



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**EPİTELİYAL OVER KANSERLERİNDE, OPERASYON
ÖNCESİ PET/BT, BT VE MR GÖRÜNTÜLEMELERİNDEKİ
LENF NODU POZİTİFLİĞİ İLE OPERASYON SONRASI
PATOLOJİ SONUÇLARINDA TESPİT EDİLEN LENF NODU
METASTAZININ RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. N. Esra UYSAL

Antalya, 2020



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE, OPERASYON
ÖNCESİ PET/BT, BT VE MR GÖRÜNTÜLEMELERİNDEKİ
LENF NODU POZİTİFLİĞİ İLE OPERASYON SONRASI
PATOLOJİ SONUÇLARINDA TESPİT EDİLEN LENF NODU
METASTAZININ RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. N. Esra UYSAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Tezimin başlangıcından tamamlanmasına kadar benimle bilgi ve birikimlerini paylaşarak tezime yön ve her konuda destek veren ve tez dışında da mesleki eğitimime stajyerlik zamanımdan bu güne kadar önemli katkıları olan tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK'e,

Başta mevcut Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN ve Prof. Dr. Selahattin KUMRU olmak üzere uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan ve meslek hayatım boyunca saygı ve sevgiyle anacağım bölümümüzdeki çok değerli tüm hocalarıma,

Tezimle ilgili her konuda bana yardımcı olan ve değerli vaktini hiç çekinmeden bana ayıran hocam Dr. Öğretim Üyesi Hasan Aykut TUNCER'e,

Tezimin oluşmasında emek ve fikirleriyle destekleri olan ve aynı zamanda her başım sıkıştığında bana mesleki bilgi olarak destek veren çok sevdiğim Uzm. Dr. Mehmet Sait BAKIR, Uzm. Dr. Özer BİRGE abilerime ve Uzm. Dr. Ceyda KARADAĞ ablama,

Birlikte gece gündüz demeden çalıştığımız ve 4 yılımızı birlikte geçirdiğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca benden ilgi ve sevgilerini esirgemeyen ve ömrüm boyunca varlıklarına minnet duyacağım, bana bu tez yazım zamanı da verdikleri manevi desteklerinden dolayı annem Zeynep UYSAL ve babam Salih UYSAL'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji, Histoloji ve Anatomi	3
2.1.1. Over - Tuba - Periton Embriyolojisi	3
2.1.2. Over - Tuba - Periton Histolojisi	4
2.1.3. Over - Tuba - Periton Anatomisi	5
2.2. Over Kanseri	6
2.3. Epitelyal Over Kanseri	8
2.3.1. Epidemiyoloji	8
2.3.2. Patoloji	9
2.3.2.1. İnvaziv kanser	9
2.3.2.2. Borderline tümörler	10
2.3.3. Risk Faktörleri	10
2.3.4. Over Kanserinden Korunma	11
2.3.5. Over Kanserinin Taranması	12
2.3.6. Herediter Over Kanseri	12
2.3.6.1. BRCA1 ve BRCA2	12
2.3.6.2. Lynch sendromu	13
2.3.7. Over Kanseri İçin Yüksek Riskli Olan Kadınların Yönetimi	13
2.3.8. Epitelyal Over Kanseri Belirtileri	15
2.3.8.1. Akut semptomlar	16
2.3.8.2. Subakut semptomlar	16
2.3.9. Epitelyal Over Kanseri Tanısı	17
2.3.9.1. Ayırıştırıcı tanı	18
2.3.10. Epitelyal Over Kanserinin Yayılım Yolları	19
2.3.10.1. Transçölomik	19
2.3.10.2. Lenfatik	19
2.3.10.3. Hematojen	20

2.3.11. Epitelyal Over Kanserinin Prognozu	20
2.3.11.1. Patolojik faktörler	20
2.3.11.2. Klinik faktörler	21
2.3.12. Epitelyal Over Kanserinin Evrelendirilmesi	21
2.3.13. Tedavi	23
2.3.13.1. Erken evre epitelyal over kanserinde tedavi	23
2.3.13.2. İleri evre epitelyal over kanserinde tedavi	23
2.3.14. Görüntüleme Yöntemlerinin (MR, BT, PET/BT) Evreleme ve Lenf Nodu Metastazını Tespit Etmedeki Rolü	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi	27
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR	29
4.1. Hasta Özellikleri	29
4.2. BT, MR ve PET/BT Sonuçlarının Lenf Nodu Boyutu Açısından Histopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırılması	30
4.3. BT, MR ve PET/BT'nin Lenf Nodu Metastazını Saptamadaki Duyarlılık Analizleri	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	47
7. ÖZET	48
8. ABSTRACT	50
9. KAYNAKLAR	52
10. EKLER	66
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

18F-FDG	Flor-18 Florodeoksiglukoz
AMH	Anti Mülleryan Hormon
BMI	Body Mass İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA 125	Kanser Antijeni 125
FIGO	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
HE4	İnsan Epididim Proteini 4
HNPCC	Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
KI	Karnofsky's İndeksi
LION	Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms
MR	Manyetik Rezonans
NAKT	Neo-Adjuvan Kemoterapi
NPD	Negatif Prediktif Değer
OS	Overall Survival
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	Progresyon-Free Survival
PPD	Pozitif Prediktif Değer
RMI	Malignensi İndeksi Riski
RR	Rölatif Risk
SAPL	Sistematik Pelvik ve Paraaortik Lenfadenektomi
SEER	US National Database Surveillance, Epidemiology, and Results
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TVUS	Transvajinal Ultrason
US	Ultrason
VTE	Venöz Tromboembolizm
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Epitelyal Over Kanseri Sınıflaması	7
2.2. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları	21
2.3. FIGO 2014 over kanseri evrelemesi	22
4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	29
4.2. İntraoperatif evrelendirme	30
4.3. BT sonuçlarının boyut açısından patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması	31
4.4. PET/BT sonuçlarının boyut açısından patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması	31
4.5. MR sonuçlarının boyut açısından patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması	31
4.6. Tüm hastalar, pelvik ve paraaotik tutulum özelinde BT, MR ve PET/BT sonuçlarının duyarlılık analizleri	32
4.7. Preoperatif görüntüleme yöntemlerinde lenf nodu tutulum varlığının histopatoloji sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epitelyal over kanseri, batı ülkelerinde tüm kanserler içinde 9. sık kanser olarak karşımıza çıkarken kadınlarda kanser sebepli ölümlerin de 5. sık nedenidir (1). Hastaların yaklaşık %70'i ileri evrede tanı alır ve 5 yıllık overall survival (OS) %35-50'dir. Yalnızca %30 vaka erken evrede teşhis edilir, iyi prognoz ve %85-95 OS'a sahip olurlar (2, 3).

Erken evre over kanserinde optimal tedavi cerrahi üzerine kuruludur. Cerrahi operasyon geleneksel olarak histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, omentektomi, periton biyopsileri, sistematik pelvik-paraaortik lenfadenektomi (SAPL) ve risk faktörlerine göre platin bazlı kemoterapiyi içerir (2-4).

Over kanserinde lenfatik yayılım, tümör overlere ya da pelvise sınırlı olsa dahi önemlidir (5-9). Kleppe ve arkadaşlarının yayınladığı metaanalize göre lenf nodu metastazı oranı %14.2'dir (yalnızca pelvik %3.3, yalnızca paraaortik %6.7 ve hem pelvik hem de paraaortik %4.3). Grade 1 ve müsinöz histolojik tipinde olan tümörlerde lenf nodu metastazı riski oldukça düşükken, undiferansiye veya grade 2-3 seröz histolojik tipindeki kanserlerde %15-30'dur (10). İleri evre over kanserinde SAPL optimal debulking'in bir parçası iken, erken evre over kanserinde öncelikli olarak kanserin evrlenmesine ve adjuvan kemoterapiye aday olan hastaların seçimine izin verdiği için önem kazanır (11-15).

İleri evre over kanserinde primer cerrahi ile amaçlanan makroskopik olarak görünen tümörü tamamen rezeke etmek ve karboplatin paklitaksel içeren kemoterapiye hazırlamaktır (16). Son zamanlarda bir anti-vasküler endotelial growth faktör antikoru olan bevasizumab ile sistemik tedavinin, karboplatin paklitaksel kemoterapisiyle kombine edilmesi, ondan sonra idame tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (17, 18). Primer cerrahiden sonra kalan rezidü tümör miktarı en önemli prognostik faktörlerden birisidir (19). Tümörün rezeksiyonu eğer makroskopik olarak görünen hiç tümör yoksa tamamlanmış kabul edilir (20). Lenfatik yayılım erken ve ileri evre over kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Bütün International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evrelerine ait seçilmemiş vaka serilerini içeren çalışmalar sistematik

lenfadenektomi ile saptanan lenf nodu metastazı oranının %44-53 olduğunu göstermiştir (9, 21).

Bazı retrospektif analizler ileri evre over kanserinde makroskopik olarak tamamen çıkarılan tümörle birlikte sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapmanın, prospektif olarak yapılan randomize bir çalışmada gösterilmemiş olmasına rağmen, potansiyel sağkalıma yararını savunmaktadır (13). Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasında 2008 Aralık-2012 Ocak tarihleri arasında FIGO evresi 2B-4 olan toplam 647 hastanın lenfadenektomi yapılan 323 ve lenfadenektomi yapılmayan 324'ü kıyaslanmış ve analiz edilmiştir. Ortalama overall survival lenfadenektomi yapılan grupta 69.2 ay iken, lenfadenektomi yapılan grupta 65.5 ay bulunmuştur. Ortalama progresyon-free survival süreleri her iki grupta da 25.5 aydır. Ciddi postoperatif komplikasyonlar ise lenfadenektomi yapılan grupta daha sıktır. Operasyondan önce veya operasyon sırasında normal lenf nodlarına sahip olan ve makroskopik olarak tümörü tamamen çıkarılan ve sistemik lenfadenektomi yapılan grupta overall ve progresyon-free survival açısından fark bulunmamasına rağmen, postoperatif komplikasyonların daha yüksek insidansa sahip olduğu görülmüştür (22). Bu yüzden, non-invaziv modalitelerin erken ve ileri evrede kanser evrelemesi ve lenf nodu metastazı olan hastaların belirlenerek direkt lenfadenektomi için kullanılması sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin getireceği potansiyel komplikasyonlardan kaçınmak için oldukça önemlidir. Bizim bu çalışmamızdaki amacımız, preoperatif görüntüleme yöntemlerinin (MR, BT, 18F-FDG PET/BT) lenf nodu metastazını tespit etmedeki etkinliğini belirleyerek cerrahiye yön vermek ve postoperatif komplikasyon insidansını azaltmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji, Histoloji ve Anatomi

2.1.1. Over - Tuba - Periton Embriyolojisi

Embriyonun cinsiyeti döllenme sırasında belirlenmektedir. Primordial germ hücreleri gelişimin 3. haftasında yolk kesesi duvarında belirir sonra arka barsağın (hindgut) mezenteri boyunca yolk kesesinden 10. torasik seviyede bulunan posterior gövde duvarı mezenkimine doğru göç ederler, bu odak overin başlangıçtaki yerleşim yeridir. Germ hücreleri bu odağa ulaştıklarında, çevredeki mezonefroz ve çöломik epitel hücrelerinde proliferasyonu indükleyerek mezonefrozun medialinde bir çift genital tümsek oluştururlar. Testis belirleyici faktörün yokluğunda dişi embriyoda gelişimin 7. haftasında medulladaki seks kordları regrese olur ve kortikal seks kordları yıkılarak izole hücre topluluklarına ayrışır (primordial foliküller). Germ hücreleri oogoniya farklılaşır. Gebeliğin 11-12. haftasında oogoniyalar 1. mayoz bölünmeye girer ve primer oosit haline dönüşürler. Primer oositler puberteye kadar 1. mayozda beklerler. Gebeliğin 18-20. haftalarında primer oositlerin çevresi tek sıra yassı pregranüloza hücreleri ile çevrilerek primordial foliküller oluşmaya başlar. Germ hücre mitozu 20. gebelik haftasında sonlanır ve oogoniyaların sayıları yaklaşık 7.000.000'a ulaşmaktadır (23). Doğuma kadar birçoğu atreziye uğrar ve doğumda yaklaşık 700.000 ile 2.000.000 arası primer oosit bulunur. Pubertenin başlangıcında, sayıları 400.000 civarındadır ve bir kadının üreme çağı boyunca yaklaşık 450 tanesi ovulasyona uğrar. Overler başlangıçta embriyonun torasik bölgesinde yer alırken sonradan normal yerleri olan pelvise inerler. Bu inişten gubernakulum sorumludur. Gubernakulumun bir ucu overe bağlı iken diğer ucu labium majusa bağlıdır. Overler gubernakulum ile pelvise indikten sonra, gubernakulumun proksimal parçası lig. ovarii proprium, distal parçası da round ligamente dönüşür.

Embriyoda 8. haftaya kadar her iki cinse ait duktal kanallar bir arada bulunur ve bu kanallar nefrojenik çıkıntı içerisindedirler. Hangi duktal sistemin gelişimine devam edeceğini belirleyen faktör; Leydig hücrelerinden salınan androjenler ve Sertoli hücrelerinden salınan Anti Mülleryan Hormondur (AMH). Dişi embriyoda AMH ve testosteron olmadığından Wolf kanalı regrese olurken

Müller kanalı gelişir. Müller kanalının kranialde füzyona uğramayan kısmı çöломik boşluğa açılır ve tubaları meydana getirir.

Periton; paryetal ve visseral peritondan oluşur. Paryetal periton embriyonun somatik mezoderminden oluşurken visseral periton embriyonun splanknik mezoderminden oluşur. Periton karın duvarının iç kısmı ile batin içi organların çoğunun yüzeylerini kaplar.

2.1.2. Over - Tuba - Periton Histolojisi

Over; korteks, medulla ve hilustan oluşmaktadır. Hilus organa damar ve sinirlerin girip çıktığı yerdir. Over dıştan, hilus bölgesi hariç, tek katlı kübik epitel tabakası ile örtülmüştür. Medulla; overin merkezi bölgesinde bulunmaktadır, elastik liflerin çoğunlukta olduğu gevşek bağ dokusudur. Kan damarlarından zengindir, bu nedenle zona vasküloza da denir. Lenfatikler ve sinirlerde bulunur.

Korteks medullayı çevreleyecek (hilus hariç) şekilde overin periferik bölgesinde yer almaktadır. Korteks'in en dışında tek katlı kübik epitel (germinatif epitel) onun altında da tunika albuginea bulunur. Tunika albuginea kollagen ve retiküler liflerden zengin, iğ biçimli hücreler içeren bir bağ dokusuna dönüşerek korteks stromasını yapar. Korteks stroması içinde çeşitli gelişme ve gerileme aşamalarında bulunan over follikülleri yerleşmiştir.

Tubalarda submukoza bulunmaz. İçten dışa doğru; tunika mukoza (silyalı kolumnar epitel), tunika muskularis (içte sirküler, dışta longitudinal kas tabakası), tunika seroza (tüpü saran periton tabakası) bulunmaktadır.

Periton membranının erişkindeki yüzey alanı 1,7-2 m² arasında değişmektedir. Membran mezotelyum, interstisyum ve kapiller endotelyum olmak üzere üç tabakadan oluşur. Mezotel hücreleri yassı, poligonal, mononükleer hücrelerdir ve CA-125 salgırlar. Mezotel hücrelerinin lüminal yüzeyinde çok sayıda mikrovillüs bulunur. İnterstisyum ise fibroblast, mast hücreleri, makrofaj, lenfatik dokudan oluşur ve mukopolisakkarit yapıdadır.

2.1.3. Over - Tuba - Periton Anatomisi

Overler

Ortalama 4x2x1 cm boyutlarında olup, yaş, hormonal durum, menstrual siklus dönemlerinden etkilenir. Uterusun her iki yanında, küçük pelviste ana iliak arter bifurkasyonunun hemen altında fossa ovarikada yerleşmişlerdir. Her iki overin hilus bölgesi, mezenteri (mezovaryum) aracılığı ile broad ligamente tutunmuştur (24). Mezovaryum; mezosalpenks ve tubaların dorsalinde bulunmaktadır. Nörovasküler yapılar ise overlere infundibulopelvik ligament ve mezovaryum vasıtası ile ulaşır. Overler lig. ovari proprium (utero-ovaryan ligament) ile uterusu asılırlar. Bu ligament gubernakulum artığıdır ve içerisinden a. uterinanın ramus ovarikusu geçer. Lig. suspensorium ovari (infundibulopelvik ligament) ise overi pelvik yan duvara asar ve içinden a.-v. ovarika geçer.

Arterleri: Arteria ovarikadır, abdominal aortanın dalıdır. Overin beslenmesine katkıda bulunan diğer kaynak ise uterin arterin ovaryan dalıdır.

Venleri: Hilustan çıktıktan sonra, overin yanında lig. latum içinde panpiniform pleksus adı verilen venöz ağı oluşturur. Her bir ovaryan ven bu pleksustan orijin alır ve ovaryan artere eşlik ederek pelvis minörü terk eder. Sıklıkla solda renal vene, sağda vena kava inferiora dökülür.

Lenfatikleri: Paraaortik lenf zincirine dökülür.

Sinirleri: Pleksus ovarikusun üst bölümü; pleksus renalis ile pleksus aortikustan gelen dallardan oluşmaktadır. Alt bölümü ise pleksus hipogastrikus inferior ve superiorlardan gelen dallardan oluşmaktadır. Ağrı duyusunu ileten lifler T9-10 segmentlerinden medulla spinalise girerler (24).

Tubalar

Tubalar ve overlere topluca adneks adı verilmektedir. Tubalar 7-12 cm uzunluğunda, müller kanalının füzyona uğramamış proksimal uçlarını temsil eden içi boş yapılardır. Dört kısımdan oluşmaktadır. 1. İntertisyel (intramural): Tubanın en dar kısmıdır, tubal ostiumları meydana getirir; 2. İstmus: Uterin duvara yakın en dar segmenttir; 3. Ampulla: en geniş çaplı ve en uzun bölümdür; 4. Fimbria (infundibulum): Karın boşluğuna açılan bölümdür, ovumu yakalar, periton ile kaplı değildir.

Arterleri: A. uterina ve a. ovarikadan gelir ve mezosalpenkste anastomoz yaparlar.

Venleri: V. ovarika ve v. uterinaya dökülürler.

Sinirleri: Uterovajinal ve ovaryan pleksustan gelir. Belirgin sempatik innervasyonu vardır.

Periton; Paryetal periton, visseral periton ve peritoneal kaviteden oluşur. Paryetal periton abdominopelvik duvarın iç yüzeyini kaplar, kanlanması karın duvarından olurken venleri vena kava inferiora drene olur. Visseral periton ise abdominal organların yüzeyini kaplar, kanlanması superior mezenterik arterden olurken venleri portal dolaşıma drene olur. Peritoneal kavite ise visseral ve paryetal periton arasında kalır ve içerisinde yaklaşık 100 ml seröz sıvı vardır. Periton; omentumu, mezenter, peritoneal ligamentleri, katlantılar, çıkmazlar ve poşları oluşturmaktadır.

2.2. Over Kanseri

Moleküler patolojik çalışmalar over kanserinin bilinen farklı subtiplerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. 2014 yılında yeni FIGO evreleme sisteminin geliştirilmesiyle birlikte WHO sınıflaması da revize edilmiştir. Yeni WHO sınıflamasında önceki sınıflamada yer alan over kanserinin transisyonel hücreli tipi kaldırılırken, serömüsinöz tipi eklenmiştir. Yeni WHO sınıflaması aynı zamanda farklı over karsinomu tiplerinin orijini, patogenezi ve prognozunu hesaba katarak, o güne kadar bilinenin aksine, herediter ve bazı non-herediter high-grade over kanserinin orijinin tuba olduğundan bahsetmiştir (25).

Over karsinomlarının yaklaşık %90'ını çöломik epitelden köken aldığı düşünülen epitelyal over kanserleri oluşturur (26). Tablo 2.1'de WHO sınıflamasına göre epitelyal over kanseri tiplerinden bahsedilmiştir.

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Epitelyal Over Kanseri Sınıflaması

SERÖZ TÜMÖRLER <i>Benign</i> • Seröz kistadenom • Seröz adenofibrom • Seröz yüzey papillomu <i>Borderline</i> • Seröz borderline tümör / atipik proliferatif seröz tümör • Seröz borderline tümör - mikropapiller varyant / noninvaziv düşük dereceli seröz karsino <i>Malign</i> • Düşük dereceli seröz karsinom • Yüksek dereceli seröz karsinom
MÜSİNÖZ TÜMÖRLER <i>Benign</i> • Müsinöz kistadenom • Müsinöz adenofibrom <i>Borderline</i> • Müsinöz borderline tümör / atipik proliferatif müsinöz tümör <i>Malign</i> • Müsinöz karsinom
ENDOMETRİÖİD TÜMÖRLER <i>Benign</i> • Endometriotik kist • Endometrioid kistadenom • Endometrioid adenofibrom <i>Borderline</i> • Endometrioid borderline tümör / atipik proliferatif endometrioid tümör <i>Malign</i> • Endometrioid karsinom
BERRAK HÜCRELİ TÜMÖRLER <i>Benign</i> • Berrak hücreli kistadenom • Berrak hücreli adenofibrom <i>Borderline</i> • Berrak hücreli borderline tümör / atipik proliferatif berrak hücreli tümör <i>Malign</i> • Berrak hücreli karsinom
BRENNER TÜMÖRLERİ <i>Benign</i> • Brenner tümörleri <i>Borderline</i> • Borderline Brenner tümör / atipik proliferatif Brenner tümörü <i>Malign</i> • Malign Brenner tümörü
SERÖMÜSİNÖZ TÜMÖR <i>Benign</i> • Seromusinöz kistadenom • Seromusinöz adenofibroma <i>Borderline</i> • Seromüsinoz borderline tümör / atipik proliferatif seromüsinoz tümör <i>Malign</i> • Serömüsinoz karsinom
UNDİFERANSİYE KARSİNOM

2.3. Epitelyal Over Kanseri

Over karsinomlarının yaklaşık %90'ı çöломik epitelyum veya modifiye mezotelyumdan köken alır (26). Hücreler primitif mezodermdе üretilir ve metaplaziye uğrayabilirler. Neoplastik transformasyon, hücreler genetik olarak onkogenesise yatkınsa veya bir onkojenik ajana maruz kalırsa gerçekleşebilir.

Epitelyal over kanserlerinin ya tubanın fimbrial ucundan ya overi kaplayan tek sıra hücrelerden ya da over yüzeyinin altındaki kistlerden geliştiğı düşünülür. Bu hücreler genelde sessizdirler ama ovulasyonu takiben folikül rüptür defektinin onarılması sırasında prolifer olurlar.

Over kanseri gelişimine neden olan iki farklı moleküler yol vardır ve bu gelişim nedeniyle tümör hücreleri epeyce farklı biyolojik davranış gösterir ve orijininin farklı hücreler olurlar (27). Tümör hücrelerinin bazıları (tip 1 tümörler) ya endosalpingiosis, ya over yüzey epitelinin ovulasyonu tamiri takiben invajinasyonu ya da endometrium hücrelerinin implantasyonu ile over yüzey epitelinden veya müllerian inklüzyonlardan gelişir. Bu süreç göreceli olarak yavaş ve çok basamaklı yolu içeren, endometrioid, berrak hücreli, müsinöz ve low-grade seröz kanserleri kapsar. Daha yaygın görülen high-grade seröz kanserler (tip 2 tümörler) tuba mukozasına benzeyen bir fenotipe sahiptir ve bu tümörlerde genellikle p53 mutasyonu görülür. Bu tümörlerde hızlıca gelişim görülür ve neredeyse tamamı geç evrede tanı alır. Çoğu tuba içinden gelişiyor gözükmemektedir (27).

High grade seröz karsinom, tuba ve periton karsinomlarının hepsinin ortak etyolojiye sahip olduğı ve çoğunun tuba fimbriasından geliştiğı kanaati vardır (26, 28).

2.3.1. Epidemiyoloji

Epitelyal over kanseri jinekolojik malignite kaynaklı ölümlerin en sık sebebidir; çünkü hastaların üçte ikisinden fazlası ileri evre olarak tanı alır (29, 30).

ABD'de her yıl yaklaşık 22.000 yeni vaka olmakta ve 14.000'inde kanserle ilişkili ölüm olmaktadır, bu veriler over kanserini ikinci en sık jinekolojik malignite (en sık endometrium kanseridir) ve jinekolojik kanserlerden ölümlerin en sık sebebi yapmaktadır. Over kanseri kadınlarda kanserden ölümlerin en sık

beşinci sebebidir (akciğer ve bronkus, meme, kolon ve pankreas kanseri en sık sebeplerdir) (29).

Dünya genelinde 2018 yılında 295.000'den fazla kadında over kanseri teşhis edilmiş ve yaklaşık 185.000 kadın bu hastalıktan ölmüştür (31).

Bir kadının yaşam boyu over kanserine yakalanma riski yaklaşık olarak %1.4, over kanserinden ölüm riski ise neredeyse %1'dir (30).

Over kanserinin bu kadar sık görülmesi ve fatalite oranı over kanserinin survival oranlarını geliştirmeye yönelik bir trend yaratmıştır (29, 30). ABD'deki Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerine göre bütün evrelerdeki hastalar toplandığında 1975 yılındaki 5 yıllık survival %33.6'dan, 2003-2009 yılları arasında %44.2'ye yükselmiştir (30). Ölüm oranları ise %22 azalmıştır (1976'da her 100.000 kadından 10'u, 2010'da her 100.000 kadından 7,8'i) (30).

Hastaların neredeyse %70'i ileri evrede tanı alır ve 5 yıllık overall survival (OS) %35-50'dir. Tüm over karsinomu vakalarının yalnızca %30'u erken evrede teşhis edilir ve iyi prognozla ilişkilidir. Bunlardaki 5 yıllık OS %85-95 seviyesindedir (2, 3).

İnvaziv epitelyal over kanserlerinin insidansı 55-64 yaşında pik yapar ve ortalama görülme yaşı 63'tür (26, 30). Kanserden ölümler ise 75-84 yaşlar arasında (ortalama yaş 71) en yüksek oranda görülür (29).

Postmenopoz kadınlarda overyan neoplazmların yaklaşık %30'u malign iken, premenopoz kadınlarda overyan epitelyal tümörlerin yalnızca %7'si maligndir (30).

2.3.2. Patoloji

2.3.2.1. İnvaziv kanser

Epitelyal kanserlerin yaklaşık %75-80'i seröz histolojik tipinde ve çoğunluğu high-grade kanserdir. Daha az görülen subtipleri müsinöz (%10), endometrioid (%10), berrak hücreli, Brenner ve undiferansiye karsinomlardır (26).

High grade seröz over karsinomlarının tubadan geliştiğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (28).

Tubanın in situ karsinomasında high-grade seröz karsinomanın prekürsörlerinin bulunması gibi moleküler ve genetik kanıtlar bu etyolojiyi desteklemektedir (27).

Şu anda overin high-grade seröz karsinoması, tuba karsinoması ve periton karsinomalarının tek hastalık olarak kabul edilmesi gerektiğine inanılmaktadır. Elimizdeki verilere göre, epitelyal over, tüp ve periton karsinomaları Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından aynı şekilde evrenlenmekte, değerlendirilmekte ve tedavi edilmektedir.

2.3.2.2. Borderline tümörler

Borderline tümörler düşük malignite potansiyelli tümörlerdir. Çoğunlukla 30-50 yaşında teşhis edilirler, invaziv kansere ilerlemesi sıklıkla 50-70 yaş arasında olur (26).

Sık olmamasına rağmen peritoneal implantlar olabilir, peritoneal implantlar noninvaziv olabileceği gibi invaziv de olabilir. İnvaziv implantlar yüksek olasılıkla progresyonla ilişkilidir ve intestinal obstrüksiyon ve ölüme yol açabilir (32-34).

2.3.3. Risk Faktörleri

- i. Düşük parite ve infertilite (35).
- ii. Erken menarş ve geç menopoz.
- iii. 1.1 milyondan fazla Norveçli kadının alındığı bir kohort çalışmasına göre body mass indeksi (BMİ), kilo ve over kanseri riski arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (özellikle 60 yaşından genç kadınlardaki endometrioid tip) (36).
- iv. Fertilite artırıcı ilaçların over kanseri riskini artırdığına dair önemli bir tartışma vardır. Bir meta-analiz çalışmasına göre ilaç kullanımında rölatif risk (RR) 0.97'dir, bu da ilaç kullanımının riski artırmadığının gösterir (37). Ancak, aynı çalışmada nulliparite (4'ten fazla doğumu olan multiparlarla karşılaştırıldığında) 2.42 kat, 5 yıl veya daha fazla yıl infertil olan hastalar (1 yıldan az infertil olan hastalar ile karşılaştırıldığında) 2.7 kat fazla rölatif risk (RR) taşır.

Bu sonuçlar bu kadınlardaki artmış riskin infertilite ilaçlarından bağımsız infertilitenin kendisiyle ilişkili olduğu hipotezini destekler.

- v. 10 yıldan fazla progestin kullanmadan yalnızca estrogen replasman tedavisi alan kadınlarda risk artar (20 yılda relatif risk 3.2 kat).
- vi. Overyan kanser insidansı farklı geografik lokasyonlara göre farklılık gösterir. ABD ve Birleşik Krallığı içeren batı ülkelerinde over kanseri insidansı Japonya'ya göre 3-7 kat daha fazladır (26).

2.3.4. Over Kanserinden Korunma

Oral kontraseptifler epitelyal over kanser riskini azaltır (35). Beş yıl veya daha fazla süre oral kontraseptif kullanan kadınlarda rölatif risk 0,5'e kadar azalır ki, bu over kanseri gelişme olasılığının %50 azalması demektir. İki çocuğu olan bir kadın 5 yıl veya daha fazla süre oral kontraseptif kullanırsa over kanseri rölatif riski 0,3 kadar düşüktür veya %70 azalır (38). Bu yüzde, oral kontraseptif hap kullanımı over kanserinden korunma için kanıtlanmış tek metod olup, kadınlara bu amaç için tavsiye edilebilir.

Fenretinide, over kanseri için kemoprofilaktik ajan olarak düşünülen bir retinoidtir (39). Ancak, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmaya göre insidansı veya 5 yıllık survivalı azalttığına dair bir kanıt bulunamamıştır (40).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kadınlarda tubal karsinom oranının artmış olmasından ve high-grade seröz epitelyal tümörlerin çoğunun tubadan gelişmesinden dolayı, bu mutasyonu taşıyan kadınlarda her iki over ve tubayı içeren risk azaltıcı profilaktik cerrahi yapılmalıdır. Profilaktik salpingo-ooforektomi over ve tuba karsinomu riskini önemli ölçüde azaltır fakat tamamen elimine etmez (41, 42). Çünkü tüm periton potansiyel olarak risk altındadır ve seröz kanserler sekonder müllerian sistemden gelişebilir (34). Overler kardiyovasküler hastalık ve osteoporozdan koruma sağladığından dolayı over kanseri düşük olan premenopozal kadınlarda rutin salpingo-ooforektomi yapılmamalıdır.

2.3.5. Over Kanserinin Taranması

Over kanseri için kanıtlanmış efektif bir tarama metodu bulunmamaktadır. Rutin yıllık pelvik muayene tarama için efektif bir metod olarak düşünülmez (43). Özellikle premenopozal kadınlarda CA125 ve transvajinal ultrasonografinin birlikte kullanılması yanlış pozitif sonuç verebilir. Bu testler cost-efektif değildir ve over kanserinin erken evrede yakalanmasını sağlayamaz.

Güçlü aile hikayesi ve bilinen BRCA mutasyonundan dolayı yüksek riske sahip olan kadınlarda bile tarama efektif bulunmamıştır. Bu kadınlarda risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektomi tavsiye edilmelidir.

CA125 taramasının önceden epitelyal over kanserini erken evrede teşhis ettiği düşünülürdü, ancak çalışmalarda evre 1 tümörlerin kadın popülasyondaki insidansını azaltmadığı bulundu (44).

CA125 moleküler olarak çoğaltıldı ve molekülün fonksiyonu net olmamasına rağmen, MUC16 geninin bulunması over kanserindeki bu önemli markerı anlamayı kolaylaştırdı (45). Hayvan modellerinde MUC16'nın mezotele bağlanmasıyla ara hücre adezyonu ve peritoneal metastazın kolaylaştığı görüldü (46).

2.3.6. Herediter Over Kanseri

Over kanseri riski, aile öyküsünde over veya meme kanseri olan kadınlarda, aile öyküsünde Lynch sendromu olan kadınlar kadar yüksektir (47).

Epitelyal over kanserlerinin çoğu sporadik olmasına rağmen hastaların en azından %10-14'ü BRCA1 VE BRCA2'nin germ line mutasyonuna sahiptir.

2.3.6.1. BRCA1 ve BRCA2

Herediter over kanserinin çoğu 17. kromozom üzerinde bulunan BRCA1 geni mutasyonundan kaynaklanır (48). Daha az bir kısmı da 13. kromozom üzerinde bulunan BRCA2 geni mutasyonu ile ilişkilidir (49). Bu iki gen mutasyonu herediter over kanserlerinin çoğunu kapsıyor gibi gözükse de, henüz keşfedilmemiş genler meme, over veya her iki kansere birden predispozan olabilir (50).

Over kanserinin daha az yaygın genetik sebepleri arasında endometrium ve over kanseri için yüksek risk taşıyan Lynch sendromu ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (HNPCC sendromu) vardır (47).

BRCA1 VE BRCA2 mutasyonları otozomal dominant geçişlidir. Bu yüzden, anne ve baba tarafını içeren aile hikayesi tamamlanmalı ve pedigri analizi yapılmalı ve mutlaka değerlendirilmelidir (51).

Yirmi iki çalışmanın kombine analizinde BRCA1 germ line mutasyonuna sahip olan bir kadının yaşam boyu over kanserine yakalanma riski %39, BRCA2 mutasyonu olan bir kadının ise %11 olarak hesaplanmıştır (52). Bu çalışmada BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kadınların meme kanseri riski sırasıyla %65 ve %45'tir (53).

Herediter over kanserleri, özellikle BRCA1 ilişkili over kanserleri nonherediter tümörlerden 10 yıl daha erken gelişirler (52).

BRCA mutasyonu olan kadınlarda meme kanseri riski de artmıştır. Meme kanseri tipik olarak erken yaşta ve bilateral gelişir. BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda triple negatif meme kanseri riski bir hayli yüksektir.

2.3.6.2. Lynch sendromu

Lynch sendromu, kolorektal kanser için herediter predispozan olarak tanımlanan ve diğer malignitelerin (endometrium, over ve mide karsinomu) de görülme sıklığının arttığı mismatch tamir genlerinin germline mutasyonudur (47).

Lynch sendromu olan kadınlarda endometrium kanser riski kolorektal kanser riskine eşit veya daha fazladır. Bu jinekolojik kanserleri Lynch sendromunda 'ana kanser' yapmaktadır (47).

Lynch sendromu olan bir kadının yaşam boyu over kanserine yakalanma riski yaklaşık olarak %6-12'dir (47).

2.3.7. Over Kanseri İçin Yüksek Riskli Olan Kadınların Yönetimi

Epitelyal over kanseri için güçlü aile öyküsü olan kadınların yönetimi kadının yaşına, reproduktif planlarına ve risk değerlendirilmesine göre bireyselleştirilmelidir. Pedigri analizi yapılması oldukça önemlidir.

Yüksek riskli kadınlarda CA125 ve transvajinal ultrasonografi ile taramanın değeri belirlenmemiştir. Yıllık transvajinal ultrasonografi ve CA125 ile taramayı içeren iki prospektif çalışmanın bulguları taramanın, yüksek riskli olsa bile çok sınırlı yararı olduğunu göstermiştir (54, 55). Bu yüzden BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olanlarda yıllık taramanın over kanserinden kaynaklı mortaliteyi azaltmayacağı kanısına varılabilir (54, 55).

Oral kontraseptif hap kullanımının BRCA1 VE BRCA2 mutasyonu olan kadınlarda over kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Beş yıl ve daha fazla oral kontraseptif hap kullanımı over kanseri rölatif riskinin 0.4, insidansını ise %60 azaltır (56).

BRCA1 VE BRCA2 mutasyonu olan hastalarda profilaktik risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektomi yapılmasının değeri iyi belirlenmiştir. Profilaktik salpingo-ooforektomi yapılması BRCA ilişkili jinekolojik kanserleri %96 azaltır (57). Profilaktik salpingo-ooforektomi yapılması premenopozal kadınlarda sonraki dönemde meme kanseri gelişme riskini ise %50-80 azaltır (58).

Histerektominin rolü oldukça tartışmalıdır. Tamoksifen kullanan bir kadın benign endometrial lezyonlar (polip v.s.) için yüksek riskli altında ise endometrial kanser riski iki kat fazladır. Çocuk sayısını tamamlamış olan seçilmiş hastalarda salpingo-ooforektomiye profilaktik histerektominin eklenmesi bireysel temellere dayanarak gözden geçirilebilir.

Öneriler

Yetmiş yaş altı nonmüsinöz epitelyal over, tuba ve periton kanseri olan hastaların BRCA1 ve BRCA2 testlerinin yapılması kesinlikle önerilir (59). Over kanseri için yüksek risk altında olan hastalar için öneriler aşağıda sıralanmıştır (60-62):

1. Over ve meme kanseri için yüksek risk altında olan hastalara genetik danışmanlık verilmelidir; eğer BRCA mutasyonuna sahip olma riski %10 veya daha fazla ise BRCA1 ve BRCA2 için genetik test yapılması önerilmelidir.

2. Eğer hasta reproduktif kapasitesini korumak istiyorsa veya profilaktik cerrahiyi geciktirmek istiyorsa her 6 ayda bir periyodik transvajinal ultrasonografi ile taranmalıdır.
3. Genç kadınlara aile planlamasından önce oral kontraseptifler tavsiye edilmelidir.
4. Kadın fertilitésinin korunmasını talep etmiyorsa veya ailesini tamamlamışsa profilaktik bilateral salpingo-ooforektomi önerilmelidir. BRCA1 ilişkili over kanserlerinin çoğu kadınlarda 40 yaşından sonra, BRCA 2 ilişkili over kanserleri de çoğunlukla postmenopozal kadınlarda olur. 40 yaşın altında over kanseri riski epeyce düşüktür.
5. Yıllık mamografi ve MR ile meme ve over kanseri için güçlü aile hikayesi olan kadınlar 30 yaşında, ailesinde erken başlangıçlı meme kanseri tespit edilmiş olanlar da daha genç yaşta taranmaya başlanmalıdır.
6. Lynch sendromu tespit edilen kadınlar endometrium ve over kanseri görülme riskine karşı ailesini tamamladıktan sonra profilaktik histerektomi ve salpingo-ooforektomi için bilgilendirilmelidir. 20-25 yaşından veya ailesinde teşhis edilen en genç insanın yaşından 10 yıl önce başlamak üzere her 1-2 yılda bir kolonoskopi taraması önerilmelidir.

2.3.8. Epitelyal Over Kanseri Belirtileri

Epitelyal over kanserinin prezentasyonu akut olabileceği gibi subakut da olabilir. Akut semptomları olan bir kadın tipik olarak ileri evre hastalığa sahiptir. Bu durum acil bakım ve değerlendirme gerektirir. Erken evre veya ileri evre hastalığı olan kadınlar çoğunlukla subakut prezente olurlar. Alternatif olarak, başka bir endikasyon için yapılan görüntülemeyle insidental olarak tespit edilen adneksiyal kitle ile keşfedilebilir. Daha az sıklıkla da başka bir endikasyon için yapılan cerrahi ile tespit edilir.

2.3.8.1. Akut semptomlar

- 1. Plevral efüzyon:** Epiteyal over kanseri olan hastalarda malign plevral efüzyona bağlı nefes darlığı başlangıç semptomu olabilir. Görüntüleme de malign plevral efüzyon bulgusu görülürse torasentez yapılmalıdır. Malign müllerian hücreler bulunursa da epiteyal over kanserinin tanısı için önerilen pelvis ve abdomen görüntülemeleriyle hastanın değerlendirilmesidir.
- 2. Barsak obstrüksiyonu:** Epiteyal over kanseri olan bazı hastalarda abdominal kitleye bağlı şiddetli bulantı ve kusma ile prezente olan barsak obstrüksiyonu gelişebilir.
- 3. Diğer:** Nadir olarak hastalar venöz tromboembolizm (VTE) ile başvurur. 12.000 over kanserli hastayı içeren bir çalışmada kanser tanısı aldıktan sonra 27 hastada VTE teşhis edilmiştir ki bu genel popülasyonla kıyaslandığında yaklaşık 3 kat bir artışa denk gelir (63).

2.3.8.2. Subakut semptomlar

- 1. Adneksiyal kitle:** Pelvik muayene veya görüntüleme ile adneksiyal kitle bulunması over kanseri için yaygın bir prezentasyondur. Pelvik ağrı veya baskı semptomu ile veya rutin pelvik muayene ile veya başka bir endikasyonla yapılan radyolojik görüntüleme ile adneksiyal kitle tespit edilebilir.
- 2. Pelvik veya abdominal semptomlar:** Epiteyal over kanseri geçmişte sessiz bir hastalık olarak düşünülürdü. Ancak, çalışmalar hastalarda erken evrelerde bile semptomların bulunduğunu göstermiştir(64, 65). Bu semptomlar şişkinlik, üriner urgency veya pollaküri, zorlu yeme veya çabuk doyma, pelvik veya abdominal ağrı olabilir.
- 3. Diğer:** Bazı hastalar önceden postmenopozal kanama için uterin patoloji yönünden değerlendirilmesine rağmen postmenopozal kanama ile başvurabilir (66, 67).

Rektal kanama çok karşılaşılan bir semptom değildir. Ancak, adneksiyal kitle ve herediter over kanser sendromu gibi başka bir klinik

özellik varsa epitelyal over kanseri yönünden değerlendirilmelidir (66, 67).

Tubal karsinoma için klasik triad temiz veya kan bulaşlı vajinal akıntı, pelvik ağrı ve pelvik kitledir. Vajinal akıntı tubal karsinoma için patognomiktir (68) ancak, vajinal akıntı hastaların çoğunda bulunmaz (69).

- 4. Abdominal distansiyon:** Asit nedeniyle olabileceği gibi bulky abdominal kitleye bağlı da gelişebilir.
- 5. Servikal sitolojide atipik glandüler hücrelerin bulunması:** Epitelyal over kanseri veya tubal karsinomu olan hastalarda seyrek de olsa servikal sitolojide atipik glandüler hücreler bulunabilir. Servikal sitolojide atipik glandüler hücre bulunan 7000 kadını içeren bir çalışmada hastaların %5.2'si malign (70), malignensiler içinde de %5.4'ü over ve %1'i tubal karsinomadır.
- 6. Paraneoplastik semptomlar:** Epitelyal over kanseri ile ilişkili paraneoplastik semptomlar serebellar dejenerasyon, polinörit, dermatomyozit, hemolitik anemi, disemine intravasküler koagülasyon, akantozis veya nefrotik sendrom olabilir (71).

Bu semptomlar dışında nadiren palpabl inguinal veya servikal lenfadenopati ile epitelyal over kanseri prezente olabilir.

2.3.9. Epitelyal Over Kanseri Tanısı

En önemli bulgusu pelvik muayene sırasında pelvik kitlenin bulunmasıdır. Solid, irregüler, fiske pelvik kitle over kanseri için oldukça tipiktir. Bunlara ek olarak üst abdomen kitlesi veya asitin bulunması ile tanı neredeyse kesinleşir. Plevral efüzyon genellikle asitin olmasıyla ilişkilidir ve bazen asitin yokluğu ileri evre hastalığı gösterebilir.

Over kanseri tanısı overin çıkarılıp histolojik olarak incelenmesi ile konur. Ultrasonografide pelvik kitlede düzensiz sınırlar, kitle içinde multiple ekojenik patern ve dens, multiple, irregüler septasyon bulunması maligniteyi düşündürür. Adneksiyal kitleler için transvajinal ultrasonografi transabdominal

ultrasonografiye göre biraz daha iyi bir çözünürlüğe sahiptir (72) ve Dopler color-flow ile görüntülemenin spesifitesi artırılabilir (73).

Adneksiyal kitlenin boyutları oldukça önemlidir. Eğer klomifen sitrat veya başka ovulasyon indükleyici ajan kullanımı yoksa ve kistik kitle 8 ila 10 cm'den daha büyükse neoplastik bir lezyon olma olasılığı yüksektir (74). Premenopozal hastalarda klinik olarak şüphe yoksa takip periyodu önemlidir (kitle mobil, multikistik, unilateral ve düzenli sınırlı). Genellikle 4-6 haftadan uzun olmayan bir süre gözleme izin verilmelidir. Eğer lezyon neoplastik değilse stabil kalmalı veya regrese olmalıdır. Eğer kitlenin boyutu veya kompleksliği artarsa neoplastik kabul edilmeli ve cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

Postmenopozal kadınlarda 8 ila 10 cm veya daha az ölçülen uniloküle kistlerde ve normal CA125 düzeylerinde takip kabul edilebilir ve bu yaklaşım gereksiz cerrahi müdahaleyi azaltmaya yöneliktir (75).

Premenopozal hastalara klinik olarak şüphe duyuluyorsa (büyük, çoğunlukla solid, nispeten fiks veya düzensiz şekilli) ve aynı şekilde postmenopozal hastalarda herhangi bir boyutta kompleks adneksiyal kitle varsa laparotomi yapılmalıdır.

Hasta cerrahi operasyona alınmadan önce rutin hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler yapılmalıdır. Preoperatif değerlendirmede overin metastatik tümörlerini primer kanserlerden ayırt etmek gereklidir. Kolon kanseri için şüpheli bulguları olan seçilmiş hastalarda kolonoskopi yapılmalıdır. Gastroskopi bulantı, kusma ve hematemez gibi üst gastrointestinal semptomları olan hastalarda endikedir (76).

Eğer herhangi bir meme kitlesi varsa mamografi, düzensiz menstrüel kanaması veya postmenopozal kanaması varsa endometrial biyopsi ve endoservikal küretaj endometrium veya serviks kanserinin overe metastazını dışlamak için yapılmalıdır.

2.3.9.1. Ayırıştırıcı tanı

Overin epitelyal kanserinin overin fonksiyonel kistlerinden ve benign kitlelerden ayırıştırılması gerekmektedir (77). Kadın genital sisteminin benign durumlarından bazıları (pelvik inflamatuvar hastalık, endometriosis, saplı uterin

leiomyoma gibi) over kanserini taklit edebilir. Nonjinekolojik pelvik tümörler (inflamatuar veya neoplastik kolon kitlesi gibi) de tanıda dışlanmalıdır (74). Bir pelvik böbrek dahi over kanserini taklit edebilir.

Malignite indeksi riski (RMI) ilk kez 1990 yılında Jacobs tarafından benign ve malign kitleleri ayırt etmede bir metod olarak tanımlanmıştır (77). Malignite indeksi riski (RMI), menopozal durum, ultrasonik skor ve serum CA125 düzeyinin birleşimidir.

Sidney Royal Hospital for Women'da 204 ardışık over kitlesi olan hasta analiz edilmiştir ve $RMI < 200$ olan 108 hastadan 83'ü benign over tümörü olarak tespit edilmiştir (%77). $RMI > 200$ olan 19 hastadan 11'i borderline (%58) ve 77 hastadan 70'i (%91) invaziv over kanseridir. $RMI > 200$ ise borderline ve invaziv tümörleri tespit etmedeki sensitivitesi %84, spesifitesi %77, pozitif prediktif değeri %76, negatif prediktif değeri %85'tir (77).

2.3.10. Epitelyal Over Kanserinin Yayılım Yolları

Epitelyal over kanseri lenfatik veya hematojen dağılımla da yayılabileceği gibi primer olarak hücrelerin peritoneal kaviteye dağılımı ile yayılır.

2.3.10.1. Transçölomik

En yaygın dağılım şekli hücrelerin peritoneal kaviteye dökülmesi ve peritoneal yüzeylere implante olmasıdır. Metastazlar tipik olarak posterior cul-de-sac, parakolik alanlar, sağ hemidiafragma, karaciğer kapsülü, ince barsak ve mezenterin periton yüzeylerinde ve omentumda görülür. Tümör nadiren intestinal lümenine invaze olur ancak ilerledikçe barsak lümenini kapatır ve fonksiyonel barsak obstrüksiyonuna sebep olur. Bu durum karsinomatöz ileus olarak bilinir.

2.3.10.2. Lenfatik

Lenfatik yayılım sıklıkla pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olur (özellikle ileri-evre hastalıkta) (78). Diafragma lenfatikleri ve retroperitoneal lenf nodlarına geçiş ile diafragma üstüne, özellikle de supraklavikular lenf nodlarına yayılım görülebilir (78).

Burghardt ve arkadaşları 123 hastaya sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapmış ve evre 3 olan hastaların %78'inde pelvik lenf nodu metastazı tespit etmişlerdir (79). Başka bir çalışmada pozitif paraaortik lenf nodu oranı evre 1'de %18, evre 2'de %20, evre 3'te %42 ve evre 4'te %67'dir (80).

2.3.10.3. Hematojen

Hematojen yayılım tanıda yaygın değildir, karaciğer ve akciğer gibi vital organ parankimine yayılım yalnızca %2-3 hastada görülür. Sistemik metastaz sıklıkla tanıyı takip eden yıllar içinde görülür.

2.3.11. Epitelyal Over Kanserin Prognozu

Prognostik faktörler patolojik ve klinik faktörler olarak gruplandırılabilir.

2.3.11.1. Patolojik faktörler

Histolojik tip prognoz için önemlidir. Clear cell ve müsinöz karsinomalar ileri evrede yakalandığı zaman diğer histolojik tiplere göre daha kötü prognozla ilişkilidir (81).

Geleneksel olarak evre 1 clear cell karsinomlar rekürrens olasılığı fazla olarak düşünülse de, çok sayıda çalışma ile bu inanış değişmiştir ve evre 1A clear cell karsinomaların iyi prognoza sahip olduğu ve adjuvan kemoterapiden yarar görmeyeceği kanısı yerleşmiştir (81).

Histolojik grade, incelenecek materyalin diferensiasyonu veya sellüler anaplazi veya undiferansiye hücrelerin miktarının fazlalığı olarak tanımlandığında prognostik faktör gibi gözükebilir (82). Ancak çalışmalar grade'in yüksek derecede gözlemci içi ve gözlemciler arası farklılıklar gösterdiğine işaret etmiştir (83). Böylece, tümörün önemli derecede heterojenite göstermesi ve patolojinin değerlendirilmesindeki bias yüzünden histolojik grade'in prognostik faktör olarak sayılması konusu tam netleşmemiştir.

2.3.11.2. Klinik faktörler

FIGO evresine ek olarak primer cerrahiden sonra kalan rezidü tümör miktarı, asit volümü, hastanın yaşı ve performans durumu değiştirilemez prognostik faktörlerdir (84). Erken evre over kanserindeki en önemli prognostik faktörler ise; evre, grade, yaş, pozitif sitoloji, dens yapışıklık, kapsül rüptürü ve histolojik subtiptir (84).

Tablo 2.2. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları (65)

Evre 1A	%90
Evre 1C	%70-80
Evre 2	%70
Evre 3A	%45-50
Evre 3B	%40
Evre 3C	%30-35
Evre 4	%15-20

Karnofsky's indeksi düşük olan hastalardaki 5 yıllık sağkalım KI>70 olan hastalarla kıyaslandığında önemli ölçüde daha azdır (128).

Borderline tümörlerde ise hastaların yaşam beklentisi iyidir ve evre 1 lezyonu olanlarda 10 yıllık sağkalım %98'dir (32,33). Tüm evreler göz önüne alındığında borderline tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %87'dir (65).

2.3.12. Epitelyal Over Kanserinin Evrelendirilmesi

Epitelyal over kanseri 2013 yılında sunulan ve 2014'te kullanıma giren FIGO evrelemesine göre yapılmaktadır. TNM evrelemesi de FIGO evrelemesine göre uyarlanmıştır.

FIGO evrelemesinde (2014) over, tuba ve peritoneal karsinomalar tek bir evreleme sistemi içinde gruplandırılmaktadırlar (85). FIGO evrelemesi cerrahi eksplorasyon bulgularına dayanır. Preoperatif değerlendirme ile ekstraperitoneal metastaz varlığı dışlanmalıdır.

Daha sonraki tedaviyi belirleyecek olan evreyi saptamak amacıyla cerrahi evreleme yapılmalıdır. Önceki çalışmalarda dikkatli cerrahi evreleme yapılmamış evre 1 epitelyal over kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım yalnızca yaklaşık %60

idi (86). O günlerden beri cerrahi olarak evrenip, tümör olduğu tespit edilip bir ya da iki overi çıkarılan hastaların sağ kalım oranları %90-%100'e kadar çıkmıştır (87).

Tablo 2.3. FIGO 2014 over kanseri evrelemesi

Evre 1: Tümör over veya tubada sınırlıysa
1A: Tümör tek over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/periton yıkantı sıvısı negatif
1B: Tümör her iki over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/peritoneal yıkama sıvısı negatif
1C: Tümör tek veya her iki over veya tubada sınırlı, ancak
1C1: Cerrahi sırasında kapsül rüptür
1C2: Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over/tuba yüzeyinde tümör
1C3: Asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği
Evre 2: Tümör tek/her iki overde veya tek/her iki tubada ancak pelvik yayılım var (pelvik girimin altı) ya da primer peritoneal kanser mevcut
2A: Uterus ve/veya over ve/veya tubalara yayılım
2B: Diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım
Evre 3: Tümör tek veya her iki over/tubada bunlara ek olarak pelvis dışı peritona sitolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış yayılım mevcut ve/veya retroperitoneal lenf nodlarında metastaz varlığı
3A: Retroperitoneal lenf nodu tutulumu ve/veya pelvis dışı mikroskobik peritoneal yayılım
3A1: Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3A1(i): Metastaz ≤ 10 mm
3A1(ii): Metastaz > 10 mm
3A2: Mikroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3B: Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım ≤ 2 cm, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3C: Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım > 2 cm, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu (dalak ve karaciğer kapsülüne metastaz dahil)
Evre 4: Peritoneal metastazlar dışındaki uzak metastaz
4A: Plevral efüzyon varlığı (pozitif sitoloji ile birlikte)
4B: Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı veya abdomen dışı organlara yayılım (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)

Not: Parankimal metastaz evre 4B'dir

2.3.13. Tedavi

2.3.13.1. Erken evre epitelyal over kanserinde tedavi

Evre 1 epitelyal over kanseri için primer tedavi total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve cerrahi evrelemedir (86).

İnvaziv over kanserlerinin yaklaşık %11'i 20-45 yaş arasında tanı alır ve bunların yarısından fazlası erken evre başlangıçlıdır (30, 88). Genç hastalardaki erken evre over kanserinde prognoz iyi olduğundan dolayı fertilite koruyucu cerrahi dikkate alınmış ve yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır (89). Eğer tümör bir overde sınırlıysa, uterus ve kontralateral uterusu korumak doğurganlık yeteneğini korumak isteyen kadınlarda fertilite koruyucu cerrahi giderek önerilen bir yöntem olmuştur (90). Fertilite koruyucu cerrahinin laparoskopik yapılması, açık cerrahinin getirebileceği potansiyel adezyon formasyonu ve doğurganlığı azaltması gibi risklerden kaçınılması yönünden tercih edilebilir (90).

Yapılan çalışmalarda, FIGO evre 1A-1C ve grade 1 veya 2 tümörü olan fertilite koruyucu cerrahi yapılan hastalarda nüks gözlenmemiştir (91). Grade 3 veya high-grade tümörü olan hastalarda ise yüksek nüks oranı ve düşük sağkalım oranı görülmüştür.

Erken evre ve low-grade tümörü olup, fertilite koruyucu cerrahi uygulanan hastalar rutin TVUS ve CA125 düzeyleriyle takip edilmelidir. Genellikle çocuk sayısını tamamladıktan sonra uterus ve diğer overin alınması önerilmektedir.

2.3.13.2. İleri evre epitelyal over kanserinde tedavi

Epitelyal over kanseri, ileri evrede tanı aldığı ve erken dönemde peritona yayılım gösterdiği için gelişmiş ülkelerdeki jinekolojik kanserler sebebiyle ölümün ana nedenidir (92). İleri evre over kanserinde standart tedavi, optimal sitoredüktif cerrahi sonrası platin / paklitaksel bazlı kemoterapidir (92). Hastaların çoğunluğu, başlangıçta yüksek kemosensivite ve komplet klinik cevaba rağmen günden güne nüks ve çeşitli kemoterapatik tedavilere direnç geliştirmektedir (93). Retrospektif ve prospektif birçok çalışmaya göre sitoredüktif cerrahi sonrası rezidü tümör sağkalıma etki eden en önemli faktördür (94). Epitelyal over kanserli hastalarda prognozun iyileşmesiyle makroskopik tümörün tamamen çıkarılmasının ilişkili olduğu gösterilmiştir ve ileri evre over kanserli hastalarda

komplet cerrahi, cerrahi yönetimin başlıca amacı olmuştur (19,95). Rezidü tümörün var olduğu inkomplet cerrahi eğer rezidü tümör 1 cm'nin altında olsa dahi düşük sağkalımla ilişkilidir ve 1 cm'den daha büyük rezidü tümörü olan (non-optimal) hastalarla kıyaslandığında düşük ve sınırlı prognostik etkiye sahiptir (19, 95).

İleri evre over kanserlerinin tedavisinde neoadjuvan kemoterapi (NAKT) ve interval debulking cerrahisi komplet cerrahinin artan oranlarına karşı cerrahi morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilebilir (3). Başlangıçta non-rezektabl tümörü ve performansı kötü olan hastalar için kullanılsa da, şu anda sıklıkla primer cerrahi birkaç siklus kemoterapiden sonra yapılmaktadır (96). Yine de neoadjuvan kemoterapi ve interval debulking için optimal cerrahi zamanı ve hasta seçimi klinik pratiğimizde tartışmalıdır (96). Çok sayıda retrospektif çalışma ve metananalizler, epitelyal over kanserli hastalarda kemoterapiye başlamadan önce tümörü tamamen rezeke etmenin sağkalıma yararını gözlemlemiştir (97). Rauh-Hain JA ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmanın verilerine göre, NAKT ve interval debulking, primer cerrahi ile kıyaslandığında platin rezistans tümör gelişmesini ve nüks tümörün düşük sensivite riskini artırabilmektedir (98).

NAKT ve interval debulking yapılan hastalar arasında da interval debulking yapılmadan önce kaç siklus kemoterapi verileceği (3 ila 6 veya daha fazla siklus) büyük farklılıklara sahiptir (96). Bazı otörler ileri evre ve unrezektabl tümörler için komplet rezeksiyon oranını artırmak amacıyla NAKT siklus sayısını artırmayı savunmuşlardır (99). Colombo PE ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları, FIGO evre 3C-4 olan 367 hastanın analizine göre 4 siklustan daha fazla NAKT alan hastaların düşük prognozla ilişkisi gösterilmiştir (220 hastaya primer cerrahi ve 147 hastaya NAKT/interval cerrahi yapılmıştır) (96).

Bian CE ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir retrospektif analizde evre 3C-4 olan epitelyal over kanserli hastalardan NAKT ve sonrasında interval debulking yapılan grup primer cerrahi yapılan grupla kıyaslanmıştır (100). Bu analizde NAKT alan grup ve primer cerrahi yapılan grup arasında overall survival (OS) ve progresyon-free survival (PFS) açısından fark bulunmamıştır (PFS: 11'e 10 ay, p= 0.629; OS: 25'e 25 ay, p= 0.992) (100).

2.3.14. Görüntüleme Yöntemlerinin (MR, BT, PET/BT) Evreleme ve Lenf Nodu Metastazını Tespit Etmedeki Rolü

Erken evre epitelyal over kanserinde lenf nodu durumu en önemli prognostik faktörlerden biridir (10). SAPL evrelemedeki rolü kadar, adjuvan kemoterapiden yarar görecektir hastaları belirlemeye izin verdiği için de önemlidir. Ancak, lenfadenektominin kendi başına terapötik etkisi, makroskopik olarak bulky lenf nodu olup rezeke edilen kısım hariç net değildir (10). Erken evre over kanseri olup SAPL yapılan hastaların yalnızca %15-20'sinde lenf nodu metastazı tespit edilmiştir (10). Sistemik lenfadenektomiden fayda görecektir olan hastaların seçimi asıl önemli konudur.

TVUS, BT, MR gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri over kanserinin yayılımını değerlendirmede oldukça yaygın kullanılmaktadır (101). Son zamanlarda yüksek çözünürlüklü multi-detektör BT her ne kadar peritoneal küçük lezyonları belirlemedeki yeteneği sınırlı olsa da, over kanserini evreleme şansı veren bir görüntüleme modalitesi olarak düşünülür (102). BT ve MR'ın lenf nodu metastazını tespit etmedeki sensitivitesi, kısa aksı 1 cm'i aşmayan lezyonlarda benzerdir ve düşüktür. Tempny ve arkadaşları BT'nin over kanserindeki lenf nodu metastazını tespit etmedeki sensitivitesini %40, spesifitesini %85-90 olarak bulmuşlardır (122). Ricke ve arkadaşları prospektif olarak MR'ın pelvik ve paraaortik lenf nodlarını saptamadaki performansını değerlendirmişlerdir. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerini sırasıyla %64.3, %75, %85.7 ve %47.4 olarak saptamışlardır (103).

Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden elde edilen sonuçların yeterli görülmemesi üzerine, kanser hücrelerinin artan glukoz ihtiyacına dayanan fonksiyonel bir metod olan PET/BT kullanılmaya başlanmıştır. Yalnızca PET'in kullanılmasına kıyasla metabolik odakların kesin olarak anatomik lokalizasyonunu göstermesi açısından da avantajlıdır. F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksiglukoz (FDG) ile yapılan PET/BT yaygın olarak kullanılmaktadır. Fluorodeoksiglukozun hücre içine alınması GLUT 1-5 aracılığıyla olur. Malign hücrelerde glukoz transport proteini ve glikolizisi uyaran intraselüler enzimlerin artmasıyla, artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, fluorodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur.

18-F FDG PET/BT'nin endometrium kanserindeki lenf nodu metastazlarını tespit etmedeki oldukça yüksek doğruluk payı gösterilmiştir ancak aynı başarıyı servikal kanserlerdeki pelvik ve paraaortik lenf nodu tespiti açısından sahip değildir (104).

2017 yılında Atri M. ve arkadaşları, ACRIN 6671/GOG 0233 [American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) ve Gynecologic Oncology Group (GOG)] çok merkezli prospektif çalışmasında bulunan sonuçları değerlendirmişlerdir (129). Bu çalışmada PET/BT'nin yüksek riskli endometrium kanserindeki abdominal lenf nodu metastazını öngörmedeki performansı değerlendirilmiştir. BT'de tüm bölgelerde eğer lenf nodu ovalse (kısa aksı uzun aksın yarısından büyükse) kısa aksı 8 mm'den, eğer lenf nodu ince uzunsa (kısa aksı uzun aksın yarısından küçük) kısa aksı 10 mm'den büyük olan lenf nodları pozitif kabul edilmiştir. Bu çalışmaya göre 18F-FDG PET/BT yüksek riskli endometrium kanserindeki abdominal lenf nodu metastazını saptamada yüksek doğruluğa sahip güvenilir bir yöntem kabul edilmiştir (129).

Over kanserlerinde ise, PET/BT'nin lenf nodu metastazı varlığını göstermedeki rolü için kısıtlı veriler bulunmaktadır.

2012 yılında yayınlanan Yuan Y. ve arkadaşlarının, 1990 ve 2010 yılları arasındaki MEDLINE ve EMBASE verilerinden elde edilen, 882 hasta ile 18 çalışmayı içeren metaanalizine göre over kanserinde lenf nodu metastazını göstermede ikili karşılaştırmada BT ve MR arasında fark bulunamamıştır (123). PET veya PET/BT, BT ve MR görüntülemelerinden önemli derecede daha yüksek sensitivite ve OR'ye (odds ratio) sahiptir ($p < 0.05$). Metastatik lenf nodu varlığının over kanserli hastalar için önemli bir prognostik faktör olduğu ve metastatik lenf nodunun yerinin belirlenmesinin tedavi seçimi ve optimal rezeksiyonu öngörmede önemli olduğu aşıkardır (123). Bu metaanalize göre, PET veya PET/BT metastatik lenf nodunu tespit etmede en doğru görüntüleme yöntemi olarak gözükmektedir. BT ve MR ise benzer performans göstermişlerdir (123).

18F-FDG PET/BT son zamanlarda, ileri evre over kanserinde ekstraabdominal tümörün varlığını göstermek ve debulking cerrahi veya neoadjuvan kemoterapiye karar vermek ve nüks tümörü saptayarak hastaların sekonder sitoredüktif cerrahi için seçilmesi için kullanılmaktadır (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı veya Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilen ve takip edilen ve hastane elektronik dosya sisteminde kayıtlı olan epitelyal over kanserli hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan epitelyal over kanserli hastalar pelvik ve /veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmış ve en az bir görüntüleme yöntemi (MR, BT, PET/BT'den en az birisi) olan hastalar olarak sınırlandırıldı. Toplam 89 tane hasta elde edildi. Bu 89 hastanın bazılarının histopatolojik sonucu ve radyolojik görüntüleme yöntemleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi dışındaki merkezlerde değerlendirilmiş hastalardı ve bu hastaların histopatolojik ve radyolojik görüntüleme raporları hastane elektronik dosya sistemine kayıt edilmişti. Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 27.11.2019 tarih ve 1107 sayılı kararla onaylandı. Hastane elektronik dosya sistemindeki hastaların histopatoloji raporları ve kullanılan görüntüleme yöntemlerinin radyoloji raporları esas alınarak lenf nodu tutulumu değerlendirildi. Retrospektif yöntemle edinilen bilgiler analiz edildi ve yorumlandı. Histopatolojik değerlendirme raporundaki pelvik ve /veya paraaortik lenf nodu metastazı altın standart olarak kabul edildi. MR, BT, PET/BT 'te lenf nodu görülmesi pozitif bulgu kabul edildi ve bu lenf nodları 1 cm ve altı, 1-2 cm ve 2 cm ve üstü olarak gruplandırıldı. Görüntüleme yöntemlerindeki pozitif veya negatif lenf nodu ile histopatolojideki altın standart olan lenf nodu metastazı kıyaslandı. Buna göre MR, BT, PET/BT'in lenf nodu metastazını öngörmedeki doğruluğu, spesivitesi, sensivitesi, PPD ve NPD'i hesaplandı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik dosya sisteminden (MEDI-HASTA ve MIA-MED) elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Histopatoloji raporlarındaki bulgular altın standart kabul edildi. Tanımlayıcı bulgular sayısal değişkenler için ortalama,

standart sapma, minimum maximum; kategorik değişkenler için frekans ve yüzde ile sunuldu. Üç görüntüleme yönteminin sensivite, spesivite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, doğruluk yüzdelerinin hesaplamak için dört gözlü çapraz tablolar kullanıldı. Tüm hastalar için, pelvik ve paraaortik alan özelinde duyarlılık analizleri ayrıca sunuldu. Görüntüleme yöntemlerinden elde edilen kategorik veri olan boyut değişkeni ile patoloji sonucu *Ki-kare testi* ile karşılaştırıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.



4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Hastaların yaş ortalaması $57,02 \pm 11,9$, %10'u sigara içiyor olarak saptanmıştır. Eşlik eden kanser öyküsü 89 hastanın 10 (%11.2)'unda (sıklık sırasına göre endometrium, meme ve gastrointestinal sistem), ailede kanser öyküsü ise 15 (%16.8) hastada bulunmaktaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri (n=89)

Yaş	57,02±11,9 (Min=28, Max=85)
Sigara içen	10 (%11.2)
Eşlik eden kanser öyküsü	5 (%5.6) Endometrium kanseri 4 (%4.5) Meme kanseri 1 (%1.1) GIS kanseri
Ailede kanser öyküsü	15 (%16.8)

Hastaların çoğunluğunu (n=38,%42,7) FIGO evre 3C grubu oluşturmaktaydı. Evrelere göre hasta sayıları Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Hastaların histopatolojik değerlendirilmesinde en sık seröz (%62), ikinci sıklıkta endometrioid (%10) ve üçüncü sıklıkta berrak hücreli (%10) kanser saptanmıştır.

Seksen dokuz hastanın 85'ine bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmış ve dört hastaya da yalnız pelvik lenfadenektomi yapılmıştır. Hastaların operasyonlarında toplam 4182 lenf nodu eksize edilmiş ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Eksize edilen lenf nodlarının ortalama sayısı 51'dir (minimum 10, maksimum 118 lenf nodu).

Tablo 4.2. İntraoperatif evrelendirme

		Sayı	Yüzde
İntraoperatif Evre	1A	8	9,0
	1C1	2	2,2
	1C2	3	3,4
	1C3	1	1,1
	2A	3	3,4
	2B	6	6,7
	3A1	9	10,1
	3A2	3	3,4
	3B	7	7,9
	3C	38	42,7
	4A	1	1,1
	4B	8	9,0
	Total	89	100,0

4.2. BT, MR ve PET/BT Sonuçlarının Lenf Nodu Boyutu Açısından Histopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırılması

BT’de lenf nodu boyutu 1 cm ve altı olarak raporlanan grupta %50, 1-2 cm olarak raporlanan grupta %70, 2 cm ve üzeri raporlanan grupta %80 histopatolojide metastatik lenf nodu saptanmıştır. Her ne kadar istatistiksel anlamlılık olmasa da ($p=0.330$) boyut arttıkça histopatolojide lenf nodu pozitifliği sıklığının artışı dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirilebilir (Tablo 4.3, Tablo 4.4 ve Tablo 4.5).

PET/BT ve MR’da lenf nodu tutulumu sayısı az olduğundan dolayı PET/BT ve MR’da görülen lenf nodlarının boyut olarak histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmasının efektif olmayacağı kanaatindeyiz.

Tablo 4.3. BT sonuçlarının boyut açısından patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması

			Patoloji		Total	
			Pozitif	Negatif		
BT	<=1 cm	Sayı	12	12	24	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	1 - 2 cm	Sayı	7	3	10	
		Yüzde	70,0%	30,0%	100,0%	
	>=2 cm	Sayı	4	1	5	
		Yüzde	80,0%	20,0%	100,0%	
Total			Sayı	23	16	39
			Yüzde	59,0%	41,0%	100,0%

$P=0.330$

Tablo 4.4. PET/BT sonuçlarının boyut açısından patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması

			Patoloji		Total
			Pozitif	Negatif	
PET / BT	<=1 cm	Sayı	1	1	2
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%
	1 - 2 cm	Sayı	3	0	3
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%
	>=2 cm	Sayı	3	2	5
		Yüzde	60,0%	40,0%	100,0%
Total		Sayı	7	3	10
		Yüzde	70,0%	30,0%	100,0%

$P=0.386$

Tablo 4.5. MR sonuçlarının boyut açısından patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması

			Patoloji		Total
			Pozitif	Negatif	
MR	<=1 cm	Sayı	2	2	4
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%
	1 - 2 cm	Sayı	1	0	1
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%
Total		Sayı	3	2	5
		Yüzde	60,0%	40,0%	100,0%

$P=0.600$

4.3. BT, MR ve PET/BT'nin Lenf Nodu Metastazını Saptamadaki Duyarlılık Analizleri

Tablo 4.6. Tüm hastalar, pelvik ve paraaortik tutulum özelinde BT, MR ve PET/BT sonuçlarının duyarlılık analizleri

<i>Genel karşılaştırma</i>										
	<i>N</i>	<i>GP</i>	<i>GN</i>	<i>YP</i>	<i>YN</i>	<i>Sensivite</i>	<i>Spesivite</i>	<i>PPD</i>	<i>NPD</i>	<i>Accuracy</i>
BT	73	23	19	17	14	%62	%52	%57	%57	%57
PET/BT	20	7	6	3	4	%63	%66	%70	%60	%65
MR	12	3	3	5	1	%75	%37,5	%37,5	%75	%50
<i>Pelvik tutulum</i>										
	<i>N</i>	<i>GP</i>	<i>GN</i>	<i>YP</i>	<i>YN</i>	<i>Sensivite</i>	<i>Spesivite</i>	<i>PPD</i>	<i>NPD</i>	<i>Accuracy</i>
BT	73	10	38	10	15	%40	%79	%50	%71	%65
PET/BT	20	3	9	2	6	%33	%81	%60	%60	%60
MR	12	1	7	2	2	%33	%77	%33	%77	%66
<i>Paraaortik tutulum</i>										
	<i>N</i>	<i>GP</i>	<i>GN</i>	<i>YP</i>	<i>YN</i>	<i>Sensivite</i>	<i>Spesivite</i>	<i>PPD</i>	<i>NPD</i>	<i>Accuracy</i>
BT	69	13	29	13	14	%48	%69	%50	%67	%60
PET/BT	20	4	11	1	4	%50	%91	%80	%73	%75
MR	12	1	7	1	3	%25	%87	%50	%70	%66

GP : Gerçek Pozitif
GN : Gerçek Negatif
YP : Yalancı Pozitif
YN : Yalancı Negatif
PPD : Pozitif Prediktif Değer
NPD : Negatif Prediktif Değer
Accuracy : Doğruluk

Tablo 4.7. Preoperatif görüntüleme yöntemlerinde lenf nodu tutulum varlığının histopatoloji sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi

		Patoloji	
		Pozitif	Negatif
Genel karşılaştırma			
BT	<i>Pozitif</i>	23	17
	<i>Negatif</i>	14	19
PET/BT	<i>Pozitif</i>	7	3
	<i>Negatif</i>	4	6
MR	<i>Pozitif</i>	3	5
	<i>Negatif</i>	1	3
Pelvik tutulum			
BT	<i>Pozitif</i>	10	10
	<i>Negatif</i>	15	38
PET/BT	<i>Pozitif</i>	1	2
	<i>Negatif</i>	2	7
MR	<i>Pozitif</i>	3	2
	<i>Negatif</i>	6	9
Paraaortik tutulum			
BT	<i>Pozitif</i>	13	13
	<i>Negatif</i>	14	29
PET/BT	<i>Pozitif</i>	4	1
	<i>Negatif</i>	4	11
MR	<i>Pozitif</i>	1	1
	<i>Negatif</i>	3	7

5. TARTIŞMA

Epitelyal over kanseri nedeniyle yılda dünya genelinde 125.000'in üzerinde ve ABD'de 15.000'in üzerinde ölüm olmaktadır ki bu sayılar epitelyal over kanserini en ölümcül jinekolojik malignite yapar (106). Epitelyal over kanseri, batı ülkelerinde tüm kanserler içinde 9. sık kanser olarak karşımıza çıkarken, kadınlarda kanser sebepli ölümlerin de 5. sık nedenidir (1). Bu düşük kür yüzdesi çoğunlukla ileri evre ve tümör yayılımı ile ilgilidir. Hastaların yaklaşık %70'i ileri evrede tanı alır ve 5 yıllık overall survival (OS) %35-50'dir. Yalnızca %30 vaka erken evrede teşhis edilir ve iyi prognoz ve %85-95 OS'a sahip olurlar (2, 3).

Over kanserinin tedavisi platin-bazlı ajanlarla kemoterapinin takip ettiği optimal cerrahi debulkingi içerir (101). Hastaların en azından %70'i bu tedaviye yanıt verir (107).

Optimal debulking, tüm implantlar içindeki rezidü tümörün 1 cm'nin altında olması demektir. Rezidü tümör total tümör volümüne ve implant sayısına dahil edilmez (101). Ancak günümüzde temel hedef cerrahi sonrasında görünür tümör bırakmamaktır. Hastalardaki rezidü tümör miktarının 2 cm'den küçük olması diğer daha büyük rezidü tümörü olan hastalarla kıyaslandığında overall survival (OS)'nin artmasına katkı sağlayan en önemli belirteçtir (101, 107). Çeşitli çalışmalar suboptimal sitoredüktif cerrahinin, yani rezidü tümör boyutunun 2 cm'den büyük olduğu hastalarda, başlangıç tümör boyutu ne olursa olsun OS'a yararının olmadığını göstermiştir (101, 108). Başarısız optimal sitoredüksiyon gerçekleştirmek genellikle kritik nonrezektabl alanlarda tümör yığınlarının oluşmasına neden olur. Bazı hastaların ise interval veya gecikmiş sitoredüksiyonun yapıldığı neoadjuvan kemoterapi ile yönetilmesi gerekmektedir.

İleri evre epitelyal over kanserinde, maksimal sitoredüktif cerrahi kanserin yönetimindeki en önemli köşe taşlarından birisidir ve OS'a katkısı rezidü tümörü olan hastalarla kıyaslama yapan çeşitli prospektif ve retrospektif çalışmalarla kanıtlanmış en önemli belirteçtir (109). Schwartz ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, agresif cerrahi ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %50'sine optimal sitoredüksiyon yapılmadığını ve eğer cerrahi optimal olmazsa da kemoterapinin palyatif kalacağını savunmuşlardır (110, 111).

Over kanserinde lenfatik yayılım, tümör overlere ya da pelvise sınırlı olsa da önemlidir(5-9). Kleppe ve arkadaşlarının yayınladığı metaanalize göre lenf nodu metastazı oranı %14.2'dir (yalnızca pelvik %3.3, yalnızca paraaortik %6.7 ve hem pelvik hem de paraaortik %4.3). Grade 1 ve müsinöz histolojik tipinde olan tümörlerde lenf nodu metastazı riski oldukça düşükken, undiferansiye veya grade 2-3 seröz histolojik tipindeki kanserlerde %15-30'dur (10). İleri evre over kanserinde SAPL optimal debulking'in bir parçası iken, erken evre over kanserinde öncelikli olarak kanserin evrlenmesine ve adjuvan kemoterapiye aday olan hastaların seçimine yardım ettiği için önemlidir (11-15). Ancak SAPL, lenfödem, lenfokist, ileus, kan kaybı, sinir hasarı ve vasküler hasar, kan transfüzyonu ve daha uzun operasyon süresi ve daha uzun hastanede kalma süresi gibi hayli ciddi morbiditeleri içeren önemli bir cerrahi prosedürdür (12-15).

Sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi (SAPL) ileri evre epitelyal over kanserinin cerrahi tedavisinde sık kullanılırken, bu prosedürü destekleyen randomize klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar sınırlıdır (22). Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasında, operasyondan önce veya operasyon sırasında normal lenf nodlarına sahip olan ve makroskopik olarak tümörü tamamen çıkarılan ve sistemik lenfadenektomi yapılan grupta overall ve progresyon-free survival açısından fark bulunmamasına rağmen, postoperatif komplikasyonların daha yüksek insidansa sahip olduğu görülmüştür (22). Bu yüzden, non-invaziv modalitelerin erken ve ileri evrede kanser evrelemesi ve lenf nodu metastazı olan hastaların belirlenerek direkt lenfadenektomi için kullanılması sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin getireceği potansiyel komplikasyonlardan kaçınmak için oldukça önemlidir. Bu yüzden non-invaziv modalitelerin, klinik pratiğimize girişi ve lenf nodu durumunu göstererek direkt lenfadenektomiye izin vermesi oldukça çekici hale gelmiştir.

Görüntüleme yöntemleri optimal sitoredüksiyonu öngörme açısından yararlı olabilmektedir. Qayyum A ve arkadaşları preoperatif BT ve MR görüntülemelerinin, yeni tanı alan primer over kanseri olan hastalarda kesin olarak suboptimal sitoredüksiyonu öngörebileceğini göstermişlerdir (112). Aynı zamanda, görüntüleme modalitelerinin suboptimal sitoredüksiyonu öngörmedeki

yeteneğini hangi modalitenin kullanıldığından bağımsız bulunmuştur (BT veya MR). Qayyum A ve arkadaşları 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında 137 hastanın 21'ine sitoredüktif cerrahiyi suboptimal yapabilmıştır. BT veya MR 16 hastanın inoperabl olduğunu öngörmüştür. Bir hastaya da görüntülemelerde inoperabl görüldüğü halde optimal cerrahi yapılabilmıştır. Preoperatif BT veya MR'ın suboptimal cerrahiyi öngörmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %76 (16/21), %99 (115/116), %94 (16/17) ve %96 (115/120) bulunmuştur (112). Bu bulgular, Kurtz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterdiği BT ve MR görüntülemelerinin ileri evre over kanserli hastalardaki evreyi doğru olarak belirlemede eşit güce sahip olduğu bilgisiyle eşleşmektedir (101). Qayyum A ve arkadaşları tüm yeni tanı alan over kanserli hastalara preoperatif BT veya MR görüntülemelerinden herhangi birinin yapılması gerektiğini önermişlerdir. BT veya MR'ın primer epitelyal over kanserli hastalarda suboptimal sitoredüksiyonu öngörmede ve neoadjuvan kemoterapi tedavisi alacak hastaları seçmede eşit etkili olduğunu savunmuşlardır.

Nam EJ ve arkadaşları, 2009 yılında yaptıkları prospektif çalışmada, PET/BT'nin over kanserini tespit etmedeki diagnostik gücünü, abdomino-pelvik BT, pelvik MR ve pelvik dopler US ile karşılaştırmış ve PET/BT'nin over kanserinin yayılımını değerlendirmedeki rolünü araştırmışlardır (113). Over kanseri evrelemesinin FIGO önerilerine dayanarak cerrahi olarak laparotomiyle yapılacağını (114) ve optimal sitoredüktif cerrahinin overall survivala yarar sağladığını (94) baz almışlardır. Ancak hastaların %30'unda yetersiz teknik ve beklenmeyen pelvis dışına peritoneal yayılım nedeniyle laparotomi sırasında evreleme yapılamamaktadır (115). Bu yüzden görüntüleme yöntemleri önem kazanır.

Nam EJ ve arkadaşları PET/BT'nin preoperatif olarak primer over kanseri olarak düşünülen hastalarda kullanımının benign veya borderline/malign over tümörü ayrımı yapmada BT ve MR'a üstünlüğünü göstermişlerdir (113). Dört adet yayın PET /BT'nin primer over kanserindeki diagnostik gücünü araştırmıştır (116-119). Bu dört yayında PET/BT'nin overin malign tümörlerini saptama sensitivitesi %62'den %100'e kadar değişen bir aralığa sahiptir. Spesivitesi ise %85'ten %100'e kadar değişken bildirilmiştir (116-119).

Nam EJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PET/BT'nin sensitivite ve spesivitesi sırasıyla %97,9 ve %73,7'dir (113). Sensitivite ve negatif prediktif değeri pelvik US'den ve spesivite değeri BT veya MR'dan daha üstündür. Özellikle benign ve borderline / malign tümörlerin ayrımında eğrinin altında kalan alan karşılaştırıldığında ($p=0.013$) PET /BT (0.921), MR veya BT'ye (0.749) üstündür. Bu sonuçlar hastada cerrahi tipini (laparotomi veya laparoskopi) belirleme kararını etkileyebilir.

Lenf nodunun kısa aksının 8-10 mm'den fazla olması genellikle lenf nodu tutulumunun kriteri olarak kabul edilse de, 10 mm veya daha kısa olan lenf nodlarının %21'inden fazlası malign ve 10 mm'den daha büyük olan lenf nodlarının %40'ından fazlası benigndir (120, 121).

Bizim çalışmamızda da BT'de boyutu 1 cm veya altı olan lenf nodlarının %50'sinde lenf nodu metastazı görülmüştür. BT'nin gördüğü lenf nodu boyutu arttıkça metastaz oranı da artmaktadır. 1-2 cm arası lenf nodlarındaki metastaz oranı %70 iken, 2 cm ve üstü lenf nodlarında metastaz oranı %80 bulunmuştur. Her ne kadar istatistiksel anlamlılık olmasa da ($p=0.330$), BT'deki lenf nodu boyutu ile histopatolojideki lenf nodu metastazı arasında doğru orantı olabileceği düşüncesindeyiz. Aynı orantının MR ve PET'te kurulamamasının sebebinin hasta sayılarının az olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (sırasıyla $n=5$ ve $n=10$).

Nam EJ ve arkadaşlarının yaptığı analizde aynı zamanda, PET/BT ile yapılan radyolojik evrelemenin gösterilen en sık bulgusu, pelvis ve abdomen dışına özellikle de supraklavikular lenf noduna yerleşen uzak tümör metastazıdır (113). 91 hastanın 15'inde (%16,5) uzak lenf nodu metastazı ve bunların da 10'unda (%66,6) supraklavikular lenf nodu metastazı bulunmuştur.

Erken evre epitelyal over kanserinde lenf nodu durumu en önemli prognostik faktörlerden biridir (10). SAPL evrelemedeki rolü kadar, adjuvan kemoterapiden yarar görecekt hastaları belirlemeye izin verdiği için de önemlidir. Ancak, lenfadenektominin kendi başına terapötik etkisi, makroskopik olarak bulky lenf nodu olup, rezeke edilen kısım hariç net değildir (10). Erken evre over kanseri olup SAPL yapılan hastaların yalnızca %15-20'sinde lenf nodu metastazı

tespit edilmiştir (10). Sistematik lenfadenektomiden fayda görecektir olan hastaların seçimi asıl önemli konudur.

TVUS, BT, MR gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri over kanserinin yayılımını değerlendirmede oldukça yaygın kullanılmaktadır (101). Son zamanlarda yüksek çözünürlüklü multi-detektör BT her ne kadar peritoneal küçük lezyonları belirlemedeki yeteneği sınırlı olsa da, over kanserini evreleme şansı veren bir görüntüleme modalitesi olarak düşünülür (102). BT ve MR'ın lenf nodu metastazını tespit etmedeki sensitivitesi, kısa aksı 1 cm'i aşmayan lezyonlarda benzerdir ve düşüktür. Tempny ve arkadaşları BT'nin over kanserindeki lenf nodu metastazını tespit etmedeki sensitivitesini %40, spesivitesini %85-90 olarak bulmuşlardır (122). Ricke ve arkadaşları prospektif olarak MR'ın pelvik ve paraaortik lenf nodlarını saptamadaki performansını değerlendirmişlerdir. Sensivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktif değerini sırasıyla %64.3, %75, %85.7 ve %47.4 olarak saptamışlardır (103).

Nam EJ ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladığı prospektif çalışmada histopatolojik değerler referans standart olarak alınmış ve lenf nodu metastazını tespit etmede MR veya BT'nin sensitivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %62.5, %83.6, %60 ve %85 bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.074, 0.113, 0.083 ve 0.097) (113).

Bizim retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda da BT'nin lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivite, spesivite, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluğunu sırasıyla %62, %52, %57, %57 ve %57 olarak bulduk. Yalnız pelvik lenf nodu metastazını değerlendirmedeki değerleri ise sırasıyla %40, %79, %50, %71 ve %65'tir. Yalnız paraaortik lenf nodları değerlendirmeye alınırsa da sırasıyla %48, %69, %50, %67 ve %60 değerleri saptandı.

BT'nin sensitivite değeri literatürle benzer (örneğin; Nam EJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla kıyaslandığında %62.5'e %62) ancak spesivitesi literatürdeki diğer çalışmalardan daha düşük bulunmuştur. Nam EJ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma 85 hastaya BT ya da MR'ın yapıldığı prospektif olarak tasarlanmış bir çalışmadır. Bizim çalışmamız retrospektif gerçekleştirilmiş ve hastaların bazılarının radyolojik görüntüleme yöntemleri Akdeniz Üniversitesi

Tıp Fakültesi dışındaki merkezlerde değerlendirilmiş hastalardı. Tek merkezde deneyimli kişiler tarafından değerlendirilmemiş ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde de farklı uzmanlar tarafından değerlendirme yapılmış olmasının spesiviteyi düşürdüğü kanaatindeyiz. Spesivitenin düşük olması, hastanemizde değerlendirilen BT'lerde lenf nodu varlığının en küçük bir şüphede rapora yazılmış olabileceğini de bize düşündürmüştür.

MR yapılan hastaların sayısı BT yapılan hastalardan az olsa da (n=20 ve n=73), MR verilerini değerlendirmeye aldığımızda MR'ın lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivite, spesivite, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluğunu sırasıyla %75, %37.5, %37.5, %75 ve %50 olarak bulduk. MR'ın yalnız pelvik lenf nodu metastazını değerlendirmedeki değerleri sırasıyla %33, %77, %33, %77 ve %66 ve yalnız paraortik lenf nodları değerlendirmedeki değerleri sırasıyla %25, %87, %50, %70 ve %66 saptanmıştır. Burada MR'ın paraaortik alandaki lenf nodu metastazını saptamadaki spesivite değeri dikkati çekmektedir (%87). Bizim çalışmamızda MR paraaortik alanda BT'ye kıyasla (%69) negatif lenf nodunu tespit etmede daha başarılıdır.

Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden elde edilen sonuçların yeterli görülmemesi üzerine, kanser hücrelerinin artan glukoz ihtiyacına dayanan fonksiyonel bir metod olan PET/BT kullanılmaya başlanmıştır. PET/BT tümörün evrenmesi, cerrahi sonrası yeniden evrenmesi, tedavinin planlanması ve gözlenmesi için değerli bir fayda sağlar (104). Yalnızca PET'in kullanılmasına kıyasla metabolik odakların kesin olarak anatomik lokalizasyonunu göstermesi açısından da avantajlıdır.

¹⁸F-FDG PET/BT'nin endometrium kanserindeki lenf nodu metastazlarını tespit etmedeki oldukça yüksek doğruluk payı gösterilmiştir ancak aynı başarıya servikal kanserlerdeki pelvik ve paraaortik lenf nodu tespiti açısından sahip değildir (104).

Over kanserlerinde ise, PET/BT'nin lenf nodu metastazı varlığını göstermedeki rolü için kısıtlı veriler bulunmaktadır.

¹⁸F-FDG PET/BT ile son zamanlarda, ileri evre over kanserinde ekstraabdominal tümörün varlığını göstermek ve debulking cerrahi veya

neoadjuvan kemoterapiye karar vermek ve nüks tümörü saptayarak hastaların sekonder sitoredüktif cerrahi için seçilmesi için kullanılmaktadır (105).

Kitajima ve arkadaşları, cerrahi ve histopatolojik bulguları referans standart olarak alıp, 18F-FDG PET/BT'nin preoperatif over kanseri evrelemesindeki doğruluğunu değerlendirmiş ve BT ile kıyaslamıştır (118). BT ve PET/BT'nin sonuçları patolojik evrelemeyle uyumlu gelmiştir [sırasıyla 40 hastanın 22'si (%55) ve 40 hastanın 30'u (%75)]. Yazarlar FDG-PET/kontrastlı BT'nin over kanseri evrelemesinde daha doğru bir görüntüleme modalitesi olduğu ve tedaviye aday hastaları seçmede kontrastlı BT'den daha kullanışlı olduğu (0,5 cm'den küçük lezyonları görmede yetersiz olmasına rağmen) sonucuna varmışlardır. Lenf nodu metastazını tespit etmedeki pelvik ve paraaortik alanda sensitivitesi kontrastlı BT ve PET/BT'nin sırasıyla %38 ve %75, %38 ve %88'dir ($p=0.023$) (118).

Yuan Y ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları 18 çalışma ve 882 hastayı içeren primer veya nüks over kanserli hastaları içeren bir metaanalizde, PET/BT veya PET'in hangisinin daha iyi metastatik lenf nodunu tespit edebildiği araştırılmış ve sonuçlar MR ve BT ile karşılaştırılmıştır (123). Bu çalışmada metastatik lenf nodlarının yaklaşık %70'i ve negatif lenf nodlarının %97,1'i PET veya PET/BT ile doğru olarak tespit edilmiştir.

Nam EJ ve arkadaşlarının daha önce de bahsedilen çalışmasında PET/BT'nin metastatik lenf nodunu saptamadaki sensitivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %83.8, %92.6, %81.6 ve %93.6 bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.074, 0.113, 0.083 ve 0.097) (113).

Signorelli M ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışma, 18F-FDG PET/BT'nin erken evre over kanserindeki lenf nodunu metastazını saptama yeteneğini değerlendiren ilk çalışmadır (124). Çalışmaya yalnızca erken evre over kanserinin alınması SAPL'nin, ileri evre over kanserinde tümöral debulkingin bir parçası, erken evrede evreleme prosedürünün zorunlu bir alt kümesi olarak görülmesinden dolayıdır. Prospektif olarak planlanan bu çalışmada 18F-FDG PET/BT'nin yüksek performansı görülmüştür. Sensitivitesi %83.3, spesivitesi %98.2, pozitif prediktif değeri %91 ve negatif prediktif değeri %96,5 bulunmuştur. Bütün yanlış negatif sonuçlar metastatik depozitlerin 5 mm'den küçük olduğu lezyonlarla ilişkilidir.

Signorelli M ve arkadaşları pelvik alanda (%63,6) paraaortik alana (%82,3) kıyasla daha düşük sensitivite bulmuşlardır (124). Benzer sonuçlar Kitajima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gösterilmiştir (sensitivite pelvik ve paraaortik lenf nodlarında sırasıyla %75, %88) (118).

Bu farklılığın nedeni net olmamakla birlikte, pozitif lenf nodlarının sayısının az olmasıyla veya overyan kitle ile pelvik alan kapanabildiğinden pelvik alanın görüntülenmesinin zorlaşmasından dolayı pozitif lenf nodlarının es geçilme olasılığının artmasından dolayı olabilir (124).

Bizim çalışmamızda, biz PET/BT'nin lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivite, spesivite, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluğunu sırasıyla %63, %66, %70, %60 ve %65 olarak tespit ettik. BT ile karşılaştırıldığında (%62, %52, %57, %57 ve %57) PET/BT daha yüksek bir sensitivite ve spesiviteye sahiptir. Ancak bu değerler Signorelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya kıyasla daha düşüktür. Signorelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PET/BT sistemik lenfadenektomiden yarar görecektir hastaları ve lenf nodu metastazını doğru olarak belirlemede en önemli araç olarak görünse de, bizim çalışmamızın verilerine göre bunu söyleyemeyiz. Signorelli ve arkadaşlarının çalışmasına 68 hasta alınmış bu hastaların hepsine operasyondan önce PET/BT ve sonrasında sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmış ve PET/BT ile histopatoloji karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise PET/BT'si olan hasta sayısı bu çalışmaya göre azdır (n=20) ve çalışmamız hastane elektronik dosya sistemine kaydedilmiş raporlar okunarak retrospektif gerçekleştirilmiştir. Daha önce de BT için bahsettiğimiz kısıtlılıklar PET/BT için de geçerlidir. Farklı merkezlerde deneyimleri değişken kişilerce değerlendirilmiş raporları da içermektedir.

Ayrıca çalışmamızda biz, PET/BT'nin pelvik lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivitesini %33, paraaortik lenf nodu metastazını değerlendirmedeki sensitivitesini de %50 olarak bulunmuştur. Paraaortik alanda sensitivitenin daha fazla olmasının daha önce bahsedildiği gibi pelvik alandaki kitlenin pelvik lenf nodlarının görünümünü zorlaştırmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Kitajima ve arkadaşlarının verilerine kıyasla (%38 pelvik ve %88 paraaortik) bizim çalışmamızda, PET/BT'nin pelvik lenf nodlarını değerlendirmedeki sensitivitesi benzer ancak paraaortik lenf nodlarını değerlendirmedeki sensitivitesi epey düşüktür (%33 pelvik ve %50 paraaortik).

Bizim çalışmamızda PET/BT'nin pelvik lenf nodu metastazını saptamadaki spesivitesi %81, paraaortik lenf nodu metastazını bulmadaki spesivitesi ise %91'dir. Bu veriler Signorelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sırasıyla %99.1 ve %100 olarak bulunmuştur.

İntraoperatif cerrahi palpasyon ile karşılaştırıldığında PET/BT lenf nodu metastazının doğru saptanmasının geliştirilmesine izin verir (124). İntraoperatif cerrahi palpasyonun sırasıyla sensitivite ve spesifitesi %41,6 ve %85,7'dir.

Signorelli M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18F-FDG PET/BT'nin, pelvik ve paraaortik metastazları saptamadaki yüksek performansı, primer cerrahi sırasındaki yetersiz evrelemenin ayarlanmasıyla güçlü ilişkili düşünülebilir (sıklıkla hastaya benign tümör şüphesi için operasyon yapılmışsa) (124). Yetersiz evreleme yapılmış olan hastalar genellikle SAPL için tekrar evrelemeye adaydırlar. 18F-FDG PET/BT'nin yüksek doğruluğu sayesinde, özellikle adjuvan kemoterapi planlanan bu hastalarda, yeniden evreleme cerrahisi bulgularına ihtiyaç duyulmayacağı için ikinci cerrahiden kaçınılmış olunacaktır.

Signorelli M ve arkadaşlarının yaptığı çalışma hasta popülasyonunun az olması [68 hastanın 12'sinde (%17,6) histolojide lenf nodu metastazı görülmüştür] nedeniyle bazı kısıtlılıklara sahiptir (124). PET/BT bulgularının değeri hakkında kesin sonuçlar çizmek oldukça güçtür ve daha fazla çalışmayla doğrulanmaya ihtiyacı vardır (124). Bu çalışmayla alakalı ikinci kısıtlılık ise, 18F-FDG PET/BT ile lenf nodu metastazı taranan hastaların büyük çoğunluğuna (42/68) tümör tek taraflı olduğu için ipsilateral SAPL yapılmasıdır (124). Böylece, kontralateral pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı varlığı gözden kaçırılmış olabilir. Bu çalışmanın başka bir kısıtlılığı da PET/BT'nin kontrastlı BT ile kıyaslanmamış olmasıdır (124). Sadece 28 hasta her iki görüntüleme yöntemi ile taranmıştır ancak, kontrastlı BT farklı merkezlerde yapıldığı için kıyaslama olasılığı da ortadan kalkmıştır (124).

Kitajima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya evre 1-4 olan 40 hasta alınmış, pelvik lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivitesi kontrastlı BT'nin %38, PET/BT'nin %75, paraaortik lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivitesi kontrastlı BT'nin %38, PET/BT'nin %88 bulunmuştur (118).

Nasser S ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı büyük çoğunluğu (%65) FIGO evre 3C olan toplam 155 hastayı içeren (primer 105, nüks 50) retrospektif çalışmaya göre, preoperatif BT görüntülemesinin, epitelyal over kanserli hastalarda tümör yayılımını göstermek için yüksek spesivitede ve düşük sensitivitede (%63'ü aşmamıştır) olduğu gösterilmiştir (125). Önceki yayınlanan çalışmalar porta hepatitis, mezenter, kalın barsakta ve rektumda tümör varlığının suboptimal sitoredüksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (126, 127). Bu çalışmadaki Nasser S ve arkadaşlarının önerisine göre BT görüntüleri tümör varlığını göstermezse, bu alanlarda tümör olmadığını güvenilir olarak farz edebiliriz (125). Ancak, bu çalışmaya göre hastaların en az %37'sinde bahsedilen alanlardaki tümör BT ile doğru olarak saptanmayacaktır. 2002'de Ricke ve arkadaşları kontrastlı MR'ın primer ve nüks epitelyal over kanserli hastalardaki peritoneal yayılımı saptamadaki performansını değerlendirmişlerdir (103). Kalın barsak ve mezenterdeki tümörü tespit etmede yüksek sensitiviteye (%73-77) sahip olduğunu açıklamışlardır. Bu değerler Nasser S ve arkadaşlarının bu alanları değerlendirmek için BT'yi kullandığı ve elde ettiği değerlerden daha yüksektir.

BT, 155 hastanın 57'sinde (%37) lenf nodu metastazı saptamış ve bunların 43'üne (%75) lenfadenektomi yapılmıştır. Histolojide bu 43 hastanın 28'sinde (%65) pozitif lenf nodu ve 15'inde (%35) negatif lenf nodu bulunmuştur (125).

BT, 155 hastanın 98'inde (%63) lenf nodu metastazı saptamamıştır. 98 hastanın 33'üne lenfadenektomi yapılmış ve 33 hastadan 19'unda (%58) histolojide pozitif lenf nodu çıkmış ve 14'ünde (%42) negatif lenf nodu çıkmıştır (125).

Retroperitoneal lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT'nin sensitivite ve spesivitenin ilginç bir şekilde düşük kalması, ileri evre over kanserinin pozitif lenf noduna sahip %50'sinde görüntülemeye bulky lenf nodu görülmeyip mikroskopik tümör metastazına sahip olmasından kaynaklanabilir (125).

Borley ve arkadaşlarının 2015'te yayınladığı çalışmaya, 111 ileri evre over kanserli hasta alınmış ve özellikleri eşleşen 70 hastayla doğrulanmıştır. Bu çalışma BT'nin her iki gruptaki suboptimal sitoredüksiyonu öngörmedeki sensitivitesini %64,7-69,2 ve spesivitesini %67,9-71,4 olarak bulmuştur(127). Ancak bu çalışmanın optimal debulkingi saptamadaki performansı daha düşük kalmıştır (127). Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, ileri evre epitelyal over kanseri olan hastalarda BT'nin kullanılması bu kısıtlılıkları beraberinde getirir.

Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasında 2008 Aralık-2012 Ocak tarihleri arasında FIGO evresi 2B-4 olan toplam 647 hastanın lenfadenektomi yapılan 323 ve lenfadenektomi yapılmayan 324'ü kıyaslanmış ve analiz edilmiştir. Bu çalışmada tümörü makroskopik olarak tamamen rezeke edilen ileri evre over kanserli hastaların sistematik lenfadenektomiden fayda görmediği gösterilmiştir (22). Sistematik lenfadenektominin de hastalara yük ve zarar getirdiği görüşünde birleşilmiştir (22). Prospektif olarak gerçekleştirilen, randomize, yeterli güce sahip olan, uluslararası ve çok merkezli bu çalışmanın sonuçları ileri evre over kanserli hastalarda lenfadenektominin rolü ile ilgili uzun süren tartışmalardan sonra seviye 1 kanıt olarak kabul edilmiş ve öncelikle bilimsel kanıt oluştururken uygun araştırma yöntemlerinin kullanımının öneminin daha fazla altı çizilmiştir.

Büyük hasta gruplarının yer aldığı çok sayıda retrospektif analizde, lenfadenektomi yapılmasının yararı önerilmiş ve böylece de hastalara on yıllar boyunca bu prosedür uygulanmıştır (22). Ancak, nonrandomize çalışmalarda lenfadenektominin lenfadenektomi yapılmayan gruplarla kıyaslaması çeşitli biaslara meyil sağlar (22).

Lenfadenektomi, cerrahın lenfadenektomi yapıp yapmama kararının yalnızca tümörün evre ve histoloji gibi özelliklerine bağlı olmadığı, aynı zamanda hastanın yaşı, performans durumu ve morbiditesine de bağlı olan bir prosedürdür (22). Sonuçta, düşük performansa sahip hastalar kendini lenfadenektomi yapılan grupta bulurken, genç ve zayıf hastalara daha sıklıkla lenfadenektomi yapılmaktadır (22). Bu durum, cerrah için retrospektif analizlerin tuzaklarının farkında olsa bile doğruyu seçmesi için bir güçlük olabilir.

Panici PB ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı prospektif, uluslararası çalışmada da ileri evre over kanserli hastalarda lenfadenektominin overall survivala (OS) önemli bir etkisi gösterilmemiştir (13). Ancak bu çalışmada, merkezlerin çalışmaya katılmadan önce kalite değerlendirmesi yapılmamıştır ve hastaların üçte ikisinden fazlasında postoperatif intraabdominal rezidü tümör saptanmıştır (13). Rezidü tümörlü hastalarda lenf nodlarının rezeksiyonu sırasında bir miktar tümör lenf nodlarının içinde rezeke edilecek ancak bu abdomende rezidü tümör varlığını değiştirmeyecektir (22). Bu yüzden, ileri evre over kanserli hastalarda rezidü tümörün prognostik etkisi, lenfadenektominin potansiyel yararını maskeleyebilir (22).

Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasında ise yalnızca makroskopik olarak tümörü tamamen rezeke edilen hastalar değerlendirmeye alınmıştır (22).

Panici PB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya gelen diğer bir eleştiride her iki gruptaki hastaya da lenfadenektomi yapılmasıdır çünkü lenfadenektomi yapılmayacak olan grupta bulky lenf nodlarının rezeksiyonuna izin verilmiştir (22). Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasında ise bulky lenf nodu olan bütün hastalar çıkarılmıştır ve lenfadenektomi yapılmayacak olan gruba gerçekten hiç lenfadenektomi yapılmamıştır (22).

Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasında sistemik lenfadenektominin potansiyel yararı gösterilmediği gibi, bu prosedürün önemli ek morbiditeler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (22).

Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasında diğer çalışmalara nazaran lenfadenektomi yapılan grupta daha yüksek mortalite ve morbiditenin olması sorgulanmıştır (22). 2006 yılında yapılan Maggioni A ve arkadaşlarının yaptığı erken evre over kanserli hastaları içeren benzer çalışmada morbidite daha düşük bulunmuştur (14). Ancak, erken evre over kanserinde ve ileri evre over kanserinde lenfadenektomi teknik olarak aynı prosedüre sahip olsa da klinik bakış açıları farklıdır. Erken evrede lenfadenektomi toplam cerrahi süresine 1 saat veya daha kısa süre ekler. Lenfadenektomi ileri evre hastalığı olan hastalarda da yine cerrahi süresine sadece 1 saat ekler ancak bu, daha uzun süren ve daha kompleks bir operasyonun ardında gerçekleştirilir (22). Daha yüksek

mortalite ve morbitenin ikinci nedeni ise, örneğin, lenfadenektomi yapılan grupta komplikasyonlardan dolayı tekrarlayan laparotomi insidansının daha yüksek olmasıdır. Yani, bu durum ilk bakışta sadece lenf nodlarının çıkarılmasıyla direkt ilişkili değildir (22).

Kehoe S ve arkadaşlarının 2015'te ileri evre over kanserli hastaları içeren çalışmasıyla kıyaslandığında Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasında overall survival ve progresyon-free survival açısından nispeten daha olumlu sonuçlar bulunmuştur (ortalama progresyon-free survival 25 ay, ortalama overall survival 5 yıldan fazla) (127).

Bu sonuçlar, Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasının daha spesifikleşmiş cerrahi merkezlerde gerçekleştirilmesi nedeniyle çeşitli pozitif faktörlerin birleşmesiyle ilişkili olabilir (22).

Sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin, beraberinde getirdiği postoperatif komplikasyonlardan dolayı ileri evre over kanserinde bile sorgulanır hale gelmesiyle birlikte metastatik lenf nodunu tespit etmekte cerrahi evreleme dışında bir yöntem arayışı oluşmuştur. Ancak literatür verileri ve bizim elde ettiğimiz verilere göre preoperatif görüntüleme yöntemleriyle (MR, BT, 18F-FDG PET/BT) sistemik lenfadenektomi yapıp yapmama kararını vermek oldukça güçtür.

6. SONUÇLAR

- 1) BT'nin metastatik lenf nodunu tespit etmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %62, %52, %57, %57, %57'dir.
- 2) PET/BT'nin metastatik lenf nodunu öngörmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %63, %66, %70, %60, %65'dir.
- 3) MR'ın metastatik lenf nodunu tespit etmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %75, %37.5, %37.5, %75, %50'dir.
- 4) MR hariç, diğer iki görüntüleme yönteminin (BT ve PET/BT) paraaortik alandaki sensitivitesi daha yüksektir. Bu istatistik pelvik alandaki tümörün metastatik pelvik lenf nodunun görüntülenmesini engellemesinden kaynaklanıyor olabilir. MR yapılan hasta sayısı en azdır (n=12). MR'ın bu istatistiği doğrulamama sebebi hasta sayısının azlığı olabilir.
- 5) İstatistik olarak anlamlı olmasa da lenf nodunun boyutu arttıkça lenf nodunun metastatik olma durumu artıyor gözükmektedir.
- 6) Görüntüleme yöntemlerinin bu istatistik değerleri ile sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapıp yapmama kararı alınması uygun görünmemektedir. Daha fazla çalışmaya ve belki de görüntüleme yöntemleri dışında bir yönteme ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Epitelyal Over Kanserlerinde, Operasyon Öncesi PET/BT, BT ve MR Görüntülemelerindeki Lenf Nodu Pozitifliği ile Operasyon Sonrası Patoloji Sonuçlarında Tespit Edilen Lenf Nodu Metastazının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Amaç: Epitelyal over kanseri, over kanserinin en sık tipi olup, batı ülkelerinde kadınlarda kanser nedenli ölümlerin en sık 5. nedenidir. Hastalığın mortalite oranının yüksek olmasının nedeni yaklaşık %70 hastanın ileri evrede tanı almasından kaynaklanmaktadır. Primer cerrahiden sonra kalan rezidü tümör miktarı over kanserinde en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Lenfatik yayılım da erken ve ileri evre over kanserinde önemli bir prognostik faktördür. İleri evre over kanserinde sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi (SAPL) optimal debulking'in bir parçası iken, erken evre over kanserinde öncelikli olarak kanserin evrelenmesine ve adjuvan kemoterapiye aday olan hastaların seçimine izin verdiği için önem kazanır. Bazı retropektif analizler ileri evre over kanserinde tümörü tamamen rezeke etmekle birlikte, sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi (SAPL) yapmanın sağkalım sürelerine yararını savunsa da, iyi dizayn edilmiş ve biasa izin vermeyen Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) çalışmasında ileri evre over kanserinde (FIGO evre 2B-4) sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin (SAPL) overall survival (OS) ve progresyon-free survivala (PFS) katkısı olmadığı gibi, ciddi postoperatif komplikasyonlarla da ilişkili olduğu bulunmuştur. Bazı otörlerce, ileri evre over kanserinde dahi sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapıp yapmama tartışılır hale gelmiştir. Bu durumda, lenf nodu metastazı olan hastaların belirlenerek direkt lenfadenektomi yapılması sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin (SAPL) getireceği potansiyel komplikasyonlardan kaçınmak için oldukça önemlidir. Bu nedenle görüntüleme modalitelerinin (MR, BT, PET/BT) lenf nodu metastazlarını göstermedeki performansını araştırmak üzere retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışma planlanmıştır. Bizim amacımız görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu metastazını tespit etmedeki gücünü

göstererek direkt lenfadenektomi yapılacak olan hastaların belirlenebilmesi ve sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin (SAPL) komplikasyonlarından hastaları korumaktır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı veya Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilen ve takip edilen hastane elektronik dosya sisteminde kayıtlı olan, aynı zamanda pelvik ve /veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmış ve en az bir görüntüleme yöntemi (MR, BT, PET/BT'den en az birisi) olan epitelyal over kanserli hastalar çalışmaya alındı. Eldeki verilere göre çalışmaya 89 tane hasta dahil edildi. Bu hastaların histopatolojik raporlarındaki lenf nodu metastazı altın standart olarak kabul edildi. Görüntüleme modalitelerinde (MR, BT, PET/BT) lenf nodu görülmesi pozitif olarak kabul edildi ve altın standart olan patolojik lenf nodu metastazı ile kıyaslandı. Böylece görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu metastazını öngörmedeki doğruluğu, spesivitesi, sensivitesi, PPD, NPD'i hesaplandı.

Bulgular: Hastaların çoğunluğu (n=38,%42,7) FIGO evre 3C'dir. Eldeki veriler neticesinde çalışmaya dahil edilen 89 hastanın 85'ine sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmışken, 4 hastaya ise sadece pelvik lenfadenektomi yapılmıştı. Hastaların 73'ünün BT'si, 20'sinin PET/BT'si ve 12'sinin de MR'ı vardı. BT'nin tüm nodal tutulum baz alındığında sensivitesi, spesivitesi PPD, NPD ve doğruluğu sırasıyla %62, %52, %57, %57 ve %57'dir. PET'in sırasıyla %63, %66, %70, %60 ve %65'tir. PET'in yalnız paraaortik nodal tutulum baz alındığında sensivitesi, spesivitesi PPD, NPD ve doğruluğu sırasıyla %50, %91, %80, %73, %75'tir.

Sonuç: Elde ettiğimiz verilere göre görüntüleme modaliteleri (MR, BT, PET/BT) ile sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapıp yapmama kararını vermek oldukça güçtür ve daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: PET/BT, MR, BT, Lenfadenektomi, Over Kanseri, Preoperatif Görüntüleme

8. ABSTRACT

Retrospective Comparison Between Pre-operative Lymph Node Positivity in PET/CT, CT and MR Screenings and Post-operative Lymph Node Metastasis Detected in Pathology Results in Epithelial Ovarian Cancers

Objective: Epithelial ovarian cancer is the most common type of ovarian cancer and is the 5th most common cause of cancer-related deaths in women in western countries. The reason for the high mortality rate of the disease is due to the fact that approximately 70% of patients are diagnosed at an advanced stage. The amount of residual tumor after primary surgery is one of the most important prognostic factors in ovarian cancer. Lymphatic spread is also an important prognostic factor in the early and advanced stage of ovarian cancer. While systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy (SAPL) is a part of optimal debulking in advanced ovarian cancer, in the early ovarian cancer, it gains importance primarily for allowing the phasing of the cancer and it gives a chance to select the possible candidates of adjuvant chemotherapy. Although some retrospective analysis declare completely resection of the tumor in advanced ovarian cancer with systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy (SAPL) having benefits for survival, the well-advanced and unbiased study “Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION)” approves that systemic pelvic and paraaortic lymphadenectomy (SAPL) does not contribute to overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in advanced ovarian cancer (FIGO stage 2B-4), on the contrary, it is even associated with serious postoperative complications. Some authors have raised a contradiction that is whether or not to perform systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy even in advanced ovarian cancer. In this case, determining patients with lymph node metastasis and performing direct lymphadenectomy is very important to avoid potential complications that systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy (SAPL) will bring. This is why this study retrospectively investigates the performance of screening modalities (MR, CT, PET/CT) to detect lymph node metastases. Our aim is to identify the patients who will undergo direct

lymphadenectomy by demonstrating the power of imaging methods in detecting lymph node metastasis and to protect patients from the complications of systemic pelvic and paraaortic lymphadenectomy (SAPL).

Material and Method: The study includes patients with epithelial ovarian cancer who are registered in hospital's electronic file system that is evaluated and followed by Akdeniz University Medical Faculty Gynecological Oncology Surgery Department or Medical Oncology Department, who had dissection of pelvic and/or para-aortic lymph node and had at least one imaging method (MR, CT, PET/CT). According to the data, 89 patients were included in the study. Lymph node metastasis in histopathological reports of these patients was taken as the gold standard. The presence of lymph nodes in imaging modalities (MR, CT, PET / CT) was considered positive and compared with the gold standard pathological lymph node metastasis. Thus, the accuracy, specificity, sensitivity, PPV and NPV of screening methods in predicting lymph node metastasis were calculated.

Results: The majority of patients (n= 38, 42.7%) are FIGO stage 3C. As a result of the collected data, 85 of 89 patients included in the study, underwent systemic pelvic and para-aortic lymphadenectomy, while only 4 patients underwent pelvic lymphadenectomy. 73 of the patients had CT, 20 of them had PET / CT and 12 of them had MR. Based on all nodal involvement of CT, its sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy are 62%, 52%, 57%, 57% and 57% respectively. On the other hand, PET's sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy are 63%, 66%, 70%, 60% and 65% respectively. When only para-aortic nodal involvement is taken into account, PET's sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy are 50%, 91%, 80%, 73%, and 75% respectively.

Conclusion: According to the data we obtained, it is very difficult to decide whether or not to perform systemic pelvic and para-aortic lymphadenectomy with imaging modalities (MR, CT, PET / CT) and more data are needed.

Key Words: PET / CT, MR, CT, Lymphadenectomy, Ovarian Cancer, Pre-operative Screening.

9. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2012; 62(1): 10-29.
2. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. Surgical Staging and Treatment of Early Ovarian Cancer: Long-term Analysis From a Randomized Trial. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2010; 102(13): 982-7.
3. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Reed NS. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine 2010; 363(10): 943-53.
4. Timmers PJ, Zwinderman K, Coens C, Vergote I, Trimbos JB. Lymph Node Sampling and Taking of Blind Biopsies Are Important Elements of the Surgical Staging of Early Ovarian Cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2010; 20(7): 1142-7.
5. Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, Sakuragi N. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2004; 94(1): 161-6.
6. Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. Lymph Node Metastasis in Stage I Epithelial Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 2000; 79(2): 305-8.
7. Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: Implications for surgical staging. Gynecologic Oncology 2011; 122(3): 536-40.
8. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. Gynecologic Oncology 1991; 40(2): 103-6.
9. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. Journal of the American College of Surgeons 2003; 197(2): 198-205.

10. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruse AJ, Kruitwagen R. FPM. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: A review. *Gynecologic Oncology* 2011; 123(3): 610-4.
11. Kim HS, Ju W, Jee BC, Kim YB, Park NH, Song YS, Kim JW. Systematic Lymphadenectomy for Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2010; 20(4): 520-8.
12. Trimbos JB. Lymphadenectomy in ovarian cancer. *Current Opinion in Oncology* 2011; 23(5): 507-11.
13. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Mangioni C. Systematic Aortic and Pelvic Lymphadenectomy Versus Resection of Bulky Nodes Only in Optimally Debulked Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(8): 560–6.
14. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell’Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *British Journal of Cancer* 2006; 95(6): 699–704.
15. Dell’ Anna T, Signorelli M, Benedetti-Panici P, Maggioni A, Fossati R, Fruscio R, Landoni F. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomised clinical trial. *British Journal of Cancer* 2012; 107(5): 785–92.
16. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Evall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2007; 16(8): viii7-viii12. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2069
17. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473-83. doi: 10.1056/NEJMoa1104390
18. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484-96. doi: 10.1056/NEJMoa1103799

19. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234-44.
20. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, Friedlander M, Ledermann J, Marth V, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 750-5.
21. Harter P, Gnauert K, Hils R, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1238-44. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821b2568
22. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(9): 822-32.
23. Zuckerman S, Baker T. The development of the ovary and the process of oogenesis. In Zuckerman S, *The Ovary* 2nd ed, Acad Press, New York 1977, vol.1 ch; 2: 41-59.
24. Moore KL. Clinically oriented anatomy / Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. - 7th ed. 2014, 382.
25. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, Sehouli J. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2016; 293(4): 695-700.
26. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: *Atlas of Tumor Pathology*. 3rd Series, Fascicle 23. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1998; 1-168.
27. Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151-60.

28. Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 409–14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acog.2013.04.019>
29. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. et al. Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 9-29. doi: 10.3322/caac.21208
30. SEER Cancer Statistics Factsheets. Ovary Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
31. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018.
32. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types: A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1331-45.
33. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 909-25.
34. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: Histologic features and prognosis. *Cancer* 1988; 62: 2212–22.
35. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, Boothn M, La Vecchia C, Parazzini F, et al. Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991; 49(1): 50-6. doi: 10.1002/ijc.2910490110
36. Engeland A, Tretli S, Bjorge T. Height, body mass index, and ovarian cancer: A follow-up of 1.1 million Norwegian women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1244–8.
37. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217–24. doi: 10.1093/aje/155.3.217
38. Franceschi S, Parazzini F, Negri E, et al. Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer* 1991; 49: 61–5.

39. De Palo G, Veronesi U, Camerini T, Formelli F, Mascotti G, Boni C, et al. Can fenretinide protect women against ovarian cancer? *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(2): 146–7. doi: 10.1093/jnci/87.2.146
40. De Palo G, Mariani L, Camerini T, Marubini E, Formelli F, Pasini B, et al. Effect of fenretinide on ovarian carcinoma occurrence. *Gynecol Oncol* 2002; 86(1): 24–7. doi: 10.1006/gyno.2002.6663
41. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancerprone families. *Lancet* 1982; 2(8302): 795-7. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92681-2
42. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer: A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993; 71(9): 2751–5. doi: 10.1002/1097-0142(19930501)71:9<2751::aid-cncr2820710911>3.0.co;2-j
43. Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 578–81.
44. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(10): 922–9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x
45. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: Identification of a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001; 27: 371–5.
46. Gubbels JA, Belisle J, Onda M, Rancourt C, Migneaul M, Ho M, et al. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer* 2006; 5(1): 50. doi: 10.1186/1476-4598-5-50
47. Lynch HT, Cavalieri RJ, Lynch JF, Casey MJ. Gynecologic cancer clues to Lynch syndrome II diagnosis: A family report. *Gynecol Oncol* 1992; 44(2): 198–203. doi: 10.1016/0090-8258(92)90040-p
48. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 265–71.

49. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjövall K, Einhorn N, Chang Y, et al. Towards an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumour markers. *Cancer* 1995; 76(10): 2004–10. doi: 10.1002/1097-0142(19951115)76:10+<2004::aid-cncr2820761317>3.0.co;2-g
50. Ponder B. Genetic testing for cancer risk. *Science* 1997; 278: 1050-8.
51. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277(12): 997–1003. PMID: 9091675
52. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: Results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 496-504.
53. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117–30. doi: 10.1086/375033
54. Hermesen BB, Olivier RI, Verheijen RHM, van Beurden M, de Hullu JA, Masuger LF, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007; 96(9): 1335–42. doi: 10.1038/sj.bjc.6603725
55. Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, Considine AM, Williamson S, McHugo JM, et al. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG* 2007; 114(12): 1500–9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01499.x
56. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(7): 424–8. doi: 10.1056/NEJM199808133390702
57. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1660–1.

58. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, Isaacs C, Matloff E, Eeles R, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(1): 195–203. doi: 10.1007/s10549-010-0799-x
59. Genetic Testing for Heritable Mutations in the BRCA1 and BRCA2 Genes EVIQ Guidelines Cancer Institute NSW November 2013 <https://www.eviq.org.au>
60. American Society of Clinical Oncology. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1730–6.
61. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643-6.
62. Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157(12): 900–4. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00539
63. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed, Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009; 601.
64. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119 Suppl 2: S118.
65. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. HYPERLINK "<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum/abstract/7>" FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. HYPERLINK "<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum/abstract/7>" *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1: 161-92. doi: 10.1016/S0020-7292(06)60033-7
66. Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Pfisterer J, Pujade-Lauraine E, et al. Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study

- Group, GINECO and NSGO. *Eur J Cancer* 2016; 66: 114-24. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.014
67. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 33-9. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00342-1
 68. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. [HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum/abstract/13"](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum/abstract/13) *Gynecol Oncol* 2006; 100(1): 33-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.07.123
 69. Solomon LA, Munkarah AR, Schimp VL, Arabi MH, Morris RT, Nassar H, et al. Maspin expression and localization impact on angiogenesis and prognosis in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101(3): 385-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.11.049
 70. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Bell-McGuinn KM, Sabbatini PJ, Letao MM, et al. Exploratory analysis of serum CA-125 response to surgery and the risk of relapse in patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 115(2): 209-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.06.038
 71. Zhao D, Zhang F, Zhang W, He J, Zhao Y, Sun J. Prognostic role of hormone receptors in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. [HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum/abstract/16"](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum/abstract/16) *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(1): 25-33. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182788466
 72. Campbell S, Royston P, Bhan V, Whitehead MI, Collins WP. Novel screening strategies for early ovarian cancer by transabdominal ultrasonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(4): 304-11. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb01806.x
 73. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell Jr JR. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: The efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1): 46-50. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00414-1
 74. Berek JS, Bast RC. Ovarian Cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton, ON: BC Decker 2004; 1831-61.

75. Nardo LG, Kroon ND, Reginald PW. Persistent unilocular ovarian cysts in a general population of postmenopausal women: Is there a place for expectant management? *Obstet Gynecol* 2003; 102: 589-93.
76. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD. Gastrointestinal operations in gynecologic oncology. In: Knapp RE, Berkowitz RS, eds. *Gynecologic Oncology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill 1993; 361–75.
77. Chia YN, Marsden DE, Robertson G, Hacker NF. Triage of ovarian masses. *Aust NZ Obstet Gynaecol* 2008; 48(3): 322–8. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00825.x
78. Plentl AM, Friedman EA. *Lymphatic System of the Female Genitalia*. Philadelphia: WB Saunders 1971.
79. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(2): 315-9. doi: 10.1016/0002-9378(86)90817-3
80. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: Potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995; 56(3): 328–37. doi: 10.1006/gyno.1995.1059
81. Mizuno M, Kajiyama H, Shibata K, Mizuno K, Yamamuro O, Kawai M, et al. Adjuvant chemotherapy for stage 1 ovarian clear cell carcinoma: Is it necessary for stage IA? *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(7): 1143-9. doi: 10.1097/IGC.0b013e31825c7cbe
82. Ludescher C, Weger AR, Lindholm J, et al. Prognostic significance of tumor cell morphometry, histopathology, and clinical parameters in advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 343–51.
83. Henson DE. The histologic grading of neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1091-6.
84. Tognon G, Carnazza M, Ragnoli M, Calza S, Ferrari F, Gambino A, et al. Prognostic factors in early-stage ovarian cancer. *Ecancermedicallscience* 2013; 7: 325. doi: 10.3332/ecancer.2013.325
85. FIGO Committee on gynecologic oncology. Pratt J on behalf of FIGO committee. Staging classification for cancer of ovary, fallopian tube and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(1): 1-5.

86. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072–6. PMID: 6358558
87. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, Mangioni C. The accuracy of staging: An important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1998; 9(10): 1097–101. doi: 10.1023/a:1008424527668
88. Duska LR, Chang Y, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, Nikrui N. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999; 85(12): 2623-9.
89. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, Leiserowitz GS. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *British Journal of Cancer* 2006; 95(10): 1314-20.
90. Ghezzi F, Cromi A, Fanfani F, Malzoni M, Ditto A, De Iaco P, Scambia G. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: A multi-institutional experience. *Gynecologic Oncology* 2016; 141(3): 461-5.
91. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(7): 1199-204. doi: 10.1111/IGC.0b013e31819d82c3
92. Cannistra SA. Cancer of the Ovary. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(24): 2519–29.
93. Colombo PE, Fabbro M, Theillet C, Bibeau F, Rouanet P, Ray-Coquard I. Sensitivity and resistance to treatment in the primary management of epithelial ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014; 89(2): 207-16.
94. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(5): 1248-59.
95. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete Cytoreductive Surgery Is Feasible and Maximizes Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Study. *Gynecologic Oncology* 1998; 69(2): 103–8.

96. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski M, Mollevi C. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2014; 135(2): 223-30.
97. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, Barakat RR. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecologic Oncology* 2012; 124(1): 10-4.
98. Rauh-Hain JA, Nitschmann CC, Worley MJ, Bradford LS, Berkowitz RS, Schorge JO, Horowitz NS. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2013; 129(1): 63-8.
99. Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, Guyon F. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011; 159(2): 407–12.
100. Bian C, Yao K, Li L, Yi T, Zhao X. Primary debulking surgery vs. neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2015; 293(1): 163-8.
101. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempny CMC, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, McNeil BJ. Diagnosis and Staging of Ovarian Cancer: Comparative Values of Doppler and Conventional US, CT, and MR Imaging Correlated with Surgery and Histopathologic Analysis—Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999; 212(1): 19–27.
102. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, Hricak H. Peritoneal Metastases: Detection with Spiral CT in Patients with Ovarian Cancer. *Radiology* 2002; 223(2): 495-9.
103. Ricke J, Sehouli J, Hach C, Hänninen EI, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer, *Eur Radiol* 2003; 13: 943-9.

104. Crivellaro C, Signorelli M, Guerra L, De Ponti E, Pirovano C, Fruscio R, Messa C. Tailoring systematic lymphadenectomy in high-risk clinical early stage endometrial cancer: The role of 18F-FDG PET/CT. *Gynecologic Oncology* 2013; 130(2): 306-11.
105. Hynninen J, Auranen A, Carpén O, Dean K, Seppänen M, Kemppainen J, Grénman S. FDG PET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer: Frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread. *Gynecologic Oncology* 2012; 126(1): 64-8.
106. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. *Cancer Statistics, 2006*. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2006; 56(2): 106-30.
107. McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 340-8.
108. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25: 326-34.
109. Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2004; 101(2): 346–52.
110. Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology* 1994; 53(1): 33–7.
111. Schwartz PE. Cytoreductive Surgery for the Management of Stage IV Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology* 1997; 64(1): 1–3.
112. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2005; 96(2): 301–6.
113. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, Kim YT. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecologic Oncology* 2010; 116(3): 389–94.

114. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70: 209-62.
115. Forstner R. Radiological staging of ovarian cancer: imaging findings and contribution of CT and MRI. *European Radiology* 2007; 17(12): 3223-35.
116. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, Fanti S. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: Correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nuclear Medicine Communications* 2007; 28(8): 589–95.
117. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen A, Hogdall E, Nedergaard L, Engelholm S. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer - A prospective study. *Gynecologic Oncology* 2007; 105(1): 145-9.
118. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N, Sugimura K. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008; 35(10): 1912–20.
119. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, Maeda N, Kohsaki S, Fukaya T. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2008; 102(2): 124–7.
120. Deslauriers J, Grégoire J. Clinical and Surgical Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2000; 117(4): 96–103.
121. Staples CA, Müller NL, Miller RR, Evans KG, Nelems B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167(2): 367–72.
122. Tempany CMC, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of Advanced Ovarian Cancer: Comparison of Imaging Modalities—Report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000; 215(3): 761–7.

123. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *European Journal of Radiology* 2012; 81(5): 1002-6.
124. Signorelli M, Guerra L, Pirovano C, Crivellaro C, Fruscio R, Buda A, Messa C. Detection of nodal metastases by 18F-FDG PET/CT in apparent early stage ovarian cancer: A prospective study. *Gynecologic Oncology* 2003; 131(2): 395–9.
125. Nasser S, Lazaridis A, Evangelou M, Jones B, Nixon K, Kyrgiou M, Fotopoulou C. Correlation of pre-operative CT findings with surgical & histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: A retrospective evaluation. *Gynecologic Oncology* 2016; 143(2): 264–9.
126. Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Sehouli J. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2010; 36(12): 1202–10.
127. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2015; 386(9990): 249–57.
128. Berek & Hacker's *Gynecologic Oncology*. Eds: Berek JS, Hacker NF. Wolter Kluwer Sixth Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, 2014.
129. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Marques H, Ali S, Gold M. Utility of PET/CT to Evaluate Retroperitoneal Lymph Node Metastasis in High-Risk Endometrial Cancer: Results of ACRIN 6671/GOG 0233 Trial. *Radiology* 2017; 283(2): 450-9.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Tayup ŞİMŞEK	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Epitelyal Over Kansерlerinde, Operasyon Öncesi pet/ct,ct ve mr Görüntülemelerindeki Lenf Nodu Pozitifliği ile Operasyon Sonrası Patoloji Sonuçlarında Tespit Edilen Lenf Nodu Metastazının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1107	Tarih: 27.11.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmasına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr. Bülge KARSLI
Üye

Prof.Dr. Cengiz DERSUN
Üye

Doç.Dr. Gülşüm Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr. Dilke KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr. Banu NUR
Üye (İzinli)

Doç.Dr. Mehmet TÜRKAY
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye