

OBESİTE VE JİNEKOLOJİK KANSERLER

Dr. Pınar Akkaya, Dr. Polat Dursun, Dr. Ali Ayhan

ÖZET

Obesite, gelişmiş ülkelerde, giderek büyüyen bir problemdir ve majör bir halk sağlığı problemidir. Diabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları, pulmoner hastalıklar ve artritler başta olmak üzere birçok hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca hayat kalitesini azaltan önlenemez bir faktördür. Son araştırmalarda obesitenin bazı nonjinekolojik ve jinekolojik kanserlerin gelişimi ve prognozu üzerine etkileri olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Jinekolojik hastalarda obesite ayrıca operasyonun şekli ve postoperatif komplikasyonlar üzerine de etkili olabilmektedir. Bu makalede obesitenin jinekolojik kanserlerin sıklığı, prognozu, mortalite ve morbiditesi üzerine etkileri ve obesite ile kemoterapi ve radyoterapi etkileşimi irdelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Obesite, jinekolojik kanserler, endometrium kanseri, serviks kanseri, over kanseri, prognoz, mortalite

ABSTRACT

Obesity is a condition in which the natural energy reserve, stored in the fatty tissue of humans and other mammals, exceeds healthy limits. It is related with a wide variety of diseases including diabetes, coronary heart diseases, pulmonary disease, arthritis etc and it is a major health problem especially in developed countries. Recent studies suggested that obesity also related with some non-gynecologic and gynecologic cancers. Obesity may affect the treatment modality and it may increase the rate of postoperative complications. In this article, we extensively reviewed the effect of obesity on the prognosis, mortality, morbidity of gynecologic cancers and also relationship of obesity with chemo- and radiotherapy.

Key Words: Obesity, gynecologic cancer, endometrial cancer, cervical carcinoma, ovarian cancer, prognosis, mortality

OBESİTENİN, ENDOMETRİUM, SERVİKS, OVER KANSERLERİNİN İNSİDANSI, MORTALİTE VE TEDAVİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Obesite, gelişmiş ülkelerde, giderek büyüyen bir problemdir ve majör bir halk sağlığı problemidir. Diabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları, pulmoner hastalıklar ve artritler başta olmak üzere birçok hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca hayat kalitesini azaltan önlenemez bir faktördür.

Obesite, kozmetik problemler ve ilişkili olduğu morbidite problemleri nedeniyle maliyet artışına neden olur ve potansiyel önüne geçilebilir bir mortalite

nedeni olarak, yakın zamanda sigaraya bağlı ölümlerin önüne geçebilir.

World Health Organization tarafından BMI'in 18 to 24.9 kg/m², arasında olması normal vücut ağırlığı, 25 to 29.9 kg/m² arasında olması şişmanlık (overweight), 30 kg/m² ve üzerinde olması obezite, 40 kg/m² ve üzerinde olması ise morbid obezite olarak tanımlanır.

Obez Hastalarda Potansiyel Co-Morbid Durumlar

Hipertansiyon, koroner hastalıklar, kardiyomyopati, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği,

Geliş tarihi: 30/05/2008

Kabul tarihi: 15/08/2008

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

İletişim: Dr. Ali Ayhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

E-posta: aliaayhan@baskent-ank.edu.tr

azalmış akciğer kapasitesi, hipoventilasyon sendromu, astım bronşiale, stres inkontinans, polikistik over hastalığı, anormal uterin kanamalar, hiperlipidemiler, tip 2 diabetes mellitus, gut, dejeneratif eklem hastalıkları, lomber disk hernisi, depresyon, stroke, venöz yetmezlik.

Son zamanlarda obezitenin kanser üzerindeki etkisi de farkedilmiştir. Gelişmekte olan dünyada ölümün nedeni olarak kanser, kalp hastalıklarından sonra 2. sıradadır. U.S. kadınlarında en sık görülen kanserler; meme, akciğer, kolorektal ve endometrial kanserlerdir. Kanserden ölüm nedenleri ise akciğer, meme, kolon, over ve pankreas kanserlerine bağlıdır.

Bergstrom ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada aşırı kiloluların ve obezitenin prevalansının azaltılması ile her yıl 36 bin kadar kanser vakasının önlenilebileceği ortaya konmuştur (1).

Benzer bir sonuç, Calle ve ark.'larının 2003'te yaptıkları bir çalışmada da mevcuttur. BMI'in 25'in altında tutulması ile kansere bağlı ölümler her yıl 90 binden daha fazla azaltılabilir. Ek olarak özofagus, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrek kanserleri, non-hodgkin lenfoma ve multiple myelomda; artmış BMI, kanserden ölüm oranlarını artırır. Ayrıca, meme, uterus, serviks ve over kanserlerinde de, yüksek BMI durumunda, kanserden ölüm oranlarında anlamlı artışlar saptanmıştır (2).

Obezite ile güçlü ilişkisi olan kanserler endometrium ca başta olmak üzere, böbrek ca, postmenopozal meme ca, kolon ve safra kesesi kanserleridir.

İngiltere'de yaşları 50-64 arasında olan, 1.2 milyon kadın kanser insidansı için ortalama 5.4 yıl; kanser mortalite oranları için ise 7 yıl takip edilmiş. Artmış BMI, artmış endometrial kanser, over kanseri, postmenopozal meme kanseri, premenopozal kolorektal kanser, özofagus adenokarsinomu, böbrek kanseri, lösemi, non-hodgkin lenfoma, multiple myeloma ve pankreas kanseri insidansı ile ilişkili bulunmuş. Kanser mortalitesi ile BMI arasındaki ilişki de kanser insidansı ile ilgili sonuçlar ile paralel olarak tespit edilmiş (3).

Obezite karsinogenezisi başlatacak bir grup hormonal değişikliğe neden olabilir. Bu hormonal değişimler şöyle sıralanabilir: 1. Adipositlerde artmış aromataz aktivitesi nedeniyle sirkülasyondaki androjenlerin konversiyonu yoluyla östrojen seviyelerinde artma 2. Sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'nin, azalmış yapımı nedeniyle serbest steroid hormon seviyelerinde artma 3. Premenopozal kadınlarda azalmış ovulasyona sekonder azalmış progesteron yapımı. Sonuçta net etki olan karşılanmamış östrojen,

obez kadınlarda hormona duyarlı dokularda kanseri başlatıcı faktör olabilir. Ayrıca obeziteye bağlı olarak artan insulin, insulin growth factor-1 (IGF-1), leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), plasminogen activator inhibitor, angiotensinogen, aromataz, serbest yağ asitleri, gliserol ve peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR- γ)'nın karsinogenez ve tümör büyümesi ile olan ilişkisi halen araştırma altındadır (4).

Obezitenin Jinekolojik Kanserlerin İnsidansı Üzerindeki Etkisi

Endometrium Kanseri

Endometrium ca gelişmiş ülkelerde en sık tanı konulan jinekolojik kanserdir. Endometrioid adenokarsinom en sık rastlanan tiptir. Daha az yaygın ve daha agresif alt tipler: clear cell ca, papiller seröz ve squamöz ca'lardır. Artmış BMI ile artmış endometrial kanser riski ilişkisi bilinmektedir (5).

Morbid obez hastalarda endometrial adenokarsinom riski 9 kat artmıştır. Obezite ile bağımlı endometrial kanser daha iyi diferansiyedir, daha iyi histolojik tipler görülür, daha yüzeysel myometrial infiltrasyon, daha iyi prognoz, rekürrens için daha uzun interval ve daha uzun overall survival ile karakterizedir. Endometrioid tip, atrofik endometriumdan köken alan diğer alt tiplere göre obezite ve endometrial hiperplazi ile daha yakından ilişkilidir.

Avrupadaki son çalışmalarda endometrial kanserlerin %39'u obeziteye bağlanmıştır. Epidemiyolojik verilere göre ideal vücut ağırlığının 30 pound üstünde olan kadınlar, endometrial kanser açısından 3 kat artmış rölatif riske, ideal vücut ağırlığının 50 pound üstünde olanlar ise 10 kat artmış rölatif riske sahiptirler (6,1). Östrojen replasman tedavisinde, karşılanmamış östrojen, doz ve kullanım süresi ile ilişkili olarak endometrial kanser riskini artırır. Estrojen replasman tedavisine progesteron eklenmesi ise östrojenin arttırdığı riski hafifletir (7).

Östrojen endometrium üzerinde endometrial proliferasyon ve takiben de endometrial kanser gelişimine neden olabilir. Progesteron yokluğunda östrojen, endometrial hücrelerde mitotik aktiviteyi, DNA replikasyonunu ve dolayısıyla da replikasyon hatalarını artırır. Bu değişiklikler de endometrial hiperplazi, somatik mutasyonlar ve potansiyel endometrial kanser ile sonuçlanabilir. Obezite ile ilgili birçok çalışma mevcuttur ancak obezitenin östrojen pathway'i ile olan etkileşimi ile ilgili bilgiler yetersizdir.

Bir retrospektif kohort çalışmada, 1531 endometrial kanser hastasının %12'sini oluşturan, tanı anında 50 yaşının altında ve premenopozal olan 188 hasta değerlendirilmiş. Ortalama tanı yaşı 41 olan bu 188 hastanın %55'inin nullipar olduğu ve %58'inin BMI'sinin 30 ve üzerinde olduğu bildirilmiştir. Nulliparite oranı 40 yaşın altında tanı konan hastalarda %71 miş. Bu çalışmada, genç endometrial kanserli hastaların büyük kısmının obez ve nullipar olduğu ayrıca premenopozal dönemdeki endometrial kanserli hastalarda senkronize primer over kanseri bulunma oranının yüksek (%19) olduğu bildirilmiştir (8).

Sonuçta obezite endometrial kanser riskini artırır. Endometrial kanserin primer olarak önlenmesinde obezitede her bir metabolik değişikliğin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Over Kanseri

Ovarian kanser jinekolojik kanserlerden ölümün önde gelen nedenlerindedir. Ve efektif tarama yöntemlerinin yokluğundan dolayı kadınların çoğu ilerlemiş hastalık ile prezente olurlar.

Over kanseri ve obezitenin ilişkisi ile ilgili bilgiler henüz tam olarak tutarlı değildir. Pek çok çalışma ile over ca - obezite arasında ılımlı bir ilişki gösterilmiştir (2, 9-17). Bununla birlikte over kanseri ve obezite ilişkisi ile ilgili tersini bildiren çalışmalar da mevcuttur (18-22).

2003'te yayınlanan, 25 yılda 1.1 milyon norveçli kadının takip edildiği en geniş kohort çalışmasında, aşırı kilolu veya obez olan adölesanlarda over kanseri rölatif riski 1.43 ve 1.56 bulunmuş, fakat hayatın ilerleyen dönemlerindeki obezite ile over ca arasında bir ilişki gösterilememiştir (12).

En geniş kapsamlı vaka-kontrol çalışmalarından birinde, 775 over kanseri ve 846 populasyon kontrolü araştırıldığında, yüksek BMI'e sahip olanlarda, istatistiksel olarak anlamlı artmış over kanseri riski saptanmıştır (OR: 1.9). Bu araştırmacılar ayrıca over kanseri ve obezite ile ilgili, 2001'e kadar yayınlanmış 34 çalışmayı incelediklerinde obezite ile over kanseri riskinin ılımlı bir şekilde arttığını bildirmişlerdir (RR: 1.1-1.2) (16).

2007'da yayınlanmış bir metaanalizde over kanseri riskinin artmış BMI ile arttığı bildirilmiştir. Over kanseri riski bu metaanalize göre obez kadınlarda, non-obez kadınlara göre tahmini %30 kadar artmaktadır. Şişman kadınlarda ise over kanseri riski, obez kadınlara göre daha az artmıştır ve obez olmayan kadınlara göre tahmini %16 kadar artmıştır. Obes yada kilolu olmaya başlanması adulthood çağında ise risk %22 artar. Bu metaanalizde obezite ile özellikle endo-

metrioid tip over kanserinin arttığını bildiren çalışmalardan bahsedilmişse de, bu konuyla ilgili tüm çalışmalar değerlendirildiğinde obezite ile herhangi bir over kanseri subtipi arasında bir ilişki saptanamamıştır (23).

Başka bir çalışmada 700 epitelyal over kanseri vakası, 5943 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Son zamanlardaki BMI'in over kanseri ile sağlam bir ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte genç yaşlardaki artmış BMI'in pre ve postmenopozal hastalardaki over kanseri ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan fakat pozitif ilişkisi gösterilmiştir. Yine son zamanlardaki yüksek BMI'in, sadece premenopozal hastalarda orta dereceli artmış over kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24).

Benzer olarak Fairfield ve ark., 2002'de yayınladıkları bir çalışmada adölesan obezitesinde artmış premenopozal over kanseri riskini belirtmişlerdir (RR: 2.05). Ancak son BMI veya adult ağırlık ile over kanseri arasında ilişki bulunamamıştır (22).

Toplam 36456 kadın (ortalama yaş: 58.3), ortalama 7.6 yıl boyunca takip edilmiş. Over kanseri rölatif riski kilolu hastalarda 2.24, obez hastalarda da 1.78 bulunmuş (25).

Ayrıca hormon replasman tedavisi ile artmış over kanseri riski ile ilgili öne sürülen bilgiler de vardır. Bu, obezitedeki hormonal değişikliklerin over kanseri riskini artırdığı iddiasını indirekt olarak desteklemektedir (26,27).

47 bin isveçli kadın ve 11598 isveçli ikizler üzerinde yapılan diğer iki geniş kohort çalışmasında ise over kanseri ile obezite arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (18,19).

Over kanseri insidansı ile obezite arasındaki çelişkili sonuçlar, over kanserinin farklı subtipleri olmasına bağlı olabilir. Bazı deliller obezite ile endometrioid tip over kanserlerinin daha fazla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle obezitede görülen artmış östrojenin proliferatif etkileri karşısında bu subtip over kanseri beklenebilir (12,13).

Sonuçta over kanserinde obezitenin etkisi dikkate alındığında çalışmaların verileri çelişkili gibi görünmektedir. Premenopozal over kanseri ile adölesan obezitesi arasında bir ilişki olabilir. Ancak, yayınlanan literatür henüz obezite ve over kanseri arasında sağlam kanıtları desteklememektedir.

Serviks Kanseri

Servikal kanserlerin çok büyük bir kısmı squamöz hücreli serviks kanserleridir. Yaklaşık olarak %15'i adenokarsinomdur. Son zamanlarda servikal adeno-

karsinom insidansının arttığı ile ilgili veriler mevcuttur. Servikal kanser insidansı özellikle gelişmiş ülkelerde, PAP testin benimsenmesinden buyana istikrarlı olarak azalmaktadır.

Obezite veya artmış BMI ile serviks kanseri arasındaki ilişki ile ilgili veriler tutarlı değildir. 1987 ve 2002'de yayınlanan reviewler'de artmış BMI ile serviks kanseri de dahil olmak üzere bir çok kanserin insidansının arttığı ile ilgili çalışmalardan bahsedilmiştir (28,29). Ancak obezite ile artmış servikal kanser insidansını desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (30,31).

Lacey ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada 124 servikal adenokarsinomlu ve 139 squamöz hücreli karsinomu olan hasta, 307 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. BMI ve artmış bel kalça oranı ile servikal adenokarsinom arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Adenokarsinomlu hastalarda artmış BMI ve WHR tanıda daha ileri hastalıkla da ilişkili bulunmuş, fakat obezite ile servikal squamöz hücreli arasında bir ilişki gösterilememiştir (32).

Doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda bu kanserlerin artmış insidansını gösteren çalışmalar, hormon ajanlarının artmış servikal adenokanserlerdeki etkisini indirekt olarak desteklemektedir (33,34,35).

Servikal kanserlerin sıklıkla premalign fazda saptanması nedeniyle tavsiye edilen tarama testlerine uyumu etkileyen faktörler ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Birçok çalışmada vücut ağırlığının artması ile PAP teste hasta uyumunun azaldığı belirtilmiştir. Örneğin, 2 çalışmada zayıf hastalarla karşılaştırıldığında aşırı kilolu ve obez hastalarda PAP test ve mamografilere artmış hasta uyumsuzluğu bildirilmiştir (36,37).

Bir çalışmada yaşları 18-75 arasında olan toplam 12170 kadın değerlendirilmiş, etnik kökenlerine ve BMI'lerine göre sınıflandırılmıştır. Beyaz kadınlarda obezite durumunda tarama oranları, normal kilolulara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, Hispanik kadınlarda ise BMI arttıkça tarama oranlarının da arttığı tespit edilmiştir. Afrikan-American kadınlarda ise tarama oranlarında BMI'e göre anlamlı fark bulunmamıştır (38). Bir diğer çalışmada obez hastalarda PAP test oranında azalma gösterilememiştir (39).

Obezite ve artmış servikal kanser insidansı ile ilgili veriler sınırlıdır. Serviks squamöz hücreli kanser ile obezite arasındaki ilişkiyi destekleyen veri yoktur. Ancak artmış serviks adenokarsinomu ile obezite ilişkisine dair bazı çalışmalar mevcuttur. Servikal adenokanser ve obezite ile ilgili veriler en azından orta dereceli pozitif bir ilişkiyi göstermektedir. Servikal

adenokarsinom hormon duyarlı bir kanser olabilir ve östrojen, servikal glandüler kanserde mitojenik etkili olabilir. Ayrıca obezitede tavsiye edilen tarama testlerine hasta uyumunun azaldığı ile ilgili çalışmalar da vardır. Obez kadınlarda PAP test oranlarının daha az olmasının nedeni açık değildir. Gelişmiş ülkelerde PAP test ile servikal kanser taramasının yaygınlaşması ile servikal kanser oranlarında saptanan yıllar içindeki azalma, yine gelişmiş ülkelerde giderek artan ve bir halk sağlığı problemi haline gelen obezitenin, servikal kanser tarama testine olan uyumu azaltması ile negatif yönde etkilenebilir. Bazı çalışmalarda bildirilen obezitenin PAP test uyumunu azalttığı yönündeki bulgular, obez hastalarda servikal kanser insidansının artmış olarak bulunmasına neden olabilir.

Jinekolojik Kanserlerin Tedavisinde Obezitenin Etkisi

Cerrahi: Obez kadınlarda cerrahi teknik olarak daha zordur ve operatif ve postoperatif komplikasyonlar daha fazla beklenir. Ayrıca obez kadınlar hemen hemen her organ sistemini ilgilendiren yandaş hastalıklar nedeniyle tedavide birtakım olumsuzluklar ile daha fazla karşılaşılır.

Cerrahi ile ilgili beklenen olumsuzluklar; uzamış operasyon süresi, başarısız respirasyon, zor venöz giriş, zor entübasyon, operasyon sahasında yetersiz exposure, artmış kan kaybı ve potansiyel azalmış operasyon etkinliğidir. Postoperatif komplikasyonlar ise derin ven trombozunda artma, yara iyileşmesinde problemler ve pulmoner komplikasyonlardır (6,40,41).

Endometrium Kanseri

396 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, BMI 40'ın üzerinde olan endometrial kanserli hastaların daha genç yaşta olduklarını ve bu hastaların hipertansiyon, pulmoner hastalıklar, artmış operasyon süresi, cerrahi sırasında artmış kan kaybı, yara açılması insidansında artmaya sahip oldukları bildirilmiştir. Ancak BMI'ine göre ayrılan gruplar arasında, yoğun bakım ünitesinde kalma insidansında, hastanede kalma süresinde, kan transfüzyonu sayısı, elde edilen lenf nodu sayısı ve intraoperatif komplikasyon oranlarında ve survival sürelerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Şanslı olarak morbid obez kadınlar daha iyi diferansiye tümörlere ve evre 1 A tümörlere daha fazla sahiptirler. Ayrıca bu kadınlar tedavi morbiditesinin daha yüksek olmasına karşın, rekürrens ile ilgili daha iyi sonuçlara sahiptirler (42).

Bir çalışmada, 356 endometrial adenokarsinomlu ve primer cerrahi tedavisi yapılmış hasta, operasyon öncesi BMI'lerine gruplara bölünmüştür. Bu grupların dermografik özellikleri belirlenmiş ve cerrahi, patolojik outcome'lar karşılaştırılmıştır. İntraoperatif özellikler değerlendirildiğinde ortalama operasyon zamanı ve operasyonda ortalama kan kaybının obez hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu, ancak transfüzyon sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu, BMI 40'ın üzerinde olan hastalarda %48 oranında tercih edilirken, BMI 30'un altında olan hastalarda %74 oranında tercih edilmiştir. Postoperatif komplikasyonlardan sadece yara yeri enfeksiyonu ve yara açılması obez hastalarda daha yüksek oranda tespit edilmiş. Diğer komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Morbid obez hastaların, daha sıklıkla grade 1 hastalığa sahip oldukları gösterilmiştir. Ancak ekstruterin hastalık oranları açısından gruplar arasında bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın bulgularına göre geniş cerrahi evreleme, obez hastalarda da uygulanabilir ve güvenlidir (43).

Evre 1 ve 2 olan, 67 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada da yara enfeksiyonu, yara açılması, operasyon süresi, operasyon sırasındaki kan kaybı ve hastanede kalış süresinin obez hastalarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (44).

Laparotomi ile cerrahi evreleme yapılan endometrial kanserli obez hastalar ile non obez hastaların intraoperatif ve postoperatif sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmaların verilerine göre obez hastalarda endometrium ca için tam bir cerrahi evreleme güvenle ve yeterli şekilde yapılabilir. Ancak geçmişte bazı otörler obez hastalarda, vaginal yaklaşımı tercih etmişler ve standart yöntem ile karşılaştırıldığında bu yöntemin güvenli, çabuk olduğunu ve daha az kan kaybı olduğunu bildirmişlerdir (45,46,47,48). Ayrıca bu yöntemin avantajı genel anestezi gerektirmemesidir. Survival oranları abdominal cerrahi tercih edilenler ile benzerdir. Vaginal yaklaşımın dezavantajları, abdominal eksplorasyonun yetersiz olması, özellikle obez nulliparlarda adnex mobilitesinin yeterli olmaması ve büyük uterusu olanlarda uterusun morselasyonunun gerekebilmesidir.

Benign nedenler için LAVH ve laparotomi teknikleri karşılaştırıldığında, laparoskopik teknikle; daha az kan kaybı, daha az transfüzyon gereksinimi, daha az hastanede kalış süresi, daha uzun operasyon süresi ve benzer overall komplikasyonlar olduğu görülmüştür (49-52).

Endometrial kanserli hastaların tedavilerinde LAVH ve laparotomik yaklaşımların karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (53-58).

Bir prospektif çalışmada, 2 yıldan daha uzun bir süre içinde, evre 1 endometrium kanserli olan ve BMI'leri 28-60 arasında olan hastalarda LAVH (n=40) ile laparotomi (n=40) karşılaştırılmış. Cerrahi outcome, hastanede kalış süresi, maliyet, iyileşme süresi, postoperatif ağrı kontrolü her iki grupta da değerlendirilmiş. Her iki grupta lenfadenektomi oranı, komplikasyon, total maliyet açısından fark bulunamamış. Laparotomi yapılan hastalarda operasyon zamanı anlamlı olarak daha uzun ve hastanede kalış süresi daha kısa bulunmuş. Laparotomi yapılan hastalar ağrı kontrolü için daha az medikasyona ihtiyaç duymuşlar. Bu bulgulara göre erken evre endometrial kanserli obez hastaların çoğunda laparotomi mükemmel cerrahi sonuçlara sahiptir ve güvenle uygulanabilir (59).

10 yıldan daha uzun bir süredir LAVH'ye bazı avantajları olduğu bildirilen laparoskopik histerektomi tanımlanmıştır (60,61).

Bir çalışmada toplam 88 uterin neoplazisi olan hasta değerlendirilmiş ve operasyon süresi, ortalama kan kaybı, transfüzyon gereksinimi, elde edilen lenf nodu sayısı, overall komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi açısından BMI'lerine göre sınıflandırılan gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Patolojik tanı ve kanserin evrelemesi açısından da BMI grupları arasında bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgulara ve 88 hastanın %33'ünün nulligravid olmasına dayanılarak, total laparoskopik histerektominin parite ve BMI'ten bağımsız olarak güvenle uygulanabileceği öne sürülmüştür. Ancak laparoskopide artmış intraperitoneal basınç ve trendelenburg pozisyonu nedeniyle kardiyak ve respiratuar komplikasyonların fonksiyonlar olumsuz etkilenebileceği de belirtilmiştir (62).

Operasyon zamanı, ortalama kan kaybı ve transfüzyon sayısı L/S ve L/T histerektomide benzer bulunmuştur. Ancak hastanede kalış süresi, yara enfeksiyonları ve yara açılmasının laparoskopide daha az olduğu bildirilmiştir. Postoperatif komplikasyonlar açısından her iki grup arasında fark yoktur (63).

Sonuç olarak, BMI'nin çok yüksek olması komplet cerrahi evrelemede bazı sınırlamalar getirebilir. Bu hastalarda lenfadenektomili veya lenfadenektomisiz LAVH uygulanabilir. Erken evrelerde vaginal histerektomi ile kür oranları yüksektir. Ancak vaginal

yaklaşım ile ekstrauterin hastalık tam olarak tanımlanabilir.

Over Kanseri

Wolfberg ve arkadaşlarının obez over kanserli hastaların cerrahi tedavileri ile ilgili yaptıkları vaka-kontrollü bir çalışmada obez over kanserli hastaların optimal sitoreduksiyon için eşit fırsata sahip oldukları ancak anestezideye bağlı risklerin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma, obezitenin, optimal sitoreduktif cerrahinin uygulanabilirliği ile ilişkisini inceleyen retrospektif bir çalışmadır. 38 obez ve evre 3-4 olan hasta, 90 non obez hasta ile karşılaştırılmış. Hasta gruplarına benzer oranlarda optimal debüking uygulanmıştır (non-obez hastaların %58.9'una, obez hastaların %50'sine). Ortalama kan kaybında anlamlı fark bulunmamıştır (953 ml ve 724 ml non-obez ve obez hastalar için). Operasyon süresi, obez hastalarda anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. (207 ve 176 dk non-obez ve obez hastalar için). Postoperatif komplikasyonlar açısından ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (%58.9 ve %65.5 non-obez ve obez hastalar için). Ortalama hastanede kalış süresi her iki grupta da 11 gün olarak tespit edilmiştir. Survival süreleri, data eksikliği nedeniyle karşılaştırılmamıştır. Bu datalara göre obezitenin suboptimal debüking için bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın retrospektif olması ve ortalama kan kaybının ve operasyon süresinin, obez hastalarda daha az olması bu çalışmayla ilgili bir önyargı oluşturabilir (64).

Yine çeşitli cerrahi prosedürler uygulanan 808 obez hastanın 6336 kontrol grubu ile karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada da yara enfeksiyonu dışında her iki grup arasında morbidite oranlarında bir fark bulunmamıştır (65).

Serviks Kanseri

Cohn ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, evre 1 ve 2a servikal kanserli olan ve ortalama BMI 36 olan radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan 48 hasta değerlendirilmiştir. 46 hastada cerrahi prosedür tamamlanmıştır. 2 hasta metastatik hastalıktan dolayı bırakılmıştır. Ortalama kan kaybı 800 ml, Ortalama operasyon süresi 265 dk, elde edilen ortalama lenf nodu 26 olarak bulunmuştur. Opere edilen hastaların %98'inde cerrahi sınır negatif olarak saptanmıştır. 5 hastada intraoperatif komplikasyon görülmüştür. 4 hastada intraoperatif kan kaybı 1500 cc'nin üzerinde olmuş, 1 hastada ise geçici obturatör sinir hasarı meydana gelmiştir. Has-

aların hiçbirinde intraoperatif olarak üriner, barsak ve vasküler komplikasyon gelişmemiştir. Postoperatif komplikasyonlar: hafif ileus, yara enfeksiyonu, yara yeri açılması, postoperatif pelvik abse, lenfödem olarak bildirilmiştir (n=17). Cerrahi sonrasında radyoterapi verilen 7 hastanın 4'ünde takipler sırasında rekürrens gelişmiş, diğer 39 hasta ortalama 36 ay takip edilmiş, 5 yıllık overall survival ve disease free survival %84 ve %80 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada erken evre serviks kanserlerinde radikal histerektominin uygulanabilir, güvenli ve etkili olduğu öne sürülmüştür (66).

Levrant ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Obez servikal kanserli hastalarda artmış operasyon süresi ve kan kaybı saptanmış, bununla beraber transfüzyon sayısı, operasyon sonrası hastanede kalma süresi ve operatif komplikasyonlar ile ilgili anlamlı fark saptanmamıştır (67).

Soisson ise evre 1b 2a serviks kanseri olan, 43 obez kadını 277 normal kilolu kadınla karşılaştırmıştır. Obez kadınlarda kan kaybı, transfüzyon oranı ve operasyon süresinin daha fazla olduğunu bulmuştur. Ancak 2 hasta grubu arasında lenf nodu sayısı, hastanede kalma süresi, disease free survival ve ciddi medikal komplikasyonlar açısından bir fark bulunmamıştır (68).

Bu retrospektif çalışmaların verilerine göre obez hastalarda bile radikal histerektomi uygulanabilir. Fakat bu hastalarda cerrahi süresi daha uzun ve daha kanamalı olabilir. Operasyon sırasında teknik zorluklarla karşılaşılabilir. Cerrahi etkinlik (elde edilen lenf nodu sayısı ve cerrahi sınır negatifliği), intra ve postoperatif komplikasyonlar açısından obez ve non-obez hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (66,67,68).

Sonuç olarak, obez hastalarda cerrahi teknik olarak daha zordur. Operasyon süresi ve ortalama kan kaybı benzer cerrahi tekniklerde obez hastalarda daha fazladır. Ayrıca obezite ile beraber görülen yandaş hastalıklar cerrahi sırasında ve postoperatif dönemde problemlere yol açabilir. Ek olarak, postoperatif dönemde, obez hastalar yara enfeksiyonu ve yara açılması yönünden daha risklidir. Ancak, jinekolojik onkolojide bir çok kanser türünde cerrahi tedavi bir köşetaşdır ve şiddetli comorbid hastalıklar yoksa obezite, cerrahi tedavi için bir engel değildir.

Kemoterapi ve Obesite

Jinekolojik kanserli obez hastalarda kemoterapi dozunun hesaplanması ve kemoterapi sonuçlarına

obezitenin etkisi ile ilgili veriler kısıtlıdır.

Over ca nedeniyle adjuvan paclitaxel ve karboplatin alan 105 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada hipersensitivite reaksiyonları için risk faktörleri araştırılmıştır. Diğer kanser tipleri için paclitaxel alan hastalara göre over kanserinde daha fazla hipersensitivite reaksiyonu görülmüştür ve hipersensitivite reaksiyonları için belirtilen risk faktörleri arasında obezite de bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (69).

Kanser hastalarında venöz tromboembolizm %3-18 oranlarında görülebilir. Hem obezite hem de kemoterapi venöz tromboembolizm için risk faktörlerindedir (70).

Obez hastalarda kemoterapi uygulaması sırasında, obezite ile ilişkili yandaş hastalıklardan dolayı bazı yan etkiler daha fazla beklenebilir. Ancak literatürde obez hastalardaki jinekolojik kanserlerde kemoterapi uygulaması ile ilgili çalışma yoktur.

Ayrıca obez hastalarda doz hesaplanmasında standart bir yaklaşım yoktur. Kemoterapi dozu hesaplanmasında bazı merkezler aktüel, bazı merkezler de ideal vücut ağırlığını kullanır. Ayrıca KT dozu hesaplanmasında başka varyasyonlar da mevcuttur. Azalmış survival obez kadınlarda underdose kemoterapi uygulamalarının bir sonucu olabilir veya obez kadınlarda artmış endojen östrojen seviyelerine de bağlı olabilir. İdeal vücut ağırlığına göre hesaplanan kemoterapi dozları yetersiz olabilir survivalı olumsuz etkileyebilir.

Radyoterapi ve Obesite

Jinekolojik kanserli ve radyoterapi alan zayıf ve obez hastalardaki veriler karşılaştırıldığında sonuçlar tutarlı değildir. Obez kadınlarda sıklıkla doz hesaplanması ile ilgili zorluklar vardır. Ayrıca obez hastalarda şiddetli komplikasyonların görülme oranı da daha fazladır (71). Servikal kanserli 3489 hastada yapılan komplikasyon oranlarının araştırıldığı bir çalışmada obez hastalarda sadece mesane hasarlanması oranının daha fazla olduğu öne sürülmüştür (RR:1.51) (72).

Başka bir çalışmanın sonuçlarına göre, radyoterapi ile tedavi edilen servikal kanserli hastalarda, obez kadınlar zayıf kadınlarla karşılaştırıldığında ne akut reaksiyonlarda ne de radyoterapiye bağlı geç komplikasyonlarda anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak obez hastalarda oveall komplikasyonlarda artış tespit edilmiş (OR:1.96) (73). Bir GOG çalışmasında ise tedavi ile ilişkili yan etkiler değerlendirildiğinde, radyoterapi alan hastalarda BMI'in artmasıyla daha az gastro-

intestinal yan etkiler, daha fazla ciltle ilgili yan etkiler tespit edilmiştir (74).

Sonuçta jinekolojik kanserli hastalarda radyoterapi tedavisi dikkat gerektirir. Tedavi sonuçlarına göre mesane komplikasyonlarında hafif bir artış görülebilir.

Jinekolojik Kanserlerin Prognozunda Obesitenin Etkisi

Endometrium Kanseri

Bir GOG çalışmasında toplam 380 hastada değerlendirilmiştir. %1'i zayıf (BMI <18.5), %23'ü ideal vücut ağırlığında (18.5 ≤ BMI <25), %24'ü kilolu (25 ≤ BMI <30), %41'i obez (BMI ≥30), %12'si de morbid obez (BMI ≥40) olarak gruplandırılmıştır. Bu gruplar arasında yaş, performans status, histolojik tip, grade, myometrial invazyon, lenfovasküler space invazyonu açısından herhangi bir fark tespit edilememiştir. Bu hastalar ortalama 65 ay takip edilmiş, hastaların 44'ünde rekürrens görülmüş, 61'i ölmüştür (25'i endometrial kanser nedeniyle, 36'sı diğer nedenlerden ex olmuştur). Datalar incelendiğinde; rekürrens riskini arttıran faktörler: ileri yaş, myometrial invazyonun 1/3'ten fazla olması, kötü diferansiye tm. tipleri, LVSI olması ve RT almamış olmasıdır. Hastalık rekürrens riski normal kilolu hastalarda daha az bulunmamıştır. Survival obez hastalar ile normal kilolu hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ancak morbid obezler ile normal kilolu hastalar karşılaştırıldığında, morbid obezlerde survival'ın anlamlı olarak daha kısa olduğu görülmüştür (74).

2007'de yapılan bir çalışmada da tanı öncesi obezite, sigara, diyabet, parite, oral kontraseptif ve postmenopozal hormon kullanımının endometrial kanser tanısından sonra mortaliteyi etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. 745 endometrial kanserli vaka ortalama 9,3 yıl takip edilmiştir. 166 ölümün 43'ünün endometrial kanser nedeniyle olduğu belirlenmiştir. Bu faktörlerden sadece obezite ve diyabet, all-cause mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Obesite ile ayrıca endometrial kanser spesifik mortalitesinin de arttığı tespit edilmiştir. Tanıdan önce östrojen kullanıyor olmanın survival ile ilişkisi bu çalışmada gösterilememiştir. Ancak literatürde, tanıdan önce östrojen kullanıyor olmanın endometrial kanser survivalına etkisi ile ilgili farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur (75).

Yine 2007'de yapılan retrospektif bir çalışmada, endometrium kanserli toplam 442 hasta incelenmiştir. Ortalama BMI, 32.6 tespit edilmiştir. 312 hasta (%70) low grade endometrial adenokarsinom, 64 has-

ta (%14) grade 3 endometrioid adenokarsinom, 71 hasta (%16) papiller seröz ve clear cell adenokarsinom olarak tedavi edilmiştir. Hastaların yaş, BMI, ırk, hastalığın evresi, yapılan cerrahi türü, radyoterapi ve kemoterapi alıp almadıkları ile ilgili verileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre artmış BMI, histolojik olarak daha az agresif hastalık tipleri ile ve daha iyi survival ile ilişkili bulunmuştur. Ancak BMI ve survival arasındaki ilişki, yaş, race, evre ve grade tarafından etkilenebilir. Bu çalışmanın bulgularına göre BMI endometrial kanser survivalında bağımsız bir risk faktörü olarak görülmemiştir (76).

Over Kanseri

Obezitenin epitelyal over kanserinin survivalı üzerindeki etkisini inceleyen 2006'da yayınlanmış retrospektif bir çalışmada toplam 216 hasta incelenmiştir. Bu hastaların %8'i zayıf (BMI <18.5), %50'si ideal vücut ağırlığında (18.5 ≤ BMI <25), %25'i kilolu (25 ≤ BMI <30), %16'sı obez (BMI ≥30) olarak gruplandırılmıştır. Yaş, koroner arter hastalığı ve venöz tromboembolizmi içeren comorbiditeler ve optimal cerrahi sitoredüksiyon oranları BMI grupları içinde benzer tespit edilmiş. Obez hastalarda en yaygın görülen durumlar hipertansiyon ve diabetmiş. Obez hastalarda müsinöz alttipler daha sıkılmış. 149 hasta evre 3 ve evre 4 hastalığa sahipmiş. Bu grupta artmış BMI'in disease free (p=.02) ve overall survival (p=.02) için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastalığın evresi ile BMI korele bulunmuştur. Obez hastaların %29'u evre 1 iken, normal kilodaki hastaları %10'u evre 1 hastalığa sahipmiş. Bu çalışmanın bulguları, artmış vücut ağırlığının tümör biyolojisi üzerindeki etkisini vurgulamaktadır (77).

2005'te yapılmış prospektif bir çalışmada da 207 over kanserli hasta 3 yıl boyunca izlenmiş ve dermografik özellikleri tespit edilmiştir. Tanı anındaki değil, tanıdan önceki son 5 yıldaki BMI'i, 25'in üzerinde olan hastalarda survival oranının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (78).

Danimarka'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise toplam 295 evre 3 epitelyal over kanseri araştırılmıştır. Bu hastaların yaş, tanıdan önceki son 5 yıldaki BMI durumu, tanı anında sigara içip içmediği, ne kadar süredir ve ne miktarda sigara içtiği incelenmiştir. Ortalama survival süresi kilolularda 2.1 yıl, normal kilolularda 2.8 yıl, tanı anında sigara içenlerde 2 yıl, hiç sigara içmeyenlerde 2.7 yıl bulunmuştur. Normal kilolu ve sigara içmeyen kadınlar en uzun survivala sahip iken (ortalama 2.8 yıl), kilolu ve sigara

ra içen kadınların ise en kısa survival'a (ortalama 1.2 yıl) sahip oldukları gösterilmiştir (79)

Obezite tanı ve tedavide güçlükler neden olabilir. Tanı sırasında ilerlemiş hastalıkla ilişkili olabilir. Obezite ile yandaş hastalıklar kemoterapiye toleransı azaltabilir. Fakat bu çalışma evre 3 over kanserli hastalarda yapıldığından ve primer cerrahi sonrası rezidüel tümörü olan ve kemoterapi alan hastalar için uyarıldığından bu ilişkiler, çalışmanın bulgularını etkilememektedir. Çalışmada over kanserinden ölen hastaların hemen hemen tamamında ölüm nedeni comorbiditeler değildir.

Obezitede artmış insülin rezistansı, IGF-1'i artırır. IGF-1 bazı kanser hücrelerinde mutajenik etkiye sahiptir. Hücre proliferasyonunu artırır ve apoptozisi inhibe eder. Ayrıca insülin ve IGF-1 beraber sex steroidlerin yapımını artırır ve SHBP'i azaltır. Postmenopozal obez kadınlarda androstenedionun östrojene periferik aromatisasyonu artar. Ayrıca obez hastalarda daha agresif tümör alttipleri daha fazla görülüyor olabilir. Sonuçta, bu çalışmanın bulgularına göre, tanıdan önceki son 5 yılda obez olmak epitelyal over kanserinde survival için kötü prognostik faktördür. Ve adult çağda kilolu olmaktan daha önemli bir prognostik faktördür (79).

Kanserden ölümün araştırıldığı prospektif bir çalışmada, 300537 sağlıklı kadın 16 yıl boyunca takip edilmiş ve over kanseri nedeniyle 1511 hasta ölmüş. Over kanseri mortalite oranları kilolu ve obez hastalarda daha fazla bulunmuş (17).

Bir çalışmaya göre obezite ve cytosine-adenine-guanine (CAG)'nin kısa tekrarlayan sequenslerini kapsayan polimorfik androjen reseptör (AR) allellerinin ekspresyonu, over kanseri overall survival için bağımsız risk faktördür. 81 papiller seröz over karsinomlu hastada AR CAG polimorfizmi için genetik inceleme yapılmış ve hastalar BMI'lerine göre gruplara ayrılmıştır. Sonuçta kısa AR alleleline sahip şişman yada obez kadınlarda progresyon free survival 9 ay iken, zayıf yada normal kilolu olup uzun AR alleleline sahip kadınlarda progresyon free survival 26 ay olarak bildirilmiştir. Üstelik kısa AR alleleline sahip obez kadınlarda overall survival 34 ay iken, diğer grupta 59 ay tespit edilmiştir. Bu çalışmanın bulgularına göre AR allel uzunluğu ve obezite over kanseri survivalında bağımsız kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (80).

Obezitenin erken evre over kanserlerinin cerrahi ve adjuvan tedavisindeki prognostik etkisini araştıran bir çalışmada ise toplam FIGO evre IA-IIIC olan 635 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %4'ü

zayıf (BMI <18.5), %53'ü ideal vücut ağırlığında (18.5 ≤ BMI <25), %31'i kilolu (25 ≤ BMI <30), %12'si obez (BMI ≥30) olarak gruplara ayrılmıştır. Kilolu ve obez hastaların diğer iki gruba göre daha yaşlı ve daha fazla kardiyovasküler hastalığa sahip oldukları görülmüştür. Histolojik grade ve subtipler, uygulanan cerrahi prosedür, perioperatif komplikasyonlar gruplar içinde benzer oranlarda bulunmuştur. Obez hastalarda müsinöz alttiplerin istatistiksel olarak anlamlı değil ama daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Rekürrens free survival, perioperatif ve postoperatif morbidite ve adjuvan kemoterapinin, BMI tarafından etkilenmediği tespit edilmiştir. Ancak ilginç olarak zayıf hastaların tanı anında daha ileri evrelere sahip olduğu ve cerrahi sırasında bu hastalarda daha fazla asitle karşılaştığı görülmüştür. Ancak survival zayıf hastalarda diğer gruptakilerden daha kötü olarak bulunmamıştır. Bütün subtiplerin survival oranlarında BMI'in anlamlı bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (81).

Sonuçta; mortalite oranları ile ilgili veriler kafa karıştırıcı olmakla birlikte çalışmalar daha çok obez kadınlarda over kanseri mortalite oranlarının arttığı yönünde bulgulara sahiptir (82,2,17).

Serviks Kanseri

Retrospektif çalışmalar obez servikal kanserli hastalarda kabul edilebilir bir morbidite ile beraber yeterli cerrahi prosedürler ve endometrial kanserli hastalara göre daha genç olan bu popülasyonda çok iyi survival sonuçlarını göstermiştir (66,67,68). Cohn ve ark. tarafından yapılan çalışmada obez ve obez olmayan servikal kanserli hastalarda 5 yıllık disease free survival oranlarında herhangi bir fark bulunamamıştır (66). Yine Soisson tarafından yapılan çalışmada da benzeri sonuçlar elde edilmiş ve obez olan ve olmayan servikal kanserli hasta grupları arasında disease free survival süreleri benzer bulunmuştur (68).

Servikal kanserli kadınlarda vücut ağırlığı arttıkça mortalite oranlarının arttığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (83,2), obezitenin servikal kanserde survival üzerine olumsuz etkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (84,85).

Obezitenin servikal kanserin survivalı üzerine olan etkisiyle ilgili çalışmaların çelişkili sonuçları mevcuttur.

SONUÇ

Obezitenin bazı jinekolojik kanserlerin gelişimi ve farklılaşması üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Ji-

nekolojik kanserlerin tedavisinde en önemli noktalardan birisi olan cerrahi ile obesitenin arasındaki komplikasyon açısından ters olan ilişki de bilinmektedir. Bazı araştırmalarda obesitenin prognoz ve mortalite üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Obesitenin jinekolojik kanserler üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421.
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625.
3. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007 Nov 6; [Epub ahead of print]
4. Modesitt SC, van Nagell JR Jr. The impact of obesity on the incidence and treatment of gynecologic cancers: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2005 Oct;60 (10):683-92. Review.
5. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and practice of gynecologic oncology, 4th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005.
6. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, et al. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
7. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531.
8. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105 (3):575-80.
9. Lapidus L, Helgesson O, Merck C, et al. Adipose tissue distribution and female carcinomas. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Int J Obes* 1988;12:361.
10. Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001;12:13.
11. Dal Maso L, Franceschi S, Negri E, et al. Body size indices at different ages and epithelial ovarian cancer risk. *Eur J Cancer* 2002;38:1769.
12. 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.
13. Farrow DC, Weiss NS, Lyon JL, et al. Association of obesity and ovarian cancer in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1989;129:1300.
14. Moller H, Mellempgaard A, Lindvig K, et al. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994;30A:344.
15. Purdie D, Green A, Bain C, et al. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Survey of Women's Health Study Group. Int J Cancer* 1995;62:678.

16. Purdie DM, Bain CJ, Webb PM, et al. Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes Control* 2001;12:855.
17. Rodriguez C, Calle EE, Fakhrabadi-Shokoohi D, et al. Body mass index, height, and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:822.
18. Jonsson F, Wolk A, Pedersen NL, et al. Obesity and hormone-dependent tumors: cohort and co-twin control studies based on the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 2003;106:594
19. Tornberg SA, Carstensen JM. Relationship between Quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47,000 women followed for 25 years. *Br J Cancer* 1994;69:358.
20. Annegers JF, Strom H, Decker DG, et al. Ovarian cancer: incidence and case-control study. *Cancer* 1979;43:723.
21. Gregg S, Parazzini F, Paratore MP, et al. Risk factors for ovarian cancer in central Italy. *Gynecol Oncol* 2000;79:50.
22. Fairfield KM, Willett WC, Rosner BA, et al. Obesity, weight gain, and ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:288.
23. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahtooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2007 Mar;43 (4):690-709. Epub 2007 Jan 12..
24. Peterson NB, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Chen Z, Gebretsadik T, Hampton JM, Stampfer MJ, Willett WC, Egan KM. Relation of anthropometric measurements to ovarian cancer risk in a population-based case-control study (United States). *Cancer Causes Control*. 2006 May;17 (4):459-67.
25. Niwa Y, Yatsuya H, Tamakoshi K, Nishio K, Kondo T, Lin Y, Suzuki S, Wakai K, Tokudome S, Yamamoto A, Hamajima N, Toyoshima H, Tamakoshi A; JACC Study Group. Relationship between body mass index and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: findings from the Japanese Collaborate Cohort (JACC) study *J Obstet Gynaecol Res*. 2005 Oct;31 (5):452-8
26. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:497.
27. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288:334.
28. Albanes D. Caloric intake, body weight, and cancer: a review. *Nutr Cancer* 1987;9:199.
29. Brown P, Allen AR. Obesity linked to some forms of cancer. *W V Med J* 2002;98:271.
30. Brinton LA, Herrero R, Reeves WC, et al. Risk factors for cervical cancer by histology. *Gynecol Oncol* 1993;51:301.
31. Korhonen MO. Epidemiological differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1980;10:312-317.
32. Lacey JV Jr, Swanson CA, Brinton LA, et al. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003;98:814.
33. Ursin G, Pike MC, Preston-Martin S, et al. Sexual, reproductive, and other risk factors for adenocarcinoma of the cervix: results from a population-based case-control study (California, United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:391
34. Parazzini F, La Vecchia C. Epidemiology of adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990;39:40.
35. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, et al. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994;344:1390
36. Fontaine KR, Heo M, Allison DB. Body weight and cancer screening among women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:463
37. Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, et al. Screening for cervical and breast cancer: is obesity an unrecognized barrier to preventive care? *Ann Intern Med* 2000;132:697.
38. Christina C. Wee, Russell S. Phillips, and Ellen P. McCarthy BMI and cervical cancer screening among white, African-American, and Hispanic women in the United States. obesity research vol. 13 no. 7 July 2005
39. Lubitz RM, Litzelman DK, Dittus RS, et al. Is obesity a barrier to physician screening for cervical cancer? *Am J Med* 1995; 98:491
40. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. *Sabiston Textbook of Surgery*, 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004.
41. Morrow CP, Curtin JP. *Gynecologic Cancer Surgery*, 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1996.
42. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:150.
43. Pavelka JC, Ben-Shachar I, Fowler JM et al. Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical, and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95 (3):588-92.
44. Foley K, Lee RB. Surgical complications of obese patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;39:171.
45. Lelle` RJ, Morley GW, Peters WA. The role of vaginal hysterectomy in the treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:342-7.
46. Massi G, Savino L, Susini T. Vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1320-6.
47. Chan JK, Lin YG, Monk BJ et al. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol* 2001;97:707-11.
48. Bloss JD, Berman ML, Bloss LP, Buller RE. Use of vaginal hysterectomy for the management of stage I endometrial cancer in the medically compromised patient. *Gynecol Oncol* 1991;40: 74- 7.
49. Doucette RC, Scott JR. Comparison of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy with abdominal and vaginal hysterectomy. *J Reprod Med* 1996;41 (1):1-6.
50. Kung FT, Hwang FR, Lin H, Tai MC, Hsieh CH, Chang SY. Comparison of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996;95 (10):769-75.
51. Polet R, de Jong P, van der Spuy ZM, Shelton M. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH)—An alternative to total abdominal hysterectomy. *S Afr Med J* 1996;86 (9 Suppl):1190-4.
52. Schneider A, Merker A, Martin C, Michels W, Krause N. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy as an alternative to abdominal hysterectomy in patients with fibroids. *Arch Gynecol Obstet* 1997;259 (2): 79-85.

53. Malur S, Possover M, Michels W et al. Laparoscopic assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer—a prospective randomised trial. *Gynecol Oncol* 2001;80:239–44.
54. Holub Z, Bartos P, Jabor A et al. Laparoscopic surgery in obese women with endometrial cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7:83–8.
55. Eltabbakh GH. Analysis of survival after laparoscopy in women with endometrial carcinoma. *Cancer* 2002;95:1894–901.
56. Scribner DR Jr, Walker JL, Johnson GA et al. Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible?. *Gynecol Oncol* 2001;83:563–8.
57. Holub Z, Bartos P, Dorr A et al. The role of laparoscopic hysterectomy and lymph node dissection in treatment of endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:268–71.
58. Holub Z, Jabor A, Bartos P et al. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: long-term results of a multicentric study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:305–10.
59. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, Garafano LL. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? *Gynecol Oncol*. 2000 Sep;78 (3 Pt 1):329–35
60. Chou DC, Rosen DM, Cario GM, Carlton MA, Lam AM, Chapman M, et al. Home within 24 hours of laparoscopic hysterectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39 (2):234–8.
61. Holub Z, Jabor A, Sprongl L, Fischlova D, Urbanek S. Clinical outcome, inflammatory response and tissue trauma in total laparoscopic hysterectomy: comparison to laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy. *Ces Gynekol* 2002 (Nov);67 (6):315–20.
62. O'Hanlan KA, Dibble SL, Fisher DT. Total laparoscopic hysterectomy for uterine pathology: impact of body mass index on outcomes. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103 (3):938–41. Epub 2006 Jul 10.
63. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for obese women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:319–24.
64. Wolfberg AJ, Montz FJ, Bristow RE. Role of obesity in the surgical management of advanced-stage ovarian cancer. *J Reprod Med* 2004;49:473.
65. Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien PA. Obesity in general elective surgery. *Lancet* 2003;361:2032–5.
66. Cohn DE, Swisher EM, Herzog TJ, et al. Radical hysterectomy for cervical cancer in obese women. *Obstet Gynecol* 2000;96:727.
67. Levrant SG, Fruchter RG, Maiman M. Radical hysterectomy for cervical cancer: morbidity and survival in relation to weight and age. *Gynecol Oncol* 1992;45:317.
68. Soisson AP, Soper JT, Berchuck A, et al. Radical hysterectomy in obese women. *Obstet Gynecol* 1992;80:940.
69. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikesue H, Kobayashi H, Hirakawa T, Nakano H, Oishi R Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 Jul;56 (1):91–6. Epub 2005 Mar 25
70. Grudeva-Popova J. Cancer and venous thromboembolism *J BUON*. 2005 Oct-Dec;10 (4):483–9
71. Nguyen TV, Petereit DG. High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998;71:196.
72. Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, et al. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3651.
73. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, et al. Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 HDR brachytherapy. *Radiother Oncol* 1997;42:143.
74. von Gruenigen VE, Tian C, Frasure H, Waggoner S, Keys H, Barakat RR. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006 Dec 15;107 (12):2786–91.
75. Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Mar-Apr;17 (2):441–6.
76. Temkin SM, Pezzullo JC, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O Is body mass index an independent risk factor of survival among patients with endometrial cancer? *Am J Clin Oncol*. 2007 Feb;30 (1):8–14.
77. Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Li AJ. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2006 Oct 1;107 (7):1520–4.
78. Zang M, Xie X, Lee AH et al. Body mass index in relation to ovarian cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 1307–10.
79. Kja'rbye-Thygesen A, Frederiksen K, Ho'gdall EV et al. Smoking and overweight: negative prognostic factors in stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:798–803.
80. Li AJ, Elmore RG, Pavelka JC, Karlan BY. Hyperandrogenism, mediated by obesity and receptor polymorphisms, promotes aggressive epithelial ovarian cancer biology *Gynecol Oncol*. 2007 Sep 5; [Epub ahead of print]
81. Skirnisdottir I, Sorbe B. Prognostic impact of body mass index and effect of overweight and obesity on surgical and adjuvant treatment in early-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Jun 22; [Epub ahead of print]
82. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA (2003) Height, weight, weight change, and ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Epidemiol* 157:424–433
83. Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann Intern Med* 1985;103:1034.
84. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, et al. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1998;69:157.
85. Hopkins MP, Morley GW. Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix. *Cancer* 1993;72:2389.