

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANA BİLİM DALI

**ENDOMETRİUM, SERVİKS, OVER
KANSERLERİNDE LENF NODU
DİSEKSİYONUNUN VE ÇIKARTILAN LENF
NODU SAYISININ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. SELİM PIRPANLAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANA BİLİM DALI

**ENDOMETRİUM, SERVİKS, OVER
KANSERLERİNDE LENF NODU
DİSEKSİYONUNUN VE ÇIKARTILAN LENF
NODU SAYISININ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SELİM PIRPANLAR

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. UĞUR SAYGILI

İÇİNDEKİLER

TABLolar	1
ŞEKİLLER	2
KISALTMALAR	3
ÖNSÖZ	4
ÖZET	5
SUMMARY	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
ENDOMETRİUM KANSERİ	8
I. EPİDEMİYOLOJİ	8
II. KLİNİK	8
III. RISK FAKTÖRLERİ	9
A. Uzun Süreli Karşılanmamış Östrojene Maruz Kalma	9
B. Endometrial Hiperplazi	10
C. Yapısal Faktörler	10
IV. TANI	11
V. AYRICI TANI	13
VI. TEDAVİ	14
VII. REKÜRRENS	14
VIII. PROGNOZİK FAKTÖRLER	15
A. Yaş	15
B. Irk	15
C. Histolojik Tip	15
D. Evre	17
E. Tümör derecesi (Grade)	17
F. Myometrial İnvazyon Derinliği	18
G. Servikal Tutulum	19
H. Vasküler İnvazyon	19
I. Adneksiyal Tutulum	19
J. Peritoneal Sitoloji	19
K. Lenf Nodu Tutulumu	20
L. Hormon Reseptör Durumu	20
M. Ekstraperitoneal Tutulum	21
N. Tümör Büyüklüğü	21
O. DNA Ploidisi	21
P. Onkogen Amplifikasyonu	22
Q. CA-125 Düzeyi	22
SERVİKS KANSERİ	22
I. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ	22
II. TANI	23
III. MALING SERVİKS TÜMÖRLERİNİN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	24
A. Skuamoz Hücreli Serviks Kanseri	24
B. Servikal Adenokanser	25
C. Küçük Hücreli Serviks Kanseri	25
D. Serviksin Diğer Nadir Tümörleri	25
IV. SERVİKS KANSERİNİN YAYILMA YOLLARI	26
V. SERVİKS KANSERİNDE KLİNİK EVRELENDİRME	26
VI. TEDAVİ	28

VII.	SERVİKS KANSERİNDE PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	30
A.	<i>Lenf Nodlarının Durumu.....</i>	30
B.	<i>Lezyonun Büyüklüğü</i>	30
C.	<i>İnvazyonun Derinliği</i>	31
D.	<i>Lenfovasküler Alan Tutulumu.....</i>	31
	OVER KANSERİ.....	31
I.	MALING OVER KANSERLERİNDE PATOLOJİK SINIFLAMA	31
II.	EPİTHELİAL OVER KANSERİ	33
A.	<i>İnsidans ve Epidemiyoloji.....</i>	34
B.	<i>Etiyoloji.....</i>	34
C.	<i>Tanı.....</i>	34
D.	<i>Epithelial Over Kanserinin Patolojik Özellikleri.....</i>	35
E.	<i>Epithelial Over Kanserinin Yayılım Yolları</i>	37
F.	<i>Over Kanserinde Evreleme.....</i>	37
G.	<i>Over Kanseri Tedavisi</i>	39
H.	<i>Prognotik Faktörler.....</i>	40
III.	GERM HÜCRELERİNDEN KAYNAKLANAN OVER TÜMÖRLERİ	41
A.	<i>Epidemiyoloji</i>	41
B.	<i>Tanı.....</i>	41
C.	<i>Disgerminoma</i>	42
D.	<i>İmmatur Teratomlar</i>	43
E.	<i>Endodermal Sinüs Tümörü</i>	44
F.	<i>Embriyonel Karsinom.....</i>	44
G.	<i>Overin Koryokarsinomu</i>	45
H.	<i>Poliembrioma</i>	45
İ.	<i>Mikst Germ Hücreli Tümörler</i>	45
IV.	SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER	46
A.	<i>Granuloza Stroma Hücreli Tümörler.....</i>	46
B.	<i>Sertoli Leydig Tümörler.....</i>	47
V.	SIK GÖRÜLMİYEN OVER KANSERLERİ.....	48
A.	<i>Lipoid Hücreli Tümörler.....</i>	48
B.	<i>Sarkomlar.....</i>	48
C.	<i>Küçük Hücreli Karsinomlar.....</i>	48
VI.	METASTATİK OVER TÜMÖRLERİ	49
A.	<i>Jinekolojik Metastazlar.....</i>	49
B.	<i>Non Jinekolojik Metastazlar</i>	49
C.	<i>Krukenberg Tümörü.....</i>	49
D.	<i>Melanom</i>	50
E.	<i>Lenfoma ve Lösemi</i>	50
	GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
	BULGULAR	51
	TARTIŞMA.....	70
	KAYNAKLAR	79

TABLolar

	Sayfa
Tablo – 1 Endometrial hiperplazinin endometrium kanserine dönüşme oranı.....	10
Tablo – 2 Endometrium kanserinde risk faktörü ve göreceli oranları	11
Tablo – 3 Postmenopozal uterin kanama nedenleri.....	12
Tablo – 4 Endometrium kanserinin histolojik sınıflanması	16
Tablo – 5 Endometrium kanserlerinde derecelendirme sistemi	18
Tablo – 6 Endometrium kanseri hastalarının klinik ve patolojik özellikleri.....	52
Tablo – 7 Endometrium kanserinde evre ve histolojik tipe göre ortalama lenf nodu sayısının altında ve üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi	56
Tablo – 8 Endometrium kanserinde sağkalım üzerine etki eden değişkenlerin çoklu analiz sonucu (Cox Proportional Hazard Model).....	57
Tablo – 9 Serviks kanseri olan hastaların klinik ve patolojik özellikleri.....	58
Tablo – 10 Serviks kanserinde evre ve histolojik tipe göre ortalama lenf nodu sayısının altında ve üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi	62
Tablo – 11 Serviks kanserinde sağkalım üzerine etki eden değişkenlerin çoklu analiz sonucu (Cox Proportional Hazard Model).....	63
Tablo – 12 Over kanseri olan hastaların klinik ve patolojik özellikleri	64
Tablo – 13 Over kanserinde evre ve lenf nodu metastazına göre ortalama lenf nodu sayısının altında ve üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi.....	68
Tablo – 14 Over kanserinde sağkalım üzerine etki eden değişkenlerin çoklu analiz sonucu (Cox Proportional Hazard Model).....	69

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil – 1	Endometrium kanserinde lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine etkisi	54
Şekil – 2	Serviks kanserinde lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine etkisi. ..	60
Şekil – 3	Over kanserinde lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine etkisi	66

KISALTMALAR

USG	:Ultrasonografi
TV – USG	:Transvajinal Ultrasonografi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
TAH	:Total Abdominal Histerektomi
BSO	:Bilateral salphingo ooferektomi
LND	:Lenf nodu diseksiyonu
BPLND	:Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu
PALND	:Paraaortik lenf nodu diseksiyonu
RT	:Radyoterapi
İKRT	:İntrakaviter radyoterapi
KT	:Kemoterapi
HSV	:Herpes Simplex Virüsü
HPV	:Human Papilloma Virüsü
B	:Değişkenin regresyon katsayısı
SE	:Standart hata
HR	:Hazard Ratio (Zarar Oranı)
GA	:Güven Aralığı
n	:Hasta sayısı
D&C	:Dilatasyon ve küretaj
FİGO	:Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Fedarasyonu

ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimleri ile bu alanda yetişmemde katkı sahibi olan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Oktay ERTEN, Prof. Dr. Ata ÖNVURAL, Prof. Dr. Berrin ACAR, Prof. Dr. Namık DEMİR, Prof. Dr. Turhan USLU, Prof. Dr. Bülent GÜLEKLİ, Prof. Dr. Cemal POSACI, Prof. Dr. Yakup ERATA, Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU, Doc. Dr. Uğur SAYGILI, Doc. Dr. Sabahattin ALTUNYURT, Doc. Dr. Serkan GÜÇLÜ, Doc. Dr. Erbil DOĞAN ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde başta ailem olmak üzere emeği geçen herkese saygı ve sevgilerimle.

Dr. Selim PIRPANLAR

ÖZET

Endometrium, serviks ve over kanserlerinde lenf nodu metastazı sağkalım oranlarını etkileyen önemli bir faktördür. Üç kanser grubunda da lenf nodu metastazı ile sağ kalım oranları azalmaktadır. Günümüzde bu jinekolojik kanserlerin cerrahi tedavisinin bir basamağını da lenf nodu diseksiyonu oluşturmaktadır.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada endometrium, serviks ve over kanseri tanısı almış hastalarda lenf nodu diseksiyonunun sağkalım oranları üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda endometrium, serviks ve over kanser grubundaki hastalarda cerrahi tedavi sırasında lenf nodu diseksiyonu yapılmasının sağ kalım oranlarını arttırdığı bulunmuştur. Endometrium kanseri için $P=0,037$, serviks kanseri için $P=0,009$, over kanseri için $P=0,011$.

Endometrium, serviks ve over kanser gruplarında, cerrahi tedavi sırasında belirlenen ortalama lenf nodu sayılarının altında veya üstünde, lenf nodu çıkartılmasının sağkalım oranları üzerine olan etkisi incelendi. İstatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

SUMMARY

In endometrium, cervix and ovarian cancer lymph nodes metastases is an important factor which effect the survival rates. In these gynecologic cancer groups, metastases of lymph nodes decrease the survival rates of patients.

In this retrospective study, the effect of pelvic, paraaortic and pelvic+paraaortic lymphadenectomy on survival rates of patients with endometrium, cervix and ovarian cancer was examined.

In our study we found that in these three gynecologic cancer lymphadenectomy increased the survival rates of patients. This increasing was found significant in statistical analysis. (P=0,037 for endometrium cancer group, P=0,009 for cervix cancer group and P=0,011 for ovarian cancer group.)

The median numbers of removed lymph nodes were found for pelvic, paraaortic and pelvic+paraaortic lymphadenectomy in endometrium, cervix and ovarian cancer groups. The remove of lymph nodes above or below these median lymph node numbers was not found significant in survival rates of patients in endometrium, cervix and ovarian cancer groups.

GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojik kanserler kadının genital organlarının maling hastlıklarıdır. Bu grupta başlıca endometrium serviks ve over kanserleri yer alır. Ülkemiz de jinekolojik kanserlerden en sık endometrium kanseri görülür. İkinci sırada over kanseri üçüncü sırada da serviks kanseri vardır.

Endometrium kanseri tüm kadın genital sistemi kanserlerinin %45'ini ve kadınlarda görülen kanserlerin %11'ini oluşturur (1). Primer olarak postmenopozal kadınlarda görülen ve yaş arttıkça seyri kötüleşen bir hastalıktır. Endometrioid adenokarsinom en sık görülen tipidir. Hastalığın evresi sağ kalımı etkileyen en önemli etkidir. Tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve daha az sıklıkla kemoterapi uygulanır.

Over kanserleri tüm jinekolojik kanserler içerisinde ölüm / hasta oranı en yüksek olanıdır (2). Over kanserlerinin yaklaşık %90'ı Epithelial Over kanseridir (3). Epithelial kanserlerin %75'i kötü prognozlu histolojik tiptedir. Over kanserinde de hastalığın evresi en önemli prognostik faktörlerdendir. Evreye ek olarak; hastalığın boyutu, asit hacmi, hastanın yaşı, performans statüsünde bağımsız prognostik değişkenlerdir (4). Tedavisinde esas olarak cerrahi ve kemoterapi uygulanır.

Serviks kanseri gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı açısından ilk sıradaki jinekolojik kanserdir. Serviksin en sık görülen kanseri Skuamöz hücreli karsinomdur. Histolojik olarak büyük hücreli keratinize, büyük hücreli non-keratinize ve küçük hücreli tipleri vardır (5). Servikal kanser için birçok risk faktörü vardır: İlk ilişki yaşının küçük olması (<16 yaş), multipl seksüel partner, sigara içimi, ırk, yüksek parite ve düşük sosyo ekonomik düzey (6). Serviks kanserinde radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi sonrasında hastaların yaşam süreleri pekçok faktöre bağlıdır. Bunlar lenf nodlarının durumu, tümörün büyüklüğü, paraservikal dokuların etkilenmesi, lenfovasküler aralığın invazyonunun olup olmaması, invazyonun derinliğidir (7). Tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır.

Jinekolojik kanserlerin cerrahi tedavisinin bir basamağında lenf nodu diseksiyonudur. Lenf nodu diseksiyonuyla jinekolojik kanserlerde metastaz olmuş veya olma potansiyeli olan pelvik ya da paraaortik lenf nodları çıkarılır.

Bu çalışmamızın amacı; kliniğimizde jinekolojik kanserlerin cerrahi tedavisi sırasında yapılan lenf nodu diseksiyonu uygulamasının hastaların sağ kalım süresi üzerine olan etkisini araştırmak, erken evre jinekolojik kanserlerde çıkarılan lenf nodu sayısı arttırıldığında sağ kalım süresinin uzayıp uzamadığını incelemektir.

ENDOMETRİUM KANSERİ

I. Epidemiyoloji

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir (2). ABD'de kadınlarda görülen tüm jinekolojik kanserlerin yarısına yakınına oluşturmaktadır. İnsidansı coğrafik olarak değişkenlik göstermekte olup Asya, Afrika ülkeleri ve Japonya'da Avrupa, Kuzey Amerika ülkelerinden 4–5 kez daha düşüktür (8). Tanı anında olguların yaklaşık %70'i postmenopozal dönemdedir, %95'i 40 yaşın üzerindedir, ortalama görülme yaşı 60'tır (9).

II. Klinik

Olguların çoğu anormal vajinal kanama nedeniyle erken evrede tanınır (10). Bunlar çoğunlukla postmenopozal kanama şeklindedir. Perimenopozal veya premenopozal dönemde menoraji veya metroraji şeklinde kanamalarda görülebilir. Endoservikal kanalda obliterasyonun izlendiği ileri yaşlardaki olgularda hematometra veya pyometraya sekonder kasık ağrıları ve kramplar uyarıcı olmalıdır. Anormal vaginal kanama ile kliniğe başvuran endometrial hiperplazili olgular %25 oranında iyi diferansiye endometrial adeno karsinomlar ile birliktelik göstermeleri nedeniyle önem taşımaktadırlar (11,12).

Hastalar genellikle obez olduklarından bimanuel vajinal ve rektal muayenede erken evrede herhangi bir patoloji saptanamaz. İleri evrede ise asit, tümörle infiltrate omentum, pyohematometra gibi bulgular ortaya çıkar. İnguinal lenfadenopati saptanabilir. Pelvik muayenede uterus büyük olabilir (10).

III. Risk Faktörleri

A. Uzun Süreli Karşılanmamış Östrojene Maruz Kalma

Karşılanmamış östrojene maruz kalmayı arttıran tüm faktörler, endometrium kanser riskini artırır. Karşılanmamış östrojen ekzojen olabileceği gibi endojende olabilir.

Patogenetik olarak endometrium kanserinin iki farklı tipinin olduğu ileri sürülmektedir (13,14). En sık rastlanan tipi endojen ya da ekzojen karşılanmamış östrojene maruz kalma öyküsü olan daha genç perimenopozal kadınlarda görülmektedir. Bu kadınlarda tümör hiperplazik endometrium olarak başlamakta ve kansere ilerlemektedir. Bu “östrojen bağımlı” tümörler daha iyi diferansiye olma eğilimindedirler ve hiperöstrojenizm ile birlikte olmayan tümörlere oranla daha iyi prognoza sahiptirler. Diğer endometrium karsinomu tipi, endometriumu stimüle edecek östrojen kaynağı bulunmayan kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Kendiliğinden oluşan bu kanserler patolojik olarak endometrial hiperplazi ile birlikte değildirler, fakat atrofik endometrium zemininde gelişebilirler. Bunlar daha az diferansiyedir ve östrojen bağımlı tümörlere göre daha kötü prognozluurlar. Bu “östrojen bağımlı olmayan” tümörler daha yaşlı postmenopozal zayıf kadınlarda görülme eğilimindedir ve orantısız olarak Afrikalı – Amerikalı ve Asyalı kadınlarda daha fazla görülmektedir (15). Menopoza genç bir yaşta girilmesi ve östrojen replasman tedavisinin verilmesi ile endometrium daha uzun bir süre ekzojen östrojen stimülasyonuna maruz kalır. Karşılıksız östrojenin iki yıldan fazla kullanılması ile endometrium kanser gelişme riski 2–3 kat artmakta tedaviye progestasyonel ajanların eklenmesi ile risk artışı olmamaktadır (16,17). Progestasyonel ajanların koruyuculuğu; östrojenlerin proliferatif etkilerine karşıt olarak progesteronun inhibitör etkisi, progesteronun hem östrojenin hemde progesteron reseptörlerinin sentezini inhibe etmesi ve endometrial hücre içinde progesteron tarafından uyarılan 17-β dehidrogenaz enzimi ile estradiolün daha zayıf bir östrojen olan estrona dönüşümüyle sağlanır (18).

Nonsteroidal antiöstrojen olan tamoksifen'in gösterdiği zayıf östrojenik etki bile endometriumu stimüle edebilmektedir (19). Tamoksifen meme kanserli olgularda rekürrensi önlemek amacıyla verilir, reproduktif dönemdeki antiöstrojenik etkisi

postmenopozal dönemde hafif östrojenik etkiye dönüşmektedir. Bu yüzden iki yıldan fazla tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski 2–3 kat daha yüksek bulunmuştur.

Endojen östrojen maruziyeti; obezite varlığında, kronik anovulasyonda (polikistik over sendromunda olduğu gibi) ve östrojen salgılayan granüloza-teka hücreli neoplazilerde gelişebilir.

B. Endometrial Hiperplazi

Kurman ve arkadaşlarının. (20) tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi olan ve ortalama 13,4 yıl takip edilen 170 hastayı içeren çalışmalarında saptadıkları hiperplaziden kansere dönüşüm oranları Tablo – 1’de verilmiştir.

Tablo – 1 Endometrial hiperplazinin endometrium kanserine dönüşme oranı

Hiperplazi Tipi	Progressif kanser %
Basit Atipisiz	1
Kompleks Atipisiz	3
Basit Atipili	8
Kompleks Atipili	29

Aynı çalışmada olguların %18’inin değişmeden kaldığı, %74’ünün ise düzeldiği gözlenmiştir. Endometrial doku örneklemesinde atipik hiperplazi saptanan hastalara histerektomi yapılırsa yaklaşık %25 oranında genellikle iyi diferansiye olmuş endometrial karsinomun eşlik ettiği görülecektir (11).

C. Yapısal Faktörler

Obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyonun endometrial kanser yönünden artmış bir risk gösterdiği eskiden beri bilinmektedir. Obezite endometrium kanseri yönünden major bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Kilo fazlası 9–23 kg olanlarda risk 3 kat artarken 23 kg üzerinde olanlarda ise 10 kat artmıştır (21). Yapılan

araştırmalarda androstenedionun periferik yağ dokusunda estrona dönüştüğü ve bu östrojenin yarattığı stimölasyonun endometrial kansere yol açtığı sanılmaktadır. Yine obez kadınlarda seks hormonu bağlayan globulin seviyesindeki düşüşe bağlı olarak serbest östrojen artmıştır bu artmış bioyararlanım endometrial stimölasyona katkıda bulunmaktadır (22). Oral kontraseptifler, progestasyonel ajanların eklenmesiyle yapılan hormon replasman tedavisi ve sigara kullanımı ise endometrial karsinom gelişme riskini azaltmaktadır. Sigara içen kadınlarda östrojen seviyelerinin düşük olduğu ve erken menopoz görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle sigara içenlerde endometrium kanser riskinin azaldığı tespit edilmiştir (23). Aşağıda endometrium kanserinde risk faktörleri ve relatif riskleri tablo 2’de verilmiştir (15).

Tablo – 2 Endometrium kanserinde risk faktörü ve göreceli oranları

Risk Faktörü	Göreceli Risk
Nulliparite ve tek çocuklu farkı	2
Nulliparite ve beş çocuklu farkı	5
Geç Menopoz	2.4
Obezite	
9–23 Kg	3
23 Kg’dan fazla	10
DM	2.8
Tamoksifen	2–3
Karşılanmamış Östrojen Tedavisi	4–8
Atipili endometrial hiperplazi	8–29
Pelvik radyoterapi öyküsü	8
Kombine oral kontraseptif	0.5

IV. Tanı

Endometrial karsinomu ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır, ortama yaş 60’tır. Endometrial karsinomlu kadınların yaklaşı %90’ında tek şikâyet olarak vajinal kanama veya akıntı vardır. Bazı kadınlar hastalığın uterus dışına yayılmasının bir

belirtilen pelvik bası ya da rahatsızlık hissi ile başvurabilmektedir (14). Anormal perimenopozal ve postmenopozal kanama ne kadar az ve kısa süreli olursa olsun ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır. Postmenopozal uterin kanama nedenleri tablo 3'te gösterilmiştir (24).

Tablo – 3 Postmenopozal uterin kanama nedenleri.

Kanama nedenleri	Sıklık %
Endometrial Atrofi	60–80
Östrojen replasman tedavisi	15–25
Endometrial polip	2–12
Endometrial hiperplazi	5–10
Endometrial kanser	10

Premenopozal kadınlarda anormal uterin kanama (menometrolaji, oligomenore vb.) ya da beklenen menopoz yaşının geçmesine rağmen devam eden siklik kanamalarla karakterize perimenopozal hastaların değerlendirilmesinde endometrial aspirasyon biyopsisi ilk basamaktır (25). Endometrial kanserli hastaların yalnızca %30-50'si anormal Pap test sonuçlarına sahip oldukları için Pap test güvenilir bir tanı yöntemi değildir (26).

Histereskopi ve D&C, servikal stenoz varlığında veya yeterli değerlendirmeyi sağlayacak aspirasyon biyopsisini tolere edemeyen hastalardan negatif endometrial biyopsi sonrası tekrarlayan kanama veya anormal kanamayı açıklayacak yeterli materyalin elde edilemediği durumlarda uygulanmalıdır. Histereskopinin, D&C ile kaçırılabilir fokal alanlardan görerek biyopsi alabilme, endoservikal kanalın incelenebilmesi gibi üstünlüklere sahiptir (27). Ultrasonografi (USG), özellikle düzensiz kanaması olan postmenopozal kadınlarda tanılarda tanılarda tanılarda kullanılmaktadır. USG, pelvik lenf nodu varlığı uterus boyutları, endometrium kalınlığı ve yapısı, myom varlığı ve pyohematometra'nın saptanmasında yararlıdır (28). Endometrial kalınlığın sayısal değerinin kanserin değerlendirmede efektif olmadığı görülmüştür. Bazı otörlerin hemfikir olduğu eşik değer olan 5 mm ve altında da endometrial kanser geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca bazı merkezlerde USG erken evre endometrium kanserlerinde myometrial invazyonu değerlendirmede kullanılmaktadır.

Gordon ve arkadaşları (29) 15 erken evre endometrial kanserli hastada B-mode real time ile yaptığı çalışmada USG'nin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinden daha sensitif olduğunu göstermişlerdir. Yine Kinkel ve arkadaşları (30) yayınlanmış olduğu meta-analizde USG ile yapılan myometrial invazyon tespitinde duyarlılığın %50–100 ve seçiciliğinin ise %65–100 arasında değiştiğini bildirmişlerdir.

Endometrium kanserinde preoperatif myometrial invazyon derinliğinin belirlenmesinde MRG birçok çalışmada kullanılmıştır (31,32). MRG, TV-USG ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkikinin erken evre endometrium kanserlerinde myometrial invazyonu değerlendirilmesinin yanı sıra servikal invazyonu değerlendirmede de etkinlikleri önemlidir.

İnvaziv endometrial kanserlerde pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı insidansı myometrial invazyon derinliği ve difransiyasyon derecesi ile doğru orantılıdır. Az difransiye, derin myometrial invazyon gösteren tümör varlığında pelvik lenf nodu tutulumu %35–40 paraaortik lenf nodu tutulumu %10–20 oranındadır. Lenf nodu metastazı bulunan olguların rekürrens riski yüksek olduğu için bu patolojik bulgu önem taşımaktadır. Bu bilgiye preoperatif dönemde ulaşmak tedavi planlamasını kolaylaştıracak, zaman kazandıracak, preoperatif dönemde radyoterapi planlamasına fırsat sağlayacaktır (33). CA–125, çölamik epitelinin embriyolojik gelişimi sırasında yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinlerin ekspresyonu ile oluşan yüzey antijenidir. İlerlemiş ya da metastatik endometrial kanserlerin çoğunda CA–125 düzeyleri yükselmektedir (34). Preoperatif serum CA–125 düzeyi cerrahi evrelemenin genişliğini saptama konusunda yardımcı olabilmekte ve eğer yüksek bulunmuşsa sonradan yapılabilecek kemoterapiye yanıtı değerlendirmede tümör belirteci olarak faydalı olabilmektedir. Tedaviye cevap veren hastalarda CA–125 negatiftir. CA–125 en yaygın olarak grade 1 tipik adenokarsinomalarda, seröz ve berrak hücreli karsinomalarda bulunmaktadır (35).

V. Ayırıcı Tanı

Endometrial kanserlerin ayırıcı tanısında anormal vajinal kanamaya neden olan diğer nedenler düşünülmelidir. Premenopozal hastalarda; gebelik komplikasyonları, leiomyom endometrial hiperplazi ve polipler, servikal polipler, servikal tubal ya da

ovarian neoplaziler gastrointestinal sistemin memenin ya da mesanenin metastatik tümörleri ayırıcı tanıda yer alır (11).

VI. Tedavi

Tedavi sırasında tümörün yaygınlığı, histolojik tipi, ekstrauterin yaygınlığı myometrial invazyonu, tümörün büyüklüğü ve hastanın genel durumu göz önüne alınacak faktörlerdir. Tedavi seçenekleri:

- Cerrahi
- Radyoterapi
- Kemoterapi
- Kombine tedaviler
- Destekleyici tedaviler

Evre Ia grade 1–2 ve Ib grade 1 olgularda pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu riski az olduğu için yalnızca total abdominal histerektomi (TAH) + bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) + Peritoneal sitoloji + omentektomi ve varsa büyümüş lenf nodlarından örnekleme yapılır. Örnekleme yapılan lenf nodlarında tutulum yoksa ek tedaviye gerek yoktur. Evre Ib grade 2 olgularda ek olarak vajen cuffına intrakaviter radyo terapi (İKRT) uygulanır. Evre Ic veya grade 3 olgularda lenf nodu tutulum riski nedeniyle postoperatif radyoterapi (RT) uygulanır.

Evre II olgularda radikal histerektomi + bilateral pelvik (BPLND) ve paraaortik (PALND) lenf nodu diseksyonu + omentektomi ve postoperatif dönemde RT uygulanır.

Evre III opere edilebileceğine karar verilen olgularda TAH + BSO Debulking + RT + Kemoterapi (KT) uygulanır. İnoperable olgularda ise RT + KT ve adjuvan sistemik tedavi uygulanır.

Evre IV olgularda ise RT + KT + Adjuvan sistemik tedavi uygulanır (36).

VII. Rekürrens

Erken evre endometrium kanseri nedeniyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'inde nüks gelişmektedir. Nükslerin %25'ten fazlası ilk tedaviden sonraki 2 yıl

içerisinde, %75'i ise ilk 3 yıl içerisinde gelişecektir. Amerika Birleşik Devletleri Jinekolojik Onkoloji grubunun (AGOG), 390 cerrahi evre I hasta üzerindeki çalışmasında sadece cerrahi tedavi uygulanan grupta vajen pelvis nüksleri tüm nükslerin %53'ünü oluşturmaktadır. Pelvis dış metastazın en sık olduğu yerler akciğer, abdomen, lenf nodları (aortik, supraklavikuler, inguinal) karaciğer, beyin ve kemiktir (37). Nüks endometrium kanserlerinde tedavi yaklaşımları; cerrahi tedavi, radyoterapi, hormon tedavisi (tamoksifen, progesterinler vb.), kemoterapi şeklinde uygulanmaktadır (36).

VIII. Prognostik Faktörler

A. Yaş

Endometrium kanseri ileri yaşlarda görülür. Ortalama görülme yaşı 60'tır bu hastaların %70'i postmenopozal dönemdedir (8). Yaş arttıkça kötü prognostik faktörlere sahip olma şansı artmaktadır. Bazı çalışmalarda yaşın önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Cerrahi olarak tedavi edilen 8495 adet evre I ve II hastayı içeren bir çalışmada 30–69 yaş grubunda %88,9 sağkalım bulunurken 70 yaş üzerinde %71,8 sağkalım bildirilmiştir. (38) Jinekolojik Onkoloji grup çalışmasında (39) Lurain ve arkadaşları (40) , hasta yaşının endometrium kanserinde yeniden ortaya çıkma konusunda bağımsız değişken olarak rol oynadığını bildirmişlerdir.

B. Irk

Beyazlarda siyahlardan daha fazla görülmektedir ancak siyahlarda; daha ileri evre daha yüksek derece ve daha derin myometrial invazyon yapma eğilimi vardır. Yaşlı ve siyah ırka mensup hastalar en kötü prognostik özelliklere sahiptir (41).

C. Histolojik Tip

Endometrioid tip dışındaki histolojik tipler endometrioid tipe oranla artmış nüks riski ve uzak yayılım riski taşırlar (42,43). Endometrioid tipte %92 oranındaki 5 yıllık sağkalıma karşı daha agresif seyirli olan tiplerden herhangi birinde bu oran %33 olarak bulunmuştur. Cerrahi evreler sırasında kötü histolojik tipli hastaların %62'sinde ekstrauterin yayılım mecuttur (42). Seröz karsinomlar sıklıkla lenfo-vasküler alan tutulumu ve derin myometrial invazyonla birlikte (8). Sherman ve arkadaşlarının, (43) seröz papiller karsinomun başka yayılma belirtileri olmadan, bir endometrial polibe sınırlı olduğu durumda bile hastaların %50'sinden fazlasında nüksün geliştiğini bildirmişlerdir.

Berrak hücreli karsinom tüm endometrial kanserlerin %5'inden daha az görülür. Karakteristik olarak yaşlı kadınlarda görülür ve endometrium kanserlerinin oldukça agresif bir tipidir. Prognozun papiller seröz karsinomdan daha kötüdür (44,45). Daha az görülen sekretuar ve müsinöz karsinomlar daha iyi prognozla ilişkilidir (46). Dünya Sağlık Örgütü'nün endometrium kanserleri için hazırlanmış olduğu sınıflandırma Tablo 4'te verilmiştir (21). Endometrioid tip en sık görülen tip olup, tüm olguların %80-90'ını oluşturur. Endometrioid karsinomların yaklaşık %15-25'i skuamöz diferansiyasyon gösteren tip %2'si villoglandüler tip ve %1'i sekretuar tiptedir (8).

Tablo – 4 Endometrium kanserinin histolojik sınıflanması

Histolojik Tip	Görülme Oranı %
Endometrioid adenokarsinom	87.4
Yaygın tip	
Varyantlar	
Villoglandüler / papiller	
Sekretuar	
Skuamöz diferansiyasyonlu	4.4
Müsinöz karsinom	0.6
Papiller seröz karsinom	2.9
Berrak hücreli karsinom	2.2
Skuamöz karsinom	0.2
Diğer	2.3

D. Evre

Endometrium kanserinde evre; kesin olarak bilinen en önemli prognostik faktördür. Günümüzde kullanılmakta olan ve 1988'de yeni düzenlemelerin yapıldığı FIGO(Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu) evreleme sistemine göre hastalısız 5 yıllık sağkalım; evre I hastalarda %91, Ib %88 ve Ic %81; evre II hastalarda IIa %77 ve IIb %67; evre III hastalarda IIIa %60, IIIb %41 ve IIIc hastalarda %32; evre IV hastalarda ise IVa %20 ve IVb %5 olarak bildirilmiştir (35).

Endometrium Kanserinde Evreleme

- Ia: Endometriuma sınırlı tümör
- Ib: Myometrium kalınlığının ½'den az invazyon
- Ic: Myometrium kalınlığının ½'den fazla invazyon
- IIa: Endoservikal glandüler invazyon
- IIb: Servikal stromal invazyon
- IIIa: Seroza ve/veya adnekslere yayılım ve/veya pozitif peritoneal sitoloji
- IIIb: Vajinal metastaz
- IIIc: Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
- IVa: Mesane ve/veya barsak mukozasına tümör invazyonu
- IVb: Uzak metastaz

E. Tümör derecesi (Grade)

Endometrium kanserlerinde histolojik derece prognozla yakın ilişkilidir. Grade 1 tümörlerde %79,8, grade 2 tümörlerde %73 ve grade 3 tümörlerde %57,9 oranında sağkalım izlenirken; nüks oranları sırasıyla; %4, %15, %41 olarak bulunmuştur (47). Grade 3 tümörlerin %50'sinde derin myometrial invazyon ve bunların %30'unda pelvik, %20'sinde paraaortik lenf nodu tutulumu izlenirken; grade 1 tümörlerde

%10'unda derin myometrial invazyon ve bunların %2,8'sinde pelvik %1,7 paraaortik lenf nodu tutulumu izlenmiştir (48). Yine pelvik lenf nodu metastazı olasılığı histolojik grade değerinin artması ile %5'lerden %25'lere çıkmaktadır (49). Derecelendirme yapısal patern ve nükleer özellikler temel alınarak yapılır, FIGO 1989 yılında endometrium kanserlerinde derecelendirme sistemini Tablo 5.deki gibi sınıflandırmıştır.

Tablo – 5 Endometrium kanserlerinde derecelendirme sistemi

Grade	Histopatolojik Özellik
1	Solid Komponent %0–5 arasında
2	Solid Komponent %6–50 arasında
3I	Solid Komponent %50'den fazla

F. Myometrial İnvazyon Derinliği

Tümör volümünü en iyi yansıtan parametredir daha önceki FIGO evrelendirme sisteminde yüzeysel, orta ve derin myometrial invazyon olarak değerlendirilmesine karşın, 1988 FIGO belirlemesinde sonra %50 iç ve %50 dış myometrial invazyon olarak kabul edilmiştir. FIGO evreleme sisteminde de prognostik faktör olarak yer alan myometrial invazyon derinliği; nüks gelişimi, lenf nodu metastaz sıklığı ve vasküler invazyon oranı ile ilişkilidir (8). (22)Tümörün histolojisi ve derecesi diagnostik kürtaj ile belirlenebilirken, myometrial invazyonun derinliği, kesin olarak spesimenin postoperatif patolojik incelenmesi ile belirlenebilmektedir. Ne var ki myometrial invazyonun varlığı ve derinliğinin preoperatif dönemde bilinmesi tedavi planlaması için önem taşımaktadır (50,51). Derin myometrial invazyon gösteren ve yüksek dereceli tümörlerde total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salpingo-ooferektomiye (BSO) ilave olarak pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmakta ve pereoperatif radyoterapi planlanabilmektedir (52). Endometriuma sınırlı tümörlerde hiç pelvik lenf nodu metastazı gelişmezken; bunlarda 5 yıllık sağkalım oranı %97,3'tür myometrium kalınlığının ½'den fazlasını infiltre eden tümörlerde %36,2 pelvik lenf nodu metastazı ve %33 oranında 5 yıllık sağkalım oranı görülür (22).

(39,51,53) Boronow ve arkadaşları (54) myometrial invazyon derinliğinin ekstrauterin yayılım ve lenf nodu ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; myometrial invazyon saptanmayan hastaların sadece %1'inde pelvik lenf nodu metastazı, dış 1/3 myometrial invazyonu olan hastalarda ise %25 pelvik ve %17 paraaortik lenf nodu metastazı tespit ettiler. Myometrial invazyon derinliğinin artışıyla birlikte sağkalım oranları azalmaktadır, yüzeyel invazyonu olanlarda bu oran %60'tır (55).

G. Servikal Tutulum

Serviksin tutulumu FİGO evreleme sisteminde evre II'yi gösterir. Servikal tutulumu endometrium kanserinde sağkalımı düşük düzeyde etkiler, genellikle diğer prognostik faktörlerle bir arada görülür ve izole olarak tesbit edilemediğinden tedavi planına katkısı sınırlı olup daha az öneme sahiptir (56).

Servikal tutulum; tümör derecesi, invazyon derinliği, tümör volümü ve nüks ile ilişkili bulunmuştur (57). Servikal tutulumu olan evre II hastalarda 5 yıllık sağ kalım %57,4 iken servikal tutulumu olmayan evre I hastalarda bu oran %74,2'dir (56).

H. Vasküler İnvazyon

Vasküler invazyon nüks ve sağkalım açısından endometrium kanserleri için bağımsız prognostik risk faktörüdür (37). Hanson ve arkadaşları (58) , vasküler invazyon derece I tümörlerde %2, derece III tümörlerde %42, yüzeyel myometrial invazyonu olanlarda %5 ve derin myometrial invazyonu olanlarda %70 oranında saptanmıştır.

İ. Adneksiyal Tutulum

Adneksiyal tutulum olan hastaların çoğunda bunları yüksek risk grubuna sokacak diğer kötü prognostik faktörler mevcuttur. Endometrium kanserli hastaların sadece %20'sinde yüksek risk olarak adneksiyal tutulum tespit edilmiştir ve bunlarda %85 oranında 5 yıllık sağkalım tespit edilmiştir (39). Adneksiyal tutulum varlığında primer karsinomun ayırt edilmesi gerekmektedir, eş zamanlı primer tümör olasılığı mümkündür, eş zamanlı tümörler çoğunlukla endometroid türdedir (59).

J. Peritoneal Sitoloji:

Endometrium kanserlerinde peritoneal sitoloji, yapılan çalışmalarda %12–15 oranında pozitif bulunmuştur. Pozitif sitoloji olan olguların %34'ünde nüks meydana gelmektedir. Aynı olgularda %25 pelvik ve %19 paraaortik lenf nodu tesbit edilmiştir. Ekstrauterin metastaz varlığında ise pozitif peritoneal sitoloji oranı %35'e yükselmektedir (60). Morrow ve arkadaşları (39) ,çalışmalarında abdominal nüks oranını, pozitif peritoneal sitolojide %9,3 ve negatif sitolojide %2,1 olarak bulmuşlardır. Larson ve arkadaşları (56) pozitif peritoneal sitolojisi olanların hiçbirisinde 5 yıllık sağkalım tespit edememişlerdir. Daha geniş serilerle yapılan bir çalışmada, peritoneal sitolojinin başlı başına iyi bir prognostik faktör olamayacağı tespit edilmiştir (61).

K. Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu metastazı ile drerin myometrial invazyon, tümör derecesinde artış, damar invazyonu, pozitif peritoneal sitoloji ve servikal tutulum arasında ilişki vardır. Paraaortik lenf nodlarında metastaz olup olmaması ekstrauterin risk faktörleri arasında en önemli olanıdır (8,57). Pelvik paraaortik lenf nodu metastazları tümörün myometrial invazyon derinliği ve histolojik evresi ile doğru orantılıdır (61). Pozitif pelvik lenf nodu olanlarda radyoterapi sonrası 5 yıllık hastalıksız yaşam %72 iken bu oran paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalarda %36'ya düşmektedir, bu da paraaortik lenf nodu tutulumunun kötü prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır (62). Pelvik lenf nodları ile ilgili Disaia ve arkadaşlarının (53) , yaptıkları çalışmada pelvik lenf nodu negatif olanlarda nüks %10,5 iken pozitif olanlarda %56 olarak bulunmuştur. Evre ile nüks arasında ilişki mevcuttur. Evre II'de pelvik lenf nodu tutulumu evre I'e göre daha fazla görülmektedir.

L. Hormon Reseptör Durumu

Endometrium kanserinde, normal siklik endometriümdan daha düşük olmakla birlikte östrojen ve progesteron reseptörleri bulunmaktadır (49,35).

Kimi çalışmalarda tümörün histolojik derecesi ve nükleer derecesi ile östrojen ve progesteron reseptörleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. İyi diferansiye tümörlerin %85'i östrojen ve progesteron reseptörü içerirken, az diferansiye

tümörlerde bu oran %13'tür (51). Hormonal reseptörü pozitif olan tümörler büyük oranda hormonal tedaviye cevap verirler (57). Geisenger ve arkadaşlarının (63) yaptığı çalışmalarda östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olan hastalarda sağkalım süresini, negatif olanlara göre belirgin olarak uzun olduğu bildirilmiştir.

M. Ekstraperitoneal Tutulum

Klinik evre I endometrial kanserli hastaların yaklaşık %4-6'sında peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazını içeren ekstra uterin metastaz görülür. Creasman ve arkadaşları (51) , lenf nodu metastazı ile ilgili olarak yaygın intraperitoneal yayılım bildirmişlerdir; intraperitoneal tümürlü hastaların %51'i pozitif lenf noduna sahipken yaygın intraperitoneal yayılımı olmayan yalnızca %7 hastanın pozitif lenf noduna sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Lurain ve arkadaşları (40) ektrauterin hastalıklı hastaların %50'sinde buna karşılık ektrauterin hastalığı olmayan hastaların %11'inde rekürens geliştiği, rekürens gelişiminin ektrauterin yayılım olan hastalarda hemen hemen 5 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir.

N. Tümör Büyüklüğü

Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı ve endometrial kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen önemli bir faktördür (64). Schink ve arkadaşları (65) klinik evre I 142 hastada tümör büyüklüğünü belirlemişler ve tümör büyüklüğü 2 cm den küçük olduğunda lenf nodu metastazı %4 ve 5 yıllık sağkalım oranı %98, tümör büyüklüğü 2 cm den büyük olduğu zaman ise lenf nodu metastazı %15 ve 5 yıllık sağkalımı %84 olarak bildirmişlerdir.

O. DNA Ploidisi

Akım sitometrisi analizlerinde endometrial karsinomların %65'inde DNA içeriği diploidi olarak saptanmıştır (63,66,67). Diploid olmayan tümör oranı; evre, tümör diferansiyasyon eksikliği, myometrial invazyon derinliği ile artmaktadır. Birçok çalışmada, DNA içeriği hastanın klinik gidişi ile ilişkili bulunmuştur; aneplod hücre popülasyonu içeren tümörü olan kadınlarda ölüm oranları genellikle daha yüksek olarak bildirilmektedir. Proliferatif indeks prognozla ilişkilidir (63).

P. Onkogen Amplifikasyonu

K-ras onkogeninde kodon 12 ya da 13'e ait mutasyonlar, endometrial adenokarsinomlarında %10–20 oranında bildirilmiştir (68). Bir çalışmada K-ras mutasyonu varlığı kötü prognoza işaret eden bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (69). İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörüne benzeyen bir hücre yüzeyi glikoproteinini kodlayan HER–2/neu onkogeninin aşırı ekspresyonu endometrial adenokarsinomlarda %10–15 oranında saptanmıştır. Metastatik hastalığı olan kadınlarda daha sık rastlanmakta ve aşırı ekspresyon varlığında sağkalım oranları azalmaktadır (70,71). Tümör supressör gen P 53'te değişiklik meydana gelmesi endometrial adenokarsinomlarda %20 oranında bildirilmiştir ve bu papiller seröz histolojik tip, ileri evre ve kötü prognoz ile bağlantılı bulunmuştur (72).

Q. CA–125 Düzeyi

Fizyolojik ve patolojik bazı durumlarda serum CA–125 düzeyi yükselmektedir. CA–125 düzeyi over kanseri, endometrium kanseri ve gastrointestinal sistem kanserleri gibi malignitelerde artmasının yanı sıra bazı bening durumlarda da arttığı bilinmektedir. Akut pankreatit, divertikülit, kronik karaciğer hastalığı, endometriozis, akut pelvik inflamatuvar hastalık, fonksiyonel over kisti gibi. Yapılan çalışmalarda endometrial adenokarsinomların yeniden tümör oluşumunun erken belirlenmesinde CA–125 düzeylerinin kullanılabileceği bildirilmiştir (73). Tedaviye cevap veren hastalarda CA–125 düzeyi negatiftir. Yeniden tümör gelişen hastalarda ise CA–125 düzeyi yükselmektedir. Özellikle kemoterapi alan hastalarda prognostik önemi belirgindir. CA–125 endometrial kanserlerin %66'sında ve siklik endometriumda glandüler epitelde immünohistokimyasal olarak gösterilebilmektedir. En yaygın olarak grade I endometrioid adenokarsinomlarda, seröz ve berrak hücreli karsinomlarda görülmektedir (16,35).

SERVİKS KANSERİ

I. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Serviks kanseri önceki yıllarda jinekolojik kanserler içinde ilk sırayı almasına rağmen, günümüzde ikinci ve hatta üçüncü sıraya inmiştir. Servikal kanserin düşük

insidansı Papanicolaou (Pap smear) testi ile yapılan etkin taramaya ve premalign lezyonların tespit edilmesine bağlıdır. Ancak servikal kanser dünya genelinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Tarama programları olmayan üçüncü dünya ülkelerinde servikal kanser mortalitenin önemli bir nedenidir.

İnvaziv serviks kanseri, uzun preinvaziv dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilir. Serviks kanserinin ortalama yaşı 52,2'dir (2).

Servikal kanser için bir çok risk faktörü vardır; ilk ilişki yaşının küçük olması (<16), multiple seksüel partner, sigara içimi, ırk, yüksek parite ve düşük sosyo ekonomik düzey. Bu risk faktörlerinin çoğu seksüel aktiviteye ve cinsel yolla bulaşan hastalık maruziyetine bağlıdır (74). 1970'li yıllarda Herpes Simplex Virüsü (HSV) Tip II'nin servikal kanser ve prekanseröz lezyonların gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür. Sonradan yapılan kontrollü çalışmalarda HSV ile servikal neoplaziler arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak şimdi Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonunun servikal kanser gelişiminde rolü olduğu belirlenmiştir.

Servikal displazi ve karsinogenezi başlatan olay olasılıkla HPV enfeksiyonudur. Skuamoz servikal kanserli hastaların %99'unda HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Seksenden fazla HPV tipi vardır; bunlardan 25'i alt genital traktusu etkiler. Onüç yüksek riskli HPV alt tipi vardır; bu yüksek riskli alt tipin ikisi, 16 ve 18 servikal kanserlerin %62'sinde tespit edilmiştir. HPV'nin hücrel gelişme ve farklılaşmayı etkileme mekanizması, viral E6 ve E7 proteinlerin P53 ile etkileşerek gen inaktivasyonuna yol açmasıdır (75).

II. Tanı

Serviks kanserli hastalarda en sık rastlanan semptom vajinal kanamadır, çoğunlukla postkoital kanama şeklindedir, ancak düzensiz veya postmenopozal kanama şeklinde de olabilir. İlerlemiş hastalığı olanlarda kötü kokulu vajinal akıntı, kilo kaybı veya obstrüktif üropati görülebilir.

Erken evre servikal kanserde tanı vajinal smear kontrolleri sırasında tesadüfen koyulur. Preklinik dönemde saptanan şüpheli veya pozitif vajinal smear sonucunda kolposkopi ile yönlendirilmiş biyopsi, loop eksizyon veya konizasyon tanı koydurucu yöntemlerdir.

Genel fizik muayenede, metastatik hastalığı ekarte etmek için supraklavikuler ve inguinal lenf nodları palpe edilmelidir. Pelvik muayenede vajene spekulum yerleştirmeli, serviks incelenmeli ve vajende hastalığın yayılımı araştırılmalıdır. İnvaziv kanserlerde serviks genelde sert ve geniştir ve bu özellikler vajinal tuşede değerlendirilmelidir. Parametrial yayılım en iyi rektal muayenede serviksın arkasında nodülarite bulunması ile saptanır.

Eğer belirgin tümör varsa poliklinikte yapılacak bir servikal biyopsi tanı için yeterlidir. Kolposkopi araştırıcıyı biyopsinin yapılacağı en invaziv alana yöneltmekte yararlıdır. Poliklinikte yapılan biyopsi ile tanı konulamazsa diagnostik konizasyon gerekebilir. Ayrıca USG, BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleride özellikle hastalığın yaygınlığının saptanmasında ve tedavi sonrası değerlendirilmesinde kullanılır (76).

III. Maling Serviks Tümörlerinin Patolojik Özellikleri

A. Skuamoz Hücreli Serviks Kanseri

Dört alt grup altında incelenirler:

1-Büyük hücreli non keratinize olanlar

2-Büyük hücreli keratinize olanlar

3-Küçük hücreli olanlar

4-Verrüköz olanlar

Skuamoz hücreli serviks kanseri hemen daima değişim bölgesinde metaplazik olayların anormal gelişim göstermesi ile başlayan CIN I, CIN II, CIN III ve mikroinvaziv kanser gibi lezyonlar ile devam eden bir sürecin sonucunda meydana gelir. Serviks kanserlerinin yaklaşık %80–90' ını skuamoz hücreli kanserler oluşturur. Büyük hücreli

karsinomlu hastalar, keratinizasyon olsun veya olmasın küçük hücreli tipten daha iyi prognoza sahiptir. Ayrıca küçük hücreli anaplastik karsinomlar, küçük hücre içeren az diferansiye skuamoz karsinomdan daha agresifdir. Prognoz, parametrial doku infiltrasyonundan ve pelvik lenf nodu metastazından olumsuz etkilenir (77).

B. Servikal Adenokanser

Serviks adenokarsinomlar invaziv serviks kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Histolojik olarak müsinöz adenokanser, adenoskuamoz kanser, clear-cell kanser ve papiller adenokanser olmak üzere alt gruplara ayrılır. Servikal adenokanserlerin prognozu skuamoz kanserlerden kötüdür. Çünkü tümörler klinik bulgu vermeden uzun süre sessiz kalarak serviksi ileri derecede büyütür ve erken dönemde yakın ve uzak metastaz yapar (78). Adenokarsinom servikal örnekleme ile tespit edilebilir, fakat skuamoz karsinomdan daha az güvenilirdir. Kesin tanı için servikal konizasyon gerekir. İnvaziv adenokarsinom saf olabilir veya skuamoz hücreli karsinom ile miks olabilir – adenoskuamoz karsinom. Saf adenokarsinom kategorisinde, tümörler oldukça heterojendir, hücre tipi, büyüme paterni ve diferansiyasyon oldukça farklılık gösterir. Servikal adenokarsinomların %80'i müsin üreten hücrelerden oluşur (77).

C. Küçük Hücreli Serviks Kanserleri

Bunlar nöroendokrin karsinoma, serviksin karsinoid tümörü ve yulaf hücreli kanser gibi alt gruplara ayrılabilir. Bu tümörler genel olarak kötü prognostik özellikler gösterirler (79). Serviksin nöroendokrin tümörleri nadirdir ve tedavi rejimleri küçük vaka serilerine dayandırılmıştır. Tanı konduğunda genellikle yayılmıştır. Kemik, beyin, karaciğer, kemikiliği en sık metastaz yaptığı bölgelerdir. Bir çalışmada, servikte sınırlı lezyonu olduğu görülen 11 hastada yüksek oranda lenf nodu metastazı tespit edilmiştir (80).

D. Serviksin Diğer Nadir Tümörleri

Yukarıda sayılan histolojik tiplerden başka sarkom lenfoma ve melanom gibi malign tümörler servikte görülebilirler. Serviksin en önemli sarkomu embriyonal rhabdomyosarkodur. Botryoid sarkom, üzümüne benzer polipoid nodüller içerir, tanı

rhabdomyoblastların saptanması ile konur (81). Leiomyosarkoma ve mix mezodermal tümörler serviksi primer olarak tutabilir ancak daha çok uterin tümörlere sekonderdir. Rekkürens gelişirse, genelde santral rekürensistir (82).

IV. Serviks Kanserinin Yayılma Yolları

Serviks kanseri şu şekilde yayılabilir:

1-Servikal stroma, korpus, vajina ve parametriuma direk invazyon;

2-Lenfatik metastaz;

3-Kan yolu ile metastaz;

4-İntra peritoneal implantasyon;

Serviks kanserlerinde lenfatik yayılım en önemli prognostik faktörlerden biridir. Serviks kanserinde lenfatik metastazdan etkilenen lenf nodları iki grup altında toplanabilir. Bunlar:

1-Primer lenf nodları: Parametrial nodlar, paraservikal veya üretral nodlar, obturator nodlar, hipogastrik nodlar, eksternal iliak nodlar, sakral nodlar.

2-Sekonder lenf nodları: İliaka komunis nodlar, inguinal nodlar, paraaortik nodlar. (10)

V. Serviks Kanserinde Klinik Evrelendirme

Evre tümörün yayılım özelliklerini ifade eden bir sınıflama sistemidir. Günümüzde geçerliliğini koruyan Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Fedarasyonu (FİGO)'nun evreleme sistemidir.

Evrelendirme:

Evre 0 : İnsitu kanser, intra epitelyal karsinom

Evre I :Kanser servikste sınırlı.

Evre Ia : Serviksin prelinik kanseri, tanı yalnızca mikroskopik inceleme ile konur.

Evre Ia1	:3 mm altında stromal invazyon mevcut.
Evre Ia2	:Servikal stromal invazyon derinliği 5 mm'den ve horizontal yayılım büyüklüğü 7 mm'den az tümör. Mikroinvaziv serviks kanseri.
Evre Ib	:Servikse sınırlı Ia2'den büyük tümör.
Evre Ib1	:4 cm'nin altında tümör.
Evre Ib2	:4 cm'nin üzerinde tümör.
Evre II	:Tümör parametrium veya vajene yayılmış.
Evre IIa	:Tümör üst 2/3 vajinaya yayılmış parametriumda tümör yok.
Evre IIb	:Tümör parametriuma yayılmış fakat kemik pelvise kadar ilerlememiş.
Evre III	:Tümör 1/3 alt vajinaya ilerlemiş.
Evre IIIa	:Tümör 1/3 alt vajinaya ilerlemiş pelvik duvara ulaşmamış.
Evre IIIb	:Tümör pelvise kadar ilerlemiş veya böbrekte hidronefroz mevcut.
Evre IV	:Tümör pelvis dışına yayılmış.
Evre IVa	:Rektum ve mesane mukozasına yayılım var.
Evre IVb	:Tümör uzak metastaz yapmış.

Kanserli hastalarda tereddüt varsa, düşük evreyi seçmek gerekir. Klinik evreleme yapıldıktan ve tedavi başladıktan sonra yapılan ileri tetkikler veya cerrahi sonrası elde edilen bilgilerle değiştirilmemelidirler. Tedavi sırasında hastaların bulunduğu evreden üst evrede kabul edilmesi düşük evreli hastalığın sonuçlarının yanlış yorumlanmasına yol açar. Hastaların tanı sırasında klinik evreleme dağılımı şöyledir: %38 Evre I , %32 Evre II , %26 Evre III , %4 EvreIV. (83) FIGO tarafından geliştirilen klinik evreleme sistemi servikal kanserin lokal bir hastalık olduğuna inanılmasına ve çoğu vakanın ortaya çıktığı sağlık harcamalarının yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde cerrahi evrelemenin kullanılabilir olmamasına

dayanmaktadır. Klinik evrelemenin doğruluğu bir dereceye kadar sınırlıdır ve cerrahi evreleme bazı hastalarda pratik ve uygun olmamakla beraber daha etkin olabilir. Bu bilgilerin hastalığın yayılımını gösterdiğini ve tedavi sonuçlarını etkilediğini bilen bazı ekipler tarafından cerrahi evreleme savunulmaktadır (84). Ancak bazıları cerrahi evreleme kullanımının klinik ve araştırma protokollerine dâhil edilen hastalarla sınırlandırılmasına inanmaktadırlar. Bu görüş, cerrahi evrelemenin sağkalımı pozitif yönde etkilediğini ortaya koyan kontrollü randomize çalışma olmamasına dayanmaktadır.

VI. Tedavi

Serviks kanserinin tedavi prensipleri diğer malignitelerle aynıdır yani, hem primer lezyon hem de potansiyel yayılma alanları tedavi edilmelidir. Bu amacı elde etmek için tedavi seçenekleri primer tedavi için cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içerir. Radyoterapi hastalığın tüm evrelerinde uygulanabilirken, cerrahi sadece evre Ia ve IIb ile sınırlıdır. Evre I serviks kanserinin radyoterapi veya radikal histerektomiden sonraki 5 yıllık yaşam her ikisi içinde ortalama %85'dir. National Cancer Institute'un çalışmasında cerrahi ile tedavi edilen hastalarda prognozun radyoterapi ile tedavi edilenlere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (85). Özellikle overlerin korunması gereken genç hastalarda cerrahi tedavinin radyoterapiye üstünlükleri vardır. Radyasyon tedavisi uygulanan hastaların %8'inde tıbbi veya cerrahi tedavi gerektirecek düzeyde kronik mesane ve barsak problemleri olmaktadır. Bu tür problemler fibrozis azalmış vaskülarite nedeniyle oluştuğu için tedavisi oldukça güçtür. Cerrahi yaralanmalar ise tersine kolay onarılabilir ve uzun süreli komplikasyonları görülmez (86). Genellikle radikal histerektomi iyi fizik durumdaki hastalarda uygulanır. Kronolojik yaş kesin belirleyici değildir. Anesteziye gelişmelerle yaşlı hastalarda genç hastalar kadar radikal cerrahiye tolere edebilmektedir (87). Genellikle 4 cm çapından büyük lezyonlar opere edilmemektedir Çünkü bu hastalar postoperatif radyoterapiye gereksinim göstermektedir. Bu şekilde hasta seçimi olursa Üriner fistül %2'nin altında (88) operatif mortalite oranı %1'in altında olmaktadır (89).

Radikal histerektomide pelvik nod diseksiyonu, uterosakral ve kardinal ligamentlerin çoğunun çıkarılması ve vajinanın 1/3 üst kısmının çıkarılması vardır. Bu

tip operasyon Tip III radikal histerektomi olarak adlandırılır. Wertheim tarafından tarif edilen histerektomi daha az radikaldır ve kardinal ve utero sakral ligamentlerin proksimal yarısının çıkarılmasını kapsar. Bu prosedür modifiye radikal yada TipII radikal histerektomi olarak kabul edilir. Wertheim'in orijinal ameliyatında pelvik lenf nodu diseksiyonu yoktu ancak büyük lenf nodlarının selektif çıkarılması vardı. Radikal histerektomilerin bir başka sınıfı genişletilmiş Radikal Histerektomi (Tip IV)'dir. Tip IV operasyonda, periüreteral doku, superior vezikal arter ve vajenin 3/4 üst kısmı çıkarılmaktadır. Tip V operasyonda distal üreter ve mesane rezeke edilir. Bu prosedür nadiren uygulanır çünkü ilerlemiş hastalık varsa radyoterapi daha uygundur (90).

Radyoterapi: servikal skuamoz hücreli kanserin tüm evrelerinin tedavisinde radyoterapi uygulanabilir; evre I için %70, evre II için %60, evre III için %45 ve evre IV için %18 kür oranı vardır (83). Radyasyon tedavisinde genellikle lokal nodları tedavi etmek primer tümörü tedavi etmek için eksternal teleterapi ile santral tümörü etkilemek için intrakaviter brakiterapi kombinasyonu planlanır. Erken hastalığı olan hastalarda lenf nodu metastazı insidansı ihmal edilebilir düzeyde ise tek başına intrakaviter tedavi uygulanabilir. Tedavi sıralaması tümör volümüne bağlıdır. Evre Ib 2 cm altında olan lezyonlarda primer lezyonu ortadan kaldırmak için önce intrakaviter tedavi yapılır, sonrada pelvik nodları tedavi etmek için eksternal terapi uygulanır. Daha büyük lezyonlarda ise önce tümörü küçültmek ve kanser nedeniyle oluşacak anatomik distorsiyonu azaltmak için eksternal radyoterapi yapılır. Böylece terapist daha iyi intrakaviter dozimetre sağlar (91).

Kemoterapi: cerrahi ve radyoterapinin servikal kanser tedavisindeki başarısı nedeniyle kemoterapinin tedavide kullanımı sınırlıdır. Ancak radikal histerektomiden veya radyoterapiden önce tümörü küçültmek amacıyla neoadjuvan kemoterapi kullanılmıştır. Bu tekniğin etkinliği hakkında hiçbir randomize çalışma yayınlanmamıştır. Mevcut çalışmalardan elde edilen bilgiler eski kontrol gruplarıyla kıyaslandığı zaman neoadjuvan kemoterapi ile özellikle evre I ve II hastalıklarda %22–44 tam yanıt oranı elde edilebildiği, pozitif pelvik lenf nodu sayısında azalma olduğu, 2 ve3 yıllık hastalıksız sağkalım oranını geliştirdiği görülmüştür. 4 cm'den büyük olan evre I ve IIa tümürlü hastalarda radikal histerektomiden önce cisplatin,

vinblastin ve bleomycin kullanılan çalışmada radikal histerektomi spesimenlerinin incelenmesiyle %44'lük tam yanıt oranı ve %50'lik parsiyel yanıt oranı tespit edilmiştir (92).

VII. Serviks Kanserinde Prognostik Faktörler

Erken evre serviks kanserlerinde radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi sonrasında hastaların yaşam süreleri pek çok faktöre bağlıdır (93,94).

A. Lenf Nodlarının Durumu

Sağkalımı belirleyen en önemli faktör lenf nodlarının durumudur. Negatif lenf nodlu hastalarda 5 yıllık sağkalım %85-90'dır. Pozitif nodlularda ise yaşam oranı tutulmuş nod sayısı, lokalizasyonu ve metastazın büyüklüğü ile ilişkili olarak %20 ile %74 arasında değişir (95,96). Lenf nodu ile ilgili veriler şöyle özetlenebilir:

1- Common iliak lenf nodları pozitif ise, 5 yıllık yaşam %25 iken yalnızca pelvik lenf nodları tutulmuşsa %65'tir (97,98).

2- Bilateral pelvik lenf nodu varsa (%22–40 sağkalım) unilateral pozitif pelvik noda (%59–70 sağkalım) oranla prognoz daha kötüdür (97,99).

3- Üçten fazla pozitif pelvik lenf nodu varsa nüks oranı %68 iken, üç veya daha az lenf nodu pozitif ise %30-50'dir (95,100),

4- Pozitif pelvik lenf nodu olan hastalarda yalnızca tümör embolisi varsa 5 yıllık sağkalım oranı %82,5 iken lenf nodunda mikroskobik invazyon olanlarda sağkalım oranı %62,1 ve makroskobik hastalık olanlarda %54'tür (101).

B. Lezyonun Büyüklüğü

Lezyonun büyüklüğü yaşam için bağımsız bir belirleyicidir. 2 cm'den küçük lezyonlu hastalarda sağkalım oranı yaklaşık %90 iken 2 cm'den büyük lezyonu olan hastalarda sağ kalım oranı %60'dır (102). Primer tümör 4 cm'den büyükse, sağkalım oranı %40'a düşer (103). Jinekolojik Onkoloji Grubunun (GOG) prospektif çalışmasında 645 hasta analiz edilmiştir ve 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranının okult

lezyonu olanlarda %94,6, 3 cm'den küçük lezyonlu hastalarda %85,5 ve 3 cm'den büyük tümörlerde %68,4 olduğu görülmüştür (104).

C. İnvazyonun Derinliği

İnvazyonun derinliği 1 cm'nin altında olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90 iken invazyon derinliği 1 cm'den fazla olursa %63-78'e düşmektedir (93,104). Parametriumda yayılım olan hastalarda 5 yıllık yaşam oranı %69 iken parametrium negatif olanlarda %95'dir. Parametrium tutulduğunda pelvik lenf nodları da pozitif ise 5 yıllık yaşam %39-42'ye düşer (105,106).

D. Lenfovasküler Alan Tutulumu

Lenfovasküler alan tutulumunun önemi tartışmalıdır. Pekçok yayında lenfovasküler invazyon varken 5 yıllık sağkalım oranı %50–70 iken. İnvazyon yoksa 5 yıllık sağkalım %90 olarak verilmektedir (93,102). Diğer çalışmalarda ise diğer risk faktörleri kontrol edildiğinde anlamlı fark bulunamamıştır (104,107). Lenfovasküler tutulum bağımsız sağkalım belirleyicisi olmaktan çok lenf nodu metastazının belirleyicisi olabilir.

OVER KANSERİ

Tüm jinekolojik kanserler içerisinde over kaynaklı kanserler en büyük klinik grubu temsil eder. Epithelial kanserler, over kanserleri içinde en sık rastlanan grup olmakla birlikte metastaz yapana kadar asemptomatik kaldıkları için; tanı konduğu anda 2/3 vakada hastalık ileri seviyededir. Over kanserleri tüm jinekolojik kanserler içinde ölüm/hasta oranı en yüksek olanıdır (2). Bir kadın doğduğu andan itibaren hayatının herhangi bir zamanında over kanserine yakalanma riski %1,5 olmakla birlikte over kanserinden ölme riskide yaklaşık %1 civarındadır (108).

I. Maling Over Kanserlerinde Patolojik Sınıflama

1 - Çölamik Epitelyumdan Kaynaklananlar

A- Seröz Karsinom

B- Müsinöz Karsinom

C- Endometrioid Karsinom

D- Clear-Cell Karsinom

E- Brenner Tümörü

F- Transisyonel Hücreli Karsinom

G- İndiferansiye Karsinom

H- Mikst Tümör

2 - Germ Hücrelerinden Kaynaklananlar

A- Disgerminom

B- Teratom

I- İmmatur Teratom

II- Matur Teratom

a- Solid

b- Kistik

Dermoid kist (matür kistik teratom)

Maling transformasyonlu dermoid kist

III- Monodermal ve ileri derecede özelleşmiş

a- Struma ovarii

b- Struma ovarii ve karsinoid

c- Diğer

C- Endodermal Sinüs Tümörü

D- Embriyonel Karsinom

E- Poliembriyoma

F- Koryokarsinom

E- Miks formlar

3 - Seks Kord Stromal Tümörler

A- Granulosa stromal hücreli tümörler

Granulosa hücreli tümör

Tekoma fibroma grubu

B- Sertoli-Leydig hücreli tümör

İyi diferansiye

Orta derecede diferansiye

Az diferansiye

Heterolog elemanlı

C- Ginandroblastom

D- Unklasifiye

4 - Non-Spesifik Mezenkimden Kaynaklananlar

A- Sarkomlar

B- Lenfomalar

5 - Metastatik Tümörler

II. Epithelial Over Kanseri

Over kanserlerinin, yaklaşık olarak %90'ı çölamik epitelden veya mezotelyumdan kaynaklanır (108). Hücreler metaplaziye uğrayabilen primitif

mezodermin ürünüdür. Onkogenlere genetik yatkınlık bulunması ve/veya onkojenik ajanlara maruz kalınması sonucu neoplastik transformasyon meydana gelir (109).

A. İnsidans ve Epidemiyoloji

Malign epithelial over tümörleri özellikle 50 yaşın üzerinde gözlenirler. Ortalama görülme yaşı 59, en sık karşılaşıldıkları yaş grubu ise 60-64'dür. İnsidans 40-44 yaş grubunda yaklaşık olarak 16/100.000 iken, 50 yaşın üzerinde 35/100.000'e, 75-79 yaş grubunda ise tepe nokta olan 54/100.000'e çıkar. İnsidans açısından ülkeler arasında homojen bir dağılım yoktur (110).

B. Etiyoloji

Over kanseri, infertilite ve düşük parite ile ilişkili bulunmuştur (111). Her ne kadar, galaktoz kullanımı, tüp ligasyonu, pudra kullanımı gibi birçok epidemiyolojik değişken over kanseri ile korele bulunmuşsa da hiçbirisi de üreme çağı süresi ve üreme çağı öyküsü kadar, over kanseri ile alakalı bulunmamıştır (111,112). Erken menarş ve geç menapoz over kanseri riskini artırır. Bu faktörler ile parite ve infertilitenin over kanseriyle ilişkisi, over supresyonunun önemli bir etken olacağı hipotezini doğrulamıştır. Teorik olarak over yüzey epiteli tekrarlayan hasar ve onarıma maruz kalır. Bu hasar tamir sürerci mevcut germline mutasyonların ortaya çıkmasına izin veren spontan mutasyonlara veya direkt onkojenik fenotipe sebep olur (112).

C. Tanı

Erken evrede genellikle semptom vermezler, ileri evrede ise metastazlara bağlı semptomlar ağırlık kazanır. Epithelial over kanserleri hızlı büyümeleri ve intraperitoneal yayılım göstermeleri nedeniyle yakalandıklarında sıklıkla ileri evrelerdedirler. Semptomların başlıcaları karında gerginlik ve baskı hissi, dispepsi, anormal vajinal kanama, kabızlık ve üriner şikâyetlerdir. Ağrı ve karında şişkinlik ise genellikle hastalığın ileri evrelerinde gözlenir.

Rutin pelvik muayene, ancak çok az sayıdaki asemptomatik vakada over kanseri tanısı düşündürülebilir. Bulgular pelvik veya abdomino-pelvik kitle, cul-de-sac'da nodülerite ve rekto vajinal septum tutulumu olabilir. Özellikle solid, bilateral,

düzensiz, fiske ve 8–10 cm'nin üzerindeki kitleler malignite yönünden şüphelidir. Sistemik muayenede beklenebilecek bulgular arasında ise abdominal kitle, asit, hepato-splenomegali ve lenfadenopatiler sayılabilir.

Serviks primer odak, metastaz veya konkomitan neoplaziler yönünden sitolojik değerlendirme ve gerektiğinde kolposkopik biopsi ile incelenir. Endometrial kavite de aynı nedenlerle incelenmelidir.

Akciğer grafileri, plevral effüzyonların ve sessiz metastazların belirlenmesinde fayda sağlarlar. Baryumlu kolon grafileri, özafagus-mide-duodenum ve ince barsak pasaj grafileri ve prokto-sigmoidoskopi gibi tetkikler özellikle gastro intestinal yakınmaların bir arada olduğu vakalarda ayırıcı tanıya yardımcıdırlar. İntravenöz pyelografi bir yandan böbrek fonksiyonları hakkında bilgi verirken, diğer yandan cerrahiye yardımcı olacak şekilde, üreter traselerini belirler. Ultrasonografi ve tomografi pelvik muayene bulgularını teyid etmekte veya pelvik muayenenin yeterince aydınlatıcı olmadığı vakalarda tanıyı desteklemekte fayda sağlarlar.

Günümüzde malign epithelial over tümörlerinin tanısına yönelik olarak en sık kullanılan marker CA-.125'dir. (110) CA-.125'in over kanserinin erken teşhisine katkısı gösterilmiştir (113,114). Sensitivite göz önünde bulundurulduğunda CA–125, evre I'deki hastaların %50'sini, evre II'deki hastalarda dâhil edilirse %60'ını tesbit edebilmektedir. CA–125, transvajinal USG ile kullanıldığında veya zaman içinde seviyesi takip edildiğinde spesifitesinin arttığı sonuçlar ile gösterilmiştir (114,115).

Over kanseri düşünülen olgularda tanıya semptomların ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi, fizik ve pelvik muayene bulguları, Pap test ve parasentez sitolojilerinin değerlendirilmesi, gereken olgularda ultrason ve dopler ile ayırıcı tanıya gidilmesi şeklinde yaklaşılmalıdır (110).

D. Epithelial Over Kanserinin Patolojik Özellikleri

Grosoarak epithelial over tümörleri mikroskobik düzeyden tüm karını kaplayacak büyüklüğe erişebilir. Mikroskobik olarak 5 ana grupta incelenir. Bu epithelial over tümörleri biyolojik davranışa göre benign, border line ve malign olmak üzere 3 ana grupta incelenir (110).

Seröz Karsinom: Epithelial over kanserlerinin %40-50'sini oluşturur. Seröz tümörler over yüzeysel epitelinin invajinasyonundan oluşur, tubal sekretuar hücelere benzer özellikte seröz salgıladıkları için seröz tümörler olarak gruplandırılmışlardır. Malign tümörlerde stromal invazyon vardır. Seröz tümörler %40–60 bilateral görülürler. Katmanlı, kalsifiye olmuş psammoma cisimcikleri seröz karsinomların %80'inde mevcuttur (108).

Müsinöz Karsinom: Epithelial over tümörlerinin %8-10'unu oluştururlar. Mukus salgılayan epitel ile örtülü lokuliler içeren kistik tümörlerdir. Tüm abdominal kaviteyi doldurabilecek kadar anormal büyük boyutlara ulaşabilir (108). Müsinöz leyonlar vakaların %95-98'inde intraovariandır. Çoğu ovarian müsinöz karsinom intestinal tip hücreler içerdiğinden sadece temel histolojiye dayanılarak gastrointestinal sistemin metastatik karsinomlarından ayrılamayabilir. Primer ovarian neoplazmlar genellikle serozaya yayılır, nadiren barsak mukozasına metastaz yaparlar, buna rağmen gastrointestinal lezyonlar sıklıkla lenfatik vasküler yolla direkt yayılımla overleri istila eder (116). Endometrioid Tümörler: Endometrial lezyonlar epithelial tümörlerin %6-8'ini oluştururlar. Endometrioid tümörler uterusda bulunan epitelin bütün potansiyel değişikliklerini gösteren bir adenomatöz yapıyla karakterizedir. Overin endometrioid tümörleri sıklıkla endometriumda benzer lezyonlarla birlikte dir. Endometrial ve ovarian tümörün histolojik görünümü farklı olduğunda iki tümör büyük ihtimalle iki ayrı primer lezyondur; benzer göründüklerinde iyi diferansiye ve sadece yüzeysel invazyon varsa, endometrial tümör ayrı bir primer tümör olarak düşünülebilir (117).

Berrak hücreli adenokarsinomda birçok temel histolojik tip vardır. (Tubulokistik, papiller, solid, vs.) Overde görülen berrak hücreli karsinom, histolojik olarak uterusda veya inutero DES'e maruz kalan genç hastaların vajenindekine benzer (117).

Brenner Tümörleri (Transizyonel Hücre Tümörleri): Brenner tümörleri nadir rastlanan solid, genellikle iyi huylu bir over tümörüdür. Üriner kanalına benzer değişici epitel adalarını içeren stromadan zengin bir karaktere sahiptir. Aynı evredeki kötü diferansiye over kanserlere göre, %50'den fazla transizyonel hücre karsinomu komponenti içeren tümörler kemoterapiye daha duyarlı olmakla birlikte daha iyi prognoza sahiptirler (118,119).

E. Epithelial Over Kanserinin Yayılım Yolları

Ovarian epithelial kanser primer olarak peritoneal kaviteye hücrelerin dağılımı, lenfatik yayılım ve hematojen yayılım ile metastaz yapar. Transçölamik: Ovarian epithelial kanserin en sık ve en erken yayılımı hücrelerin peritoneal kavite yüzeyinde dağılımı ile olur. Hücreler peritoneal sıvı dolaşım yolunu izler. Metastazlar en çok cul-de-sacta, parakolik boşluklarda, sağ hemidiafragma, karaciğer kapsülünde, barsak ve mezenterinin peritoneal yüzeyinde ve omentumda görülür (109).

Lenfatik yayılım: Özellikle ilerlemiş hastalıkta olmak üzere pelvik ve paraaortik lenf nodlarına lenfatik yayılım sıktır. Diyafram lenfatik kanalları ve retroperitoneal lenf nodları ile yayılım sonucu, özellikle supraklavikular lenf nodları olmak üzere diafram üstü yayılım olur (120).

Hematojen yayılım: Tanı konulduğu anda hematojen yayılım nadirdir. Akciğer ve karaciğer gibi yaşamsal organ parankimine yayılım sadece %2 ile %3 hastada görülür. Diafram üstü hastalığı mevcut hastaların çoğunda sağ plevral efüzyon mevcuttur. Sistemik metastazlar tanı sonrası, bir süre daha yaşayan hastalarda saptanır (121).

F. Over Kanserinde Evreleme

Overin epithelial malignansileri FİGO sistemine göre evrelendirilmişlerdir. FİGO evreleme sistemi cerrahi explorasyon bulgularına dayanır. Preoperatif incelemeler ile ekstra peritoneal metastaz varlığı ekarte edilmelidir. Cerrahi evrelemenin önemi kesinlikle göz ardı edilmemelidir; çünkü daha sonraki tedavi planı hastalığın evresine göre planlanır. Exploratif laparatomide hastalığa ilişkin gözlem ve palpasyonla herhangi bir veri saptanmamış ise mikroskobik yayılım için örnek alınması gerekir (122).

Primer Over Kanseri FİGO Evrelemesi:

Evre I :Büyüme sadece overlerde sınırlıdır.

Evre Ia :Bir overde büyüme; malign hücre içeren asit yok, eksternal yüzeyde tümör yok, kapsül intakt

Evre Ib :Her iki overde büyüme; malign hücre içeren asit yok, dış yüzeyde tümör yok, kapsül intakt

Evre Ic :Tümör Ia veya Ib'de ancak bir veya iki overin yüzeyinde tümör mevcut veya kapsül rüptüre olmuş veya malign hücre içeren asit mevcut veya pozitif peritoneal yıkama

Evre II :Bir veya her iki overi içine alan tutulum yanı sıra pelvik yayılımı vardır.

Evre IIa :Uterus ve/veya tubalara yayılım ve/veya metastaz vardır.

Evre IIb :Diğer pelvik dokulara yayılım vardır.

Evre IIc :Tümör IIa veya IIb'de ancak bir veya iki overin yüzeyinde tümör mevcut veya kapsül rüptüre olmuş veya malign hücre içeren asit mevcut veya pozitif peritoneal yıkama

Evre III :Tümör bir veya iki overde; pelvis dışında peritoneal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodları. Yüzeysel karaciğer metastazları Evre III'dür. Tümör gerçek pelvisde sınırlıdır, fakat ince barsak ve omentumda histolojik olarak kanıtlanmış malign yayılım mevcuttur.

Evre IIIa :Tümör gros olarak gerçek pelvisde lokalizedir, nodlar negatiftir ancak abdominal yüzeylerde histolojik olarak kanıtlanmış mikroskopik metastazlar mevcuttur.

Evre IIIb :Tümör bir veya iki overde, abdomende 2 cm'yi geçmeyen histolojik olarak kanıtlanmış implantlar, nodlar negatiftir

Evre IIIc :2 cm'den büyük abdominal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal inguinal lenf nodları

Evre IV :Uzak metastaz, plevral efüzyonda pozitif sitoloji varsa parenkimal karaciğer metastazı.

G. Over Kanseri Tedavisi

Evre I over kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır. Bazı özel durumlarda unilateral ooferektomi uygulanabilir (123,124). Cerrahi ve patolojik bulgulara göre evre I hastalar düşük ve yüksek risk olmak üzere 2 gruba ayrılır.

Tam bir evreleme laparatomisi yapılan ve over dışında yayılıma ilişkin kanıt olmayan hastalarda abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygun tedavidir. Evre Ia ve grade I olan ve fertilitenin korunulması düşünülen hastaların uterus ve kontralateral over korunulabilir; bu hastalar rutin periodik pelvik incelemeler ve serum CA-125 düzeyleri ile dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Genellikle diğer over ve uterus doğurganlığın tamamlanması ile birlikte alınır (125).

Kötü diferansiye veya peritoneal yıkamada malign hücre bulunan hastalarda tam cerrahi evreleme yapılmalıdır. Cerrahi; evreleme laparatomisine ek olarak histerektomi ve bilateral salpingooferektomi kapsamalıdır. Bu hastalardaki optimal terapi bilinmemesine rağmen ek tedavi endikedir; tedavi seçenekleri kemoterapi ve radyoterapiyi kapsar (109).

Başlangıç eksploratuar laparotomi ile gösterilen ileri evre epithelial over kanserli hastalara tümör ve metastazlarını mümkün olabildiğince uzaklaştırmak için sitoredüktif cerrahi uygulanmalıdır. Bu operasyon total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, komplet omentektomi ve peritoneal yüzeylerde veya barsaklarda metastatik lezyonların rezeksiyonunu kapsar (126 ,127). Tümör kitlesinin alınması asit volümü azaltılabilir. Sıklıkla primer tümörün ve geniş omental kekin çıkarılmasıyla asit tamamen kaybolur. Yine birçok hastada gözlemlendiği gibi omental kekin alınması bulantıyı ve dolgunluğu ortadan kaldırır. İntestinal metastazların alınması, yeterli intestinal fonksiyonun sağlanmasını ve nutrisyonel durumunun düzeltilmesini sağlar. Böylece hastanın sonraki kemoterapiyi tolare etmesi sağlanır.

Sitoredüktif cerrahinin temel amacı primer kanserin tümünü ve eğer mümkünse tüm metastatik hastalığın alınmasıdır. Metastazların tümünün alınması

mümkün değilse amaç tüm ayrı tümörleri optimal düzeye getirecek rezeksiyonla tümörü küçültmektir (126). Bazı çalışmalarda en büyük rezidüel lezyonları 5 mm'den küçük olan hastaların sağkalım oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (128). Evre I yüksek grade, yüksek riskli hastalığı olanlarda, daha az diferansiye veya asit sıvısı ve/veya peritoneal yıkamasında malign hücre görülmesi gibi, ek tedavi endikasyonu mevcuttur. Çoğu araştırmacı bu hastalara kemoterapi önermektedir. Erken evre yüksek riskli epithelial over kanserli hastaların kemoterapisi tek veya çok ajanla yapılabilmektedir (129,130). Cisplatin, carboplatin, siklofosamid ve paklitaxel epithelial over kanserine karşı tek başlarına etkilidirler, ayrıca kombinasyon tedavilerinde de kullanılırlar. İlerlemiş hastalığı mevcut hastalarda tercih edilmekte olan tedavi paklitaxel + carboplatin tedavisidir (131).

H. Prognostik Faktörler

Over kanserinde prognostik faktörler patolojik, biyolojik ve klinik faktörler olmak üzere üçe ayrılır:

Patolojik Faktörler: Lezyonun temel yapısı ile derecesi olmak üzere morfolojik ve histolojik yapı önemli prognostik değişkenlerdir (109). Berrak hücreli karsinomların diğer histolojik tiplere göre daha kötü tipli olduğu bildirilmiştir (132). Hücresel anaplazinin derecesi, hücresel özelleşmenin yapısı ve özelleşmemiş hücre oranı ile karar verilen histolojik derece prognostik olarak önemlidir (133).

Biyolojik Faktörler: Epithelial over kanseri ile ilişkili birçok prognostik faktör bulunmuştur. Friedlander ve arkadaşları over kanserlerinin genellikle aneuploidi olduğunu göstermiştir (134). Diploid tümörlü hastaların ortalama yaşam süresi 5 yıl aneuploid tümörlülerin ortalama yaşam süresi ise 1 yıldır. Çok değişkenli analizlere göre ploidin bağımsız değişken olduğu saptanmıştır (135). Over kanserinde 60'tan fazla protoonkogen saptanmıştır. Slamon ve arkadaşları; özellikle 5 kopyadan fazla olanların olmak üzere HER-2/neu onkogen içeren tümörlerin daha kötü prognozlu olduğunu ve bunda epithelial over kanserlerinin %30'unu oluşturduğunu saptamışlardır (136). Over kanserinde en çok eksprese edilen tümör supresör geni P53'tür. Ayrıca over kanserli hastaların yaklaşık yarısında mutasyona uğramış P53 geni mevcuttur (137).

Klinik Faktörler: Evreye ek olarak; geride kalan hastalığın boyutu, asit hacmi, hastanın yaşı, performans statüsünde bağımsız prognostik değişkenlerdir (138). Evre I hastalarda Dembo ve arkadaşlarının yaptığı çok değişkenli çalışmalara göre tümör derecesi ve pelvik peritona sıkı yapışıklık pronoz üzerine ters etkilidir; fakat intraoperatif tümör yayılımı ve parçalanma ters etkili değildir (139). Sjövall ve arkadaşlarının çalışmasına göre intraoperatif yayılım veya parçalanma gösteren tümörlerde prognoz kötüleşmez ama preoperatif dağılmış tümörlerde prognoz kötüleşir (140).

III. Germ Hücrelerinden Kaynaklanan Over Tümörleri

Germ hücreli tümörler overin primordial germ hücrelerinden gelişir. Her ne kadar malign germ hücreli tümörler ekstragonadal bölgeden gelişebilirse de büyük bölümü gonad içerisindeki undiferansiye germ hücrelerinden kaynaklanır (108, 109).

A. Epidemiyoloji

Her ne kadar benign ve malign ovarian tümörlerin %20-25'i germ hücreli olsada bu tümörlerin yalnızca %3'ü maligndir (108,109). Batı ülkelerinde germ hücreli maligniteler tüm over kanserlerinin %5'ini oluşturur. Yaşamın ilk iki dekadında over tümörlerinin %70'i germ hücreli orjinli ve 1/3'ü maligndir. Germ hücreli tümörler, bu yaş grubundaki over malignitelerinin 2/3'ünü oluşturur. Germ hücreli kanserler 3 dekatta da görülür, ancak bundan sonraki dönemde oldukça nadirdir (141).

B. Tanı

Germ hücreli over tümörleri yavaş büyüyen epithelial over kanserlerinin aksine, hızlı büyürler genellikle kapsüler distansiyon, hemoraji ve nekroza bağlı olarak subakut pelvik ağrı oluştururlar. Torsiyon, rüptür gibi akut semptomlar görülebilir (142). Fizik muayene sırasında asit, plevral efüzyon ve organomegali bulguları araştırılmalıdır. Genç hastalarda kan testleri hCG, alfa-feto-protein, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri içermelidir. Akciğer grafisi önemlidir çünkü germ hücreli tümörler akciğer metastazı yapabilir. Preoperatif BT, MRG retroperitoneal lenfadenopati ve karaciğer metastazlarını göstereceği için önemlidir (143).

C. Disgerminoma

Disgerminoma malign germ hücreli tümörlerin en sık görülenidir, over kanserlerinin germ hücreli olanlarının %30-40'ını oluşturur (108,109). Tüm over kanserlerinin %1-3'ünü oluşturur ancak genç, 20 yaşın altındaki hasta grubunda bu rakam %5-10'a çıkabilir. Genç kadınlarda görüldüğü için hamilelikle birlikte saptanan over tümörlerinin %20-30'u disgerminomdur. Disgerminomların büyüklükleri çeşitlidir; genellikle çapları 5–15 cm arasında değişir. Disgerminomların yaklaşık %5'i anormal gonadlı fenotipik olarak dişi olanlarda saptanır (144). Disgerminomların yaklaşık %75'i tanı konulduğunda evre I'dir. Bir veya iki overde sınırlıdır (145). Metastatik hastalıkla başvuran hastaların %25'inde tümör en sık lenfatik yolla yayılır. Aynı zamanda hematojen veya hücrelerin over kapsülünden dökülüp, peritoneal yüzeylere yayılarak direk ekstensiyon yoluyla da dağılabilir. Akciğer, karaciğer ve beyin metastazları genellikle uzun süreli veya reküren hastalığı olanlarda görülür (108). Erken disgerminomu olan hastaların tedavisi temel olarak cerrahidir ve primer lezyonun rezeksiyonu ile birlikte uygun cerrahi evrelemenin yapılması gerekir. Kemoterapi veya radyoterapi metastatik hastalığı olanlara uygulanır. Hastalık temel olarak kızları genç kadınları etkilediğinden mümkün olduğunca fertilitenin korunmasına özen gösterilmelidir. Ovarian disgerminomun en kısıtlı cerrahi tedavisi tek taraflı ooforektomidir. Eğer fertilitenin korunmak isteniyorsa, metastatik hastalığın varlığında bile, tümörün kemoterapiye duyarlılığından dolayı karşı over, fallop tüpü ve uterus yerinde bırakılmalıdır (146). Eğer fertilitenin korunması istenmiyorsa, ilerlemiş hastalığı olanlarda total abdominal histerektomi ve bilateral salphingooforektomi yapılması uygundur. Disgerminomlar radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Radyasyon tedavisinde fertilitenin kaybı önemli bir problemdir, bu sebeple radyoterapi birinci tedavi seçeneği olarak nadiren kullanılmalıdır (147). Metastatik disgerminomların sistemik kemoterapi ile başarılı olarak kontrol edildiğine dair raporlar vardır (147, 148) Kemoterapi ile tedavi seçeneği olarak kabul edilmelidir. Belgin avantajı fertilitenin korunmasıdır (149). Disgerminomlarda rekürenslerin yaklaşık %75'i ilk tedavi başladıktan sonra bir yıl içinde görülür. En sık görülen bölgeler periton kavitesi ve retroperitoneal lenf nodlarıdır. Bu hastalar birinci tedavilerine göre ya radyoterapi ya da kemoterapi ile tedavi edilmelidirler. Daha önce cerrahiden başka tedavi

almamış olan rekürens hastaları kemoterapi almalıdırlar (108,141). Rekürenslerde radyo terapide etkilidir; major dezavantajı ise fertilitte kaybı oluşturmaktadır.

Disgerminomda başlangıçtaki hastalığı evre Ia olanlarda (tek taraflı kapsüllü disgerminom), sadece tek taraflı ooferektomi yapıldığında yıllık hastaliksız sağkalım oranı %95'den fazladır (147,150). Rekürens eğilimin sık görüldüğü durumlar içinde 10–15 cm çapından büyük lezyonların olması; yaşın 20'nin altında olması, mikroskopik görünümde çok sayıda mitoz, anaplazi ve medüller paternim olması sayılabilir (108,151).

D. İmmatur Teratomlar

İmmatur teratomlar, içlerinde embriyodan gelişen dokulara benzer elemanlar içerirler. Saf immatur teratom, tüm over kanserlerinin %1'den azını oluşturur, ikinci en sık germ hücre malignitesidir. Bu lezyon 20 yaşından daha genç kadınlarda görülen tüm over malinitelerinin %10-20'sinden sorumludur ve bu yaş grubundaki kadınlarda over kanserine bağlı ölümlerin %30'unun sebebidir (108). Teratomların anlaşılmasındaki temel önemli nokta çeşitli elemanların matürasyonunun farkında olmaktır. Eğer matürasyon normal sırada devam ederse, matür teratom ile sonuçlanır, prognozu mükemmeldir. Benign kistik teratomda malign değişiklik vakaların %1-2'sinde görülür ve bu da özellikle 40 yaşın üstündeki hastalarda oluşur (152). İmmatur teratomların preoperatif değerlendirilmeleri ve ayrıca tanıları diğer germ hücreli tümörlerde olduğu gibidir. Bu lezyonların bazıları matür teratomlarda olduğu gibi kalsifikasyonlar içerebilir ve bunlarda batin radyografileri veya ultrasonografi ile saptanabilirler. Mikst germ hücreli tümör olmadıkça tümör belirteçleri negatiftir (142). İmmatur teratomların tedavisinde; premenopozal bir hastada lezyon tek overde sınırlı görünüyorsa tek taraflı ooferektomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır. Post menopozal hastalarda total abdominal histerektomi ve bilateral salphingooferektomi yapılabilir (109,152). Evre Ia, grade I tümör olan hastalarda prognoz mükemmeldir ve adjuvan tedaviye gerek yoktur. Evre Ia ve grade 2 veya grade 3 tümör olan hastalarda ise adjuvan kemoterapi kullanılmalıdır (153, 154). İmmatur teratomu olan hastalarda radyasyon tedavisi genellikle primer tedavi olarak kullanılmaz. Kemoterapi ile radyoterapinin kombine edilmesinin tek başına kemoterapiye kıyasla hastalığı daha iyi kontrol ettiğine dair bir bulgu yoktur.

Radyasyon, kemoterapi sonrası lokalize persiste hastalığı olan hastalarda düşünülmalıdır (147,155). İmmatur teratomun prognostik olarak en önemli özelliği tümörün grade'dir (108,152). Ek olarak, tedavinin başlangıcındaki hastalığın evresi ve yaygınlığı da lezyonun tedavi edilebilirliğinin üzerine etkisi vardır (156). Tümörleri inkomplet olarak rezeke edilen hastaların 5 yıllık sağkalımları, lezyonları tamamen rezeke edilenlerden anlamlı olarak daha düşüktür (%94'e %50) (142). Genelde immatüritenin derecesi veya grade'i, metastatik potansiyeli ve tedavi edilebilirliğini tahmin edebilir. Bütün evreler için 5 yıllık sağkalım oranı grade 1,2ve 3 için sırasıyla %82,%62 ve %30'dur (108,109).

E. Endodermal Sinüs Tümörü

Endodermal sinüs tümörleri (EST) aynı zamanda yolk sac karsinomları olarak da bilinir, çünkü bunlar primitif yolk kesesinden köken alırlar (108,109). Bu lezyonlar overin üçüncü en sık görülen malign germ hücreli tümörleridir. EST'nin ortalama görülme yaşı 16-18'dir (157, 158). Endodermal sinüs tümörü olguların %100'ünde tek taraflıdır. Bu nedenle karşı overden biyopsi alınması kontrendikedir. Hızlı büyüyen lezyonlarda dejenerasyona bağlı kistik alanlar vardır (109). EST lezyonlarının birçoğu alfa fetoprotein (AFP) salgırlar. Hastalığın yaygınlığı ile AFP seviyesi arasında iyi bir korelasyon vardır. AFP hastaların tedaviye yanıtının monitorizasyonunda yararlıdır (157, 159). Endodermal sinüs tümörünün tedavisi cerrahi eksplorasyon unilateral salphingooferektomi ve tanı için yapılan frozen sectiondan oluşmaktadır. Histerektomi ve kontrateral salphingooferektominin tedaviye eklenmesi prognozu etkilemez. Saptanan tüm gros metastazlar mümkün olduğunca uzaklaştırılmalıdır (142, 160). Endodermal sinüs tümürlü hastaların tümü adjuvan yada terapotik kemoterapi ile tedavi edilirler. Konservatif cerrahi ve adjuvan kemoterapi ile diğer germ hücreli tümörler de olduğu gibi fertilitate korunmaktadır (161, 162).

F. Embriyonel Karsinom

Overlerin embriyonel karsinoması oldukça ender rastlanan bir tümör olup, overlerin koryokarsinomasından sinsityotrofoblastların ve sitotrofoblastların yokluğu ile ayırt edilir. Hastalar çok gençtir ortalama yaş 14'tür (163). Primer lezyon büyük

olma eğiliminde olup, 2/3'ü prezentasyon anında tek bir over ile sınırlı olma eğilimindedir. Bu lezyonlar nadiren AFP ve hCG salgırlarlar. Bu belirteçler tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Embriyonel karsinomların tedavisi endodermal sinüs tümörleri ile aynıdır, tek taraflı oofektomi ve kombinasyon kemoterapisi uygulanır. Primer tedavide radyasyon yararlı bulunmamıştır (164,165).

G. Overin Koryokarsinomu

Overin saf nongestasyonel koryokarsinomu çok nadir rastlanan bir tümördür. Hastaların çoğu 20 yaşın altındadır. hCG varlığı hastaların tedaviye yanıtının monitorizasyonunda önemlidir. Yüksek hCG düzeyleri varlığında lezyonları menarş öncesi ortaya çıkarılanların %50'sinde izoseksüel prekoksite görülebilmektedir (166). Nongestasyonel over koryokarsinomlarının tedavisinde kombinasyon kemoterapisi kullanılır. İlk tanı esnasında organ parankim metastazı olanların prognozu kötüdür (108, 167).

H. Poliembrioma

Overin poliembrioması nadir görülen bir tümördür. Embrioid cisim içerir. Erken embrionik diferansiyasyon yapılarının replikasyonu ile sonuçlanır. (108,151) Bu lezyon çok genç insanlarda özellikle menarş öncesi kızlarda oluşma eğiliminde olup pseudopuberte ve yüksek AFP ve hCG titreleri ile birlikte. Tedavisinde kombinasyon kemoterapisi kullanılır (161).

İ. Mikst Germ Hücreli Tümörler

Overin mikst germ hücreli tümörleri daha önceden bahsedilen germ hücreli tümörlerin 2 veya daha fazlasının bir araya gelmesiyle oluşur. Mikst germ hücreli tümörlerin en sık rastlanan komponenti disgerminomadır. En sık rastlanan kombinasyon disgerminoma ve endodermal sinüs tümörü birlikteliğidir. Mikst lezyonlar AFP ve hCG salgılayabilirler Salgılama özelliklerini komponentlerini oluşturan tümörler belirler. Bu lezyonlar kombine kemoterapi ile tedavi edilmelidirler. Serumdaki tümör belirteci başlangıçta pozitif ise tedavi sonucu negatifleşebilir (162). Prognozu belirlemede en önemli faktörler primer tümörün büyüklüğü ve tümördeki malign komponentin tümöre relatif oranıdır (163).

IV. Seks Kord Stromal Tümörler

Tüm overyan tümörler içerisinde seks kord stromal tümörlerin oranı %5-8'dir. Seks kordlarından ve over stroma veya mezenkiminden köken alırlar. Bu tümörler sıklıkla değişik elemanların kombinasyonu ile ki bunlar female hücreler (örneğin granuloza ve teka hücreleri) ve male hücreler (örneğin sertoli ve leydig hücreleri) ile oluşurlar (108,109,141).

A. Granuloza Stroma Hücreli Tümörler

Bu grup tümörler arasında granuloza hücreli tümörler, tekomalalar ve fibromalar mevcuttur. Granuloza hücreli tümörler düşük gradeli malignansilerdir. Nadiren tekomalalar ve fibromalar morfolojik olarak malignansi özellikleri taşırlar ve bu durumda fibrosarkom adını alırlar. Granuloza hücreli tümörler östrojen salgırlarlar. Bütün yaş gruplarındaki kadınlarda görülürler. Granuloza hücreli tümörler vakaların sadece %2'sinde bilateraldir (164). Granuloza hücreli tümörler birkaç milimetre ile 20 cm'den büyük boyutlarda olabilirler. Tümörler nadiren bilateraldirler. Yumuşak lobule bir yüzeye sahiptirler (165). Granuloza hücreli tümörlerde reproduktif yaşdaki kadınlarda vakaların çoğunda menstrüel düzensizlikler veya sekonder amenore gözlenir. Endometriumun kistik hiperplazisi sıklıkla mevcuttur. Postmenapozal kadınlarda anormal uterin kanama önde gelen semptomdur (108,165,166). granuloza hücreli tümörlerin semptom ve bulguları nonspesifiktir ve birçok ovaryan malignansiye benzerlik gösterir. Vakaların %10'unda asit mevcuttur. Nadiren plevral effüzyon görülür (165). Bu tümörler hemorajik olmaya eğilimlidirler. Rüptüre olup hemoperitoneum oluşturabilirler. Tanı esnasında sıklıkla evre I'dirler. Ancak 5–30 yıl sonra rekürens oluşabilir (167). Tümörler hematojen olarak yayılabilirler ve akciğere, karaciğere ve beyine metastaz yapabilirler. Rekürens gelişirse hızla progresyon gösterirler. Malign tekomalalar son derece nadirdir. Prezantasyon, tedavi ve prognozu ile granuloza hücreli tümörlere benzerler (165). Granuloza hücreli tümörlerin tedavisi hastanın yaşına ve hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Hastaların çoğu için tek başına cerrahi, uygun olan primer tedavi şeklidir. Radyasyon veya kemoterapi rekürens yada metastatik hastalık için kullanılmalıdır (164,168). Granuloza hücreli tümörler vakaların sadece %2'sinde bilateral olduğundan çocuklarda reproduktif yaşlardaki kadınlarda evre Ia tümörler için uygun tedavi unilateral salphingooferektomidir (169). Overlerin

korunması önemli olmadığı perimenapozal ve postmenapozal kadınlarda histerektomi ve bilateral salphingooferektomi uygulanmalıdır. Uterusun yerinde bırakıldığı perimenapozal kadınlarda uterusu dilatasyon ve küretaj uygulanmalıdır. Bunun nedeni endometriyumun eş zamanlı adenokarsinomasının mevcut olmasıdır. Granuloza hücreli tümörlerde adjuvan radyasyon tedavisinin gereği yoktur ancak uygulandığında izole pelvik rekürenslerin ortadan kalkmasına yardımcı olur. Metastatik lezyonlar ve rekürensler değişik kemoterapi kombinasyonları ile tedavi edilebilir (164).

Granuloza hücreli tümörler uzun doğal geçmişi olan ve geç relaps yapma eğilimi olan düşük gradeli biyolojiye sahip tümörlerdir. 10 yıllık sağkalım %90, 20 yıllık sağkalım %75 olarak rapor edilmiştir (164,169). Tümörün DNA ploidi survival ile korelasyon göstermektedir (170). Progresyonsuz sağkalımın en önemli belirtisi rezidüel hastalığın varlığı olup DNA ploidi bağımsız bir prognostik faktördür. Rezidual negatif DNA diploid tümörü olan vakalarda 10 yıllık progresyonsuz sağkalım %96'dır.

B. Sertoli Leydig Tümörler

Sıklıkla yaşamın 3 ve 4. dekadlarında oluşurlar. Bu lezyonların %75'i 40 yaşın altındaki kadınlarda görülürler. Overyan kanserlerin %0,2'sinden azını oluştururlar. Sıklıkla düşük gradeli malignansilerdir. Ancak kötü diferansiye türler agresif davranış gösterirler. Bu tümörler tipik olarak androjen üretirler. Vakaların %70-85'inde klinik virilizasyon saptanır. Virilizasyon bulguları arasında amenoreye dönüşen oligomenore, meme atrofisi, akne, hirsutismus, kliteromegali, seste kalınlaşma ve saç çizgisinde gerileme sayılabilir. Nadiren sertoli leydig hücreli tümörler estrogenizasyona bağlı semptomlar ile ilişkili olabilirler. İzoseksüel pseudopuberte, düzensiz veya postmenapozal kanama gibi (171).

Sertoli leydig hücreli tümörler nadiren bilateral olduklarından (%1'in altında) sıklıkla tedavi reproduktif kadınlarda unilateral salphingooferektomi ve karşı taraf overinin değerlendirilmesidir. Yaşlı hastalar için uygun olan histerektomi ve bilateral salphingooferektomidir (109,164). 5 yıllık survival %70-90'dır daha sonra rekürens gelişimi nadirdir (109).

V. Sık Görülmeyen Over Kanserleri

Tüm over kanserlerinin sadece %0,1'ini oluşturan malignan over tümörleridir. Bunlardan üçü lipoid hücreli tümörler, primer overyan sarkomlar ve küçük hücreli karsinomlardır (108).

A. Lipoid Hücreli Tümörler

Bu tümörlerin adrenal kortikal artıklardan (overe komşu) köken aldığına inanılmaktadır. 100'den fazla vaka rapor edilmiştir. Sadece birkaç tanesinde bilateralite mevcuttur. Çoğu virilizasyon ile birlikte. Sıklıkla görülen obezite, hipertansiyon ve glikoz intoleransı glukokortikoid sekresyonu olduğunu gösterir (108). Bu tümörlerin çoğu benign veya düşük gradeli davranış özelliğindedir. Ancak %20'si ki bunlar daha başlangıçta 8 cm'den büyük çaplıdır, metastatik lezyonlara yol açabilirler. Metastazlar çoğunlukla peritoneal kavitededir. Nadiren uzak bölgelere olabilir. Primer tedavi lezyonun cerrahi eksizyonudur (172).

B. Sarkomlar

Overlerin malign mikst mezodermal sarkomları son derece nadirdir. Lezyonların çoğu heterotop olup %80 postmenapozal kadınlarda oluşur. Lezyonlar biyolojik olarak agresiftir ve vakaların çoğunda metastaz gelişir. Over sarkomları için etkili bir tedavi yoktur. Vakaların çoğu 2 yıl içinde kaybedilir. Kemoterapi tedavisi uygulanabilir (173,174).

C. Küçük Hücreli Karsinomlar

Bu nadir tümör ortalama 24 yaşında görülür. Tümörler bilateraldir. Tümörlerin 2/3'ünde paraendokrin hiperkalsemi görülür. Tümörlerin %50'sinde tanı konduğu zaman overlerin dışında da yayılım mevcuttur. Bu tümörlerin tedavisi cerrahi ve bunu takiben kemoterapi, radyoterapi veya bunun ikisinin birlikte uygulanmasıdır. Hastalığın primer tedavisi yanında hiperkalsemini kontrolünün sağlanması gerekir. Prognoz kötüdür ve çoğu hasta tanı konduktan sonra 2 yıl içinde tedavi yapılmasına rağmen kaybedilir (175).

VI. Metastatik Over Tümörleri

Over tümörlerinin %5-6'sı, diğer organlardan metastaz yapan tümörler olup, en sık kadın genital organlarından, memeden ve gastrointestinal traktüsündendir. Metastazlar diğer pelvik neoplazmlardan direkt yayılım yoluyla olabilir. Hematojen, lenfatik yayılım ve trans çölamik yayılımolabilir (176,177).

A. Jinekolojik Metastazlar

Metastazlar genital traktusun non-ovarian tümörlerinin direkt yayılımı ile olabilir. Overlerin tubal karsinom tarafından tutulumu %13'tür. Birlikte tutulum olduğu zaman bazen tümörün tüplerden mi yoksa overlerden mi kaynaklandığı ayırt edilemeyebilir. Serviks karsinomu çok nadir olarak overlere metastaz yapar (%1'den az). Bunların çoğunluğu ileri klinik evredeki karsinom vakaları veya adenokarsinomlardır. Her ne kadar endometrial adenokarsinom over yüzeyine direk yayılım ile %5 vakada implantasyon yapsa da her iki organda eş zamanlı primer jinekolojik karsinom olasılığı oldukça yüksektir (178).

B. Non Jinekolojik Metastazlar

Meme karsinomundan ölen hastaların otopsilerinde görülmüştür ki bu kadınlarda overlerin tutulum oranı %24 civarındadır. Ayrıca %80 vakada tutulum bilateraldir. Benzer şekilde ilerlemiş meme karsinomunda palyatif olarak çıkarıldığında vakaların %20-30'unda ovarian tutulum saptanmıştır, bunların %60'ı bilateral tutulumdur. Erken evre meme karsinomunda overyan tutulum nadirdir (176, 179).

C. Krukenberg Tümörü

Overlerin metastatik kanserlerinin %30-40'ıdır. Overyan stromada gelişir müsin ile dolu taşlı yüzük hücreleri içerir. Primer tümör en sık midede daha az olarak kolon, bilier traktüs ve memeden kaynaklanır. Krukenberg tümörleri over tümörlerinin %2'sini oluşturabilir. Sıklıkla bilateral görülürler. Primer lezyon ilerlemeden önce lezyonlar nadiren saptanırlar ve hastaların çoğu 1 yıl içerisinde ölür. Bazı vakalarda primer tümörün nereden kaynaklandığının saptanması mümkün olmaz (180).

D. Melanom

Overe metastaz yapan nadir malign melanom olguları bildirilmiştir. Bu durumlarda genellikle çok yayılmışlardır. Cerrahi çıkarma işlemi abdominal ve pelvik ağrının giderilmesi, kanama ve torsiyon için uygulanır (177).

E. Lenfoma ve Lösemi

Lenfoma ve lösemiler overleri tutabilir. Genellikle tutulum bilateraldir (181). Hodkin hastalığı olanların %5'inde overlerin lenfomatöz tutulumu olur. Ancak bu tutulum sıklıkla hastalığın ileri evresinde gerçekleşir. Burkitt lenfomada ovarian tutulum çok sıktır. Diğer lenfoma tiplerinde over tutulumu çok daha azdır (182). Overlerin lösemik infiltrasyonu çok nadirdir. Bazen overler abdominal veya pelvik organ lenfomalarında tutulumun en belirgin olduğu organlar olabilir. Bu durumda çok dikkatli cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır. Tedavi lenfoma ve lösemi tedavisidir. Geniş ovarian kitlenin eksizyonu hasta konforu açısından iyidir. Ayrıca radyoterapi ve kemoterapiye yanıtıda hızlandırır (183).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma 1994 ile 2005 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde endometrium, serviks ve over kanseri tanısı alan hastalarla yapılmıştır. Retrospektif olarak hastane, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Onkoloji Bölümü, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı ve Patoloji Ana Bilim Dalı arşivlerindeki hasta dosyaları araştırılmıştır. 191 endometrium kanseri, 98 serviks kanseri ve 203 over kanseri tanısı almış hastanın kayıtlarına ulaşılmıştır. Bu hastalardan opere edilenler, opere edilmeyenler, opere edilenlerden lenf nodu diseksiyonu yapılanlar (pelvik lenf nodu diseksiyonu, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu), lenf nodu diseksiyonu yapılmayanlar tespit edilmiştir. Pelvik lenf nodu diseksiyonu obturator, internal, eksternal ve common iliak damarlardan, paraaortik lenf nodu diseksiyonu aortun bifurkasyonundan renal arterin aortadan çıktığı yere kadar yapıldı. Kliniğimizde endometrium kanseri tanısı almış hastalarda paraaortik lenf nodu diseksiyonu yüksek risk grubundaki hastalara uygulanmıştır. Yüksek risk grubundaki hastalar kötü

diferansiyasyon gösteren, myometrial invazyon derinliği 1/2' den fazla olan, histolojik tipi seröz papiller ve berrak hücreli olanlardan oluşmaktadır. Bu yüksek riskli grup perop frozen çalışılması ile belirlenmektedir. Evrelemede FİGO tarafından öngörülen sınıflama kullanılmıştır. Hastaların gradeleri grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak belirtilmiştir. Kanselerin histolojik tipleri endometrium kanseri için endometrioid tip ve diğerleri, serviks kanseri için skuamoz tip ve diğerleri, over kanserleri için seröz tip ve diğerleri olarak gruplanmıştır.

Hasta kayıtlarından elde edilen telefon numaralarıyla endometrium kanseri tanısı almış 174, over kanseri tanısı almış 146, serviks kanseri tanısı almış 87 hastaya ulaşılmıştır. Her üç kanser grubunda 1994–2005 tarihleri arasında tanı konmuş hastaların tanı konulduktan veya opere edildikten sonra 30.11.2006 tarihine kadar olan sağkalım durumlarıyla ilgili olarak hasta veya hasta yakınlarından bilgi alınmıştır.

İstatiksel analiz SPSS yazılım programı (version 11,0 for Windows: SPSS INC. , Chicago, IL) kullanılarak yapılmıştır. Sağ kalım olasılığı Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Tek değişkenli karşılaştırmalarda Long-Rank (Mantel-Cox) analiz yöntemi kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Endometrium kanseri grubunun bulguları: Endometrium kanseri tanısı almış toplam 191 hastanın 174'üne telefonla ulaşılmıştır. Ulaşılamayan 17 hasta araştırmaya dâhil edilmemiştir. 174 hastanın ortalama yaşı 60 (32–79), ortalama izlem süresi 45,5 ay (1–154) olarak tespit edildi. İzlem süresinde 26 (%14,9) hastanın öldüğü belirlendi. 17 (%9,8) hastanın Evre Ia, 72 (%41,4) hastanın Evre Ib, 51 (%29,3) hastanın Evre Ic, 13 (%7,5) hastanın Evre II, 18 (%10,3) hastanın Evre III ve 3 (%1,7) hastanın Evre IV olduğu saptandı. 127 (%73) hastanın histolojik tanısı endometrioid tip endometrium kanseriydi. Hastaların 34 (%19,5)'ü grade 1, 123 (%70,7) 'ü grade 2, 17 (%9,8) 'si grade 3 olarak tespit edildi. 174 hastanın 171 (%98,3)'ine operasyon (total abdominal histerektomi veya laparoskopik histerektomi) uygulandı, 3 (%1,7) tanesine uygulanmadı. 32 (%18,4) hastaya lenf nodu diseksiyonu yapılmadı. 66 (%37,9) hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu, 75 hastaya

pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu, 1 (%0,6) hastaya sadece paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo – 6 Endometrium kanseri hastalarının klinik ve patolojik özellikleri.

	Sayı	(%)
Ortalama Yaş (Yıl)	60,5	
Evre (FIGO)		
Ia	17	(9,8)
Ib	72	(41,4)
Ic	51	(29,3)
II	13	(7,5)
III – IV	21	(12)
Histolojik Grade		
Grade 1	34	(19,5)
Grade 2	123	(70,7)
Grade 3	17	(9,8)
Histolojik Tip		
Endometrioid	127	(73)
Diğerleri	47	(27)
Ek Tedavi		
Radyoterapi	141	(81)
Kemoterapi	1	(0,6)
Kemoradyoterapi	11	(6,3)
Ek tedavi almayan	21	(12,1)
Lenf nodu diseksiyonu (LND)		
Yapılan	142	(81,6)
Yapılmayan	32	(18,4)
LND Tipi		
Pelvik LND	141	(81)
Paraaortik LND	75	(43)
Pelvik + Paraaortik	75	(43)
Metastaz		
Metastaz olmayan	153	(87,9)
Pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı	13	(7,5)
Organ Metastazı	8	(4,6)

Çıkarılan ortalama lenf nodu sayıları, pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar için 25, paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılanlar için 11, pelvik + paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılanlar için 38 olarak hesaplandı. Ek tedavi almayan hasta sayısı 21 (%12,1) , radyoterapi alan hasta sayısı 141 (%81) , kemoterapi veya kemoterapi + radyoterapi alan hasta sayısı 12 (%6,9) idi. 13 (%7,4) hastada lenf nodu metastazı, 8 (%4,6) hastada organ metastazı olduğu, 153 (%87,9) hastada da metastaz olmadığı belirlendi.

Kliniğimizde endometrium kanseri tanısı alan hastaların klinik ve patolojik özellikleri incelendiğinde, operasyon sırasındaki yaşı, hastalığın evresi, histolojik grade, histolojik tipi, lenf nodu diseksiyonu, ek tedavi, lenf nodu veya organ metastazının sağkalımı etkileyen faktörler olduğu bulundu.

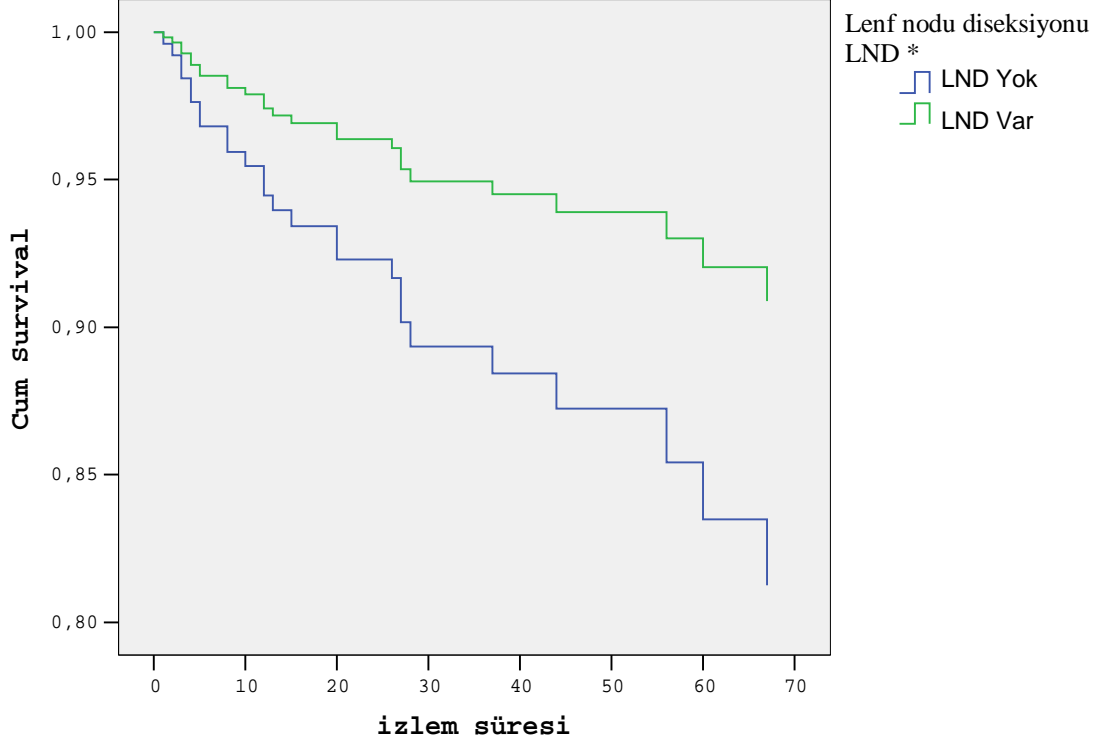
Hastalığın evresine göre sağkalım oranlarına bakıldığında; evre Ia ve Ib hastalarda (n=89) izlem boyunca sağkalım oranı %95,5, evre Ic hastalarda (n=51) %88,2, evre II hastalarda (n=13) %76,9, evre III ve IV hastalarda (n=21) %38,1 olarak bulundu. İleri evre hastalarda beklenildiği gibi sağkalım oranının azaldığı belirlendi. (P=0,000).

Hastaların histolojik gradelerine göre sağkalım oranlarına bakıldığında grade 1 hastalarda (n=34) % 94,1, grade 2 hastalarda (n=123) % 85,4 ve grade 3 hastalarda (n=17) % 64,7 olarak bulundu. Diferansiasyon azaldıkça sağkalım oranının azaldığı saptandı. Sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. (P=0,009).

Hastalığın histolojik tipine göre izlem süresince sağkalım oranlarına bakıldığında; endometrioid tip kanserlerde (n=127) % 91,3, diğer tip kanserlerde (seröz papiller, berrak hücreli, müsinöz) (n=47) % 68,1 olarak bulundu. (P=0,000).

Lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda (n=142) sağkalım oranı %88, lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarda ise (n=32) %71,9 olarak belirlendi. Lenf nodu diseksiyonu yapılması uzamış sağkalım ile ilişkili bulundu. (P=0,037) (Şekil 1)

Sağkalım Fonksiyonu



Şekil – 1 Endometrium kanserinde lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine etkisi

* LND: Lenf nodu diseksiyonu

Ek tedavi alan hastaların sağkalım oranları değerlendirildiğinde; ek tedavi almayan hastalarda (n=21) sağkalım oranı %95,2, radyoterapi alan hastalarda (n=141) %88,7, kemoterapi veya kemoradyoterapi alan hastalarda (n=12) %25 olarak bulundu.(P=0,000)

Lenf nodu metastazı olan hastaların izlem boyunca sağkalım oranları incelendiğinde; lenf nodu metastazı olmayan hastalarda (n=153) sağkalım oranı %91,5, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda (n=13) sağkalım oranı %46,2 olarak bulundu. Organ metastazı olan hastalarda (n=8) ise sağkalım oranı %25 'ti. Lenf nodu metastazı olmaması uzamış sağkalım ile ilişkili bulundu.(P=0,000)

Endometrium kanserli hastalarda çıkarılan toplam lenf nodu sayılarının sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde, çıkartılan lenf nodu sayısı artışı ile sağkalım oranı arasında korelasyon saptanmamıştır. (pelvik lenf nodu sayısı için $P=0,795$, paraaortik lenf nodu sayısı için $P=0,401$, pelvik+paraaortik lenf nodu sayısı için $P=0,511$)

Pelvik, paraaortik ve pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan lenf nodu sayılarının ortalaması bulundu. Pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 25' ti. Bu hastalarda ≤ 25 veya ≥ 26 lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi olmadığı tespit edildi. ($P=0,578$) Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 12 olarak bulundu. Bu hastalarda ≤ 12 veya ≥ 13 lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisinin olmadığı bulundu ($P=0,882$). Pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 38 olarak tespit edildi. Bu hastalarda ≤ 38 veya ≥ 39 lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi olmadığı tespit edildi ($P=0,432$).

Hastalar evre Ia+Ib, evre Ic, evre II ve evre III+IV olarak gruplandırıldığıda da pelvik, paraaortik, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için bulunan ortalama lenf nodu sayılarının üstünde veya altında lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi. (Evre Ia+Ib grubunda pelvik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,143$, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,939$, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,248$) .Endometrium kanseri tanısı alan hastalar histolojik tiplerine göre endometrioid tip ve diğerleri (seröz papiller, berrak hücreli, müsinöz) olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grupta, belirlenen ortalama lenf nodu sayılarının altında veya üstünde lenf nodu diseksiyonu yapılmasının sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı bulundu. (Endometrioid histolojik tipinde pelvik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,303$ paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,950$, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,499$. Diğer histolojik tiplerde pelvik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,725$, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,959$ pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,710$) (Tablo 7)

Tablo – 7 Endometriyum kanserinde evre ve histolojik tipe göre ortalama lenf nodu sayısının altında ve üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi

	Pelvik LND* P değeri (25)**	Paraaortik LND* P değeri (12)**	Pelvik+paraaortik LND* P değeri (38)**
Evre Ia+ Ib	0,143	0,939	0,248
Evre Ic	0,532	0,705	0,170
Evre II	0,486	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
EvreIII+IV	0,167	0,526	0,313
Endometrioid tip	0,303	0,950	0,499
Diğer Histolojik Tipler	0,725	0,959	0,710

*Lenf nodu diseksiyonu

**Çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı

Çoklu değişken analizi yapıldığında değerlendirmeye hastaların operasyon sırasındaki yaşı, evresi, histolojik grade, histolojik tip, lenf nodu diseksiyonu, ek tedavi ve metastaz değişkenleri dâhil edildi. Bu değişkenlerden hastanın operasyon sırasındaki yaşı (P= 0,023 HR,1.060, %95 CI 1.008–1.114) ve evresi (P=0,019 HR,6.587 %95 CI 1.367–31.735) sağkalımı etkileyen istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olarak bulundu.(Tablo 8)

Tablo – 8 Endometriyum kanserinde sağkalım üzerine etki eden değişkenlerin çoklu analiz sonucu (Cox Proportional Hazard Model)

	B*	SE**	p	HR***	HR için %95 GA****	
					Alt	Üst
Operasyon yaşı	0.058	0.026	0.023	1.06	1.008	1.114
Evre Ia ve Ib			0.132			
Evre Ic	0.996	0.705	0.158	2.708	0.68	10.785
Evre II	1.386	0.897	0.122	3.998	0.69	23.174
Evre III ve IV	1.885	0.802	0.019	6.587	1.367	31.735
Grade 1			0.645			
Grade 2	0.585	0.806	0.468	1.796	0.37	8.721
Grade 3	0.185	1.024	0.857	1.203	0.162	8.955
Endometrioid tip	0.748	0.482	0.121	2.113	0.821	5.436
Lenf nodu diseksiyonu yapılan	-0.776	0.56	0.166	0.46	0.154	1.379
Ek tedavi almayan			0.22			
Radyoterapi alan	-0.541	1.186	0.648	0.582	0.057	5.944
Kemoterapi veya kemoradyoterapi alan	0.566	1.333	0.671	1.761	0.129	24.036
Metastaz olmayan			0.464			
Pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı olan	0.857	0.721	0.235	2.357	0.573	9.694
Organ tutulumu olan	0.207	0.829	0.803	1.23	0.242	6.252

* Değişkenin Regresyon katsayısı

** Standart hata

*** Hazard Ratio (Zarar Oranı)

**** Güven Aralığı

Serviks kanseri grubunun bulguları: Serviks kanseri tanısı almış toplam 98 hastanın 87'sine telefonla ulaşılmıştır. Telefonla ulaşılamayan 11 hasta araştırmaya dâhil edilmemiştir. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri tablo 9'da gösterilmiştir

Tablo – 9 Serviks kanseri olan hastaların klinik ve patolojik özellikleri

	Sayı	(%)
Ortalama Yaş (Yıl)	52	
Evre (FIGO)		
Ia	6	(6,9)
Ib	49	(56,3)
IIa	14	(16,1)
IIb	12	(13,8)
III – IV	6	(6,9)
Histolojik Grade		
Grade 1	24	(20,8)
Grade 2	48	(55,2)
Grade 3	15	(17,2)
Histolojik Tip		
Skuamoz hücreli	71	(81,6)
Diğerleri	16	(18,4)
Ek Tedavi		
Radyoterapi	50	(57,8)
Kemoradyoterapi	11	(12,6)
Ek tedavi almayan	26	(29,9)
Lenf nodu diseksiyonu (LND)		
Yapılan	68	(78,1)
Yapılmayan	19	(21,8)
LND Tipi		
Pelvik LND	9	(10,3)
Pelvik + Paraaortik	59	(67,8)
Metastaz		
Metastaz olmayan	73	(83,9)
Pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı	11	(12,6)
Organ Metastazı	3	(3,4)

Çalışmaya dâhil edilen 87 hastanın ortalama yaşı 52 (30–80), ortalama izlem süresi 60 (9–150) ay olarak tespit edildi. İzlem süresinde 19 (%21,8) hastanın öldüğü belirlendi. 6 (%6,9) hastanın Evre Ia, 49 (%56,3) hastanın Evre Ib, 14 (%16,1) hastanın Evre IIa, 12 (%13,8) hastanın Evre IIb, 6 (%6,9) hastanın Evre III ve Evre IV olduğu bulundu. 71 (%81,6) hastanın histolojik tanısı skuamoz hücreli serviks kanseriydi. Hastaların 24'ü (%27,8) grade 1, 48'i (%55,2) grade 2, 15'i (%17,2) grade 3 olarak tespit edildi. 87 hastanın 75'ine (%86,2) operasyon uygulandı, 12'sine (%13,8) uygulanmadı. 19 (%21,8) hastaya lenf nodu diseksiyonu yapılmadı. 9 (%10,3) hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu, 59 (%67,8) hastaya pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Çıkarılan ortalama lenf nodu sayıları, pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar için 28, paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılanlar için 18, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılanlar için 44 olarak hesaplandı. Ek tedavi almayan hasta sayısı 26 (%29,9), radyoterapi alan hasta sayısı 50 (%57,8), kemoradyoterapi alan hasta sayısı 11'idi (%12,6). 11 (%12,6) hastada lenf nodu metastazı, 3 (%3,4) hastada organ metastazı olduğu 73 (%83,9) hastada da metastaz olmadığı belirlendi.

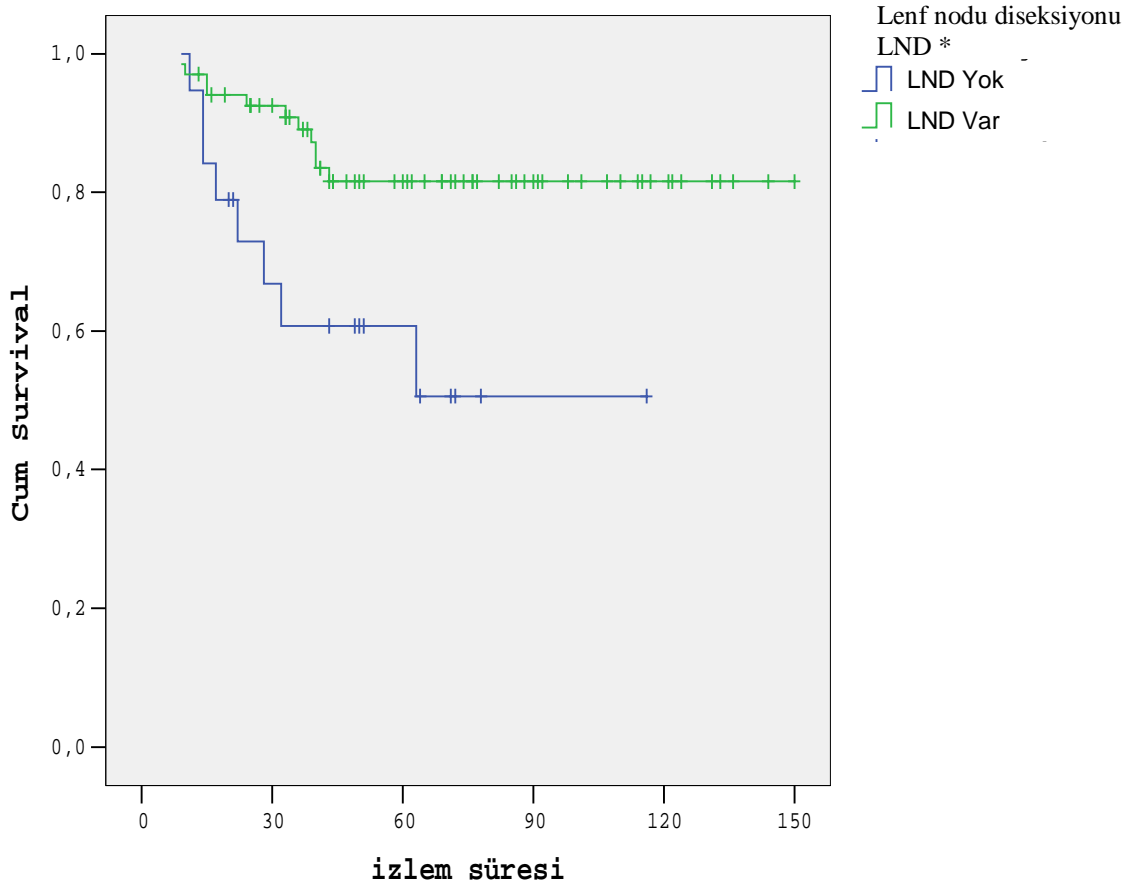
Kliniğimizde serviks kanseri tanısı alan hastaların klinik ve patolojik özellikleri incelendiğinde, hastalığın evresi, histolojik grade, lenf nodu diseksiyonu ve ek tedavinin sağkalımı etkileyen faktörler olduğu tespit edildi.

Hastalığın evresine göre sağkalım oranlarına bakıldığında; evre I hastalarda (n=55) izlem boyunca sağ kalım oranı %90,9, evre II hastalarda (n=26) %57,7, evre III ve IV (n=6) hastalarda %50 olduğu belirlendi. İleri evre hastalarda sağkalım oranlarının beklenildiği gibi azaldığı belirlendi. (P=0,001)

Hastaların histolojik gradelerine göre sağkalım oranlarına bakıldığında; grade 1 hastalarda (n=24) %95,8, grade 2 hastalarda (n=48) %81,3, grade 3 hastalarda (n=15) %40 bulundu. (P=0,000)

Lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda (n=68) sağkalım oranı %83,8, lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarda ise (n=19) %57,9 olarak belirlendi. Serviks kanserli hastalarda lenf nodu diseksiyonu yapılması artmış sağkalım oranı ile ilişkili bulundu. (Şekil 2)

Sağkalım Fonksiyonu



Şekil – 2 Serviks kanserinde lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine etkisi.

* Lenf nodu diseksiyonu

Ek tedavi alan hastaların sağkalım oranları değerlendirildiğinde; ek tedavi almayan hastalarda (n=26) sağkalım oranı %100, radyoterapi alan hastalarda (n=50) %76, kemoradyoterapi alan hastalarda ise (n=11) %36,4 olarak hesaplandı. (P=0,000) Ek tedavi alan hastalarda sağkalım oranının daha düşük olma nedeni, bu hastaların ileri evrede olmalarına bağlandı.

Metastazın sağkalım oranları üzerine olan etkisi incelendiğinde; metastaz olmayan hastalarda (n=73) sağkalım oranı %80,8, lenf nodu metastazı olan

hastalarda (n=11) %63,6, organ metastazı olan hastalarda (n=3) %66,7 olarak bulundu. İstatiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. (P=0,244)

Pelvik, paraaortik ve pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan lenf nodu sayılarının ortalaması bulundu. Pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 28 idi. Bu hastalarda ≤ 28 veya ≥ 29 lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine istatiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. (P=0,380) Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 18 olarak bulundu. Bu hastalarda da ≤ 18 veya ≥ 19 lenf nodu çıkartılmasının sağkalım oranları üzerine olumlu yönde etkisi saptanmadı. (P=0,537) Pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 44'tü. Bu hastalarda ≤ 44 veya ≥ 45 lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi olmadığı tespit edildi. (P=0,565)

Hastalar evrelerine göre evre I, evre II ve evre III + IV olarak gruplandırıldığında da pelvik, paraaortik, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için bulunan ortalama lenf nodu sayılarının altında veya üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine istatiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi. (Evre I grubunda pelvik lenf nodu diseksiyonu için P=0,520, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,406, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,853) (Tablo 10) Evre III ve IV grubundaki hasta sayısı yeterli olmadığı için bu grubun istatistiksel analizi yapılamadı. Serviks kanseri tanısı alan hastalar histolojik tiplerine göre skuamoz hücreli ve diğerleri (adenokarsinom, glassy hücreli, adenoskuamoz hücreli) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grupta, belirlenen ortalama lenf nodu sayılarının altında veya üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine istatiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı bulundu. (Skuamoz hücreli serviks kanserinde pelvik lenf nodu diseksiyonu için P=0,481, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,693, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,806. Diğer histolojik tiplerde pelvik lenf nodu diseksiyonu için P=0,398, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,414, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,317) (Tablo 10)

Tablo – 10 Serviks kanserinde evre ve histolojik tipe göre ortalama lenf nodu sayısının altında ve üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi

	Pelvik LND* P değeri (28)**	Paraaortik LND* P değeri (18)**	Pelvik+paraaortik LND* P değeri (44)**
Evre I	0,520	0,406	0,853
Evre II	0,734	0,751	0,734
Skvamoz hücreli tip	0,481	0,693	0,806
Diğer Histolojik Tipler	0,398	0,414	0,317
Lenf nodu metastazı	0,898	0,285	0,882

*Lenf nodu diseksiyonu

**Çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı

Serviks kanserli hastalarda çıkarılan toplam lenf nodu sayılarının sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde, çıkarılan lenf nodu sayısı artışı ile sağkalım oranı arasında ilişki saptanmamıştır. (Pelvik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,774$, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,493$, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,483$)

Çoklu değişken analizi yapıldığında değerlendirmeye hastaların evresi, histolojik grade, operasyon durumu, lenf nodu diseksiyonu, ek tedavi değişkenleri dâhil edildi. Çoklu değişken analizinde bu değişkenler ile sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. (Tablo11)

Tablo – 11 Serviks kanserinde sağkalım üzerine etki eden değişkenlerin çoklu analiz sonucu (Cox Proportional Hazard Model)

	B*	SE**	p	HR***	HR için %95 GA****	
					Alt	Üst
Evre I			0.269			
Evre II	0.802	0.624	0.199	2,231	0,656	7.581
Evre III ve IV	0,008	0.933	0.994	0,992	0,159	6,175
Grade 1			0.091			
Grade 2	0.,057	1,129	0.960	0,945	0.103	8.642
Grade 3	1,115	1,207	0.356	3,049	0.286	32.448
Opere edilenler	0.326	1,281	0.799	1,385	0,113	17,040
Lenf nodu diseksiyonu yapılan	0,088	1,070	0,934	0,915	0,112	7,447
Ek tedavi almayan			0.357			
Radyoterapi alan	10,861	108,840	0,921	52101,559	0.000	2,301E+097
Kemoradyoterapi alan'	11SE,733	108842	0,914	124595,960	0.000	5,517E+097

*Değişkenin Regresyon katsayısı

** Standart hata

*** Hazard Ratio (Zarar Oranı)

**** Güven Aralığı

Over kanseri grubunu bulguları: Over kanseri tanısı almış 203 hastanın 25 'i metastatik over kanseri ve 10 borderline over tümörü olduğu için çalışmadan çıkarılmış, geriye kalan 168 hastanın 146'sının bilgilerine ulaşılmış ve araştırmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı 53 (13–80), ortalama izlem süresi 47 ay (1–158) olarak bulundu. İzlem süresinde 72 (%49,3) hastanın öldüğü belirlendi.43 (%29,5) hastanın evre I, 15 (%10,3) hastanın evre II, 51 (%34,9) hastanın evre III, 37 (25,3) hastanın evre IV olduğu saptandı. Hastaların 79'u (%54,1) seröz, 67'si (45,9) diğer histolojik tipte olduğu (müsinöz, berrak hücreli, endometrioid tip, brenner, seks kord stromal tümör, granüloza hücreli) olduğu belirlendi. Gradelere

bakıldığında; 35 hasta (%24) grade 1, 60 hasta (%41,1) grade 2, 51 hasta (%34,9) grade 3 olarak belirlendi.146 hastanın 138'sine (%94,5) operasyon yapıldı, 8 (5,5) hasta opere edilmedi. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri tablo 12'de gösterilmiştir

Tablo – 12 Over kanseri olan hastaların klinik ve patolojik özellikleri

	Sayı	(%)
Ortalama Yaş (Yıl)	53	
Evre (FIGO)		
I	43	(29,5)
II	15	(10,3)
III	51	(34,9)
IV	37	(25,3)
Histolojik Grade		
Grade 1	35	(24)
Grade 2	60	(41,1)
Grade 3	51	(34,9)
Histolojik Tip		
Seröz Tip	79	(54,1)
Diğerleri	67	(45,9)
Ek Tedavi		
Kemoterapi	124	(84,9)
Ek tedavi almayan	22	(15,1)
Lenf nodu diseksiyonu (LND)		
Yapılan	87	(59,6)
Yapılmayan	59	(40,4)
LND Tipi		
Pelvik LND	16	(11)
Pelvik + Paraaortik	71	(48,6)
Metastaz		
Metastaz olmayan	71	(48,6)
Pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı	17	(11,6)
Organ Metastazı	58	(39,7)

87 (%59,6) hastaya lenf nodu diseksiyonu yapıldı, 59 (%40,4) hastaya lenf nodu diseksiyonu yapılmadı. 87 (%59,6) hastanın 16'sına (%11) pelvik lenf nodu diseksiyonu, 71'ine (%48,6) pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Çıkarılan ortalama lenf nodu sayıları pelvik lenf nodu diseksiyonu için 28, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için 14, pelvik+paraaortik lenf nodu için 42 olarak bulundu. Ek tedavi almayan hasta sayısı 22 (%15,1), kemoterapi alan hasta sayısı 124 (%84,9) olarak bulundu. 17 (11,6) hastada lenf nodu metastazı, 58 (%39,7) hastada organ metastazı saptandı, 71 (48,6) hastada metastaz saptanmadı.

Kliğinimizde over kanseri tanısı olan hastaların klinik ve patolojik özellikleri incelendiğinde hastanın operasyon sırasındaki yaşı, hastalığın evresi, histolojik grade, lenf nodu diseksiyonu, lenf nodu veya organ metastazının sağkalımı etkileyen önemli faktörler olduğu bulundu.

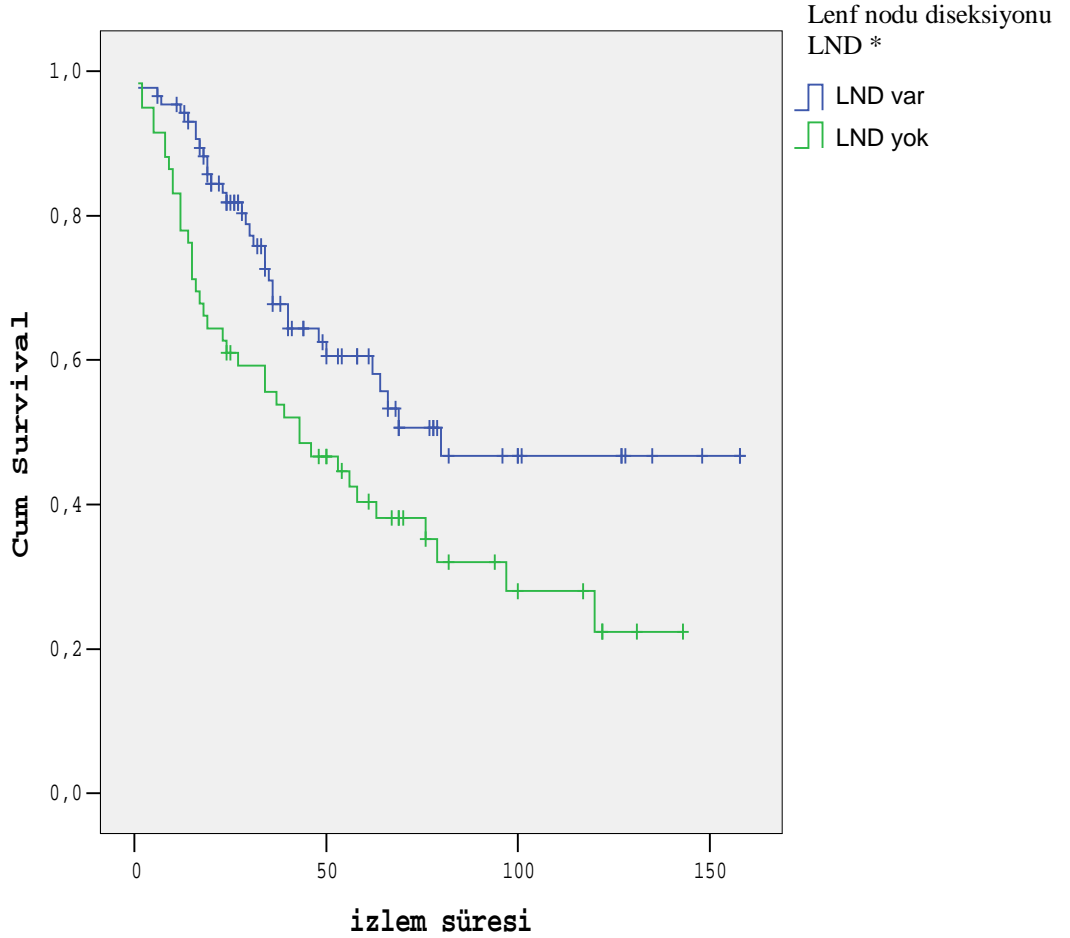
Hastanın operasyon sırasındaki yaşına göre sağkalım oranlarına bakıldığında yaş arttıkça sağkalım oranının azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (P=0,001)

Hastalığın evresine göre sağkalım oranlarına bakıldığında, evre I hastalarda (n=43) izlem boyunca sağkalım oranı %95,3, evre II hastalarda (n=15) %53,3, evre III hastalarda (n=51) %41,2, evre IV hastalarda (n=37) %10,8 olarak bulundu. İleri evre hastalarda beklenildiği gibi sağkalım oranını azaldığı belirlendi. (P=0,000)

Hastaların histolojik gradelerine göre sağkalım oranlarına bakıldığında, grade 1 hastalarda (n=35) %94,3, grade 2 hastalarda (n=60) %36,7 ve grade 3 hastalarda (n=51) %37,3 olarak tespit edildi. Diferansiyasyon azaldıkça sağkalım oranının azaldığı ve sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. (P=0,000)

Lenf nodu diseksiyonunun sağkalım oranı üzerine etkisi incelendiğinde, lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda (n=87) sağkalım oranı %62,1, lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarda ise (n=5) %33,9 olarak bulundu. Lenf nodu diseksiyonunun yapılması uzamış sağkalım ile ilişkilidir. (P=0,011)

Sağkalım Fonksiyonu



Şekil – 3 Over kanserinde lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine etkisi

*Lenf nodu diseksiyonu

Metastaz açısından hastaların izlem boyunca sağkalım oranları incelendiğinde lenf nodu metastazı olmayan hastalarda (n=71) sağkalım oranı %78,9, lenf nodu metastazı olan hastalarda (n=17) sağkalım oranı %41,2, organ metastazı olan hastalarda ise (n=58) sağkalım oranı %19 olarak saptandı. Lenf nodu metastazının olması azalmış sağkalım oranı ile ilişkili bulundu. (P=0,000)

Pelvik, paraaortik ve pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan lenf nodu sayılarının ortalaması bulundu. Pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 28'di. Bu hastalarda ≤ 27 veya ≥ 28 lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisinin olmadığı belirlendi. (P=0,670) Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 14'tü. Bu hastalarda ≤ 13 veya ≥ 14 lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisinin olmadığı bulundu. (P=0,845) Pelvik+ Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 42 olarak bulundu. Bu hastalarda ≤ 41 veya ≥ 42 lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisinin olmadığı saptandı. (P=0,962)

Hastalar evre I, evre II, evre III olarak gruplandırıldığında pelvik, paraaortik, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için belirlenen ortalama lenf nodu sayılarının üstünde veya altında lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı bulundu. (Evre II hasta grubunda pelvik lenf nodu diseksiyonu için P=0,673, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için 0,973, pelvik+paraaortik lenf nodu için P=0,486) Evre IV hastalarda paraaortik lenf nodu diseksiyonu için bulunan ortalama lenf nodu sayısının üzerinde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım oranı ile ilişkili olduğu bulundu (P=0,004), ancak bu grupta yalnızca 3 hasta vardı. Evre I hastalarda ise lenf nodu diseksiyonu yapılanlarda ölüm olmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Over kanseri tanısı alan hastalardan lenf nodu metastazı olanlarda belirlenen ortalama lenf nodu sayılarının altında ve üstünde lenf nodu diseksiyonu yapmanın sağkalım üzerine olan etkisi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Pelvik lenf nodu diseksiyonu için P=0,647, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,833, pelvik+paraaortik lenf nodu için P=0,937)

Tablo – 13 Over kanserinde evre ve lenf nodu metastazına göre ortalama lenf nodu sayısının altında ve üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi

	Pelvik LND* P değeri	Paraaortik LND* P değeri	Pelvik+paraaortik LND* P değeri
Evre I	D***	D***	D***
Evre II	0,673	0,973	0,486
Evre III	0,443	0,966	0,924
Evre IV	0,659	0,004	0,841
Lenf nodu metastazı	0,647	0,833	0,937

*Lenf nodu diseksiyonu

**Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı

***Değerlendilemedi

Çoklu değişken analizi yapıldığında değerlendirmeye hastaların evresi, operasyon sırasındaki yaşı, histolojik grade, operasyon durumu, lenf nodu diseksiyonu ve metastaz değişkenleri dahil edildi. Bu değişkenlerden hastalığın evre III ve IV olması (evre III için $P=0,005$ HR, 23,046 %95 GA 2,550–208,320, evre IV için $P=0,004$ HR, 27,828 %95 GA 2,811–275,491) ve operasyon durumu ($P=0,13$ HR, 2,986 %95 GA 1,261–7,069) sağkalımı etkileyen istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olarak bulundu.(Tablo 14)

Over kanserli hastalarda çıkarılan toplam lenf nodu sayılarının sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde, çıkarılan lenf nodu sayısı artışı ile sağkalım oranı

arasında ilişki saptanmamıştır. (Pelvik lenf nodu diseksiyonu için P=0,918, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,755, pevik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,780)

Tablo – 14 Over kanserinde sağkalım üzerine etki eden değişkenlerin çoklu analiz sonucu (Cox Proportional Hazard Model)

	B*	SE**	P	HR***	%95.0 GA****	
					Alt	Üst
Evre I			,032			
Evre II	1,797	,996	,071	6,030	,857	42,454
Evre III	3,138	1,123	,005	23,046	2,550	208,320
Evre IV	3,326	1,170	,004	27,828	2,811	275,491
Ameliyat yaşı	,021	,011	,059	1,021	,999	1,043
Grade 1			,178			
Grade 2	,853	1,021	,404	2,346	,317	17,363
Grade 3	,397	1,046	,704	1,487	,192	11,550
Opere olanlar	1,094	,440	,013	2,986	1,261	7,069
Lenfadenektomi yapılmayan			,581			
Pelvik lenfadenektomi	,191	,453	,674	1,210	,498	2,943
Pelvik+paraaortik lenfadenektomi	-,234	,323	,470	,792	,420	1,492
Metastaz olmayan			,416			
Lenf nodu metastazı	,555	,524	,290	1,742	,623	4,868
Organ metastazı	,621	,482	,198	1,860	,723	4,786

*Değişkenin Regresyon katsayısı

** Standart hata

*** Hazard Ratio (Zarar Oranı)

**** Güven Aralığı

TARTIŞMA

Endometrium, serviks ve over kanserinin cerrahi tedavisinin bir basamağı da lenf nodu diseksiyonu ile metastatik ya da metastaza uğrama potansiyeli olan pelvik ve paraaortik lenf nodlarının çıkartılmasıdır. Kliniğimizde de jinekolojik onkoloji operasyonları sırasında lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Daha önce yapılan birçok çalışmada lenf nodu diseksiyonunun endometrium, serviks ve over kanseri tanısı almış hastalarda sağkalım oranları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmamızda 1994 ile 2005 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde endometrium, serviks ve over kanseri tanısı alan hastalarda lenf nodu diseksiyonunun ve çıkartılan lenf nodu sayısının sağkalım üzerine etkisini retrospektif olarak değerlendirdik.

Endometrium Kanseri; 1988'de FIGO, endometrial kanser evrelemede cerrahi ve patolojik evreleme sistemini yeniden düzenlemiştir. (38) Cerrahi evreleme, histerektomi, bilateral salpingoofektomi, peritoneal sitoloji incelemesini, intraperitoneal ve retroperitoneal şüpheli lezyonlardan biopsi alınmasını, retroperitoneal lenf nodu örnekleme içermektedir. Pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme endometrial kanserde evrelemenin parçası olmuştur. Ancak lenfadenektominin genişliği tanımlanmamıştır. Birçok çalışmada pelvik ve paraaortik geniş lenf nodu diseksiyonunun yüksek sağkalım oranı ve düşük rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (184,185).

Kliniğimizde endometrium kanseri tanısı almış 141 hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu, 75 hastaya pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Yaptığımız çalışmada lenf nodu diseksiyonu uzamış sağkalım ile ilişkili bulundu. Pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 25, paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılanlarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 12, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılanlarda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı ise 38 olarak bulundu. Daha önce yapılan çalışmalarda çıkartılan ortama pelvik lenf nodu sayısı 11, ortalama paraaortik lenf nodu sayısı 3 olarak bildirilmiştir (186,187).Yaptığımız çalışmada bulunan ortalama lenf nodu sayıları literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Janiel M. Cragun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gross metastatik endometrial kanseri olmayan

yüksek risk grubu olarak tanımladıkları (grade 3, ½'den fazla myometrial invazyonu olan ve seröz papiller, müsinöz veya berrak hücreli kanser histolojik tipindeki hasta grubu) hastalarda geniş lenf nodu diseksiyonunun (> 11 pelvik lenf nodu) uzamış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (186). Benzer şekilde Kilgore ve arkadaşlarının çalışmasında evre 1 olan 649 hastada multiple alanlardan selektif lenfadenektomi yapılmıştır.(Ortalama lenf nodu sayısı 11). Bu grup lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım oranı bulunmuştur (187). Başka bir çalışmada yüksek risk grubundaki endometrium kanserli hastalarda paraaortik lenf nodu diseksiyonunun sağ kalım oranını arttırdığı tespit edilmiştir (188). Birçok çalışmada lenf nodu diseksiyonunun terapotik yararını destekler biçimde geniş pelvik lenfadenektomi yapılan ve ardından radyoterapi verilmeyen hastalarda dahi çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bunun olası bir açıklaması da geniş lenfadenektominin lenf nodu metastazı olan hastaların adjuvan tedavisin planmasındaki yararı olabilir (184, 189). Bizim yaptığımız çalışmada tüm evrelerdeki hastalar alındığında lenf nodu diseksiyonu yapılması sağkalım oranını arttırmıştır. Bununla birlikte yine tüm evredeki hastalarda, belirlenen ortalama lenf nodu sayılarının (pelvik lenf nodu diseksiyonu için 25, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için 12 ve pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için 38) üzerinde veya altında lenf nodu çıkartılması ile sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda erken evre endometrium kanserli hastalar evre Ia+Ib, evre Ic, evre II olarak gruplandırıldığında, gruplar arasında belirlenen ortalama lenf nodu sayılarının altında veya üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır. Çalışmaya dâhil ettiğimiz hastalar histolojik tip (endometrioid ve diğerleri) ve gradelerine (grade 1, 2, 3) göre gruplandırıldığında da ortalama lenf nodu sayılarının altında veya üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır.

Yaptığımız çalışmada toplam 21 (%7,4) hastada lenf nodu metastazı saptandı ve lenf nodu metastazının sağkalım oranını olumsuz yönde etkilediği bulundu. Daha önce yapılan iki çalışmada paraaortik lenf nodu metastazının 5 yıllık sağkalım oranını azalttığı bulunmuştur (190). LD Zuurendonk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik olarak erken evre endometrium kanserleri olan tüm hastalarda pelvik

lenfadenektomi yapılmış ve operasyon materyalinin patolojik incelenmesinde pelvik lenf nodu metastazı saptanması sonucunda %5 hasta evre IIIc olarak sınıflandırılmıştır (191). Cragun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, geniş pelvik lenfadenektominin sağkalım üzerine olan olumlu etkisini patolojik tarafından tespit edilemeyen gizli lenf nodu metastazının çıkartılmasına bağlamışlardır (192). Benzer şekilde McMeekin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lenf nodu metastazı olan hastalarda lenf nodu diseksiyonu sonrasında 3 yıllık sağkalım oranının %70'den %87'ye çıktığını rapor etmişlerdir (190). İleri evre endometrium kanseri olan hastalarda lenf nodu diseksiyonunun sağkalım oranları üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalarda bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada evre III ve IV hastalardan oluşan grupta da, belirlenen ortalama lenf nodu sayılarının altında veya üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır Havrilesky ve arkadaşlarının, lenf nodu metastazı olan evre IIIc endometrial kanserli hastalarda yaptığı çalışmada, metastatik lenf nodlarının %53'ünde cerrahi sırasında belirgin tutulum izlenmiş ancak %47'sinde patolojik inceleme sonrasında metastaz olduğu saptanmıştır. Belirgin tutulumu olan lenf nodları çıkartılan hasta grubunda sağkalım oranı % 48, patolojik inceleme sonrasında lenf nodu metastazı saptanan grupta sağkalım %63 olarak bildirilmiştir (193). Mariani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre IIIc endometrial kanserli hastalarda paraaortik lenf nodu diseksiyonunun sağkalım oranını arttırdığı belirtilmiştir (188). Ancak çıkartılacak paraaortik lenf nodu sayısı konusunda fikir birliğine varılmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da tüm evrelerde çıkartılan lenf nodu sayısı artışı ile sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda pelvik lenf nodu diseksiyonuna paraaortik lenf nodu diseksiyonu eklemenin hastaların sağkalımı üzerine etkisi saptanmamıştır.(Pelvik lenf nodu diseksiyonunda sağkalım oranı %89,4, paraaortik lenf nodu diseksiyonunda sağkalım oranı %86,7 P=0,196)

Mariani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, lenf nodu tutulumu gösterilmiş evre III ve evre IV endometrial kanserli hastalarda lenfadenektomi ve adjuvan radyoterapinin etkinliği karşılaştırmışlar, yeterli pelvik lenfadenektomi yapılmayan (lenf nodu sayısı <10) hastalarda radyoterapi sonrası pelvik bölgedeki rekürrens oranı, yeterli pelvik lenfadenektomi (lenf nodu sayısı >10) yapılan hastalardaki rekürrens oranına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, yeterli

paraaortik lenfadenektomi yapılmayan (lenf nodu sayısı <5) hastalarda radyoterapi sonrası paraaortik bölgedeki rekürrens oranı, yeterli paraaortik lenfadenektomi yapılan (lenf nodu sayısı >5) hastalardaki rekürrens oranına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç ileri evre endometrium kanserli hastalarda yeterli pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunun radyoterapinin etkinliğini arttırdığını (rekürrens oranını azalttığını) göstermektedir (194). Geniş lenf nodu diseksiyonunun yapılması hastaların doğru evrelendirilmesi ve verilecek ek tedavinin belirlenmesinde, sonuç olarak sağkalım üzerinde olumlu yönde etkisi vardır. Bununla birlikte çalışmamızda çıkartılan lenf nodu sayısının sağkalım üzerine olumlu yönde etkisi bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak karşılaştırılan gruplardaki hasta sayılarının düşük olması ve çıkartılan ortalama lenf nodu sayılarının yüksek olması düşünülmüştür. Lenf nodu diseksiyonunun erken ve geç evrelerde, farklı histolojik tip ve gradeki hastalarda sağkalım üzerine etkisini belirlemek için daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serviks kanseri: Serviks kanserinde lenfatik sistem üzerinden yayılım en sık pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olur. Cerrahi lenfadenektomi lenf nodlarının durumunu belirlemede en uygun yöntemdir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri (BT, MRG) histolojik inceleme kadar duyarlı yöntemler değildir. Subak ve arkadaşlarının çalışmasında BT ve MRG'nin duyarlılığı %62 olarak bildirilmiştir (195). Lenfadenektomi lenf nodu tutulumunu belirlemede en uygun yöntemdir. Serviks kanserinde lenfadenektomi günümüzde evre Ia1'den daha ileri hastalığı bulunanlarda cerrahi işlemin bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Son yapılan çalışmalarda lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenfadenektominin tedavide etkili olduğu bildirilmiştir (84,196). Kenter ve arkadaşlarının 294 erken evre serviks kanseri hastayla yaptıkları çalışmada, pelvik lenf tutulumu olan ve geniş lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda sağkalım oranı, lenf nodu tutulumu olan fakat geniş lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (197). Özellikle erken evre serviks kanserlerinde tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu sağkalım oranını etkileyen önemli faktörler olarak gösterilmiştir (97,102,198,199). Serviks kanserinde lenf nodlarının durumu sağkalımı belirleyen önemli bir faktördür. Lenf nodu tutulumu negatif olan hastalarda 5 yıllık

sağkalım oranı %85-90'dır (104). Lenf nodu tutulumu pozitif olanlarda ise 5 yıllık sağkalım oranı tutulmuş nod sayısı, lokalizasyonu ve metastazın büyüklüğü ile ilişkili olarak %20 ile %74 arasında değişmektedir (95,96). Bilateral pelvik lenf nodu tutulumu varsa (%22–40 sağkalım oranı) unilateral pelvik lenf nodu tutulumuna oranla (%59–70 sağkalım oranı) prognoz daha kötüdür. Comman iliak lenf nodlarında tutulum var ise 5 yıllık sağkalım %25 iken, yalnızca pelvik lenf nodları tutulmuşsa %65'tir (97,99). Üçten fazla pelvik lenf nodu tutulumu varsa rekürrens oranı %68 iken, üç veya daha fazla lenf nodu tutulumu varsa %30-50'dir (100). Pieterse ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada lenf nodu tutulumu, sayısı ve lokalizasyonun sağkalım oranlarını etkilediğini göstermişlerdir (200).

Morice ve arkadaşlarının evre Ib ve II serviks kanseri olan hastalarda yaptığı çalışmada pelvik lenf nodu tutulumu %26, paraaortik lenf nodu tutulumu %8 olarak bulunmuştur. Pelvik lenf nodu tutulumu olanlarda lenf nodu diseksiyonu sonrası sağkalım oranı %64, paraaortik lenf nodu tutulumu olanlarda sağkalım oranı %35, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ise bu oran %94 olarak bildirilmiştir. Lenf nodu tutulumu sağkalımı etkileyen önemli bir faktördür (201). Bizim yaptığımız çalışmada pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalarda izlem süresince sağkalım oranı %50, metastaz olmayan hastalarda %80,8 olarak bulundu, ancak sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.(P=0,244)

Downey ve arkadaşları belirgin paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenfadenektomi yapılmasının sağ kalım oranını arttırdığını göstermişlerdir (202). Ayrıca pelvik lenf nodu diseksiyonunun yanında paraaortik lenf nodu diseksiyonunun da yapılması bu bölgedeki rekürrens riskini azaltmaktadır (203). Daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, mikroskopik ya da makroskopik metastaz içeren lenf nodları çıkartılan hasta gruplarında sağkalım oranları birbirine benzerdir. Makroskopik lenf nodu metastazı olan fakat lenf nodu diseksiyonu yapılmayan grupta sağkalım oranı, lenf nodu diseksiyonu yapılan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Makroskopik lenf nodu metastazı olan hastalarda sağkalım oranı lenf nodu diseksiyonu sonrasında %46'dan %90'a çıkmıştır (201,204). Buradan çıkarılan sonuç makroskopik lenf nodu metastazı olan hastalarda lenf nodu diseksiyonu yapıldığında tümör hacmi mikroskopik rezidüye inmektedir ve bu da sağkalım oranını arttırmaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada lenf nodu metastazı %12,6 (n=11)

saptanmıştır. Tüm hastalar dikkate alındığında lenf nodu diseksiyonu ile sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($P=0,009$) Fakat yaptığımız çalışmada çıkartılan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım oranında artış görülmemiştir. Çıkartılan lenf nodu sayısı ile sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. (Pelvik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,774$, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,482$, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,380$)

Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda çıkarılan lenf nodu sayısı ile sağkalım oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen fazla çalışma yoktur. Pieterse ve arkadaşları erken evre serviks kanserinde pelvik lenf nodu tutulumu olan ve olmayan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısının sağkalıma etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada, çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı, lenf nodu tutulumu olmayan grupta 19, tutulum olan grupta 18 olarak bulunmuştur. Pelvik lenf nodu metastazı olmayan grupta çıkartılan lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında ilişki bulunamamış, fakat lenf nodu tutulumu olan grupta belirlenen ortalama lenf nodu sayısının üzerinde lenf nodu çıkartılması ile artmış sağkalım oranı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (200). Bizim çalışmamızda çıkartılan ortalama pelvik lenf nodu sayısı 28, paraaortik lenf nodu sayısı 18, pelvik+paraaortik lenf nodu sayısı 44 olarak bulundu. Buna karşın, lenf nodu metastazı olan hastalarda pelvik, paraaortik, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için bulduğumuz ortalama lenf nodu sayılarının altında veya üstünde lenf nodu çıkartılması ile sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 10).

Birçok araştırmacı belirgin lenf nodu tutulumu olan serviks kanserli hastaların tedavisinde radyoterapinin tek başına yeterli olmayacağını, bu hastaların tedavisinde lenfadenektominin radyoterapinin etkinliğini arttırdığını bildirmişlerdir (205,206). Şimdiye kadarki bilgilere dayanarak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda geniş lenf nodu diseksiyonu yapılmasının sağkalım üzerine etkisi yoktur. Ancak lenf nodu tutulumu olan hastalarda olabildiğince geniş lenf nodu diseksiyonu yapılması sağkalım oranını arttırmaktadır. Fakat çıkartılması gereken ortalama lenf nodu sayısı belirlenmesi için daha geniş hasta grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Over kanseri: Tüm ilerlemelere rağmen over kanseri tüm jinekolojik kanserler içinde en sık ölüm nedenidir (207). Bu agresif tümörlerin tedavisinde mümkün

olduğunca fazla tümör dokusunun çıkarılması olarak tanımlanabilecek sitoredüktif cerrahi tedavinin ilk basamağıdır. Pelviste sınırlı tümörü olan hastalarda doğru evreleme yapmak ve adjuvan tedaviyi planlamak için pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu gereklidir. Over kanserli hastalarda doğru evreleme yapılması sağkalımı uzatmıştır ve lenf nodu diseksiyonun da başlı başına tümör hacmini azaltarak tedavide etkili olduğu düşünülmüştür (208,209). İleri evre over kanserlerinde sitoredüktif cerrahide pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunun sağ kalıma etkisini destekleyen veya etkisi olmadığını bildiren çok az çalışma vardır (210). Yapılan çalışmalarda over kanserlerinde hastalığın evresi arttıkça lenf nodu metastazı oranının arttığı gösterilmiştir (211). Burghart ve arkadaşları lenf nodu metastazının evre Ia'dan evre III'e her bir evre artışı için iki kat arttığını bulmuşlardır (212). Di Re ve arkadaşları da over kanseri yayılımı arttıkça lenf nodu metastazının arttığını ve bunun özellikle seröz tip over kanserlerinde daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (213). Bizim 146 over kanserli hasta ile yaptığımız çalışmada 17 (%11,6) hastada lenf nodu metastazı saptandı. İzlem süresince bu hastalarda sağkalım oranı %41,2 olarak bulundu.

Daha önce yapılan iki prospektif çalışmada paraaortik lenfadenektomi yapılan evre I over kanserli hastalarda sağkalım oranı %96 olduğu bildirilmiştir. Bu oranın paraaortik lenfadenektomi yapılmayan diğer çalışmalardaki sağkalım oranı ile benzer olduğu bulunmuştur (214,215). Litaretürdeki hiçbir seri, evre I hastalarda paraaortik lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine olumlu etkisini gösterememiştir. Poncheville ve arkadaşları yaptığı çalışmada, overle sınırlı epitelyal tümörü olan evre I hastalarda, pelvik ve paraaortik lenfadenektominin sağkalım üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (216). Bizim yaptığımız çalışmada evre I over kanserli hastalarda paraaortik lenf nodu diseksiyonu için belirlenen ortalama lenf nodu sayısının (14 lenf nodu) altında veya üstünde lenf nodu çıkartılmasının, sağkalım üzerine olan etkisi, bu gruptaki hastalarda ölüm olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

İleri evre over kanserlerinde çoğu hastada lenf nodu tutulumu vardır. Aletti ve arkadaşlarının evre III ve evre IV hastalarda yaptığı çalışmada lenf nodu tutulumu

%68 olarak bildirilmiştir (217). Retroperitoneal alandaki lenf nodu metastazının varlığı birçok çalışmada kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (218,(210).

Burghardt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada evre III over kanserli hastalarda pelvik lenf nodu diseksiyonunun sağkalım oranını arttırdığını gösterdiler. Çalışmalarında over kanseri tanısı almış 123 hastaya pelvik veya pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmış, pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan evre III hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı % 53, lenf nodu diseksiyonu yapılmadan sitoredüksiyon cerrahisi uygulanlarda ise sağkalım oranını %13 olarak bildirmişlerdir. Sonuç olarak ileri evre over kanserinde lenf nodu diseksiyonunun sağkalımı arttırdığını belirtmişlerdir (219). Bizim çalışmamızda tüm evreler dikkate alındığında lenf nodu diseksiyonu yapılması ile sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. (P=0,011) Fakat yaptığımız çalışmada çıkartılan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım oranında artış görülmemiştir. Çıkartılan lenf nodu sayısı ile sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.(Pelvik lenf nodu diseksiyonu için P=0,0918, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,165, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için P=0,780)

Di Re ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ileri evre over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunun prognostik önemini incelemişlerdir. Lenf nodu metastazı olamayanlarda sağkalım süresinin lenf nodu metaztazı olanlara göre daha uzun olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca lenfadenektomi ve optimal debulking cerrahi yapılan hastaların 5 yıllık sağkalım oranını %48, optimal debulking cerrahi yapılan fakat lenf nodu diseksiyonu yapılmayan grupta ise %30 olarak bildirmişlerdir (220). Kendi kliniğimizde yapılan bir çalışmada debulking cerrahi sırasında minimal rezidüel tümör (>1 cm ve ≤2 cm) kalan evre III hastalarda lenfadenektominin sağkalım oranını arttırdığını bulmuşlardır. Fakat optimal sitoredüktif cerrahi yapılamayan, >2 cm'den fazla rezidü tümör dokusu kalan, evre III hastalarda lenfadenektomi yapılmasının sağkalımı etkilemediğini bildirmişlerdir (221).

Aletti ve arkadaşlarının evre III ve evre IV hastalarda lenf nodu diseksiyonunun genişliği ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında, cerrahi sonrası rezidü tümör dokusunun <1 cm olan hastalarda; geniş lenfadenektomi yapılan hasta gurubu, operasyon sırasında tutulumu şüpheli görünen lenf nodlarının

çıkartıldığı hasta grubu ve lenfadenektominin yapılmadığı hasta grubunu karşılaştırmışlar. Geniş lenfadenektomi yapılan hastalarda ortalama çıkartılan pelvik lenf nodu sayısını 29 paraaortik lenf nodu sayısını 13 olarak, cerrahi sırasında tutulumu şüpheli olan lenf nodlarının çıkartıldığı hastalarda ise ortalama çıkarılan pelvik ve paraaortik lenf nodu sayısını sırayla 7,5 ve 4,5 olarak bulmuşlardır. Rezidü tümör dokusu 1 cm'in altında olan hastalarda geniş lenf nodu diseksiyonu artmış 5 yıllık sağkalım ile ilişkili bulunmuş. Bundan başka lenf nodu tutulumu olan hastalarda sağkalım oranları karşılaştırıldığında geniş lenfadenektomi yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağkalım oranında artış saptamışlardır (217). Bizim yaptığımız çalışmada sitoredüktif cerrahi yapılan evre III over kanserli hastalarda belirlenen ortalama lenf nodu sayılarının (pelvik lenf nodu diseksiyonu için 28, paraaortik lenf nodu için 14 ve pelvik+paraaortik lenf nodu için 42) altında veya üstünde lenf nodu çıkartılmasının sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamadı.(pelvik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,443$, paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,966$, pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu için $P=0,924$) Evre IV hastalarda belirlenen ortalama lenf nodu sayısının üzerinde lenf nodu çıkartılması sağkalım oranı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmıştır. Ancak bu gruptaki hasta sayısı yalnızca 3'tü.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar ışığında erken evre over kanserinde geniş lenf nodu diseksiyonun sağkalım üzerine olumlu yönde etkisi gösterilememiştir. Fakat erken evre over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması hastalarda doğru evrelemenin yapılması ve ek tedavinin planlanması için gereklidir. İleri evre over kanserlerinde geniş lenfadenektomi yapılması retroperitonda en az rezidü tümör dokusu bırakmak açısından anlamlıdır ve sağkalım oranını arttırmaktadır. Ancak çıkartılacak minimum lenf nodu sayısının belirlenmesi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1983;15:10–17.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics 2002. *CA Cancer* 2002; 52: 23–47.
3. Scully RE, Yung RH, Celement PB, Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: *Atlas of tumor pathology*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1999; Fascicle 23, 3rd series.
4. Omur GA, Brady MF, Homesley HD, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1994;55: 1138–1150.
5. Robert ME, Fu YS. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review with emphasis on prognostic factors and unusual variants. *Semin Diagn Pathol* 1990;7;173–189.
6. Meland MR, Flehinger BJ, Early incidence rates of precancerous cervical lesions in women using contraceptives, *Gynecol Oncol* 1973;1;290–294.
7. Boyce J., Fruchter R, Nicastrì A. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1984;12:154–165.
8. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. In. *Bleistein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4.th ed. New York: Springer-Verlag, 1994:439–486.
9. Covan BD, Morrison JC: Management of abnormal genital bleeding in girls and women *Engl J Med* 1991;324:1710–1715.

10. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T ve ark. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Birinci baskı. Güneş kitabevi,1996,963–976.
11. Pernoll ML, Benson RC, Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. Sixth Edition. Appleton and Lange 1987.
12. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Patholojic basis of disease. Third Edition WB Saunders, 1984.
13. Bokhman JV, Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983;15:10–17.
14. Smith M, McCartney J, Occult High Risk Endometrial Cancer. Gynecol Oncol 1985; 22:154–161.
15. MacMahon B, Risk factors for endometrial cancer. Gynecol Oncol 1974;2:122–129.
16. Longarce TA, Kempson RL, Hendrickson MR, Endometrial Hyperplasia, Metaplasia and Carcinoma. Obstadrical and Gynecological Pathology, 4th Edition. Cruchill Livingstone, New York, 1995;421–511.
17. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ, Endometrial Carcinoma, In, Bleistein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994:439–486.
18. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD: Estrogen replacement therapy. Aprospective study in the relationship to carsinoma and cardiovascular metabolic problems. Am J Obstet and Gynecol. 1988;158:1120.
19. Ozasa H, Noda Y, Mori T: A dynamic test of hormonal sensitivity of gynecologic malignangy by use an antiestrogen tamoxifen. Am J Obstet and Gynejol. 1988;158: 1120.

20. Kurman RD, Kaminski PF, Norris HJ, The Behavior of Endometrial Hyperplasia. A long - term study of "Untreated" Hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403 – 412.
21. Gordon MD, Ireland K. Pathology of Hyperplasia and Carcinoma of the Endometrium. *Semin Oncol* 1994;21:64–70.
22. Currie JL: Malignant tumors of the uterine corpus. In the Linde's Operative Gynecology (Thompson JD, Rock JA, Eds.) J.B. Lippincott Company Philadelphia. 1992;1253–1302.
23. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW: Cigarette Smoking and risk of endometrial cancer. *New England Journal Of Medicine*. 1985; 313:593.
24. Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29:44–45.
25. Chamber JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? *Clin Obstet Gynecol*. 1992; 35:28–39.
26. Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 1985; 56:2256–2263.
27. GiusaChiferi MG, Goncalves WJ, Baracat EC, et al: Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;55:39.
28. Mendelson EB, Velez MB, Transvaginal ultrasonography of pelvic neoplasms. *Radiologic Clinics of North America* 1992;4(30)A:703–733.
29. Gordon AN, Fleischer AC, Dudley BS, et al: Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by USG and MRI. 1989;34:175.

30. Kinkel K, Kaji Y, Yu K, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer; a meta-analysis. *Radiology* 1999;212:711–718.
31. Ito K, Matsumoto T, Nakada T et al. Assessing myometrial invasion by endometrial carcinoma with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:77–86.
32. Hricak H, Hamm B, Semerka R, et al. Carcinoma of the uterus: use of gadopentate dimeglumine in MRI. *Radiology* 1991;181:95–106.
33. Todo Y, Yamada T, Fujimoto S. Combined use of MRI, CA 125 assay, histologic type, histologic grade prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1265–1272.
34. Sood Ak, Bulk RE, Burger RA et al. Value of preoperative CA–125 level in the management of uterin cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol*. 1997;90:441–447.
35. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996;46:5–28.
36. Dokuz Eylül Jinekolojik Onkoloji Grubu (DEJOG) Tedavi protokolü. Dokuz Eylül Üniversitesi. 1995;28–40) (10)(10-Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T ve ark. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Birinci baskı Güneş Kitap Evi 1996;963–976.
37. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Osrud M, Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1980;56:419–426.
38. FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Obstet Gynecol* 1989;28:189.
39. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homosley HD, Graham JE: Relationship between surgical-pathological risk factors and

- outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55.
40. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991;78:63–69.
41. Platz CE, Benda JA. Female Genital Tract Cancer. *Cancer* 1995;75:270–294.
42. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Maklasion GDJ, O'Brien PC, Neaessens JM, Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418–426.
43. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: Clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989;32:291–299.
44. Christohenson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. A clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982;49:1511–1523.
45. Abeler WM, Kjorstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991;40:207–217.
46. Ambros RA, Kurman RJ, Kumbined assesment of vaskular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrial adenokarsinoma of the uterus corpus. *Cancer* 1992;69:1424–1431.
47. DiSaia PJ, Creasman WT, Endometrial Carcinoma. In DiSaia WT (ed): *Clinical Gynecologic Oncology Mosby-Year Book*, 1993;156.
48. Chambers SK, Kapp DS, Peschel RE, et al: Prognostic factors and sites of failure in FIGO stage I, grade III endometrial carcinoma. *Cynecol Oncol* 1987;27:180.

49. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. *Cancer* 1991;67:3093–3103.
50. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. St. Louis; Mosby, 1981;128–151.
51. Creasman WT, Morrow CP, Bunby BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB: Surgical Pathological spread patterns of endometrial cancer (A Gynecologic Oncology Group Study). *Cancer* 1987;62:2035.
52. Sironi S, Taccagni G, Garancini P, Belloni C, Delmaschio A. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment with MRI. *AJR* 1992;158:565–569.
53. DiSaia PJ: Risk factors in recurrent patterns in stage I endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009.
54. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathological findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825–832.
55. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakano H. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:979–982.
56. Larson DM, Copeland LJ, Gallagher HS, Wharton JT, Gershenson DM, Edwards CL, Malone JM, Rutledge FN. Prognostic factors in stage II Endometrial Carcinoma. *Cancer* 1987;60:1358–1361.
57. Boente MP, Yordan EL, McIntosh DG, Grendys EC, Orandi YA, Davies S, Beck D, Graham JE, Miller A, Marshall R. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993;51(3):316–322.

58. Larson DM, Copeland LJ, Gallagher HS, Wharton JT, Gershenson DM, Edwards CL, Malone JM, Rutledge FN. Prognostic factors in stage II Endometrial Carcinoma. *Cancer* 1987;60:1358–1361.
59. Nori D, Hilaris BS, Tome M: Combined surgery and radiation in endometrial carcinoma: An analysis of prognostic factors. *Int J Radiation Oncology And Biology and Physics*. 1987;13:489.
60. Creasman WT, Rutledge FN: The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:773.
61. Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N et al: The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1989;74:775.
62. Baltzer J, Lohe KJ: Pathologie. Diagnostic und Behandlung des endometrium karzinoms und seiner Vorstufen. In: Kaser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J. Eds. *Gynakologie und Geburtshilfe Stuttgart Thieme* 3, 1988.
63. Geisenger KR, Homesley HD, Morgan TM, Kute TE, Marshall RB. Endometrial adenocarcinoma: a multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and sex hormone receptors. *Cancer* 1986;58:1518–1525.
64. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987;70:216–219.
65. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791–2794.
66. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of the patients with stage I uterin endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 1992;45:235–239.
67. Iverson OE, Flow cytometric DNA index: a Prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:770–776.

68. Mizuuchi H, Nasim P, Kudo R, Silverberg SG, et al. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer Res* 1992;52:2777–2781.
69. Fujimoto I, Shimizu Y, Hirai Y, Chen JT, et al. Studies on Ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1993;48:196–202.
70. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, Soper JT, et al. Overexpression of HER-2 / neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:15–21.
71. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, et al. HER-2 / neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1992;47:179–185.
72. Kohler MF, Berchuck A, Davidoff AM, et al. Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer* 1992;52:1622–1627.
73. Chechi PL, Desole S, Ruiu GA, et al. The value of serum CA-125 and the association CA 125 / CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20:315–317.
74. Meland MR, Flehinger BJ, Early incidence rates of precancerous cervical lesions in women using contraceptives. *Gynecol Oncol* 1973;1:290–294.
75. Munger K, Scefher M, Huibregtse JM, et al. Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumor suppressor gene products. *Cancer Surv* 1992;12:197–217.
76. Fu YS, Berek JS. Minimal cervical cancer: definition and histology. In: Grundman E, Beck L, ed: *Minimal neoplasia – diagnosis and therapy. Recent results in cancer research.* Vol. 106. Berlin: Springer – Verlag, 1988: 47- 56.
77. Robert ME, Fu YS. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review with emphasis prognostic factors and unusual variants. *Semin Diagn Pathol.* 1990;7:173–189.

78. Shin CH, Schorge JO, Lee KR, et al. Conservative management of adenocarcinoma insitu of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2000;79:207–210.
79. Van Nagell JR jr, Donaldson ES, Word EC, et al. Small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1979;40:2243–2249.
80. Sheets EE, Berman ML, Hrontas CE, et al. Surgically treated, early stage neuroendocrine small - cell cervical carcinoma. *Ostet Gynecol* 1988;7:10–14.
81. King LA, Talledo OE, Gallup DG, et al. Computed tomography in evaluation of gynecologic malignancies: a retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:960–964.
82. Rotmensch J, Rosenshein NB, Wodruff JD. Cervical sarcoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:456–461.
83. Petterson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Radiumhemmet. Stockholm. Sweden: International Federation of Gynecology and Obstetrics (F.İ.G.O.) , 1994: 132–168.
84. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, et al. Prertreatment Surgical staging of patients with cervical carcinoma: case for lymph node debulking. *Cancer* 1998;82:2241 – 2248.
85. Brewster WR, Monk BJ, Ziogas A, et al. Intent- to-treat analysis of stage Ib and IIa cervical cancer in the United Stades: radiotherapy of surgery 1988–1995.
86. Van Nagell JR Jr, Parker JC Jr, Maruyama Y, et al. Bladder or rectal injury following radiation therapy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:727–732.
87. Lawton FG, Hacker NF. Surgery for invasive gynecologic cancer in the elderly female population. *Obstet Gynecol* 1990;76:287–289.

88. Hatch KD, Parham G, Shingelton HM, et al. Ureteral strictures and fistulae following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1984;19:17–23.
89. Webb M, Symmonds R. Wertheim hysterectomy: a reappraisal. *Obstet Gynecol* 1979;54:140–145.
90. Piver M, Rutledge F, Smith J, et al. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer.
91. Berman M, Keys N, Creasman W, et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to para – aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1984;19:8–16.
92. Kim DS, Moon H, Kim HT, et al. Two-year survival: preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stages Ib and II with bulky tumor. *Gynecol Oncol* 1989;33:225–230.
93. Boyce J, Fruchter R, Nicastrì A. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1981;12:154–165.
94. Van Nagell J, Donaldson E, Parker J. The prognostic significance of cell type and lesion size in patients with cervical cancer treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 1977;5:142–151.
95. Nahhas W, Sharkey F, Whitney C. The prognostic significance of vascular channel involvement in deep stromal penetration in early cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1983;6:259–264.
96. Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, et al. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage Ib. *Gynecol Oncol* 1990;39:175–180.
97. Piver M, Chung W. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975;46:507–510.

98. Pilleron J, Durand J, Hamelin J. Prognostic value of node metastasis in cancer of the uterin cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:458–462.
99. Hsu CT, Cheng YS, Su SC. Prognosis of uterine cervical cancer with extensive lymph node metastasis. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:954–962.
100. Martinbeau P, Kjorstad K, Iversen T. Stage Ib carcinoma of the cervix; the Norwegian Radiim Hospital. II. Results when pelvic nodes are involved. *Obstet Gynecol* 1982;60:215–218.
101. Morely GW, Seksi JC. Radial pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion) . *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:785–798.
102. Creasman W, Soper J, Clarke-Pearson D. Radical hysterectomy as therapy for early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:964–969.
103. Baltzer J, Lohe K, Kopke W, et al. Histologic criteria fort pense he prognosis of patients with operated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1982;13:184–194.
104. Fuller AF, Eliot N, Kosloff C, et al. Determinants of increased risk for reccurence in patients undergoing radical hysterectomy for stage Ib and IIa carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33:34–39.
105. Van Nagell J, Donaldson E, Parker J. The prognostic significance of cell type and lesion size in patients with cervical cancer treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 1977;5:142–151.
106. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease free interval in with patients with stage Ib squamoz cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gyeneol Oncol* 1990;38.352–357.
107. Boyce J, Fruchter R, Nicastrì A. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1981;12:154–165.

108. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, broad ligament. In: Atlas of tumor pathology. Washington: Armed Forces Institute of Pathology;1998;Fascicle 23, 3rd series.
109. Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2000:3–38.
110. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T ve ark. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Birinci baskı Güneş Kitap Evi 1996;981–987.
111. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of three European case-control studies epithelial ovarian cancer: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 1991;49:50–56.
112. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of three European case-control studies epithelial ovarian cancer: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 1991;49:50–56.
113. Rustin GJS, van der Burg MEL, Berek JS. Tumor markers. Ann Oncol 1993;4:S71–77.
114. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, et al. Towards an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. Cancer 1995;76:2004–2010.
115. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1207–1210.
116. Berek JS, Hacker NF, Practical gynecologic oncology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994,142.
117. Kurman RJ, Craig JM. Endometrial and clear cell carcinomas of the ovary. Cancer 1972;29:1653–1664.

118. Robey SS, Silva EG, Gershenson DM, et al. Transitional cell carcinoma in high grade stage ovarian carcinoma: an indicator of favorable response to chemotherapy. *Cancer* 1989;63:839–847.
119. Silva EG, Robey- Cafferty SS, Smith TL, et al. Ovarian carcinomas with transitional cell carcinoma pattern. *Am J Clin Pathol* 1990;93:457–462.
120. Plentl AM, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
121. Dauplat J, Hacker NF, Neiberg RK, et al. Distant metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987;60:1561–1566.
122. Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment of gynaecological cancer, vol 23. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *J Epidemiol Biostat* 1998;3:75–102.
123. Berek JS, Hacker NF. Staging and second-look operations in ovarian cancer. In: Alberts DS, Surwit EA, eds. *Ovarian cancer*. Boston: Martinus Nijhoff, 1985:109–127.
124. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983;250:3072–3076.
125. Guthrie D, Davy MLJ, Phillips PR. Study of 656 patients with 'early' ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1984;17:363–369.
126. Berek JS, Hacker NF. *Practical gynecologic oncology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:3–38.
127. Brand E, Pearlman N. Electrosurgical debulking of ovarian cancer: a new technique using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol* 1990;39:115–118.
128. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101–104.

129. Hreshchyshyn MM, Park RC, Blessing JA, et al. The role of adjuvant therapy in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:139–145.
130. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999;340:351–357.
131. Harper P and ICON Collaborators. A randomized comparison of paclitaxel and carboplatin versus a control arm of single agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin: 2075 patients randomized into the 3rd International Collaborative Ovarian Neoplasm Study (ICON 3). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;1375(abst).
132. Bjorkholm E, Petterson F, Einhorn N, et al. Long term follow-up and prognostic factors in ovarian carcinoma. The Radiumhemmet series 1958 to 1973. *Acta Radiol Oncol* 1982;21:413–419.
133. Baak JP, Langley FA, Talerman A, et al. Interpathologist and intrapathologist disagreement in ovarian tumor grading and typing. *Anal Quant Cytol Histol* 1986;8:354–357.
134. Friedlander ML, Heldey DW, Swanson C, et al. Prediction of long term survivals by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:282–290.
135. Khun W, Kaufmann M, Feichter GE, et al. DNA flow cytometry, clinical and morphological parameters as prognostic factors for advanced malignant and borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1989;33:360–367.
136. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707–712.
137. Kohler MF, Kerns BJ, Humphrey PA, et al. Mutation and overexpression of p53 in early stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993;81:643–650.

138. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma. the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1138–1150
139. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990;75:263–273.
140. Sjövall K, Nilsson B, Einhorn N. Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:333–336.
141. Chen LM, Berek JS. Ovarian and fallopian tubes. In: Haskell CM, ed. *Cancer treatment*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
142. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex-cord stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55:S62–72.
143. Spanos WJ. Preoperative hormonal therapy of cystic adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:551–556.
144. Obata NH, Nakashima N, Kawai M, et al. Gonadoblastoma with dysgerminoma in one ovary and gonadoblastoma with dysgerminoma and yolk sac tumor in the contralateral ovary in a girl with 46XX karyotype. *Gynecol Oncol* 1995;58:124–128.
145. Mayordomo JI, Paz-Ares L, Rivera F, et al. Ovarian and extragonadal malignant germ-cell tumors in females: single-institution experience with 43 patients. *Ann Oncol* 1994;5:225–231.
146. Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma: a review of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1981;58:497–504.
147. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993;71:1581–1590.

148. Williams SD, Brady M, Burnett A, et al. Ajuvant therapy of resected dysgerminoma with carboplatin etoposide. Proc Soc Gynecol Oncol 1999;114(abst)
149. Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 1988;6:270–275.
150. Thomas GM, Dembo AJ, Hacker NF, et al. Current therapy for dysgerminoma of the ovary. Obstet Gynecol 1987;70:268–275.
151. Kurman RJ, Scardino PT, Waldmann TA, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary and testis: an immunohistologic study of 69 cases. Ann Clin Lab Sci 1979;9:462–466.
152. O’Conner DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. Int J Gynecol Pathol 1994;13:283–289.
153. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. Ann Intern Med 1989;111:22–27.
154. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol 1990;8:715–720.
155. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT, et al. Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience. Gynecol Oncol 1992;45:26–31.
156. Chang AY, Boros L, Garrow G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion followed by 96-hour infusion on failure in patients with refractory malignant disease. Semin Oncol 1995; 22:124–127.
157. Talerman A. Germ cell tumors of the ovary. Curr Opin Obstet Gynecol 1997;9:44–47.

158. Kleiman GM, Young RH, Scully RE. Primary neuroectodermal tumors of the ovary. A report of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:764–778.
159. Abu-Rustum NR, Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998;25:235–242.
160. Fujita M, Inoue M, Tanizawa O, et al. Retrospective review of 41 patients with endodermal sinus tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:329–335.
161. Wong LC, Ngan HYS, Ma HK. Primary treatment with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in non-dysgerminomatous germ cell tumour of the ovary. *Gynecol Oncol* 1989;34:155–158.
162. Slayton RE, Park RC, Silverberg SC, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary: a Gynecologic Oncology Group study (a final report). *Cancer* 1985;243–248.
163. Ueda G, Abe Y, Yoshida M, et al. Embryonal carcinoma of the ovary: a six-year survival. *Gynecol Oncol* 1990;31:287–292.
164. Williams, Blessing JA, Liao S, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycine: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701–706.
165. Williams SD, Wong LC, Ngan HYS. Management of ovarian germ cell tumors. In: Gershenson DM, McGuire WP, eds. *Ovarian cancer*. New York: Churchill Livingstone, 1998:399–415.
166. Simosek T, Trak B, Tunoc M, et al. Primary pure choriocarcinoma of the ovary reproductive ages: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:284–286.
167. Krebs HB, Goplerud DR. Surgical management of bowel obstruction in advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:327–330.

168. Richi M, Howard LN, Bratthauae GL, et al. Use of monoclonal antibody against human inhibin as a marker for sex-cord-stromal tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 1997;21:583-589.
169. Miller BE, Barron BA, Wan JY, et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997;79:1951–1955.
170. Holland DR, Le Riche J, Swenerton KD, et al. Flow cytometric assesment of DNA ploidy is a useful prognostic factor for patients with granulosa cell ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 1991;1:227–232.
171. Roth LM, Anderson MC, Govan AD, et al. Sertoli-Leydig cell tumors: a clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer* 1981;48:187–197.
172. ten Bokkel Huineink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel fort he treatment of reccurent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2183–2193.
173. Berek JS, Hacker NF, Sarcomas of the female genital tract. In: Eilber FR, Morton DL, Sondak VK, et al, eds, *The soft tissue sarcomas*. Orlando: Grune & Straton, 1987:229–238.
174. Fowler JM, Nathan L, Nieberg RK, et al. Mixed mesodermal sarcoma of the ovary in young patient. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1996;65:249–253.
175. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell sarcoma of the ovary, hypercalcemic type: a clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1102–1116.)
176. Petru E, Pickel H, Heydarfadai M, et al. Non-genital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* 1992;44:83–86.
177. Young RH, Scully RE. Malignant melanoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:849–860.

178. Demopoulos RI, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma: a clinical and pathological evaluation. *Int J Gynecol pathol* 1987;6:166–175.
179. Curtin JP, Barakat RR, Hoskins WJ. Ovarian disease in women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84:449–452.
180. Yakushiji M, Tazaki T, Nishimura H, et al. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 112 cases. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1987;39:479–485.
181. Fox H, Langley FA, Govan AD, et al. Malignant lymphoma presenting as an ovarian tumour: a clinicopathological analysis of 34 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:386–390.
182. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine and etoposide. *N Engl J Med* 1987;316:1435–1440.
183. Monterosso V, Jaffe ES, Merino MJ, et al. Malignant lymphomas involving the ovary: a clinicopathologic analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:154–170.
184. Orr JW JR, Holimon JL, Orr PF: Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 176:777–789,1997.
185. Straughn JM, Huh WK, Orr Jr JW, Kelly FJ, Roland PY, Gold MA, et al. Stage Ic adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without radiation therapy. *Gynecol Oncol* 89:295–300,2003.
186. Janiel M. Cragun, Laura J. et al., Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early stage endometrial cancer. *J of Clinical Oncology*, 23:3668-3675,2005.

187. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al: adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 56:29–33, 1995)
188. Marian A, Webb MJ, Gali L, et al: Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 76:348–356, 2000.
189. Fanning J: Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (Stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecol Oncol* 82:371–374, 2001.
190. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al: Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 81:273–278, 2001.
191. Zuurendonk LD, Smit RA, et al. Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *J of Cancer Surgery* 32:450–454, 2006
192. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synam I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 3668–75.
193. Laura J. Havrilesky, Janiel M. Cragun et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 99:689–695; 2005.
194. Mariani A, Dowdy CS, et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node positive endometrial cancer patients. *Gynecologic Oncology* 101:200–208, 2005.
195. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL: Cervical carcinoma Computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 86:43–50, 1995

196. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL: Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 5:250–256,1995.
197. Kenter GG, Hellebrekers BW, Zwinderman KH, van de Vijver M, Peters LA, Trimbos JB. The case for completing the lymphadenectomy when positive lymph nodes are found during radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(1):72–6.
198. Finan MA, De Cesare S, Fiorica JV, et al. Radical hysterectomy for stage Ib1 vs. Ib2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 1996; 62(2):138–47
199. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al. Analysis of factors contributing to treatment failures in stages Ib and IIa carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(5):550–6.
200. Pieterse QD, Kente GG, et al. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *J Cancer Surgery*, 2006.
201. Morice P, Castaigne D, Pautier P. Interest of pelvic and paraaortic Lymphadenectomy in patients with stage Ib and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;73(1):106–10.
202. Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB: Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: Therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 160:1055–1061,1989.
203. Philippe M, Damienne C, Patricia P, et al: interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage Ib and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 73,106–110,1999.
204. Hacker NF, Wain GW, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patient with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5(4);250–256.

205. Lagasse LD, Smith ML, Moore JG, Morton DG, Jacobs M, Johnson GH et al: The effect of radiation therapy on pelvic lymph node involvement in stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 119:328–334,1974.
206. Fletcher GH, Rutledge FN: Extended field techniques in the management of cancers of the cervix. *Am J Roentgol* 114:116–122,1972.
207. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10–30.
208. Mayer AR, Chambers SK, Graves E, Holm C, Tseng PC, Nelson BE, et al. Ovarian cancer staging: Does it require a gynecologic oncologist? *Gynecol Oncol* 1992;47:223–7.
209. Zanetta G, Rato S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, et al. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1998;9:1097–101.
210. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, Ballon SC. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: The impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;56:345–52
211. Wu PC, Lang JH, Huang RL, Qu JL, Wang H, Tang MH. Lymph node metastases and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer. *Baillere's Clin Obstet gynecol* 1989;3:143–155.
212. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;40:103–106
213. Di Re F, Fontanelli R, Rapsagliesi F, Di Re E. Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Baillere's Clin Obstet Gynaecol* 1989;3:131–142.
214. Faught W, Lotocki J, Heywoode M, Krepart V. Early ovarian cancer: value of negative staging laparotomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17:200–203.

- 215.Lang JH. Lymph node metastasis in stage I ovarian carcinoma. Chin Med J 1994;107:643–647.)
- 216.Poncheville L, Perrotin F, et al. Does paraaortic lymphadenectomy have a benefit in the treatment of ovarian cancer that is apparently confined to the ovaries? Eur J Cancer 2001;37:210–215.
- 217.Aletti DG, Dowdy S, Podratz KC, et al. Role of lymphadenectomy in the manangement of grossly apparent advenced stage ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1862–8.
- 218.Chen SS. Survival of ovarian carcinoma with or without lymph node metastasis. Gynecol Oncol 1987;119:1013–7.
- 219.Burghardt E, Peckel H, Lahousen M, et al. Pelvic RPLND in operative treatment of ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1986;155:315–319.
- 220.Di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, et al. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. Gynecol Oncol1996;62:360–365.
- 221.Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Ture S, Demir N. Does systematic lymphadenectomy have a benifit on survival of suboptimally debulked patients with stage III ovarian carcinoma? A DEGOG study. J Surgical Oncology 2002;81:132–137.