

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

**CERRAHİ EVRELENMİŞ ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM
KANSERİNDE İZOLE PARAAORTİK LENF NODU METASTAZI
SIKLIĞI**

Dr. AKBAR İBRAHİMOV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA 2017

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

**CERRAHİ EVRELENMİŞ ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM
KANSERİNDE İZOLE PARAAORTİK LENF NODU METASTAZI
SIKLIĞI**

Dr. AKBAR İBRAHİMOV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nejat ÖZGÜL**

ANKARA 2017

ONAY SAYFASI

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Nejat ÖZGÜL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kurallarına göre yazıldığını beyan ederim.

Akbar İBRAHİMOV

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında tüm aşamalarında gösterdiği ilgi, sabır ve katkıları nedeniyle sayın danışman hocam Doç. Dr. Nejat ÖZGÜL'e ve asistanlık eğitimim boyunca, eğitimime yapmış oldukları katkılarından dolayı tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemimde eğitimimize büyük katkıları olan anabilim dalı başkanı sayın Prof.Dr. Serdar GÜNALP, sayın Prof. Dr. Kunter YÜCE'ye ve sayın Prof. Dr. Mehmet COŞKUN SALMAN'a teşekkürlerimi sunarım. Bu tezin hazırlanması aşamasında sınırsız yardımlarını esirgemeyen, plan ve kurgu aşamasından yazım aşamasına kadar her basamakta sonsuz desteği ve emeği olan Uzm. Dr. Gökhan BOYRAZ'a göstermiş olduğu sabır ve güleryüz için teşekkür ederim. Ayrıca asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız tüm asistan, hemşire, sekreter ve teknisyen arkadaşlara teşekkür ederim.

Sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, hayat boyu yanımda olan, önüme çıkan her zorlukta bana yol gösteren, tüm başarılarım temel mimarı olan Anneme ve eşim Emiliya'ya bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış ve desteklerinden dolayı minnettarım.

Dr. AKBAR İBRAHİMOV

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	3
2.2. Risk Faktörleri	3
2.2.1. Karşılanmamış östrojen tedavisi	3
2.2.2. Obezite	4
2.2.3. Tamoksifen.....	5
2.2.4. Genetik faktörler.....	5
2.2.5. Fitoestrogenler	7
2.2.6. Endojen östrojenler	7
2.2.7. Kronik anovülasyon.....	7
2.2.8. Erken menarş ve geç menopoz	7
2.2.9. Östrojen üreten tümörler	7
2.2.10. Yaş	8
2.2.11. Diyet faktörleri	8
2.2.12. İlişkili faktörler	8
2.3. Histopatoloji ve Patogenez.....	9
2.3.1. Histopatoloji.....	9
2.3.2. Patogenez	12
2.4. Tedavi Ve Prognozla İlişkili Biomarkerler	13

2.4.1. EGFR ekspresyonu	13
2.4.2. HER-2/neu aşırı ekspresyonu.....	13
2.4.3. ER ve PR ekspresyonu	14
2.5. Endometrium Kanseri Taraması	14
2.5.1. Orta veya yüksek riskli hastalar	14
2.5.2. Lynch sendromlu kadınlar.....	15
2.5.3. Diğer genetik sendromlar	15
2.6. Semptomlar	15
2.6.1. Anormal uterin kanama	15
2.6.2. Servikal sitoloji bulguları.....	17
2.6.3. Görüntülemeye rastlantısal bulgular.....	17
2.6.4. Histerektomide rastlantısal bulgular	17
2.7. Endometrium kanserinde risk grubu.....	18
2.7.1. Düşük risk tanımı	18
2.7.2. Orta risk tanımı	18
2.7.3. Yüksek risk tanımı	18
2.8. Tanı	18
2.8.1. Fizik Muayene	18
2.8.2. Laboratuvar değerlendirme.....	19
2.8.3. Pelvik ultrasonografi	19
2.8.4. Endometrial örnekleme	20
2.8.5. Histeroskopi	20
2.9. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler.....	21
2.10. Yayılım	22
2.11. Tedavi Öncesi Değerlendirme	22
2.11.1. Tümör markerları.....	22
2.11.2. Görüntüleme.....	23
2.12. Evreleme Ve Primer Cerrahi Tedavi	23
2.12.1. Cerrahi evrelemeye genel bakış	24
2.12.2. İntraoperatif inspeksiyon ve frozen inceleme	24
2.12.3. Lenf nodu değerlendirilmesi.....	25
2.12.3.3. Paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesi.....	26

2.13. Tedavi Yaklaşımı	28
2.13.1. Düşük riskli endometrium kanserinin tedavisi	28
2.13.2. Cerrahi	28
2.13.3. Postoperative tedavinin rolü	28
2.13.4. Radyoterapi.....	29
2.13.5. Progesteron tedavisi	29
2.14. Prognoz.....	29
2.14.1. Orta riskli grupta endometrium kanserinin tedavisi	29
2.14.2. Kombine tedavi modaliteleri	30
2.14.3. Yüksek riskli grupta endometrium kanserinin tedavisi	31
2.15. Seröz Endometrium Kanseri	31
2.15.1. Myometrial invazyonu olmayan evre IA hastalar	31
2.15.2. Myometrial invazyonu olan Evre IA veya IB hastalar	31
2.15.3. Evre II hastalar	31
2.15.4. Şeffaf hücreli endometrium kanseri	32
2.15.5. Histolojiden bağımsız olarak evre III hastalar	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Araştırma Popülasyonu	33
3.2. Çalışmaya Dahil Olma Koşulları	33
3.3. Çalışmaya Dahil Olmama Koşulları	33
3.4. Klinik-Patolojik Veriler	33
3.5. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	36
4.1. Patolojik ve Demografik Bulgular	36
4.2. Retroperitoneal LNM ile İlişkili Histolojik Faktörler	38
4.3. Paraaortik LNM ile İlişkili Histolojik Faktörler	41
4.4. İzole Paraaortik LNM ile İlişkili Histolojik Faktörler	43
4.5. Retroperitoneal ve Paraaortik LNM'yi Öngören Bağımsız Belirteçler	45
4.6. Hastalısız Sağkalım Bulguları.....	46
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	59
7. KISITLILIKLAR	60

KAYNAKÇA.....	61
EKLER.....	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM	: Diabetes Mellitus
ACOG	: American Congress of Obstetricians and Gynaecologists
ACS	: American Chemical Society
Ark	: Arkadaşları
BMI	: Body Mass Index
BPPALND	: Bilateral Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	: Kanser Antijen- 125
D/C	: Dilatasyon Küretaj
EBRT	: Pelvik Eksternal Radyoterapi
EH	: Endometrial Hiperplazi
EİC	: Endometrial İntraepiteliyal Karsinomun
EİN	: Endometrial İntraepiteliyal Neoplazi
E-kadherin	: Epitelial Cadherin
ER	: Östrojen Reseptör
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
FMDG	: Menstrual Disorders Group
G	: Gravida
GOG	: Jinekolojik Onkoloji Grubu
HNPCC	: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
HT	: Hipertansiyon
IMA	: Inferior Mesenterik Arter
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LN	: Lenf Nodu
LND	: Lenf Nodu Diseksiyonu
LNM	: Lenf Nodu Metastazı
LVAİ	: Lenfovasküler Alan İnvazyonu
Max	: Maksimum
MI	: Miyometrial İnvazyon
Min	: Minimum

MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSİ	: Microsatellite İnstability
N	: Sayı
OR	: Odss Ratio
Ort	: Ortalama
p	: P Değeri, Probability, Olasılık, İstatistiksel Anlamlılık Değeri
P53	: Tümör Protein 53
PAP	: Papanicolau
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PLNM	: Pelvik Lenf Nodu Metastazı
PR	: Progesteron Reseptör
PTEN	: Phosphatase and Tension Homolog
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modulatorü
SGO	: Society of Gynecologic Oncology
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SS	: Standart Sapma
TAH+BSO	: Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingooferektomi
TM	: Tümör
USG	: Ultrasonografi
VBT	: Vajinal Brakiterapi
VKİ	: Vücut Kitle Endeksi
WHO	: World Health Organization

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1. 2005 -2009 yıllarında yaşa göre endometrium kanserinin dağılımı	3
2.2. Endometrium kanserinin histolojik subtipleri.....	9
2.3. Evre I-II hastalara yaşa göre 5 yıllık sağkalım oranı	22
2.4. FIGO 2010 endometrium kanseri cerrahi evrelemesi	24
4.1. Hastaların demografik ve patolojik verileri	37
4.2. Retroperitoneal LNM ile önemli ilişkisi olan histolojik faktörler	40
4.3. Paraaortik LNM ile önemli ilişkisi olan histolojik faktörler.....	43
4.4. İzole Paraaortik LNM ile önemli ilişkisi olan histolojik faktörler.....	45
4.5. Retroperitoneal ve paraaortik LNM riskini öngören bağımsız belirteçler	46
4.6. Hastaliksız sağkalım bulguları	48
4.7. Rekürrens riskini öngören bağımsız belirteçler	49

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. PALM-COEIN sınıflaması	16
3.1. Çalışma takip şeması.....	35
4.1. Servikal tutulum tiplerine ait retroperitoneal LMN oranları.....	38
4.2. Düşük risk bulguları varlığına göre retroperitoneal LMN oranları.....	39
4.3. Servikal tutulum tiplerine ait paraaortik LMN oranları	41
4.4. Pelvik LNM varlığına göre paraaortik LNM oranları.....	42
4.5. Adneksiyel tutulum varlığına göre izole paraaortik LNM oranları	44
4.6. Peritoneal sitoloji varlığına göre rekürrens riski.....	49
4.7. Pelvik LNM varlığına göre rekürrens riski	50
4.8. LVAİ varlığına göre rekürrens riski.....	50

ÖZET

CERRAHİ EVRELENMİŞ ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM KANSERİNDE İZOLE PARAAORTİK LENF NODU METASTAZI SIKLIĞI

Amaç: İzole paraaortik lenf nodu metastazı sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi konservatif yaklaşımlar açısından önemlidir. Çünkü pelvik lenf nodu negatif olan veya sentinel lenf nodu negatif olan hastalarda, paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmadığında, izole paraaortik lenf nodu metastazı varlığında, aslında Evre III C2 hastalığı olan hastalar yanlış olarak düşük evre kabul edilmekte ve adjuvan tedavileri eksik kalmakta ve sonuç olarak prognoz olumsuz etkilenmektedir. Bu çalışmada evreleme cerrahisi yapılan endometrioid tip endometrium kanseri hastalarında lenf nodu metastazı sıklığı ve izole paraaortik lenf nodu metastazı sıklığının saptanması ve lenfadenektominin gerekliliğinin ve anatomik seviyesinin sorgulanması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Bölümünde 2000-2015 tarihleri arasında cerrahi tedavi uygulanan 835 endometrium kanseri vakası olup izole paraaortik lenf nodu metastazı olan 417 hasta çalışmaya alındı. Endometrioid histolojik tip tümörü olan, Histolojik grade I-III, Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanan olgular araştırmaya dahil edildi. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmayan ve Non-endometrioid histolojiye sahip olgular çalışma dışı bırakıldı. Araştırma retrospektif olarak planlandı. Hastaların kliniko-patolojik verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi sisteminden elde edildi. Hastalar FIGO 2009 kriterlerine göre evrelendirildi. Ayrıca çalışmaya alınan hastalarda periton sitolojisi ve servikal glandüler tutulum gibi ek kriterler de değerlendirilmiştir. Sağkalım ve rekürrens ile ilişkili faktörler tek değişkenli Cox regresyon analizi ile belirlendi ve anlamlı bulunanlar çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilerek bağımsız prediktörler saptandı.

Bulgular: Hastaların %23'ünde LVAİ pozitif, %25,2'sinde Servikal glandüler tutulum pozitif ve %15,3'ünde Servikal stromal tutulum pozitif olarak saptandı. Pelvik lenf nodu metastazı (LNM) pozitif olan hasta oranı %10,3,

Paraaortik lenf nodu metastazı pozitif hasta oranı %5,3 olarak saptandı. Tüm popülasyonda izole paraaortik lenf nodu metastazı sıklığı %1,19 olarak saptandı. Ortanca total lenf nodu sayısı 30 (aralık 5-108) idi. Total lenf nodu sayısı 10'dan küçük olan hastaların oranı %2,6 (n:11) idi. İzole paraaortik lenf nodu olan hastalarda olmayanlara kıyasla rekürrens gelişme riski açısından anlamlı fark bulunmadı. İzole paraaortik LNM olan hastaların tümünde tümör boyutu 2 cm ve üzeri ve %40'ı grade III olarak saptandı. Ayrıca Retroperitoneal LNM ve paraaortik LNM'yi öngören ortak bağımsız prediktörler LVAİ ve servikal glandüler tutulum olarak saptandı.

Sonuç: Araştırmamızda retroperitoneal LNM ve paraaortik LNM için ortak bağımsız belirteçler olarak LVAİ ve servikal glandüler tutulumu saptanmıştır. Bu bağımsız prediktörler, direk yada histolojik faktörlerin birbirleriyle olan ilişkisine bağlı olarak dolaylı bir şekilde sağkalım ve rekürrens açısından risk oluşturmaları önem teşkil etmektedir. Bu bulgular ışığında lenfadenektominin gerekliliğini belirtmesi önemlidir. Ayrıca izoleparaaortik LNM olan hastalarda, tümör çapının büyük olması ve sağkalımın düşük olması bu hastalarda lenfadenektominin gerekliliğinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Sözükleler: Endometriyel kanser, lenf nodu metastazı, izole paraaortik lenf nodu tutulumu

ABSTRACT

ISOLATED PARAAORTIC LYMPH NODE METASTASIA FREQUENCY IN SURGICAL STAGED ENDOMETRIOID TYPE ENDOMETRIUM CARCINOMA

Aim: Determination of isolated paraaortic lymph node metastasis frequency and risk factors is important for conservative approaches. Because when paraaortic lymph node dissection is not performed in patients with negative pelvic lymph node or negative sentinel lymph node and in the presence of isolated paraaortic lymph node metastasis; patients with Stage III C2 disease are actually considered to be in the low stage and the adjuvant treatment is inadequate and consequently the prognosis is adversely affected. This study aimed to determine the frequency of lymph node metastasis and the frequency of isolated paraaortic lymph node metastasis in endometrioid type endometrium cancer patients who underwent staging surgery and to question the necessity and anatomical level of lymphadenectomy.

Material and Method: Between 2000-2015; there was total 835 endometrium cancer case to whom surgical treatment was applied and among these cases 417 patients with isolated paraaortic lymph node metastasis were included into this study. Histologic grade I-III, pelvic and paraaortic lymph node dissection cases with endometrioid histologic type tumor were included in the study. Cases with non-endometrioid histology and cases to whom para-aortic lymph node dissection was not applied; were excluded. The research was planned retrospectively. Clinicopathologic data of patients were obtained from patient files and hospital information system. Patients were staged according to the FIGO 2009 criteria. In addition, additional criteria such as peritoneal cytology and cervical-glandular involvement were also evaluated in the study patients. Survival and recurrence-related factors were determined by univariate Cox regression analysis and Significant predictors were included in the multivariate Cox regression model and independent predictors were found.

Results: Positive LVAI was detected in 23% of the patients, positive cervical-glandular involvement was detected in 25.2% of the patients and positive cervical-stromal involvement was detected in 15.3% of the patients. The rate of patients with positive pelvic lymph node metastasis (LNM) was 10.3% and the rate of positive patients with paraaortic lymph node metastasis was 5.3%. The overall frequency of isolated paraaortic lymph node metastases was found to be 1.19% in total population. The median total lymph node count was 30 (range 5-108). The proportion of patients with a total number of lymph nodes less than 10 was 2.6% (n: 11). There was no significant difference in risk of developing recurrence when patients with isolated paraaortic lymph nodes were compared to patients without isolated paraaortic lymph nodes. In all patients with isolated paraaortic LNM, tumor size was 2 cm and among these patients more than 40% were grade III. In addition, common independent predictors of retroperitoneal LNM and paraaortic LNM were found to be LVAI and cervical-glandular involvement.

Conclusion: LVAI and cervical glandular involvement were determined as common independent markers for retroperitoneal LNM and paraaortic LNM in our study. These independent predictors are important because they directly or indirectly cause risk for survival and recurrence depending on the relationship of histological factors to each other. It is important to mention that lymphadenectomy is indicated in these findings. In addition, in patients with isolated paraaortic LNM, a large tumor size and low survival may be considered as an indication of the necessity of lymphadenectomy in these patients.

Key words: Endometrial cancer, lymph node metastasis, isolated paraaortic lymph node involvement

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanserdir. Dünya çapında 2008 yılında yaklaşık 287,100 kadın endometrium kanseri tanısı almıştır [1]. Bir kadında yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %2,6'dır. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların %70-80'i tanı esnasında evre 1'dir ve %96 oranında 5 yıllık yaşam şansına sahiptir. Endometrium kanseri sıklıkla postmenopozal dönemde görülmektedir ve ortalama görülme yaşı 61'dir. Endometrium kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biri özellikle pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazlarını içeren ekstrauterin hastalığın varlığıdır. Lenf nodu değerlendirilmesine yaklaşım özellikle erken evre endometrium kanserine sahip hastalarda tartışmalıdır. Nodal yayılım oranı tümörün evre ve diferansiyasyon derecesine göre değişmektedir. İyi diferansiyasyon ve yüzeysel invazyona sahip olgularda bu risk %3-5 iken, kötü diferansiyasyon ve derin invazyona sahip olgularda ise bu risk %20 gibi yüksek bulunmuştur [2]. Aşağıdaki özelliklere sahip olgularda lenfadenektomi yapılması önerilmektedir.

- Seröz, şeffaf hücreli, veya yüksek gradeli histoloji
- Myometrial invazyon > %50

Endometrium kanseri için yeni uygulamalardan birisi de sentinel lenf nodu biyopsisi olup henüz araştırma aşamasındadır [3]. Endometrium kanseri tanılı 1101 hasta içeren 26 çalışmanın meta analizinde lenf nodu metastazını saptamada sentinel lenf nodu prosedürü %93 sensitivite göstermiştir [4]. Endometrium kanserlerinde lenf nodu metastazı önemli bir prognostik faktördür. Aynı zamanda adjuvant tedavinin planlanmasında major belirleyici faktörlerden birisidir. Bazı uzmanlar tarafından endometrial karsinomu olan tüm kadınlarda şüpheli lenf nodu olup olmamasına bakılmaksızın rutin lenf nodu diseksiyonunun yapılması kuvvetle tavsiye edilmektedir. Bazen pelvik lenf nodları negatif olduğu durumlarda da paraaortik lenf nodları pozitif olabilir [5, 6]. Orta ve yüksek riske sahip hasta gruplarında uygulanan paraaortik lenfadenektominin sağkalımda artış ile ilişkilili olduğunu destekleyen veriler mevcuttur.

Endometrioid tip endometrium kanserlerinde lenf nodu diseksiyonu ve diseksiyonun seviyesi halen tartışma konusudur. Son yıllarda daha konservatif yaklaşım benimsenmiş olup, bazı kriterler belirlenerek lenf nodu diseksiyonu seçilmiş hastalarda uygulanmaya başlanmıştır. Benzer olarak endometrium kanserlerinde sentinel lenf nodu uygulamaları da popüler bir yaklaşım olarak benimsenmeye başlanmıştır. Bu yaklaşımlar ile cerrahi morbiditeyi azaltmak için seçilmiş hastalarda paraaortik lenf nodu diseksiyonu standart cerrahi yaklaşımdan çıkarılmaya başlanmıştır. Ancak literatürde endometrium kanserinde izole paraaortik lenf nodu metastazı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. İzole paraaortik lenf nodu metastazı sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi konservatif yaklaşımların güvenliği açısından çok önemlidir. Çünkü, pelvik lenf nodu negatif olan veya sentinel lenf nodu negatif olan hastalarda, paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmadığında, izole paraaortik lenf nodu metastazı varlığında, aslında Evre III C2 hastalığı olan hastalar yanlış olarak düşük evre kabul edilmekte ve adjuvan tedavileri eksik kalmakta ve sonuç olarak prognoz olumsuz etkilenmektedir.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesinde evreleme cerrahisi yapılan endometrioid tip endometrium kanseri hastalarında lenf nodu metastazı sıklığı ve izole paraaortik lenf nodu metastazı sıklığının saptanması, izole paraaortik lenf nodu metastazı riskini predikte eden faktörlerin belirlenmesi, lenfadenektominin gerekliliğinin ve anatomik seviyesinin sorgulanması tezin amaçlarını oluşturmaktadır.

2000-2015 yılları arasında, endometrioid tip endometrium kanseri nedeniyle tam evreleme yapılan (TAH+BSO+BPPALND+SİTOLOJİ) hastalar araştırma kapsamına alınmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Dünya çapında 2008 yılında yaklaşık 287,100 kadın endometrium kanseri tanısı almıştır [1]. Endometrium kanserinin mortalite oranı her 100,000 kadında 1.7 ile 2.4 arasında değişmektedir. Yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %2,6'dır. Endometrium kanserinin ortalama görülme yaşı ise 61'dir. 2005 -2009 yıllarında yapılan bir çalışmaya göre yaşa göre endometrium kanserinin dağılımı Tablo 2.1 deki şekilde bulunmuştur [7].

Tablo 2.1. 2005 -2009 yıllarında yaşa göre endometrium kanserinin dağılımı

Yaş (yıl)	Görülme sıklığı (%)
20 -34	%1,5
35- 44	%6,0
45- 54	%19,0
55- 64	%32,6
75-84	%22,6
85 ve üzeri	%13,5

Endometrium kanserinin en yaygın semptomu hastaların %75-90'ında görülen anormal uterin kanamadır. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların %70-80'i tanı esnasında Evre 1'dir. Endometrium kanseri tanısı alan hastalar %20 oranında komşu organ ve lenf nodlarına yayılım ve %8 oranında uzak organ metastazı aşamasında başvurmaktadır [8].

2.2. Risk Faktörleri

2.2.1. Karşılanmamış östrojen tedavisi

Progesteronla karşılanmamış sistemik östrojen tedavisi endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskini belirgin artırır. Sadece östrojen içeren ilaçları kullanmaya başlayan hastalarda ilaca başladıktan 1 sene sonra %20-50 oranında endometrial hiperplazi geliştiği gösterilmiştir [9-11]. Yapılan

bir çok çalışmada karşılanmamış östrojen tedavisinin endometrium kanseri için relatif riski 1,1-15 kat artırdığı gösterilmiştir [12]. Bu risk aynı zamanda östrojen dozu ve maruziyet süresine de bağlıdır [13].

Östrojen-progesteron ile postmenopozal hormon tedavisi

Endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riski kombine östrojen ve progesteronun birlikte kullanılması ile önemli ölçüde azaltılabilir [14]. Semptomatik vajinal atrofi düşük doz vajinal östrojen uygulamasıyla tedavi edilebilir. Bu ajanların sistemik absorpsiyonu minimal olsa da, karşılayıcı progesteron kullanılmasını öneren gruplar mevcuttur. Kombine östrojen-progesteron içeren postmenopozal hormon tedavisi rejimlerinin endometrium kanseri riskini artırdığı yönünde kanıtlanmış veri yoktur.

2.2.2. Obezite

Obezite endometrium karsinomu ile ilişkili majör bir risk faktörüdür. 3 milyondan fazla hasta içeren 19 prospektif çalışmanın meta-analizinde vücut kitle endeksi (VKİ) değerinde her 5 kg/m² artışın endometrium kanseri gelişme olasılığını yaklaşık 1.5 kat artırdığı gösterilmiştir [15]. Aynı zamanda genç yaşlarda (<45 yaş) ortaya çıkan endometrium kanseri ile yüksek VKİ arasında da ilişkili bulunmuştur. Endometrium kanseri ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizmasında ekstragonadal yağ dokusundaki androjenlerin, endometrium kanseri için risk faktörü sayılan östrona dönüşmesi önemli bir yer almaktadır. Obezite aynı zamanda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle ilişkilidir [16]. Ciddi obezitesi (VKİ≥40 kg/m²) olan kadınlarda VKİ 30 kg/m² veya altı olan kadınlara kıyasla daha az agresif histolojik subtipte hastalık gelişmektedir. Ciddi obez hastalar genellikle hastalığın erken evresinde veya iyi diferansiyasyon ile prezente olmaktadır [17]. Fakat tüm bunlara rağmen endometrium kanseri olan hastalar arasında ciddi obezite paradoksal olarak artmış ölüm riskiyle ilişkili bulunmuştur [18]. VKİ>40 kg/m² olan hastalarda , VKİ<25 kg/m² olan hastalara göre ölüm riski 6,25 kat fazla saptanmıştır. Bu bulgunun patofizyolojisi tam açıklanamasa da, asıl faktörler obeziteyle ilişkili Diabetes Mellitus (DM), Koroner Arter Hastalığı

(KAH) veya endojen östrojenle metastatik hücrelerin devamlı indüklenmesi düşünülmektedir [19]

2.2.3. Tamoksifen

Postmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri riski arttığı gösterilmiştir [20]. Bu etki, doz ve süreye bağlıdır. Premenopozal dönemde ise, tamoksifenin endometrium kanseri riskini artırdığı konusunda yeterli kanıt yoktur. Tamoksifen, hem agonist hem de antagonist özelliklere sahip bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Meme dokusu üzerinde inhibitör, endometriyum dokusu üzerinde stimülatör etkiye sahiptir. Araştırmacılar 5 yıl ve üzeri zaman kesiminde Tamoksifen kullanan yaklaşık 20.000 hasta içeren iki büyük randomize çalışmanın metaanalizinde aşağıdaki sonuca varmışlar. Plasebo ile karşılaştırıldığı zaman 50 yaş üzerindeki kadınlar için endometrium kanseri riski yaklaşık üç kat arttığı gösterilse de 50 yaş altındaki kadınlar için ise bu risk artmamıştır [20]. Endometrium kanseri riski tamoksifen tedavisi kesildikten sonra da devam etmektedir. Tamoksifen kullanımının makul süresi genelde beş yıl kabul edilmektedir. ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynaecologists) tamoksifen kullanan kadınların endometrial karsinom açısından rutin taranmasını tavsiye etmemektedir. Fakat hastaların tamoksifen kullanımının getirdiği riskler hakkında bilgilendirilmesini ve endometrial hiperplazi veya endometrium kanseri semptomları açısından yakın takip edilmesini önermektedir [21].

2.2.4. Genetik faktörler

Endometrium kanseri hastasının birinci derece akrabalarında endometrium kanseri açısından genetik riskin artmış olduğu düşünülmektedir [22]. Birinci derece akrabasında endometrim kanseri olan 70 yaşında bir kadın hasta için, endometrium kanseri açısından kümülatif riskin %3,1 olduğu saptanmıştır (genel popülasyonda < %3).

2.2.4.1. Lynch sendromu

Lynch sendromu DNA mismatch tamir geninde mutasyondan kaynaklanan otozomal dominant hastalıktır. Lynch sendromu olan kadınlarda endometrium kanseri riski yüksektir ve aynı zamanda hastalık daha erken yaşda ortaya çıkmaktadır. Lynch sendromu olan olgularda kolon ve over kanseri sıklığı da artmıştır. Lynch sendromlu endometrium kanseri vakaları tüm endometrium kanseri tanısı almış hastaların %2 ile %5'ni oluşturmaktadır [23]. Lynch sendromlu kadınlar için, yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski %27-71'dir, fakat bu rakam genel popülasyonda %2,6 olarak kabul edilmektedir. Lynch sendromunda genel popülasyona benzer olarak endometrium kanseri genelde erken evre ve endometrioid histolojide görülmektedir.

2.2.4.2. BRCA gen mutasyonu

BRCA gen mutasyonu taşıyan kadınlarda meme ve over kanseri riski yüksektir. Bazı verilerde BRCA1 mutasyonlarının endometrium kanseri ile ilişkili olduğu vurgulansa da [24], diğer taraftan bir dizi prospektif çalışmada ise sadece tamoksifen kullanımı zamanı bu riskin arttığı gösterilmiştir [25]. Mevcut durumda bu bilgi daha fazla araştırılması gereken bir konu olarak kalmaktadır. BRCA taşıyıcılarında endometriumun seröz karsinomunun daha sık görüldüğünü iddia eden raporlar da mevcuttur [26].

2.2.4.3. Diğer genetik sendromlar

Cowden sendromu PTEN (Phosphatase and tension homolog) tümör süpressor geninde bir mutasyonla karakterize edilen otozomal dominant hastalıktır. Cowden sendromu karakteristik mukokutanöz lezyonlarla prezente olan ve sıklıkla myoma uterinin de eşlik ettiği bir hastalıktır. Cowden sendromlu hastalarda endometrium , meme, tiroid , kolorektal, renal hücreli kanser riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski %13-19 arasında değişmektedir [27].

2.2.5. Fitoestrogenler

Fitoestrogenlerin endometrium kanseri riski ile ilişkileri tartışmalıdır [28]. Fitoestrogenler östrojenik ve antiestrogenik etkileri olan non-steroidal bitkisel ajanlardır. Çalışmalarda 6-12 aylık soya kullanımının endometrial hiperplazi ve endometrium kanser riski artırmadığı gösterilmiştir [29]. Soya isoflavonoidlerinin uzun periyotta kullanılmasını inceleyen çalışmalarda ise farklı sonuçlara varılmıştır. Beş yıl boyunca 150 mg/gün soya izoflavonoidi kullanan veya plasebo grupundan oluşan 376 postmenopozal kadın değerlendirilmiştir. Endometrial biyopsi ile saptanan endometrial hiperplazi oranı soya kullanan grupta önemli derecede yüksek bulunmuştur (%3,8 ve %10) [30].

2.2.6. Endojen östrojenler

Aşırı endojen estrogenin en yaygın sebepleri kronik anovülasyon ve obezitedir [31]. Postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riski ile yüksek estrogen/androjen ve düşük SHBG seviyesi arasında korelasyon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [32, 33].

2.2.7. Kronik anovülasyon

Menarş ve premenopozal dönemde geçici anovülasyon görülmektedir. Polikistik Over Sendromu (PKOS), tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi anovülasyonla ilişkili en sık karşılaşılan durumlardır. Kronik anovülasyon durumunda progesteronla karşılaşma olmadan kronik östrojen üretimi endometriumun devamlı proliferasyonuna sebep olmaktadır.

2.2.8. Erken menarş ve geç menopoz

Erken yaşta menarş ve geç yaşta menopozun endometrium kanseri için risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir [34]. Her iki faktör uzamış östrojen stimülasyonu ile sonuçlanmaktadır.

2.2.9. Östrojen üreten tümörler

Bazı ovaryan tümörler aşırı östrojen üretiminden dolayı endometrium kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Endometrial neoplaziye en sık yol açan over

tümörü granüloza hücreli tümörlerdir. Granüloza hücreli tümörü olan hastalarda endometrial biyopsi ile %25-50 oranda endometrial hiperplazi ve %5-10 oranında endometrium kanseri saptanmaktadır [35]. Granüloza hücreli tümörle ilişkili olan endometrium kanseri genelde iyi diferansiye ve erken evrede endometrioid adenokarsinomdur [36].

2.2.10. Yaş

Endometrium kanseri genelde postmenopozal dönemde ortaya çıkmaktadır. Tanı anında ortalama yaş 61'dir. 50 yaş altında endometrium kanseri tanısı alan hastalarda sıklıkla obezite ve kronik anovülasyon gibi risk faktörleri bulunmaktadır [37].

2.2.11. Diyet faktörleri

Endometrium kanseri riskini arttırabilen spesifik yiyecek veya içecek yoktur [38, 39]. Bazı çalışmalar karbonhidrat içeriği yüksek olan besinlerle endometrium kanseri arasında ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Bu da yüksek olasılıkla obezite ile ilişkilidir [40].

2.2.12. İlişkili faktörler

2.2.12.1. Nulliparite ve İnfertilite

Parite ile endometrium kanseri riski arasında ters ilişki mevcuttur [41]. Endometrium kanseri riski nulliparite ve infertilite olgularında artmıştır.İnfertilite tedavileri ile endometrium kanseri riski arasındaki ilişkiyi gösteren kanıta dayalı veri yoktur [42].

2.2.12.2. Diyabet ve Hipertansiyon

Diyabet ve Hipertansiyonu olan hastalarda endometrium kanseri riski artmıştır [43]. Ayrıca Tip 2 DM hastaları, Tip 1 DM'den daha fazla risk taşımaktadır. Hiperglisemi, hiperinsulinemi, insulin rezistansı ve yüksek seviyede İnsulin-like growth faktör endometrial proliferasyona sebep olmakta, endometrium kanseri gelişimine yol açmaktadır [44].

2.2.12.3. Meme kanseri

Meme kanseri hikayesi olan hastalarda endometrium kanseri gelişme riski yüksektir. Aynı zamanda obezite ve nulliparite bu iki hastalık için ortak bir risk faktörleridir. Meme kanseri bulunan hastalarda seröz endometrium tümörleri riski de artmıştır. Vaka kontrollü çalışmalarda seröz histolojik tipe sahip olan hastalarda endometrioid histolojiye göre daha fazla oranda meme kanseri hikayesi mevcuttur (%3'e karşı %19) [45]. Meme kanserlerinin çoğu östrojen duyarlı olduğu halde seröz endometrium kanseri östrojen duyarlı olmayan tümörlerdir. Dolayısıyla bu ilişkinin etyolojisi net bilinmemektedir.

2.3. Histopatoloji ve Patogenez

2.3.1. Histopatoloji

Endometrioid histoloji en yaygın görülen endometrium kanseri tipidir. Endometrioid tümörler sıklıkla iyi prognoza sahip olup erken evrede tanı almaktadırlar.

Tablo 2.2. Endometrium kanserinin histolojik subtipleri

1. Endometrioid adenokarsinom

- Skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom
- Siliyalı adenokarsinom
- Sekretuar adenokarsinom
- Villoglanduler adenokarsinom

2. Seröz adenokarsinom

3. Şeffaf hücreli karsinom

4. Mikst adenokarsinom

5. Müsinöz adenokarsinom

6. Skuamöz hücreli karsinom

7. Transizyonel hücreli karsinom

8. Küçük hücreli karsinom

9. İndiferansiye karsinom

Endometrium kanserleri ışık mikroskopisi görüntüsü, klinik davranış ve epidemiyolojisine göre iki majör tipe ayrılmaktadır.

- **Tip 1 tümörler:** Grade 1 veya 2 endometrioid tip endometrium kanserleridir. Bu tümörler tipik olarak iyi prognozlu, östrojen bağımlı ve EİN (Endometrial İntraepitelial Neoplazi) gibi prekürsörlere sahip olup tüm endometrium kanseri hastalarının %80'nini oluşturur. Tip 1 Endometrium kanserlerinde immunhistokimyasal marker olarak PTEN gen mutasyonu, B-catenin gen mutasyonu ve BAF250a ekspresyonu görülür.
- **Tip 2 tümörler:** Endometrium kanserinin %10-20'ni oluşturan bu gruba grade 3 endometrioid ve non-endometrioid histolojik tipler (seröz, şeffaf hücreli, müsinöz, skuamöz, transizyonel hücreli, mezonefrik ve indiferansiye) dahildir. Bu tümörler sıklıkla yüksek gradeli, kötü prognozlu ve östrojen bağımsızdır. Bu grup için prekürsör lezyonlar yoktur. Tip 2 endometrium tümörlerinde P53 gen mutasyonu, p16 ve HNF-1beta aşırı ekspresyonu ve ER kaybı görülmektedir [46].

2.3.1.1. Endometrioid karsinom

Bu histolojik gruba endometrium kanseri hastalarında yaklaşık %75-80 oranında rastlanmaktadır. Endometrioid endometrium kanseri tümörün diferansiyasyonunun histopatolojik derecesine göre üç gruba ayrılmaktadır:

- Grade 1: Solid büyüme paterni %5 altındadır,
- Grade 2: Solid büyüme paterni %6-50 arasındadır,
- Grade 3: Solid büyüme paterni %50 üzerindedir.

Moleküler çalışmalar endometrioid karsinomun non-endometrioid karsinomlardan farklı genetik profile sahip olduklarını ortaya koymuştur [47].

Microsatellite instability (MSİ) ve PTEN, K-ras, Beta-catenin genlerindeki spesifik mutasyonlar endometrioid karsinomlar için karakteristiktir. Endometrioid karsinomun dört alt tipi vardır [48].

- Skuamoz diferansiasyon gösteren adenokarsinom
- Silialı adenokarsinom
- Sekretuar adenokarsinom
- Villoglanduler adenokarsinom

2.3.1.2. Seröz ve Şeffaf hücreli endometrium karsinomu

Seröz ve şeffaf hücreli endometrium karsinomları çok agresif tümörler olup genelde geç evrede tanı almaktadırlar. Bu tümörlerde myometriyal invazyon ve lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) çok sık görülür. Tüm endometrium kanserlerinin %1-5'i seröz endometrium, %5-10'u ise şeffaf hücreli karsinomdan oluşmaktadır. Her iki histolojik grup için yüksek grade ve kötü prognoz ortak özelliği geçerlidir [49]. Seröz endometrium kanseri overin veya tubanın seröz karsinomunu taklit edip batin içine yayılım eğilimindedir. Tümörün papiller yapıları mevcuttur. Olguların çoğunda psammom cisimcikleri görülmektedir. Şeffaf hücreli endometrium karsinomu tübülokistik, papiller ve solid paternlerden oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin sitoplazması bol glikojen varlığı nedeniyle berraktır. Myometrial invazyon bu olguların yaklaşık %80'inde görülmektedir [50]. Hücrelerde hyalinize saplı papillalar içine yerleşmiş hobnail yapıları (kabara çivisi) tipiktir.

2.3.1.3. Mikst endometrium karsinomu

Mikst karsinomlarda hem seröz hem de endometrioid büyüme paterni görülmektedir. Karsinom %50 veya daha fazla oranda seröz komponent içeriyorsa seröz endometrium karsinomu gibi kabul edilir. Seröz komponent %10'dan büyük fakat %50'den küçükse mikst karsinom gibi değerlendirilir.

2.3.1.4. Nadir alt tipler

Müsinöz, skuamöz hücreli, transizyonel hücreli ve küçük hücreli karsinomlar tüm endometrium kanserinin %2'den azını oluşturmaktadır.

2.3.2. Patogenez

Endometrium kanserinin patogenezi tümörün histolojisine göre değişmektedir.

2.3.2.1. Endometrioid histoloji (tip 1 karsinom)

Endometrioid histoloji karşılanmamış östrojen, endometrial hiperplazi ve erken yaşta ortaya çıkan hastalıkla ilişkilidir. Endometrioid tip endometrium kanserlerinde MSİ, K-ras ve PTEN mutasyonları ile DNA mismatch onarım defektleri tanımlanmıştır. P53 mutasyonu tip 1 tümörlerde nadirdir ve hastalığın geç aşamasında ortaya çıkabilir [51].

PTEN: PTEN fonksiyonunun kaybı endometrioid endometrium karsinogenezinin erken aşamasında rol almaktadır.

Mikrosatellit instability (MSİ): Sporadik endometrioid endometrium kanserlerinin yaklaşık %20'sinde MSİ görülmektedir. Non-endometrioid tiplerde MSİ'nin görülme oranı %5'in altındadır. MSİ aynı zamanda HNPCC (Hereditary non-polyposis colorectal cancer) olgularında da saptanmıştır. Kalıtsal veya kazanılmış MSH-6 mutasyonları ve diğer mismatch onarım mutasyonları MSİ ilişkili karsinomlarda yaygın görülmektedir [47].

2.3.2.2. Nonendometrioid histoloji (tip 2 karsinom)

Tip 1 tümörlerin aksine tip 2 neoplazmlar sıklıkla p53 mutasyonu ile ilişkilidir. Bu olgularda anormal p53 proteini ve yüksek Ki-67 birikimi olmaktadır [52]. Tip 2 neoplazmların diğer özelliği non-diploid karyotipe ve HER2/neu (cerb-2) aşırı ekspresyonuna sahip olmasıdır [53].

2.3.2.3. Seröz endometrium karsinomu

Endometriumun yüzey epitelinin (benign endometrial polip gibi) neoplastik transformasyonu ile oluşan endometrial intraepitelial karsinomun

(EİC) seröz karsinomla sonuçlanabildiği söylenmesine rağmen, bu konuda kanıta dayalı veri yoktur [51].

2.3.2.4. Şeffaf hücreli endometrium karsinomu

Endometrium kanserlerinin bu histolojik tipi için prekürsör lezyon veya epidemiyolojik risk faktörü net olarak bulunmamaktadır [54]. Bu tümörler östrojen ve progesteron reseptörleri eksprese etmezler. Aynı zamanda seröz karsinoma zıt olarak bu tümörlerde p53 mutasyonu negatiftir [55].

2.4. Tedavi Ve Prognozla İlişkili Biomarkerler

Endometrium kanseri için kabul edilen bu belirteçler östrojen ve progesteron reseptörleridir (ER/PR). Endometrial karsinomunun tedavisi için son zamanlarda hedef biyolojik tedavilere de ilgi artmaktadır. Bunlar arasında EGFR, HER-2/neu ve ER/PR mevcuttur. Endometrium kanserinde EGFR %49, HER-2/neu %59, ER %67 ve PR %71 oranında ekspresyon göstermektedir.

2.4.1. EGFR ekspresyonu

EGFR ekspresyonu non-endometrioid histolojik tipler ve metastastatik aşamada tanı almış hastalıkla ilişkilidir. Endometrioid histolojiye sahip hastalarda EGFR ekspresyonu sağkalımda %89'den %69'a kadar azalmayı öngörmektedir. Seröz ve şeffaf hücreli histolojiye sahip hastalarda ise EGFR ekspresyonu sağkalımda %86'dan %27'ye kadar bir oranda azalmayı öngörmektedir [56].

2.4.2. HER-2/neu aşırı ekspresyonu

HER-2 / neu aşırı ekspresyonu non-endometrioid histoloji, yüksek grade, ileri yaş ve derin myometrial invazyon ile ilişkilidir, ancak prognozla direkt bağımlı değildir [57].

Herceptin (Trastuzumab) humanize monoklonal antikor olup, HER2/neu (erbB2) reseptörü üzerinden aktive olmaktadır. Asıl kullanım alanı HER2/neu reseptörü pozitif olan meme kanserli olgulardır. HER2/neu reseptörü %20-30 oranında erken evre meme kanseri olgularında pozitif

bulunmaktadır. Endometrium kanserinde rekürrens veya metastatik hastalık için kullanılabilen Herceptinin başarısı sadece birkaç vaka raporunda gösterilmiş olsa da günümüzde standart uygulama değildir [58].

2.4.3. ER ve PR ekspresyonu

ER ve PR ekspresyonu tipik olarak birlikte görülür. Endometrioid karsinomlarda her iki reseptör vakaların %92 oranında görülmektedir. Yüksek gradeli tümörlerde her iki reseptörün ekspresyonu azalmaktadır. Seröz karsinomlarda ER olguların %31'inde, PR ise %12'sinde görülmektedir. Şeffaf hücreli karsinomlarda her iki proteinin ekspresyonu nadirdir [59].

2.5. Endometrium Kanseri Taraması

Endometrium kanseri için rutin tarama önerilmemektedir.

2.5.1. Orta veya yüksek riskli hastalar

Orta veya yüksek risk grubunda olsalar dahi asemptomatik hastalara rutin tarama tavsiye edilmemektedir. Rutin taramanın endometrium kanserine bağlı mortaliteyi azalttığını destekleyen kanıta dayalı veri yoktur. Bazı hastalar servikal sitolojideki anormal bulguların olması üzerine tanı almaktadır. Sıvı bazlı Pap smear testi endometrium karsinomlu hastalarının %60-65'ini saptayabilir [60]. Endometrial biyopsi konforsuz ve invaziv işlem olmasına rağmen, sensitif ve spesifik bir testtir. Transvajinal ultrasonografide endometrium kalınlığı postmenopozal kadınlarda sensitif test sayılabilir, fakat asemptomatik hastalarda sensitivitesi (%20 olmakla) düşmektedir. Yalnız pozitiflik oranı yüksek olduğu için spesifitesi de düşüktür. Dolayısıyla çoğu hastada sonunda endometrial biyopsiye gerek duyulmaktadır. Lynch sendromu olan hastalar dışında Amerikan Kanser Derneğinin tüm kadınlar için ana tavsiyesi endometrium kanserine yakalanma riskleri ve beklenmedik anormal kanama hakkında bilgi sahibi olmalarıdır.

2.5.2. Lynch sendromlu kadınlar

Lynch sendromlu kadınlar için yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski %27-71'dir, oysa ki bu rakam genel popülasyonda %3 olarak kabul edilmektedir. Bu hastalar için tarama ve profilaksi stratejisi endometrial örnekleme ve risk-azaltıcı histerektomidir [61].

2.5.3. Diğer genetik sendromlar

Bu hastalar için de Lynch sendromuna benzer şekilde olası tarama ve profilaksi stratejisi endometrial örnekleme ve risk-azaltıcı histerektomidir [61].

2.6. Semptomlar

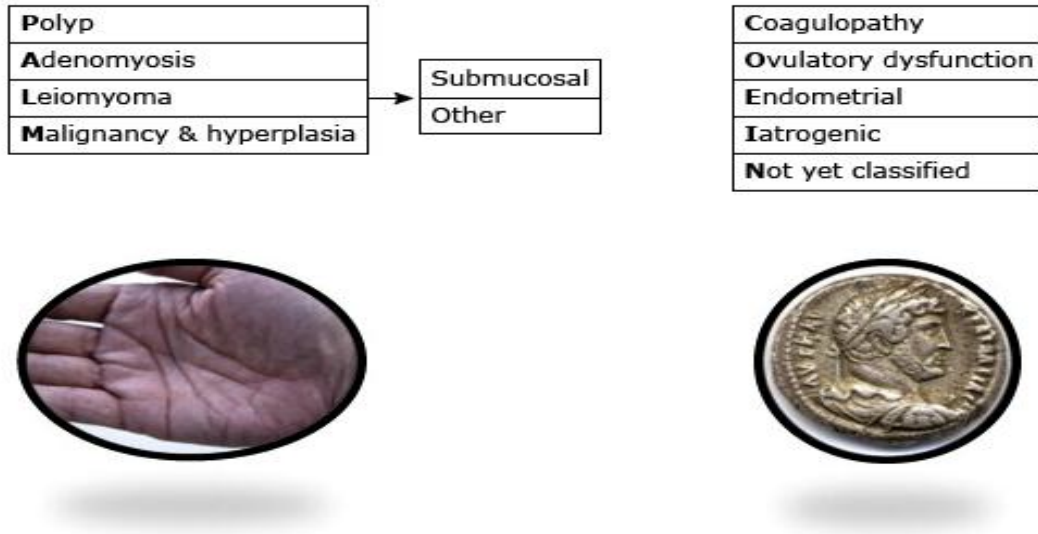
Endometrium kanserinin en yaygın semptomu hastaların % 75-90'da görülen anormal uterin kanamadır. Ancak bazı hastalar anormal kanama olmadan sadece servikal sitoloji anormalliği ile tanı alabilir.

2.6.1. Anormal uterin kanama

2.6.1.1. Anormal Uterin Kanamalarda Yeni Sınıflama Sistemi: PALM-COEIN

2011 yılında 6 kıta ve 17'nin üzerinde ülkeden araştırmacıların desteği ile International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Menstrual Disorders Group (FMDG) tarafından reproduktif çağda gebe olmayan kadınlarda anormal uterin kanamalarda kullanılan terminolojiyi standardize etmek amacıyla PALM-COEIN sınıflaması (polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometriyal, iatrogenic, not yet classified) oluşturulmuştur (Şekil 2.1).

Endometrial neoplazi şüphesi ortaya çıkan semptomlara, hastanın yaşına ve mevcut risk faktörlerine bağlıdır. Kanser riski kanama miktarı ile korele değildir. Anormal uterin kanaması olan her hastanın endometrium değerlendirilmesi gerekmektedir.



Şekil 2.1. PALM-COEIN sınıflaması [62]

Postmenopozal kadınlar: Lekelenme tarzında olsa bile postmenopozal kanaması olan olgular mutlaka değerlendirilmelidir. Postmenopozal kanaması olan olguların ileri değerlendirilme zamanı hastaların %3-20 oranında endometrium kanseri, %5-15 oranında endometrial hiperplaziye sahip oldukları ortaya çıkmıştır[63].

Perimenopoz kadınlar: Ovulatuvar kadınlarda olan intermenstrüel kanama, sık adet (iki adet arası 24 günden az), aşırı kanama (total volümü 80 ml üstünde) ve uzamış adet (7 günden daha fazla) gibi anormal kanama paternlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. İlaveten anovülasyonlu hastalarda 6 ay veya üzeri periyotta amenore mevcutsa endometrial hiperplazi şüphesi oluşmalıdır. Endometrial kanseri olguları arasında hastalığın %19 oranında 45-54 yaş aralığında ve %6 oranında 35-44 yaş aralığında ortaya çıktığı görülmüştür.

45 yaş altı kadınlar: Karşılanmamış östrojen maruziyeti (obezite, kronik anovülasyon), medikal tedavide başarısızlık hikayesi ve Lynch sendromu gibi risk faktörleri bulunan hastalarda persiste eden anormal uterin kanama mevcutsa ileri değerlendirme gerekmektedir. 45 yaş ve üzerinde yaşla birlikte endometrium kanseri riski arttığı için ACOG tarafından 45 yaş endometrium kanseri için sınır yaşı kabul edilmiştir[64].

2.6.2. Servikal sitoloji bulguları

Bazı servikal sitoloji bulguları endometrial neoplaziyle ilişkilidir.

Adenokarsinom: Bazen servikal sitolojide adenokarsinomla uyumlu bulgular görülmektedir. Bu gibi durumlarda adenokarsinomun nerden kaynaklandığını ortaya koymak için servikal ve endometrial biyopsi yapılması gereklidir.

Atipik glandüler hücreler: Servikal sitolojide atipik glandüler hücreler tespit edildiğinde adenokarsinoma benzer şekilde bu hücrelerin nerden kaynaklandığını ortaya koymak için endoservikal ve endometrial biyopsi yapılması gereklidir.

Endometrial hücreler: 40 yaş üzerinde kadınların servikal sitolojisinde bazen endometrial hücreler görülmektedir. Asemptomatik premenopozal kadınlarda bu durum patolojiyle nadiren ilişkili olduğundan ileri incelemeye gerek duyulmamaktadır [65]. Semptomatik veya yüksek risk taşıyan hastaların uygun değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.6.3. Görüntülemeye rastlantısal bulgular

Farklı endikasyonlarla uygulanan bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonda rastlantısal olarak endometrium kalın saptanabilir. Bu durumlarda endometrial hastalık açısından ileri değerlendirme endikedir.

2.6.4. Histerektomide rastlantısal bulgular

Benign hastalık sebebiyle uygulanan histerektomi materyalinde bazen endometrium kanseri veya endometrial hiperplazi tespit edilmektedir. Tüm anormal uterin kanaması olan hastalara cerrahinin planını yapmak amacıyla preoperatif endometrial örnekleme yapılmalıdır. İntraoperatif metastatik hastalıkla karşılaşma durumunda jinekolog-onkologa konsültasyon yapılmalıdır. Evreleme cerrahisinin jinekolog onkolog tarafından yapılmasının hastanın sağkalımı üzerine olumlu etkileri mevcuttur [66]. Eğer operasyon gerçekleşen hastanede jinekolojik onkolog mevcut değilse ve cerrah kanserin operatif yönetimi konusunda deneyimli değilse (lenfadenektomi gibi),

operasyona son verip ikinci bir operasyon için jinekolojik onkoloji uzmanı ile irtibata geçip tedaviyi düzenlemelidir. Endometrium kanseri veya endometrial hiperplazi patolojide benign sebeple yapılmış ameliyat spesmeninde karşılaşırsa uygun tedavisi jinekolog onkolog tarafından düzenlenmelidir.

2.7. Endometrium kanserinde risk grubu

2.7.1. Düşük risk tanımı

Endometrioid histoloji, grade 1 veya 2 olgular, hastalığı endometriuma sınırlı olgular (evre IA hastalık, yüzeysel invazyon) düşük risk grubundadır.

2.7.2. Orta risk tanımı

Yüksek riskli histolojik tipler hariç, myometrial invazyonu (evre IA veya IB) veya servikal stromal invazyonu olan (evre II) hastalar orta riskli olgu grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta nüks riski, düşük riskli gruba kıyasla belirgin artmıştır. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) orta riskli grubu **yüksek orta ve düşük orta** olmak üzere iki alt başlıkta değerlendiren kriterler belirlemiştir [67].

2.7.3. Yüksek risk tanımı

Hangi evrede olmasından bağımsız olarak, seröz, şeffaf hücreli adenokarsinomlar ve evre II-IV hastalığı olan hastalar yüksek riskli gruba dahil edilmelidir. Seröz veya şeffaf hücreli endometrium kanserleri oldukça agresif seyreden tümörlerdir

2.8. Tanı

2.8.1. Fizik Muayene

Endometrium kanseri tanısının fizik muayene ile konulması çok zordur. Fizik muayene sırasında hastaların çoğunluğunun obez, hipertansif ve postmenopozda oldukları görülmektedir. Endometrium kanseri ve endometrial hiperplazi şüphesi olan hastalarda uterusun boyutu, mobilitesi ve aksı pelvik muayene ile değerlendirilmelidir. Pelvik muayene sayesinde bu

bilgilerin edinilmesi ile endometrial örnekleme zamanı uterin perforasyon gibi olası komplikasyonlardan da kaçınılmış olur. Endometrial hiperplazi veya erken evre endometrium kanserinde tipik olarak çok büyük uterus olmasa da fizik muayene ile pelvik kitleler de tesbit edilebilir. Büyük, fikse uterus, uterin leiomyoma veya pelvik malignite ile ilişkili olabileceğinden ileri değerlendirme gerekmektedir. İlâveten pelvik muayene kanamanın kaynağını doğrulamakta yardımcıdır. Eğer hastaya cerrahi tedavi uygulanacaksa yapılan pelvik muayene laparoskopik, vajinal veya abdominal yolun seçiminde önemli bilgiler verecektir.

2.8.2. Laboratuvar değerlendirme

Reproduktif yaşta endometrial hiperplazi veya endometrial kanser şüphesi olan hastalarda beta-HCG testi yapılarak gebelik tanısı dışlanmalıdır. Beta-HCG testi bakılmadan endometrial örnekleme yapılırsa gebelik durumunda gestasyonel kese ciddi hasar görebilir. Uterin kanaması ciddi boyutlarda olan olgularda anemi ve koagülopati şüphesi varsa hematokrit ve pıhtılaşma testlerine de bakılması gereklidir.

2.8.3. Pelvik ultrasonografi

Endometrial hiperplazi veya endometrium kanseri şüphesi olan tüm anormal uterin kanamalı hastalara ilk tercih görüntüleme yöntemi genelde pelvik ultrasonografidir. Postmenopozal kadınlarda transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlığın değerlendirilmesi önerilmektedir. Asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık <4mm ise endometrial örnekleme yapılmasına gerek yoktur [68].

Endometrial neoplazi değerlendirmesi için altın standart endometrial örnekleme Kabul edilsede, bu hasta grubunda pelvik ultrasonografi endometrial örnekleme alternatif kabul edilmektedir. Premenopozal hastalarda ise pelvik ultrasonografi endometrial örnekleme alternatif sayılmamaktadır [68]. Ancak postmenopozal dönemde vajinal kanama olduğu takdirde endometrial kalınlık <4mm olsa dahi endometrial örnekleme yapılmalıdır [68].

2.8.4. Endometrial örnekleme

Endometrial biyopsi ayaktan uygulanabilen ve genel anestezi gerektirmeyen invaziv bir prosedürdür. Ofis koşullarında uygulanan pipelle endometrial biyopsi, endometrial neoplazi tanısı için çok efektif bir yöntemdir. Endometrial biopsi sonucu negatif gelen semptomatik hastalara D/C (dilatasyon ve küretaj) uygulanması gerekmektedir [69]. 7914 hasta içeren 39 çalışmanın meta-analizinde endometrial örnekleme sonucunda, D/C veya histerektomi materyalinin histopatolojik sonucu ile karşılaştırılmıştır. Neticede pipelle yöntemi, çok sensitif bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Atipili hiperplazi tanısı için sensitivitesi %81 olarak bulunmuştur. Postmenopozal hastalarda endometrium kanseri tanısı için sensitivitesi %99,6, premenopozal hastalarda ise %91 olmuştur. Hastaların %5'den küçük oranında ise yetersiz veya örnek yok şeklinde değerlendirilmiştir. Yöntemin spesifitesi %98-%100 olarak bulunmuştur [70].

Bazı olgular için cerrah başlangıç yöntem olarak D/C'yi tercih edebilir [71]. Bunlar:

- Ofis biyopsiyi tolere edemeyen olgular
- Aşırı vajinal kanamalı hastalar (tanısal ve tedavi yönünden)
- Endometrium kanser riski yüksek olanlar (Lynch sendromu vb.)
- Servikal stenozu olan hastalardır.

2.8.5. Histeroskopi

Bazı cerrahlar D/C ile birlikte, fokal lezyonları belirlemek için histeroskopi de kullanmaktadır. Histeroskopi endometrial kavitenin direk görüntülenmesini sağlamakla eksize edilecek veya biyopsi alınacak lezyonun belirlenmesini kolaylaştırır. Ancak maliyetinin yüksek olması, invazif işlem olması ve ilave tecrübe gerektirmesi histeroskopinin dezavantajlarıdır. Society of Gynecologic Oncology (SGO) histeroskopi uygulandığı zaman biyopsi yapılmasını önermektedir [72].

2.9. Endometrium Kanseriinde Prognostik Faktörler

2.9.1. Histolojik tipi ve evresi

Endometrium kanseri hastaları histolojik tipine ve evresine göre farklı prognoza sahiptirler. Grade I veya II endometrioid endometrium kanseleri tipik olarak iyi prognozlu tümörlerdir. Grade III endometrioid ve non-endometrioid histolojik tipler (seröz, şeffaf hücreli, müsinöz, skuamoz, transizyonel hücreli, mezonefrik ve indiferansiye) sıklıkla yüksek gradeli ve kötü prognozlu tümörlerdir.

2.9.2. Alt uterin segment tutulumu

Düşük riskli grupta sağkalımı kötü yönde etkileyen alt uterin segment tutulumunun nodal tutulumla ilişkili olduğu düşünülmektedir [73, 74].

2.9.3. Pozitif peritoneal sitoloji

Cerrahi evreleme yapılmış hastalarda yaklaşık %11 oranında pozitif peritoneal sitoloji saptanmaktadır ve bu hastalar genelde ekstrauterin hastalığa sahiptirler [75]. Ekstrauterin hastalığı olmayan olgularda pozitif peritoneal sitolojinin prognostik değeri tartışmalıdır. 2012 yılında 14704 hasta içeren çalışmada pozitif peritoneal sitolojinin tümörün histolojik tipi ile ilişkisiz olarak evre 1 veya evre 2 hastalarda prognostik değeri gösterilmiştir [76].

- Pozitif peritoneal sitoloji varlığı tümörün histolojik tipi ve grade'den bağımsız olarak kötü sağkalıma işaret etmektedir.
- Ölüm riski peritoneal sitolojisi negatif olan hastalara oranla yüksek bulunmuştur [76].

2.9.4. Yaş

Endometrium kanseri genelde genç hastalarda daha iyi prognoza sahiptir. İleri yaş hastaların hepsinde olmamakla birlikte çoğunda sağkalımı kötü etkilemektedir [77]. İlaveten ileri yaşlı hastalarda grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık görülmesi beklenmektedir. Yaşın bağımsız

prognostik faktör olması konusu tartışmalıdır. Jinekolojik onkoloji grubu evre 1 ve evre 2 hastalarda yaşa göre için 5 yıllık sağkalım oranını vermiştir:

Tablo 2.3. Evre I-II hastalara yaşa göre 5 yıllık sağkalım oranı

Yaş (yıl)	Sağkalım(%)
≤40 yaş altı	%96
41 - 50 yaş	%94
51 - 60 yaş	%87
61 - 70 yaş	%78
71 -80 yaş	%71
≥80 yaş	%54

65 yaş üstü hastalar sıklıkla derin myometrial invazyona, yüksek tümör grade'ine ve ileri evre hastalığa sahiptirler [78].

2.10. Yayılım

Tip 1 endometrial tümörlerin yayılım yolları şunlardır.

1. Komşu organlara direk yayılım
2. Lenfatik yayılım
3. Hematojen yayılım
4. Transtubal yolla periton boşluğuna yayılım
5. Port yeri metastazı

Seröz ve şeffaf hücreli tümörlerin yayılım paterni epiteliyal over kanser gibidir.

2.11. Tedavi Öncesi Değerlendirme

2.11.1. Tümör markerları

Endometrium kanserinde serum CA-125 değeri ekstrauterin yayılımı predikte etmek amacıyla kullanılabilir. 141 hasta içeren retrospektif bir çalışmada lenf nodu metastazı için 40 u/mL üzerindeki CA-125 değeri için %78 sensitivite ve %81 spesifite oranları bulunmuştur [79]. Bu sonuçlar başka çalışmalarda da doğrulanmıştır, fakat optimal sınır değer(>20,>35,>40) belirlenememiştir [80]. Bu çalışmalarda premenopozal

ve postmenopozal hastalar için CA-125 değerleri arasında kayda değer fark bulunmamıştır. Fakat ortalama CA-125 değeri premenopozal hastalarda kısmen yüksek bulunmuştur. CA-125 ayrıca tedavi öncesi yüksek değere sahip hastaların başlangıç tedavisinden sonraki takiplerinde de kullanılabilir.

2.11.2. Görüntüleme

Cerrahi evreleme planlanan hastalara servikal veya myometrial tutulumu değerlendirmeye yönelik pelvik veya abdominal görüntüleme gerekli değildir. Kontraslı MRI yöntemi myometrial invazyonu yaklaşık %57-100 servikal tutulumu ise %56-100 sensitivite ile tespit edebilmektedir [81]. Buna göre de MRI ile değerlendirmede tutulum olmasa dahi bu hastalara da tam evreleme cerrahisi yapılması gereklidir. Kontraslı MR lenf nodu metastazını saptamada BT veya PET-BT'den daha üstündür [82]. Fakat preoperatif bu amaçla kullanılması gerekli değildir. Endometrium kanseri olan tüm hastalarda cerrahi sırasında pelvik ve paraaortik lenf nodları palpasyonla değerlendirilmelidir.

Başlangıç değerlendirmesinin bir kısmı gibi PAAG (Posteroanterior akciğer grafisi) (kısaltmalara ekle) tüm hastalara önerilmektedir.

2.12. Evreleme Ve Primer Cerrahi Tedavi

Endometrium kanseri cerrahi olarak 2010 yılında revise edilen FİGO kalsifikasyonuna göre evrelenir (2010 International Federation of Gynecology and Obstetrics) [83].

Tablo 2.4. FIGO 2010 endometrium kanseri cerrahi evrelemesi

Evre I	Tümör uterusu sınırlı,uterin serozaya uzanım yok
IA	Tümör endometriumda sınırlı veya myometrial invazyon %50'yi geçmemiş
IB	Tümörün myometriyal invazyonu %50 veya daha fazla
Evre II	Servikal stromal tutulum vardır,ancak uterus dışında hastalık yoktur
Evre III	Tümör uterus dışında, pelvik yayılım mevcut
IIIA	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut
IIIB	Vajinal metastaz ve/veya parametrial tutulum mevcut
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı mevcut
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodu
IIIC2	Pozitif paraaortik lenf nodu, pozitif pelvik lenf nodu ile beraber veya değil
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulum ve/veya uzak organ tutulumu
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu mevcut
IVB	İntraabdominal ve/veya ekstra-abdominal metastaz (inguinal lenf nodu dahil) mevcut

2.12.1. Cerrahi evrelemeye genel bakış

Endometrium kanseri için Total Ekstrafasiyal Histerektomi+Bilateral Salpingooforektomi+Bilateral Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu standart evreleme cerrahisi olarak kabul edilmektedir [84]. Vajinal, laparoskopik veya robotik cerrahi seçenekleri de mümkündür. Diğer intraabdominal jinekolojik malignitelere benzer olarak endometrium kanserinde de komplet evreleme sırasında peritoneal sitoloji ve metastaz açısından şüpheli alanlardan biyopsi yapılmaktadır. Seröz ve şeffaf hücreli histolojik tipe sahip hastalarda omentektomi sıklıkla yapılmaktadır. Pelvik ve paraaortik lenf nodları selektif şekilde örneklenmelidir. Pelvik ve paraaortik lenf nodları palpasyonla değerlendirilmeli, büyümüş veya şüpheli olanları çıkarılmalıdır [85].

2.12.2. İntraoperatif inspeksiyon ve frozen inceleme

Operasyon odasında çıkarılmış olan uterus açılarak invazyon derinliği açısından değerlendirilmelidir. 2567 hasta içeren 16 çalışmanın meta-

analizinde intraoperative inspeksiyon myometrial invazyonu belirlemede %75 sensitivite ve %92 spesifite göstermiştir [86]. Frozen inceleme ise myometrial invazyon derinliği açısından ek bilgi sağlamaktadır. Bazen frozen inceleme özellikle erken evre ve düşük gradeli hastalıkta nihai patoloji ile uyum göstermeyebilir [87]. Speysmenin jinekolojik patolog veya genel patolog tarafından değerlendirilmesinin de inceleme sonucunu etkilediği gösterilmiştir [88].

2.12.3. Lenf nodu değerlendirilmesi

Endometrium kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biri özellikle pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazını içeren ekstrauterin hastalığın varlığıdır. Lenf nodu değerlendirilmesine yaklaşım özellikle erken evre endometrium kanserine sahip hastalarda tartışmalıdır.

2.12.3.1. Nodal metastazın prevalansı ve risk faktörleri

Nodal yayılım oranı tümörün evre ve grade'ine göre değişmektedir. İyi diferansiasyon ve yüzeysel invazyona sahip olgularda bu risk %3-5 iken, kötü diferansiasyon ve derin invazyona sahip olgularda ise bu risk %20 gibi yüksek bulunmuştur [2].

Aşağıdaki özelliklere sahip olgularda lenfadenektomi yapılması önerilmektedir:

- Seröz, şeffaf hücreli, veya yüksek gradeli histoloji
- Myometrial invazyon > %50
- Serviks tutulumu
- Over tutulumu

Gros olarak uterusu sınırlı hastalığa sahip seröz endometrium kanseri olgularında yapılan bir çalışmada %19 oranında nodal metastaz gösterilmiştir [89]. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapıldıktan sonra pelvik lenf nodları açığa çıkarılmalı ve palpe edilmeli, büyümüş veya

şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır. Eksternal iliak lenf nodlarının sirkumfleks iliak ven distalinde kalan kısmı çıkarılırsa lenf ödem riski artmaktadır [90]. Paraaortik lenfadenektomi çoğu cerrah tarafından renal ven seviyesine kadar uygulanmaktadır [91].

2.12.3.2. Lenf nodu değerlendirmesinde tartışmalar

Endometrium kanserinde pelvik ve paraaortik lenf nodları için örnekleme veya tam lenfadenektomi uygulanması arasında tartışma devam etmektedir [92, 93]. Pelvik ve paraaortik lenf nodları tüm hastalarda intraoperatif olarak FİGO cerrahi ve patoloji evreleme sistemine göre değerlendirilmelidir [85, 94].

2.12.3.3. Paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesi

Bazen pelvik lenf nodları negatif olduğu durumlarda da paraaortik lenf nodları pozitif olabilir [5, 6]. Orta ve yüksek riske sahip hasta gruplarında uygulanan paraaortik lenf adenektominin sağkalım artışı ile ilişkili olduğunu destekleyen veriler mevcuttur. Endometrium kanserinin tüm evrelerini içeren, pelvik LND veya kombine pelvik ve paraaortik LND uygulanmış 671 hastadan oluşan bir retrospektif kohort çalışmanın verileri aşağıda gösterilmiştir. Her iki grup için takip süresi yaklaşık 7,5 yıl olmuştur [95]. Sekiz yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları sadece pelvik LND yapılan gruba göre kombine pelvik ve paraaortik LND yapılan grupta önemli oranda yüksek bulunmuştur (%69'a karşın %84). Paraaortik LND özellikle yüksek gradeli tümörlerde sağkalımı pozitif yönde etkilemektedir. Endometrioid tip endometrium kanserli büyük hasta serilerinde, paraaortik rekürrens grade 3 tümöre sahip olgularda yüksek sıklıkta ortaya çıktığı gösterilmiştir [96].

2.12.3.4. Lenf nodu örnekleme ve Lenfadenektomi tartışması

Endometrium kanserinde lenf nodu örneklemesinin amacı biyopsi ile nodal hastalığın gösterilmesidir. Lenfadenektomi ile tüm lenf nodları yatakları anatomik dağılım boyunca çıkarılmaktadır. Lenf nodu örnekleme sırasında daha kesin prognostik bilgi sağladığından multiple alandan biyopsi alınması

önerilmektedir [97]. Endometrium kanserinde grade I veya II hastaların evre IA veya evre IB olduğu düşünülerek bu hastalar için TAH+BSO ve Palpasyonda büyümüş lenf nodlarının örneklenmesi ile sınırlı cerrahinin yeterli olduğunu savunan uzmanlar vardır [98]. Bu hastalarda sadece TAH+BSO ameliyatını takiben %90 beş yıllık sağkalım oranı gösterilmiştir [99]. Bazı uzmanlar tarafından ise endometrial karsinomu olan tüm kadınlarda şüpheli lenf nodu olup olmamasına bakılmaksızın rutin lenf nodu örneklemesinin yapılması kuvvetle tavsiye edilmektedir.

Özellikle nodal hastalık ihtimali zayıf olan hastalarda (düşük riskli evre I hastalar) komplet pelvik ve paraaortik lenfadenektominin morbiditesinin, faydasından fazla olduğuna inanan uzmanlar da vardır. Alt ekstremitelerde lenfödem ve ona bağlı selülit pelvik ve paraaortik LND ile ilişkili durumlardır. Lenf ödem riski %5 -%38 arasında değişmektedir [90]. Lenf ödem riski çıkarılan lenf nodu sayısı ve adjuvan radyoterapi ile de ilişkilidir. Çıkarılan lenf nodu sayısı 10 veya üzerindeyse lenfödem riski %3-%10 oranındadır [100].

2.12.3.5. Sentinel lenf nodu biyopsisi

Endometrium kanseri için sentinel lenf nodu biyopsisi araştırma aşamasındadır [3]. 1101 endometrium kanseri tanılı hasta içeren 26 çalışmanın metaanalizinde lenf nodu metastazını saptamada sentinel lenf nodu prosedürü %93 sensitivite göstermiştir [4]. Sentinel lenf nodu hipotezine göre tümör hücreleri diğer lenf nodlarına yayılmadan önce primer tümörden sonra ilk olarak bekçi olarak tanımlanan bir veya birkaç lenf noduna migrasyon yapmaktadır. Çoğu hastada boya veya izleyici maddenin peritümöral enjeksiyonu ile sentinel lenf nodları belirlenmektedir. Endometrium kanserinde boyanın enjeksiyon yeri de tartışmalıdır [101]. Servikal, subserozal ve histeroskopi aracılığı ile endometrial enjeksiyon alanları çalışmalarda değerlendirilmiştir [102]. 26 çalışmanın metaanalizinde sentinel lenf nodlarını saptamada en sensitive olan periservikal, en az sensitivite gösteren ise histeroskopik enjeksiyon olmuştur [4].

2.13. Tedavi Yaklaşımı

2.13.1. Düşük riskli endometrium kanserinin tedavisi

Cerrahi tedavi düşük riskli endometrium kanseri için standart tedavidir ve genelde prognoz çok iyidir. Adjuvan tedavi sıklıkla önerilmemektedir.

Düşük risk tanımı:

- Endometrioid histoloji, grade 1 veya 2 olgular
- Hastalığı endometriuma sınırlı olgular (evre 1A hastalık, yüzeysel invazyon)

Primer cerrahi sırasında evrenmemiş düşük riskli hastalarda nodal tutulum ihtimali %5'in altında olduğu için yeniden evreleme önerilmemektedir. Düşük riskli grupta alt uterin segment tutulumu çoğu zaman dışlanamamaktadır. Sağkalımı kötü yönde etkileyen alt uterin segment tutulumunun nodal tutulumla ilişkili olduğu düşünülmektedir [73, 74]. Alt uterin segment tutulumu olan hastalar sıklıkla düşük risk grubunda değerlendirilmektedir [103].

2.13.2. Cerrahi

Total ekstrasfiyal histerektomi+bilateral salpingooforektomi ve bilateral pelvik paraaortik lenf nodlarının palpasyonla değerlendirilmesi düşük risk grubu için standart yaklaşım sayılmaktadır.

2.13.3. Postoperative tedavinin rolü

Düşük risk grubunda cerrahi tedaviyi takiben beklenen primer risk vajen kubbesinde gelişen lokal rekkürenstir. Fakat bu risk %5'in altındadır [104]. Bunun için çoğu merkez tarafından postoperatif adjuvan tedaviye gerek duymadan takip önerilmektedir.

2.13.4. Radyoterapi

Radyoterapi lokal nüksü azaltsa da genel sağkalımı iyileştirmemektedir. Pelvik eksternal radyoterapi (EBRT) uygulanan hastalarda sekonder kanser riski ve radyoterapiye bağlı komplikasyonlar oluşabilmektedir. Vajinal brakiterapi (VBT) pelvik eksternal radyoterapiden daha az toksiteye sahiptir. Uterusa sınırlı hastalığa sahip 560 olgu içeren çalışmanın analizinde pelvik eksternal radyoterapinin sağkalımı uzatmadığı, sekonder malignite riskini artırdığı ve ciddi komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir [105]. Benzer verilerde de düşük risk grubu için radyoterapinin faydasından çok risklerinin olduğu gösterilmiştir. Neticede düşük risk grubu için adjuvan tedavi önerilmemektedir.

2.13.5. Progesteron tedavisi

Endometrium kanseri aşırı östrojen üretimi ile ilişkili olduğundan adjuvan tedavi olarak progesteron kullanılabilir. Dört çalışmanın meta-analizinde progesteron tedavisi alan grupla almayan grubun kıyaslanması sonucunda beş yıllık sağkalım açısından fark bulunmamıştır [106].

2.14. Prognoz

Düşük risk grubunda nüks riski düşüktür ve prognoz genelde çok iyidir. Beş yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir [107].

2.14.1. Orta riskli grupta endometrium kanserinin tedavisi

Yüksek riskli histolojik tipler hariç, myometrial invazyonu (evre IA veya IB) veya servikal stromal invazyonu olan (evre II) hastalar orta riskli olgu grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta nüks riski, düşük riskli gruba kıyasla belirgin artmıştır. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) orta riskli grubu **yüksek orta ve düşük orta** olmak üzere iki alt başlıkta değerlendiren kriterler belirlemiştir [67].

Yüksek orta riskli grup yaş ve üç patolojik faktöre (derin myometrial invazyon, grade II veya III histoloji ve LVAI olması) göre belirlenmektedir. Yaş>70 ise bir risk faktörü, yaş 50-69 arası ise iki risk faktörü, yaştan bağımsız her üç risk faktörü mevcut hastalar yüksek orta riskli gruba dahil edilmektedir [67].

Düşük orta riskli grupu yüksek orta riskli grup kriterlerine uymayan hastalar oluşturur.

2.14.1.1. Tedavi yaklaşımı

Orta riskli grupta adjuvan olarak gözlem veya radyoterapi kullanılabilir. Düşük orta riskli grup genelde iyi prognoza sahiptir. Bu hastalarda adjuvan radyoterapinin riskleri faydasından fazla olduğu için uygun bir seçenektir [67]. Yüksek orta riskli grup için adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Bu hastalarda lokal nüks riski arttığından adjuvan radyoterapi vermekle bu risk önemli oranda azaltılır [108]. Ancak adjuvan radyoterapinin genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Adjuvan kemoterapinin yüksek orta riskli grupta etkinliğini gösteren kanıta dayalı yeterli veri yoktur. Fakat bazı uzmanlar derin invazyonu olan, grade 3 ve LVAI'u olan yüksek orta riskli grupta kullanılmasını tercih etmektedir.

2.14.2. Kombine tedavi modaliteleri

Radyoterapi lokal nükslerde etkin olsa da uzak nükslerde etkisizdir. Buna göre de kemoterapi ve radyoterapinin kombine kullanılmasını öneren merkezler vardır. Fakat bu seçeneğin faydasını ve risklerini tam inceleyen tutarlı veri yoktur [109]. Bazı çalışmalarda derin invazyon gösteren, grade 3 olan veya LVAI'u olan yüksek orta riskli grupta kombine modalitenin uzak ve/veya lokal nüksü azaltarak sonuçları iyileştirdiği gösterildiğinden adjuvan kemoradyasyon kullanılabilir [110]. Önerilen modalite 3-4 kür karboplatin ve paklitaksel + vajinal brakiterapidir.

2.14.3. Yüksek riskli grupta endometrium kanserinin tedavisi

Hangi evrede olmasından bağımsız olarak, seröz, şeffaf hücreli adenokarsinomlar ve evre II-IV hastalığı olan hastalar yüksek riskli gruba dahil edilmelidir. Seröz veya şeffaf hücreli endometrium kanserleri oldukça agresif seyreden tümörlerdir. Beş yıllık sağkalım oranı seröz tümörler için %45, şeffaf hücreli tümörler için %65 ve endometrioid tümörler için ise %91 rapor edilmiştir [111]. Erken evre hastalarla kıyaslandığında evre III hastaların beş yıllık yaşam şansının ciddi anlamda azaldığı görülmektedir [111].

2.14.3.1. Tedavi yaklaşımı

Yüksek riskli grup için kanıta dayalı verilerin yetersizliği nedeniyle net bir tedavi kılavuzu yoktur. Evre III cerrahi tedaviye aday olmayan hastalar rekürren veya metastatik endometrium kanseri gibi tedavi edilmelidir.

2.15. Seröz Endometrium Kanseri

2.15.1. Myometrial invazyonu olmayan evre IA hastalar

Bu hastalara adjuvant kemoterapi vermeden sadece vajinal brakiterapi verilmesi önerilmektedir [112].

2.15.2. Myometrial invazyonu olan Evre IA veya IB hastalar

Bu hastalara adjuvant kemoterapi+radyoterapi uygulanması önerilmektedir [113]. Karboplatin ve paklitaksel tercih edilen ajanlardır.

2.15.3. Evre II hastalar

Bu hastalara adjuvan kemoterapi+radyoterapi önerilmektedir. Evre II endometrium kanseri hastalarına adjuvan kemoterapi verilmesinin faydası çok sayıda çalışmada gösterilmiştir [114]. Bu çalışmada radyoterapiden bağımsız olarak adjuvan kemoterapinin aşağıdaki faydaları gösterilmiştir [114].

- Nüks oranını kemoterapi almayan hastalara kıyasla önemli oranda azaltır (%50'a karşın %10)
- Beş yıllık progresyonsuz sağkalımı önemli oranda iyileştirir (%41'a karşın %86)
- Genel sağkalımı iyileştirir (%64'a karşın %88)

2.15.4. Şeffaf hücreli endometrium kanseri

Evre I veya evre II şeffaf hücreli endometrium kanserinde optimal yönetim kılavuzunu ortaya koyan prospektif veri yoktur. Pelvik radyoterapi alsın yada almasın bu hastalara vajinal brakiterapi önerilmektedir. Adjuvan kemoterapi de bazı merkezler tarafından önerilmesine rağmen etkisini gösteren kanıta dayalı veri bulunmamaktadır [115].

Pelvik radyoterapi almayan evre I veya evre II şeffaf hücreli endometrium kanseri hasta grubunda vajinal brakiterapi progresyonsuz sağkalımı etkilememekle birlikte genel sağkalımı önemli oranda iyileştirmektedir (50 aya karşın 140 ay). Tek başına veya vajinal brakiterapi ile verilen adjuvan kemoterapi progresyonsuz ve genel sağkalımı etkilememiştir [115].

2.15.5. Histolojiden bağımsız olarak evre III hastalar

Tümör uterus dışında, pelvik yayılım mevcut olan evre III hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Platin bazlı adjuvan kemoterapi bu hastalarda radyoterapiden bağımsız olarak hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı önemli oranda iyileştirmektedir [116].

2.15.6. Tercih edilen kemoterapi protokolleri

Yüksek riskli enometrial kanseri olan hasta grubunda karboplatin ve paklitaksel önerilmektedir [117].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Popülasyonu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde 2000-2015 tarihleri arasında cerrahi tedavi uygulanan 835 endometrium kanseri vakası olup izole paraaortik lenf nodu metastazı olan 417 hasta üzerinden araştırma popülasyonu oluşturuldu. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun bilimsel ve etik açılarından onayı alınarak çalışma planlandı (Ek 1).

3.2. Çalışmaya Dahil Olma Koşulları

- Endometrioid histolojik tip tümörü olan,
- Histolojik grade I-III,
- Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanan olgular

3.3. Çalışmaya Dahil Olmama Koşulları

- Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmayan,
- Non-endometrioid histolojiye sahip olgular

3.4. Klinik-Patolojik Veriler

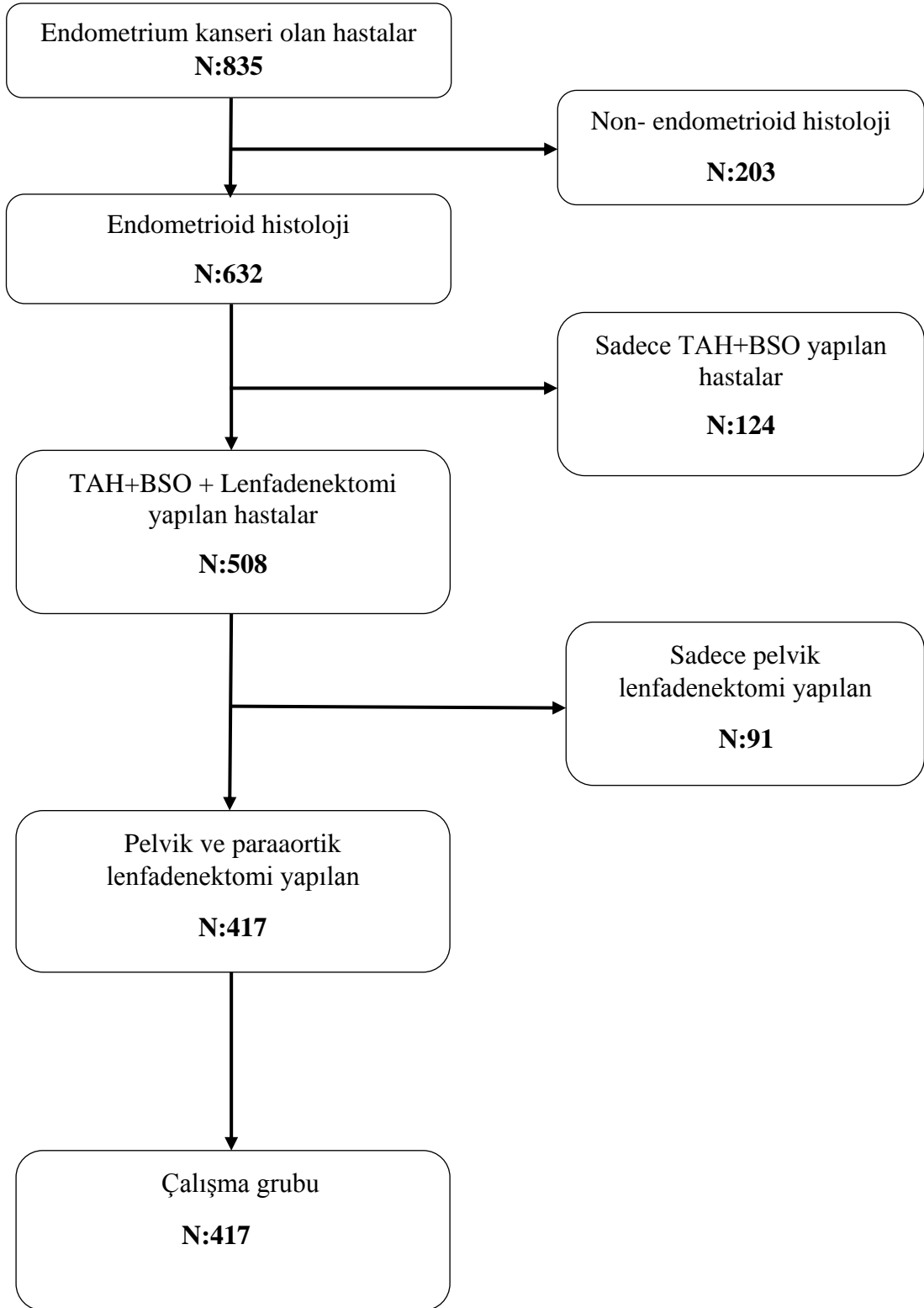
Hastaların klinik-patolojik verileri Hacettepe Üniversitesi bilgisayarlı veri tabanından elde edilerek retrospektif çalışma formatında gerçekleştirildi. İlgili çalışmanın takip çizelgesi Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Tüm işlemler jinekolog onkologlar tarafından yapılmıştır. Tüm hastalara total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, sitoloji alınması, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi uygulandı. Pelvik lenfadenektomi eksternal ve kommon iliak damarlar üzerindeki ve obturator fossadaki lenfatik dokuların çıkarılmasını kapsamaktadır. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu aort bifurkasyonundan başlayarak lateralde parakaval ve paraaortik lenfatik dokuların ve superiorda ise sol renal damarlara kadar olan tüm lenfatik dokuların çıkarılmasını kapsamaktadır. Endometrium kanseri olan hastalar

revize 2009 Uluslararası Jinekoloji ve Doğum Federasyonu (FIGO) evreleme sistemi kullanılarak evrelendi. Ayrıca çalışmaya alınan hastalarda periton sitolojisi ve servikal glandüler tutulum gibi ek kriterler de değerlendirilmiştir. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri, hastanın yaşı, histolojik alt tipi, FIGO grade, myometrial invazyon derinliği, tümör boyutu, LVAI, servikal ve adneksiyal tutulum ve lenf nodu metastazı varlığı değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 for Windows (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki kategorili risk grupları ile ilişkili faktörlerin tespitinde bağımsız örneklemelerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Pearson Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Retroperitoneal LNM ve Paraaortik LNM varlığı üzerinde etkili olabilecek olası risk faktörleri tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi, bağımsız belirteçler ise çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile saptandı. Rekürrens ve mortalite üzerinde etkili olabilecek olası risk faktörleri tek değişkenli cox regresyon analiz ile incelendi. Rekürrens riskini öngören bağımsız belirteçler çok değişkenli Cox regresyon ile saptandı. Sağkalım riskini öngören bağımsız belirteçler exitus olan hasta sayısının azlığı nedeniyle saptanamadı. Risk faktörlerine ait sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizi ile test edildi.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 3.1. Çalışma takip şeması

4. BULGULAR

4.1. Patolojik ve Demografik Bulgular

Çalışma popülasyonu, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO), sitoloji alınması ve pelvik+paraaortik lenfadenektomi uygulanan toplam 417 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 26-86 yıl arasında olup ortalama yaş $58,8 \pm 10,1$ yıl idi. Premenopozal hasta oranı %19,7 (n:82), postmenopozal hasta oranı %80,3 (n:335) idi. Grade I hasta oranı %59 (n:246), grade II hasta oranı %28,1 (n:117), grade III hasta oranı %11 (n:46) idi, hastaların %1,9'unda (n:8) otoliz nedeniyle grade değerlendirilemedi. Tümör 50 hastada endometriuma sınırlı (%12), 186 hastada (%44,6) <%50 yüzeysel invazyon, 181 hastada (%43,4) derin invazyon olarak tespit edildi. Tümör boyutu için sınır değer 2 cm. kabul edilerek, hastaların %30,5'inde (n:127) tümör boyutu 2 cm ve altı, geriye kalan (%69,5; n:290) ise 2 cm'nin üzerinde bulundu. Hastaların %23'ünde (n:96) LVAİ pozitif, %77'sinde (n:321) negatif bulundu. Servikal glanduler tutulum pozitif hasta oranı %25,2 (n:105), negative hasta oranı %74,8 (n:312) olarak saptandı. Servikal stromal tutulum pozitif hasta oranı %15,3 (n:64), negative hasta oranı %84,7 (n:353) olarak saptandı. Pelvik lenf nodu metastazı (LNM) pozitif olan hasta oranı %10,3 (n:43), negative hasta oranı %89,7 (n:374) olarak belirlendi. Paraaortik lenf nodu metastazı pozitif hasta oranı %5,3 (n:22), negatif hasta oranı %94,7 (n:395) olarak bulundu. Paraaortik lenf nodu metastazı pozitif olan 22 hastadan 17 olguda pelvik ve paraaortik lenf nodlarının birlikte tutulumu izlenirken, 5 hastada ise sadece izole paraaortik lenf nodu metastazı saptandı. Dolayısıyla 417 hastada izole paraaortik lenf nodu metastazı sıklığı %1,19 olarak saptandı. Hastalardan çıkartılan ortanca pelvik lenf nodu sayısı 24 (aralık 3-90), ortanca paraaortik lenf nodu sayısı 5 (aralık 1-50), ortanca total lenf nodu sayısı 30 (aralık 5-108) idi. Total lenf nodu sayısı 10'dan küçük olan hastaların oranı %2,6 (n:11) idi. Hastaların %2,4'ünde (n:10), omentum tutulumu pozitif, geri kalanlarda negatif (%97,6; n:407) saptandı. Sitoloji 24 hastada (%5,8) pozitif, 393 hastada (%94,2) negatif saptandı. Hastaların %11,5'inde (n:48) lenf

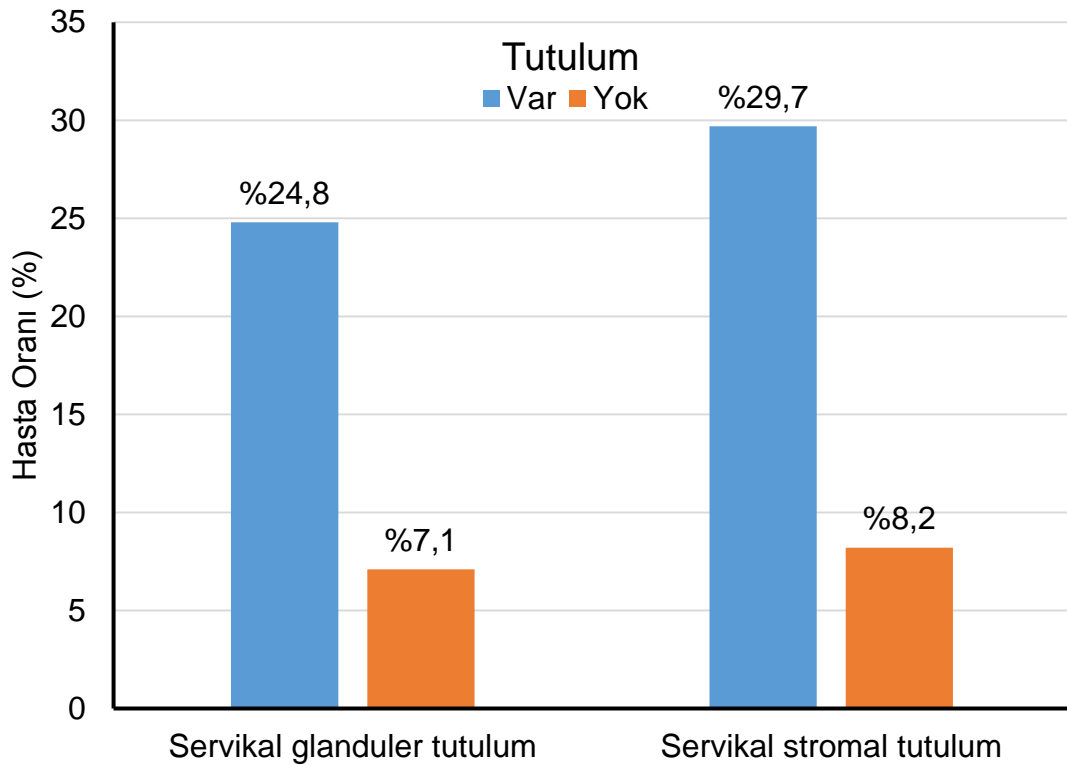
nodu metastazı pozitif, %88.5'inde (n:369) negatif saptandı. Değerlendirilen hastalardan 5 hastada (%1.2) izole paraaortik ,17 hastada pelvik ve paraaortik birlikte, 26 hastada ise sadece pelvik lenf nodu metastazı mevcuttu.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve patolojik verileri

Değişkenler	Tüm Popülasyon n = 417
Yaş (yıl)	58,8±10,1
>60	178 (% 42,6)
≤60	239 (%57,4)
Menopozal Durum	
Premenopozal	82 (%19,7)
Postmenopozal	335 (%80,3)
FIGO Grade	
Grade I	246 (%59,0)
Grade II	117 (%28,0)
Grade III	46 (%11,0)
Otoliz	8 (%2,0)
Lenfovaskuler alan invazyonu	
Var	96 (%23,0)
Yok	321 (%77,0)
Primer tümör boyutu (cm)	
≤2cm	127 (%30,5)
>2cm	290 (%69,5)
Servikal glanduler tutulum	
Yok	312 (%74,8)
Var	105 (%25,2)
Servikal stromal tutulum	
Yok	353 (%84,7)
Var	64 (%15,3)
Myometrial invazyon	
Yok	50 (%12,0)
MI <1/2	186 (%44,6)
MI >1/2	181 (%43,4)
Lenf nodu tutulumu	
Pozitif	48 (%11,5)
Negatif	369 (%88,5)
Pelvik lenf nodu tutulumu	
Pozitif	43 (%10,3)
Negatif	374 (%89,7)
Paraaortik lenf nodu tutulumu	
Pozitif	22 (%5,3)
Negatif	395 (%94,7)
Peritoneal sitoloji	
Pozitif	24 (%5,8)
Negatif	393 (%94,2)
Omentum tutulumu	
Pozitif	10 (%2,4)
Negatif	407 (%97,6)
Tüm hastalara pelvik+paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.	

4.2. Retroperitoneal LNM ile İlişkili Histolojik Faktörler

Grade III olan hastalarda retroperitoneal LNM oranı Grade I-II olanlara kıyasla daha yüksekti (%26,1 karşı %9,6; $p=0,003$). Primer tümör boyutu (PTB) 2 cm üzerinde olan hastalarda retroperitoneal LNM oranı $PTB \leq 2$ cm olan gruba kıyasla daha yüksekti (%14,5 karşı %4,7; $p=0,004$). Servikal glanduler tutulum olan hastalarda olmayanlara kıyasla retroperitoneal LNM oranı daha yüksekti (%24,8 karşı %7,1; $p<0,001$). Servikal stromal tutulum olan hastalarda olmayanlara kıyasla retroperitoneal LNM oranı daha yüksekti (%29,7 karşı %8,2; $p<0,001$) (Şekil 4.1).



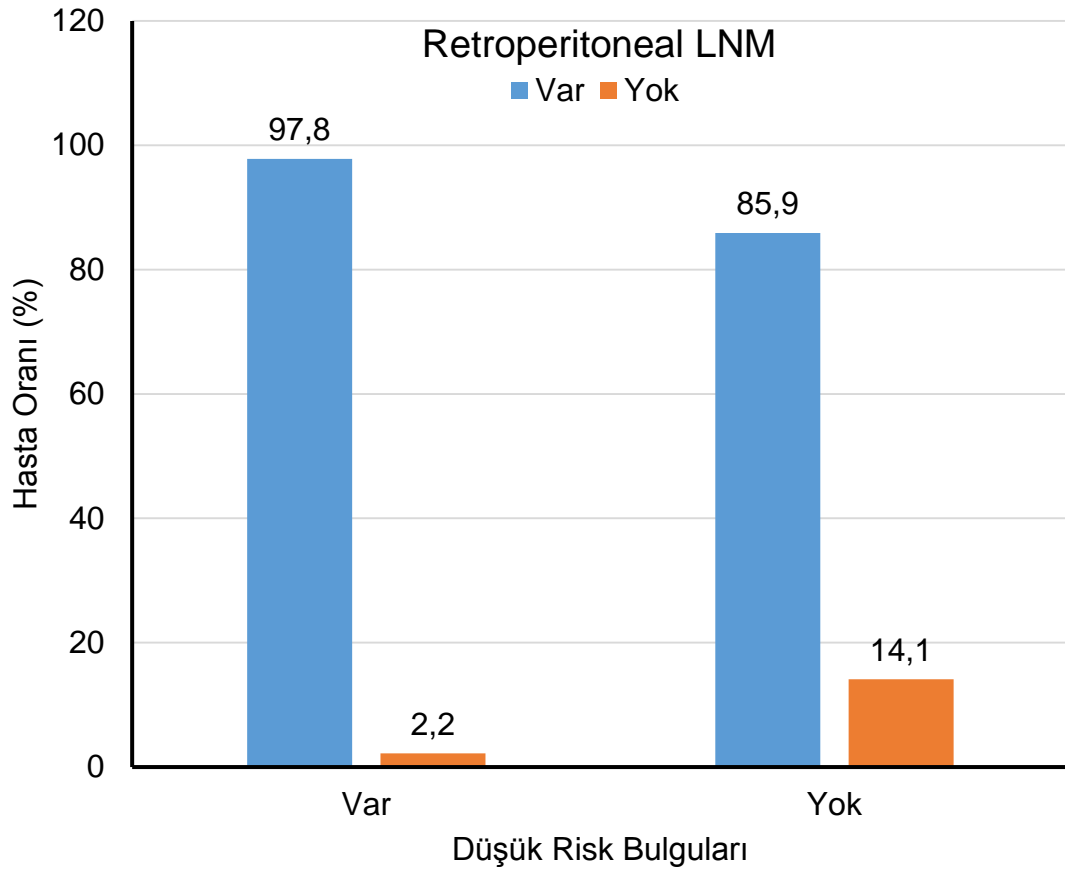
Şekil 4.1. Servikal tutulum tiplerine ait retroperitoneal LNM oranları

Derin myometrial invazyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla retroperitoneal LNM oranı yüksekti (%19,3 karşı %5,5; $p<0,001$).

Peritoneal sitoloji pozitif olan hastalarda negatif olanlara kıyasla retroperitoneal LNM oranı yüksekti (%29,2 karşı %10,4; $p=0,013$). Adneksiyel tutulum olan hastalarda olmayanlara kıyasla retroperitoneal LNM oranı yüksekti (%45,2 karşı %8,8; $p<0,001$).

LVAİ varlığı olan hastalarda olmayanlara kıyasla retroperitoneal LNM oranı yüksekti (%29,2 karşı %6,2; $p<0,001$).

Düşük risk bulguları olan hastalarda olmayanlara kıyasla retroperitoneal LNM oranı yüksekti (%97,8 karşı %85,9; $p=0,002$) (Şekil 4.2).



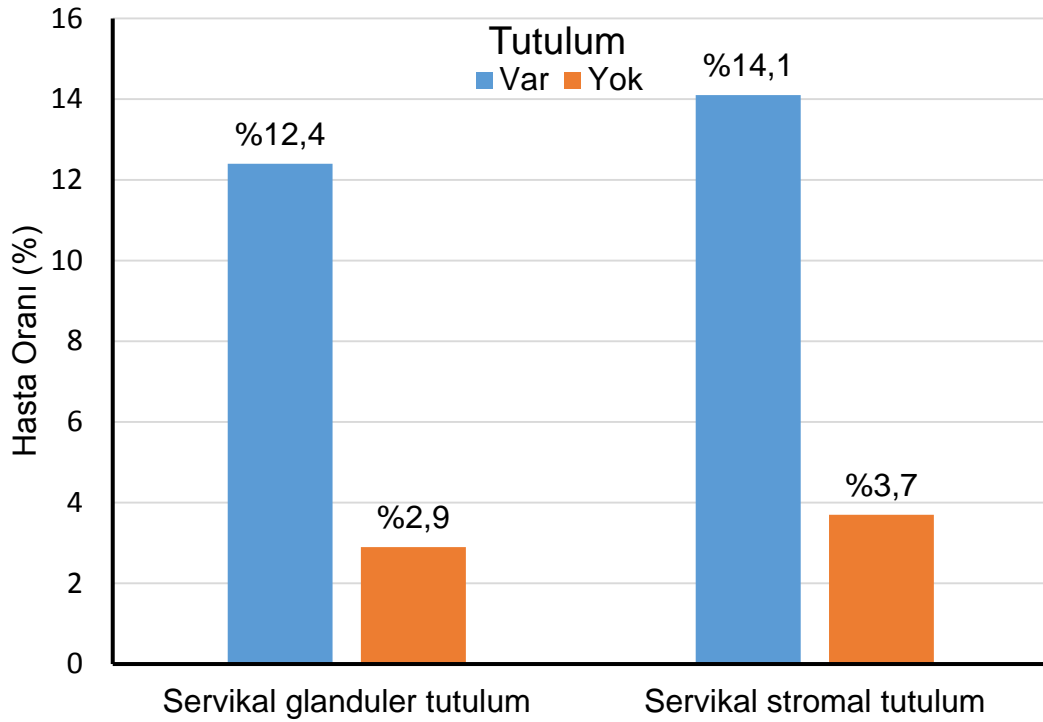
Şekil 4.2. Düşük risk bulguları varlığına göre retroperitoneal LNM oranları

Tablo 4.2. Retroperitoneal LNM ile önemli ilişkisi olan histolojik faktörler

Değişkenler	Retroperitoneal LNM		p
	Var n=48	Yok n=369	
FIGO Grade [□]			
I-II	35 (%9,6)	328 (%90,4)	0,003*
III	12 (%26,1)	34 (%73,9)	
Primer tümör boyutu (cm)			
≤2cm	6 (%4,7)	121 (%95,3)	0,004*
>2cm	42 (%14,5)	248 (%85,5)	
Servikal glanduler tutulum			
Var	26 (%24,8)	79 (%75,2)	<0,001*
Yok	22 (%7,1)	290 (%92,9)	
Servikal stromal tutulum			
Var	19 (%29,7)	45 (%70,3)	<0,001*
Yok	29 (%8,2)	324 (%91,8)	
Derin myometrial invazyon			
Var	35 (%19,3)	146 (%80,7)	<0,001*
Yok	13 (%5,5)	223 (%94,5)	
Peritoneal sitoloji			
Pozitif	7 (%29,2)	17 (%70,8)	0,013*
Negatif	41 (%10,4)	352 (%89,6)	
Adneksiyel tutulum			
Var	14 (%45,2)	17 (%54,8)	<0,001*
Yok	34 (%8,8)	352 (%91,2)	
LVAİ varlığı			
Var	28 (%29,2)	68 (%70,8)	<0,001*
Yok	20 (%6,2)	301 (%93,8)	
Düşük risk bulguları*			
Var	89 (%97,8)	2 (%2,2)	0,002*
Yok	280 (%85,9)	46 (%14,1)	
LVAİ lenfovasküler alan invazyonu Tümör boyutu <2 cm, grade I-II endometrioid histoloji ve myometrial invazyon<50.			
□Grade 409 hasta üzerinden değerlendirilmiştir, 8 hasta otoliz nedeniyle değerlendirilmedi			

4.3. Paraaortik LNM ile İlişkili Histolojik Faktörler

Grade III olan hastalarda paraaortik LNM oranı Grade I-II olanlara kıyasla daha yüksekti (%15,2 karşı %3,9; $p=0,005$). Primer tümör boyutu 2 cm üzerinde olan hastalarda paraaortik LNM oranı $PTB \leq 2$ cm olan gruba kıyasla daha yüksekti (%6,9 karşı %1,6; $p=0,025$). Servikal glanduler tutulum olan hastalarda olmayanlara kıyasla paraaortik LNM oranı yüksekti (%12,4 karşı %2,9; $p<0,001$). Servikal stromal tutulum olan hastalarda olmayanlara kıyasla paraaortik LNM oranı yüksekti (%14,1 karşı %3,7; $p=0,003$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Servikal tutulum tiplerine ait paraaortik LNM oranları

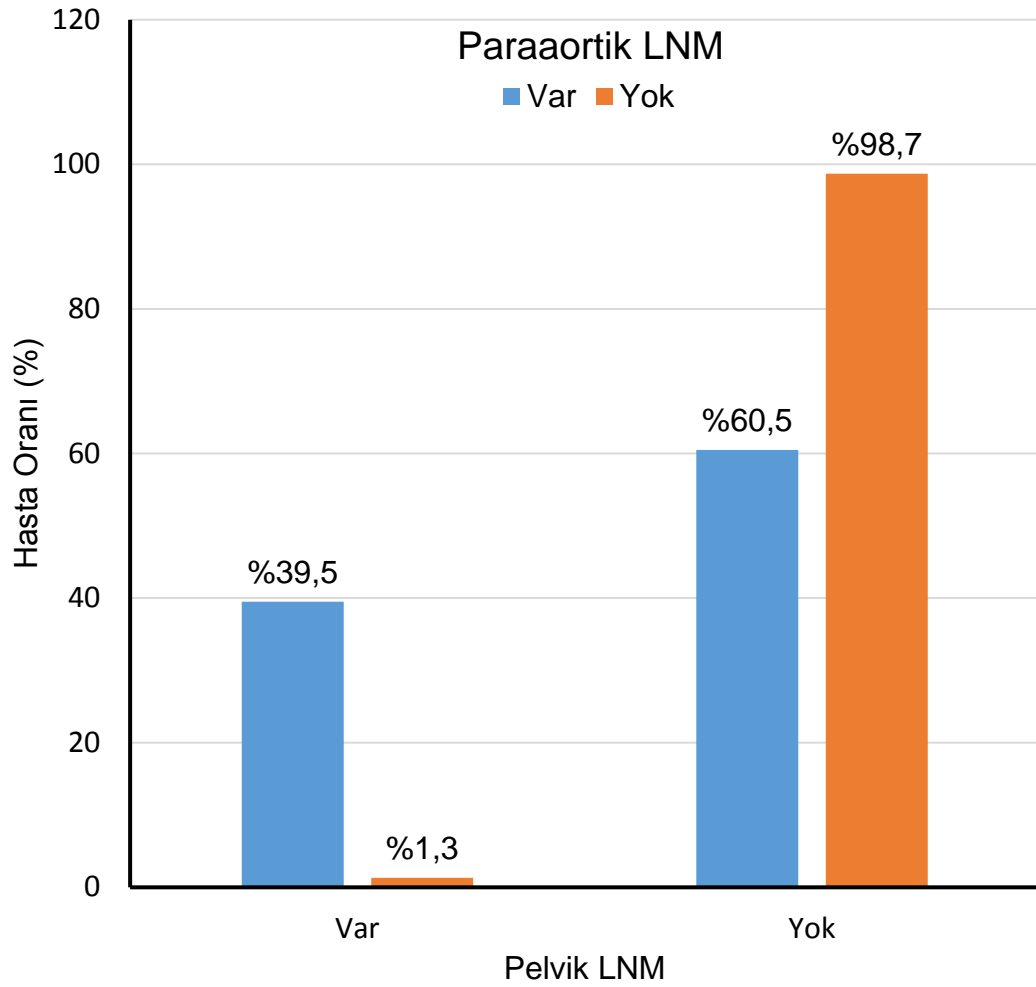
Derin myometrial invazyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla paraaortik LNM oranı yüksekti (%9,4 karşı %2,1; $p=0,001$).

Peritoneal sitolji pozitif olan hastalarda negatif olanlara kıyasla paraaortik LNM oranı yüksekti (%16,7 karşı %4,6; $p=0,030$). Adneksiyel

tutulmuş olan hastalarda olmayanlara kıyasla paraaortik LNM oranı yüksekti (%19,4 karşı %4,1; $p=0,003$).

LVAİ varlığı olan hastalarda olmayanlara kıyasla paraaortik LNM oranı yüksekti (%15,6 karşı %2,2; $p<0,001$).

Pelvik LNM olan hastalarda olmayanlara kıyasla paraaortik LNM oranı daha yüksekti (%39,5 karşı %1,3; $p<0,001$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Pelvik LNM varlığına göre paraaortik LNM oranları

Tablo 4.3. Paraaortik LNM ile önemli ilişkisi olan histolojik faktörler

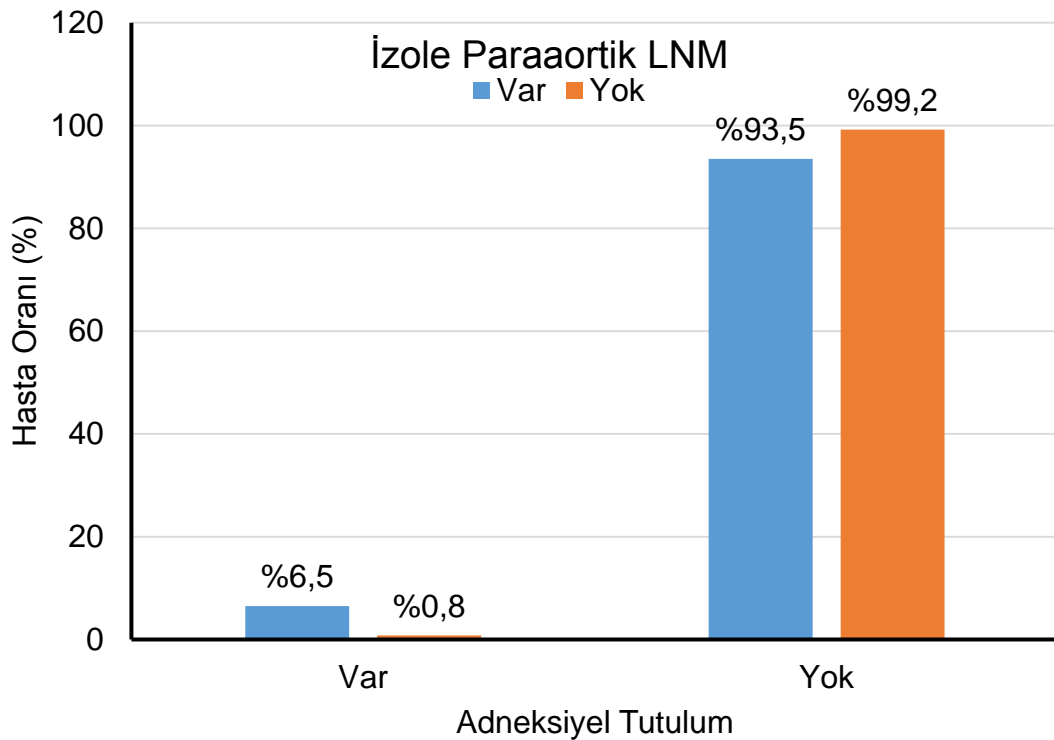
Değişkenler	Paraaortik LNM		p
	Var n=22	Yok n=395	
FIGO Grade [□]			
I-II	14 (%3,9)	349 (%96,1)	0,005*
III	7 (%15,2)	39 (%84,8)	
Primer tümör boyutu (cm)			
≤2cm	2 (%1,6)	125 (%98,4)	0,025*
>2cm	20 (%6,9)	270 (%93,1)	
Servikal glanduler tutulum			
Var	13 (%12,4)	92 (%87,6)	<0,001*
Yok	9 (%2,9)	303 (%97,1)	
Servikal stromal tutulum			
Var	9 (%14,1)	55 (%85,9)	0,003*
Yok	13 (%3,7)	340 (%96,3)	
Derin myometrial invazyon			
Var	17 (%9,4)	164 (%90,6)	0,001*
Yok	5 (%2,1)	231 (%97,9)	
Peritoneal sitoloji			
Pozitif	4 (%16,7)	20 (%83,3)	0,030*
Negatif	18 (%4,6)	375 (%95,4)	
Adneksiyel tutulum			
Var	6 (%19,4)	25 (%80,6)	0,003*
Yok	16 (%4,1)	370 (%95,9)	
LVAİ varlığı			
Var	15 (%15,6)	81 (%84,4)	<0,001*
Yok	7 (%2,2)	314 (%97,8)	
Pelvik lenf nodu tutulum			
Var	17 (%39,5)	26 (%60,5)	<0,001*
Yok	5 (%1,3)	369 (%98,7)	
LVAİ: lenfovasküler alan invazyonu			
□Grade 409 hasta üzerinden değerlendirilmiştir, 8 hasta otoliz nedeniyle değerlendirilmedi			

Paraaortik LNM olan hastaların (n:22) 2'sinde rekürrens saptandı, exitus olan ise 2 hasta mevcuttu. Rekürrens olan 2 hasta izlem süresi boyunca sağ idi.

4.4. İzole Paraaortik LNM ile İlişkili Histolojik Faktörler

Paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastaların %22,7'sinde (n:5) izole paraaortik LNM saptandı. Grade III olan hastalarda Grade I-II'e kıyasla izole paraaortik LNM oranı yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık

saptanmadı (%4,3 karşı %0,8; $p=0,099$). Primer tümör çapı 2 cm üzerinde olan hastaların %1,7'sinde izole paraaortik LNM saptandı ve ayrıca izole paraaortik LNM olan hastaların tümünde primer tümör çapı 2 cm üzerinde idi. Servikal glanduler tutulum ve servikal stromal tutulum varlığı ile izole paraaortik LNM arasında ilişki saptanmadı. Derin myometrial invazyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla izole paraaortik LNM oranı yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık saptanmadı (%2,2 karşı %0,4; $p=0,171$). Peritoneal sitolojisi pozitif olan hastalarda negatif olan hastalara kıyasla da izole paraaortik LNM oranı yüksek gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (%4,2 karşı %1,0; $p=0,258$). Adneksiyel tutulum olan hastalarda olmayanlara kıyasla izole paraaortik LNM oranı anlamlı olarak daha yüksekti (%6,5 karşı %0,8; $p=0,046$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Adneksiyel tutulum varlığına göre izole paraaortik LNM oranları

LVAİ varlığı ve pelvik LNM varlığı ile izoleparaaortik LNM arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.4. İzole Paraaortik LNM ile önemli ilişkisi olan histolojik faktörler

Değişkenler	İzole Paraaortik LNM		p
	Var n=5	Yok n=412	
FIGO Grade[□]			
I-II	3(0,8)	360(99,2)	0,099
III	2(4,3)	44(95,7)	
Primer tümör boyutu (cm)			
≤2cm	-	127(100,0)	0,329
>2cm	5(1,7)	285(98,3)	
Servikal glanduler tutulum			
Var	2(1,9)	103(98,1)	0,604
Yok	3(1,0)	309(99,0)	
Servikal stromal tutulum			
Var	2(3,1)	62(96,9)	0,170
Yok	3(0,8)	350(99,2)	
Derin myometrial invazyon			
Var	1(0,4)	235(99,6)	0,171
Yok	4(2,2)	177(97,8)	
Peritoneal sitoloji			
Pozitif	1(4,2)	23(95,8)	0,258
Negatif	4(1,0)	389(99,0)	
Adneksiyel tutulum			
Var	2(6,5)	29(93,5)	0,046*
Yok	3(0,8)	383(99,2)	
LVAİ varlığı			
Var	2(2,1)	94(97,9)	0,325
Yok	3(0,9)	318(99,1)	
Pelvik lenf nodu tutulum			
Var	-	43(100,0)	0,999
Yok	5(1,3)	369(98,7)	
Paraaortik lenf nodu tutulumu			
Var	5(22,7)	17(77,3)	<0,001*
Yok	-	395(100,0)	

LVAİ: lenfovasküler alan invazyonu

□Grade 409 hasta üzerinden değerlendirilmiştir, 8 hasta otoliz nedeniyle değerlendirilmedi

İzoleparaaortik LNM olan hastalarda rekürrens saptanmadı, exitus olan ise 1 hasta mevcuttu.

4.5. Retroperitoneal ve Paraaortik LNM'yi Öngören Bağımsız Belirteçler

Retroperitoneal LNM ve paraaortik LNM ile ilişkili bulgular Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Buna göre ilişkili bulunan olası risk faktörleri

geriye dönük eleme (backward) metodu ile çok değişkenli lojistik regresyona dahil edilerek bağımsız belirteçler tespit edildi (Tablo 4.5).

Retroperitoneal LNM'yi öngören bağımsız belirteçler; servikal glandüler tutulum (OR=2,25; p=0,24), LVAİ varlığı (OR=4,20; p<0,001) ve Adneksiyel tutulum (OR=4,61; p=0,001) olarak saptandı.

Paraaortik LNM'yi öngören bağımsız belirteçler; servikal glandüler tutulum (OR=2,85; p=0,29) ve LVAİ varlığı (OR=5,83; p<0,001) olarak saptandı.

Servikal glandüler tutulum olan hastalarda olmayanlara kıyasla retroperitoneal LNM riski 2,25 kat idi, paraaortik LNM riski ise 2,85 kat idi. LVAİ varlığı olan hastalarda olmayanlara kıyasla retroperitoneal LNM riski 4,20 kat idi, paraaortik LNM riski ise 5,83 kat idi. Adneksiyel tutulum olan hastalarda olmayanlara kıyasla retroperitoneal LNM riski 4,61 kat idi, paraaortik LNM için bağımsız prediktör olarak saptanmadı.

Tablo 4.5. Retroperitoneal ve paraaortik LNM riskini öngören bağımsız belirteçler

Belirteçler	OR	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Retroperitoneal LNM				
Servikal glandüler tutulum	2,25	1,11	4,54	0,024*
LVAİ varlığı	4,20	2,14	8,26	<0,001*
Adneksiyel tutulum	4,61	1,92	11,08	0,001*
Nagelkerke R2 = 0,341; p<0,001*				
Paraaortik LNM				
Servikal glandüler tutulum	2,85	1,12	7,32	0,029*
LVAİ varlığı	5,83	2,2	15,43	<0,001*
Nagelkerke R2 = 0,297; p<0,001*				
OR: Odds ratio				
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık				

4.6. Hastalısız Sağkalım Bulguları

Hastaların %6,5'unda (n:27) rekürrens saptandı. Hastaların ortalama hastalısız sağkalım süresi (HSKS) 168,8 aydı.

Derin myometrial invazyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama hastaliksız sağkalım süresi daha kısa idi (158,8 karşı 176,7; $p=0,001$).

Sitolojisi pozitif olan hastalar negatif hastalara kıyasla daha kısa ortalama HSKS saptandı (139,7 karşı 170,7; $p=0,001$).

Lenf nodu tutulumu olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama HSKS daha kısaydı (145,6 karşı 169,3; $p=0,001$).

Pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama HSKS daha düşüktü (142,9 karşı 171,3; $p=0,001$).

Adneksiyel tutulum olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama HSKS daha düşüktü (147,0 karşı 170,2; $p=0,017$).

LVAİ varlığı olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama HSKS daha düşüktü (154,6 karşı 172,6; $p=0,001$).

Paraaortik LNM ve izole paraaortik LNM varlığı ile rekürrens ve HSKS açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Total lenf nodu sayısı ile rekürrens gelişme riski arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Rekürrens açısından diğer histolojik risk faktörleri ile ilişki saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaliksız sağkalım bulguları

Değişkenler	HSKS (ay)	5 yıllık HSK(%)	HR	%95 G.A	p
Yaş (yıl)					
≤60	167,0	%94	ref		
>60	169,0	%91	1,27	0,60-2,71	0,531
Menopozal Durum					
Premenopozal	166,2	%91	ref		
Postmenopozal	169,2	%93	0,82	0,33-2,04	0,674
FIGO Grade					
I-II	169,3	%93	ref		
III	163,3	%88	1,50	0,52-4,35	0,453
Primer tümör boyutu (cm)					
≤2cm	172,3	%96	ref		
>2cm	166,4	%90	2,30	0,87-6,09	0,093
Servikal glanduler tutulum					
Yok	170,7	%93	ref		
Var	157,8	%89	1,86	0,85-4,06	0,120
Servikal stromal tutulum					
Yok	169,8	%93	ref		
Var	148,7	%91	1,84	0,74-4,56	0,188
Derin myometrial invazyon					
Yok	176,7	%97	ref		
Var	158,8	%87	4,90	1,98-12,15	0,001*
Peritoneal sitoloji					
Negatif	170,7	%94	ref		
Pozitif	139,7	%74	4,98	2,01-12,35	0,001*
Lenf nodu tutulumu					
Negatif	171,2	%94	ref		
Pozitif	145,6	%78	3,83	1,67-8,75	0,001*
Pelvik lenf nodu tutulumu					
Negatif	171,3	%94	ref		
Pozitif	142,9	%76	4,21	1,841-9,62	0,001*
Paraaortik LNM					
Yok	169,3	%93	ref		
Var	103,4	%88	2,10	0,49-8,92	0,314
İzole paraaortik LNM					
Yok	172,8	%92	ref		
Var	79,0	%100	0,49	0,01-185,50	0,751
Total lenf nodu					
<10	135,0	%91	ref		
10 ve üzeri	168,0	%94	0,656	0,089-4,849	0,679
Omentum tutulumu					
Negatif	169,5	%93	ref		
Pozitif	102,9	%76	4,06	0,96-17,17	0,057
Adneksiyel tutulum					
Yok	170,2	%99	ref		
Var	147,0	%93	3,25	1,23-8,60	0,017*
LVAİ varlığı					
Yok	172,6	%95	ref		
Var	154,6	%83	3,50	1,64-7,45	0,001*
Düşük risk bulguları					
Yok	175,8	%98	ref		
Var	162,7	%96	1,39	0,16-11,88	0,765

LVAİ: Lenfovasküler invazyon, LNM: Lenf nodu metastazı, HSKS: Hastaliksız sağkalım süresi, HSK: Hastaliksız sağkalım, HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Rekürrens ile ilişkili olan bulgular (Tablo 4.6) çok değişkenli cox regresyon modeline dahil edildi. Buna göre pozitif sitoloji (HR: 4,03; p=0,003), Pelvik lenf nodu tutulumu (HR:2,62; p=0,026) ve LVAİ varlığı (HR:2,67; p=0,016) rekürrens riskini öngören bağımsız belirteçler olarak saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Rekürrens riskini öngören bağımsız belirteçler

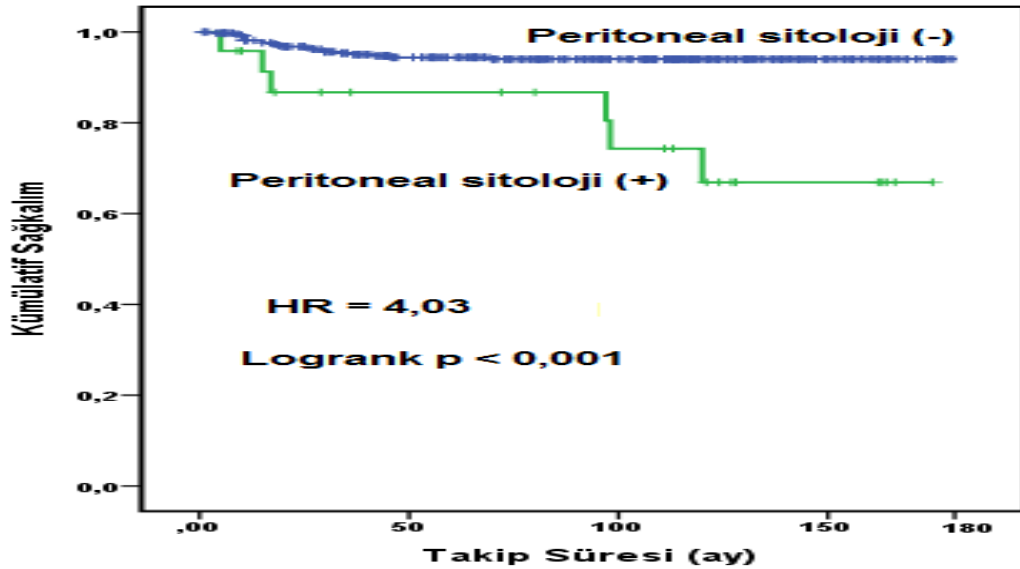
Değişkenler	HR	%95 G.A	p
Peritoneal sitoloji			
Negatif	ref		
Pozitif	4,03	1,61-10,09	0,003*
Pelvik LNM			
Negatif	ref		
Pozitif	2,62	1,12-6,12	0,026*
LVAİ varlığı			
Yok			
Var	2,67	1,20-5,93	0,016*

RegresyonR model anlamlılığı: -2 log Likelihood: 249,2; p<0,001

HR: Hazard Ratio, GA: Güven aralığı, LVAİ: Lenfovasküler invazyon, LNM: Lenf nodu metastazi

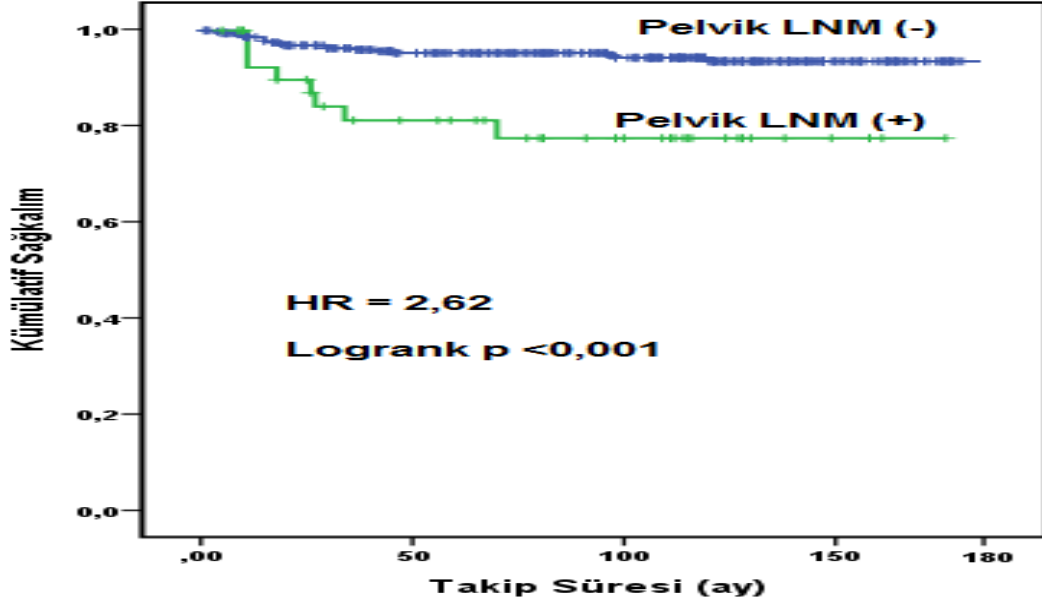
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Peritoneal sitoloji olan hastalar olmayanlara kıyasla 4,03 kat rekürrens riskine sahipti (Şekil 4.6).



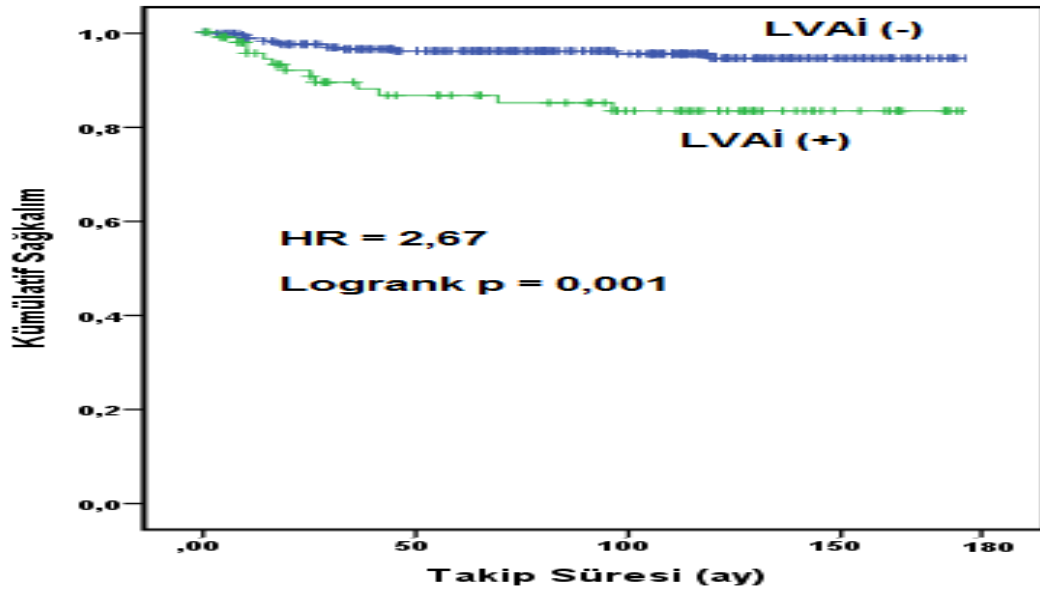
Şekil 4.6. Peritoneal sitoloji varlığına göre rekürrens riski

Pelvik lenf nodu tutulum olan hastalar olmayanlara kıyasla 2,62 kat rekürrens riskine sahipti (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Pelvik LNM varlığına göre rekürrens riski

LVAİ varlığı olan hastalar olmayanlara kıyasla 2,67 kat rekürrens riskine sahipti (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. LVAİ varlığına göre rekürrens riski

5. TARTIŞMA

Genital kanser tiplerinde endometriyum kanseri sık görülmekte birlikte mortalite riski mevcuttur. Ülkemizde jinekolojik kanserler içinde endometriyum kanser oranı %42-55 olarak belirtilmiştir [118]. Sağlık Bakanlığı 2010 yılı verilerine göre over kanserden sonra ikinci sıklıkta olarak belirtilmiştir. Sadece 2010 yılında 1364 yeni vaka ile karşılaşılmış ve %53,2'sinde (n:726) mortalite ile sonuçlanmıştır [119]. Endometrium kanserlerinde pelvik lenf nodu metastazı ve paraaortik lenf nodu metastazı önemli prognostik faktörlerdir. Paraaortik lenf nodu metastazı olan olguların genellikle 2/3'ünde pelvik lenf nodu metastazı görülürken, izole paraaortik lenf nodu metastazı nadir olarak gözlenmektedir [120]. İzole paraaortik lenf nodu metastazı prevalansı ve olası belirteçleri tedavi yaklaşımı açısından önem teşkil etmekle birlikte düşük evrelendirme gibi yanlış değerlendirmeler sonucunda kötü prognoz ile sonuçlanmaktadır. Araştırmamızda bu yönde izole paraaortik lenf nodu metastazı ile ilişkiler saptanarak lenfadenektominin gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmış ve bulgular bize hastalıksız sağkalım süresinin düşük olduğunu belirlenmiştir, fakat istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmamasında izole paraaortik lenf nodu metastazı olan hastaların sayısının analiz için yeterli büyüklükte olmadığı düşüncesine bağlamaktayız.

Endometrium kanserinde uygulanacak olan cerrahi sırasında lenfadenektominin rutin cerrahi prosedüre eklenip eklenmemesi tartışmalıdır. Pelvik ve paraaortik lenfadenektominin morbiditeyi arttırdığı belirtilmektedir [121]. Ayrıca erken evrede lenfadenektominin cerrahi prosedüre eklenmesinin sadece total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapılmasına göre sağ kalımı iyileştirmediği saptanmıştır [122]. Dolayısıyla her endometrium kanseri hastasına lenfadenektomi uygulamak gereksiz agresif tedaviye ve morbidite artışına neden olacaktır. Araştırmamız bu bulguları destekler nitelikte olup pelvik LNM olan hastalarda hastalıksız sağkalım sürelerinde azalma saptanmış, paraaortik LNM olan hastalarda da hastalıksız sağkalım süresi düşük gözlenmesine rağmen

istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Endometrium kanserinde hastalığın lenf nodlarına yayılmış olabileceğini gösteren risk faktörlerini preoperatif veya intraoperatif dönemde saptamak ve bunları taşıyan hasta grubunda lenfadenektomi yapmak uygun bir cerrahi tedavi seçeneği olacaktır. Yüksek riskli histopatolojik subtipler(papiller seröz, berrak hücreli, karsinosarkom) için tam bir cerrahi evreleme yapılması genel bir kabulse de endometrioid tip endometriyal kanserler için merkezler ve cerrahlar arasında oldukça farklı görüşler vardır [123].

Günümüzde özellikle sentinel nod değerlendirmeleri için kullanılan “ultrastaging” teknikleri (seri kesitler alınması, H&E ve immünohistokimyasal boyama ve moleküler teknikler) klasik yöntemlerle saptanamamış mikrometastazları ortaya koyabildiği gösterilmiştir [124]. Literatürde endometrium kanseri vakalarında, farklı risk gruplarında (Evre I, Evre II, orta veya yüksek risk) rekürrens oranı %4-19 arasında değişiklik göstermektedir [125-128]. Ayrıca rekürrenslerin %70-80'inin tanı sonrasında ilk 3 yıl içinde geliştiği belirtilmektedir [126, 129, 130]. Araştırmamızda rekürrens oranı %6,5 idi ve bu hastaların %77,8'inde ilk 3 yıl içinde rekürrens geliştiği saptandı. Komplet lenf nodu diseksiyonu yapılan ve lenf nodu metastazı saptanmayan vakalar da bile takipler de lenf nodu rekürrensleri görülebildiğinden lenf nodu nüksü gelişen hastaların da çalışmalara dahil edilmesi uygun bir hipotez olabilir. Araştırmamızda lenf nodu metastazı saptanmayan 369 hastanın takipte rekürrens gelişme oranı %5,1 (n:19) idi. Bu bulgular bize hipotezimizin doğruluğunu kanıtlar niteliktedir. Ayrıca araştırmamızda rekürrensi öngören histolojik faktörler olarak peritoneal sitoloji, pelvik lenf nodu tutulumu ve LVAI olarak saptanmıştır.

Pozitif peritoneal sitoloji sonuçlarının endometrium kanseri prognozundaki önemi tartışmalıdır [131, 132]. 1988'de FIGO evreleme sistemi içerisinde yer alırken, 2009 yılında FIGO evreleme sisteminden çıkarılmıştır. Pozitif peritoneal sitoloji lenf nodu metastazı, derin myometrial invazyon, yüksek tümöre grade'i ve adneks metastazı ile ilişkilidir [131, 132]. Morrow ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada periton sitolojisi pozitif olan

hasta grubunda nüks oranı %29.1, negatif olan hasta grubunda ise %10.5 olarak bulunmuştur [133]. Zaino ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise pozitif peritoneal sitolojiye sahip hastaların ölüm riskinin 3 kata kadar artabileceği belirtilmiştir[134]. Takeshima ve ark. yaptığı 534 hastanın yer aldığı bir çalışmada pozitif peritoneal yıkama ile prognoz ilişkisini değerlendirmiş ve çalışmada diğer kötü prognostik faktörlerin olmadığı durumlarda periton sitolojisinin nüks ve genel sağ kalımı tek başına etkilemeyeceğini belirtmişlerdir [135]. Çalışmamızda pozitif (malign) peritoneal sitolojiye sahip hasta grubunda rekürrens oranı %25, negatif (benign) peritoneal sitolojiye sahip grupta %5,3 olarak saptanmıştır. 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları açısından incelendiğinde, pozitif peritoneal sitolojiye sahip hasta grubunda %74, negatif olan grupta ise %94 olarak bulunmuş ve çok değişkenli regresyon analizinde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak pozitif peritoneal sitolojiye sahip hastalarda negatiflere kıyasla 4,03 kat rekürrens gelişme olasılığı saptanmıştır. Bulgularımız pozitif peritoneal sitolojiye sahip hasta grubunun klinik gidişinin daha kötü olduğunu düşündürmektedir.

Pelvik ve paraaortik lenfadenektominin veya lenf nodu örnekleme olduğu tartışmalı bir konudur. Lenfadenektomi yapılan hastalarda pelvik lenf nodu tutulum oranı % 5-18 arasında değişmektedir. Pelvik ya da paraaortik lenf nodu tutulumunda ise kötü prognoz ortaya çıkmakta ve 5 yıllık sağkalım %44-52 civarında olmaktadır [136]. Araştırmamızda pelvik lenf nodu tutulumu rekürrens bağımsız bir öngördürücüsü olup araştırma popülasyonunda %10,3'ü oranında görüldü. Pelvik LNM olmayan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %94 iken pelvik LNM olan hastalarda %76 idi, rekürrens gelişme riski 2,62 kat daha fazlaydı. Creasman'ın [136] çalışmasında endometriyum kanserinde histolojik olarak grade 1 hastalarda myometrial invazyon olmadığında pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenmemiştir, yine grade 1 olan fakat iç 1/3 myometrial invazyon görülen vakalarda % 3 oranında pelvik lenf nodu tutulumu, %1 oranında ise paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenmiştir. Grade 3 dış myometrial invazyonu olan hastalarda ise pelvik lenf nodu tutulumu % 34 iken paraaortik

lenf nodları için bu oran % 24'e kadar çıkabilmektedir [136]. Araştırmamızda myometrial invazyonu (MI) endometriuma sınırlı veya <%50 olan hastalar derin MI yok olarak değerlendirildi, hem derin MI olmayan hemde grade I olan hasta sayımız 169 idi ve bunların %3'ünde pelvik LNM, %1,2'sinde paraaortik LNM ve %0,6'sında izole paraaortik LNM saptandı. Ayrıca bu hastaların %1,8'inde rekürrens gelişti. Grade 3 ve derin MI olan (>%50) 32 hasta olup bu hastalarda pelvik LNM oranı %25, paraaortik LNM oranı %18,8, izole paraaortik LNM oranı %6,36 ve rekürrens oranı %9,4 idi. Bulgularımız Creasman'ın çalışması ile uyum göstermekle birlikte derin MI hastalığının seyrinde önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Araştırmamızda derin MI olan hastalarda hastaliksiz sağkalım süresi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Non-endometrioid tümör tipinin de dahil edildiği 204 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada pelvik lenf nodu tutulumu olmaksızın izole para-aortik lenf nodu metastazının %3 olduğu bildirilmiştir [137]. Sadece endometrioid tip hastaları inceleyen bir başka çalışmada ise izole para-aortik lenf nodu metastazı %2 olarak belirtilmiştir. Araştırmamızda pelvik LNM olmadan izole paraaortik LNM oranı %1,2 olup paraaortik LNM olan hastaların %22,7'sine denk gelmektedir.

Araştırmamızın önemli bulgularından biri de LVAI varlığıdır. Literatürde endometrial karsinomlarda LVAI oranı %5 ile %42 arasında değişmektedir ve rekürrens için bağımsız prediktor olduğu belirtilmektedir [138-141]. Araştırmamızda LVAI oranı %23 olmakla birlikte, retroperitoneal LNM, paraaortik LNM ve rekürrensi öngören bir belirteç olarak saptanmış, ayrıca LVAI olan hastalarda olmayanlara kıyasla izole paraaortik LNM oranı yüksek gözlenmiş fakat istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak izole paraaortik LNM hasta sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Alhilli ve ark. sadece endometrioid tip endometriyum kanserli hastaları değerlendirdikleri çalışmalarına lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan hastaları dahil etmişler ve lenfatik metastazı cerrahi sırasında saptanan metastaz veya takip sırasında gelişen lenfatik rekürrens olarak

tanımlamışlar, ayrıca araştırmalarına non-endometrioid tümör tipi ve makroskopik uterus dışı hastalığı olan vakalar da dahil edilmekle birlikte araştırmalarında lenf nodu metastaz riskinin FIGO grade, tümör çapı, MI, servikal stromal invazyon ve LVAI varlığıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir [142]. Fotopoulou ve ark. ise “düşük riskli” endometriyum kanserli hastaları dışladıkları çalışmalarında lenf nodu metastazını belirleyen faktörlerin LVAI ve FIGO grade olduğu sonucuna varmışlardır [143].

Paraaortik lenf nodu metastazı genel olarak endometriyum kanser vakalarında %0-17 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir [133, 136, 144, 145]. Ancak sistematik infrarenal para-aortik lenf nodu diseksiyonunun morbidite riski vardır. Para-aortik lenf nodu metastazı ile ilişkili faktörler Hirahatake ve ark.’nın çalışmalarında ileri evre, yüksek grade, derin MI, servikal tutulum ve LVAI olarak verilmiştir [145]. Kumar ve ark. cerrahi olarak evrelenen ve “yüksek riskli” hastaların patoloji spesmenlerinde rastlanan para-aortik lenf nodu metastaz oranını %12 olarak bildirmişlerdir. Bu oran aynı çalışmadaki endometrioid histolojiye sahip hasta grubu için %8’dir [146]. Kumar ve ark. sadece endometrioid kanserli hastaları dahil ettikleri farklı bir çalışmasına bu kez para-aortik lenfadenektomi yapılmayan düşük riskli hastaları da dahil ederek lenfatik metastazını, takipteki ilk 2 yılda beliren para-aortik rekürrenslerle birlikte tanımlamışlardır. Evre IV ve uterus dışı makroskopik hastalığı olanların dışlandığı bu çalışmada para-aortik lenfatik metastaz oranı %4 olarak rapor edilmiştir. Yazarlar pelvik metastaz varlığının, MI >%50 olmasının ve LVAI mevcudiyetinin para-aortik metastazı belirleyen bağımsız faktörler olduğunu vurgulamışlardır [147]. Fotopoulou ve ark. cerrahi olarak evrelenen orta ve yüksek riskli tüm endometriyum kanseri histolojik alt tiplerini dahil ettikleri çalışmalarında cerrahi spesmenlerdeki para-aortik metastazın 62 hastadan 10’unda (%16) saptandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada para-aortik lenf nodu metastazını belirleyen risk faktörlerinin sadece LVAI ve inkomplet tümör rezeksiyonu olduğu vurgulanmıştır [143]. Çalışmamızda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı oranları sırasıyla %10,3 ve %5,3’dür ve FIGO grade, tümör boyutu, MI derinliği, LVAI, servikal yayılım, sitoloji ve adneksiyel tutulum her iki bölge

lenf nodu metastazıyla ilişkili bulunmuştur. Literatürde pelvik lenf nodu metastazı varlığında para-aortik metastaz oranı %40-72 arasında değişmektedir [143, 145, 146, 148-150]. Araştırmamızda pelvik LNM varlığında paraaortik LNM oranı %39,5 olarak saptanmıştır. Para-aortik metastazı öngören bağımsız prediktörlerin tespiti için yapılan çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak servikal yayılım ve LVAI olarak bulduk. Adneksiyel tutulum ise paraaortik LNM ile ilişki göstermesine karşın bağımsız prediktör olarak saptanmadı.

Endometriyum kanserli hastalarda lenf nodu metastaz oranı, tüm histopatolojik tiplerin dahil edilip edilmemesine ya da düşük ve yüksek riskli hastaların birlikte değerlendirilip değerlendirilmemesine göre %11-22 arasında değişmektedir [142, 143, 148, 149]. Endometriyum kanserlerinin %95'inden fazlası epitelyal orjinlidir, bunlardan %80'ini endometrioid tip oluşturur [151-153]. Endometrioid histolojiye sahip hastaların dahil edildiği araştırmamızda total lenf nodu metastaz oranı %11,5 olarak saptandı ve literatür ile uyumluluk gösterdi. Çalışmamızda çok değişkenli regresyon analizde retroperitoneal lenf nodu metastazını belirleyen faktörler; servikal glandüler tutulum, LVAI ve adneksiyel metastaz idi.

Erken evre endometrium kanseri olan hastalarda sistemik lenfadenektominin rolünü değerlendiren bazı çalışmalara bu işlemin hastalısız sağkalım üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı, buna rağmen morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir [122, 137, 154, 155]. Yine bazı çalışmalarda pelvik ve paraaortik lenfadenektominin özellikle yaşlı, obez ve kardiovasküler hastalığı olan endometrium kanserli kadınlarda ciddi komplikasyonların nedeni olduğu gösterilmiştir [156, 157]. Endometrium kanserlerinde rekürrens ile grade arasındaki ilişki literatürde farklılık göstermektedir. Morrow ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, evre I ve II endometrial karsinomlarda grade 3 histoloji varlığının rekürrens gelişimini öngören en güçlü belirteç olduğu belirtilmiştir [133]. Berchuck ve ark. rekürrens gösteren olgularda (44/354 hasta) yüksek grade histoloji varlığının sağkalımı azalttığını göstermişlerdir [158]. Esselen ve ark. tarafından yapılan

1063 endometrioid adenokarsinom vakalarının 72'sinde rekürrens gözlenmiş ve rekürrens gösteren hastaların tanı anında yüksek grade histolojiye sahip oldukları saptanmış, ayrıca rekürrensin toplam sağkalımı azalttığı belirtilmiştir [159]. Gadducci ve ark. 133 rekürren endometrial kanserli vakanın 24'ünde hastalığın başlangıç evresi, grade ve myometrial invazyon derecesi ile sağkalım arasında ilişki bulmamışlardır [160]. Araştırmamızda grade ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte 5 yıllık sağkalım oranı Grade I-II olan hastalara kıyasla düşük olduğu gözlemlendi.

Kumar ve ark. [146]. "düşük riskli" hastaları dahil etmedikleri çalışmalarında makroskopik uterus dışı tümör varlığında lenf nodu metastaz varlığının %72 oranında görüldüğünü bu oranın makroskopik uterus dışı tümör yokluğunda %14'e kadar düştüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki sadece endometrioid tipteki vakalar makroskopik uterus dışı hastalık varlığı açısından incelenirse lenf nodu metastaz oranının yaklaşık %45 olduğu görülmektedir [146]. Biz makroskopik veya mikroskopik uterus dışı tümör varlığında omental ve adneksiyel metastaz için lenf nodu metastazı oranının sırasıyla %70 ve %45,2 olduğunu tespit ettik.

Literatürde endometriyum kanserinde lenf nodu metastazı ile ilgili çalışmalar farklılık göstermektedir. Bunun başlıca nedenleri; sadece endometrioid tip veya tüm tiplerin birlikte değerlendirilmesi, lenf nodu metastazının tanımı ve erken evre, düşük riskli veya tüm hasta popülasyonlarının dahil edilmesi konularındadır. Çalışmaların önemli bir kısmı lenf nodu metastazını cerrahi sonrası patoloji spesmenindeki lenf nodlarında saptanan metastazlar olarak tanımlamıştır. Bu metodolojinin gerçek lenf nodu metastaz oranlarını yansıtması açısından iki dezavantajı vardır. Birincisi, yapılan lenfadenektomilerin standardizasyonunun tam olmaması, bazı cerrahların sistematik komplet bir lenfadenektomi tercih etmesinin yanı sıra bazılarının sadece örnekleme yapmasıdır. Çalışmaların bir kısmı lenfadenektomi yeterliliğini değerlendirmek için lenf nodu sayısı alt sınırını pelvik bölge için 10 ve para-aortik bölge için 5 olarak belirlemişlerdir [142, 147]. Dolayısıyla düşük lenf nodu sayılarına sahip çalışmalarda

mikroskopik metastazların atlanabileceği düşünülebilir. Bu metodolojinin diğer dezavantajı ise yeterli sayıda lenf nodunun çıkarıldığı vakalarda bile lenf nodlarının klasik yöntemlerle kesitler alınarak ve sadece Hematoxylen-Eozin ile boyanması sonucunda saptanan metastazlar olarak değerlendirilmeleridir. Araştırmamızda çıkarılan ortanca pelvik lenf nodu sayısı 20, ortanca paraaortik lenf nodu sayısı 5 idi ve kliniğimizde çıkarılan lenf nodu sayısı literatürle uyumluluk göstermektedir.

Araştırmamızdaki bulgular endometroid tip hastalarda literatürde geçerli olan lenf nodu diseksiyonu tartışmalarından bazılarıyla benzerlik göstermiştir. Fakat çalışma vakalarında hem sonlanımlar için hemde izole paraaortik LNM saptanan vakaların limitli olması nedeniyle sonuçların güvenilirliği açısından daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bulgular ışığında araştırmamızda pelvik, paraaortik ve izole paraaortik LNM olan hastalarda lenf nodu diseksiyon yapılması hastalıksız sağkalımı kısalttığına dair bulguların olması hastaların lenfadenektomiden ziyade takibi daha önemli kılmaktadır. Buna rağmen MI derinliğinin \geq %50 olması, servikal yayılım varlığı, LVAI, pozitif peritoneal sitoloji ve adneksiyel ve omental tutulum gibi risk faktörlerinin olması durumunda lenfadenektomi pelvik ve para-aortik bölgeyi kapsayacak şekilde yapılmalıdır.

6. SONUÇ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik kanserdir. Günümüzde endometrial kanserli hastaların çoğu FIGO evreleme sistemine göre cerrahi evrelemesi yapılmaktadır. Çalışmamızda cerrahi evrelenmiş endometrioid tip endometrium kanserinde izole paraaortik lenf nodu metastazi sıklığı araştırılarak; MI derinliğinin \geq %50 olması, servikal yayılım varlığı, LVAI, pozitif peritoneal sitoloji ve adneksiyel ve omental tutulum risk faktörlerinin sağkalım ve rekürrens ile ilişkili olmalarının yanı sıra birbirleri arasında da ilişki göstermeleri hastalığın seyri açısından önemlidir.

Araştırmamızda LVAI ve servikal glandüler tutulumu risk faktörlerinin retroperitoneal LNM ve paraaortik LNM için ortak bağımsız belirteçler olması en önemli bulgularından biri olup, direk yada histolojik faktörlerin birbirleriyle ilişkisinden dolayı, dolaylı olarak rekürrens açısından risk oluşturmaları ve lenfadenektominin gerekliliğini belirtmesi açısından önem teşkil etmektedir.

7. KISITLILIKLAR

Araştırmamızın başlıca kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma olması ve Heterojen popülasyondan oluşmasıdır. Diğer kısıtlılıklar ise hasta popülasyonu açısından hastaların hastane kayıt sisteminde taranan dosyalarda eksik kayıt tutanakları olması ve telefonla ulaşılamayan hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır.

KAYNAKÇA

1. Jemal, A., et al., Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61(2): p. 69-90.
2. Kitchener, H., et al., Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, 2009. 373(9658): p. 125-36.
3. Frumovitz, M. and C.F. Levenback, Is lymphatic mapping in uterine cancer feasible? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(7): p. 1815-7.
4. Kang, S., et al., Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*, 2011. 123(3): p. 522-7.
5. Yaegashi, N., K. Ito, and H. Niikura, Lymphadenectomy for endometrial cancer: is paraaortic lymphadenectomy necessary? *Int J Clin Oncol*, 2007. 12(3): p. 176-80.
6. Abu-Rustum, N.R., et al., The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*, 2009. 115(2): p. 236-8.
7. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016. 66(1): p. 7-30.
8. Altay, A., et al., Analysis of Metastatic Regional Lymph Node Locations and Predictors of Para-aortic Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer Patients at Risk for Lymphatic Dissemination. *Int J Gynecol Cancer*, 2015. 25(4): p. 657-64.
9. Woodruff, J.D. and J.H. Pickar, Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. 170(5 Pt 1): p. 1213-23.
10. Schiff, I., et al., Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril*, 1982. 37(1): p. 79-82.
11. Furness, S., et al., Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. Cd000402.
12. Henderson, B.E., The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. 161(6 Pt 2): p. 1859-64.

13. Beral, V., D. Bull, and G. Reeves, Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2005. 365(9470): p. 1543-51.
14. Voigt, L.F., et al., Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet*, 1991. 338(8762): p. 274-7.
15. Pellerin, G.P. and M.A. Finan, Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 193(5): p. 1640-4.
16. Lindemann, K., et al., Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer*, 2008. 98(9): p. 1582-5.
17. Everett, E., 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(1): p. 150-7.
18. Fader, A.N., et al., Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*, 2009. 114(1): p. 121-7.
19. Abu-Abid, S., A. Szold, and J. Klausner, Obesity and cancer. *J Med*, 2002. 33(1-4): p. 73-86.
20. Iqbal, J., et al., Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2012. 38(4): p. 318-28.
21. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(6): p. 1475-8.
22. Lucenteforte, E., et al., Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev*, 2009. 18(2): p. 95-9.
23. Kwon, J.S., et al., Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol*, 2011. 29(16): p. 2247-52.
24. Thompson, D. and D.F. Easton, Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(18): p. 1358-65.
25. Beiner, M.E., et al., The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol*, 2007. 104(1): p. 7-10.

26. Biron-Shental, T., et al., High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2006. 32(10): p. 1097-100.
27. Heald, B., et al., Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*, 2010. 139(6): p. 1927-33.
28. Ollberding, N.J., et al., Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(1): p. 67-76.
29. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause*, 2011. 18(7): p. 732-53.
30. Unfer, V., et al., Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*, 2004. 82(1): p. 145-8, quiz 265.
31. Siiteri, P.K., Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*, 1987. 45(1 Suppl): p. 277-82.
32. Lukanova, A., et al., Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer*, 2004. 108(3): p. 425-32.
33. Zeleniuch-Jacquotte, A., et al., Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer*, 2001. 84(7): p. 975-81.
34. Karageorgi, S., et al., Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer*, 2010. 126(1): p. 208-16.
35. Zanagnolo, V., B. Pasinetti, and E. Sartori, Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2004. 25(4): p. 431-8.
36. Evans, A.T., 3rd, et al., Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol*, 1980. 55(2): p. 231-8.

37. Soliman, P.T., et al., Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(3): p. 575-80.
38. Bandera, E.V., et al., Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2007. 18(9): p. 967-88.
39. Yang, T.O., et al., Tea and coffee and risk of endometrial cancer: cohort study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2015. 101(3): p. 570-8.
40. Mulholland, H.G., et al., Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 2008. 99(3): p. 434-41.
41. Parazzini, F., et al., Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*, 1998. 76(6): p. 784-6.
42. Parazzini, F., et al., Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev*, 2010. 19(6): p. 428-30.
43. Noto, H., et al., Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications*, 2010. 24(5): p. 345-53.
44. Giovannucci, E., Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res*, 2003. 35(11-12): p. 694-704.
45. Liang, S.X., et al., Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer*, 2011. 128(4): p. 763-70.
46. Chiang, S. and R.A. Soslow, Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Semin Diagn Pathol*, 2014. 31(3): p. 205-15.
47. Hecht, J.L. and G.L. Mutter, Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*, 2006. 24(29): p. 4783-91.
48. Zaino, R.J., et al., Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study. *Am J Surg Pathol*, 1998. 22(11): p. 1379-85.
49. Boruta, D.M., 2nd, et al., Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? *Cancer*, 2004. 101(10): p. 2214-21.

50. Christopherson, W.M., R.C. Alberhasky, and P.J. Connelly, Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer*, 1982. 49(8): p. 1511-23.
51. Sherman, M.E., Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*, 2000. 13(3): p. 295-308.
52. Lax, S.F., Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch*, 2004. 444(3): p. 213-23.
53. Amant, F., et al., Endometrial cancer. *Lancet*, 2005. 366(9484): p. 491-505.
54. Fadare, O., et al., Precursors of endometrial clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(12): p. 1519-30.
55. Zorn, K.K., et al., Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(18): p. 6422-30.
56. Khalifa, M.A., et al., Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol*, 1994. 53(1): p. 84-92.
57. Peiro, G., et al., Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization. Correlation with fluorescence in situ hybridization, HER-2/neu, p53 and Ki-67 protein expression, and outcome. *Mod Pathol*, 2004. 17(3): p. 227-87.
58. Grushko, T.A., et al., An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2008. 108(1): p. 3-9.
59. Kounelis, S., et al., Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol*, 2000. 13(4): p. 379-88.
60. Schorge, J.O., et al., ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer*, 2002. 96(6): p. 338-43.

61. Lu, K.H. and M. Daniels, Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Familial Cancer*, 2013. 12(2): p. 273-277.
62. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113:3. Illustration used with the permission of Elsevier Inc.
63. Ronghe, R. and M. Gaudoin, Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int*, 2010. 16(1): p. 9-11.
64. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(1): p. 197-206.
65. Wright, T.C., Jr., et al., 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis*, 2007. 11(4): p. 201-22.
66. Vernooij, F., et al., The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2007. 105(3): p. 801-12.
67. Keys, H.M., et al., A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2004. 92(3): p. 744-51.
68. Smith-Bindman, R., et al., Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*, 1998. 280(17): p. 1510-7.
69. Torres, M.L., et al., Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(5): p. 998-1004.
70. Dijkhuizen, F.P., et al., The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*, 2000. 89(8): p. 1765-72.
71. Dale W Stovall, M., Dilation and curettage.

72. Trimble, C.L., et al., Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(5): p. 1160-75.
73. Kizer, N.T., et al., Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18(5): p. 1419-24.
74. Madom, L.M., et al., Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(1): p. 75-8.
75. Shah, C., et al., Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2005. 99(3): p. 564-70.
76. Garg, G., et al., Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 128(1): p. 77-82.
77. Alektiar, K.M., et al., Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer*, 2003. 98(11): p. 2368-77.
78. Mundt, A.J., et al., Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2000. 79(1): p. 79-85.
79. Hsieh, C.H., et al., Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol*, 2002. 86(1): p. 28-33.
80. Kim, H.S., et al., Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol*, 2010. 118(3): p. 283-8.
81. Beddy, P., et al., Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2012. 262(2): p. 530-7.
82. Park, J.Y., et al., Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*, 2008. 108(3): p. 486-92.

83. Benedet, J.L., et al., FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 70(2): p. 209-62.
84. Pecorelli, S., Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009. 105(2): p. 103-4.
85. Benedet, J.L., Editorial. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 70(2): p. 207-8.
86. Mavromatis, I.D., et al., Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012. 91(7): p. 779-93.
87. Egle, D., et al., Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2008. 110(3): p. 286-92.
88. Kwon, J.S., et al., When is a pathology review indicated in endometrial cancer? *Obstet Gynecol*, 2007. 110(6): p. 1224-30.
89. Mahdi, H., et al., Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *Bjog*, 2013. 120(4): p. 384-91.
90. Todo, Y., et al., Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*, 2010. 119(1): p. 60-4.
91. Dowdy, S.C., et al., Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy--a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2008. 111(3): p. 418-24.
92. Aalders, J.G. and G. Thomas, Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol*, 2007. 104(1): p. 222-31.
93. Russell, A.H., Forwards through the rear-view mirror. *Gynecol Oncol*, 2009. 115(1): p. 1-3.
94. McMeekin, D.S., et al., Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2001. 82(2): p. 375-9.
95. Todo, Y., et al., Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, 2010. 375(9721): p. 1165-72.

96. Abu-Rustum, N.R., et al., What is the incidence of isolated paraaortic nodal recurrence in grade 1 endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol*, 2008. 111(1): p. 46-8.
97. Kilgore, L.C., et al., Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*, 1995. 56(1): p. 29-33.
98. Chan, J.K., et al., The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol*, 2007. 106(2): p. 282-8.
99. Grigsby, P.W., et al., Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. 22(5): p. 905-11.
100. Abu-Rustum, N.R., et al., The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol*, 2006. 103(2): p. 714-8.
101. Robison, K., L.L. Holman, and R.G. Moore, Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011. 23(1): p. 8-12.
102. Mais, V., et al., Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol*, 2010. 101(5): p. 408-12.
103. Oncology, N.C.P.G.i., uterine neoplasms. 2011.
104. Straughn, J.M., Jr., et al., Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol*, 2002. 84(2): p. 194-200.
105. Onsrud, M., et al., Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31(31): p. 3951-6.
106. Martin-Hirsch, P.P., et al., Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): p. Cd001040.
107. Fung-Kee-Fung, M., et al., Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2006. 101(3): p. 520-9.

108. Blake, P., et al., Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*, 2009. 373(9658): p. 137-46.
109. Alvarez Secord, A., et al., The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(2): p. 285-91.
110. Johnson, N., et al., Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10): p. Cd003175.
111. C, K., Cancer of the Corpus Uteri. In *SEER Survival Monograph*, 2007.
112. Havrilesky, L.J., et al., Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2007. 105(3): p. 677-82.
113. Fader, A.N., et al., An updated clinicopathologic study of early-stage uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol*, 2009. 115(2): p. 244-8.
114. Fader, A.N., et al., Stage II uterine papillary serous carcinoma: Carboplatin/paclitaxel chemotherapy improves recurrence and survival outcomes. *Gynecol Oncol*, 2009. 112(3): p. 558-62.
115. Varughese, J., et al., Clear cell cancer of the uterine corpus: the association of clinicopathologic parameters and treatment on disease progression. *J Oncol*, 2011. 2011: p. 628084.
116. Galaal, K., et al., Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 5: p. Cd010681.
117. Miller DS, F.G., Mannel R, et al, Randomized Phase III Nonlinear Trial of First Line Chemotherapy for Metastatic or Recurrent Nonmaterial Carcinoma. *Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting*, 2012.
118. Gol, M., et al., Should advanced age alone be considered a contraindication to systemic lymphadenectomy in gynecologic oncologic patients? A university hospital experience in Turkey. *Int J Gynecol Cancer*, 2004. 14(3): p. 508-14.
119. Eser, S., et al., Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010. 11(6): p. 1731-9.

120. Burke, T.W., et al., Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol*, 1996. 62(2): p. 169-73.
121. Hidaka, T., et al., Omission of lymphadenectomy is possible for low-risk corpus cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2007. 33(1): p. 86-90.
122. group, A.s., et al., Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, 2009. 373(9658): p. 125-36.
123. Soliman, P.T., et al., Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*, 2010. 119(2): p. 291-4.
124. Bezu, C., et al., Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010. 29: p. 5.
125. DiSaia, P.J., et al., Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1985. 151(8): p. 1009-15.
126. Descamps, P., et al., Predictors of distant recurrence in clinical stage I or II endometrial carcinoma treated by combination surgical and radiation therapy. *Gynecol Oncol*, 1997. 64(1): p. 54-8.
127. Mariani, A., et al., Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol*, 2002. 87(3): p. 274-80.
128. Sartori, E., et al., Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer*, 2003. 13(4): p. 458-65.
129. Zusterzeel, P.L., et al., Prognostic factors for recurrence in patients with FIGO stage I and II, intermediate or high risk endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008. 87(2): p. 240-6.
130. Kuten, A., et al., Results of radiotherapy in recurrent endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 51 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. 17(1): p. 29-34.
131. Kim, J.W., et al., Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. *Yonsei Med J*, 2002. 43(6): p. 769-78.

132. Lurain, J.R., The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1992. 46(2): p. 143-4.
133. Morrow, C.P., et al., Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 1991. 40(1): p. 55-65.
134. Zaino, R.J., et al., Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 1996. 77(6): p. 1115-21.
135. Takeshima, N., et al., Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol*, 2001. 82(3): p. 470-3.
136. Creasman, W.T., et al., Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 1987. 60(8 Suppl): p. 2035-41.
137. Walsh, C.S. and B.Y. Karlan, Lymphadenectomy's role in early endometrial cancer: prognostic or therapeutic? *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(23): p. 1660-1.
138. Briet, J.M., et al., Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2005. 96(3): p. 799-804.
139. Cheewakriangkrai, C., et al., Lymphovascular space invasion as a prognostic determinant in uterine cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2007. 8(3): p. 363-6.
140. Gemer, O., et al., Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol*, 2007. 33(5): p. 644-7.
141. Panggid, K., et al., Factors related to recurrence in non-obese women with endometrial endometrioid adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010. 36(5): p. 1044-8.
142. AlHilli, M.M., et al., Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 131(1): p. 103-8.

143. Fotopoulou, C., et al., Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010. 149(2): p. 199-203.
144. AlHilli, M.M. and A. Mariani, The role of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*, 2013. 18(2): p. 193-9.
145. Hirahatake, K., et al., A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol*, 1997. 65(2): p. 82-7.
146. Kumar, S., et al., Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2014. 132(1): p. 38-43.
147. Kumar, S., et al., Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 130(3): p. 441-5.
148. Turan, T., et al., A prospective evaluation of lymphatic dissemination in endometrial cancer: is it adequate to perform lymph node dissection up to the inferior mesenteric artery? *Int J Gynecol Cancer*, 2011. 21(5): p. 864-9.
149. Dogan, N.U., et al., To what extent should para-aortic lymphadenectomy be carried out for surgically staged endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer*, 2012. 22(4): p. 607-10.
150. Matsumoto, K., et al., Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas. *Cancer Lett*, 2002. 180(1): p. 83-9.
151. Creasman, W.T., et al., Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003. 83 Suppl 1: p. 79-118.
152. Parazzini, F., et al., The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1991. 41(1): p. 1-16.
153. Brinton, L.A., et al., Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 167(5): p. 1317-25.

154. Jeong, N.H., J.M. Lee, and S.K. Lee, Current status in the management of uterine corpus cancer in Korea. *J Gynecol Oncol*, 2010. 21(3): p. 151-62.
155. Panici, P.B., et al., Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(8): p. 560-6.
156. Rose, P.G., Endometrial carcinoma. *N Engl J Med*, 1996. 335(9): p. 640-9.
157. Kodama, J., et al., Risk factors for early and late postoperative complications of patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006. 124(2): p. 222-6.
158. Berchuck, A., et al., Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 1995. 59(1): p. 20-4.
159. Esselen, K.M., et al., Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: a 15-year single-institution review. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. 21(6): p. 1078-83.
160. Gadducci, A., et al., An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res*, 2000. 20(3B): p. 1977-84.

EKLER

EK-1 GİRİŞİMSEL OLMAYAN ETİK KURUL ONAYI



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-388

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 12.04.2016 SALI
Toplantı No : 2016/08
Proje No : GO 16/210 (Değerlendirme Tarihi : 12.04.2016)
Karar No : GO 16/210 – 07

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim elemanlarından Doç. Dr. Nejat ÖZGÜL'ün sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Gökhan BOYRAZ ile birlikte çalışacakları ve Dr. Akbar İBRAHİMOV'un tezi olan, GO 16/210 kayıt numaralı ve "Cerrahi Evrelenmiş Endometrioid Tip Endometrium Kanserinde İzole Paraaortik Lenf Nodu Metastazı Sıklığı" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|---|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Cenk SÖKMENSÜER (Üye) | İZİNLİ
13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| İZİNLİ
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |