

Ekstra genital sistem tümörlerinin kadın genital sistemine olan metastazlarına güncel yaklaşım

Current approach to metastasis of extra-genital system malignancies to the female genital tract

Kemal Güngördük, Varol Gülseren, Muzaffer Sancı

ÖZET

Ekstra genital tümörlerin kadın genital sistemine metastazı çok nadirdir ve kötü prognozludur. En yaygın ekstra genital primer bölge meme ve gastrointestinal sistemdir. Overler malign tümörler metastazları için yaygın bir hedefdir. Primer ve metastatik tümörün ayrımı önemlidir, çünkü metastatik tümörün primer tümör olarak yanlış yorumlanması uygun olmayan, eksik tedavi ile sonuçlanır. Genital sisteme tümörlerin yayılımı, lenfatik, hematogen veya direkt yayılım gibi çeşitli yollarla olabilir. Hastaların yönetimi ve takibi için multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Anahtar kelimeler: Kadın genital sistemi, ekstra genital tümörler, multidisipliner yaklaşım

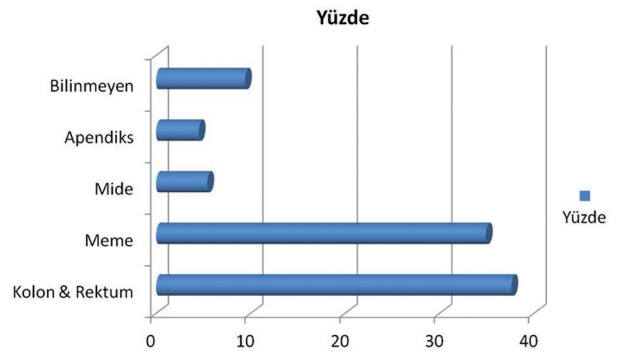
ABSTRACT

Metastases to the female genital tract from extra-genital malignancies are very uncommon and have a poor prognosis. The most common extra-genital primary sites are breast and gastrointestinal system. The ovaries are frequent targets of metastasis for malignant tumors. Distinction between primary and metastatic tumors is important because misinterpretation of a metastatic tumor as primary tumor may lead to inappropriate management and suboptimal treatment outcome. The routes of tumor spread to the genital system are variable such as lymphatic and hematogenous metastasis or direct extension. Multidisciplinary approach is required to management and follow-up for these patients. *J Clin Exp Invest* 2015; 6 (4): 406-413

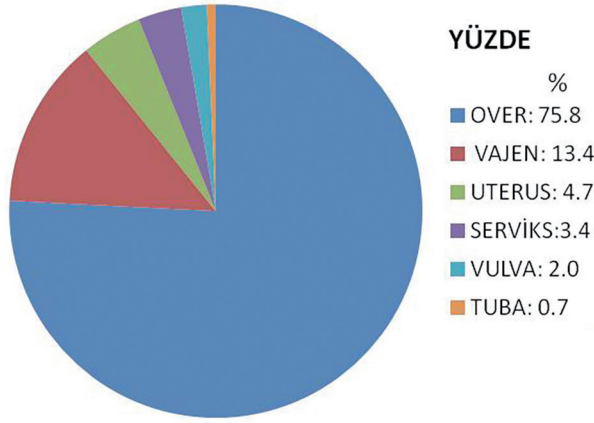
Key words: Female genital tract, extragenital malignancies, multidisciplinary approach

GİRİŞ

Ekstra genital sistem tümörlerinin, genital sisteme olan metastazları çok nadir görülür. Genital sisteme, en sık metastaz yapan ekstra genital organlar gastrointestinal sistem (GİS) ve memedir (Şekil 1). Ekstra genital sistem tümörlerinden en sık metastaz %75,8 oranında overe, %13,4 oranında ise vajinaya olur (Şekil 2). Bu derlemede, amacımız güncel literatür bilgileri ışığında ekstra genital sistem tümörlerinin kadın genital sistemine olan metastazlarının tanı ve tedavi yöntemlerini tartışmaktır.



Şekil 1. Genital organlara metastaz yapan en sık ekstra genital organlar



Şekil 2. Ekstra genital sistemlerden en sık metastaz alan genital organlar

Ekstra genital sistemin vulva metastazı

Primer vulva kanseri nadirdir, tüm jinekolojik kanserlerin yaklaşık %3-5'ini oluşturur. Metastatik vulva kanseri tüm vulva kanserlerinin ortalama %5-8'i kadardır [1]. Primer vulva kanserinin yaklaşık %90'ı skuamöz hücreli kanserdir, ikinci sıklıkta malign melanom görülür [2]. Bununla birlikte, adenokarsinom çok nadirdir ve genellikle metastatik vulva tümörlerinde karşımıza çıkar. Vulva adenokanserinin en sık kaynağı Bartolin bezi iken, nadir olarak da Paget hastalığı, vestibüler bezler, ektopik meme bezlerinden de kaynaklanabilir [3]. Vulvaya çoğunlukla ürogenital sistem tümörleri metastaz yapar [4]. Vulvada metastatik tümörlerin %46,9'u genital, %53,1'i ekstragenital tümörlerden kaynaklanır [1]. Vulvaya en sık metastaz yapan tümör ise serviks kanseridir. Ekstragenital organlardan vulvaya, en sık intestinal sistemin adenokanseri metastaz yapar ve en sık metastaz bölgesi labium majusdur [5]. Vulvada metastaz varlığında en sık semptom ağrı ve vulvar ülserdir.

a) Vulva cilt metastazları

Özellikle olağan dışı yerlerde meydana gelen lezyonlarda, derinin metastatik hastalığının tanısını koymak zordur. Cilt metastazları hematojen, lenfatik yolla veya tümörden direkt yayılım yoluyla oluşabilir. Tümör vulvaya direkt yol ile üretra, serviks, vajina, rektum ve mesaneden yayılabilir. İç organ malignitelerinden sonra cilt metastazı oldukça nadirdir (%0,7-9) [6]. Primer kansere bağlı olarak gelişen, cilt metastazları kötü prognostik belirteçlerdir ve sağkalımın oldukça kısa olduğunu gösterir. Cilt metastazı primer kanserin herhangi bir evresinde meydana gelebilse de, genelde terminal evrede oluşur.

Çoğunlukla metastaz primer kanserden önce bulgu vermez, ama nadiren aynı anda da saptanabilir. Metastatik cilt kanseri primer cilt kanseri ile aynı bulguları gösterir ama genelde metastatik tümörde histolojik grade daha düşük olur. Tanı lezyondan alınan biyopsi ile konur; materyal yeni oluşan lezyondan alınmalıdır. Vulvanın primer tümörünün tedavisi radikal cerrahi iken, vulva metastazında tedavi primer kanser histopatolojisine göre değişiklik gösterir.

b) Akciğer kanserinin vulva metastazı

Akciğer kanserinin vulva derisine metastaz insidansı %1,5-2,6'dır [7]. Klinik olarak akciğer kanserinin cilt metastazı ilk bulgu olabilir. Akciğer kanserinin cilt metastazından sonra ortalama sağ kalım süresi 3-5 aydır [8]. Klinik olarak nodül, ülser, selülit benzeri lezyon, bül veya fibrotik doku şeklinde görülebilir. En yaygın tipi nodüler tiptir ve hematojen yolla oluşur [8]. Genelde cilt metastazları, primer kanser tanısı konulduktan 6-12 ay içinde, %90'ı ilk 5 yıl içinde meydana gelir [9].

c) Meme kanserinin vulva metastazı

Meme kanserinin vulvaya metastazı çok nadirdir. Meme kanserinin en yaygın metastaz yaptığı bölgeler akciğer, kemik, karaciğer ve beyindir [1]. Lobüller meme kanserinin genital organlara metastaz yapma eğilimi, duktal meme kanserinden daha yüksektir. Vulvada ektopik meme dokusu bulunması nadirdir. Bu durumda da meme kanseri gelişebilir. Labium majus ve minusda kanser gelişme ihtimali klitoris ve Bartolin bezinden kanser gelişme ihtimalinden daha yüksektir. Radikal cerrahi endikasyonu yoktur. Meme kanserinin vulvaya metastazı, vulvada bulunan ektopik meme bezlerinden kaynaklanan kanserden farklıdır. Vulva biyopsisinde in situ komponentler içeriyorsa tümör primer olarak meme kaynaklıdır [10]. Olgu raporlarında, meme kanserinin vulvaya metastazında tedavi olarak cerrahi eksizeyon ve hormon tedavisi uygulanmıştır [1,10].

d) Kolon kanserinin vulva metastazı

Kolon kanserinin vulvaya metastazı nadirdir. Vulvanın metastatik adenokarsinomunun tedavi ve yönetiminde net bir görüş birliği henüz yoktur. Metastatik hastalığın yönetimi primer maligniteye bağlıdır. Bu nadir lezyon yaygın bir hal alana kadar cerrahi işlem önerilmez. Semptom gelişirse veya lokal rekürrens oluşursa agresif tedavi uygulanmalı ve negatif marjin sağlanmalıdır. Ek olarak radyoterapi (RT), kemoterapi (KT), biyolojik ajan tedavi seçenekleri de sunulabilir [5].

e) Mesane kanserinin vulva metastazı

Mesane tümörünün vulvaya metastazı nadir görülür. Etiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Mesane tümöründe P-53, E-kaderin, Bcl-2, insulin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-2 geni pozitif olanların metastaz yapma ihtimali daha yüksektir [11]. Uzak yayılımın muhtemel mekanizması vasküler, lenfatik ve/veya direk yayılım ile olur. Lokal rekürrensde ise direk yayılım veya multisentrik olma ihtimali daha yüksektir [12]. Vulvar dokuya metastaz çoğunlukla vasküler yayılım ile gerçekleşir. Mesane kanserinin vulvaya metastazında radikal vulvektomi veya RT tedavisi tercih edilir [11,12].

Ekstra genital sistemin vajen metastazı

Primer vajen kanseri kadın genital sistem kanserlerinin yaklaşık %0,3'ü kadarını oluşturur [13]. Primer vajen tümörüne göre vajen metastazı daha sık görülür ve tüm vajen tümörlerinin yaklaşık olarak %75'i metastatik tümörlerden meydana gelir [14]. Vajene en sık metastazı, serviks kanserleri yapar (%32), bunu endometrium kanseri (%18), kolon ve rektum kanseri (%9), over kanseri (%6) ve vulva kanseri (%6) takip eder [14].

a) Kolon kanserinin vajen metastazı

Kolon kanserinin vajen metastazı oldukça nadirdir. Kolon kanserinin vajinal metastazı sıklıkla sigmoid ve sol kolon kaynaklıdır. En yaygın yayılım yolu lokal invazyondur, Lenfatik, hematojen ve transçölo-mik yollardan da yayılabilir. Kolorektal kanserin vajene metastazı genelde kötü prognozu gösterir. Tanıda en iyi metod biyopsidir. Sıvı bazlı sitoloji de tanı koymada önemli rol oynar. Kolorektal adenokarsinomun karakteristik immünohistokimyasal bulguları negatif sitokeratin 7 (CK7) ve pozitif sitokeratin 20 (CK20) boyamasıdır. Çalışmalarda metastazdan alınan sitoloji örneğinde CK7 negatif, ve CK20 pozitif olduğu durumlarda primer kanserin, kolorektal kanser olma olasılığı %75-95 kadar olduğu görülmüştür [15]. İzole vajen metastazı olgularında tedavi yaklaşımı kama rezeksiyon ve RT'dir [16]. Sistemik metastazı olan hastalarda KT verilebilir [16]. KT'nin uzun dönem sağkalıma etkisi minimaldir [16]. Vajinal kanamanın kontrolünde intrakaviter RT ve KT verilebilir, acil tedavi prosedürün de ise anjiyografik embolizasyon başarılı bir yöntemdir [17].

b) Meme kanserinin vajen metastazı

Meme kanserli hastaların yaklaşık %3,5-10 kadarı tanı anında metastaz ile bulgu verir [18]. Vajen

metastazı oldukça nadir görülür ve muhtemelen hematojen yolla oluşur [18,19]. İmmünohistokimyasal çalışmada CK7, vimentin ve pansitokeratin pozitif, CK20 ise negatif olarak saptanır [18]. Duktal meme kanserinin vajinal metastazının tedavisi için RT verilebilir [18]. Birçok hastada uzak metastazı bulunan karsinom teşhisi konulduğunda küratif tedavi şansı düşüktür ve tedavi palyatiftir. Vajinal metastazların tedavisi genelde RT'dir [18,19].

c) Pankreas kanserinin vajen metastazı

Pankreas kanserinde immünohistokimyasal boyamalardan CK19 ve CK20 pozitif, CK5, 6, 7, 10, 14 ise negatiftir [20]. İzole vajen metastazının tedavisi, küratif RT veya alternatif olarak cerrahi eksizyon şeklindedir [20].

Ekstra genital sistemin serviks metastazı

Ekstragenital organların servikse metastaz oranı %3,4 civarındadır [21]. Tüm serviks kanserlerinin histolojisinde adenokanser tipi %0,42-11,7 sıklığında iken, serviks metastazında adenokanser sıklığı %21-56 arasındadır [22,23]. Batı toplumlarında servikse en sık metastaz yapan tümör meme kanseri iken, Japonya'da en sık mide kanseridir [24]. Genital dışı malignitelerin servikse direkt yayılımı sık olmakla birlikte hematojen ve lenfatik yayılım nadirdir (Tablo 1) [21]. Metastazın primer tümörünün ayırıcı tanısında immünohistokimyasal boyama yöntemleri yardımcıdır. En sık kullanılan belirteçler CK7, CK20 ve CDX2'dir. İmmünohistokimyasal boyamada CK-7 pozitif ise akciğer, meme, üst gastrointestinal sistem, endometrium, vajen, over tümörü olabilir, negatif ise kolon tümörünü işaret eder [21]. CK-20 pozitifse gastrointestinal sistem veya mesane tümörü, CDX2 pozitifse gastrointestinal sistem tümörünü düşündürür [21].

Tablo 1. Serviksin metastaz için uygun olmamasının nedenleri

Serviksde fibröz doku içeriği fazladır
Toplam alan küçüktür
Kan akımı azdır
Lenfatik drenajı azdır

A. Meme kanserinin serviks metastazı

Meme kanserinin servikse metastazı nadirdir [24]. Servikse, lobüler meme kanseri duktal meme kanserinden daha sık metastaz yapar [24]. İnvaziv lobüler meme kanserinde, adeziv molekül olan E-kaderin daha düşük oranda görülür [25]. İnvaziv lobüler meme kanseri uzun dönem hastaliksız dönem-

den sonra metastaz yapar. Meme kanseri genital organlardan en sık, yüksek lenfatik ağı ve vasküler ağı nedeniyle, overe metastaz yapma eğilimindedir [25]. Serviksten alınan biyopside tümörün primer mi yoksa metastaz mı olduğunu anlamak için östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, CA15-3 ve E-cadherine ekspresyonuna bakılır [24]. Meme kanseri, serviks metastazıyla birlikte başka bir bölgeye daha metastaz yaparsa en iyi tedavi seçeneği kemoterapidir ama palyatif amaçlı cerrahi tedavi yapılabilir [24].

B. Kolon kanserinin serviks metastazı

Kolorektal kanserin servikse metastazı nadirdir. Jinekolojik muayenede ağrı, kanamalı ülser alanı, servikal kitle ve parametrium tutulumu olabilir. Kolon kaynaklı adenokanserin serviks metastazında alınan biyopsinin immünohistokimyasal boyamada CK20, CDX 2 pozitif ve CK7 negatiftir [21]. Primer tümör ile serviks metastazı arasında ortalama 17 ay (0-60) vardır [26]. Serviks adenokarsinom metastazlarının % 18'i kolon adenokanserinin metastazıdır [27]. Kolorektal karsinomun serviks metastazı genelde tanıdan itibaren 5 yıl içinde meydana gelir [27]. Tedavide histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapıldıktan sonra KT olarak oksaliplatin, 5-flouraurasil ve folfoks verilebilir [27].

C. Mide kanserinin serviks metastazı

Mide kanserinin serviks metastazı Asya ülkelerinde daha sık görülür [28]. Histolojide taşlı yüzük hücreli serviks metastazı nadir olmakla birlikte en sık mide kanserinin metastazı nedeniyle meydana gelir. Servikse metastaz sıklıkla lenfovasküler yayılım ile oluşur [28]. Serviks metastazının tedavisinde histerektomi prognozu olumlu yönde değiştirmede için kemoterapi tedavisi de verilmelidir [28]. KT tedavisinde en fazla sisplatin kullanılır [28].

D. Renal kanserin serviks metastazı

Renal hücreli kanser hastalarının tanı aldıkları anda %30-50 oranında metastaz saptanır [29]. Servikse metastazı oldukça nadirdir. Sol taraftaki renal hücreli kanser sağa kıyasla daha fazla metastaz yapar. Bunun muhtemel sebebi de sol ovaryan venin sol renal vene açılması ve retrograd akımdan servikal pleksusun etkilenmesidir [29]. Renal hücreli kanserin serviks metastazının tedavisinde radikal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ile tirozin kinaz inhibitör tedavisi verilebilir [29].

Ekstra genital sistemin uterus metastazı

Uterusa en sık metastaz yapan ekstragenital organlar meme, mide ve rektumdur [24]. Genital sisteme

olan metastazların %10'unda uterusu metastaz vardır. Uterusa en sık lenfatik yolla metastaz oluşur [30]. Mekanizması overe olan lenfatik akımın, overden de lokal retrograd lenfatik yayılımı ile oluşur [30]. İzole uterus metastazı nadirdir ve muhtemelen hematojen kaynaklıdır. Myometriumda %63,5, myometrium ile endometriumda %32,7 ve endometriumda %3,8 oranında metastaz oluşur [30]. Uterus metastazının en sık bulgusu anormal vaginal kanamadır ve endometrium metastazı olan hastalarda oluşur. Yalnız myometrium metastazı olan hastalar ise çoğunlukla asemptomatiktir. Uterus kanserinde primer ile metastaz ayrımı tedavilerinin farklılığı nedeniyle önemlidir. Uterus metastazından şüphelenildiğinde endometriumdan biyopsi alınmalıdır. İmmünohistokimyasal çalışmalar ayırıcı tanıda önem arz eder.

A. Meme kanserinin uterusu metastazı

İnvaziv duktal meme kanseri, tüm meme kanserlerinin %75'inden sorumlu olmasına rağmen meme kanseri nedeniyle genital organlara olan metastazların %80'inden invaziv lobuler tip sorumludur [30]. Meme kanseri nedeniyle hormonal stimülasyon tedavisi kullanan kadınlarda (tamoksifen gibi), meme kanseri oluşumuna neden olan kemokinlerin aktiviteleri artar. Anastrozole, aromataz enziminin yarışmalı inhibitörüdür ve serum östrojen seviyesini azaltır. Anastrozole tedavisinin endometrium hiperplazisine neden olma ihtimali, tamoksifen tedavisine göre daha düşüktür. Duktal meme kanseri ve anastrozole tedavisi alan hastaların uterusu metastaz oluşma riski daha düşüktür. Meme kanseri ve metastazlarında CXCR4 ve CCR7 ekspresyonu pozitifdir [31]. Tedavide histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılması önerilir [30].

B. Kolon kanserinin uterusu metastazı

Kolon kanserinin uterusu metastazı nadirdir. Kolon kanseri öncelikle bağırsak duvarında longitudinal şekilde büyür, bu yüzden genelde metastaz yapmadan önce intestinal duvarda kitle oluşturur ve obstrüksiyon yapar [32]. Ardından, tümör intestinal serozaya penetrasyon yapar ve komşu organlara direkt yayılım yoluyla metastaz yapar [32]. Kolon kanseri uzak metastazı lenf akımı ile veya karaciğere hematojen yayılım ile oluşturabilir. Kolon kanserinin uterus metastazının tedavisinde histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılması önerilir [32].

Ekstra genital sistemin over metastazı

Over, malign tümörlerin metastazı için nadir bir hedefdir. Pelvik muayenede tespit edilen adneksiyal

kitlelerin %6-7'si, tüm over tümörlerinin %10-30'u metastatik over tümörüdür [33]. Over metastazlarının yaklaşık %70'i bilateraldir [33]. Tedavi yaklaşımı farklı olduğu için primer ve metastatik malign over tümörünün ayrımı önemlidir. Overe en sık metastaz yapan tümörler (%13-31) meme kanseri ve (%36-74) mide ve kolon kanseridir [33]. Genital dışı organların over metastazı yapması kötü prognozu gösterir. Primer over kanserinin 5 yıllık sağ kalım oranı %40 iken, genital dışı organların over metastazında bu oran %10-36, genital organların overe metastazında ise %47'dir [33,34]. Genital dışı organ tümörünün overe metastazında ortalama sağkalım süresi 15 aydır [34]. Overe yayılım daha çok lenfatik ve hematojen yolla olur. Özellikle meme ve mide kanseri, lösemi ve lenfoma bu yolla yayılır [33]. Overe direk yayılım daha çok kolorektal kanser ve retroperitoneal sarkomlardan, transperitoneal yayılım ise apendiks tümörü gibi abdominal organlardan olur [33]. Sağkalım primer tümörün kaynağına bağlıdır. Kolorektal kanserin overe metastazında 5 yıllık sağkalım, mide kanseri metastazından daha yüksek olarak bulunmuştur [34]. Mide tümörlerinde Krukenberg ve Krukenberg dışı tümörler arasında sağkalım açısından fark olmadığı gösterilmiştir [34].

Overdeki kitlenin tanısı ameliyatta alınan overin histopatolojik incelemesi ve immünohistokimyasal çalışmalar ile konur. Metastatik over tümörünün tedavisinde farklı rehberler vardır. Pelvik kitle veya semptom varlığında eksploratif laparotomi yapılmalıdır. Genital dışı organların overe metastazında maksimum cerrahi prosedürün avantajı vardır. Bununla birlikte kimin cerrahiden fayda göreceğini öngörmek henüz mümkün değildir. Önceki çalışmalarda mide kanseri tanılı overe metastazı olan hastalarda cerrahi önerilirken, son yıllarda kolorektal kanserlerinin over metastazında sitoredüktif cerrahinin faydalı olduğu fakat mide kanserlerinde faydalı olmadığı gösterilmiştir [34]. Overe metastaz yapan kolorektal kanserlerde 2 cm'den küçük metastazı olan hastalarda metastazektomi ameliyatının sağ kalımı arttırdığı görülmüştür [34]. Metastatik over tümörlerinin intraoperatif frozen section ile %81-98 oranında tanısı konulabilir. Primeri ayırt edilemeyen hastalarda tedavi olarak primer over tümörlerinde olduğu gibi bilateral salpingooferektomi, histerektomi, omentektomi, pelvik lenf nodu örneklemesi ve apendektomi uygulanmalıdır [33].

A. Meme kanserinin over metastazı

Meme kanserinin overe metastazı %10-40 oranındadır. Asit, olguların %5,4'ünde görülür [33]. Daha önce meme kanseri tanısı alan hastaların pelvik

incelemelerinde patolojik bir durum tespit edilirse %50 oranında malignite saptanma riski vardır. Bu hastalarda primer over kanseri gelişme ihtimali, metastatik over kanseri gelişme ihtimalinden üç kat daha fazladır [33]. Lobuler meme kanserinin, özellikle taşlı yüzük hücreli tipin, duktal meme kanserinden daha fazla over metastazı oluşturma riski vardır [33]. Hastaların %1-2'sinde primer meme kanseri tanısını almadan önce, over metastazı ile bulgu verir. İleri evre meme kanserinde ooferektomi ve peritoneal sitoloji alınması önerilmektedir.

Meme kanseri olgularının %29-66'sında mikroskobik metastaz vardır. Meme kanserinin over metastazında makroskobik olarak solid ve düzgün yüzeyle over kitlesi, nadiren ise kistik komponentli kitle bulunur. Metastatik over tümörü genelde küçüktür. Yalnızca %15'inin beş cm'den daha büyük olduğu görülmüştür [33]. Meme kanserinin over metastazı varlığında prognoz genelde kötüdür, 5 yıllık sağ kalım %0-27 oranında iken, ortalama sağ kalım 12-36 ay arasındadır [33]. Meme kanserinin overe metastaz yaptığı genelde abdominal kavitenin başka bölgelerinde de metastaz vardır. Bu durumda, tedavi seçeneklerinden en yaygın olanı KT ve hormonoterapidir [33]. İzole over metastazı varlığında ise tedavide optimal sitoredüksiyon uygulanmalıdır [33].

B. Mide kanserinin over metastazı

Gastro intestinal tümörlerinin, sık metastaz yerlerinden biri overdir. GİS tümörüne sahip hastaların %8-16'sında over metastazı bulunur [33]. Erken menarş öyküsü olan hastalarda over metastazı insidansı artar. Over metastazı, primer GİS tümörü ile aynı anda veya daha önce bulgu verebilir. GİS tümörlerinde en sık over metastazı yapan Krukenberg tümörüdür ve tüm metastatik over tümörlerinin %4'nü oluşturur. Krukenberg tümörü en sık mide kaynaklı olmasına rağmen bağırsak, apendiks, meme, pankreas ve üriner sistem kaynaklı da olabilir [33]. Krukenberg tümörü tanısı histopatolojik olarak; 1- taşlı yüzük hücreli müsin salgılayan tümör 2- overde stromal sarkom proliferasyonu 3- stromal içeriğin artışı ile konur [33]. Krukenberg tümörlü hastaların %35'inde over metastazı bulunur [33]. Ultrasonografi veya tomografi görüntülemelerinde Krukenberg tümörü solid olarak izlenir ve yaklaşık %80'i bilateraldir [33]. Krukenberg tümörünün over metastazı durumunda optimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda sağkalım 4 yıldan daha fazladır. Buna rağmen, Krukenberg tümörünün tedavisi halen net değildir ve prognozu kötüdür [33].

C. Kolon kanserinin over metastazı

Kolon kanserinin kadın genital sistemine metastazı nadirdir, en sık overe (%71,4), ve vajene (%19,6) metastaz yapar [32]. İntestinal kaynaklı metastatik over tümörlerinin, %75'i sigmoid ve rektum kaynaklı adenokanserdir [33]. Duodenal ve jejunal kanserlerin over metastazı çok nadirdir çünkü ince barsak, tüm barsak uzunluğunun %75'i kadar ve mukoza uzunluğunun %90'ı kadar yer kaplamasına rağmen, tüm barsak tümörlerinin yalnızca %1-3'ünü oluşturur [33]. Kolon ve rektum kanseri, over metastazının yaklaşık %11-45'ini oluşturur [33]. Kolorektal kanserlerin %28-35 kadarı, primer kanserden önce over metastazı ile bulgu verir [33].

Primer ve metastatik over tümörünü histolojik olarak ayırt etmek zor olabilir. Kolon kanserinin over metastazı % 45 oranında primer over tümörü olarak yanlış tanı alabilir ve tedavide yanlışlıklara neden olabilir. Sitokeratin ile boyama, primer ve metastatik over tümörü arasında ayırım yapmakta oldukça yararlıdır; CK7 primer over tümöründe pozitifdir, CK20 primer ve metastatik kolon kanserinde pozitifdir [33].

Kolon kanseri nedeniyle yapılan ilk laparatomide %3,4-10,3 oranında over metastazı saptandığı gösterilmiştir [33]. Mide ve kolorektal tümör, overe en sık transçölomik veya retrograd lenfatik akım ile metastaz yapar. Birçok yazar kolon kanseri nedeniyle yapılan operasyonlarda, premenopozal veya postmenopozal hastalara, bilateral profilaktik salpingooferektomi önerir [33]. Becker ve ark.'larının kolorektal kanser nedeniyle yapılan ilk ameliyat sırasında, bilateral salpingooferektomi yapılmasını önerdiği hasta gurubu Tablo 2'de özetlenmiştir [35]. Buna karşın bazı yazarlar, salpingooferektomi yapılmasının ortalama sağ-kalımı artırmadığı görüşünde birleşirler.

Primer kolon kanseri tanısından uzun bir dönem sonra izole over metastazı saptanan hastalarda sitoredüktif operasyon yerine izole cerrahi rezeksiyon tercih edilebilir [34-36]. Primer over tümörü ile metastatik over tümörü tanısının frozen section ile net ayrımı yapılamayan olgularda sitoredüktif operasyon uygulanmalıdır [33]. Peritoneal ve hepatik yayılım olmadığı durumda operasyona pelvik lenfadenektomi eklenmelidir. Barsak kanserinden direk invazyon ile over metastazı bulunan olgularda en blok radikal rezeksiyon yapılmalıdır. Kolon kanserinin izole over metastazı bulunan hastalarda bulky rezidü tümör rezeksiyonu yerine sitoredüktif cerrahi sağkalımı daha fazla artırdığı gösterilmiştir [33].

Apendiks tümörünün over metastazında büyük kitlesi bulunan hastalarda sitoredüktif cerrahinin

amacı ağrıyı azaltmak ve barsak, mesaneye obstruksiyonu ortadan kaldırmaktır. İzole over metastazı olup sitoredüktif ameliyat yapılanlarda, ortalama hastalısız sağkalım 14 ay ve toplam sağkalım 61 aydır [33]. Optimal sitoredüksiyon uygulanmayanlarda ortalama 5 yıllık sağkalım %5-23 civarındadır [33]. Metastazektomiye göre sitoredüktif cerrahi izole over metastazı bulunanlarda daha fazla sağkalım sağlar [33]. Yaygın metastatik hastalığı bulunan ve periton yüzeyine yayılan tümörü olan hastalarda agresif tümör rezeksiyonu cerrahi morbiditeyi artırır ve sağ-kalımı fazla etkilemez [33]. Bu hastalarda tedavi yöntemi olarak sistemik kemoterapi seçilmelidir ve cerrahi palyatif amaçlı semptomlara yönelik yapılmalıdır [33].

Over malignitelerinin yaklaşık %0,1'i karsinoid tümördür. Distal ileum karsinoid tümörünün overe metastazı nadirdir. Senkron olarak periton, mezenter, omentum ve karaciğer metastazı mevcuttur. Fizik muayene sırasında adneksiyal kitle ve sistemik serotonin sekresyonu nedeniyle diare ve flushing saptanabilir. Ortalama sağ kalım süresi sitoredüktif cerrahi ve somatostatin (oktreotid) tedavisi ile artar [33].

Tablo 2. Kolon kanserinde salpingo-ooferektomi endikasyonları

Tüm postmenopozal hastalarda (başlıca primer over kanserini önlemek amacıyla)
Premenopozal yüksek risk taşıyan hastalarda
Premenopozal hastalarda, aile öyküsünde meme, over, endometrium kanseri bulunması
Benign veya malign over hastalığına dair bulgusu olan kadınlarda
Primer barsak tümörü overe veya uterusu yapışık halde olması durumunda
Kolon tümörü serozaya, lenf nodlarına ve /veya peritona yayılımı mevcut olduğu durumlarda

D. Apendiks tümörünün over metastazı

Apendiks tümörlerinin overe metastazı %59-88 civarındadır. Bu yüzden tedavide sağ hemikolektomi ile birlikte bilateral salpingo-ooferektomi yapılması tavsiye edilir [33]. Apendiks tümörünün tanısı frozen section incelemesi veya apendiksin histopatolojik incelemesi ile konur. Bu hastalara çoğunlukla akut apandisit, adneksiyel kitle veya pelvik ağrı ön tanılarıyla laparotomi uygulanır. Apendiks tümörünün overe metastazında genelde 10 cm'den büyük kistik yapıda multilokule ve bilateral kitle vardır [33]. Apendiks tümörünün tanısını frozen section ile koy-

mak zordur, ama ameliyat şekli primer epitelyal over kanseri ile aynıdır. İleri evre apendiks tümöründe basit apendektomi yerine sağ hemikolektomi yapılmalıdır [33]. Apendiks tümörünün over metastazı varlığında ameliyatta salpingooferektomi, omentektomi ve makroskopik tümörlerin rezeksiyonu yapılmalıdır [33].

E. Pankreas tümörünün over metastazı

Pankreas adenokanseri tanılı hastaların otopsi sonucunda %4-6 oranında over metastazı saptanır [33]. Büyük multilokule, kistik over metastazı genelde primer tümör tespit edilemeden tespit edilebilir. Pankreas adenokarsinomunun çoğu ileri evrede tanı alır. Pankreasın metastatik tümöründe sitoreduktif operasyonun sağkalıma etkisi net olarak anlaşılamamıştır. Falhook ve ark. metastazektomi sonrası KT verilen hastaların, yalnız KT tedavisi alan hastalardan sağkalım süresinin daha uzun olduğunu yayımlamıştır (16- 8 ay) [36].

F. Hematolojik malignitelerin over metastazı

Lenfoma %2,6-17,1 oranında overe metastaz yapabilir [33]. Malign lenfoma genital organlardan en sık overe metastaz yapar. Hematolojik malignitelere sekonder gelişen over metastazı solid, bilateral ve büyük kitle halindedir. Over tümörü nedeniyle yapılan eksploratif cerrahi yaygın tanı ve tedavi metodudur. Radikal cerrahi sağkalımı artırmaz, ama büyük kitlelere yapılan metastazektomi palyatif tedavi sağlar. Cerrahinin prognoza olumlu etkisi yoktur, lösemi veya lenfomanın en önemli tedavi seçeneği KT'dir [33].

Genç kadınlarda ameliyatta overden alınan parçadan frozen section sonucu malign olsa bile, hastalar over fonksiyonunun korunmasını, sistemik kemoterapiden sonra fertilitenin devamını isteyebilirler. Lenfoma ve over metastazı bulunan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %47 civarındadır [33]. Kemoterapinin potansiyel sterilizasyon etkisine maruz kalmamak için KT öncesi oosit dondurma işlemi yapılabilir. Oosit dondurma işlemi isteyenlerde bu işlem zamanlaması hakkında net bir bilgi yoktur. Genelde KT'ye maruz kalmadan önce dondurma işlemi yapılabilir. Bu işlem için önce primordial folikülleri inceleme ve kanser varlığını araştırmak nedeniyle en sık kullanılan yöntem parsiyel ooferektomidir.

G. Malign melanomun over metastazı

Malign melanomun (MM) overe metastazı, primer overyan MM'dan daha siktir. Kutanoz MM olgularında overe metastaz yıllar sonra meydana gelir.

MM'un overe metastazı nadirdir, otopsi incelemelerinde MM'ların %20'sinde over metastazı varlığı saptanmıştır. Bu hastaların çoğunda eş zamanlı yaygın batın metastazları da bulunmuştur.

MM hastalarda, over metastazları genelde bulgu vermez. Over metastazı ultrasonografi ve bilgisayarlı-tomografi ile net olarak ayırt edilemeyebilir, ancak magnetik rezonans görüntüleme melanin pigmenti tanımlanabilir. Bazı yazarlar tek taraf overde metastaz durumunda; karşı over normal görümlü ise tek taraflı salpingooferektomi yapılması gerektiğini ve uzun dönem sağ kalım olduğunu savunurlar [33]. Overden alınan frozen section sonucu normal olmasına rağmen şüpheli görünüm varsa bilateral salpingooferektomi yapılmalıdır. Buna karşın bazı yazarlar ise tüm batına yayılmadan histerektomi ile bilateral salpingooferektomi uygulanması gerektiğini savunurlar. Adjuvan tedavi olarak sistemik KT önerilir [33]. Hastalar genelde over metastazından itibaren iki yıl içinde ölür. Bu tedavinin sağkalıma faydasının olmadığını göstermektedir [33].

H. Renal kanserlerin over metastazı

Böbrek ve mesane kanserinin over metastazı sırasıyla %0,5 ile %4-12,4 oranında görülür [33]. Bazen ilk bulgu olarak over metastazına dair bulgular saptanabilir. Overe metastaz yapan böbrek ve mesane tümörlerinin en sık histopatolojik tipi sırasıyla clear cell ve transizyonel hücreli tiptir [33]. Genellikle metastazları bilateraldir. Abdominal yayılımı olmayan ve izole over metastazı olanlarda tedavide rezeksiyon yapılabilir [33].

SONUÇ

Ekstra genital tümörlerin kadın genital sistemine metastazı çok nadir olmakla beraber kötü prognozudur. Metastatik tümörün primer tümörden ayrımı yapılmalıdır çünkü uygulanacak tedavi modülleri değişkenlik gösterir. Olguların tanısı, yönetimi ve takibi için multidisipliner yaklaşım gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Neto AG, Deavers MT, Silva EG, et al. Metastatic tumors of the vulva: a clinicopathologic study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:799-804.
2. Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Fam Physician*. 2002;66:1269-1274.
3. Stueben BL, Lara JF. Primary adnexal adenocarcinoma of the vulva: a diagnosis of exclusion based on location, immunohistochemistry, and pattern of spread. *Gynecol Oncol Case Rep* 2012;17:4:7-8.

4. David RW, Brian SK, Katalin F, et al. Cutaneous vulvar metastases in a patient with anal squamous cell carcinoma. *Cutis* 2013;9:125-126.
5. Kexing R, Xuelei M, Feng W, et al. Metachronous metastasis from the right colon adenocarcinoma to the vulva: an unusual report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:1000-1006.
6. Hu SC, Chen GS, Wu CS, et al. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from a Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:379-387.
7. Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:161-182.
8. Ji HS, Jung EK, Sang H L, et al. Vulvar skin metastasis of lung squamous cell carcinoma. *Ann Dermatol* 2011;23.S2.S179.
9. Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol* 1972;105:862-868.
10. N. Mullai, Zewdu Lissanu .Vulvar metastasis from breast cancer. *Community Oncology* 2006;3:106–109.
11. Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, et al. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. *Am J Roentgenol* 2011;196:117-112.
12. Guven EO, Kilciler M, Bedir S, et al. Transitional cell carcinoma of the clitoris: direct implantation or metastasis. *International Urology and Nephrology* 2007;39,3:829-831.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225–249.
14. Fu YS, Reagan JW. Pathology of the uterine cervix, vagina, and vulva. *Teratology* 1989;397.
15. Tanaka T, Kanda T, Sakaguchi S, et al. Vaginal stump metastasis from sigmoid colon cancer. novel insights from clinical practice. *Acta Cytologica* 2012;56:92–96.
16. Pais Costa SR, Pinto Antunes RC, Abraão AT, et al. Single vaginal metastasis from cancer of the right colon: case report. *Einstein* 2009;7,2:219-221.
17. Yagci G, Cetiner S, Dede M, et al. True vaginal metastasis of rectal cancer. *Indian J Surg* 2005;67,5:270-272.
18. Soares LC, de Camaret AC. Metastasis of ductal breast carcinoma to the vagina: a case report. *Oncology* 2013;1:76-79.
19. Bellati F, Palaia I, Gasparri ML, et al. First case of isolated vaginal metastasis from breast cancer treated by surgery. *BMC Cancer* 2012;12:479.
20. Benhayoune K, El Fatemi H, El Ghaouti M, et al. Vaginal metastasis of pancreatic cancer. *Pan African Medical Journal* 2015;20:124.
21. Berhili S, El Khannoussi B, Kadiri S, et al. Uterine cervix metastasis from a sigmoid adenocarcinoma: a rare presentation of an uncommon tumor. *Gynecol Oncol Res Pract* 2014;1:6.
22. William P, Abraham M. Adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:367–374.
23. Korhonen M, Stenback F. Adenocarcinoma metastatic to the uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest* 1984;17:57–65.
24. Ogino A, Nomizu T, Gonnda K, et al. A case of breast cancer metastasizing to cervix after resection of pancreatic metastasis. *Breast Cancer Vol* 2003;10,3:284-288.
25. Perišić D, Jancić S, Kalinovic D, et al. Metastasis of lobular breast carcinoma to the cervix. *J. Obstet Gynaecol* 2007;33:578-580.
26. Nakagami K, Takahashi T, Sugitani K, et al. Uterine cervix metastasis from rectal carcinoma : a case report and a review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:640–642.
27. Matsuura M, Tamate M, Suzuki S, et al. Metastatic carcinoma of the uterine cervix from rectal carcinoma: a case report and review of the literature. *Open J Obstetr Gynecol* 2014;4,617-620.
28. Lee P, Paek J, Ji Nam E, et al. A case of stomach cancer metastatic to the uterine cervix. *J Womens Med* 2011;4,1:23-26.
29. AlArifi M, Riaz K, Ali Tunio M, et al. Uterine cervix metastasis as an initial manifestation of metastatic renal cell carcinoma: a case report and review of literature. *J Nucl Med Radiat Ther* 2012; S:6.
30. Arslan D, Tural D, Tatlı AM, et al. Isolated Uterine Metastasis of Invasive Ductal Carcinoma. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2013;3.
31. Di Tommaso L, Rahal D, Bresciani G, et al. Cutaneous Melanoma Metastatic to Uterine Adenomyoma. *Int J of Surg Pathol* 2005;13:223–225.
32. Walfischa S, Lapida O, Yanai-Inbar I, et al. Sigmoid colon carcinoma metastatic to the myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:65–68
33. Gottwald L, Piekarski J, Jeziorski A. The role of cytoreductive surgery for non-genital tract metastases to the ovary. *Transworld Research Network* 2010:101-122
34. Kim WY, Kim TJ, Kim SE, et al. The role of cytoreductive surgery for non-genital tract metastatic tumors to the ovaries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:97–101
35. Becker SO, Tomacruz R, Kaufman KS, et al. Gynecologic abnormalities in surgically treated women with stage II or III rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2002;194:315.
36. Falchook GS, Wolff RA, Varadhachary GR. Clinico-pathologic features and treatment strategies for patients with pancreatic adenocarcinoma and ovarian metastases. *Gynecol Oncol* 2008;108:515.