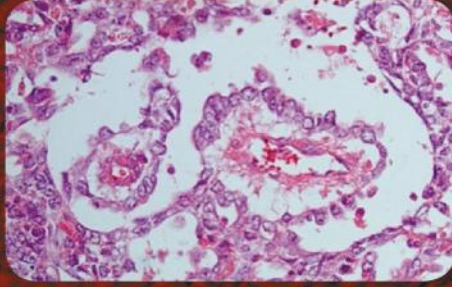


NADİR GÖRÜLEN JİNEKOLOJİK KANSERLER



Editörler

Muzaffer SANCI
Kemal GÜNGÖRDÜK
Ali AYHAN

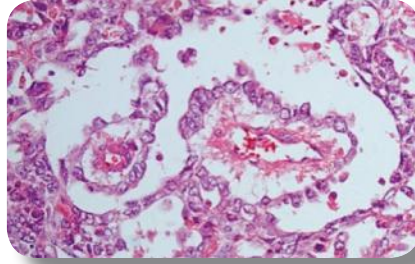


GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ



TÜRK
JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERNEĞİ
TURKISH SOCIETY OF OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY

NADİR GÖRÜLEN JİNEKOLOJİK KANSERLER



Editörler

Muzaffer SANCI

Kemal GÜNGÖRDÜK

Ali AYHAN



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

NADİR GÖRÜLEN JİNEKOLOJİK KANSERLER

Copyright © 2018

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir.
Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez;
fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-975-277-705-7

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Dizgi - Düzenleme: İhsan Ağın

Kapak Tasarımı: İhsan Ağın

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve 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.

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

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ÖNSÖZ

Sevgili meslektaşlarım içinde bulunduğumuz yüzyılda tıp bilimi pratiğe dayalı bir sanat olma özelliğini güncel olarak korumaktadır. Bu sanatın bir yönü geçmişten günümüze aktarılan usta-çırak ilişkisidir. Diğer taraftan hızla ve parlak buluşların merkezinde yer alan jinekolojik onkoloji dünyada ve ülkemizde gelişmeye ve ilerlemeye devam etmektedir.

Bu bilimsel yürüyüş sürecinde alanımızla ilgili çok önemli yapıtları sizlerin hizmetine sunmak en büyük mutluluk kaynağımızdır. Hepimizin gurur kaynağı olan ESGO (Avrupa Jinekolojik Onkoloji Topluluğu) Jinekolojik onkoloji kitabını Türk hekimlerinin öncülüğünde tüm dünya hekimlerinin hizmetine sunduk. Ayrıca Berek ve Hecker jinekolojik onkoloji kitabının Türkçe baskısını da sizlerle buluşturduk.

Şimdi ise “*Nadir Görülen Jinekolojik Kanserler*” kitabını sizlerle paylaşmanın heyecanını yaşıyoruz. Bildiğiniz üzere nadir görülen jinekolojik onkolojik tümörlerin yönetimi olgu bazlı olup, bu konuda kapsamlı bir kaynağa olan ihtiyaç aşikar hale gelmişti.

Bu ihtiyaca cevap Ege’den geldi. İzmir’in en büyük ve oldukça yoğun olan bir kamu hastanesinde Dr. Sancı ve arkadaşlarının yoğun emek ve çabaları ile bu değerli eser şekillendi.

Değerli meslektaşlarım her fırsatta sevginin ve bilimin karşılıksız bir şekilde paylaşımından yana olan tavrımızı bir kez daha ifade etmek isteriz. Bu bizim ülkemize, mesleğimize ve bizden hizmet bekleyen hastalarımıza karşı temel sorumluluğumuzdur.

Bu kitabın nadir görülen jinekolojik kanserlerin doğru yönetiminde elimizin altında bulunabilecek bir başvuru kaynağı olacağına olan inancım tamdır.

Bu amaçla bu değerli yapıtın şekillenmesinde ve redaksiyonunda büyük katkısı olan Dr. Hanifi Şahin ve Dr. Eda kocaman’a teşekkürlerimizi sunarız.

Yine kitabın basımında özveri ile çalışan Güneş Tıp Kitabevleri’nin değerli yöneticisi Murat Yılmaz ve onun şahsında fedakar çalışma arkadaşlarına teşekkürü bir borç biliriz.

Dr. Ali Ayhan, Dr. Muzaffer Sancı, Dr. Kemal Güngördük

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği Yönetim Kurulu (2013-2015)

Başkan

Dr. Ali AYHAN

II. Başkan

Dr. Sinan Berkman

Sekreter

Dr. M. Faruk Köse

Sayman

Dr. Ateş Karateke

Üyeler

Dr. Turgan Beşe

Dr. Orhan Ünal

Dr. Muzaffer Sancı

Dr. Aydın Özsaran

Dr. Tevfik Güvenal

İÇİNDEKİLER

Giriş Jinekolojik Kanserlerin Moleküler Evrelemesi 1
Dr. Muzaffer Sancı, Dr. Kemal Güngördük, Dr. Mustafa Kocaer

KISIM I: UTERUSUN NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRLERİ

Bölüm 1: Endometriyal Stromal Sarkom 17
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Oğuzhan Tutar

Bölüm 2: Uterusun Yüksek Dereceli Andiferansiye Sarkomları 25
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Oğuzhan Tutar

Bölüm 3: Uterus Leiomyosarkomu (LMS) 29
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Dilek Kartal

Bölüm 4: Mülleryan Adenosarkom 35
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Süleyman Özgün

Bölüm 5: Uterus Karsinosarkomu 41
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Oğuzhan Tutar

Bölüm 6: Uterus Seröz Karsinomu 45
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Dilek Kartal

Bölüm 7: Uterus Berrak Hücreli Karsinomu (UCCC) 55
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Dilek Kartal

Bölüm 8: Uterusun Müsinöz Tümörü 59
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Emre Merter Mat

KISIM II: OVERİN NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRLERİ

Giriş 67

Bölüm 9: Müsinöz Over Karsinomu 69
Dr. Ali Ayhan, Dr. Kemal Güngördük, Dr. Süleyman Özgün

Bölüm 10: Overin Berrak Hücreli Kanseri 75
Dr. Ali Ayhan, Dr. Kemal Güngördük, Dr. Süleyman Özgün

Bölüm 11: Düşük Gradeli Over Epitelyal Seröz Karsinomu 81
Dr. Ali Ayhan, Dr. Kemal Güngördük, Dr. Süleyman Özgün

Bölüm 12: Endometrioid Over Kanseri 85
Dr. Ali Ayhan, Dr. Kemal Güngördük, Dr. Süleyman Özgün

Bölüm 13: Over Skuamöz Hücreli Karsinomu 89
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Dilek Kartal

Bölüm 14: Germ Hücreli Over Tümörleri 93
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Özgecan Yılmaz
Disgerminom 99
Endodermal Sinüs Tümörü 101
Embriyonel Karsinom 102
Poliembrioma 102
Koryokarsinom 103
Teratom 103
Gonadoblastom 106

Bölüm 15: Gonadal Stroma Kökenli Tümörler 111
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Özgecan Yılmaz
Granulosa Hücreli Tümör 112
Tekoma 116
Fibrom 116
Sklerozan Stromal Hücreli Tümörler 117
Sertoli-Leyding Hücreli Tümörler 117
Sertoli Hücreli Tümörler 119
Leyding Hücreli Tümörler 119
Anüler Tübüluslu Seks Kord Tümörü 120
Steroid Hücreli Tümörler 120

Bölüm 16: Over Karsinosakomu 125
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Gülhan Sağıroğlu

Bölüm 17: Overin Karsinod Tümörleri 129
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Oğuzhan Tutar

Bölüm 18: Overin Küçük Hücreli Tümörleri 137
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Gülhan Sağıroğlu

Bölüm 19: Psöomiksoma Peritonei 141
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Emre Merter Mat

KISIM III: SERVİKSİN NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRLERİ

Bölüm 20: Serviksın Camsı Hücreli Kanseri 145
Dr. Muzaffer Sancı, Dr. Kemal Güngördük, Dr. Varol Gülseren

Bölüm 21: Küçük Hücreli Serviks Kanseri 149
*Dr. Muzaffer Sancı, Dr. Kemal Güngördük,
Dr. Varol Gülseren*

Bölüm 22: Serviksin Primer Lenfoması 157
*Dr. Muzaffer Sancı, Dr. Kemal Güngördük,
Dr. Varol Gülseren*

**KISIM IV: VULVA-VAJEN NADİR GÖRÜLEN
TÜMÖRLERİ**

Bölüm 23: Vulva Malign Melanomu 163
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Varol Gülseren

Bölüm 24: Vajen Malign Melanomu 171
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Varol Gülseren

Bölüm 25: Bartholin Bezi Karsinomu 175
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Musfata Kocaer

Bölüm 26: Vulva Sarkomu 181
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Musfata Kocaer

Bölüm 27: Vajen Sarkomları 187
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Musfata Kocaer

Bölüm 28: Vulvanın Diğer Nadir Tümörleri 189
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Musfata Kocaer

Bölüm 29: Vulvanın Nöroendokrin Tümörleri 193
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Musfata Kocaer

KISIM V: TUBA UTERİNA KANSERİ 193
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Varol Gülseren

**KISIM VI: GESTASYONEL TROFOBlastİK
TÜMÖRLER** 205
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Ceysu Kocahakimoğlu

**KISIM VII: NADİR GÖRÜLEN GESTASYONEL
TROFOBlastİK NEOPLAZİLER
(GTN)** 221
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Ceysu Kocahakimoğlu

KISIM VIII: GEBELİK VE KANSER

Bölüm 30: Gebelik ve Kanser: Genel Yaklaşım
Ne Olmalı? 227
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Ceysu Kocahakimoğlu

Bölüm 31: Gebelikte Görülen Jinekolojik
Kanserler ve Tedavi Yöntemleri 233
Dr. Kemal Güngördük, Dr. Ceysu Kocahakimoğlu

İNDEKS 251

YAZARLAR

Dr. Ali Ayhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği

Dr. Varol Gülseren

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Kemal Güngördük

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği

Dr. Dilek Kartal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Mustafa Kocaer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Ceysu Kocahakimoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Emre Merter Mat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Süleyman Özgün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Muzaffer Sancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji
Cerrahisi Kliniği

Dr. Gülhan Sağıroğlu

T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Dr. Oğuzhan Tutar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Özgecan Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

olduğu hipotezini güçlendirmektedir. Tümör davranışını, rekürrens riskini, adjuvan ve hedeflenmiş tedavilere yanıtı tahmin etmek için doğru sınıflama yapılması zorunludur. Moleküler profile göre güvenilir ve geçerli bir EK sınıflaması, hasta danışmanlığı, adjuvan tedavi seçimi ve klinik sonuçlarda artışa yol açabilir.

Over Karsinomu

Over kanseri için en önemli iki prognostik faktör FIGO evresi ve primer cerrahi debulking sonrası makroskopik rezidüel tümör varlığıdır[45]. On yıllar boyunca tüm over karsinomları agresif cerrahi rezeksiyonu takiben platinyum kemoterapisiyle tedavi edildi. Morfolojik ve genetik karakteristiklerine bağlı olarak, overyan karsinogenezi için iki net yolak ileri sürülmüştür [46]. Tip I over karsinomları yavaş büyür, prekanseröz lezyonlardan köken alır ve KRAS ve BRAF mutasyonlarıyla ilişkilidir. Tip II over karsinomları agresiftir, de novo oluşurlar, metastazlar mevcuttur ve p53 mutasyonlarıyla ilişkilidir. Endometrium kanserine benzer şekilde araştırmalar her bir subtip için tümörün karsinogenezi, yayılım paterni, prekürsör lezyon kemoterapiye cevap ve klinik sonuçlar açısından değişiklik göstermesi nedeniyle bu sınıflamanın basit olduğunu göstermektedir. Şimdilerde over karsinomları high-grade seröz (HGSOK), low-grade seröz (LGSOK), endometrioid (EOK), berrak hücreli (BHK) ve müsinöz (MK) karsinomlar olarak 5 subtipte sınıflanmıştır[47]. Optimal şekilde rezeksiyonu yapılmış 575 over karsinomlu hastayı içeren bir çalışmada histolojinin sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür [48]. Özellikle, seröz histolojiye sahip olan hastalar EOK ve MK'ya sahip olanlara göre daha kısa genel sağkalıma sahiptirler. Tarihsel olarak, tanı morfolojik özelliklere dayanmaktaydı, fakat biyomarkerları saptamak için immunohistokimya kullanımı tümör davranışını ayırt etmekte daha faydalıdır.

Histolojiyle İlişkili Markerlar

Mülleryeni diğer primerlerden ayırt etmek için Sitokeratin-7 ve PAX-8 immunohistokimyası, seröz karsinomların overyan mı endometrial mı olduğu ayrımını yapabilmek için de WT-1 immunohistokimyası çalışılabilir [47]. Seröz karsinomlar WT-1 ve ER pozitifdir, endometrioid over karsinomları

ER pozitif ve WT-1 negatiftir. Berrak hücreli karsinomlar HNF1β pozitif ve WT-1, ER negatiftir, müsinöz karsinomlar ER ve CA-125 pozitif olup CEA, CA 19-9, CDX2 gibi gastrointestinal markerlar açısından negatif ya da zayıf pozitif olabilir [47]. Yüksek Ki-67 ekspresyonu HGSOK'da görülürken LGSOK'da yoktur.

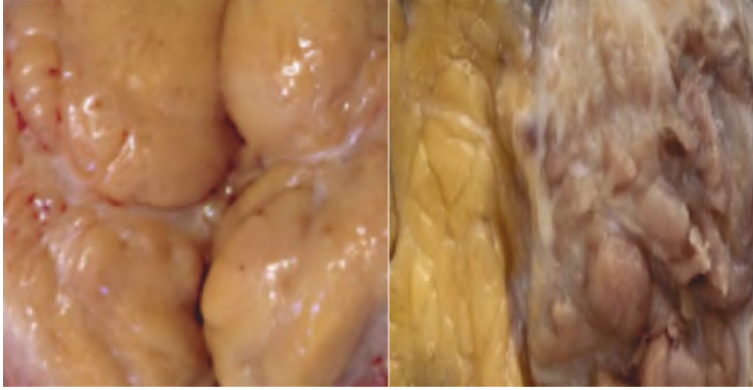
Endometrium karsinomunda olduğu gibi over karsinomlarının subtiplerinin karakteristik genetik profilleri vardır. HGSOK'lar p53, BRCA1-2 mutasyonları ve anöploidile karakterizeyken LGSOK'larda KRAS ve BRAF mutasyonları vardır. Endometrioid over karsinomları ARID1A, CTNB1 ve PTEN mutasyonlarıyla birlikte mikrosatellit instabilitesine sahiptirler. Berrak hücreli karsinomlar ARID1A, PIK3CA, PTEN ve KRAS mutasyonu taşırlar[47]. Bu biyomarkerların taranması over karsinomlarının sınıflamasının bir parçası değildir.

Kanser Kök Hücreleriyle İlişkili Olan Markerlar

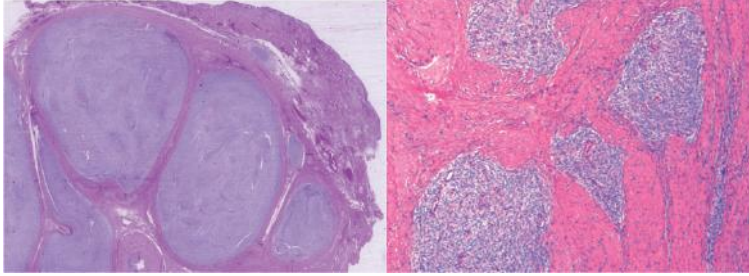
Sitotoksik kemoterapiye iyi yanıt oranlarına rağmen over karsinomlarının rekürrens oranları yüksektir ve bu durum orijinal tümör içerisinde kanser kök hücrelerinin (KKH) varlığına bağlı oluşabilir. Tümörün küçük bir kısmını temsil etmelerine rağmen, KKH'ların kemoterapiye dirençli olduklarına ve hızlı büyüdüklerine inanılmaktadır. Dolayısıyla kemoterapiye dirençli rekürrensleri arttırmaktadırlar [49]. CD44, CD117 ve CD133'ü içeren meme, hematopoetik ve beyin kanserlerindeki kanser kök hücreleri over karsinomlarında çalışılmaktadır.

CD44 meme kanser kök hücrelerinde görülen bir hyaluronat reseptörüdür. CD44 + kanser hücreleri over karsinomlu hastaların primer tümöründen, metastatik bölgelerinden ve asit sıvısından izole edilmiştir. Bu hücreler kemorezistandır ve immun baskılanmış farelere nakledildiklerinde yeni heterojen (CD44+/CD44-) tümörler üretme yeteneğine sahiptirler [50]. Ondokuz ardışık ileri evre over karsinomlu hastanın asit sıvısındaki CD44+ hücrelerin yarısından çoğu daha yüksek rekürrens oranı ve daha kısa medyan progresyonsuz sağkalım öngörmüştür[51].

CD117 proto-onkogen KIT tarafından kodlanan bir kök hücre büyüme faktör reseptörüdür. Bir reseptör tirozin kinazdır ve WNT/β-catenin



Resim 1 | Myomektomi pyeslerinde düşük dereceli endometrial stromal tümörün görünümü.



Resim 2 | Endometrial stromal sarkom mikroskopik görüntüsü.

kom mitoz sayısına dayalı olarak düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörler olarak ayrılırdı [12]. Yüksek dereceli tümörler ESS'nin tipik büyüme paternini ve vaskülaritesini göstermezler. ESS'nin lenf nodları ile yayılımından daha sık destrüktif myometrial invazyon gösterirler. Ayrıca yüksek decceli tümörler, işaretli selüler pleomorfizm ve aktif mitotik aktivite gösterirler. Sonuç olarak, term endometrial stromal sarkom (ESS) düşük dereceli endometrial stromal sarkom (LGEES) olarak refere edilmiş malignansilerle sınırlıdır [10,13].

Görüntüleme yöntemleri ESS'nin preoperatif tanısını koymak için güvenilir değildir. Yine de, ESS'nin bazı özellikleri tanımlanabilir [1]. Ultrasonografide, hipoekojenik kitleler olarak görülür. Endometriumda düzensiz sınırlarla heterojen bir kitle olarak karakterizedir. Doppler ultrasonografide düzensiz veya sirküler vaskülarizasyon paterni vardır [1]. Magnetik rezorans (MRI) görüntülemesinde, tipik olarak geniş myometrial tutulumlu invaziv bir endometrial kitle olarak görülürler. Keskin olarak sınırı çizilmiş olabileceği gibi infiltratif

ratif ve düzensiz sınırlı da olabilirler. Endometrial stromal sarkomdaki başlıca ortak MRI bulgusu damarlar veya ligamentler boyunca tümör gelişmesidir. ESS'lu sekiz vakalı ve endometrial karsinomlu 21 ardışık vakalı karşılaştırmalı MRI çalışmasında, Ueda ve arkadaşlarının vardığı sonuç; ESS'nin daha sık düzensiz sınırları olduğu, kenarında nodüler lezyonların olduğu, intramyometrial nodüler genişlemenin olduğu ve endometrial karsinomdan daha fazla multipl nodüler kitle formunda olduğudur [14]. ESS, tanısında pozitron emülsiyon tomografisi (PET) ile bilgisayarlı tomografi (BT)'nin kombine kullanımı tanı için ümit vericidir [18]. ESS'nin, preoperatif doğru tanısını geliştirmek için daha efektif görüntüleme tekniklerine ihtiyaç vardır. Çünkü ESS'nin daha ilk tanısında bile uzak metastazlar saptanabilir. Abdomen ve göğüsün pre-operatif görüntülenmesi gerekli olabilir.

Moleküler Biyoloji ve Genetik

ESS, t(7;17)(p15;q21) kromozomal translokasyonu ile karakterizedir. Bu translokasyon JAZF1 ve

UTERUS LEİOMYOSARKOMU (LMS)

Dr. Kemal Güngördük, Dr. Dilek Kartal

Giriş

LMS'ler en sık görülen uterin sarkomlardır (ortalama %56). Tüm uterin malignitelerin %1.3'ünden sorumludurlar [1]. Uterin leiomyom tanısıyla yapılan histerektomi serilerinde LMS insidansı yaklaşık olarak %0.1-0.3'tür [1-3]. Pek çok olguda pre-operatif olarak kesin tanı konulamaz. LMS'li çoğu kadında asemptomatiktir. Bazı kadınlar ise, hızlı büyüyen pelvik kitle nedeniyle başvururlar [2]. Leiomyosarkomlu hastaların median tanı alma yaşı 55'tir [1]. Perimenopozal kanaması olan çoğu hastada, muayene esnasında leiomyoma olduğu düşünülen pelvik kitle bulunur. Leiomyosarkomlar uterin düz kaslardan köken aldığı için, malign dokunun endometrial biyopsi ile tanısı zordur. Çoğu olguda kesin tanı piyesin son patolojik incelenmesiyle konulur. Çünkü, tümörün dış merkezi myometriumdur ve çoğu leiomyosarkom intramuraldir [1,3].

Belirli herediter durumlar uterin sarkomlar açısından artmış riskle ilişkilidir. Herediter leiomyomatosis ve renal hücreli karsinom sendromu, Krebs siklusundan rol alan bir enzim olan fumarat hidratazdaki mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir antitedir[4]. Kutanöz ve uterin leiomyomlar, papiller renal hücreli kanserin agresif bir formuyla ilişkilidir. Retinoblastoma (özellikle herediter tip) nedeniyle tedavi alan çocuklar, uterus da dahil olmak üzere yaşamlarının ilerki yıllarında sarkom gelişimi açısından yüksek risk altındadır [4].

LMS'ler, genç hastalarda genişir ve tanı anında daha lokalize olma eğilimindedirler[1]. Karsinosarkomlar ve endometrial stromal sarkomlara göre daha yavaş büyüme paterni gösterirler. Evrelere göre 5 yıllık hastalık spesifik genel sağkalım evre I için %76, evre II için %60, evre III için %45 ve evre IV için %29'dur [1-3].

Patoloji

LMS tanısı için gerekli histolojik kriterler açısından kayda değer bir tartışma yoktur. LMS'ler, çeşitli benign düz kas tümörlerinden ayırt edilmelidir. Leiomyomlar, eğer menstrual siklusun ikinci yarısında, gebelikte yada eksojen progesteron alan hastalardan çıkarılırsa, yüksek mitoz sayısına sahip oldukları görülür. Malign ve benign tümör ayrımında en önemli kriterler mitotik aktivite (her 10 yüksek güç alanındaki (hpf=high power field) mitoz sayısı ölçülür), hücresel atipi ve nekrozdur [3].

Leiomyom, hücresel leiomyom ve bizar (garip şekilli) leiomyom (ayrıca atipik yada simblastik leiomyom olarak da bilinir) benign olarak kabul edilir. Bu antiteler, leiomyosarkomdan ayrımı tümörün mitoz sayısı ile yapılır. Hücresel leiomyomlar ve bizar leiomyomlar makroskopik olarak malign gibi görünmesine rağmen, histolojik değerlendirmede 10'luk alanda 5'ten az mitoz görülür ve sadece cerrahiyle bile prognoz mükemmeldir [2] (Resim 1 ve 2).



Resim 1 | Leiomyosarkomun makroskopik görünümü (Dr. Tuğba Karadeniz'in arşivinden alınmıştır).

Rekürrensler

Uterin CC'da rekürrensler, primer cerrahi ve adjuvan tedavi sonrasında hastaların yarısından fazlasında görülür. Erken evrelerde dahi, rekürrens oranları %47-64 arasında bildirilmiştir. Uzak metastazları olan hastalarda bu oran %80'e kadar çıkmaktadır [10-11]. Rekürrens riskini arttıran spesifik faktörler arasında hastanın yaşı, adneksiyel yayılım, lenf nodlarına metastaz, hücre tipi, peritoneal sitoloji bulguları, primer tümörün invazyon derinliği vardır. İlginç şekilde, multivaryant analizlerde, sadece adneksiyel yayılım, lenf nodu metastazı, sarkom hücre tipi, ve sarkomatöz grade rekürrens için pozitif öngörücülerdir. Çoğu rekürrens ilk bir yıl içinde gelişir. Uterin CC'lu hastalarda pelvis ve abdomene olan lokal rekürrensler metastatik hastalıktan daha fazla oranda ölüm nedenidir. Uterin CC'un disseminasyon şekli tahmin edilemez. Hematojen olarak yayılan sarkomların aksine, uterin karsinosarkomlar endometrial karsinomlar gibi lenfatik yolla yayılırlar. Lenfovasküler kanallarda tümör embolisi görülmesi, beraberinde sarkom eşlik etsin yada etmesin metastatik lezyonların her zaman karsinom komponenti içermesi şaşırtıcı değildir. Tek başına sarkomatöz metastaz nadirdir. Metastatik uterin CC'lar genellikle asemptomatiktir. Metastatik depozitlere en sık rastlanan bölgeler arasında akciğerler (%49), periton (%44), pelvik ve para-aortik lenf nodları (%35), adrenal bez yada kemik (%19), kalp yada perikard (%9) ve/veya beyindir (%7). Metastaz görülen diğer bölgeler pankreas, karaciğer, tiroid bezi, göz ve cilttir. Uterin karsinosarkomlar diğer uterin maligniteler içinde en yüksek pulmoner metastaz oranına sahiptir. Rekürrent yada metastatik uterin CC'lar genellikle kemoterapiyle tedavi edilirler [2,3,9-11].

Jinekolojik Onkoloji Grubu, rekürren karsinosarkomlu hastalarda topotekan kullanımını değerlendirmiştir (bu hastaların çoğunluğu daha önceden KT yada RT ile tedavi edilmiştir). Rekürrens görülen CC'lu hastalarda KT cevabı %5'dir ve muhtemelen hastalıksız sağkalım oranında 6 ay için %15'dir [2]. Faz II çalışmalarında KT için, trimetrexate, dosataksel + gemsitabin, ve ixabepilone kullanılmıştır.

Nadir durumlarda, hastada daha önce RT almayan olgularda izole vajinal rekürrens görü-

lebilir. Bu hastalar için RT endikedir. RT sonrası lokal rekürrens hastalık görülen olgularda, cerrahi bir tedavi seçeneği olabilir. Bu yaklaşımdan önce hastalar metastatik hastalık açısından değerlendirilmelidir. Unutulmamalı ki CC'lu kadınlarda cerrahi rezeksiyonun uzun dönem yararlarını açıklayabilecek yeterli veri yoktur [2-11].

Referanslar

1. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of uterine sarcomas. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76:399-402.
2. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S55-60.
3. Gonzalez Bosquet J, Terstrie SA, Cliby WA, et al. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas. *Gynecol Oncol.* 2010;116:419-423.
4. El-Nashar SA, Mariani A. Uterine carcinosarcoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54:292-304.
5. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:687-690.
6. de Jong RA, Nijman HW, Wijbrandi TF, et al. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor component. *Mod Pathol.* 2011;24:1368-1379.
7. Sherman ME, Devesa SS. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer.* 2003;98:176-86.
8. The National Comprehensive Cancer Network guidelines 2016.
9. Denschlag D, Thiel FC, Ackermann S, Harter P, Juhasz-Boess I, Mallmann P, Strauss HG, Ulrich U, Horn LC, Schmidt D, Vordermark D, Vogl T, Reichardt P, Gaß P, Gebhardt M, Beckmann MW. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Oct;75(10):e3.
10. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun;137(3):581-588.
11. Menczer J. Review of Recommended Treatment of Uterine Carcinosarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2015 Nov;16(11):53.
12. Gungorduk K, Ozdemir A, Ertas IE, et al. Adjuvant treatment modalities, prognostic predictors and outcomes of uterine carcinosarcomas. *Cancer Res Treat.* 2015 Apr;47(2):282-289.

Adjuvant Terapisi

Uterine seröz karsinomlar pelvis dışında, genelde birden çok noktada, yüksek rekürens riskine sahiptir; erken evre EEC hastası kadınlarda rekürens genelde vajina ya da pelviste olur. Bu çalışmada, kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisiyle adjuvant terapisi sık kullanılmaktadır.

Kemoterapi

Erken Evreli Hastalık

Bugüne kadar, USC hastalarıyla ilgili en geniş kapsamlı retrospektif serilerde, kemoterapi ve radyoterapini kullanımının sağ kalım üzerine önemli katkıları olduğu bildirilmiştir [18]. Sadece evre I USC olgularını içeren bir seride platinum/taksan kemoterapisiyle relaps-görülme oranlarının arttığı bildirilmiştir [19]. Cerrahi evre I USC hastası 142 kadında radyasyonlu/radyasyonsuz platinum/taksan kemoterapisinin tedaviye eklenmesiyle hem rekürens hem de OS oranlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir [19]. Kemoterapinin rekürens, PFS ve sağ kalım oranı üzerindeki etkisi bilhassa evre IB/IC USC hastalarında daha güçlüdür. Erken evreli (I/II) USC olgularının tedavisinde adjuvant kemoterapisinin rolü randomize çalışmaların yetersiz olması sebebiyle netleşmemiştir; buna karşın NSGO ve EORTC örgütlerinin çalışmalarında yalnızca radyasyon tatbiki ve radyasyon + 4 seans adjuvant platinum-bazlı kemoterapi tedavisi karşılaştırıldı ve USC hastalarının %20'si (n=74), endometrioid olguların aksine, kemoterapiden PFS ya da OS açısından bir fayda görmedi [20]. Yetmiş dört hastalık bir retrospektif seride, adjuvant terapisi uygulanmamış ve uterin örneğinde rezidüel kanser çıkmış evre IA USC hastalarında rekürens oranı %43 olarak bulunmuştur. FIGO 1988 evreleme kriterleri göz önüne alındığında, araştırmacılara göre evre IA USC hastası tüm kadınlarda (histerektomi sırasında uterusunda rezidüel kanser olmayanlar haricinde), platinum-bazlı kemoterapi ve brakiterapi düşünülmelidir [21]. Evre IA USC hastası kadınlara platinum-taksan-bazlı kemoterapi ve radyasyon önerilmesi uygun olacak ancak uterus örneğinde rezidüel kanser olmayanların hariç tutulması yerinde olacaktır. Bazı çalışmalarda evre IB/IC hastalarında rekürensini yüksek ol-

duğu bildirilmektedir. Bildirilen 5-yıllık sağ kalım oranları IA, IB ve IC için sırasıyla %81.5, %58.6 ve %34.3'tür.

Sistemik adjuvant terapisi uygulanmamış evre I USC hastası kadınların %10-20'sinde rekürens görüleceği gerçeği, USC'de platinum-bazlı kemoterapi ya da brakiterapi uygulanabileceğini düşündürmektedir. Cerrahi olarak evre I şeklinde sınıflandırılan 103 USC hastasının hepsi vajinal brakiterapi, 35'i ise ek olarak kemoterapiyle tedavi edilmiş, sonuçta relaps oranları düşük çıkmış ve kemoterapinin rekürens ya da sağ kalım üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığı gözlenmiştir [22]. Retrospektif çalışmalara göre evre IB USC hastası kadınlar platinum-taksan-bazlı sistemik terapiyle tedavi edilebilir; eğer bu hastalar lenf bezi diseksiyonu geçirmişse brakiterapi de düşünülebilir. Nodal diseksiyon yoksa, ABD'de pelvik radyasyon terapisi önerilmektedir. Evre II USC tedavisinde adjuvant kemoterapisi ve radyasyon kullanılmaktadır. Retrospektif ve medyan izlem süresi 33 ay olan bir çalışmada, 55 evre II USC hastası kadından 20'sinde (%36) evre II USC rekürensini belirlenmiştir [23]. Rekürenslerin çoğu 2 yıl içinde (%85) ve pelvis dışında (%70) tespit edilmiştir. Kemoterapiye ek olarak radyasyon uygulanan ya da uygulanmayan kadınlarda, bildirilen rekürens oranı %11'di, buna karşın sadece radyasyon terapisi uygulananlarda bu oran %50 idi. Çoklu tedavi uygulanan kadınlardan hiç birinde rekürens gözlenmemiştir.

İleri Evreli ve Rekürent Hastalık

GOG, ileri-evreli ya da rekürent endometrial karsinom olgularında (%18-20'si USC) kemoterapi üzerine faz 3 randomize prospektif çalışma sonuçlarına göre; Paklitaksel + karboplatin ya da sisplatin tedavisine ≥ 50 tedaviye yanıt oranı, daha iyi PFS oranı ve paklitaksel'siz-terapi geçmişiyle kıyasla sağ kalım oranında iyileşme olduğunu göstermiştir. [24-26] Doksorubisin ve/veya sisplatin-bazlı terapilere daha az yanıt veren nonendometrioid adenokarsinom histolojilerinde paklitaksel-bazlı terapiler daha faydalı olabilir. Rekürent ya da ileri USC olgularında paklitaksel içeren terapilere yanıt oranının %80'lere çıktığı bildirilmektedir [26,27]. Her kolda olguların %13'ünün USC olduğu bir prospektif faz 3 testinde, sitoredüktif cerrahi ve tümör-hacmini-he-

östrojen reseptörü (ER) ile progesteron reseptörünün (PR) olmadığını göstermektedir. Bu veriler, berrak hücreli kanserin, endometrioid (genelde ER/PR pozitif) ve papiller seröz endometrial kanserden (yüksek p53 immünoaktivite) ayırt edilmesinde yardımcı olabilir [3-6].

Berrak hücreli histoloji tipi, üç organ bölgesi ile gen ekspresyon paterni açısından ciddi bir benzerlik gösterir: endometrium, ovaryum ve böbrek. Bu çalışmadaki nispeten yüksek korelasyon, belli moleküler olayların, berrak hücreli karsinomlarda sık görüldüğüne ve onlara spesifik olabileceğine işaret etmektedir.

Tanı ve Klinik

Endometrial biyopsi, %99 hassasiyete sahip olmasıyla tanı konusunda güvenilir bir yöntemdir. Biyopsi kadar sık olmasa da bazı olgularda Pap smear testinde histolojinin anomali sergilemesiyle de UCCC tanısı konulabilmektedir. Pap smear testi endometrial kanser için güvenilir bir tarama yöntemi olmasa da, UCCC hastalarında genelde anomali sergiler. Klinik prezentasyon diğer tip endometrial kanserler gibidir. Cerrahi öncesi görüntüleme yöntemleri hastalığın yayılımının belirlenmesi amacıyla kullanılmalıdır. Özellikle PET-CT kullanılması nodal yayılımın belirlenmesinde faydalıdır [3,6].

Tedavi

Tedavide komplet sitoreduktif cerrahi yapılmalıdır. Hastalığın en önemli prognostik faktörlerinden biri cerrahi sonrası rezidüel tümör varlığıdır. Bu nedenle tümörün komplet olarak çıkartılması oldukça önemlidir. Cerrahiye sistematik lenfadenektomi eklenmelidir. Cirisano ve ark.'nın klinik olarak evre I-II endometrial kanser olan hastalar üzerinde gerçekleştirdiği geniş katılımlı retrospektif çalışmada, berrak hücreli karsinom olgularının %39'unda, UPSC hastalarının %47'sinde ve endometrioid karsinom hastalarının da sadece %12'sinde cerrahi evre III-IV'e yükselme olduğu gösterilerek, daha ayrıntılı cerrahi evreleme (extended surgical staging) yapılmasının gerekliliği göstermiştir [7]. Mahdi ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada UCCC'de lenfadenektominin toplam sağ kalım süresini artırdığını bildirmişlerdir [8].

Kapsamlı cerrahi evreleme doğru postoperatif programın planlanabilmesi için hayati öneme sahiptir. UCCC hastaları genelde pelvis, para-aortik lenf bezleri ve uzak noktalarda relaps sergiler. Fakat uterin seröz tümörlerin aksine abdomen yayılımı daha nadirdir.

Pelvik radyoterapi, pelvik rekürens riskini azaltabilir ancak tüm batın radyoterapi(WAPI) üzerine literatürde bildirilen sonuçlar tartışmalı, çelişkilidir ve genelde hayal kırıklığı yaratıcıdır. Evre III ile IV UCCC olgularında ve rekürens görülen hastalarda adjuvan kemoterapisi ile birlikte platinum-bazlı kemoterapi, paklitaksel, doksorubisin'in ikili ya da üçlü kombinasyonlar şeklinde uygulanmasının etkili olduğu gösterilmiştir [9]. Yetmiş yedi hastayı kapsayan 2016 yılında yayımlanan bir çalışmada, cerrahi evreleme yapılmış evre I ve myometrial invazyonu olmayan hastalarda adjuvant tedaviye gerek olmadığı bildirilmiştir [10]. Konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalarda erken evre (evre I&II)berrak hücreli endometrial kanserde adjuvan tedavinin toplam sağ-kalıma etkisi olmadığı ortaya konmuştur [11].

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı 2016 Önerileri [12]:

- Tam cerrahi evreleme yapılmış evre IA myometrial invazyonun olmadığı olgularda:
 - o Gözlem
 - o Kemoterapi ve/veya brakiterapi
 - o Tümör yönlendirilmiş radyoterapi
- Tam cerrahi evreleme yapılmış evre IA, myometrial invazyon gösteren ve daha ileri evrelerdeki olgularda:
 - o Kemoterapi ve/veya tümör yönlendirilmiş radyoterapi

Referanslar

1. Rauh-Hain JA, Davis M, Clemmer J, et al. Prognostic determinants in patients with uterine and ovarian clear cell carcinoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2013;131:404-409.
2. Olawaiye AB, Boruta DM II. Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol.* 2009;113:277-283.
3. Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S90-95.

MEC hastalarının çoğunun hastalığın erken evresinde başvurduğunu düşünürsek, ekstremitelerin hastalıktan şüphelenilmiyorsa ve cerrahi stratejiye bir katkıları olmayacaksa kapsamlı cerrahi öncesi görüntüleme tavsiye edilmez.

Tedavi

Genelde, MEC ve EEC hastalarına benzer tedaviler uygulanır. Standart cerrahi prosedür total histerektomi ve eşzamanlı bilateral salpingo-ooforektomi'dir (BSO). Pelvik yıkama (pelvic washing) statüsü artık FIGO evrelemesini etkilemese de, histerektomi sırasında tatbiki hala önerilmektedir. FIGO 2009 evreleme kriterlerine göre, kapsamlı endometrial kanser evrelemesi total histerektomi, BSO, ve pelvik/para-aortik lenfadenektomiye kapsar. [16]

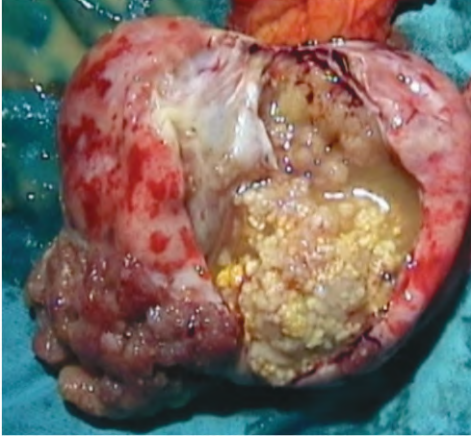
MEC hastalarının çoğunun düşük gradeli, erken-evreli lezyonlarla başvurduğu düşünüldüğünde, dondurulmuş (frozen) kesit ile belirlenmiş tümör risk faktörlerine dayalı kapsamlı cerrahi evrelemeyi önerir. Tüm endometrial kanser olguları için FIGO kriterlerini sağlamak amacıyla, 4 tümör değişkenini temel alarak histerektomi örneğinin intraoperatif analizi yoluyla kapsamlı cerrahi evrelemesi tatbik etmektedir: tümörün büyüklüğü, histolojik derecesi, histolojik alt-tipi, ve myometrial invazyon derinliği [17]. MEC olgularında lezyonların çoğu düşük dereceli olduğundan ve müsinöz histolojik alt-tip yüksek riskli olmadığından, tümör büyüklüğünün ≥ 2 cm olduğu ve/veya derin myometrial invazyonun görüldüğü hastalarda kapsamlı cerrahi evreleme düşünülmelidir. Küçük primer tümörlü ve derin myometrial invazyon görülmeyen MEC olgularında lenfadenektomiye bağlı morbidite ihmal edilebilir. Endometrial kanserlerin diğer histolojik alt-tiplerinde olduğu gibi, adjuvan tedavi tavsiyesi, cerrahi örneklerin son patolojik değerlendirmesi ve rekürens riski göz önüne alınarak şekillendirilmelidir.

Daha önce de belirtildiği üzere MEC'li hastaların çoğu 60'lı yılların başındadır, düşük-gradeli ve erken-evre tümörleri vardır. Genelde lenfovasküler boşluk etkilenme oranı düşüktür. Ross ve ark.'nın çalışmasında 21 tümör içinde 9'u (%43) grade I, 11'i (%52) grade II, ve sadece 1'i (%5) grade III olarak bulunmuştur. Yine benzer bir çalışmada 18 hastanın 13'ünde (%72) derece I, 3'ünde (%17) derece II ve 2'sinde (%11) grade III lezyon-

ları gözlenmiştir [7]. Owusu-Darko ve ark.'nın çalışmasında 31 MEC hastasının 27'sinde (%79.4) grade I tümör, 5'inde (%14.7) grade II lezyonlar ve sadece 2'sinde (%5.9) grade III lezyonlar tespit edilmiştir. Jalloul ve ark.'nın çalışmasında ise 31 hastanın 24'ünde (%77.4) grade I MEC tümörü, 7'sinde ise (%22.6) grade II lezyonlar görülmüştür [18].

Onsekiz MEC hastalı bir çalışmada olguların %66'sında myometrial invazyon bulunmuştur [19]. Jalloul ve ark.'nın çalışmasında olguların %74'ünde myometrial invazyon izlenmiş, ancak hastaların %80'inde iç $\frac{1}{2}$ 'lik kısımla sınırlı olduğu görülmüştür. Ross ve ark.'nın serisinde, myometrial invazyon olguların %50'sinde tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada, 31 hastanın 5'inde (%16) evre III tümör gözlenmiştir [20]. Bu sonuç, çalışmanın literatürdeki en geniş kapsamlı çalışmalardan biri olmasıyla açıklanabilir. Ancak 2 faktör gözden kaçırılmamalıdır. Birincisi FIGO cerrahi evreleme metodu 1988 yılında kullanılmaya başlanmıştır. MEC tümörleriyle ilgili başlıca olgu serileri bu tarihten önce yayınlanmıştır. İkincisi, eski çalışmalardaki hastalardan çoğu preoperatif olarak radyasyon terapisi görmüş olabilir.

Bazı çalışmalarda MEC hastalarındaki prognoz, EEC hastalarındakinden daha iyi olduğu gözlenmiştir. Diğer çalışmalarda ise, bilhassa tümörler derece ve evrelerine göre ayrıldıklarında iki grup arasında bir fark gözlenmemiştir. Musa ve ark. ortalama OS (total sağkalım) açısından MEC ve EEC hastaları arasında bir farka rastlamamıştır [12]. Bu kontrollü olgu çalışmasında, her bir 41 MEC olgusu, EEC tanısı konmuş iki kontrolle karşılaştırılmıştır. Otuz dört MEC hastası (%85) evre I ya da II lezyonlarına sahipti. MEC tümörü görülen hastaların %70'ine kapsamlı cerrahi evreleme uygulandı. Adjuvan tedavisi, rekürens oranı ya da sağkalım açısından iki grup arasında bir farka rastlanmadı. Jalloul ve ark. cerrahi olarak evrelemesi yapılmış 31 MEC tümöründen oluşan bir seri üzerinde çalıştı [20]. 26 (%83.9) hastada hastalarda evre IA lezyonu tespit edildi. Medyan takip süresi 62 aydı. Beş-yıllık-OS %86.3 idi. Buradan hareketle evre I ve II MEC hastaları sadece cerrahi olarak tedavi edildiğinde neticenin mükemmel olduğu sonucuna varıldı. Otuz dört MEC ve 64 EEC tümörlü hastayı kapsayan kontrollü olgu çalışmasında ise MEC hastalarındaki



Resim 1 | Müsinöz kistadenokarsinom makroskobik görüntüsü.

ral-bilateral oluşu önem arz etmektedir. Primer müsinöz tümörler genellikle daha büyük ve unilateral olma eğilimindedirler. Primer tümörlerin ortalama boyutu 16-20 cm'dir. Metastatik kanserler ise 11-12 cm civarında ve bilateraldirler. Patog-nomik olmamakla birlikte metastatik tümörlerin %32-48'i 10 cm'den daha büyüktür [2] (Resim 1 ve 2).

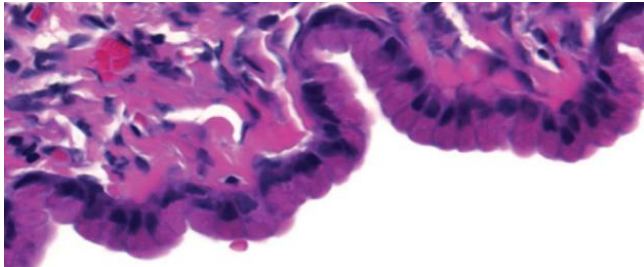
İntestinal tip müsinöz borderline tümörler için Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği tanı kriterleri; tümör gastrointestinal tip müsinöz stratifiye epiteldeki gibi kistik yapılar ve filiform papillalar içerebilir ve stromal desteği minimaldir, çekirdeği kistadenomlardakinden belirgin olarak daha büyüktür, mitotik aktivite bulunur, goblet hücreleri ve bazen Paneth hücreleri görülür fakat stromal invazyon yoktur. Stromal invazyon olmaksızın sitolojik atipi saptanan vakalar intraepitelyal karsinom olarak adlandırılmaktadırlar [9].

İnvazif müsinöz karsinom tanısı için >5 mm ya da >10 m² lik stromal invazyon olması gerekmektedir [2]. İnvazif müsinöz karsinom, iki alt

gruba ayrılır; ekspansil tip ve infiltratif tip. Ekspansil tip, normal over parankimini etkilemeden glandüler yayılım paterni gösterirler. İnfiltratif tip ise küçük bezleri, birbirinden ayrı hücreleri etkileyerek stromayı infiltre eder ve ekspansil tipten daha agresif klinik davranışa sahiptirler [10,11].

Bu tipler arasında net bir ayrım yapabilmek kolay değildir ve bir neoplazmın içinde malignensi derecesi açısından varyasyonlar görülebilmektedir. Kimi vakalarda benign kistadenomlar, borderline tümörler ve invazif müsinöz karsinomlar bir arada bulunabilmektedirler. Pratikte bu formların bir arada bulunması intraoperatif olarak yalnızca limitli bir alan değerlendirilebildiği ve bu tümörlerin oldukça büyük çaplara ulaşabildiği göz önüne alınır; frozen tanısını güçleştirmektedir. Ayrıca bu durum, tanıda da hatalara sebep olabilmektedir. Zira büyük bir neoplazm içinde küçük bir alandaki invazif karsinom kolaylıkla gözden kaçabilmektedir.

Primer müsinöz tümörler ile metastatik tümörlerin ayrımı oldukça güç olabilmektedir. Overe en sık metastaz yapan müsinöz karsinomlar, gastrointestinal sistemden, pankreastan, serviksten, memeden ve uterustan köken alanlardır [2]. Belirgin histolojik özellikler overe metastaz yapan müsinöz karsinomların primerini saptamaya yardımcı olabilir. Fakat bazen normalin dışında ya da birbiri ile örtüşen histolojiler varlığında tanı oldukça güçleşmektedir. Primer müsinöz tümör tanısında beraberinde düşük malign potansiyelli ve benign komponentlerin bulunması; ekspansil invazyon paterni ve bir mural nodül, brenner tümörü yada teratom bulunması yol göstericidir. Metastatik orijinli tümörlerde ise şu özellikler bulunur; belirgin desmoplastik yanıt; nodüler invazyon paterni, küçük tümör hücre kümeleri, beraberinde over stromasını parçalayan çok sa-



Resim 2 | Müsinöz over tümörünün mikroskobik görüntüsü.

ENDOMETRİOİD OVER KANSERİ

Dr. Ali Ayhan, Dr. Kemal Güngördük, Dr. Süleyman Özgün

Epidemiyoloji ve Histoloji

Endometrioid karsinom, epitelyal over kanserleri için %11'lik bir yer kaplar. Hastalığın tanı anındaki yaş orta değeri 56'dır [1,2]. Genel olarak iyi diferansiyedir, erken evrede tanı konur ve endometriois bağlantısı sıktır [3]. Bu alt tip, endometrioid adenokarsinomanın tipik glandüler hücrelerini, adenofibramatöz komponenti içeren veya içermeyen sküamöz diferansiyasyon odaklarından bir ya da daha fazlasını içerir [4]. Yüksek derece endometrioid karsinomları yüksek derece skuamöz kanserlerden ayırmak güçtür. İmmünotipik ve gen profillemeye çalışması önerilmektedir[4].

Patogenez

Endometrioid kanser endometriois ve endometrioizden köken alan endometrioid kanserle eş zamanlı görülür. Demir yüklemesinin yaptığı oksidatif stres kansere yol açan DNA mutasyonlarına neden olabileceği düşünülmektedir [5,6].

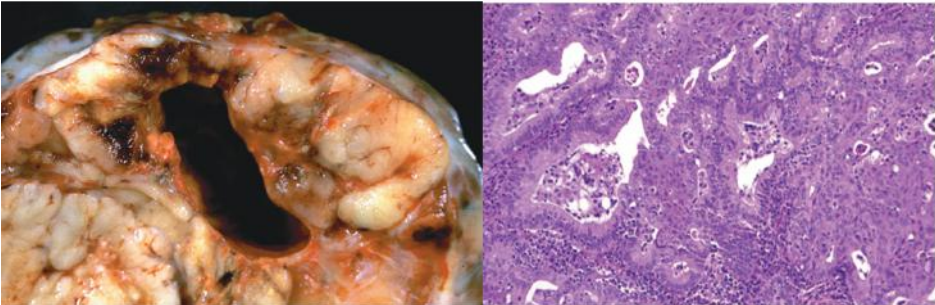
Moleküler Yolaklar

Ovaryan endometrioid kanserle bir çok gen mutasyon bağlantısı saptanmıştır. Bete-catenin ve PTEN gen mutasyonları en sık saptananları ol-

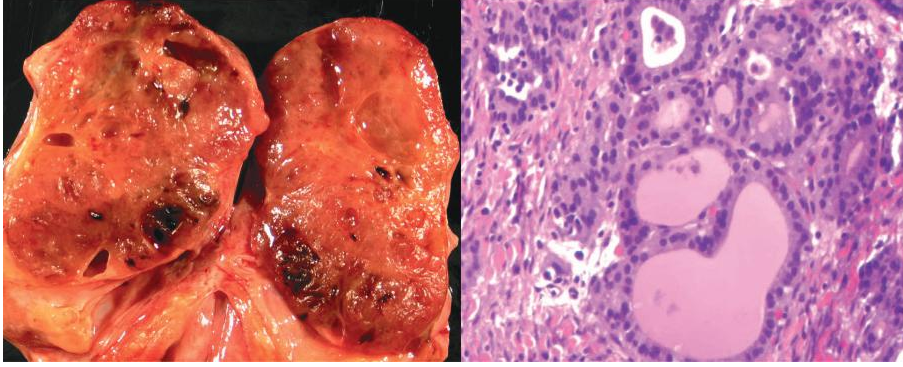
makla beraber PID3CA ve ARID1A tümör supresor genleri de görülebilir [7-14]. Yüksek seviyede mikrosatellit instabilitesi saptanırsa Lynch sendromu ile bağlantılı olabilir [15]. Endometrioid adenokarsinomun immünotipini endometrioid endometrial karsinomla benzerdir. İkisi de vimentin, ER, PR, PAX8 ve CA125 ekspresyonu yapar. İkisi de p16, p53, ve WT-1, calretinin ve inhibin ekspresyonu yapmaz. Eğer spesifik olarak p53, p16 ve WT-1 ekspresyonu varsa endometrioid overyan karsinom akla getirilmelidir. Bu tümör tartışmalı olmakla beraber büyük ihtimalle yüksek derece sküamöz karsinomların alt tipidir.

Klinik Seyir

Endometriois bağlantılı kanserler tipik olarak premenapozal dönemde görülür [16]. Yaklaşık olarak %50'si evre I ve %15'i evre II hastalık olarak saptanır. Özellikle erken dönem hastalıklar, seröz karsinomlara göre daha iyi bir toplam sağkalıma sahiptir [17]. Evre III ve evre IV tümörler dört kat artmış ölüm riskine sahiptir ayrıca iki veya daha fazla gebeliği olan kadınlar, nullipar ve bir gebeliği olan kadınlara göre iki kat artmış ölüm riski vardır. Düşük gravide sayıları belirgin olarak artmış oranda evre I ve evre II hastalıkla bağlantılıdır [17].



Resim 1 ve 2 | Endometrioid over tümörünün makroskopik ve mikroskopik görüntüsü.



Resim 7 ve 8 | Struma ovarii makroskopik ve mikroskopik görüntüsü.

nında görülür. En sık görülen kombinasyon ise disgerminom ve EST birlikteliğidir [1-3].

İçerdikleri komponente göre AFP ve/veya HCG salgılayabilirler. Bu tümörlerde kombinasyon kemoterapi, öncelikle de BEP rejimi, uygulanır. Serum tümör markerları tedavi öncesi pozitif ise kemoterapi sonrası negatifleşebilir. Bu negatifleşme ise tümörün sadece bir komponentinin gerilemesine bağlı olabilir. Özellikle immatür teratomu olan hastalarda kemoterapi sonrası rezidüel hastalık varsa ikinci bakış laparotomi yapılabilir [2-6].

En önemli prognostik faktörler, primer tümörün büyüklüğü ve malignite potansiyeli yüksek olan komponentin yüzdesidir. Evre 1A ve tümör boyutu 10 cm'den küçük hastalarda sağkalım %100'dür. Ayrıca 1/3'den daha az yolk salk tümörü, grade III immatür teratom veya koryokarsinom içermesinde iyi prognozla ilişkilidir [1-2].

GONADOBLASTOM

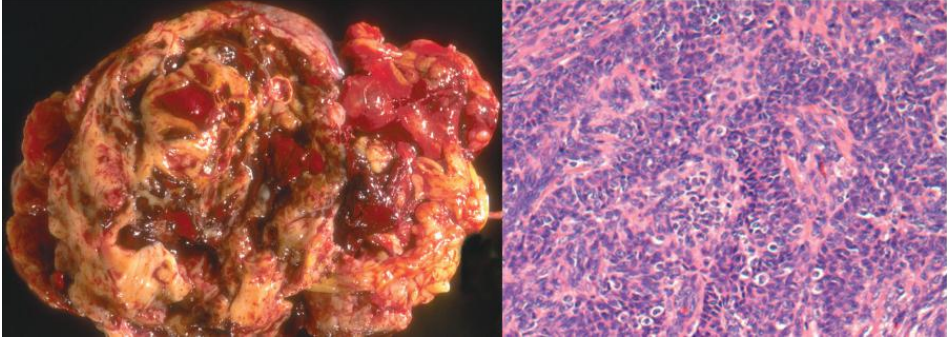
Disgerminoma benzeyen germ hücreleri ile granüloza veya sertoli tümör hücrelerine benzeyen gonadal stromal hücrelerden oluşan nadir bir tümördür. Genotip olarak 45 XO, ve 45X/46 XY olabilir. Fenotip %80 oranında dişidir. Klinik olarak, primer amenore, genital sistem anomalileri ve virilizasyon ile karakterizedir. Disgerminoma ile beraber olanlar çok iyi prognozludur. Gonadoblastomlar benign tümörlerdir. Tedavi malign komponente göre planlanır. Tanı konulur konulmaz (androjen insentivite sendromu dışında) bilateral salpingoofektomi yapılmalıdır. Uterus

korunmalı ve siklik hormon tedavisi ile kanama sağlanmalıdır [1].

Adjuvan Tedaviye Genel Bakış

Germ hücreli over tümörlerinde, cerrahi sonrası kemoterapi birçok durumda önerilmektedir. Evre 1A grade I immatür teratomlar ve evre 1A & 1B disgerminomlarda ise adjuvan KT verilmeyebilir [1-6]. Önerilen tedavi 3 ya da 4 kür BEP rejimini içermektedir. Birçok onkolog optimal cerrahi uygulanmış vakalarda 3 kür, makroskopik olarak rezidüel hastalık kalanlarda (supoptimal) ise 4 kür KT kullanmaktadır. Hastalarda, %15-25 oranında rekürrens olabilir. Rekürrens görülen hastalar, platin bazlı kemoterapilerle ya da radyoterapi ile tedavi edilirler. Uzun dönem kür olasılığı %90'nın üzerindedir. Bleomisin, etoposide ve sisplatin birçok hasta için geçerli rejimdir. Sınırlı bilgi olmasına rağmen herhangi bir sebeple sisplatin tolerans edemeyen hastalara karboplatin verilebilir. Adjuvan BEP rejimiyle uzun dönem sağkalım erken evre non-disgerminomatöz hastalıklarda %95-100, ilerlemiş hastalıklarda ise %75-80 arasındadır. Bleomisin akut ya da subakut pulmoner toksisite, etoposide myeloid supresyon, sisplatin renal ve nörotoksitesiteye neden olabilir. Bleomisin ayrıca pulmoner fibrozise neden olabilir. Pulmoner fonksiyon testleri bu hastalarda sık aralıklarla yapılmalıdır. Bleomisin toksisitesine bağlı erken dönem bulgular, hemitoraksın ekspansiyonunda azalma ve bazelde rallerin duyulmasıdır.

İleri evre OGCT hastalarda 3 ya da 4 kür KT tamamlanmalıdır. Hematopoetik büyüme faktör-



Resim 1 ve 2 | Granüloza hücreli tümörün makroskopik ve mikroskopik görüntüsü (Call-exner cisimciği görünmekte)

rosteneidon sentezler, granüloza hücreleri de bu androsteneidonu östradiole çevirir. Tümörün klinik fenotipinden, sentezlenen baskın hormon tipi sorumludur.

Yetişkin Tipi Granüloza Hücreli Tümörler

Yetişkin tipi granüloza hücreli tümörler en sık görülen seks kord stromal tümörlerdir ve over kanserlerinin %2-4'ünü oluştururlar. Sıklıkla 50-55 yaş civarında görülürler [1]. Düşük malignite potansiyeli olan tümörler olarak tanımlanır. Klinik prezentasyon tümör büyüklüğü, büyüme hızı ve salgılanan hormonların etkisine bağlı değişiklik gösterir. Yetişkin tip granüloza hücreli tümörler yavaş büyüyen ve sinsi seyirli kanserlerdir. Bir dekat sonra bile relaps görülebildiği için izlem uzun yıllar devam etmelidir [3]. Prognoz, sıklıkla iyi olarak değerlendirilse de ileri evre ya da relapslarda kötüdür [2].

FOXL2 genindeki mutasyonlar, yetişkin tip granüloza hücreli tümörlerle ilişkili hücreleri apoptoza göndermek gibi, genin bazı fonksiyonlarında kayıba neden olur. FOXL2 402C>G genindeki mutasyonlar GnRH reseptör ekspresyonunu azaltarak ve GnRH nedeniyle olan apoptotik etkilere direnç gelişimini sağlayarak yetişkin tip granüloza hücreli tümörlerin proliferatif etkinliğini artırır [2,3]. SMAD3, düzenleyici gen CCND2, ve GATA4, gibi genlerde yetişkin tip granüloza hücreli tümörlerin etiopatogenezinde rol oynayabilir [4].

Bu tip tümörler, %30 endometrium hiperplazisi - %10 endometrium kanseri ile birliktelik gösterir. Granüloza hücreli tümörlerle ilişkili endometrium kanseri erken evrede ve iyi farklılaşmış tümörlerdir [2].

Tümörün %2-5 oranında bilateralidir. Tanı anında olguların yaklaşık %80'ni evre I'dir. Menometroraji ve postmenapozal kanama, en sık bulgudur ve endometriumun uzun süre östrojene maruz kaldığını gösterir. Uzun dönemde, hematolojik yolla akciğer ve beyne metastaz yapabilirler. Hastaların %10'unda asit görülebilir. Rüptüre olup hemoperitoneuma neden olabilirler [1,3].

Makroskopik olarak, erişkin granüloz hücreli tümörler, multikistik ve çoğu zaman çapı 10-15 cm'yi geçen kitlelerdir. Yüzeyi sıklıkla ödemlidir ve alışılmamış şekilde komşu pelvik organlara yapışmıştır. Bu nedenle, tipik olarak epitelyal over kanserleri ya da malign germ hücreli tümörlerden daha geniş diseksiyon gerekir. Eksizyon sırasında, istem dışı rüptür ve tümörün kendisinden kaynaklanan intraoperatif kanama yaygındır [2,3].

Rekürrens için ortalama zaman yaklaşık 6 yıldır. Rekürrens sonrası ortalama sağ kalım süresi ortalama 5.6 yıldır [3]. En önemli prognostik faktör tümörün tanı anındaki evresidir (Tablo 2).

Tablo 2. Yetişkin Tip Granüloza Hücreli Tümörde Prognostik Faktörler

FIGO evresi
Tümör boyutu > 5 cm
On büyük büyütmede mitoz sayısının > 20
Hücresel atipi
Tümör rüptürü
Cerrahi sonrası rezidüel tümör varlığı
50 yaş > olan hastalar
Diyabet varlığı
Diffüz histolojik patern
Call-Exner cisimciklerinin olmaması

Androjenler and androjen prekürsörleri (ör, 17 hydroxyprogesterone, testosterone, androstenedione) çoğunlukla bu tümörler tarafından salgılanır. İnhibin ve AFP üretimi Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin çok az bir kısmında görülebilir.

Bu tümörler, çoğunlukla androjenler olmak üzere sıklıkla seks steroid hormonlarını üretirler. Sonuç olarak, kadınların üçte birinde (%35) belirlirgin virilizasyon gelişir. Hastaların %10'u hirsutizm, temporal saç dökülmesi, ses kalınlaşması ve klitoris büyümesi ile karakterize androjen fazlalığı bulgularına sahiptir [1]. Aniden ortaya çıkan ve hızlı bir ilerleme gösteren tümördür. Menstrüel bozukluklar da sıktır. Bu nedenle, tek taraflı ele gelen adneksiyel kitlesi ve androjenik bulguları olan bir hastada, operasyon öncesi Sertoli-Leydig hücreli tümörlerden kuşulanılmalıdır [1].

Yaygın olamamakla birlikte östrojenin çeşitli etkilerine bağlı olarak postmenopozal kanama, endometrial polip gelişimi, endometrial hiperplaz ve adenokarsinom gelişebilir. Androjenlerin periferik östrojenlere dönüşümü nedeniyle klinik olarak primer östrojen salgılayan tümörler gibi davranabilirler [2,3]. Birçok hasta ise, artmış testosteron seviyeleri nedeniyle defeminizasyon veya virilizasyon bulguları gösterir. Plasma androstenedion artmasına karşın üriner (dehydroepiandrosteron içeren) 17-ketosteroid seviyeleri normaldir. Artmış testosteron/androstenedion oranı androjen sekrete eden over tümörünü düşündürür [1].

Histopatolojik olarak 5 alttıpe ayrılmıştır (Resim 9 ve 10). İyi differansiye, orta differansiye,

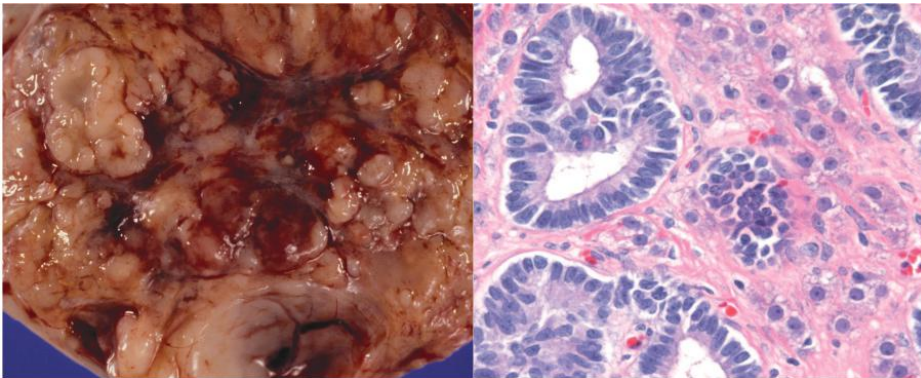
zayıf differansiye, retiform tip ve mikst tip. Çoğu histolojik olarak düşük gradelidir. Bazı Sertoli-Leydig hücreli tümörler diğer doku tiplerinide (müsinöz epitel, kıkırdak veya iskelet kası gibi) içerebilir. Non-epitelial dokuların bulunması kötü prognoz ve metastazla ilişkilidir [1,4]. Rekürrensler genelde zayıf differansiye tümörlerde görülür. Retiform tip, hepatositik differansiyasyonla ilişkilidir ve AFP seviyeleri yükselmiştir. Tümör "retiform patern" içeriyorsa prognozu kötüdür [2].

Tüm Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin %15 ile 20'si klinik olarak maligndir. Bu malign varyantlarda, prognoz çoğunlukla evre ve tümörün farklılaşma derecesine bağlıdır. Histolojik differansiyasyona göre lezyon boyutları değişir (İyi differansiye tümörlerde tumor boyutu ortalama 5 cm iken, kötü differansiye tümörlerde >15 cm'dir) [3].

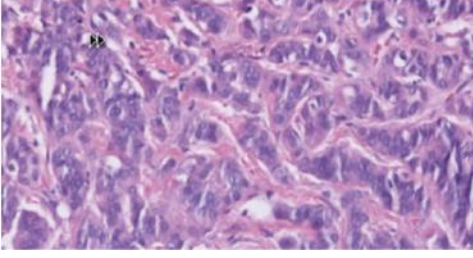
Sitoredüktif cerrahiye takiben serum testosteron seviyeleri hemen düşer ve sonrasında testosteron seviyelerindeki artış akla rekürren metastatik hastalığı getirmelidir. Prognoza etki eden faktörler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Sadece virilizasyon şikayeti olan hastalarda ayrıca tanı DHEA-S ve idrarda 17- ketosteroid seviyeleri bakılmalıdır, böylece adrenal kökenli patolojiler ayırtedilebilir. Bilgisayarlı tomografi istenmelidir. Asit ile birlikteliği sık değildir.

Sertoli-Leydig hücreli tümörlerle diğer hastalıkların birlikteliği görülebilir. Sarkoma botroides de içine alan mesenkimal tümörler ve Ollier hastalığı Sertoli Leydig hücreli tümörlü hastalarda görülebilir.



Resim 9 ve 10 | Sertoli Leydig hücreli tümörü makroskobik ve mikroskobik görünümü.



Resim 2 | Trabeküler karsinoid tümörün mikroskopik görüntüsü

kobik olarak, tümör uzun, genellikle dalgalı kordonlar veya oldukça yoğun fibromatöz konnektif doku stroması ile etrafı sarılı paralel trabeküllerden oluşur (Resim 2) [18,20].

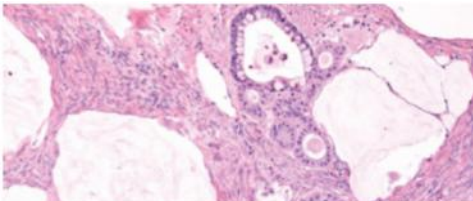
Müsinöz Karsinoidler (Goblet Hücreli Karsinoidler)

Krukenberg benzeri paterninden ve müsinöz adenokarsinomdan ayırt edilmelidir (Resim 3) [25-27]. Birçoğu 8 cm'den büyüktür.

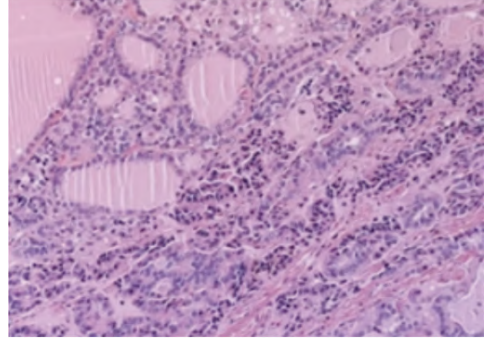
Strumal Karsinoidler

Karsinoid tümör ile derinlemesine karıştırılmış, tiroid dokusu ile oluşan şerit veya kord benzeri patern gösteren nadir bir ovarian tümördür. Diğer teratomatöz bileşenlerde bulunabilir (Resim 4). Struma ovarii'nin histolojik paternini gösteren tümörler, %50'den daha fazla tiroid dokusu içerir [31-33].

Strumal karsinoidler nadir görülürler ve matür kistik teratomlardan kaynaklanır. Matür kistik teratomlar ovarian tümörlerin yaklaşık %20'sini oluştururlar, %15'inin tiroid dokusu içerebileceği söylenir. Struma ovarii %50'den fazla tiroid dokusu içeren bir varyanttır ve ovarian teratomların yaklaşık %3'ünü oluşturur. Malign dönüşüm oldukça nadirdir (%0.1- 0.3). Çok nadiren metastaz yaparlar. En sık hayatın 5. ve 6. dekadında ve çoğunlukla cerrahi sırasında rastlantısal olarak tanımlanırlar [34-38].



Resim 3 | Müsinöz karsinoid tümörün mikroskopik görüntüsü.



Resim 4 | Strumal karsinoid tümörün mikroskopik görüntüsü

Moleküler Tanı

Karsinoid tümörler klasik olarak ön, orta, arka barsak tümörleri olarak ayrılmış, nadir görülen neoplazilerdir. Ön barsak tümörleri sıklıkla delesyon ve mutasyonlarla birlikte olan MEN1 geninin tutulumunu gösterir, oysaki orta barsak karsinoidlerinde kromozom 18 üzerindeki genetik değişiklikler bulunur. Arka barsak tümörleri genellikle oldukça düşük proliferasyon kapasitesi gösterir. Transforming growth faktör alfa/epidermal growth faktör reseptör tamir mekanizması tümör gelişiminde rol oynayabilir. Bazen, primer karsinoid tümörün lokalizasyonunu tespit etmede problem yaşanabilir. Böyle durumlarda, TTF-1'in analizi yardımcı olabilir. Bu faktör sadece ön barsak karsinoidlerinde eksprese edilir [39].

Tanı

Bilgisayarlı tomografi ile görüntülemeye ovarian karsinoid tümörlerin yaklaşık %60 ile 80'ni matür kistik teratom duvarının içinde solid nodül olarak görülebilir. Magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarında, T2 ağırlıklı görüntülemeye düşük sinyal yoğunluğuna sahiptir ve benign fibröz tümörleri taklit eder. Hiperintens solid komponentler serotonin tarafından desteklenen bol miktarda fibröz stromanın bir sonucudur. Primer ovarian karsinoidleri, gastrointestinal veya pulmoner karsinoid gibi metastatik tümörlerden ayırmak güç olabilir. In-oktreoscan 111 ya da Gadotat 68'li PET-CT radyonüklid görüntüleme önemlidir [29,30].

Diğer Tanısal Yöntemler

Klasik olarak, idrarda 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeyleri ölçülebilir, fakat idrar toplama

tır [25]. Benzer olarak Cohen ve ark. tarafından yapılan çalışmada, evre I-IIA KHSK hastalarında ameliyat sonrası adjuvan kemoterapinin sonuçları etkilemediği görülmüştür [26]. Buna karşın Kuji ve ark. tarafından yapılan IB1-IIB KHSK'da radikal histerektomi sonrası kemoterapi alan hastalarda hastalıksız ve total sağkalımın, kemoterapi almayan gruptan daha iyi olduğu saptanmıştır [26]. Radikal histerektomi sonrası adjuvan kemoterapi tedavisi tartışmalıdır. Bulgular muhtemelen kemoterapinin düşük aktivitesi nedeniyle faydasız olduğu yönündedir. Kemoterapi rejimlerinden en sık vinkristin-doksorubisin-siklofosamid veya etoposid-sisplatin rejimleri kullanılmaktadır.

İleri evre (evre IIB-IV) KHSK hastalarında kemoterapi tedavisinin prognozu arttırdığı raporlanmıştır [27]. Etoposid ve cisplatin küçük hücreli akciğer kanserinde en sık kullanılan tedavilerdir. Ancak KHSK'da konu ile ilgili prospektif çalışma yoktur [28]. İleri evre akciğerin küçük hücreli kanserinde etoposid ve cisplatin rejimi önerilmektedir. Cisplatin günde 60-80 mg/m² IV, etoposid üç günde bir 80-120 mg/m² IV her 21-28 günde bir verilir [21,29,30]. Çok merkezli bir çalışmada kemoterapinin total ve hastalıksız sağkalım sürelerini arttırdığı gösterilmiştir [21].

Kemoradyoterapi

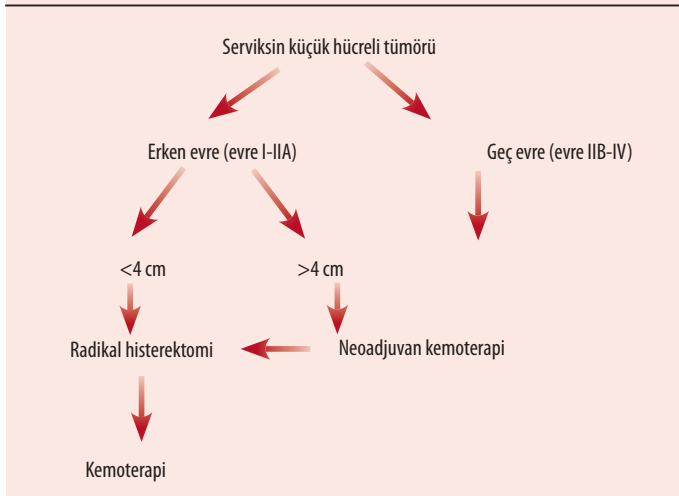
Randomize çalışmalarda, primer tedavide ve adjuvan tedavide yalnız kemoterapi ile kemorad-

yoterapi karşılaştırılmıştır. İleri evre, cerrahi için uygun olmayan ve medikal hastalıkları nedeniyle cerrahi tedavi edilemeyen hastalarda kemoradyoterapi tercih edilmektedir [22]. PET/CT'de lenf nodu metastazı olan olgularda kemoradyoterapi tedavisi verilmelidir [22]. Küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisinden örnek alınarak tedavide etoposid/sisplatin ve pelvik radyoterapi kullanılır [22].

Kemoterapi

Radikal cerrahi sonrası erken evre KHSK'da kemoterapinin kullanılması gerekmektedir [31,32]. Adjuvan kemoterapi komplet cerrahi rezeksiyon yapılan erken evre hastalarda verilmelidir. Radikal histerektomiyi takiben adjuvan sisplatin, vinblastin ve bleomisin veya vinkristin,doksorubisin ve siklofosamid veya sisplatin, etoposid tedavileri karşılaştırılmıştır [32]. Sisplatin, etoposid kullananlarda 5 yıllık sağkalım oranı %68 iken, sisplatin, vinblastin ve bleomisin kullanan grupta %33 olarak bulunmuştur [32]. Cisplatin, doksorubisin, etoposid tedavisi alan (radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu ve/veya radyoterapiden sonra) 10 hastanın olduğu çalışmada, ortalama sağkalım süresi 28 aydır [33]. Benzer büyüklükte diğer çalışmada ameliyat sonrası kemoterapinin sağkalımı geliştirdiği görülmüştür [28,34,35]. Sisplatin içeren rejimlerde toksisite yüksek iken, etoposid içeren rejimler daha iyi

Tablo 3. Serviks nöroendokrin tümörünün yönetim algoritması.



SERVİKS PRİMER LENFOMASI

Dr. Muzaffer Sancı, Dr. Kemal Güngördük, Dr. Varol Gülseren

Giriş ve Epidemiyoloji

Genital organların primer malign lenfoması nadir görülen bir hastalık grubudur [1-3]. Ekstranodal non-Hodgkin lenfomanın yaklaşık %1.5 kadarı genital sistemde görülür [4]. Tüm non- Hodgkin lenfomaların yalnızca %0.12'si serviksten kaynaklanır [5].

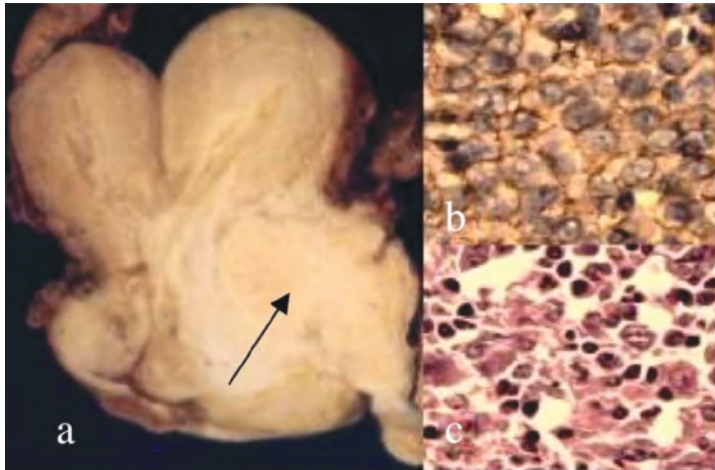
Serviks lenfomaları 20-80 yaş aralığında görülse, hastaların %80'i premenopozal dönemde görülür [2,6,7]. Ortalama tanı yaşı 46'dır. Diğer lenfomalar ile karşılaştırıldığında serviks lenfomaları daha genç yaşta görülür [2,6,7].

Serviks lenfomasının etyoloji ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ekstranodal lenfomanın insidansı, immünsupresif tedavi, HIV enfeksiyonu, toksin maruziyetinin artması ve tanı tekniklerinin gelişmesi nedeniyle, son yıllarda artış göstermiştir [8]. Ekstranodal lenfomanın önemli bir parçası AIDS ilişkili lenfoma olmasına rağmen, HIV ile ilişkili serviks lenfoması yalnız

bir vakada gösterilmiştir [9]. Serviks lenfoması ile kronik enfeksiyon arasında muhtemelen bir ilişki olduğu düşünülmektedir [10].

Klinik ve Patoloji

En yaygın semptomlar skuamöz hücreli serviks kanserine benzer olarak (%70) anormal vajinal kanama ve (%40) perineal ağrıdır. Nadir olarak ise abdominal kitle, dispareni ve üriner retansiyon söz konusudur [2,3,6]. Servikal stromadan kaynaklanan tümörün (skuamöz epitelde tümör yoktur) tanısında servikal sitoloji genellikle yardımcı olmaz (Resim 1). Polat ve ark., yaptıkları derlemede, Pap smear testinin olguların yalnızca %6.5'de pozitif olduğunu bildirmişlerdir [11]. Tanıda derin servikal biyopsi gereklidir. Histopatolojik değerlendirme ile lenfoma tanı alırken çeşitli hücre alt tiplerine ayrılır. En sık görülen (%30) histolojik tipi diffüz büyük B-hücreli Hodgkin dışı lenfomadır [12-14]. Tanı aldıklarında hastaların



Resim 1 | (a) Serviks primer lenfoması makroskobik görünümü; (b,c) Serviks primer lenfoması mikroskobik görüntüsü (Polat Dursu'nun izniyle 11nolu referanstan alınmıştır.)

Tablo 2. Malign Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Tipleri

	İnvaziv Mol	Koryokarsinom	PSTT
Önceki gebelik	Komplet/parsiyel mol	Olguların yarısında mol	Genellikle normal gebelik
Tümör markeri	Orta hCG yüksekliği	Yüksek hCG düzeyi	Düşük pozitif hCG düzeyi, HPL (human plasental laktogen) sekresyonu
Metastaz potansiyeli	Lokal invaziv, nadiren metastatik	Hızlı metastaz	Genellikle uterusu sınırlı ancak metastaz olabilir
Kemosensitivite	Tek ajanla kür	Çok duyarlı	Daha az duyarlı

FIGO'nun 26. raporunda GTN'li kadınların çoğu 25-29 yaşları arasında ve %82.7'si 40 yaşından genç olduğu bildirilmiştir [4]. Tekrarlayan molar gebeliğe sahip hastalarda, persistan tümör gelişim riski 5-6 kat daha yüksektir. Postmolar GTN riski ise parsiyel hidatiform molde daha az olup ortalama %0,1-11'dir [1-4]. Molar boşaltımdan sonra hastaların yaklaşık %15'de, diğer gebeliklerden sonrada nadiren lokal invaziv GTT gelişir. En sık lokal yayılım uterusu, en sık uzak yayılım akciğerde ve en ciddi yayılımda karaciğer ve beyinde görülür.

POSTMOLAR GTN RİSKLİ OLGULAR

Tablo 3'de postmolar GTN riskli olgular gösterilmiştir.

PATOLOJİK SINIFLAMA

İnvaziv Mol (*chorioadenoma destruens*)

İnvaziv mol, doku ve venöz kanallar aracılığıyla yayılım gösteren mol hidatiformun myometriu-

ma invazyonu sonucu oluşan benign bir tümördür. Yaklaşık olarak %10-17 oranında hidatiform mol, invaziv mole dönüşür ve %15'i de akciğer ve vajinaya metastaz yapar. İnvaziv mol tanısı genellikle molar tahliye sonrası (ortalama 6 ay sonra) persitan hCG yüksekliğiyle klinik olarak tanı konulur. Sıklıkla kemoterapiyle tedavi edilir. Tedavi edilmezse uterus perforasyonu ve kanama ortaya çıkabilir [3].

Koryokarsinom

Koryokarsinom (CCA) anormal trofoblastik hiperplazi, anaplazi varlığı ve koryonik villüs yokluğu ile karakterizedir. Hemoraji, nekroz, myometrium ve vasküler invazyon sonucu akciğer, beyin, karaciğer, pelvis, vajina, böbrek, barsak ve dalağa metastaz yapabilen malign bir hastalıktır. Herhangi bir gebelikten sonra görülebilir. Yaklaşık olarak %25 vaka abort veya tubal gebelik sonrası, %25'i term veya preterm gebelik ve %50'side hidatiform molden kaynaklanır. Mol hidatiform olguların %2-3'ü koryokarsinoma ilerler [3,5].

Tablo 3. Postmolar GTN Riskli Olgular

POSTMOLAR GTN RİSKLİ OLGULAR	
Belirteç	GTH açısından yüksek riskli parametreler
HCG tahliye öncesi	>100.000 U/L
Teka lutein kisti	>6 cm çapında
Uterus boyutu	Gebelik yaşından büyük
Yaş	>40
Toksik semptomlar	Hipertiroidizm, preeklampsi ya da solunum yetmezliği
Gebelik öyküsü	Önceki molar gebelik

NADİR GÖRÜLEN JİNEKOLOJİK KANSERLER

Editörler

Muzaffer SANCİ
Kemal GÜNGÖRDÜK
Ali AYHAN

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



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

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. Iskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...

0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-705-7



9 789752 777057