

MULTİPL PRİMER JİNEKOLOJİK TÜMÖRLER

MULTIPLE PRIMARY GYNECOLOGIC TUMORS

Sevim ÖZDEMİR, Eda ÖZER, Şefika Arzu ERGEN, İsmet ŞAHİNLER, Gülyüz
ATKOVAR*

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde tedavi görmüş ve takibi devam eden multipl jinekolojik tümörlü hastalar görülme sıklığı, klinik ve patolojik özellikleri ve sağkalım açısından değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem: 1992 ile 2010 yılları arasında jinekolojik malignite tanısıyla kliniğimize başvuran 2373 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Multipl jinekolojik organ kaynaklı neoplazi 26 (%1.09) hastada gözlenmiştir. 25 hastada iki primer neoplazi saptanırken, 1 hastada 3 primer neoplazi saptanmıştır. Yirmi üç hastada senkron kanser, 3 hastada ise sırası ile 7, 22 ve 24 yıl sonra metakron kanser gelişmiştir. Evrelemede FIGO 2009 sistemi kullanılmıştır. Endometrium-over kanserli hasta grubu için genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemine göre belirlenmiştir.

Bulgular: Ortanca yaş 51'dir (34-79 yaş). En sık endometrium-over kanser birlikteliği (16 hasta, %61.5) gözlenmiştir. Diğer multipl primer tümörler ise; endometrium-serviks (4 hasta, %15.3), serviks-over (3 hasta %11.5), serviks-vajina (2 hasta, %7.6) ve endometrium-over-serviks kanserli 1 olgu (%3.8) şeklindedir. En sık evre I ve grad I malignite gözlenmiştir. En sık yakınma düzensiz vajinal kanamadır. Endometrium-over kanser grubu için 5 yıllık genel sağkalım %83 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Günlük pratikte sık karşılaşılmamakla birlikte jinekolojik organlarda multipl primer kanser görülebilir. Senkron endometrium ve over kanseri bu durumlar içinde en sık görülenidir. Göreceli olarak daha erken evrede saptandıkları için iyi prognoza sahiptir. Kanserde erken tanının prognoza olumlu etkisi düşünüldüğünde jinekolojik malignite tanısı almış olgularda ikinci bir kanser gelişme riski her zaman akılda tutularak, bu olguların takibinde daha dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Multipl primer kanser; senkron kanser; metakron kanser

ABSTRACT

Objective: To evaluate incidence, clinical and pathological features and survival of patients who had multiple gynecological tumors.

Material and methods: 2373 patients treated between 1992 and 2010 with gynecological malignancy were analyzed retrospectively. Multiple gynecological malignancy was observed in 26 (1.09%) patients. While 25 patients had two different malignancy, only one patient had three different primary cancer. Twenty-three patients had synchronous cancer and 3 patients developed metachronous cancer after 7, 22, and 24 years of treatment. 2009 FIGO staging system was used. Overall survival was analyzed by Kaplan-Meier method for endometrium-ovary group.

Results: The median age was 51 years (34-79 years). Coexistence of endometrial and ovary cancer was most common (61.5%). Other coexistence of malignancies were; endometrium-cervix (4 patients, 15.3%), cervix-ovary (3 patients, 11.5%), cervix-vagina (2 patients, 7.6%) and endometrium-over-cervix cancer (1 patient, 3.8%). The most common stage and grade were; stage I and grade I. The most common complaint was abnormal vaginal bleeding. 5 year overall survival was 83% for endometrium-ovary group.

Conclusion: Multiple primary gynecological cancer is not common in daily practice. Synchronous endometrial and ovarian cancer is the most common in this population. They have a good prognosis due to detection at a relatively early stage. When we consider the positive impact of early diagnosis for its prognosis, the risk of developing a secondary cancer always should be kept in mind in the presence of a primary malignancy and follow-up of these patients should be done carefully.

Key words: Multiple primary cancer; synchronous cancer; metachronous cancer

Date received/Dergiye geldiği tarih: 26.05.2014 - Dergiye kabul edildiği tarih: 05.08.2014

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İSTANBUL
(İletişim kurulacak yazar: drsozdem@hotmail.com)

GİRİŞ

Aynı kişide, patolojik olarak tanımlanmış birden fazla jinekolojik organ kaynaklı tümör varlığı multipl primer jinekolojik tümör olarak adlandırılmaktadır. Bu konuda ilk literatür 1932'de Warren ve Gates tarafından yayınlanmıştır (26). 1985'te Ulbright ve Roth endometrium veya over kaynaklı ikinci primer gelişen neoplazilerin metastazlardan ayrımı için bir seri histolojik belirteç sunmuşlardır (23). Buna göre her iki tümörün farklı histolojik tiplerde olması veya aynı histolojide olup multinodüler over tümörü, 5 cm.den büyük over tümörü, bilateral ovarian invazyon, derin miyometrial invazyon, vasküler invazyon ve tubal lümen invazyonu gibi kriterlerin dışlandığı durumlarda iki ayrı primer neoplazi olarak tanımlanmıştır (23).

Multipl primer neoplaziler ikinci tümörün görülme zamanına bağlı olarak; ilk 6 ay içinde gelişmişse senkron; daha sonra gelişmişse metakron olarak adlandırılır. Multipl jinekolojik tümörler klinik pratikte sık gözlenmemekle birlikte (30) hormon kullanımı, kemoterapi ve pelvik bölgeye radyoterapi (RT) almış olmak, genetik faktörler, HPV virüsü ve sigara gibi karsinojen faktörler görülme nedenleri arasında sayılmaktadır (15).

Bu çalışmada kliniğimizde tedavi uygulanmış ve takibi devam eden multipl jinekolojik tümürlü hastalar görülme sıklığı, klinik ve patolojik özellikleri ve sağkalım açısından değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Jinekolojik malignite tanısıyla, 1992 ile 2010 yılları arasında, kliniğimize başvuran 2373 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Multipl malignite 65 (%2.7) hastada gözlenmiştir. Bu hastalardan ikinci ve üçüncü primer kanserlerin jinekolojik organ kaynaklı olduğu 26 (%1.09) hasta çalışmaya alınmıştır. Yirmi beş hastada 2 ayrı neoplazi görülürken bir olguda üçüncü kanser saptanmıştır. Senkron kanser 23 olguda ve bütün hastalarda aynı patoloji piyesinde tespit edilmiştir. Metakron kanser ise 3 hastada sırası ile 7, 22 ve 24 yıl sonra gelişmiştir. Bütün hastaların patoloji piyesleri jinekolojik patolojiler tarafından incelenmiş ve her 2 veya 3 tümör de aynı histolojide olduğu durumda endometrium-over kanser grubu için Ulbright-Roth kriterleri diğer gruplar için ise ek olarak farklı diğer histopatolojik özellikler (lenfovasküler invazyon durumu, hücre diferansiyasyon derecesi gibi) değerlendirilerek farklı primer olduğu belirtilmiştir. Evrelemede FIGO 2009 sistemi kullanılmıştır. Ortanca takip süresi 64 aydır. Diğer gruplarda hasta sayısı az olduğundan sadece endometrium-over kanserli hasta grubu için genel sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemine göre belirlenmiştir.

BULGULAR

Serimizde ortalama yaş 51'dir (34-79 yaş). En sık endometrium-over tümörü birlikteliği (16 hasta, %61.5) gözlenmiştir. Diğer gruplar ise; endometrium-serviks (4 hasta, 15.3%), serviks-over (3 hasta, 11.5%), serviks-vajina karsinomu (2 hasta, 7.6%) şeklindedir. Bir olguda da endometrium-over-serviks kanseri saptanmıştır

(%3.8). Toplamda ise 21 endometrium, 20 over, 10 serviks ve 2 vajina kanserli hasta mevcuttur. Tüm kanserlerin % 80'ini evre 1 olgular oluşturmaktadır. Hastaların gruplara göre dağılımı Tablo 1'de, tümör diferansiyasyon derecesi ve evreleri ise Tablo-2'de özetlenmiştir. Düzensiz vajinal kanama (%73) en sık gözlenen başvuru semptomudur (Tablo-3).

Endometrium ve over tümörü birlikteliği olan 16 hasta değerlendirildiğinde; adenokarsinom her iki yerleşim için en sık görülen histopatolojik tiptir (Tablo-4). Bütün olgularda senkron tümör saptanmıştır. Bu grubun ortalama yaşı 49'dur (34-70 yaş). Bütün hastalara total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingo-ooferektomi (BSO), omentektomi ve/veya pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Postoperatif dönemde 15 hastaya kemoterapi, 13 hastaya eksternal pelvik radyoterapi (EPRT) ve intrakaviter RT (ICRT); 1 hastaya ise yalnız vajen kubbe ışınlanması yapılmıştır. Bir hasta postoperatif kemoterapi sonrası serebrovasküler kanama geçirmiş ve adjuvan RT uygulanamamıştır. Bir olguda (evre 3c-over ve evre 1-endometrium tümürlü hasta) adjuvan kemoterapiden 4 yıl sonra vajen kubbede nüks saptanmıştır. Hastaya, relapsa yönelik EPRT, vajinal kubbe ışınlanması ve kemoterapi uygulanmış, 3 yıl sonra akciğer metastazı gelişmiş ve 2 ay sonra kaybedilmiştir. Yine her 2 tümörü de evre 1 ve seröz papiller histolojide olan bir olgunun takibinin dördüncü yılında pelvis içi metastaz gelişmiştir. Hasta halen kemoterapi almaktadır. Bu grup için 5 yıllık genel sağkalım %83 bulunmuştur.

Tablo-1: Hasta dağılımı

1.kanser	2. kanser	3. kanser	N	%
Endometrium	Over	-	16	61.5
Endometrium	Serviks	-	4	15.3
Serviks	Over	-	3	11.5
Serviks	Vajen	-	2	7.6
Endometrium	Over	Serviks	1	3.8

Tablo-2: Patolojik veriler

Patolojik karakter	Endometri um (n=21)	Over (n=20)	Serviks (10)	Vajina (2)
Evre	1	17	16	7
	2	4	3	3
	3		1	
	4			
Grad	1	10	9	5
	2	8	8	5
	3	3	3	1

Tablo-3: Başlangıç semptomu

Düzensiz vajinal kanama	19 (%73)
Abdominal/pelvik kitle	3 (%11.5)
Anormal Pap smear	2 (%7.6)
Vajinal akıntı	1 (%3.8)
Abdominal/pelvik ağrı	1 (%3.8)

Tablo- 4: Tümör histolojik sınıflandırması

	Endometrium	Over	Serviks	Vagina
Endometrioid adenokarsinom	14	12	3	-
Seroz adenokarsinom	6	3	1	-
Musinöz karsinom	1	1	-	-
Yassı epitel hücreli	-	2	5	2
Malın mikst müllerian tumor	-	1	1	-
Berrak hücreli	-	1	-	-
Toplam	21	20	10	2

Endometrium-serviks tümörlü 4 hastanın ortanca yaşı 48'dir (42-66 yaş). Olguların hepsinde senkron tümör tespit edilmiştir. Endometrium adenokanseri ve seröz histolojide serviks tümörü olan bir hastanın, 11 yıl sonra akciğer metastazı gelişmiştir. Hasta kemoterapi sonrası 12. ayda hastalık progresyonu nedeniyle kaybedilmiştir. Bir olgunun her 2 malignitesi için de endometrioid histoloji, diğer 3 hasta için ise farklı histolojide neoplazi sözkonusudur (Tablo-4).

Serviks-over tümörü olan 3 hastadan ikisinde metakron, 1 olguda senkron tümör saptanmıştır. Ortanca yaş 48'dir (35-79 yaş). Serviks kanserli bir olgu (evre 2) kobalt-60 cihazı ile 1.8 Gy/fraksiyon'dan 25 fraksiyonda 45 Gy EPRT ve 5 Gy/fraksiyon'dan 3 fraksiyonda 15 Gy ICRT ve eşzamanlı platin bazlı kemoterapi rejimi uygulanması sonrasında takibinin 7. yılında overde mikst müllerian tümör saptanmıştır. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanan evre 2 over karsinomlu diğer hastada ise 24 yıl sonra metakron primer serviks kanseri gelişmiştir.

Serviks-vajina tümör grubunda ise 2 hasta olup, hastalar 41 ve 74 yaşındadır. Bir hastaya evre 1B2 serviks kanseri tanısıyla cerrahi sonrasında kobalt-60 cihazı ile 1.8 Gy/fraksiyon'dan 25 fraksiyonda 45 Gy EPRT ve 5Gy/fraksiyon'dan 3 fraksiyonda 15 Gy ICRT ve eşzamanlı kemoterapi uygulanmıştır. Hastada 22 yıl sonra yassı epitel hücreli vajina kanseri gelişmiştir. Hastaya 2. seri pelvik ışınlama yapılmış, tedavi sonrası hastalık progresyonu nedeniyle hasta ölmüştür. Diğer olguda ise evre 1B2 yassı hücreli servikal karsinoma senkron vajinal yassı hücreli karsinom (evre1) saptanmıştır. Primer tedavi olarak EPRT, intrakaviter RT ve kemoterapi uygulanan hastanın hastaliksız takibi devam etmektedir.

Endometrium-over-serviks tümör birlikteliği saptanan bir olguda ise her üç tümör de evre 1 ve senkron olarak tespit edilmiştir. Elli iki yaşında olan hastanın cerrahi tedavi sonrası hastaliksız olarak takibi devam etmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Multipl jinekolojik kanser etyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Embriyolojik ortak köken nedeniyle, periton veya müllerian epitel metaplazisi sonucu ikinci malignite gelişebilir (7,29). Aynı karsinojenlere eş zamanlı maruziyet de diğer bir faktördür (1). Serviks, vajina ve vulva karsinomu HPV virüsü ile ilişkilidir. Dolayısıyla serviks kanseri ile eşzamanlı veya sonrasında bu kanserlerin görülme riski artmıştır (13). Yine hem serviks hem de vajinal karsinom gelişiminde etkili başka bir karsinojen faktör de sigaradır (13). Serviks kanserine senkron vajinal

yassı hücreli kanser nadir gözlenmektedir; hasta grubumuzda bu birliktelikte olan 1 olguya rastlanmıştır (9).

Günümüzde erken tanı ve etkili tedaviler sonucunda kanser hastalarında beklenen yaşam süresi artmıştır. Yaşam süresindeki uzamanın sonucu olarak tedaviye bağlı geç komplikasyon görülme olasılığı da artmaktadır (2). İkinci kanserler kanser tedavisinin en ciddi geç yan etkisi olup tedavi ile ilişkili ölümlerin en sık nedenini oluşturur (2,4). Pelvik bölgeye radyoterapi uygulanması ve kemoterapi öyküsü multipl primer jinekolojik kanserler için bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (25). İkinci kanser riski radyasyona genç yaşta maruz kalınması, radyasyon dozu ve maruziyet sonrası geçen süreyle orantılı olarak artar. Solid tümörler çoğunlukla RT ile ilişkili olup daha çok RT alanında gelişir. Welte ve ark. ikinci malignitelerin %69'unun önceki ışınlanan alan içinde ve alan kenarında geliştiğini gözlemlemişlerdir (27). Geniş SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerinin kullanıldığı, endometrium karsinomu radyoterapisi sonrası gelişen ikinci primer kanserlerin incelendiği çalışmada yüksek doz alan bölgelerde mesane, vajina ve vulva kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (14). Vajina ve vulva yerleşimli ikinci maligniteler için rölatif risk oranı sırasıyla %88 ve %83 olarak belirtilmiştir (14). Pothuri ve ark. radyoterapi sonrasında endometrium kanseri gelişen 23 serviks kanserli olguda daha agresif histoloji ve yüksek gradlı olmaya eğilim nedeniyle prognozu daha kötü bulmuşlardır. Bu radyasyonun neoplastik transformasyona neden olan bir karsinojen faktör olmasına bağlanmıştır (18). Bu çalışmada ise serviks kanseri nedeniyle RT alan 2 olgunun birinde over diğerinde vajina karsinomu gelişmiştir. Vajinal neoplazi gelişen hastanın prognozu kötü seyretmiş hasta kaybedilmiştir. Over karsinomunda ise literatürde bildirilen aksine erken evre ve iyi diferansiyasyon sözkonusudur. Antrasiklin, alkilleyici ajanlar ve topoizomeras II inhibitörleri gibi kemoterapi ilaçları da karsinojenik etkiden dolayı ikinci kanserlere neden olabilmektedir (24). Özellikle alkali ajanlar lösemi gelişiminde etkindir. Serimizde metakron tümör saptanan 3 olgu da kemoterapi almıştır.

Literatürde özellikle premenapozal, obez, nullipar kadınlarda hormonal etkiden dolayı multipl neoplazi gelişme riski yüksek olarak bildirilmiştir (21). Çalışmamızda 8 hasta (%30) premenapozik, 7 hasta (%27) obez iken nullipar hasta sayısı 4 (% 15) olarak bulunmuştur. Yine over ve endometrium kanserleri için risk faktörü oluşturabilen hormon replasman tedavisi 2 hastaya (%8) uygulanmıştır.

Primer jinekolojik tümörler

Multipl jinekolojik neoplazi gelişiminde etken olan genetik faktörleri incelediğimizde ise karşımıza otozomal dominant geçişli, kanser predispozan sendrom olan Lynch sendromu (Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanser-HNPCC) çıkmaktadır. HNPCC kolorektal, endometrial ve over kanser riskini arttırmaktadır. Bu hastalarda endometrium kanseri gelişme riski %40-60 iken over kanseri için bu risk %10-12'dir (15). Literatürde senkron endometrium-over kanserli hastalarda Lynch sendromu sıklığı %7-9 olarak bildirilirken (12,20) tüm bu hastaların 1. derece yakınlarında HNPCC ilişkili kanser hikayesi mevcuttur (20). Soliman ve ark. senkron endometrium-over kanserli hastaları içeren çalışmalarında olguların %7 sinde Lynch sendromu klinik veya moleküler özellikleri ile karşılaşmışlardır (20). Çalışmamızda 6 hastanın (% 23) birinci veya ikinci derece yakınında kanser hikayesi mevcuttur ancak hiçbir hastaya genetik çalışma yapılmamıştır.

Endometrium-over kanserleri en sık gözlenen multipl jinekolojik neoplazilerdir (11,28). Over kanserli olguların yaklaşık %10'unda, endometrium kanserli hastaların ise %5'inde senkron over-endometrium kanseri görülür (30). Kore jinekolojik onkoloji grubunun 2013'te yaptığı 3240 hastayı içeren çalışmada senkron endometrium-over kanseri oranı genç hastalar ve tüm populasyon için sırasıyla %4.5 ve %3.8 olarak bildirilmiştir (22). Eser ve ark. tarafından Türk hastaların incelendiği çalışmada 55 hastada multipl jinekolojik neoplazi saptanmış, bu olguların 43'ünde (%81) senkron endometrium-over kanseri tespit edilmiştir (8). Ayhan ve arkadaşlarının çalışmasında senkron primer jinekolojik maligniteler içerisinde endometrium-over kanseri % 51.7 oranında gözlenmiştir (1). Bizim çalışmamızda ise multipl jinekolojik malignite gözlenme oranı %1.09'dur. Endometrium-over kanser birlikteliği ise tüm gruplar içinde en yüksek oranda (% 61.5) gözlenmiştir.

Literatürde multipl primer jinekolojik neoplaziler için anormal vajinal kanama en sık rastlanan semptom olarak bildirilmiştir (11,16,21). Bizim hastalarımızda da %73 oranıyla düzensiz vajinal kanama ilk sırada gelmektedir. İzole over kanserleri normalde geç semptom verdiği için ileri evrede tanı konmasına rağmen multipl primer malignite varlığında erken dönemde semptomatik olma nedeniyle erken tanı konabilmiştir.

Evre, derece gibi patolojik veriler her bir kanserin tedavi planlaması açısından önemlidir. Seröz papiller ve clear cell histoloji, ileri evre ve yüksek derece kötü prognozla ilişkiliyken (3), düşük evre ve grad'lı tümörler iyi prognoza sahiptir (21). Literatürdeki vakaların çoğu erken evre ve düşük grad kanserlerdir (8). Eifel ve arkadaşlarının senkron endometrium ve over kanserlerini içeren 29 hastadan oluşan çalışmasında çoğu hastanın düşük grad ve erken evrede hastalar olduğu ve ortalama 4 yıllık takip sonucunda hepsinin hastalısız olduğu bildirilmiştir (6). Literatürde multipl primer maligniteler genellikle erken evre ve düşük gradlı olduğundan primer endometrium kanserinin overe metastazı ile kıyaslandığında daha iyi hastalısız ve genel sağkalım elde edilmiştir (17). Chen

ve arkadaşlarının 51 hastalık senkron adneks ve endometrium karsinomlarını içeren çalışmalarında senkron primer kanserlerin metastaza kıyasla daha iyi prognoz gösterdiği tespit edilmiştir (5). Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG) çalışmasında 74 senkron endometrium-over kanseri için 5 yıllık %85.9 genel sağkalım oranı bildirilmiştir (30). Bizim hastalarımızda da literatürle uyumlu olarak bütün hastalar için en sık grad 1 ve evre 1 tümörlere rastlanmıştır. Endometrium-over kanser grubunda %83 genel sağkalım sözkonusudur.

Günlük pratikte sık karşılaşılmamakla birlikte jinekolojik organlarda ikinci bir malignite gelişme riski normal topluma göre daha yüksektir (3,30). Senkron endometrium ve over kanseri bu durumlar içinde en sık görülenidir. Göreceli olarak daha erken evrede saptandıkları için iyi prognoza sahiptir. Serimiz sıklık ve prognoz açısından literatürle uyumlu bulunmuştur. Jinekolojik malignite tanısı konmuş bir hasta, olası ikinci tümörler açısından klinik ve patolojik olarak detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Klinik ve radyolojik şüphe halinde biyopsi alınarak metastaz ile ikinci primer kanser ayırımı yapılmalıdır. Kanserde erken tanının prognoza olumlu etkisi düşünüldüğünde primer kanserli olgularda ikinci bir kanser gelişme riski her zaman akılda tutularak, bu olguların takibinde daha dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ayhan A, Yalçın OT, Tuncer ZS, Gurgan T, Küçükali T. Synchronous primary malignancies of the female genital tract. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;45:63-6.
2. Behtash N, Tehranian A, Ardalan FA, Hanjani P. Uterine papillary serous carcinoma after pelvic radiation therapy for cancer of the cervix. J Obstet Gynaecol. 2002;22(1):96-7.
3. Casro IM, Connell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. Am J Clin Oncol 2000;23:521-5.
4. Cecen E, Bolaman Z. İkincil Kanserler. International Journal of Hematology and Oncology 2010;20(3):190-200.
5. Chen L, Zhao Q, Lv X. Characteristics and prognosis of coexisting adnexa malignancy with endometrial cancer: a single institution review of 51 cases. Arch Gynecol Obstet 2011;283:1133-7.
6. Eifel P, Hendrickson M, Ross J, Balon S, Martinez A, Kempson R. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. Cancer 1982;50:163-70.
7. Eisner RF, Nieberg RK, Berek JS. Synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. Gynecol Oncol 1989; 33:335-9.
8. Eser S et al. Synchronous primary cancers of the female reproductive tract in Turkish women. Asian Pacific J Cancer Prev, 2011;12(4):857-9.
9. Georgieva S, Iordanov V. A woman with synchronous cervical, vaginal and laryngeal squamous cell carcinomas and positive human papillomavirus type 16; case presentation with literature review. J BUON. 2008;13(1):109-12.

10. Huang YD, Hung YC, Yeh LS, Chiang IP, Zeng GC, Chang WC. Synchronous ovarian endometrioid adenocarcinoma and endocervical mucinous adenocarcinoma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45(3):264-7.
11. Gungor T, Pektas MK, Ustunyurt E, Mollamahmutoglu L (2009). Synchronous primary tumors of the female genital tract: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet*, 2009;279(5):667-72.
12. Kim MK, Song SY, Do IG, Kim SH, Choi CH, Kim TJ et al. Synchronous gynecologic malignancy and preliminary results of Lynch syndrome. *J Gynecol Oncol*. 2011;22(4):233-8.
13. Kleinerman RA, Kosary C, Hildesheim A. New Malignancies Following Cancer of the Cervix Uteri, Vagina, and Vulva. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, USA, 2006;207-229.
14. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Awonuga AO, Imudia AN, Ruterbusch JJ et al. Second neoplasms in survivors of endometrial cancer: impact of radiation therapy. *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):233-9.
15. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary non poliposis colorektal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer* 1996;78:1149-67.
16. Natee J, Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khunamornpong S, Suprasert P, Phongnarisorn C et al. Clinicopathologic Analysis of Women with Synchronous Primary Carcinomas of the Endometrium and Ovary: 10- Year Experience from Chiang Mai University Hospital, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2006;7(2):234-8.
17. Oranratanaphan S, Manchana T, Sirisabya N. Clinicopathologic Variables and Survival Comparison of Patients with Synchronous Endometrial and Ovarian Cancers Versus Primary Endometrial Cancer with Ovarian Metastasis. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2008;9(3):403-8.
18. Pothuri B, Ramondetta L, Martino M, Alektiar K, Eifel PJ, Deavers MT et al. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2003;101(5 Pt 1):941-5.
19. Ramus SJ, Elmasry K, Luo Z, Gammerman A, Lu K, Ayhan A et al. Predicting clinical outcome in patients diagnosed with synchronous ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:5840-8.
20. Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, Daniels MS, Gonzalez D, Slomovitz BM et al. Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: do they have Lynch syndrome? *J Clin Oncol*, 2005;23(36):9344-50.
21. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol*. 2004;94(2):456-62
22. Song T, Seong SJ, Bae DS, Suh DH, Kim DY, Lee KH et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary in young women: a KoreanGynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):624-8.
23. Ulbright T, Roth L. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985;16:28-34.
24. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000;18:487-97.
25. Van Leeuwen FE, Travis LB. Second cancers. In: Devita VT, et al.,(ed). *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005;2575-602.
26. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-414.
27. Welte B, Suhr P, Botke D, Bartkowiak D, Dörr W, Trott KR, Wiegel T. Second malignancies in high-dose areas of previous tumor radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2010;186(3):174-9.
28. Williams MG, Bandera EV, Demissie K et al. Synchronous primary ovarian and endometrial cancers: a population-based assessment of survival. *Obstet Gynecol* 2009;113:783-89.
29. Woodruff JD, Solomon D, Sullivant H. Multifocal disease in the upper genital canal. *Obstet Gynecol* 1985;65:695-8.
30. Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas-a pathologic clinicopathologic study of 74 cases:a gynecologiconcology group study. *Gynecol Oncol* 2001;83:355-62.