

Jinekolojik Kanserlerde Fertilite Koruyucu Cerrahi

Fertility Sparing Surgery in Gynecological Cancers

Kazım Gezginc, Elif Utku Dalkılıç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya

Özet

Günümüzde sosyal ve ekonomik şartlar nedeniyle kadınların çocuk sahibi olma yaşı giderek artmaktadır. Her ne kadar jinekolojik kanserler ileri yaşta görülseler de bunların önemli bir kısmı reproduktif çağda karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda patoloji, cerrahi ve kemoterapi alanlarındaki gelişmelerle birlikte artık jinekolojik kanserli hastalarda düşük riskli gruplar saptanabilmektedir. Tüm bunlar sonucunda çağdaş kanser tedavisinde; hastanın duyu durumu, fiziksel görünümü, cinsel işlevleri ve fertilite isteği göz önüne alınarak fertilite koruyucu tedavi yaklaşımları ön plana çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Jinekolojik kanserler, fertilite koruyucu cerrahi.

Abstract

Today, age of childbearing women is increasing because of social and economic conditions. Although gynecological cancers are seen in old age, some of them may occur in reproductive age. With recent advances in the fields of surgery, pathology and chemotherapy, low risk patient group can be identified in gynecological cancers. Fertility sparing surgery appears as a parallel development in current cancer treatment, when considering the emotional condition, physical appearance, sexual function and fertility desire of the patient.

Key words: Gynecological cancers, fertility sparing surgery.

GİRİŞ

Günümüzde anne olma yaşının ilerlemesiyle reproduktif dönemde tespit edilen jinekolojik kanserlerin tedavisinde fertilite koruyucu yaklaşım ön plana çıkmaya başlamıştır. Artan bilgi birikimi, cerrahi ve görüntüleme alanındaki gelişmelerin etkisiyle yeni tespit edilmiş erken evre kanserlerde fertilitenin korunmasına yönelik yaklaşımlar hastalara alternatif olarak sunulabilmektedir (1,2). Hasta ile fertilite koruyucu tedavi alternatiflerini tartışırken hasta uygulanacak bu tedavi yöntemlerinin standart yaklaşım olmadığı hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalığın tedavisine yönelik bilgilerin yanı sıra tedavi sonrasında, gebe kalınması durumunda karşılaşılabilecek problemler üzerinde durulmalıdır. Hastanın yaşı, hastalığın evresi, tümöre ait faktörler (histojik tip, diferansiyasyon derecesi, v.b.) obstetrik öyküsü, aile hikayesi ve fertilite öyküsü verilecek tedavi kararında önemlidir. Organ koruyucu cerrahide amaç; nüks ve iyileşme bakımından standart tedaviye benzer sonuçlara ulaşmak, yapışıklıkları önleyerek gelecekte hastanın gebe kalabilmesini sağlamak, gebelik durumunda obstetrik sonuçların yeterli olmasını sağlamak ve morbiditeyi en düşük seviyede tutmaktır (3,4).

Fertilite arzusu bulunan bir jinekolojik hasta ile karşılaşıldığında tedavi amacıyla hastalığın evresi, potansiyel ve prognostik risk faktörleri göz önüne alınarak düşük risk özellikleri taşıyan hastalarda en azından bir over (veya bir kısmı) ile uterus bırakılarak en uygun fertilite koruyucu yaklaşım denenebilir. Ancak hasta, eşi ve ailesi sağ kalım, fertilite ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu veya olumsuz etkileri konusunda bilgilendirilmelidir (4). Reproduktif endokrinolog, jinekolojik onkolog ve perinatolog, patolojik radyasyon ve/veya medikal onkolog ve radyologtan oluşan multidisipliner bir yönetim ekibi birlikte hareket etmelidir (5).

Over Kanserlerinde Fertilite Koruyucu Yaklaşım

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en çok ölüme yol açan kanserdir. Gelişmiş ülkelerde endometrium kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür (6). Amerika'da her yıl 26.000 hasta yeni tanı almakta ve 14000 hasta bu nedenle ölmektedir. Yaklaşık dörtte üçü tanı konduğu anda

ileri evrededir. 5 yıllık sağ kalım %40 düzeyinde olmasına rağmen erken tanı konması halinde sağ kalım düzeyi artmaktadır. Over kanserlerinin %85'i epitelyal over tümörleridir (7,8). Over kanserlerinde organ koruyucu yaklaşım evre 1 borderline, germ hücreli, seks kord stromal tümör, grade 1 epitelyal tümörlerde uygulanabilir. Standart tedavide mutlaka total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, tümör debulking, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, multiple biopsiler ve peritoneal yıkama yer almalıdır. Konservatif yaklaşımda ise uterus ve overlerden biri korunur ve karşı overden eğer gerekli görülürse wedge biyopsi alınabilir (6,8). Bu nedenle over kanserlerinde fertilite koruyucu cerrahi yapılabilmesi için hastalığın düşük risk grupları iyi tanımlanmalı ve hastalığın evrelemesi tam yapılmalıdır (Tablo 1) (9).

Epitelyal Over Tümörlerinde Fertilite Koruyucu Yaklaşım

Epitelyal over kanserleri en ölümcül jinekolojik kanserler olmakla birlikte tanı konduğu anda üçte ikisi ileri evrededir ve over kanserlerinin %85'ini oluşturur. %7-8 kadarı 35 yaş altında %3-17 40 yaş altında görülür (7,8). Fertilite koruyucu tedavi uygulanacak hastalarda prognostik faktörler değerlendirilmeli, düşük risk grupları iyi tanımlanmalı ve hastalığın evrelemesi tam yapılmalıdır. Fertilite isteği olan ve tümörün sağlam bir kapsül ile tek overde sınırlandığı, kitlenin mobil olduğu, ascitin olmadığı, karşı overin normal görüldüğü vakalarda işlem sadece tümörlü overin alınıp karşı over ve uterusun korunması ve diğer cerrahi basamakların eksiksiz bir biçimde yapılması şeklinde uygulanabilir. Bırakılacak olan overin mutlaka dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir zira evre I seröz tümörlerde %33, müsinöz tümörlerde %15 oranında bilateralite riski mevcuttur (10). Makroskobik olarak normal görünen overden biyopsi amaçlı rezeksiyon yapılması yada overin diseksiyonu (antimezenterik yüzden hilusa zarar vermeyecek şekilde diseksiyonu) bugün için önerilen bir yaklaşım değildir.

Evre IA, grade 1 ve 2 tümörlerde fertilite koruyucu cerrahi uygun tedavi seçeneği olabilir, adjuvan kemoterapi ise ek yarar sağlamamaktadır.

Tablo 1. Evre I over kanserlerinde düşük riskli gruplar (9)

Evre IC, grade 3 clear cell veya küçük hücreli tümörlerde erken evre ancak kötü differansiye ve risk etkenleri yüksek olan olgularda cerrahi sonrasında platin bazlı kemoterapi önerilmektedir (11). Bu olgularda ileri evre hastalıkta agresif cerrahi uygulanırsa da prognoz kötüdür ve özellikle adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda; over rezervi azalmaya başlamış 35 yaş ve üzerindeki kadınlarda gebe kalma şansı düşük olabilir. Son yayınlarda koruyucu cerrahi sonrası hasta ister kemoterapi almış ister almamış olsun başarılı sonuçlar bildirilmektedir (12,13). Erken evre epitelyal over kanserlerinde uygulanan koruyucu cerrahi sonuçları Tablo 2 'de özetlenmiştir (14). Evre I hastalığı bulunan olgularda rekürrens oranları benzer bulunmuştur. Evre I düşük grade tümörler ile ilgili olarak, radikal cerrahi ile koruyucu cerrahi karşılaştıran diğer çalışmalarda da survey oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı net bir şekilde ortaya konmuştur. Fertilitesi korunan hastaların gebeliklerinde abortus ve konjenital anomali riskinde artış bildirilmemiştir (12). Epitelyal over tümörlerinin bir kısmının herediter orijinli olabileceği akıldaki tutulmalı eğer hastanın ailesine ait meme-over kanseri veya kendine ait meme kanseri öyküsü varsa BRCA 1 ve 2 mutasyonu araştırılmalıdır. Hasta ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmeli ve koruyucu cerrahi kararı daha dikkatli bir şekilde alınmalıdır. Bu olgularda genellikle tamamlayıcı cerrahi önerilmektedir (15).

Borderline Over Tümörlerinde Fertilité Koruyucu Yaklaşım

Borderline over tümörleri epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır (16). Histopatolojik olarak stromal invazyonun olmaması ile malign tümörlerden ayrılan borderline over tümörleri aynı zamanda daha genç yaşlarda görülme ve daha iyi prognoz gösterme

Tablo 3. Serviks Kanserinde Fertilité Koruyucu Cerrahi İçin Hasta Seçim Kriterleri (29)

Fertilité arzusu
Klinik olarak başka infertilite nedeni olmaması
Evre 1A2-1B
Tümör boyutunun 2 cm altında olması
Endoservikal tutulum sınırda olması
Pelvik lenf nodu tutulumu olmaması

özelliklerine sahiptir. Hastaların yaklaşık 1/3'ü 40 yaş üzerindedir ve ortalama rastlanma yaşı epitelyal over kanserlerinden 10 yaş daha gençtir. Hastaların büyük bir kısmının reproduktif çağda olması ve yaklaşık %50-85 erken evrede olması nedeni ile konservatif cerrahi tedavide önemli bir yer teşkil etmektedir. Metastaz potansiyelleri bulunmasına rağmen bu tümörlerin prognozu çok iyidir ve evre 1 ve 2 borderline over tümörlerinde 5 yıllık sağkalım oranı %96-99 arası değişmektedir (15). En sık görülen tipler müsinöz ve seröz gruplar olup, tanı anında evre I olma ihtimalleri sırası ile %90 ve %60'dır. Yine müsinöz tümörlerde hastalığın tek overde olma ihtimali %90 iken serözlerde bu oran %50'dir (17). Borderline over tümörlerinde cerrahi yaklaşım primer olarak tümörün rezeksiyonu veya tek taraflı sapingoofektomidir. Sonrasında radyoterapi veya kemoterapi uygulanmaz. Frozen inceleme sonrası premenapozal hastalarda ve overyal fonksiyonlarının devamını isteyen hastalarda konservatif yaklaşım olarak unilateral oofektomi yapılır (18). Literatürde bakıldığında konservatif tedavi uygulanan hastalarda rekürrens oranları anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen sağkalım oranlarında farklılık saptanmamıştır (15). Lim-Tan ve arkadaşları aynı overde %6, karşı overde %3 ve her iki overde %3'lük nüks ihtimali olduğunu bildirirken, yüksek nüks oranlarının cerrahi sırasında kistin negatif bir cerrahi sınır ile çıkartılmaması neticesinde görülebileceğini savunmuşlardır (19). Rekürrens açısından takipte en etkili yöntemin transvaginal ultrasonografi olduğu bildirilmiştir (20). Borderline over tümörlerinde gizli mikroinvaziv tümör varlığı unutulmamalı patolojik örnekler seri kesitlerle incelenmelidir. Seröz borderline over tümörlerinde çift taraflı tutulum

Tablo 2. Erken evre epitelyal over kanserlerinde koruyucu cerrahi sonuçları (14)

	Hasta sayısı (n)	Evre	Nüks (n)	Metastaz bölgesi	Survey (hastalıksız /ölü)	Takip Süresi (ay)*	Reproduktif Sonuç (hastalık /gebelik)
Colombo, 1994	36	1A	3	1 karşı over	53/54/2	98	17/23
	1	1B	0	2 uzak metastaz			
	19	1C	0				
Zanetta, 1997	32	1A	4	1 beyin	53/3	94	20/27 ^a
	2	1B	0	1 akciğer		(34-175)	
	22	1C	1	1 dalak 1 karşı over 1 pelvis			
Morice, 2001	19	1A	3				
	1	1C	1	3 karşı over	18/2	47	4/4 ^b
						(6-201)	
Schilder, 2002	42	1A	4	3 karşı over,	50/2	78	17/32 ^c
	10	1C		1 akciğer 1 periton		(3-423)	

*:ortalama (min-maks),a: 17 term doğum, 8 abortus,2 ektopik;b: 3 term doğum 1 abortus; c: 27 term doğum, 5 abortus

Tablo 4. Mikroinvaziv Servikal Kanserlerde Prognoz (31)

	Reziduel tutulum
Cerrahi sınır (-)	%3
Cerrahi sınır (-), endoservikal küretaj (-)	% 4
Cerrahi sınır (-), endoservikal küretaj (+)	%13
Cerrahi sınır (+), endoservikal küretaj (-)	%13
Cerrahi sınır (+)	%22
Cerrahi sınır (+), endoservikal küretaj (+)	%33

olabileceği için diğer over de ayrıntılı değerlendirilmeli gerekirse biyopsi alınmalıdır. Sadece kistektomi yapılan vakalarda cerrahi sınırlar çok iyi değerlendirilmelidir (21).

Borderline over tümörü olan reproduktif dönemdeki kadınlarda cerrahi tedavi seçiminde en önemli nokta fertilité arzusunun olmasıdır. Koriyucu cerrahi yapılan bu hastalardaki spontan fertilité oranları literatüre bakıldığında %32 ile %65 arasında değişmektedir (22). Cerrahi tedavinin yanı sıra uygulanacak adjuvan kemoterapi hastanın fertilité yeteneğinde azalmaya neden olacaktır. Kemoterapi sonrası over fonksiyonları düzelen hastalar spontan gebe kalamazlarsa ovülasyon indüksiyonu veya IVF denenebilir. Follikül stimüle edici hormonu (FSH) yüksek hastalar için sonuçlar çok iyi değildir. Bu nedenle kanser tedavisi öncesi oosit veya embriyoların dondurularak saklanması gündeme gelmiştir (23). Cerrahi tedavi ve kemoterapi öncesi hastalardan elde edilen dondurulmuş embriyoların kullanılması, tedavi sonrası dönemde başarılı gebelik oluşumuna imkan sağlamaktadır. Dondurulmuş embriyolar ile %20-30 oranında başarılı IVF gebeliği bildirilmiştir (24).

Malign Germ Hücreli Over Tümörlerinde Fertilité Koruyucu Yaklaşım

Germ hücreli over tümörlerinde fertilité koruyucu cerrahi endikedir çünkü bu tümörler genellikle doğurganlık çağında, erken adult yaş grubunda ve fertilitesi ya hiç başlamamış ya da tamamlanmamış hastalarda görülürler. Tüm over tümörlerinin %20 ile %25 kadarını oluşturan germ hücreli tümörlerin sadece %3'ü maligndir (25). Özellikle kemoterapi rejimlerindeki gelişmeler ile birlikte bu tip kanserlerde hastaliksız sağ kalım oranları %95'lerin üzerine çıkmaktadır. Germ hücreli over tümörleri genellikle tek taraflı over tutulumu şeklinde iken disgerminomlar %15 ihtimal ile bilateral görülebilirler (25). Dolayısıyla

Tablo 6. Fertilité koruyucu tedavi için seçilme kriterleri (37)

Olgu
• Yaklaşık riskleri açısından bilgilendirilmiş
• 40 yaşın altında
• Nullipar
• Fertilité isteği olan
Tümör
• Endometrioid tip
• Grade 1
• Myometrial invazyon yok
• Ekstrauterin yayılım yok
Yardımcı Belirteçler
• Progesteron reseptör varlığı
• Vücut kitle endeksi
• Normal CA 125 düzeyi(?)

ileri evrelerde bile tümör tek overde lokalize olduğu için konservatif cerrahi uygulanabilir. Çoğu germ hücreli over tümöründe tek taraflı salpingooforektomi ve cerrahi evreleme yeterlidir. Disgerminomların bir kısmı ve gonadoblastomlar disgenetik gonadlardan kaynaklanabilir; bu durumda hastalardan kromozom analizi yapılarak, primer amonere öyküsü de varsa ve y kromozomu tesbit edilirse zaten bu hastaların gebelik şansları olmayacağı için fertilitenin korunması düşünülmez (14). Evre I disgerminomlar ile evre IA grade I immatür teratomlar haricinde diğer tüm tiplerde klasik olarak postoperatif adjuvan kemoterapi endikasyonu mevcuttur. En az 4 kür BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin) kemoterapisi önerilmektedir. Cerrahi evrelemesi yapılmış ve tek overle sınırlı olgularda diğer overden rastgele (random) biyopsi yapılması tartışılmaktadır. Karşı overe yapılacak wedge rezeksiyon ya da daha küçük rastgele biyopsiler cerrahi sonrası doku hasarı ve yapışıklıklar ile ileride tuboperitoneal infertiliteye yol açabileceği için önerilmemektedir (25,26).

Zanetta ve arkadaşlarının 169 malign germ hücreli overyan tümörlü hastada yaptıkları 138 hastaya konservatif yaklaşılmış, bunlardan 81'ine postoperatif kemoterapi uygulanmıştır. Tedavi alan hastalarda %80, almayanlarda %100 gebelik başarısı elde edilmiş, konjenital anomali oranı ise normal popülasyona göre yüksek olmakla birlikte iki grup arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (27).

SERVİKS KANSERLERİNDE FERTİLİTE KORUYUCU YAKLAŞIM

Tablo 5. Radikal vajinal trakelektomi sonrası obstetrik sonuçlar (29)

	Schaerleth ve ark.[8] n=10	Burnett ve ark.[7] n=21	Shepherd ve ark.[6] n=30	Mathevat ve ark.[3] n=95	Bernardini ve ark.[5] n=80	Plante ve ark. [4**] n=72	Toplam n=310
Gebelik/kadın	4/4	3/3	14/8	56/34	22/18	50/31	149/98
İlk trimester							
SAB(spaontan abortus)	0	0	4(%29)	9(%16)	3(%14)	8(%16)	4(%16)
TAB(terapötik abortus)	0	0	0	3	0	2	5(%3.4)
Ektopik	0	0	0	2	0	0	2(%1.3)
İkinci-trimester kayıp	2(%50)	1(%33)	1(%7)	8(%14)	1(%4.5)	2(%4)	15(%10)
Üçüncü-trimester doğumlar	2(%50)	2(%66)	9(%64)	34(%61)	18(%82)	36(%72)	101(%68)
>37 hafta	1	1	2	29	12	28	73(%72)

Tablo 7. Literatürde erken evre endometrium kanserinde fertilitte koruyucu yaklaşımı amaçlayan çalışmaların özetleri (37)

Çalışma	n	Takip Süresi	Remisyon	Nüks	Gebelik	Hayatta kalan	
Megestrol asetat 40-160 mg/gün veya medroksiprogesteron asetat(10)* aylık megestrol asetat	Retrospektif	12	40 ay	%75	1	%20	Tüm olgular
160 mg (3)* Megestrol asetat, Tamoksifen ve GnRHa Kombinasyonu (16)* Progesteron içeren rahim içi araç (28)*	Retrospektif (n=14) ve Prospektif (n=7)	21	7-46ay	%62	3	%14	19
	Prospektif	9	69ay	%88.9	4	VY**	Tüm olgular
	prospektif	12	12ay	%50	VY**	VY**	Tüm olgular

*: referans numaraları **: Veri Yok

Serviks kanseri tüm dünyada jinekolojik malignansiler içinde ölüme neden olan sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde servikal kanser taramaları sonucunda insidansında dramatik olarak azalma görülmüştür. Genel epidemiyolojik faktörler olarak parite, ilk gebelik yaşı, partner sayısı, düşük sosyoekonomik düzey, ırk, sigara içimi, HIV ve immünsüpresyon önemini korumaktadır. Genellikle servikal kanserlerin %15'i ve cerrahi olarak tedavi edilmiş stage 1B kanserlerin %45'i 40 yaş altındadır (28). Serviks kanserinin giderek daha erken yaşlarda görülmesi ve bu hastaların daha erken evrelerde tanı almaları nedeni ile tedavi seçiminde, organ koruyucu cerrahi ve hayat kalitesi giderek önem kazanmaktadır. Bu nedenle genç fertilitte istemi olan seçilmiş olgular ayrıntılı olarak değerlendirilip, eş ve aileler bilgilendirilerek fertilitte koruyucu cerrahi uygulanabilir. Konservatif cerrahi yöntemlerin uygulanmasına karar verme sürecinde dikkatli klinik evreleme ve konizasyon materyalinin dikkatli ve titiz bir şekilde incelenmesi kritik öneme sahiptir. Servikal kanserlerde fertilitte koruyucu cerrahi için hasta seçim kriterleri Tablo 3'de özetlenmiştir (29)

Evre 1A1(Mikroinvaziv) Servikal Tümörler

Serviks kanserinin evrelemesinde klinik evreleme sistemi kullanılmaktadır. FIGO'nun serviks kanseri için klinik evreleme sisteminde Evre 1 kanser servikte sınırlıdır. Evre 1A1 servikal kanserde invazyon derinliği 3 mm altındadır. Tümör derinliği 1 mm ve altında ise pelvik lenf nodu tutulum oranı %0,1'dir. Genel olarak Evre 1A1 servikal kanserde lenf nodu tutulum oranı %1'den azdır. Bu nedenle fertilitte istemi varsa cerrahi sınır negatifse lenfovasküler tutulum yoksa endoservikal küretaj negatifse konizasyon tercih edilen yöntemdir (30). Endoservikal küretaj pozitifse ve lenfovasküler tutulum varsa radikal trakelektomi sonrası pelvik lenf nodu disseksiyonu uygulanmalıdır. Tablo 4' de cerrahi sınır ve endoservikal küretajın prognostik önemi gösterilmiştir (31).

Evre 1A2 Servikal Tümörler

Evre 1A2 olgularda genellikle kabul edilen tedavi şekli modifiye radikal histerektomidir. Konservatif yaklaşımda ise konizasyon sonrası veya radikal trakelektomi sonrası mutlaka pelvik lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır (30).

Evre 1B Servikal Tümörler

Serviksin invaziv kanserlerinde tedavi radikal histerektomi, bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu veya radyoterapi; ileri evrede ise radyoterapi ile birlikte kemoterapidir. Ancak üst servikal tutulumun veya lenf nodu tutulumun olmadığı, tümör boyutunun 2cm altındaki olgularda radikal trakelektomi sonrası pelvik lenf nodu disseksiyonu uygulanabilir

(30).

Evre 2A Servikal Tümörler

Overtranspozisyonu, oosit ve embriyo kriyoprezervasyonu yapılabilir. Over transpozisyon cerrahisinin prensibi overlerin ışınlama sahasının dışına taşınmasıdır. Cerrahi teknik overlerin her ikisinin birlikte vasküler destekleri ile beraber parakolik boşluğun laterale ışınlama sahasından yeterli uzaklığa taşınması olarak tarif edilir (32). Laparoskopik cerrahi ile skar formasyonunda azalma, daha az yara yeri enfeksiyonu, daha az herni gelişimi ve daha kısa hastanede kalış süreleri gibi avantajlar vardır. Over transpozisyonu ile over fonksiyonları korunabilirken aynı zamanda tedavi edilmiş hastalarda yardımcı üreme tekniklerinin kullanılabilmesine olanak sağlanabilir (31). Radikal trakelektomi ve lenfadenektomi konservatif cerrahide önemli bir yöntemdir. Radikal trakelektomi vaginal veya abdominal yolla yapılabilir. Radikal vajinal trakelektomi için uygun olgular; genç, fertilitte beklentisi mevcut, ektoservikte sınırlı, tümör çapı 2cm'den küçük, endoserviks tutulumu olmayan olgular, lenfovasküler boşluk tutulumu olan evre 1A1 olgular, evre 1A2 olgular, seçilmiş evre 1B1 ve evre 1A2 olgulardır (33). Genellikle operasyona lenfadenektomi ile başlanır ve laparoskopik yol tercih edilir, eğer lenf nodu metastazı saptanmazsa radikal trakelektomi ile operasyon tamamlanır. Dargent ve arkadaşlarının 47 olguluk serilerinde radikal vajinal trakelektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılan olgularda ortaya çıkan 2 nüks vakada her iki olguda da tümör çapının 2 cm'den büyük ve lenfovasküler boşluk tutulumunun pozitif olduğu gözlenmiştir (34). Radikal trakelektomi uygulanan olgularda oluşan gebeliklerin ilk trimesterindeki abortus riski genel nüfus ile benzerdir ancak ikinci trimesterindeki abortus veya preterm doğum riski genel nüfustakilere göre daha yüksektir. Bu zamana kadar radikal trakelektomiye takiben bildirilen 100'den fazla üçüncü-trimester canlı doğum vardır (Tablo 5) (29). Kadınların çoğu üreme yardımı olmadan başarılı şekilde gebe kalır ve intrauterin inseminasyon, over stimülasyonu veya IVF ile de gebelik elde edilebilmiştir.

Endometrium Kanselerinde Fertilitte Koruyucu Yaklaşım

Endometrium kanseri günümüzde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Her yıl Amerika'da 40.100 vakaya yeni tanı konmakta (tüm kanserlerin %6'sı) ve buna bağlı 7470 ölüm (tüm kanserlerin %3'ü) bildirilmektedir (35). Genellikle 55-64 yaşları arasında görülmekle beraber %6'sı 35-44 yaşları arasında ve %1,5'lük kısmı 20-34 yaşları arasında görülür (36). Endometrium kanserlerinde prognoz erken belirti

verip erken tanı konabildiği için 5 yıllık sağkalım %83 düzeyindedir (36). Endometrium kanserlerinde nulliparite, obezite, adet düzensizliği, kronik anovulasyon, polikistik over ve infertilite tanımlanan risk faktörleridir. Fertilitenin devamını isteyen olgularda hastanın yaşı, tümörün histolojik tipi, hastalığın yaygınlığı değerlendirilip hasta ve yakınları bilgilendirilerek konservatif yaklaşım denenebilir. Endometrium karsinomunda standart tedavi total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, cerrahi evreleme ve lokal nüks riski yüksek olanlarda adjuvan radyoterapidir (37). Konservatif yaklaşımda hasta seçim kriterleri iyi belirlenmelidir. Myometrial invazyon yoksa, iyi differansiye evre 1A, grade 1 veya 2 endometrioid kanserlerde prognoz iyi olduğu için bu gruptaki hastalar tercih edilebilirler (38). Tablo 6' da fertilitte koruyucu tedavi için seçim kriterleri özetlenmiştir (37).

Endometrium kanserlerinde endometrial örnekleme yapılmalı, CA-125 düzeyleri çalışılmalı, MR yardımıyla myometrial ve servikal tutulumla birlikte uterus dışı yayılım değerlendirilmeli ve evreleme cerrahisi gerçekleştirilmelidir. DNA flow sitometrisi ve hormon reseptör analizi de yapılabilir (39). Konservatif yaklaşımda hormonal tedavi veya cerrahi tedavi denenebilir. Hormonal tedavide progestinler, GnRH analogları ve tamoksifen vb kullanılabilir. Endometrium kanserlerinde karşılanmamış östrojen etyolojide rol oynar. Dolayısıyla progestinler sistemik veya lokal olarak kullanılabilirler (40). Progesteron tedavisi 3 ila 12 ay boyunca uygulanan olgularda %55-75 kadarında hastalık gerilerken %12-50 kadarında nüks görülmektedir. 3 ila 6 ay aralıklarla sonografi, histeroskopi ve endometrial küretaj ile hasta mutlaka takip edilmelidir (38). Ancak progesteron içeren en etkili ajanın hangisi olduğu, hangi dozda ne kadar süre kullanılması gerektiği konusunda henüz standart bir tedavi protokolü oluşmamıştır. Tablo 7' de bu çalışmaların sonuçları özetlenmektedir (37). Tamoksifen, östrojenin reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek; GnRH analogları reseptörlerde down-regülasyon yaparak direkt antiproliferatif etkiyle tümör büyümesini azaltarak tekrarlayan endometrium karsinomlarında kullanılabilirler (41,42).

Uterus Sarkomlarında Fertilitte Koruyucu Yaklaşım

Uterin sarkomlar mezoderm kaynaklı olup genellikle 40 yaş altında görülürler ve malign uterus tümörlerinin %3'ünü oluştururlar. Sarkomlar agresif tümörlerdir standart tedavi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomidir. Fertilitenin devamını isteyen olgularda; Lissoni ve arkadaşlarının yaptığı konservatif yaklaşım hastalarda 8 olgunun 3'ünde gebelik bildirilmiştir (43). Az sayıda yayının bulunduğu bu konuda konservatif tedavi edilen bu hastaların fertilitesi tamamlandıktan sonra tedavilerinin tamamlanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Plante M. Fertility preservation in the management of gynecologic cancers. *Curr Opin Oncol* 2000;12:497-507.
2. Makta AP, Trope C. Fertility preservation in gynecologic cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:794-802.
3. Kesic V. Fertility after the treatment of gynecologic tumors. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:79-95.
4. Saunders DM, Ferrier AJ, Ryan J. Fertility preservation in female oncology patients. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:161-7.
5. Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, et al. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO Grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol* 2003;91:569-72.
6. Benedet JL, Pecorelli S. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancer. FIGO Committee on Gynecologic Oncology 2000;70(2):209-62.
7. Annual FIGO Report. 1994;22:42.
8. Juan P. Anchezar, Long-Term Follow-Up Results of Fertility Sparing Surgery in Patients With Epithelial Ovarian Cancer *Journal of Surgical Oncology* 2009;100:55-8.
9. Tufan B. Üreme çağındaki over kanserinde konservatif cerrahi hangi olgulara hangi limitasyonda yapılmalıdır? *TJOD Uzm Der* 2004;7:108-12.
10. McHale MT, DiSaia PJ. Fertility-sparing treatment of patients with ovarian cancer. *Compr Ther* 1999;25:144-50.
11. Trimbo JB, Timmers P. Chemotherapy for early ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:43-8.
12. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7.
13. Colombo N, Parma G, Lapresa MT, et al. Role of conservative surgery in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:206-11.
14. Özçelik B. Over Kanserlerinde Fertilitte Koruyucu Yaklaşımlar. *Erciyes Medical Journal* 2008;30(2):100-6.
15. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 2004;100:1045-52.
16. Trope C, Kaern J. Management of borderline tumours of the ovary: state of the art. *Semin Oncol* 1998;25:372-80.
17. Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:2658-564.
18. Berek JS, Berek-Novak-s-Gynecology-14th-edition-2007, PA: Lipincott Williams and Wilkins 2007:1479.
19. Lim-Tan SK, Cajigas HE, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988;72:775-81.
20. Maneo A, Vignali M, Chiari S, et al. Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2004;94(2):387-92.
21. Poncolet C, Fauvet R, Boccara J, et al. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:565-71.
22. Fauvet R, Poncolet C, Boccara J, et al. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumours: a French multicenter study. *Fertil Steril* 2005;83:284-90.
23. Anderson R, Kinniburgh D, Baird D. Preliminary experience of the use of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist in ovulation induction/in-vitro fertilization prior to cancer treatment. *Hum Reprod* 1999;14:2665-8.
24. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353:64-73.
25. Gershanson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2938-43.
26. Tangir J, Zelterman D, Ma W, et al. Reproduction function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):251-7.
27. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu MG, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015-20.
28. Covens A, Rosen B, Murphy J, et al. Changes in the demographics and perioperative care of stage Ia(2)/Ib(1) cervical cancer over the past 16 years. *Gynecol Oncol* 2001;81:133-7.
29. Alexander F. Burnett Laparoskopik lenfadenektomi ile birlikte radikal trakelektomi: onkolojik ve obstetrik sonuçların gözden geçirilmesi. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2006;18(1):8-13
30. Schorge JO, Lee KR, Sheets EE. Prospective management of stage 1A cervical adenokarsinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2000;78:217-20.
31. Kanat M, Güngör T. "jinekolojik kanserlerde fertilitte koruyucu yaklaşım" Çiçek MN, Mollamahmutoğlu L. "A dan Z ye Yardımcı Üreme Teknikleri" 2008;32:391.
32. Hadar H, Loven D, Herskovitz P, et al. An evaluation of lateral and medial transposition of the ovary out of the radiation field. *Cancer* 1994;74:774-9.
33. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, et al. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in

- preserving womens fertility. *Gynecol Oncol* 2004;93:469-73.
34. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, et al. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:1877-82.
 35. MJ: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
 36. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review 2005;1975-2005
 37. Karateke A, Çam Ç. Endometrium kanserinde fertilitate koruyucu yaklaşım. *TJOD - Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler* 2004;1:17-22.
 38. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy fort he management of grade 1 endometrial adenokarsinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):133-8.
 39. Morrice P, Fourchette V, Sideris L, et al. A need for laparoskopik evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol* 2005;96:245-8.
 40. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:651-7.
 41. Moore TD, Phillips PH, Nerenstone SR, et al. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions. *J Clin Oncol* 1991;6:1071-88.
 42. De Vriese G, Bonte J. Possible role of goserelin, an LH-RH agonist in the treatment of gynecologic cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14:187-91.
 43. Lissoni A, Cormia G, Bonazzi C, et al. Fertility-sparing surgery in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:348-50.