktik faktörlerin eylemlerine ikincil gelişen bir **lokal kabarıklık ve parlaklık oluşması**.

Sıklıkla test edilen antijenler; saflaştırılmış protein deriveleri (purified protein derivative, PPD), streptokinaz, streptodornaz, kabakulak, Candida, Trichophyton ve koksidiyoidindir. Serum albümin düzeyi 3 g/dl 'nin altında olan hastalarda cilt antijen testlerine yanıtı oranı yaklaşık %50'dir; fakat bu serum albümin seviyesi 3 g/dl 'yi aşan hastalarda %30'lara düşebilir. Deri testlerinin yorumlanması ile ilgili diğer sorunlar şunlardır:

1. **Sağlıklı insanların sadece %60 kadarı antijenlere yanıt verir;** dolayısıyla bir veya iki antijene yanıt vermedeki başarısızlık öngördürücü olmayabilir.
2. **Sarkoidoz ve lenfoma dahil primer hastalıklar, ayrıca immünsupresif ilaçlar anergiye yol açar.**

Gecikmiş aşırı duyarlılık (*delayed hypersensitivity*, DH) ve ALC komplike olmamış beslenme yetersizliklerinde kullanışlıdır; ancak bu hasta popülasyonunda tipik olarak yararlı kabul edilmez.

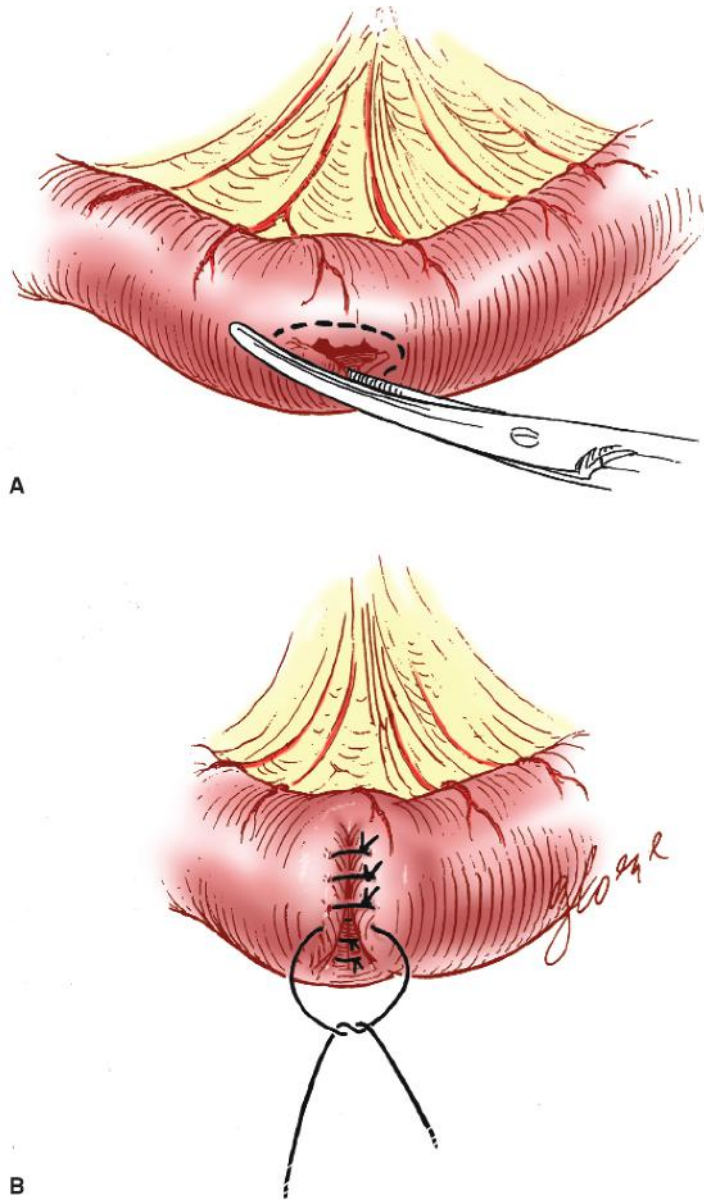
Malnütrisyonun, klinik muayene ve rutinde kullanılan uygun laboratuvar testlerinin kombine edilerek değerlendirilmesi hastaların %70'inden fazlasında doğru bir tahmin sağlar (17). Bu testlerdeki mevcut zorluklar, hastaneye yatan her hastanın beslenme değerlendirmesinde rutin veri tabanının bir parçası haline gelmesini engellemiştir.



Şekil 20.1 Santral venöz kateter insersiyon bölgeleri. Sağ subklavian ve sağ internal juguler venöz insersiyon bölgeleri resmedilmiştir. Subklavian venöz kateter için insersiyon bölgeleri: (A) infraklavikular teknik ile; (B) supraklavikular teknik ile; (C) internal juguler ven için insersiyon bölgesi. İğne suprasternal çentiğe doğru yönlendirilir.

brakial pleksusa ait sinirler bulunur. Subklavian ven klavikulanın medial 5 cm'si tarafından kaplanır. Klavikulanın medial başının derininde, sağ internal juguler ven sağ subklavian vene katılır ve innominat veni oluşturur böylece göğüs kafesine doğru uzanır ve sol innominat vene katılarak retrosternal alanda superior vena kava'yı oluşturur.

Skalen üçgende başka birçok vital yapı bulunmaktadır. Frenik sinir anteriora doğru anterior skalen kasa ilerler ve subklavian venin hemen altına uzanır. Eğer venin derin duvarı penetre olursa, frenik sinir hasarlanabilir. Eğer subklavian arter penetre olursa, damarın hemen altında bulunan brakial pleksus hasarlanabilir. Sağ lenfatik kanal ve solda torasik kanal sırasıyla ken-

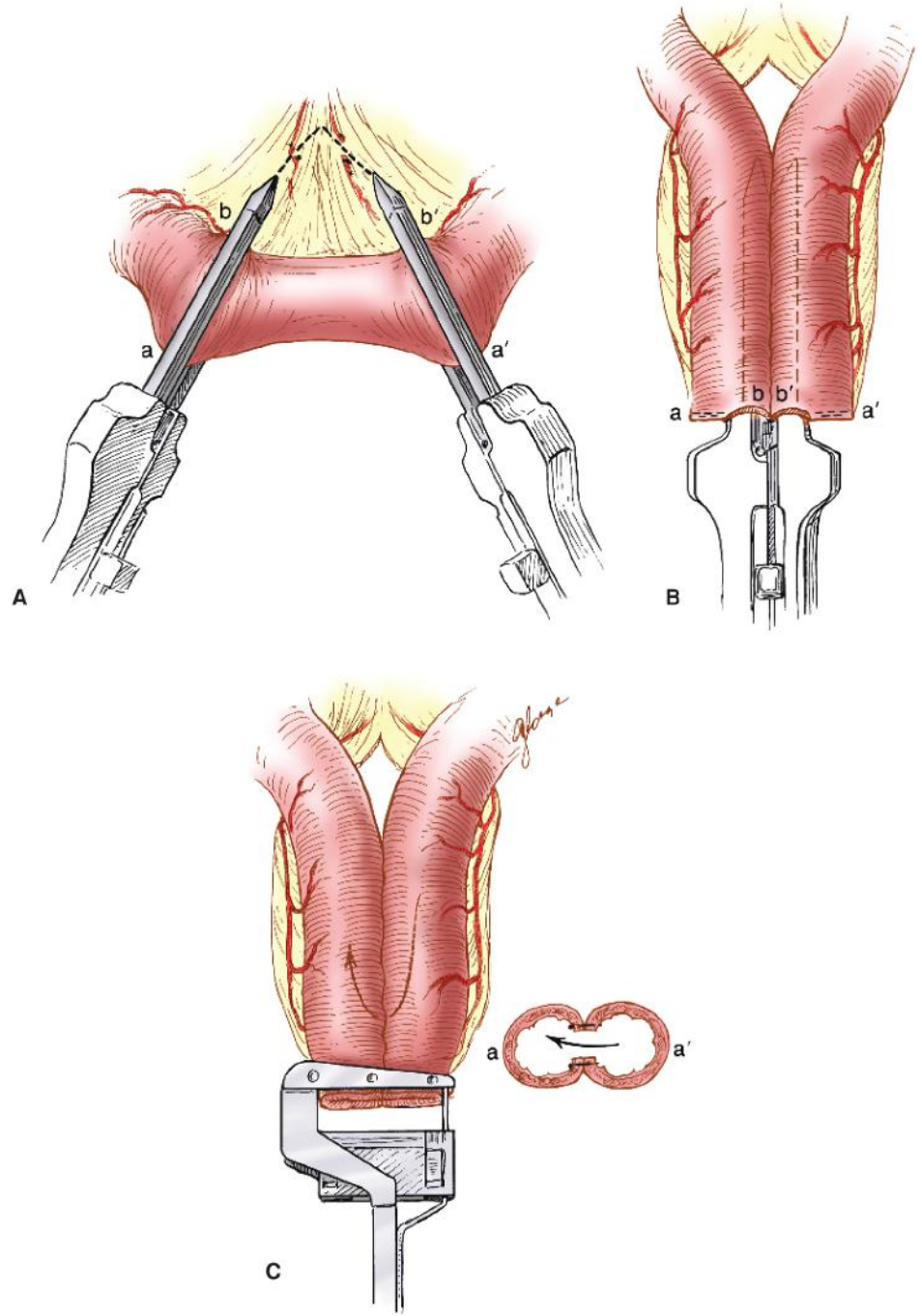


Şekil 20.6 Barsak defektinin kapatılması. **A:** Barsak defektinin uçları kesilerek düzeltilir. **B:** Defekt barsak lümenine dik olarak iki kat olarak kapatılır.

uygulanabildiğinden geniş kabul görmektedir, bunun yanında benzer komplikasyon oranlarına sahiptir (29). Açık gastrotomiler, tüpler endoskopik ve radyolojik olarak yerleştirilemediğinde veya ayrı bir işlem geçirecek olan hastalarda hala kullanışlıdır. En sık iki cerrahi girişim Witzel ve Stamm gastrotomileridir (30–32).

Stamm Gastrostomi

En basit teknik Stamm gastrostomi olup bu işlemde ön alt gastrik duvarda küçük bir insizyon yapılır. 30 cc'lik balon ile foley kateter intraabdominal kaviteye batin sol üst kadrandan açılan ayrı bir insizyondan yerleştirilir. 2-0 emilebilir sütür materyali ile 2 veya 3 başarılı torba ağzı dikişi mideyi tüpün etrafına sarmak için atılır. Aralıklı 2-0 ipek veya PGA sütürleri serozaya yerleştirilir ve aynı materyal gastrik duvarı batin ön duvarına yaklaştırmak ve sızıntıyı engellemek amacıyla serozayı peritona dikmek için kullanılır.



Şekil 20.10 Stapler tekniği kullanılarak fonksiyonel uç-uca anastomoz. **A:** İnce barsağı kesmek için GIA stapleri kullanılır. **B:** Kesilen ince barsak segmentleri yan yana getirilir ve her iki antimezenterik köşe ikinci GIA staplerinin iki çatalının yerleştirildiği iki delik oluşturmak üzere kesilir (b-b'). GIA stapleri yeni barsak lümenini oluşturmak üzere ateşlenir. **C:** Torakoabdominal (TA) stapler ucun üstüne yerleştirilir ve kalan defekti kapatmak için ateşlenir. a-a' kesitine dikkat edin.

Berek & Hacker JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ

Jonathan S. Berek, MD, MMS
Neville F. Hacker, MD

Jinekolojik kanserli kadınların bakımının sağlanmasında son teknolojik gelişmeler ışığında ihtiyaç duyabileceğiniz kanıta dayalı, pratik bir kılavuz.

Berek & Hacker Jinekolojik Onkoloji, 6. Baskı, tanıdan, medikal ve cerrahi yönetime kadar; jinekolojik kanserlerin her yönüyle değerlendirilmesinde paha biçilmez bilgiler ve uzman görüşler sunar. Bu yeni baskı, temel bilgileri klinik uygulamalara dönüştüren tercih edilecek ilk başvuru kaynağıdır. Jinekolojik onkologlar ve asistanları, genel jinekologlar, medikal ve radyasyon onkologlar için ideal bir referans aracıdır.

ÖZELLİKLERİ ŞUNLARDIR:

- Kısa, öz ve kapsamlı içerik; medikal ve cerrahi tedavinin yanı sıra jinekolojik kanserlerin tüm alanlarında (servikal, meme, ovarian, vulvar, vajinal ve uterin...) genel prensipler çerçevesinde güncel bilgilere erişimi sağlar.
- Kanıta dayalı, şablonlu bölümler, ihtiyacınız olan bilgilere doğrudan hızlı bir şekilde ulaşmanızı sağlar.
- Geniş ölçüde revize edilmiş ve ayrılmış bölümler, laparoskopi ve robotik cerrahideki son yenilikler ile kendinizi güncel tutmanızı sağlar.
- Çok sayıda uluslararası otörlerin de katkıda bulunduğu profesyonel kaynaklar, alanınızda ön planda olmanızı sağlar ve board sınavlarına hazırlanmanıza yardımcı olur.
- Yeni resimler, patoloji slaytları ve klinik açıdan önemli diyagramlar size anahtar kavramları görselleştirmek için yardımcı olur.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizler Cad.
No:19/C Kartal/İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-657-9



9 789752 77657 9