

Epitelyal Over Kanserinde Lenf Nodu Tutulumuna Etki Eden Faktörler

Mekin SEZİK, Okan ÖZKAYA, Ümmühan Dursun TOROS, Hakan KAYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Süleyman Demirel University School of Medicine, Isparta, Turkey

Received 03 August 2005; received in revised form 23 September 2005; accepted 23 September 2005

Abstract

Factors Associated With Lymph Node Involvement in Epithelial Ovarian Cancer

Objective: To investigate risk factors associated with lymph node involvement in patients with epithelial ovarian cancer.

Materials and Methods: Fourteen patients with ovarian cancer, who were operated at our clinic, were included. Forward conditional logistic regression was used to examine the relationship between histological involvement of pelvic or para-aortic lymph nodes during surgery, and age, parity, presence of ascites, nuclear grade, histological grade, tumor size, and various tumor markers. Univariate analyses were performed using Student's t-test.

Results: Increasing age was significantly correlated with both pelvic ($p=0.01$) and para-aortic ($p=0.01$) lymph node metastasis in univariate and logistic regression analyses. No other variable was independently associated with lymph node involvement.

Conclusion: Lymph node involvement is an important factor for 5-year survival rate in epithelial ovarian cancer. The increase in the age of the patient increases lymphatic invasion of the tumor.

Keywords: ovarian cancer, lymph nodes, age, neoplasm metastasis

Özet

Amaç: Epitelyal over kanserli hastalarda lenf nodu tutulumu ile ilişkili faktörleri araştırmak.

Materyal ve Metot: Kliniğimizde ameliyat edilen epitelyal over kanserli 14 hasta çalışmaya alındı. Cerrahi sonrasında elde edilen pelvik ve para-aortik lenf nodlarının histopatolojik olarak pozitifliği ile yaş, parite, asit varlığı, nükleer grade, histolojik grade, tümör belirteçlerinin seviyeleri ve tümör büyüklüğü arasındaki ilişki "forward conditional lojistik regresyon" kullanılarak araştırıldı. Çalışmada "univariate" analiz için Student's t testi kullanıldı.

Sonuçlar: Lojistik regresyon ve "univariate" analizde yaş artışı ile hem pelvik, hem de para-aortik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla, $p=0.01$ ve $p=0.01$). Lenf nodu tutulumu ile diğer faktörler ilişkili değildi.

Tartışma: Epitelyal over kanserinde lenfatik tutulum varlığı 5 yıllık sağkalım açısından önemlidir ve yaş artışı lenfatik yayılım riskinde artışa yol açmaktadır.

Anahtar sözcükler: over kanseri, lenf nodu, yaş, metastaz

Giriş

Over kanserleri en sık görülen jinekolojik kanser olmakla beraber, tanı konulduğunda genellikle ileri evrede olmasından dolayı en sık ölüm oranına sahip genital kanserlerdir (1). Over kanserleri kaynaklandıkları hücreye göre epitelyal, germ hücreli, seks-kord stromal tümörler ve metastatik tümörler olarak gruplandırılabilirler (2). Bunlardan epitelyal over tümörleri genital kanserler arasında

en sık ölüme neden olanıdır (3). Lenfatik yayılımın epitelyal over tümörlerinde önemli yeri vardır (4). Bu nedenle lenfadenektomi hem evrelemede hem de tedavide önemlidir (4).

Over kanserinde retroperitoneal metastaz saptanması kötü prognoz işaretidir (5). Over kanserinde lenf nodu metastazı açısından evre önemli rol oynar. Evre I'de % 4.2-14 olan lenf nodu metastazı, evre III'te %41.3- 68 seviyelerine çıkmaktadır (6,7).

Biz çalışmamızda, kliniğimizde tanı ve tedavisi uygulanan 14 epitelyal over kanserli hastada pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumunda etkili olabilecek faktörleri araştırdık. Elde ettiğimiz verileri literatür verileri ışığında sunduk.

Corresponding Author: Dr. Okan Özkaya

SDÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

32040 Isparta, Türkiye

Phone : +90 246 2111 21 00

+90 542 326 59 00

E-mail : drokanozkaya@yahoo.com

Materyal ve Metot

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yatırılıp tedavisi yapılan 14 epitelyal over karsinomlu hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara cerrahi öncesinde, fizik ve jinekolojik muayene, sistoskopi, rektosigmoidoskopi, baryumlu kolon grafisi, tüm batin ultrasonografisi ve abdominal tomografi tetkikleri uygulandı. Preoperatif dönemde tüm hastaların tam kan analizi, rutin biyokimyası, tam idrar tetkiki ve tümör belirteçleri (CA 125, CA 15-3, CA 19-9) çalışıldı. Sitoredüktif cerrahi sonrasında elde edilen materyallerin histopatolojik incelemesi yapıldı, tümörün histolojik tipi belirlendi. Histopatolojik incelemede pelvik ve para-aortik lenf nodlarının pozitifliği ile yaş, parite, asit varlığı, nükleer grade, histolojik grade, tümör belirteçlerinin seviyeleri ve tümör büyüklüğü (6 cm'den büyük ve küçük olarak) arasındaki ilişki "forward conditional lojistik regresyon" kullanılarak araştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Packages for the Social Science) version 11.0 ile yapıldı. Çalışmada "univariate" analiz için Student's t testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Over kanserli hastaların preoperatif dönemdeki özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 3'ü evre I, 3'ü evre II ve 6'sı evre III idi (Tablo 1). Çalışma hastalarından 9'unda (%64.2) seröz, 4'ünde (%28.6) müsinöz, geri kalan 1 (%7.2) hastada berrak hücre tipli epitelyal over kanseri vardı. Bu hastalardan 7'sinde (%50) histolojik olarak iyi diferansiye, 3'ünde (%21.4) orta, 4'ünde (%28.6) ise kötü diferansiye tümör vardı. Hastaların %35'inde para-aortik, %42.8'inde pelvik lenf nodu tutulumu olduğu saptandı. Cerrahide elde edilen toplam pelvik lenf nodu sayısı 46.4 ± 12.2, para-aortik lenf nodu sayısı 8.2 ± 3.2 idi.

Lojistik regresyonda pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumu artışı ile tümör büyüklüğü, asit varlığı, parite ve tümör belirteçleri arasında ilişki bulunmamakla beraber, yaş artışı ile hem pelvik, hem de para-aortik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla, p=0.01 ve p=0.01).

Tablo 1. Çalışma hastalarının demografik özellikleri*	
	Epitelyal Over kanseri (n=14)
Yaş (yıl)	51.9±11.2
Parite	3.14±2.28
BMI (kg/m ²)	26.2±4.7
Menarş yaşı	12.4±3.2
Menopoz yaşı	47.8±4.6
Hipertansiyon	3 (%21.5)
Diyabet	2 (%14)
Evre I	3 (%21.5)
Evre II	3 (%21.5)
Evre III ve üzeri	8 (%57)
CA-125 (U/ml)	380.1±338.2
CA-19-9 (U/ml)	174.3±330
CA-15-3 (U/ml)	125.1±127.8

* Veriler ortalama ± standart sapma veya sayı (yüzde) şeklindedir

Tablo 2. Lenf nodu tutulumu ile ilişkili faktörlerin istatistiksel analiz sonuçları

	"Univariate" Analiz			Lojistik Regresyon
	LN tutulumu (+)	LN tutulumu (-)	P	P
Yaş	61.2±8.9	46.7±9.11	0.01*	0.01*
Parite	4.2±3.2	2.5±1.4	0.2	0.1
Nükleer Grade	1.6±0.8	1.4±0.7	0.7	0.7
Histolojik Grade	1.6±0.8	1.4±0.7	0.7	0.7
CA 125	421.8±408.3	305±165.6	0.5	0.5
CA 19-9	183.2±301.4	153.6±328.7	0.8	0.8
CA 15-3	142.2±136.1	97.6±99.1	0.4	0.4
Tümör çapı				0.8
Asit varlığı				0.3

LN= lenf nodu
* p<0.05

Para-aortik lenf nodu tutulumu açısından, çalışmadan elde edilen lojistik regresyon ve "univariate" analiz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

Epitelyal over kanserleri lenfatik yolla yayılabilen ve en fazla ölüme neden olan genital kanserlerdir (3,4). Lenfatik yolla pelvik veya para-aortik lenf nodlarına yayılabilirken, bazen her ikisine birden yayılabilir (4). Lenf nodu yayılımının artışı ile tümörün evresi yakın ilişkilidir (4). Özellikle evre arttıkça para-aortik lenf nodu tutulumu riski artmaktadır. Ama lenf nodu tutulumu varlığının over kanseri prognozundaki yeri tartışmalıdır (8). Literatürdeki çalışmalarda lenf nodu tutulumu riskindeki artış ile sadece evrenin değil, histolojik tip, tümör grade, batin içi organ metastazları varlığı, histolojik tip ve tümör belirteçlerinin yüksekliğinin de önemli olduğu belirtilmektedir. Literatürdeki bir çalışmada undiferansiye ve grade 3 tümörlerde para-aortik lenf nodu tutulumundaki artışın diğer histolojik tiplere ve grade 1, 2 tümörlere göre daha yüksek olduğu ifade edilmektedir. Aynı çalışmada tümör grade 3, ayrıca tuba, uterus ve omentuma yayılmışsa, bu özellikler olmayan tümörlere göre 18.48 kat daha fazla para-aortik lenf nodu tutulumu varlığı saptanmıştır (8).

Ayhan ve arkadaşları geniş serili bir çalışmalarında 420 epitelyal over kanserini retrospektif olarak incelemişlerdir. Hastaların %48.3'ünde lenfatik yayılım saptanmıştır. Lenfatik yayılım ile evre, histolojik tip (seröz, brenner ve mikst hücreli tümörlerde daha yüksek) ve CA 125'in 500 U/ml'den fazla olması arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada yaş ve grade ile para-aortik lenf nodu tutulumu arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla ; P=0.003 ve P=0.02). Çalışmada evre artışıyla lenf nodu tutulumu riskinde artma olduğu, ama evre IA, grade 1, 2 tümörlerde hiç lenfatik metastaz olmadığı belirtilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da yaş artışı ile pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki vardı. Ancak, Ayhan ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak CA 125, histolojik grade açısından anlamlı ilişki saptanmadı.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak literatürde sıklıkla, evre ve grade artışı ile lenf nodu tutulumu riskinde artış olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, sistematik pelvik ve para-aortik lenfadenektomi yapılan 276 hasta araştırılmıştır. Evre I'de %20, evre II'de %40, evre III+IV'te ise %55 lenfatik tutulum olduğu bulunmuştur. Evre IA grade 1 olan 15 hastada ise lenfatik yayılım olmadığı saptanmıştır. Çalışmada evre ve grade artışı ile lenfatik yayılım riskinde artma olduğu vurgulanmıştır. Over kanseri evre IA bile olsa lenfadenektominin yapılması gerektiği, eğer tümör evre IA grade 1 veya evre I müsinoz tümör ise lenfadenektominin yapılabileceği belirtilmiştir (4).

Biz çalışmamızda vaka sayımız az olduğu için histopatolojik tipin lenf nodu tutulumu riskine olan etkisini değerlendirmedik. Literatürde çalışmalarda lenfatik tutulum ile en sık ilişkili histolojik tip berrak hücreli tümör saptanırken, en az lenfatik tutulum ise müsinoz tümörlerde saptanmıştır (4,10,11). Evre I ve IV arasında 112 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada yaş, tümör grade ve histolojik tipin lenf nodu tutulumu açısından ilişkili olduğu, histolojik tip olarak berrak hücreli ve mikst kanserlerde daha fazla lenf nodu tutulumu olduğu bulunmuştur. Çalışmada erken evrelerde bile lenf nodu tutulumu olabileceğinden dolayı, hastalarda lenfadenektominin yapılmasının gerekli olduğu belirtilmiştir (12). Yine bir çalışmada 61 hastada, lenf nodu tutulumuna evre, tümör grade ve histolojik tipinin etkisi araştırılmıştır. Evre I'de paraaortik lenf nodu tutulumu %18.2, evre II'de %20, evre III'te %41.9 ve evre IV'te %66.7 olarak bulunmuştur. Grade 3 tümörlerde en fazla nodal tutulum saptanırken, bu tümörlerde para-aortik lenf nodu tutulumu oranı %52.5 olarak bulunmuştur. Histolojik tipte ise en fazla nodal tutulum seröz, undiferansiye ve berrak hücreli tipte gözlenmiştir (5). Literatürdeki çalışmalarda çoğunlukla lenf nodu tutulumu ile evre, grade, yaş ve histolojik tip arasındaki ilişki incelenmiştir (5,12). Histolojik tip olarak en sık berrak hücreli, mikst tip ve undiferansiye tümörlerde lenfatik metastaz saptanmıştır.

Literatürdeki bir başka çalışmada para-aortik lenf nodu tutulumunun 5 yıllık sağkalıma etkisi ile para-aortik lenfatik yayılım için risk faktörleri araştırılmıştır. Toplam olarak 125 hastanın değerlendirildiği çalışmada %26 para-aortik lenf nodu metastazı saptanmıştır. Para-aortik lenf nodu metastazı olmayanlarda 5 yıllık sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur (%71'e karşılık %17). Lojistik regresyonda para-aortik lenf nodu tutulumu ile tümörün omentum, uterus ve tubaya yayılmış olması ve tümörün histolojik tipinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu risk faktörleri olan vakalarda para-aortik lenfadenektominin mutlaka yapılması gerektiği vurgulanmıştır (13).

Literatür tarandığında lenfatik tutulum varlığına etki eden faktörler olarak sıklıkla evre, grade, histolojik tip, yaş, tümör

rün çevre dokulara yayılmış olması gibi durumlar incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise ek olarak parite, asit varlığı, tümör büyüklüğü ve tümör belirteçlerinin etkileri de değerlendirildi. Bunlardan sadece yaş artışı ile pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptandı. Ancak "univariate" analiz araştırmasında lenf nodu tutulumu olan vakalarda anlamlı olmasa da tümör belirteçleri, tümör grade ve paritenin daha yüksek olduğu izlendi. Bunlar arasında anlamlı ilişki olmamasının nedeni vaka sayımızın azlığı olabilir.

Epitelyal over kanserinde lenfatik tutulum varlığı 5 yıllık sağkalım açısından önem taşımaktadır. Literatürde de belirtildiği gibi erken evre epitelyal over kanserlerinde bile lenfadenektomi önem taşımaktadır. Tümörün lenfatik yayılım riskindeki artışa birçok faktör etkili olabilmektedir. Bu faktörlerin belirlenebilmesi için, tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği geniş serili çalışmalarda lenf nodu tutulumuna etki eden faktörlerin belirlenmesinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. American Cancer Society (1998) Cancer facts and figures: 1998. American Cancer Society, p 13.
2. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol* 1989;74:921-6.
3. Harlan LC, Clegg LX, Trimble EL. Trends in surgery and chemotherapy for women diagnosed with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 2003;21:3488-94.
4. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomet C, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003;197:198-205.
5. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983;16:95-100.
6. Carmino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997;65:467-72.
7. Benedetti-Panici P, Greggi S, Maneschi F, Scambia G, Amoroso M, Rabitti C, Mancuso S. Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:150-4.
8. Kamura T, Jeon JD. Lymph node metastasis in a gynecologic malignancy. *Yonsei Med J* 2002;43:783-91.
9. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Celik NY, Usutun A, Kucukali T, Yuce K. Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol Oncol* 2005;97:400-4.
10. Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, Fujimoto S. Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol* 2000;79:251-5.
11. Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:305-8.
12. Bidzinski M, Radziszewski J, Panek G, Danska-Bidzinska A. Risk of lymph node metastases in patients with ovarian cancer. *Ginekol Pol* 2003;74:671-6.
13. Tsuruchi N, Kamura T, Tsukamoto N, Akazawa K, Saito T, Kaku T, To N, Nakano H. Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer—a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1993;49:51-5.