

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LENF NODU STATÜSÜNÜN ENDOMETRİYUM KANSERİ
OLGULARINDA SAĞKALIM VE REKÜRRENS İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Osman Çağın BULDUKOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2015**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LENF NODU STATÜSÜNÜN ENDOMETRİYUM KANSERİ
OLGULARINDA SAĞKALIM VE REKÜRRENS İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Osman Çağın BULDUKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. F. Alev TÜRKER

ANKARA

2015

ONAY SAYFASI



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

28.05.2015

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Osman Çağın Buldukoğlu'nun, 28.05.2015 tarihinde jürimiz onurunda savunmasını yaptığı "Lenf Nodu Statüsünün Endometriyum Kanseri Olgularında Sağkalım ve Rekürrens İle İlişkisi" başlıklı tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Jüri Başkanı / Danışman

Prof.Dr.Alev Türker

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Onkoloji Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Mine Durusu Tanrıöver

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Genel Dahiliye Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Didem Şener Dede

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Medikal Onkoloji Bilim Dalı

ONAYLI POSTA Bu tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Bülent Sivri

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Eđitim hayatım süresince ve tezin oluşturulmasında bilgi birikimini, özverisini, tecrübesini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Alev Türker'e,

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarım ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım arkadaşlarıma,

Her konuda bana destek olan hayat arkadaşım, eşime,

Beni yetiştiren ve bu günlere getiren anneme ve babama; ve canım kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Buldukoğlu Osman Çağın, Lenf Nodu Statüsünün Endometriyum Kanseri Olgularında Sağkalım ve Rekürrens ile İlişkisi - Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.

Endometriyum kanseri her yıl 287,000 yeni vaka sayısı ile dünyada kadınlarda görülen kanserlerde 7. sırada gelmektedir. Gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignitedir. Son yıllarda pek çok kanser türünde lenf nodu oranı kavramının prognostik değeri araştırılmaktadır. Lenf nodu oranı, cerrahi esnasında çıkarılan toplam metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına bölünmesi ile bulunan bir orandır. Bu orandaki artış pek çok kanser türünde azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız endometriyum kanserinde başta lenf nodu oranı olmak üzere değişik lenf nodu parametrelerinin hastaliksız ve genel sağkalımla olan ilişkisini incelemektir. Çalışmaya 2003 - 2013 yılları arasında operasyonları Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan, patolojik preparatları Hacettepe Üniversitesi Patoloji A.D. tarafından incelenen ve hastalık takiplerini Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yaptırmış olan 376 endometriyum kanseri vakası alındı. Hastaların dosya numaraları ile hastane otomasyon sistemi üzerinden bilgilerine erişim sağlandı. Elektronik kayıtlar incelenerek hastaların evrelemesi yapıldı ve veritabanı oluşturuldu. Hastaların takipleri elektronik kayıtlar üzerinden incelenerek rekürrens ve eksitus durumları tespit edildi. Literatürde prognostik etkisi gösterilmiş olan histolojik tip, hastalık evresi, grade ve lenfovasküler invazyon parametreleri bizim çalışmamızda da sağkalım ile ilişkili bulundu. Bakılan lenf nodu parametrelerinden çıkarılan lenf nodlarının çapı ile sağkalım arasında ilişki gözlenmedi. Çıkarılan metastatik lenf nodu sayısındaki artışın, azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü. İstatistiksel yöntemler ile lenf nodu oranı için 0.03 değeri eşik değer olarak belirlendi. Bu değer altında lenf nodu oranına sahip hastaların, 0.03 üzerinde lenf nodu oranı olan hastalara göre hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu bulundu. Yalnızca metastatik lenf nodu pozitif olan hastaların kendi arasındaki kıyaslamada 0.1 eşik değerinin sağkalım için anlamlı olduğu bulundu. Sonuç olarak lenf nodu oranının endometriyum kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterildi. Gelecekte daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarla uygun eşik değer belirlenmesi ve prognostik amaçlı kullanıma girmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum kanseri, lenf nodu, lenf nodu oranı, lenf nodu sayısı, prognoz, rekürrens, sağkalım.

ABSTRACT

Buldukoğlu Osman Çağın, Relationship of Lymph Node Status with Survival and Recurrence in Patients with Endometrial Cancer - Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2015. Endometrial cancer is the 7th most common cancer among women worldwide, with 287,000 new cases per year. It is also the most common gynecological malignancy of women in developed countries. Lymph node ratio is a concept that is being researched in various cancer types as a possible prognostic factor. Lymph node ratio is defined as the ratio of total number of excised metastatic lymph nodes to total number of excised lymph nodes. Increased LNR is associated with decreased survival in some cancer types. Our purpose with this study is to investigate the relationship of LNR and other lymph node parameters with disease-free survival and overall survival in patients with endometrial cancer. 376 patients diagnosed between 2003 - 2013; whom had their surgery in Hacettepe University Hospitals, had their specimen examined in Hacettepe University Department of Pathology and had their follow-up in Hacettepe University Hospitals were included into the study. Information about the patients were accessed through the automation system using the patients' numbers. Electronical database of the hospital was examined to reach patient data, including staging, pathological records and recurrence - survival status. Parameters with evidence on prognosis such as histological type, stage of the disease, grade of the tumor and lymphovascular invasion were all found to be statistically significantly associated with survival. Diameter of the lymph nodes were not associated with survival. Increased number of excised metastatic lymph nodes were found to be associated with decreased survival. LNR cut-off value was determined as 0.03 using statistical methods. Patients with LNR greater than 0.03 were found to have decreased PFS and OS in comparison to those with an LNR value of 0.03 or lower. LNR value of 0.1 was found as a statistically significant cut-off value for PFS and OS amongst cases with at least one metastatic lymph node. As a result, LNR was shown to be an independent prognostic factor in patients with endometrial cancer. Future studies should focus on a greater number of patients to define a precise threshold of LNR value; and implement this new prognostic factor to the daily practice.

Key Words: Endometrial carcinoma, lymph node, lymph node count, lymph node ratio, prognosis, recurrence, survival.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Endometriyum Kanseri	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Etiyoloji	2
2.1.3 Histoloji ve Patogenez	4
2.1.4 Klinik Prezantasyon	5
2.1.5 Evreleme	5
2.1.6 Endometriyum Kanserinde Lenfadenektominin Yeri	6
2.1.7 Adjuvan Tedavi	8
2.2 Metastatik Lenf Nodu Oranı	9
3. BİREYLER VE YÖNTEM	11
3.1 Hastalar	11
3.2 Lenf Nodu Parametreleri	11
3.3 Rekürrens ve Eksitus	11
3.4 İstatistiksel Analiz	12
4. BULGULAR	13
4.1 Çalışma Popülasyonunun Tanımlanması	13
4.2 Histolojik Tiplerin Karşılaştırması	14
4.3 Tip I Endometriyum Kanserlerinin Grade'lerine Göre Karşılaştırması	16
4.4 Lenfovasküler İnvazyon Değerlendirmesi	19
4.5 Sağkalım Verileri	21

4.5.	2 Tip I Endometriyum Kanserlerinde Grade ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	23
4.5.3	Hastalık Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi	24
4.5.4	Lenfovasküler İnvazyon ile Genel Sağkalım İlişkisi	25
4.6	Lenf Nodu Parametrelerinin Sağkalım ile İlişkisi	26
4.6.1	Hastaliksız Sağkalım	26
4.6.2	Genel Sağkalım	27
4.6.3	Lenf Nodu Oranı	28
5.	TARTIŞMA	34
5.1	Sonuçların Özeti	34
5.2	Daha Önce Yapılmış Çalışmalar ve Sonuçlarımızla Karşılaştırılması	37
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	39
	KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AUC	: Area Under Curve (Eğri Altındaki Alan)
cm	: Santimetre
DFS	: Hastalıksız Sağkalım (Disease-free Survival)
FDG-PET	: Fludeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
GA (CI)	: Güven Aralığı (Confidence Interval)
HR	: Hazard Ratio
LNR	: Lenf Nodu Oranı (Lymph Node Ratio)
LVI	: Lenfovasküler İnvazyon
OS	: Genel Sağkalım (Overall Survival)
ÖBS	: Ölüm Bildirim Sistemi
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGO	: Society of Gynecologic Oncology
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR

		Sayfa No
Tablo 2.1	Tip 1 Endometriyum Kanseri İçin Risk Faktörleri.	3
Tablo 2.2	2009 FIGO Endometriyum Kanseri Evrelemesi	6
Tablo 4.1	Çalışmadaki Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	13
Tablo 4.2	Endometrioid (Tip 1) - Non-endometrioid (Tip 2) Histolojik Tiplerin Karşılaştırmaları	15
Tablo 4.3	Endometrioid (Tip 1) Tip Kanserlerin Grade'lerine Göre Karşılaştırması	17
Tablo 4.4	Lenfovasküler İnvazyon (LVI) Varlığının Çeşitli Parametrelerle İncelemesi	20
Tablo 4.5	Histolojik Tiplere Göre Genel Sağkalım	22
Tablo 4.6	Tip I Endometriyum Kanserlerinde Grade ile Sağkalım Arasındaki İlişki	23
Tablo 4.7	Hastalık Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi	24
Tablo 4.8	Lenfovasküler İnvazyon ile Genel Sağkalım İlişkisi	25
Tablo 4.9	Lenf Nodu Parametreleri ile Hastalısız Sağkalım İçin Çoklu Değişken Analiz Sonuçları	27
Tablo 4.10	Lenf Nodu Parametreleri ile Genel Sağkalım İçin Çoklu Değişken Analiz Sonuçları	27
Tablo 4.11	Çıkarılan Toplam Metastatik Lenf Nodu Sayısının DFS ve OS ile İlişkisi	28
Tablo 4.12	Lenf Nodu Oranı - Hastalısız Sağkalım İlişkisi	29
Tablo 4.13	Lenf Nodu Oranı - Genel Sağkalım İlişkisi	30
Tablo 4.14	Metastatik Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Lenf Nodu Oranı - Hastalısız Sağkalım İlişkisi	31
Tablo 4.15	Metastatik Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Lenf Nodu Oranı - Genel Sağkalım İlişkisi	32

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 2.1 Lenf Nodu Eksizyonu İçin Risk Sınıflaması	8
Şekil 4.1 Tümör Grade'i ile Ortalama En Büyük Metastatik Lenf Nodu Çapı İlişkisi	19
Şekil 4.2 Histolojik Tiplere Göre Genel Sağkalım	22
Şekil 4.3 Tip I Endometriyum Kanserlerinde Grade ile Sağkalım Arasındaki İlişki	24
Şekil 4.4 Hastalık Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi	25
Şekil 4.5 Lenfovasküler İnvazyon ile Genel Sağkalım İlişkisi	26
Şekil 4.6 Lenf Nodu Oranı - Hastalısız Sağkalım İlişkisi	29
Şekil 4.7 Lenf Nodu Oranı - Genel Sağkalım İlişkisi	30
Şekil 4.8 Metastatik Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Lenf Nodu Oranı - Hastalısız Sağkalım İlişkisi	31
Şekil 4.9 Metastatik Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Lenf Nodu Oranı - Genel Sağkalım İlişkisi	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyum kanseri her yıl 287,000 yeni vaka sayısı ile dünyada kadınlarda görülen kanserlerde 7. sırada gelmektedir. Gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignitedir. Aynı zamanda yine gelişmiş ülkelerde kansere bağlı kadın ölümlerinde yılda 33,200 vaka ile 10. sıradadır (1). Risk faktörleri arasında karşılanmamış östrojen etkisi (erken menarş, geç menopoz, nulliparite, ekzojen östrojen kullanımı), yaş ve obezite ön planda yer almaktadır. Lynch Sendromu'nda da artmış risk bulunmaktadır (2). Endometrium kanseri temel olarak 2 ana gruba ayrılır. Tip 1 endometrium kanseri endometrioid adenokarsinomlar olarak adlandırılır ve hiperplazi zemininde gelişen östrojen bağımlı neoplazmları içerir. Tip 2 endometrium kanseri ise şeffaf hücreli karsinomlar, seröz karsinomlar gibi daha agresif varyantları içerir (3).

Tipten bağımsız olarak endometrium kanserinin primer tedavisi total abdominal histerektomi ve beraberinde bilateral salpingooferektomi prosedürüdür. Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu da cerrahi evreleme için gereklidir ve bazı çalışmalarda terapötik katkısı da olduğu belirtilse de henüz net olarak ortaya konmamıştır (4). Hastalığın prognostik faktörleri arasında lenf nodlarının durumu (metastatik/non-metastatik), myometriyal invazyon, histolojik grade, hastalığın evresi ve lenfovasküler invazyon bulunmaktadır (5).

Lenf nodu oranı veya metastatik lenf nodu oranı tanım olarak cerrahi işlem sırasında çıkarılan lenf nodlarından metastatik olanların, toplam lenf nodu sayısına oranıdır. Lenf nodu oranı son yıllarda kolon, over, akciğer kanseri gibi pek çok kanser türünde bağımsız prognostik bir faktör olarak saptanmış ve çeşitli çalışmalarla uygun bir eşik değeri bulunmaya çalışılmıştır. Lenf nodu oranı aynı zamanda bazı çalışmalarda rekürrens için de bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur (6-10). Bu çalışmanın amacı, lenf nodu eksizyonunun cerrahi evreleme dışında tartışmalı olduğu bir başlık olan endometriyum kanserinde; lenf nodu oranı başta olmak üzere lenf nodu statüsünün sağkalım ve rekürrens ile olan ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Endometriyum Kanseri

Endometriyum kanseri, endometriyumun atipik hücreler, artmış mitotik aktivite ve glandüler yapının kaybı ile karakterize malign dönüşümdür. Endometriyum kanseri tipik klinik ve patolojik özelliklerine göre endometrioid ve non-endometrioid olmak üzere iki temel grupta incelenir (11).

2.1.1 Epidemiyoloji

2008 yılında dünya genelinde 287,100 kadın endometrium kanseri tanısı almıştır. Endometrium kanserinin mortalite hızı 100,000 kadında 1.7 ila 2.4 arasındadır. ABD'de endometrium kanseri diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi en sık görülen jinekolojik malignansi olup 2013 yılında 52,000 yeni vaka ve 8,600 ölüm görülmüştür (1). 2006 ile 2010 yılı arasındaki ABD veri tabanları incelendiğinde, endometriyum kanseri insidansının 50 yaş öncesi popülasyonda %1,5, 50 yaş üzeri popülasyonda da %2,6 oranında arttığı görülmüştür. Yine aynı yıllar arasında 50 yaş öncesi kadınlarda endometriyum kanserine bağlı mortalite hızı %1,5 artarken, 50 yaş üzeri kadınlarda bu oran sabit kalmıştır (12).

ABD'de endometriyum kanserinin ortalama tanı yaşı 61'dir. 50 yaşından 70 yaşına kadar bir kadının endometriyum kanseri geliştirme riski %1,4'tür. Hayatboyu endometriyum kanserine yakalanma riski ise ABD'li bir kadın için %2,6 olarak bulunmuştur (13).

2.1.2 Etiyoloji

Endometriyum kanseri etiyojisinde gösterilmiş risk faktörleri temel olarak Tip 1 olarak sınıflandırılan östrojen bağımlı tümörler için geçerlidir.

Endometrioid tip endometrial karsinomlar östrojen bağımlı olan ve temelinde uzun süre yüksek östrojen maruziyeti veya karşılanmamış östrojen maruziyeti bulunan tümörlerdir. Artmış östrojen maruziyeti ekzojen olarak alınan postmenopozal hormon tedavisi veya Tamoksifen tedavisine bağlı olabileceği gibi; endojen olarak obezite, anovuluar menstrual sikluslar ve östrojen üreten tümörlere bağlı olabilir. Karşılanmamış östrojen etkisi varlığında

endometriyumun proliferasyon hızı artmakta; buna bağlı olarak da DNA replikasyon hataları daha sık görülmektedir. Somatik mutasyonların da sıklığı artmakta ve neoplastik sürece uygun zemin oluşturmaktadırlar (14).

Tablo 2.1 Tip 1 Endometriyum Kanseri İçin Risk Faktörleri (15).

Tip 1 Endometriyum Kanseri İçin Risk Faktörleri	
Risk Faktörü	Rölatif Risk
İleri Yaş	2-3
ABD veya Avrupa'da Yaşamak	3-18
Yüksek Sosyoekonomik Düzey	1,5-2
Beyaz Irk	2
Nulliparite	3
İnfertilite	2-3
Menstrual Düzensizlik	1,5
Erken Menarş	1,5-2
Geç Menopoz	2-3
Karşılanmamış Östrojen Maruziyeti	10-20
Tamoksifen Kullanımı	2-3
Obezite	2-5
Östrojen Üreten Tümör Varlığı	>5
Tip 2 Diyabet, Hipertansiyon, Safra Kesesi Hastalığı veya Tiroid Hastalığı Varlığı	1,3-3
Lynch Sendromu	6-20

Endometriyal hiperplazi, endometriyum glandüler yapısının anormal proliferasyonu olarak tanımlanır. Basit hiperplazi en sık görülen tip olup endometriyumun benign diffüz kalınlaşmasıdır. Kompleks atipide glandüler yapıların sınırları bozulmuştur ve bu lezyonların malign dönüşüm riski %3 olarak izlenir. Atipi bulunmaksızın hem basit hem kompleks hiperplazilerde tedavi ile gerileme eğilimi izlenmektedir. Atipi ise nükleus/sitoplazma oranında artış, hiperkromatizm, nükeoluslarda belirginleşme ile karakterizedir. Atipi durumunda

malign dönüşüm riski ciddi oranda artmaktadır (16).

Endometriyum Kanserinden Koruyucu Faktörler

Yapılan farklı çalışmalar ile endometriyum kanseri riskini azaltan etkenler araştırılmıştır. Bu etkenler arasında oral kontraseptif kullanımı, rahim içi araç kullanımı, sigara, fiziksel aktivite, bifosfonat kullanımı ve çay-kahve tüketimi bulunmaktadır (17-23).

2.1.3 Histoloji ve Patogenez

Endometriyum kanserleri mikroskopik görünüşleri, klinik seyirleri ve epidemiyolojileri göz önüne alındığında temel olarak iki gruba ayrılırlar. Endometriyal kanserlerin büyük bölümünü karsinomlar oluşturmakla birlikte nadiren karsinosarkomlar ve diğer nadir malign neoplazmlar da izlenebilmektedir.

Tip 1 tümörler grade 1 ve 2 olarak raporlanan endometrioid tipteki kanserleri içerirler. Bu tip tümörler endometriyum karsinomlarının %80'ini oluşturur. Tip 1 tümörler genellikle öncül bir lezyon varlığında gelişen, östrojen bağımlı ve iyi prognozlu tümörlerdir.

Tip 2 tümörler geri kalan %20'lik grubu oluştururlar. Grade 3 endometrioid tümörlere ek olarak non-endometrioid (Ör: Seröz, şeffaf hücreli, vb.) histolojideki tümörler de bu grup altında incelenirler. Bu tümörler genellikle yüksek grade'li, östrojen bağımsız ve kötü prognozlu tümörlerdir (24).

Endometriyum kanserlerinin en sık görülen tipi %80'e varan görülme sıklığı ile endometrioid karsinomlardır. Endometrioid karsinomların büyük bir bölümü iyi diferansiye ve glandüler yapıda tümörlerdir. Bu tümörlerin grade'leme sistemi de glandüler yapıların yüzdesi ve nükleer atipi değerlendirilerek yapılır. Grade 1 karsinomlarda non-glandüler (solid) büyüme oranı %5'in altındadır. %6 ila 50 arasında solid büyüme gösteren endometrioid tümörler grade 2 olarak sınıflandırılır. Grade 3 karsinomlarda ise bu oran %50'nin üzerine çıkar. Skuamöz metaplazi grade açısından önemli değildir. Neoplastik hücrelerde nükleer atipi saptanması, tümörün grade'ini 1 basamak artırır (24).

Seröz ve şeffaf hücreli karsinomlar, endometrioid tümörlere göre daha agresif yapıdadırlar. Tanı anında ileri evrede olma eğilimindedirler. Myometriyal ve lenfovasküler invazyonun daha sık izlenmesinin yanısıra; bu iki etkenden bağımsız olarak metastaz yapmaya daha eğilimlidirler. Her iki tümörün de

prognozu endometrioid karsinomlara göre daha kötüdür.

Hem seröz hem de endometrioid özellikler gösteren mikst karsinomlar da izlenebilmektedir. Seröz komponenti %10'un üzerinde ancak seröz karsinom sınıflaması için gereken %50 değerinin altında olan tümörler mikst karsinom olarak sınıflandırılır.

Belirtilen tiplerin dışında daha nadir görülen ve endometriyum kanserlerinin %2'sinden daha az bir kısmını oluşturan müsinöz, skuamöz hücreli, tranzisyonel hücreli ve küçük hücreli karsinomlar da görülebilmektedir.

Endometrioid tipteki karsinomların patogeneziindeki önemli basamaklar; karşılanmamış östrojen etkisi, öncül lezyonlar ve genç yaşta olmaktır. Endometrioid tümörler proliferatif endometriyum zemininde gelişirler, bu nedenle östrojen bağımlı tümörlerdir. Endometrioid tümörlerin mutasyonlarla birlikte hormonal faktörler eşliğinde geliştikleri düşünülür. Mikrosatellit instabilite yanısıra PTEN, K-Ras ve β -Katenin genlerinde spesifik mutasyonlar endometrioid karsinomlara zemin hazırlarlar (25). Non-endometrioid tümörlerin patogeneziinde temel olarak p53 mutasyonları izlenir. Karyotip bozukluklar ve HER-2/c-erbB-2 ekspresyonunda artış da patogeneziinde etkilidir (26).

2.1.4 Klinik Prezantasyon

Postmenopozal veya premenopozal dönemin son yıllarındaki hastalarda gelişen anormal uterin kanama, endometrium kanserinin tipik prezantasyonudur. Nadiren uterin kanama olmadan servikal sitoloji ile tanı alan vakalar da görülmektedir. İlerlemiş vakalarda ovaryan kanserlere benzer şekilde pelvik ağrı, abdominal ağrı, distansiyon ve barsak alışkanlıklarında değişiklikler görülebilir.

2.1.5 Evreleme

Endometriyum kanserinin evrelemesi cerrahi olarak International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sınıflamasına göre yapılır (27).

2009 yılında revize edilen ve aşağıda verilen FIGO sınıflamasında bir önceki sınıflamaya göre birkaç temel değişiklik bulunmaktadır. Bunlardan ilki evre I tümörler için geçerlidir. Eski sınıflamada IA endometriyuma sınırlı tümörleri, IB myometriyuma %50'den az invazyon yapan tümörleri, IC ise myometriyuma %50'den fazla invazyon yapan tümörleri belirtmekteydi. Yeni

sınıflamada IA ve IB birleştirilerek IA adını almış; IC tümörler de IB olarak sınıflandırılmıştır. Bir diğer fark da IIIC evresinin ikiye ayrılarak IIIC1'in pelvik lenf nodlarını, IIIC2'nin para-aortik lenf nodlarını belirtmesi olmuştur.

Tablo 2.2 2009 FIGO Endometriyum Kanseri Evrelemesi

Evre	Açıklama
IA	Endometriyuma sınırlı, myometriyum invazyonu bulunmayan veya myometriyum invazyonu <%50 olan tümörler
IB	Endometriyuma sınırlı, myometriyum invazyonu >%50 olan tümörler
II	Uterus dışına çıkmayan servikal stromal invazyon varlığı
IIIA	Seroza veya adneksiyal alana invazyon varlığı
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial invazyon varlığı
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı varlığı.
IIIC2	Para-aortik lenf nodu metastazı varlığı.
IVA	Mesane veya barsak mukozasına tümör invazyonu varlığı.
IVB	Abdominal metastazlar ve/veya inguinal lenf nodu metastazları da dahil olmak üzere uzak metastaz varlığı.

2.1.6 Endometriyum Kanserinde Lenfadenektominin Yeri

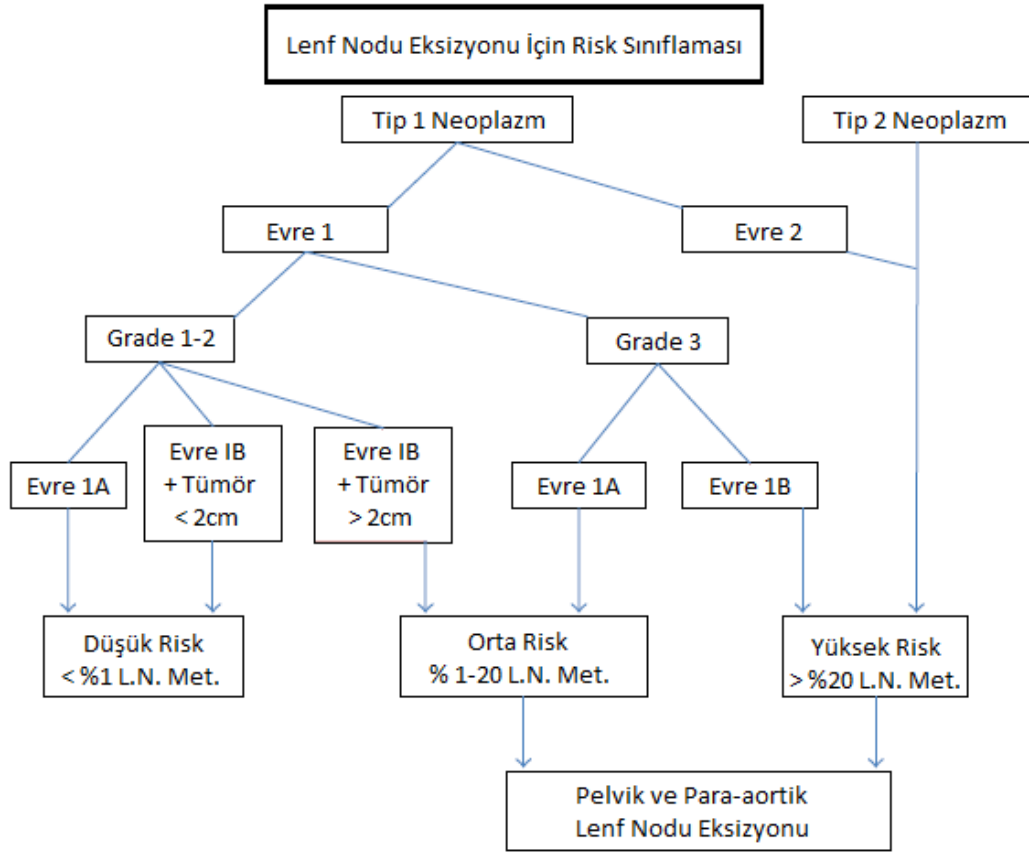
Lenf nodu metastazı, endometriyum kanserindeki bağımsız temel prognostik faktörlerdendir.

Lenf nodu metastazının varlığı hastalığın evresi ve grade'i ile yakından ilişkilidir. İyi diferansiye ve yüzeysel kanserlerde oran %3 civarında iken; kötü diferansiye ve derin invazyon gösteren vakalarda lenf nodu metastazı oranı

%20'leri bulur. Buna ek olarak hastalar erken evre olmasına karşın (i) non-endometrioid histoloji, (ii) 1/2'den fazla myometriyum invazyonu, (iii) büyük tümör varlığı (>2 cm'den geniş çaplı veya endometriyal kaviteyi dolduran tümörler) varlığında lenf nodu metastazı için yüksek risk olduğundan bahsedilebilir (28).

FIGO sınıflamasında da yer alan lenf nodu metastazlarının lokalizasyonu da önemlidir. Evre IIIC1 (pelvik lenf nodu metastazı) ile Evre IIIC2 (para-aortik lenf nodu metastazı) hastaların prognozları birbirinden farklıdır. Optimal bir lenf nodu diseksiyonu derin inguinal lenf nodları hariç pelvik lenf nodlarını ve renal ven düzeyine kadar olan para-aortik lenf nodlarını içermektedir. Lenf nodu eksizyonunun prognostik değeri yüksek olmasına karşın lenfadenektomiye bağlı komplikasyonlar prosedürü sınırlamaktadır. Özellikle lenfödem en önemli komplikasyon olarak görülmektedir ve çıkarılan lenf nodu sayısı ile lenfödem şiddeti korelasyon göstermektedir.

Pre-operatif olarak 18F-FDG-PET ile veya sentinel lenf nodu analizi ile metastatik lenf nodu analizi yapılabilir. Hastalık seyri, prognostik değeri ve komplikasyon riski gözönüne alındığında düşük riskli hasta grubunda lenfadenektomi önerilmemektedir. Bu grupta lenfadenektomi yapılmasının sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Orta ve yüksek riskli grupta ise lenfadenektominin terapötik etkisi gösterilmemiş olsa da kemoterapiye aday hastaları gösterdiği ve evrelemeyi netleştirdiği için yapılmalıdır (29).



Şekil 2.1 Lenf Nodu Eksizyonu İçin Risk Sınıflaması (30)

2.1.7 Adjuvan Tedavi

SGO Çalışma Grubu tarafından 2014 yılının temmuz ayında yayınlanan bir derlemeden önemli maddeler halinde endometriyum kanserinin adjuvan tedavisi aşağıdaki şekilde özetlenebilir (31).

- Evre I ve II endometriyal karsinomlar için adjuvan radyoterapinin lokal rekürrens üzerine olumlu etkisi olmakla birlikte toplam sağkalım üzerinde etkisi bulunmamaktadır.
- Erken evre endometriyum kanseri hastalarında vajinal brakiterapi, pelvik radyoterapiye tercih edilmelidir.
- Evre I ve II endometriyum kanserlerinin adjuvan tedavisinde kemoterapinin yeri henüz ispatlanamamıştır.
- İleri evre endometriyum kanserlerinde kemoterapi sağkalım ve diğer sonlanım noktalarına olumlu etkilidir.

- Kemoterapi ile birlikte radyoterapinin birlikte kullanılması, her ikisinin de tek başına kullanılmasına göre daha iyi sonuçlar verebilir.
- Cerrahi sonrası gros rezidüel hastalığı bulunan vakalarda paklitaksel + karboplatin diğer bütün rejimler kadar etkili ve toksisitesi daha az olan kemoterapi protokolüdür.
- Fertilite koruyucu tedavi uygulanacak vakaların risk değerlendirilmesi detaylı bir şekilde yapılmalıdır.
- Medroksiprogesteron asetat ve megestrol asetat, fertilite korunması planlanan erken evre vakalarda uygun tedavi rejimleridir.
- Genç kadınlarda erken evre endometriyum kanseri tedavisinde over koruyucu cerrahi hasta bazında değerlendirilerek uygulanabilir.

Lynch sendromu vakalarında veya kuvvetli aile öyküsü olan bireylerde önleyici cerrahi planlanabilir.

2.2 Metastatik Lenf Nodu Oranı

Metastatik lenf nodu oranı kavram olarak, herhangi bir kanser sebebiyle cerrahi yapılmış hastalardan çıkarılan metastatik lenf nodlarının sayısının; toplam eksize edilen lenf nodu sayısına oranıdır. Son yıllarda farklı kanser türlerinde rekürrens ve sağkalım ile ilişkili parametrelerden biri olabileceği öne sürülmüş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde R0 rezeksiyon sonrası rekürrens ve sağkalımın metastatik lenf nodu oranı ile ilişkisini araştıran bir çalışmada 1,143 hasta değerlendirilmiştir. Ortanca 44 aylık bir takip sonrasında yapılan analizlerde, metastatik lenf nodu oranının bağımsız olarak rekürrens ve sağkalım ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (6).

Almanya'da yapılan bir çalışmada metastatik lenf nodu oranı'nın oral kavite kanserlerinde prognostik bir faktör olup olmadığı araştırılmıştır. 148 hastanın ortanca 64 ay izlendiği bu çalışmada sınır olarak belirlenen 0.05 oranının altında ve üstünde kalan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir rekürrens farkı olduğu belirtilmiştir (8).

İleri evre epitelyal over kanserinde de benzer bir çalışma yapılmıştır. Retrospektif olarak 809 hastanın incelendiği çalışmada, çıkarılan ortanca lenf nodu sayısı 64 olarak saptanmıştır. Sınır metastatik lenf nodu oranı 0.25 olarak belirlenmiş olup beş yıllık sağkalıma bakılmıştır. Metastatik lenf nodu oranı 0.25'in altında olanlarda beş yıllık sağkalım %69,3 olarak bulunurken, 0.25'in üzerindeki değere sahip hastalarda beş yıllık sağkalım %33,1 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (7).

Endometriyum kanserinde metastatik lenf nodunun prognostik etkisinin araştırıldığı kapsamlı çalışmalardan birisi Polterauer ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 15 yıllık bir sürede Evre IIC endometriyum kanseri tanısı almış 216 hasta incelenmiştir. Hastalar lenf nodu oranlarına göre üç gruba ayrılmıştır. Gruplar, lenf nodu oranı %10'un altında olanlar, %10-50 arası olanlar ve %50 üzeri olanlar şeklinde belirlenmiş ve bu üç grupta beş yıllık sağkalım sırasıyla %79,0, %60,6 ve %35,8 bulunmuştur ($p<0,001$). Bu çalışmada toplam çıkarılan lenf nodu sayısı ve çıkarılan metastatik lenf nodlarının sayısının sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır. Bu çalışmada incelenen prognostik faktörlerden yalnızca metastatik lenf nodu oranının hem progresyonsuz sağkalım, hem de toplam sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür (32).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Bu çalışma kapsamında 2003 - 2013 yılları arasında C54 ve C55 tanıları ile hastanede kaydı bulunan hastaların listesi Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Bilgi İşlem Birimin'nden temin edildi. Hastane otomasyon sisteminden hasta dosya numaraları ile tanı kodu ile tanısı uyuşmayan hastalar elendi. Daha sonra endometriyum kanseri tanısı alan vakalardan operasyonları dış merkezde yapılanlar ve operasyonları Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılarak takiplerine başka bir merkezde devam eden vakalar çalışma dışı bırakıldı. Operasyonları Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan, patolojik preparatları Hacettepe Üniversitesi Patoloji A.D. tarafından incelenen ve hastalık takiplerini Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yaptırmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane otomasyon sistemi üzerinden dosya numaraları ile hastaların bilgilerine ulaşılarak, çalışma için kullanılacak veritabanı oluşturuldu.

3.2 Lenf Nodu Parametreleri

Hastaların dosya numaraları ile hastane otomasyon sistemi üzerinden patoloji raporlarına erişim sağlandı. Tanı tarihlerine elektronik sistem üzerinden ulaşıldı. Patoloji raporlarından tümörlerin histopatolojik özelliklerinin yanı sıra çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, çıkarılan lenf nodlarının benign - malign ayrımı ve çıkarılan en büyük lenf nodu ile -varsa- en büyük metastatik lenf nodunun çapları veritabanına dahil edildi. Otomasyon sistemindeki elektronik kayıtlar incelenerek hastaların evrelemesi yapıldı.

3.3 Rekürrens ve Eksitus

Hastaların takipleri elektronik kayıtlar üzerinden incelenerek rekürrens ve eksitus durumları tespit edildi. Rekürrens için hastaların takiplerindeki anamnezleri, görüntülemeleri ve servikal smear tahlilleri incelendi. Eksitus için hastaların elektronik sistemdeki anamnezleri ve Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerindeki kayıtları incelendi. Rekürrens ve eksitus tarihleri veritabanına eklendi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Hasta kayıtları ve istatistiksel analizler için SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, Ill., ABD) kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı Ki kare testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenlerin istatistiksel kıyaslamasında grup dağılımı anormal olan durumlarda Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Birden fazla grubun artan evrelere göre yapılan incelemesinde trend analizi (Jonckheere-Terpstra, J-T istatistiği) kullanıldı. Toplam sağ kalım hesaplamaları Kaplan -Meier yöntemine göre yapıldı. İstatistiksel kıyaslamalarda "p" değeri anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi. Lenf nodu parametrelerinin incelemesinde Cox regresyon testi kullanıldı. Lenf nodu oranları için eşik değerler Youden index J değerine göre ROC eğrileri yapılarak belirlendi.

Çalışma için HÜTF yerel etik kurulundan onay alındı (Etik kurul karar no: GO 15/208-13, Onay tarihi: 18.03.2015).

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Popülasyonunun Tanımlanması

Çalışmaya 2003-2013 tarihleri arasında operasyonları Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan, patolojik preparatları Hacettepe Üniversitesi Patoloji A.D. tarafından incelenen ve hastalık takiplerini Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yaptırmış olan 376 endometrium kanseri hastası alındı.

Tablo 4.1 Çalışmadaki Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Ortalama Tanı Yaşı	59.0 ± 9.9	
Histolojik Tip		
Tip 1 (Endometrioid)	316	% 84.0
Tip 2 (Non-endometrioid)	60	% 16.0
• Seröz	24	% 6.4
• Şeffaf Hücreli	9	% 2.4
• Mikst	16	% 4.3
• İndiferansiye	11	% 2.9
Evre		
• 1A	159	% 42.3
• 1B	79	% 21.0
• 2	57	% 15.2
• 3A	5	% 1.3
• 3B	5	% 1.3
• 3C1	26	% 6.9
• 3C2	18	% 4.8
• 4A	0	-
• 4B	27	% 7.2
Grade (Tip I Histoloji İçin)		
• I	198	% 63.3
• II	79	% 25.2
• III	36	% 11.5
Lenfovasküler İnvazyon		
• Var	113	% 30.1
• Yok	262	% 69.9
Rekürrens		
• Var	45	% 12.9
• Yok	305	% 87.1
Exitus		
• Var	27	% 7.2
• Yok	349	% 92.8
Lenf Nodu Parametreleri		
Çıkarılan Ortalama Lenf Nodu Sayısı	30.5 ± 18.2	
• Metastatik	0.7 ± 2.8	
• Non-Metastatik	29.8 ± 17.9	
Çıkarılan Ortalama En Büyük Lenf Nodu Çapı	3.5 ± 1.3	
Çıkarılan Ortalama En Büyük Metastatik Lenf Nodu Çapı	3.1 ± 1.3	
Ortalama Lenf Nodu Oranı	0.02 ± 0.08	

Çalışmaya toplam 376 hasta dahil edildi. Bu hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 59.0 (\pm 9.9 yaş) olarak bulunmuştur. Hastaların %84'ü (n=316) Tip 1 histolojiye sahip vakalar iken, %16'sı (n=60) Tip 2 (non-endometrioid) histolojideki hastalardır. Tip 2 histolojideki vakalardan en sık görüleni %6.4 (n=24) ile seröz kanserler olurken, onu sırasıyla %4.3 (n=16) ile mikst tümörler, %2.9 (n=11) ile indiferansiye tümörler ve %2.4 (n=9) ile şeffaf hücreli karsinomlar izlemektedir.

Hastaların evrelerine göre dağılımlarına bakıldığında erken evre tümörlerin ağırlıkta olduğu görülmektedir. Vakaların %63.3'ü (n=238) miyometriyuma sınırlı olan Evre IA ve IB vakalardır. İstatistiksel incelemelerin kolay yapılabilmesi adına bu çalışmada vakalar Evre 3C1 öncesi ve evre 3C1 de dahil olmak üzere sonrası olarak iki gruba ayrılmışlardır. Evre 3C1 ve üzeri vakalar %17.2'lik (n=65) kısmı oluştururken, Evre 3C1 öncesi vakaları %82.8'lik (n=311) paya sahiptir.

Lenfovasküler invazyon hastaların %30.1'inde (n=113) pozitif olarak bulunmuştur. %69.9 hastada (n=262) LVİ bulunmamaktadır.

Hastaların %12.9'unda (n=45) rekürrens, %7.2'sinde (n=27) eksitus görülmüştür. Rekürrens incelemesinde 350 hastanın bulunmasının sebebi, genel sağkalım amacıyla 26 hastanın bilgilerine ÖBS'den ulaşılması; genel sağkalım durumları elde edilmesine karşın hastalısız durumun tespitinin mümkün olmamasıdır..

Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 30.5 (\pm 18.2) adet olarak bulunmuştur. Bu lenf nodlarından ortalama 0.7 (\pm 2.8)'si metastatik lenf nodları, 29.8 (\pm 18.2)'i non-metastatik lenf nodlarıdır. Çıkarılan ortalama en büyük lenf nodu çapı 3.5 (\pm 1.3) cm, çıkarılan ortalama en büyük metastatik lenf nodunun çapı ise 3.1 (\pm 1.3) cm olarak saptanmıştır. Tüm hastalardaki ortalama LNR 0.02 (\pm 0.08) olarak bulunmuştur.

4.2 Histolojik Tiplerin Karşılaştırması

Endometrioid (Tip 1) ve Non-endometrioid (Tip 2) histolojik tiplerin karşılaştırmaları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Endometrioid (Tip 1) - Non-endometrioid (Tip 2) Histolojik Tiplerin Karşılaştırmaları

	Tip 1	Tip 2	p Değeri
Yaş	58.1 ± 9.5	63.7 ± 10.2	<0.001
Evre			<0.001
• 1A	145 (%45.9)	14 (%23.3)	
• 1B	71 (%22.5)	8 (%13.3)	
• 2	51 (%16.1)	6 (%10.0)	
• 3A	3 (%0.9)	2 (%3.3)	
• 3B	4 (%1.3)	1 (%1.7)	
• 3C1	22 (%7.0)	4 (%6.7)	
• 3C2	10 (%3.2)	8 (%13.3)	
• 4A	-	-	
• 4B	10 (%3.2)	17 (%28.3)	
İleri Evre Olma (3C1 ve üzeri)			<0.001
• İleri Evre Olmayanlar	280 (%88.6)	31 (%51.7)	
• İleri Evre Olanlar	36 (%11.4)	29 (%48.3)	
Lenfovasküler İnvazyon			<0.001
• Var	78 (%24.8)	35 (%58.3)	
• Yok	237 (%75.2)	25 (%41.7)	
Çıkarılan Ortalama Lenf Nodu Sayısı	30.3 ± 17.7	31.5 ± 20.5	0.978
• Metastatik	0.4 ± 2.0	2.4 ± 4.8	<0.001
• Non-Metastatik	29.9 ± 17.6	29.1 ± 19.6	0.455
Çıkarılan Ortalama En Büyük Lenf Nodu Çapı	3.5 ± 1.3	3.3 ± 1.2	0.213
Çıkarılan Ortalama En Büyük Metastatik Lenf Nodu Çapı	3.1 ± 1.5	3.1 ± 1.0	0.762
Ortalama Lenf Nodu Oranı	0.01 ± 0.05	0.08 ± 0.15	<0.001
Rekürrens			<0.001
• Var	23 (%7.7)	22 (%41.5)	
• Yok	274 (%92.3)	31 (%58.5)	
Eksitus			<0.001
• Var	15 (%4.7)	12 (%20.0)	
• Yok	301 (%95.3)	48 (%80.0)	

Tip 1 histolojideki hastalarda ortalama tanı yaşı 58.1 (± 9.5) iken, tip 2 histolojideki hastalarda 63.7 (± 10.2) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Evrelere göre karşılaştırma yapıldığında, tip 2 histolojideki hastaların ileri evre olma oranının, tip 1 histolojideki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (J-T Trend analizi, $p < 0.001$). Hastaları 3C1 altı - 3C1 ve üzeri olarak evrelerine göre ayırdığımızda, tip 1 histolojideki vakaların %11.4'ü ($n=36$) 3C1 ve üzeri evredeyken; tip 2 vakaların %48.3'ü ($n=29$) 3C1 ve üzeri evrede saptanmıştır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Tip 1 histolojiye sahip vakaların %24.8'inde ($n=78$) LVİ görülürken, tip 2 histolojiye sahip hastalarda bu oran %58.3 ($n=35$) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısında iki histolojik grup arasında fark görülmemektedir. Çıkarılan ortalama metastatik lenf nodu sayısı tip 1 histolojideki vakalarda 0.4 (± 2.0) iken, tip 2 histolojideki vakalarda 2.4 (± 4.8) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Çıkarılan ortalama non-metastatik lenf nodu sayısında iki grup arasında fark bulunmamaktadır.

Ortalama lenf nodu oranı, tip 1 histolojideki vakalarda 0.01 (± 0.05) iken, tip 2 histolojideki vakalarda 0.08 (± 0.15)'tir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Tip 1 histolojideki vakaların takip seyrinde %7.7'sinde ($n=23$) rekürrens görülürken, tip 2 histolojideki vakalarda bu oran %41.5'tir ($n=22$). Aynı şekilde eksitus oranlarına bakıldığında tip 1 histolojideki vakalarda %4.7 ($n=15$) olan eksitus oranı, tip 2 histolojideki vakalarda %20.0 ($n=12$) olarak bulunmuştur. Rekürrens ve eksitus oranlarındaki bu farkların her ikisi de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

4.3 Tip I Endometriyum Kanserlerinin Grade'lerine Göre Karşılaştırması

Endometrioid tip karsinomların kendi içlerinde grade'lerine göre karşılaştırması Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3 Endometrioid (Tip 1) Tip Kanserlerin Grade'lerine Göre Karşılaştırması

	Grade I	Grade II	Grade III	p Değeri
Ortalama Tanı Yaşı	56.1 ± 9.4	60.5 ± 8.7	63.2 ± 9.4	<0.001
İleri Evre Olma (3C1 ve üzeri)				<0.001
• İleri Evre Olmayanlar	183 (%92.4)	70 (%88.6)	25 (%69.4)	
• İleri Evre Olanlar	15 (%7.6)	9 (%11.4)	11 (%30.6)	
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı				<0.001
• Var	18 (%9.1)	33 (%41.8)	26 (%72.2)	
• Yok	179 (%90.9)	46 (%58.2)	10 (%27.8)	
Çıkarılan Ortalama Lenf Nodu Sayısı	29.5 ± 17.1	30.1 ± 14.2	35.6 ± 26.2	0.580
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	0.1 ± 0.5	0.5 ± 1.6	1.4 ± 5.2	0.003
Çıkarılan Ortalama En Büyük Lenf Nodu Çapı	3.4 ± 1.1	3.6 ± 1.4	3.9 ± 1.6	0.495
Çıkarılan Ortalama En Büyük Metastatik Lenf Nodu Çapı	2.8 ± 1.5	2.5 ± 1.1	4.3 ± 1.5	0.022
Ortalama Lenf Nodu Oranı	0.00 ± 0.02	0.02 ± 0.06	0.03 ± 0.09	0.002
Rekürrens				<0.001
• Var	6 (%3.3)	10 (%13.3)	7 (%19.4)	
• Yok	177 (%96.7)	65 (%86.7)	29 (%80.6)	
Eksitus				<0.001
• Var	4 (%2.0)	6 (%7.6)	5 (%13.9)	
• Yok	194 (%98.0)	73 (%92.4)	31 (%86.1)	

Tümörün grade'i arttıkça hastaların tanı yaşı da artmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Grade I tümörlerde ortalama tanı yaşı 56.1 (±9.4) iken, grade II tümörlerde 60.5 (±8.7), grade III tümörlerde 63.2 (±9.4) olarak bulunmuştur (p<0.001).

Tümör grade'i arttıkça 3C1 ve üzeri evrede olma oranının da arttığı gözlenmiştir. Grade I tümörlerde ileri evre olma %7.6 (n=15) oranında görülürken, grade II'de bu oran %11.4'e (n=9), grade III'te %30.6'ya (n=11) yükselmektedir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

Lenfovasküler invazyon varlığının artmış tümör grade'i ile anlamlı ilişkide

olduğu saptanmıştır. Grade I tümörlerde LVİ %9.1 (n=18) oranında görülürken, grade II'de bu oran %41.8'e (n=33), grade III'te %72.2'ye (n=26) yükselmektedir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

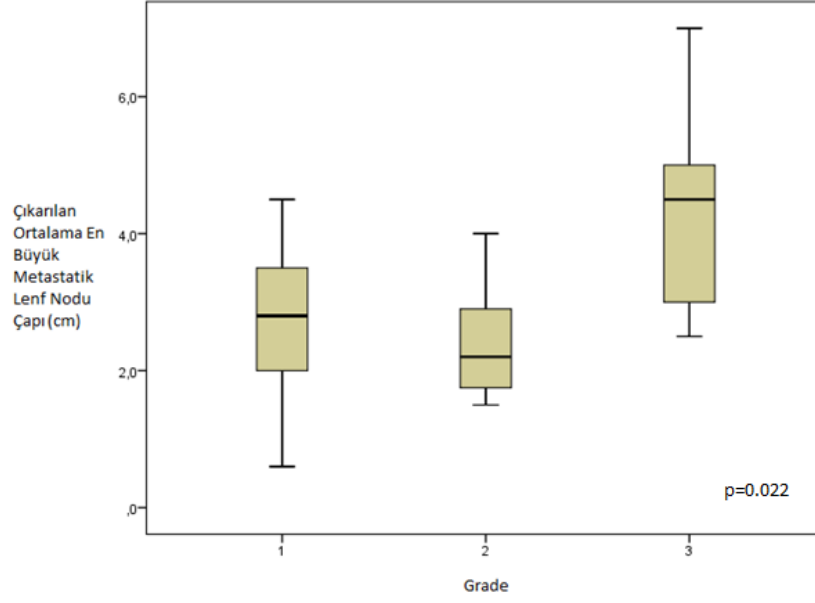
Lenf nodu parametrelerinden çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı ve ortalama non-metastatik lenf nodu sayısında grade'e göre anlamlı fark saptanmamıştır. Çıkarılan metastatik lenf nodu sayısının grade arttıkça artış gösterdiği gözlenmiştir. Grade I vakalarda çıkarılan ortalama metastatik lenf nodu sayısı 0.1 ± 0.5 iken, grade II'de 0.5 ± 1.6 , grade III'te 1.4 ± 5.2 olarak bulunmuştur ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$).

Çıkarılan en büyük lenf nodunun çapında grade'lere göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çıkarılan en büyük metastatik lenf nodunun çapı incelendiğinde grade I tümörlerde $2.8 (\pm 1.5)$ cm, grade II tümörlerde $2.5 (\pm 1.1)$ cm, grade III tümörlerde $4.3 (\pm 1.5)$ cm değerleri bulunmuştur. Grade III tümörlerin ortalama en büyük metastatik lenf nodu çapı diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha büyük bulunmuştur ($p=0.022$) (Şekil 4.1).

Ortalama lenf nodu oranı grade I tümörlerde $0.00 (\pm 0.02)$, grade II tümörlerde $0.02 (\pm 0.06)$, grade III tümörlerde $0.03 (\pm 0.09)$ olarak bulunmuştur ve grade'lere göre ortalama lenf nodu oranındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$).

Rekürrens varlığının artmış tümör grade'i ile anlamlı ilişkide olduğu saptanmıştır. Grade I tümörlerde rekürrens %3.3 (n=6) oranında görülürken, grade II'de bu oran %13.3'e (n=10), grade III'te %19.4'e (n=7) yükselmektedir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Eksitus varlığının artmış tümör grade'i ile anlamlı ilişkide olduğu saptanmıştır. Grade I tümörlerde eksitus %2.0 (n=4) oranında görülürken, grade II'de bu oran %7.6'ya (n=6), grade III'te %13.9'a (n=5) yükselmektedir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).



Şekil 4.1 Tümör Grade'i ile Ortalama En Büyük Metastatik Lenf Nodu Çapı İlişkisi

4.4 Lenfovasküler İnvazyon Değerlendirmesi

Lenfovasküler invazyon varlığının çeşitli parametrelerle karşılıklı incelemesi Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Lenfovasküler İnvazyon (LVİ) Varlığının Çeşitli Parametrelerle İncelemesi

	LVİ Var	LVİ Yok	p Değeri
Ortalama Tanı Yaşı	60.8 ± 9.5	58.3 ± 9.9	0.009
Histolojik Tip			<0.001
• Tip 1	78 (%69.0)	237 (%90.5)	
• Tip 2	35 (%31.0)	25 (%9.5)	
Grade			<0.001
• I	18 (%23.4)	179 (%76.2)	
• II	33 (%42.9)	46 (%19.6)	
• III	26 (%33.8)	10 (%4.3)	
İleri Evre Olma (3C1 ve üzeri)			<0.001
• İleri Evre Olmayanlar	54 (%47.8)	251 (%95.8)	
• İleri Evre Olanlar	59 (%52.2)	11 (%4.2)	
Çıkarılan Ortalama Lenf Nodu Sayısı	31.2 ± 20.3	30.1 ± 17.3	0.945
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	2.2 ± 4.7	0.0 ± 0.3	<0.001
Çıkarılan Ortalama En Büyük Lenf Nodu Çapı	3.5 ± 1.4	3.4 ± 1.2	0.748
Çıkarılan Ortalama En Büyük Metastatik Lenf Nodu Çapı	3.0 ± 1.3	3.6 ± 1.9	0.571
Ortalama Lenf Nodu Oranı	0.07 ± 0.13	0.00 ± 0.02	<0.001
Rekürrens			<0.001
• Var	33 (%32.0)	12 (%4.9)	
• Yok	70 (%68.0)	234 (%95.1)	
Eksitus			<0.001
• Var	20 (%17.7)	7 (%2.7)	
• Yok	93 (%82.3)	255 (%97.3)	

LVİ pozitif olan hastaların ortalama tanı yaşı 60.8 (±9.5) iken, LVİ olmayanlarda ortalama tanı yaşı 58.3 (±9.9) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.009).

Histolojik tiplere göre LVİ varlığı araştırıldığında LVİ pozitif hastaların %31'i (n=35) tip 2 histolojide, LVİ negatif olan hastaların ise %90.5'i (n=237) tip

1 histolojidedir. Tip 2 histolojiye sahip vakaların LVİ pozitif olma oranı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazladır ($p<0.001$).

Grade'lere göre inceleme yapılan Tablo 4.3'te de belirtildiği üzere LVİ ile tümör grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki Tablo 4.4'te de görülmektedir.

Evre ile LVİ ilişkisine bakıldığında, LVİ pozitif hastaların %52.2'si ($n=59$) evre 3C1 ve üzeri olarak bulunmuştur. LVİ negatif olan hastaların ise %95.8'i ($n=251$) evre 3C1'den daha erken evredeki vakalardır. Lenfovasküler invazyonun ileri evre olma ile olan bu ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

LVİ pozitif olan hastaların çıkarılan ortalama metastatik lenf nodu sayısı 2.2 (± 4.7) iken, LVİ negatif olan hastalarda bu sayı 0.0 (± 0.3) olarak bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Çıkarılan ortalama en büyük lenf nodunun çapı ve çıkarılan ortalama en büyük metastatik lenf nodunun çapının LVİ ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır.

LVİ pozitif olan hastaların ortalama lenf nodu oranı 0.07 (± 0.13) iken LVİ negatif olanlarda bu oran 0.00 (± 0.02) olarak saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

LVİ pozitif olan hastalarda rekürrens oranı %32 iken ($n=33$), LVİ negatif olan hastalarda bu oran %4.9'dur ($n=12$). LVİ pozitif olan hastalarda eksitüs oranı %17.7 iken ($n=20$), LVİ negatif olanlarda bu oran %2.7'dir ($n=7$). Her iki parametredeki farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

4.5 Sağkalım Verileri

4.5.1 Histolojik Tiplere Göre Genel Sağkalım

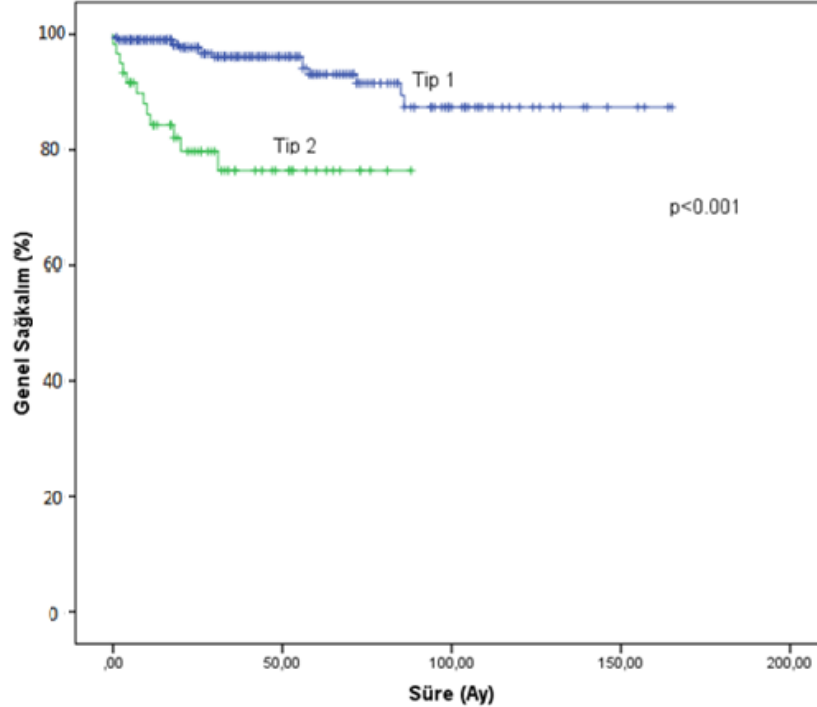
Histolojik tiplere göre genel sağkalım verileri Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5 Histolojik Tiplere Göre Genel Sağkalım

	Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay)	1 Yıllık Genel Sağkalım	5 Yıllık Genel Sağkalım	
Tüm Hastalar	147 ± 3	%96.6	%90.3	
Tip 1 Histoloji	151 ± 3	%99.0	%93.1	
Tip 2 Histoloji	69 ± 4	%84.3	%76.4	p<0.001

Tüm hasta grubu ele alındığında ortalama genel sağkalım süresi 147 (± 3) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %96.6, 5 yıllık genel sağkalım %90.3 olarak saptanmıştır.

Tip 1 histolojideki vakaların ortalama genel sağkalım süresi 151 (± 3) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %99.0, 5 yıllık genel sağkalım %93.1 olarak saptanmıştır. Tip 2 histolojideki vakaların ortalama genel sağkalım süresi 69 (± 4) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım bu grupta %84.3, 5 yıllık genel sağkalım %76.4 olarak saptanmıştır. İki histolojik grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (Şekil 4.2).

**Şekil 4.2** Histolojik Tiplere Göre Genel Sağkalım

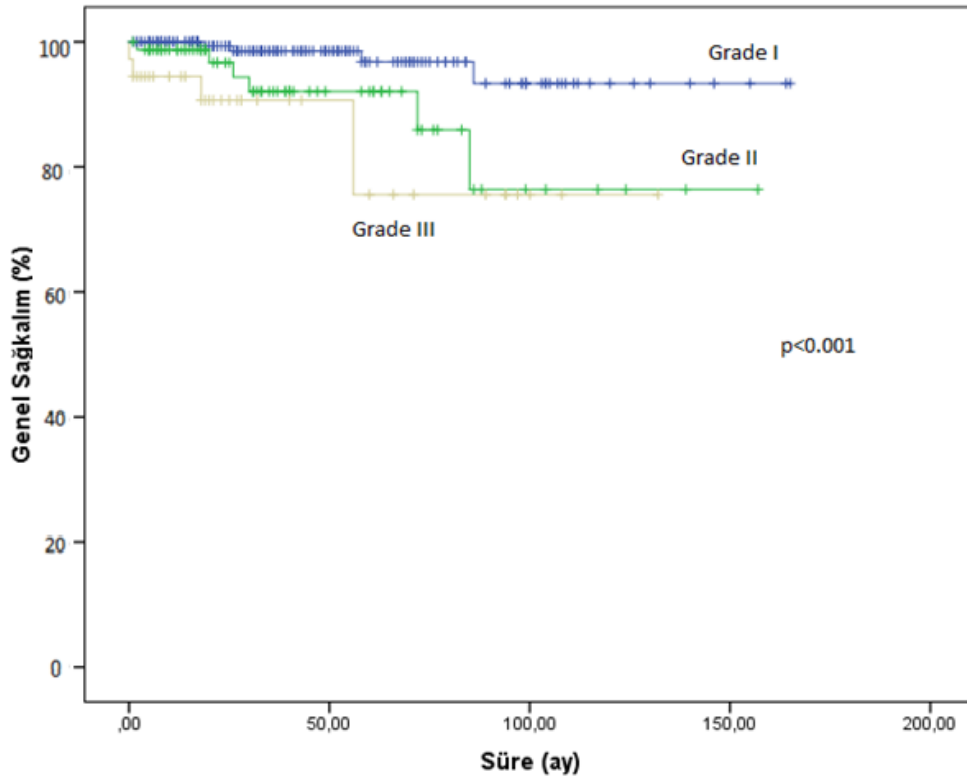
4.5.2 Tip I Endometriyum Kanserlerinde Grade ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Tip 1 endometriyum kanserlerinde grade ile genel sağkalım arasındaki ilişki Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6 Tip I Endometriyum Kanserlerinde Grade ile Sağkalım Arasındaki İlişki

	Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay)	1 Yıllık Genel Sağkalım	5 Yıllık Genel Sağkalım	
Grade I	158 ± 3	%99.3	%96.8	
Grade II	134 ± 9	%98.7	%92.1	
Grade III	108 ± 9	%94.4	%75.6	p<0.001

Grade 1 tümörü olan hastalar için ortalama genel sağkalım süresi 158 (±3) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %99.3, 5 yıllık genel sağkalım %96.8 olarak saptanmıştır. Grade 2 tümörü olan hastalar için ortalama genel sağkalım süresi 134 (±9) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %98.7, 5 yıllık genel sağkalım %92.1 olarak saptanmıştır. Grade 3 tümörü olan hastalar için ortalama genel sağkalım süresi 108 (±9) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %94.4, 5 yıllık genel sağkalım %75.6 olarak saptanmıştır. Tümörlerin grade'ine göre saptanan bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Tip I Endometriyum Kanserlerinde Grade ile Sağkalım Arasındaki İlişki

4.5.3 Hastalık Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi

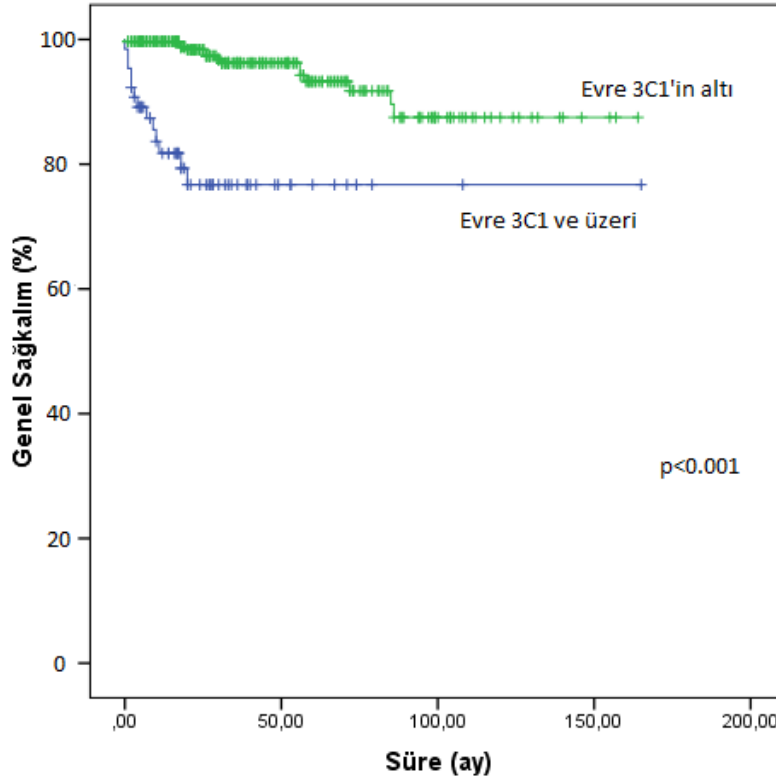
Hastalık evresi ile genel sağkalım arasındaki ilişki Tablo 4.7'de incelenmiştir.

Tablo 4.7 Hastalık Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi

Hastalık Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi Tablosu				
	Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay)	1 Yıllık Genel Sağkalım	5 Yıllık Genel Sağkalım	
İleri Evre Olmayan Vakalar (<3C1)	150 ± 3	%99.7	%93.3	
İleri Evre Vakalar (3C1 ve üzeri)	128 ± 9	%81.7	%76.7	p<0.001

İleri evre olmayan vakalarda (<3C1) ortalama genel sağkalım süresi 150 (± 3) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %99.7, 5 yıllık genel sağkalım %93.3 olarak saptanmıştır. Evre 3C1 ve üzeri vakalarda ortalama genel sağkalım süresi 128 (± 9) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %81.7, 5 yıllık

genel sağkalım %76.7 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki genel sağkalım süre ve oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Hastalık Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi

4.5.4 Lenfovasküler İnvazyon ile Genel Sağkalım İlişkisi

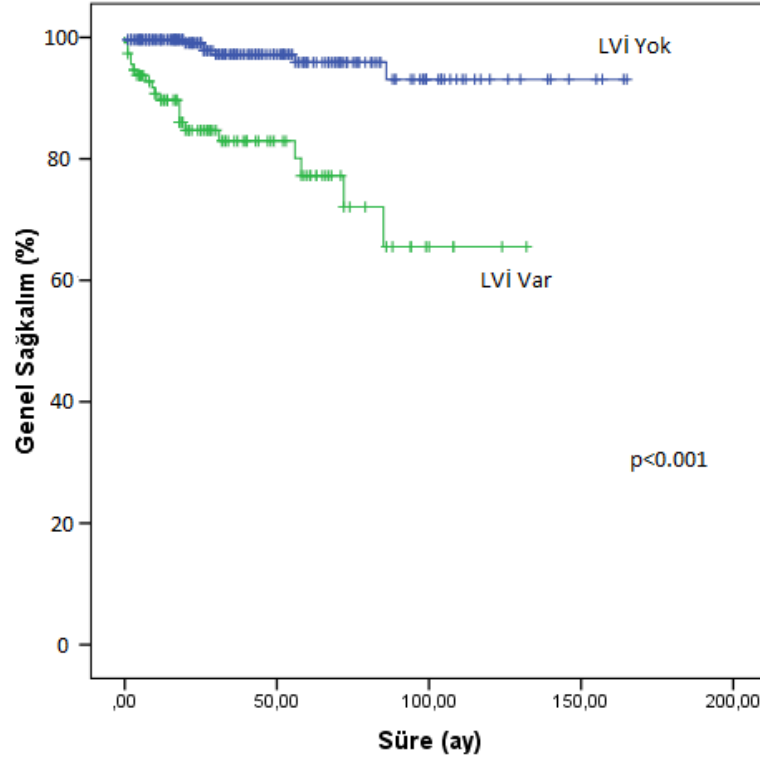
LVI ile genel sağkalım arasındaki ilişki Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8 Lenfovasküler İnvazyon ile Genel Sağkalım İlişkisi

	Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay)	1 Yıllık Genel Sağkalım	5 Yıllık Genel Sağkalım	
LVI Yok	157 ± 3	%99.6	%95.9	
LVI Var	100 ± 6	%89.7	%77.2	$p<0.001$

LVI negatif olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 157 (± 3) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %99.6, 5 yıllık genel sağkalım %95.9 olarak saptanmıştır. LVI pozitif olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 100 (± 6) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %89.7, 5 yıllık genel

sağkalım %77.2 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki genel sağkalım süre ve oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Lenfovasküler İnvazyon ile Genel Sağkalım İlişkisi

4.6 Lenf Nodu Parametrelerinin Sağkalım ile İlişkisi

4.6.1 Hastalısız Sağkalım

Lenf nodu ile ilgili parametrelerin hastalısız sağkalım ile ilişkisi Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı, çıkarılan ortalama metastatik lenf nodu sayısı, çıkarılan ortalama en büyük lenf nodunun çapı ve çıkarılan ortalama en büyük metastatik lenf nodunun çapı ile hastalısız sağkalım arasındaki analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı kurulamamıştır.

Tablo 4.9 Lenf Nodu Parametreleri ile Hastaliksız Sağkalım İçin Çoklu Değişken Analiz Sonuçları

	HR (Hazard Ratio)	CI (Güven Aralığı) %95	p Değeri
Çıkarılan Ortalama Lenf Nodu Sayısı	1.011	0.986 - 1.037	0.397
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	1.070	0.994 - 1.151	0.071
Çıkarılan Ortalama En Büyük Lenf Nodu Çapı	1.094	0.743 - 1.610	0.649
Çıkarılan Ortalama En Büyük Metastatik Lenf Nodu Çapı	0.907	0.568 - 1.450	0.685

4.6.2 Genel Sağkalım

Lenf nodu ile ilgili parametrelerin genel sağkalım ile ilişkisi Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı, çıkarılan ortalama metastatik lenf nodu sayısı, çıkarılan ortalama en büyük lenf nodunun çapı ve çıkarılan ortalama en büyük metastatik lenf nodunun çapı ile genel sağkalım arasındaki analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı kurulamamıştır.

Tablo 4.10 Lenf Nodu Parametreleri ile Genel Sağkalım İçin Çoklu Değişken Analiz Sonuçları

	HR (Hazard Ratio)	CI (Güven Aralığı) %95	p Değeri
Çıkarılan Ortalama Lenf Nodu Sayısı	1.016	0.984 - 1.049	0.345
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	1.085	0.996 - 1.182	0.062
Çıkarılan Ortalama En Büyük Lenf Nodu Çapı	1.003	0.578 - 1.738	0.993
Çıkarılan Ortalama En Büyük Metastatik Lenf Nodu Çapı	0.829	0.442 - 1.556	0.559

Yapılan Cox regresyon analizinde ise çıkarılan toplam metastatik lenf nodu sayısının hastaliksız sağkalım (HR: 1,088 (%95 GA: 1,027-1,152); p=0,004) ve genel sağkalım (HR: 1,102 (%95 GA: 1,029-1,182); p=0,006) ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu saptanmıştır. Çıkarılan metastatik lenf nodu sayısındaki her bir artış, hastaliksız sağkalım için 1.08, genel sağkalım için 1.1 kat risk artışına yol açmaktadır taşımaktadır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Çıkarılan Toplam Metastatik Lenf Nodu Sayısının DFS ve OS ile İlişkisi (Cox Regresyon Analizi Sonuçları)

	HR (Hazard Ratio)	CI (Güven Aralığı) %95	p Değeri
Hastaliksız Sağkalım (DFS)	1.088	1.027 - 1.152	0.004
Genel Sağkalım (OS)	1.102	1.029 - 1.182	0.006

4.6.3 Lenf Nodu Oranı

Lenf nodu oranının hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olan etkisini belirlemek için ROC eğrisi kullanılarak duyarlılık ve özgüllüğü en uygun olan eşik değerler saptanmıştır.

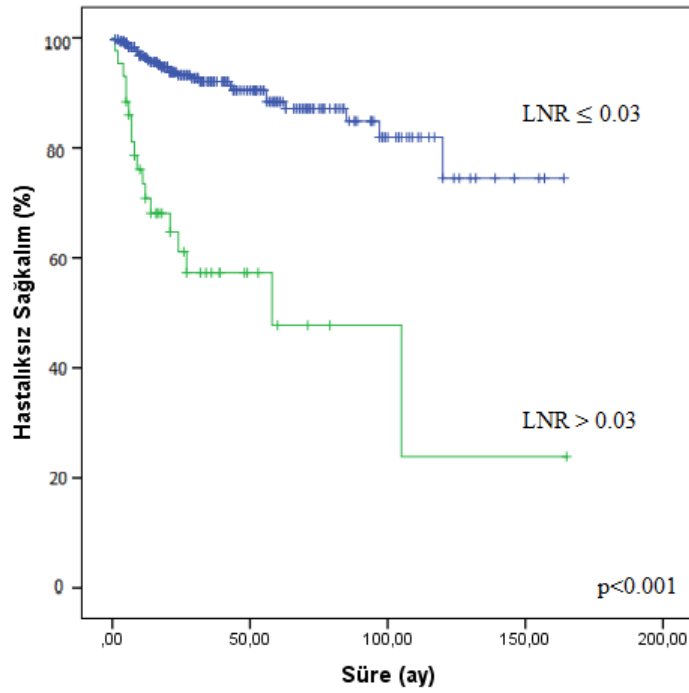
Hastaliksız sağkalım için yapılan lenf nodu oranı analizinde eşik değer 0.03 olarak saptanmıştır. 0.03 değerinin üzerinde lenf nodu oranına sahip olan hastalar, 0.03 ve altındaki hastalara göre azalmış hastaliksız sağkalım oranına sahiptirler (p<0.001). Bu değer hastaliksız sağkalımı belirlemedeki duyarlılığı %40, özgüllüğü %91.8 olarak bulunmuştur (AUC: %66 (%95 GA: %61-%72))

Genel sağkalım için yapılan lenf nodu oranı analizinde eşik değer 0 değerinin üzeri olarak saptanmıştır. 0 değerinin üzerinde lenf nodu oranına sahip olan; yani en az bir tane metastatik lenf noduna sahip olan hastalar, lenf nodu oranı 0 olan yani hiç metastatik lenf nodu olmayan hastalara göre azalmış genel sağkalım oranına sahiptirler (p<0.001). Bu değer hastaliksız sağkalımı belirlemedeki duyarlılığı %48.1, özgüllüğü %86.7 olarak bulunmuştur. (AUC: %68 (%95 GA: %63-%73))

Yukarıdaki bilgiler ışığında lenf nodu oranı için eşik değer olarak 0.03 değerini alıp hastaları iki gruba ayırdığımızda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo 4.12 Lenf Nodu Oranı - Hastaliksız Sağkalım İlişkisi

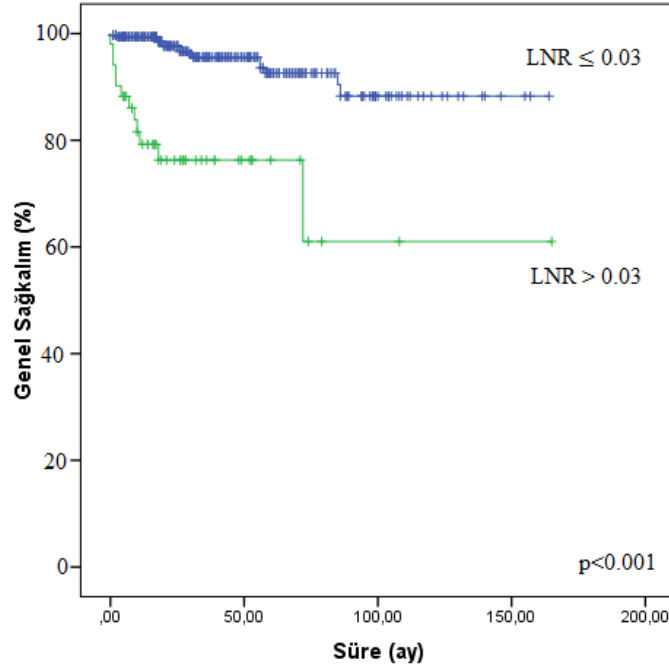
	Ortalama Hastaliksız Sağkalım Süresi (ay)	1 Yıllık Hastaliksız Sağkalım	5 Yıllık Hastaliksız Sağkalım	p Değeri
LNR \leq 0.03	139 \pm 5	%96.4	%88.4	
LNR $>$ 0.03	74 \pm 15	%70.8	%47.7	<0.001

**Şekil 4.6** Lenf Nodu Oranı - Hastaliksız Sağkalım İlişkisi

Lenf nodu oranı ile hastaliksız sağkalım ilişkisi Tablo 4.12'de verilmiştir. LNR değeri 0.03 ve altında olan vakalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 139 (\pm 5) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık hastaliksız sağkalım %96.4, 5 yıllık hastaliksız sağkalım %88.4 olarak saptanmıştır. LNR değeri 0.03'ün üzerinde olan vakalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 74 (\pm 15) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık hastaliksız sağkalım %70.8, 5 yıllık hastaliksız sağkalım %47.7 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki hastaliksız sağkalım süre ve oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (Şekil 4.6).

Tablo 4.13 Lenf Nodu Oranı - Genel Sağkalım İlişkisi

	Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay)	1 Yıllık Genel Sağkalım	5 Yıllık Genel Sağkalım	p Değeri
LNR \leq 0.03	151 \pm 3	%99.4	%92.6	
LNR $>$ 0.03	113 \pm 15	%79.2	%76.3	<0.001

**Şekil 4.7** Lenf Nodu Oranı - Genel Sağkalım İlişkisi

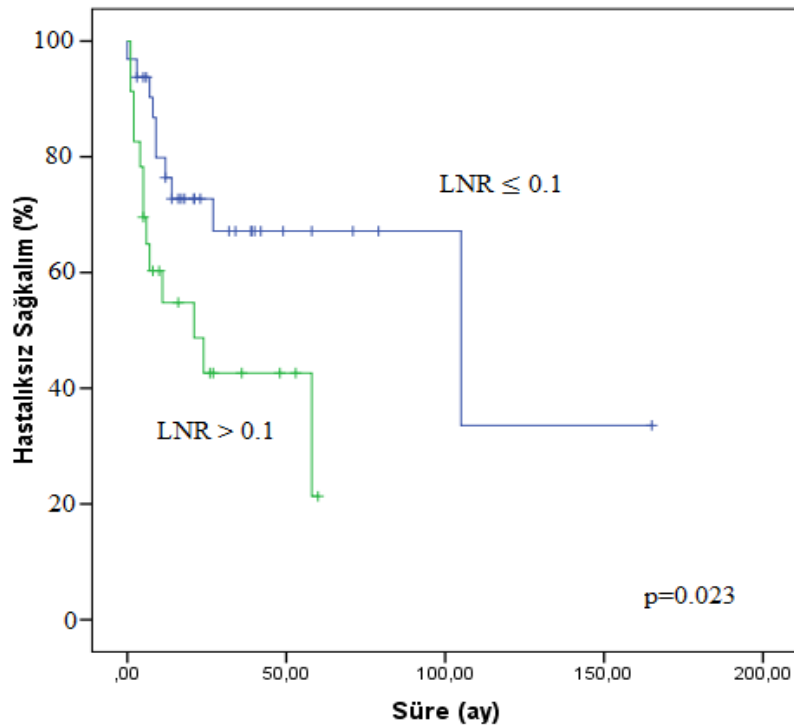
Lenf nodu oranı ile genel sağkalım ilişkisi Tablo 4.13'te verilmiştir. LNR değeri 0.03 ve altında olan vakalarda ortalama genel sağkalım süresi 151 (\pm 3) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %99.4, 5 yıllık genel sağkalım %92.4 olarak saptanmıştır. LNR değeri 0.03'ün üzerinde olan vakalarda ortalama genel sağkalım süresi 113 (\pm 15) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %79.2, 5 yıllık genel sağkalım %76.3 olarak saptanmıştır. LNR 0.03'ün üzerinde olan grupta 6 yıllık genel sağkalım %61.0 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki genel sağkalım süre ve oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (Şekil 4.7).

Metastatik lenf nodu pozitif olan hastaların lenf nodu oranına göre kendi aralarındaki karşılaştırmaları için, literatürdeki benzer iki çalışmada da eşik değer

olarak alınan 0.1 değeri kullanılmıştır (32, 33).

Tablo 4.14 Metastatik Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Lenf Nodu Oranı - Hastaliksız Sağkalım İlişkisi

	Ortalama Hastaliksız Sağkalım Süresi (ay)	1 Yıllık Hastaliksız Sağkalım	p Değeri
$LNR \leq 0.1$	94 ± 18	%72.8	
$LNR > 0.1$	29 ± 5	%60.3	0.023



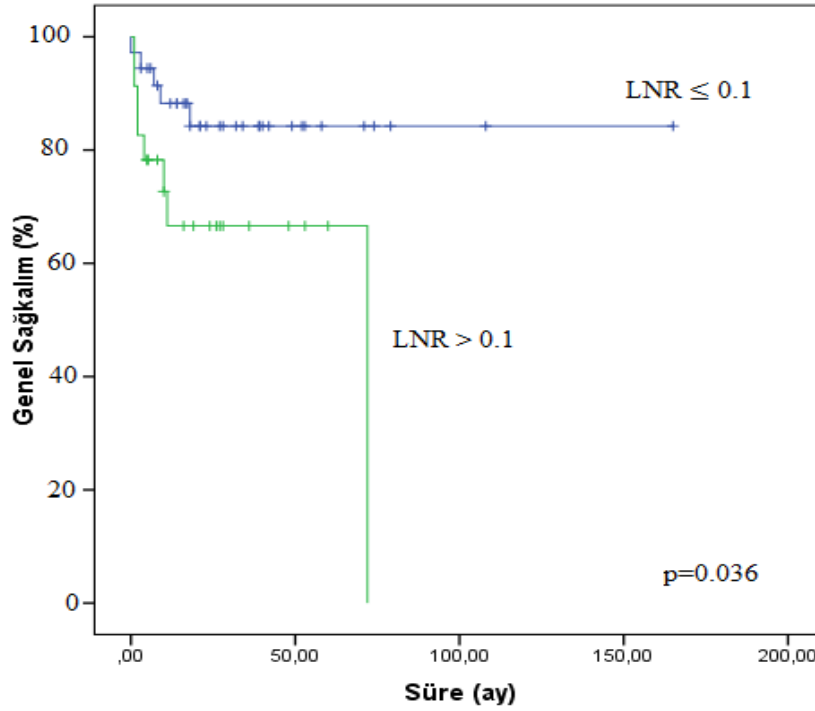
Şekil 4.8 Metastatik Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Lenf Nodu Oranı - Hastaliksız Sağkalım İlişkisi

Metastatik lenf nodu pozitif hastalarda lenf nodu oranı ile hastaliksız sağkalım ilişkisi Tablo 4.14'te verilmiştir. LNR değeri 0.1 ve altında olan vakalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi $94 (\pm 18)$ ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık hastaliksız sağkalım %72.8 olarak saptanmıştır. LNR değeri 0.1'in üzerinde olan vakalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi $29 (\pm 5)$ ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık hastaliksız sağkalım %60.3 olarak saptanmıştır. İki grup

arasındaki hastaliksız sağkalım süre ve oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.023$) (Şekil 4.8).

Tablo 4.15 Metastatik Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Lenf Nodu Oranı - Genel Sağkalım İlişkisi

	Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay)	1 Yıllık Genel Sağkalım	p Değeri
$LNR \leq 0.1$	140 ± 10	%88.2	
$LNR > 0.1$	48 ± 7	%66.6	0.036



Şekil 4.9 Metastatik Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Lenf Nodu Oranı - Genel Sağkalım İlişkisi

Metastatik lenf nodu pozitif hastalarda lenf nodu oranı ile genel sağkalım ilişkisi Tablo 4.15'te verilmiştir. LNR değeri 0.1 ve altında olan vakalarda ortalama genel sağkalım süresi 140 (± 10) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık genel sağkalım %88.2 olarak saptanmıştır. LNR değeri 0.1'in üzerinde olan vakalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 48 (± 7) ay olarak bulunmuştur. 1 yıllık

hastaliksız sağkalım %66.6 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki hastaliksız sağkalım süre ve oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.036$) (şekil 4.9).

5. TARTIŞMA

Endometriyum kanseri tüm dünyada kadınlarda morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindedir. Son dönemde farkındalığın artması ve başta tütün ürünleri olmak üzere başlatılan pek çok koruyucu kampanya ile çeşitli kanser türlerinin sıklığında azalma gözlenirse de, endometriyum kanseri patogenezi itibariyle bu grup içerisinde yer almamaktadır. Sedanter yaşam ve ABD başta olmak üzere gelişmiş ülkelerdeki obezite sıklığı endometriyum kanserinin gelecekte de önemini koruyacağını tahmin ettirmektedir.

Kanser tedavileri hastanın tedavi sırasındaki ve sonrasındaki hayatını temelden etkileyen ve diğer hastalık gruplarına göre genellikle daha zor tölere edilebilen tedavi modaliteleridir. Bu sebeple hangi kanser türü olursa olsun klinisyenler tedavi kararını verirken pek çok parametreyi değerlendirmek durumundadır. Burada hastanın durumunun yanında hastalığın durumu da belirleyici bir etmendir. Bu sebeple farklı kanser türlerinde çeşitli prognostik faktörlerin varlığına bakılarak uygun tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

Endometriyum kanserinin temel tanı ve tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavinin ardından hastalığın durumuna göre adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kararları verilmektedir. Bu kararlar alınırken hastalığın yaygınlığı ve gelecekte nüks etme ihtimali çeşitli prognostik faktörlerle değerlendirilmeye çalışılır. Biz bu çalışmada, halen bazı noktalarda tartışmalı olan endometriyum kanserinde lenfadenektomi sonrasında elde olunan lenf nodu statüsünün hastalarda prognostik bir faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymayı ve pratikte kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

5.1 Sonuçların Özeti

Çalışma popülasyonundaki hastaların ortalama tanı yaşı 59 olarak bulundu. Bu veri literatür bilgisi olan 61 yaş ile uyumlu idi. Hastaların %84'lük bölümü tip 1 histolojiye sahipken, %16'sı tip 2 histolojideydi. Literatürde de tip 1 karsinomların %90'lık grubu oluşturduğu gözönüne alındığında beklenen şekilde dağılım göstermişlerdi. SEER çalışması verilerinde endometriyum kanseri hastalarının %70'inin lokal hastalık evresinde tanı aldığı belirtilmişti. Bu çalışmadaki hastaların %63.3'ü lokal hastalık döneminde tanı almış olarak

bulundu ve bu sonuç literatür ile uyumlu idi.

Yapılan karşılaştırmalarda histolojik tipin, evrenin, grade'in ve lenfovasküler invazyon varlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde rekürrens ve eksitus ile ilişkili olduğu saptandı. Literatürde kötü prognostik faktör olarak belirtilen bu faktörler, bu çalışmada da benzer şekilde kötü prognozla ilişkili bulundu. Bu faktörlerin her biriyle lenf nodu oranının karşılaştırmalarında, belirtilen kötü prognostik faktörlere (tip 2 histoloji, ileri evre olma, yüksek grade olma, lenfovasküler invazyon varlığı) sahip hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek lenf nodu oranına sahip oldukları saptandı.

Çalışmamızda baktığımız lenf nodu parametreleri kapsamında çıkarılan en büyük lenf nodunun çapı ve çıkarılan en büyük metastatik lenf nodunun çapı da incelendi. Kötü prognostik faktörlerle lenf nodu boyutlarının ilişkisini incelediğimizde çıkarılan en büyük lenf nodu çapının istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığını gördük. Çıkarılan en büyük metastatik lenf nodunun çapı yalnızca tümör grade'i ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu. Grade III endometrioid karsinomların çıkarılan ortalama en büyük metastatik lenf nodu çapı 4.3 (± 1.5) cm idi ve bu değer grade I ve grade II tümörlerde sırasıyla saptanan 2.8 (± 1.5) cm ve 2.5 (± 1.1) cm değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı fark taşıyordu.

Lenf nodu boyutlarının sağkalım ile ilişkisini incelediğimiz çoklu değişken analizde, çıkarılan en büyük lenf nodunun çapının veya çıkarılan en büyük metastatik lenf nodunun çapının hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi saptanmadı. Cox regresyon analizinde de bu parametrelerin bağımsız prognostik faktör olarak anlamlı olmadıkları gözlemlendi.

Çıkarılan toplam lenf nodu sayısının evre, grade, histolojik tip veya lenfovasküler invazyon ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Çıkarılan toplam metastatik lenf nodu sayısı ise kötü prognostik faktörlere (tip 2 histoloji, ileri evre olma, yüksek grade olma, lenfovasküler invazyon varlığı) sahip hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti. Yapılan sağkalım analizlerinde çıkarılan toplam lenf nodu sayısının hastalısız ve genel sağkalımla bir ilişkisi bulunmazken, çıkarılan toplam metastatik lenf nodu sayısı Cox regresyon analizinde hastalısız sağkalım (HR: 1,088 (%95 GA: 1,027-1,152); p=0,004) ve

genel sağkalım (HR: 1,102 (%95 GA: 1,029-1,182); p=0,006) için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu.

Literatürde lenf nodu oranı için yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde farklı kanser türleri için farklı eşik değerler alındığı ve hastaların bu şekilde gruplandırıldığı görülmektedir. Biz çalışmamızda bu eşik değeri belirleyebilmek için lenf nodu oranı ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalım arasında ROC eğrisi oluşturarak en uygun duyarlılık ve özgüllüğe sahip noktayı bulmayı amaçladık. Hastalısız sağkalım için yapılan lenf nodu oranı analizinde eşik değeri 0.03 olarak saptanırken, genel sağkalım için bu değeri 0 değeri yani metastatik lenf noduna sahip olanlar ve olmayanları ayıracak şekilde bulundu. Eksitus olan hasta sayısı kısıtlı olduğu için 0.03 değeri baz alınarak hastalar iki gruba ayrıldı ve hastalısız sağkalım ile genel sağkalım arasındaki ilişki bu şekilde incelendi.

Hastalısız sağkalım için yapılan lenf nodu oranı analizinde eşik değeri olarak hesaplanan 0.03 oranı için duyarlılık %40, özgüllük %91.8 olarak hesaplandı (AUC: %66 (%95 GA: %61-%72) p<0.001). AUC değeri ROC eğrisinde eğri altında kalan alanı tanımlar ve %50 ile %100 arasında bir değerdir. İdeal bir tıbbi testin %100 değerine olabildiğince yakın olması istenir. Yukarıdaki duyarlılık ve özgüllük oranlarına bakıldığında 0.03 değerinin eşik alınarak hastaların iyi veya kötü prognozlu olacağını belirlemede yanlış negatiflik oranı yüksek, yanlış pozitiflik oranı düşüktür. Bu bilgiler ışığında 0.03 değeri baz alınarak testin prognoz açısından kötü prognozla gitmesi beklenen tüm hastaları yakalama (tarama) gücünün düşük; ancak 0.03 değeri yüksek olanların kötü prognozlu gideceğini tahmin etme oranının yüksek olduğu söylenebilir. AUC değerinin %66 olarak hesaplanması testin kuvvetinin zayıf olduğunu göstermekle birlikte; hasta sayısının ve olay sayısının yeterli olmamasının ve çalışmanın retrospektif olması sebebiyle takiplerde yaşanan sorunların bu zayıflıkta etkili olduğu söylenebilir.

Hastaları lenf nodu oranına göre 0.03 ve altı ile 0.03 üzeri şeklinde iki gruba ayırdığımızda lenf nodu oranı düşük olan grubun hem hastalısız sağkalım hem de genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi seyrettiğini görmekteyiz. Yalnızca metastatik lenf nodu pozitif olan hastaların kendi içerisinde kıyaslanmasında, literatürdeki iki benzer çalışmada kullanılan 0.1 değeri eşik değeri olarak kullanıldı (32, 33). 0.1 eşik değerine göre yapılan kıyaslamada, genel

sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından lenf nodu oranı 0.1'in üzerinde olan hasta grubunun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kötü seyrettiği görüldü.

5.2 Daha Önce Yapılmış Çalışmalar ve Sonuçlarımızla Karşılaştırılması

Endometriyum kanserinde lenf nodu oranının incelendiği çalışmalardan birisi 2007 yılında Chan ve ark. tarafından yayınlanan çalışmadır. Bu çalışmada 1988 - 2001 yılları arasında "National Cancer Institute Registry" tarafından kayda alınmış 1222 evre 3C ve 4, metastatik lenf nodu pozitif hasta incelenmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da çıkarılan metastatik lenf nodu sayısındaki artışın azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada lenf nodu oranı 0.1, 0.1-0.5 ve 0.5'in üzeri olacak şekilde hastalar üç gruba ayrılmıştır. Bu üç grupta beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %77.3, %60.7 ve %40.9 olarak bulunmuştur. Lenf nodu oranının ve çıkarılan metastatik lenf nodu sayısındaki artışın sağkalım ile olan olumsuz ilişkisi bizim çalışmamızla uyumludur (33).

Endometriyum kanserinde lenf nodu oranının incelendiği bir diğer çalışma Polterauer ve ark. 2012 yılında yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 15 yıllık bir sürede Evre IIIC endometriyum kanseri tanısı almış 216 hasta incelenmiştir. Hastalar lenf nodu oranlarına göre üç gruba ayrılmıştır. Gruplar, lenf nodu oranı %10'un altında olanlar, %10-50 arası olanlar ve %50 üzeri olanlar şeklinde belirlenmiş ve bu üç grupta beş yıllık sağkalım sırasıyla %79,0, %60,6 ve %35,8 bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu çalışmada toplam çıkarılan lenf nodu sayısı ve çıkarılan metastatik lenf nodlarının sayısının sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır. Bu çalışmada incelenen prognostik faktörlerden yalnızca metastatik lenf nodu oranının hem progresyonsuz sağkalım, hem de toplam sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür (32).

Zhan ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada lenf nodu oranının pankreas kanserinde prognostik bir faktör olup olmadığı incelenmiştir. 83 hastanın incelendiği bu çalışmada lenf nodu oranı için 0.2 eşik değer olarak alınmış; 0.2 üzeri lenf nodu oranının bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (34).

Chen ve ark. lenf nodu oranının evre 3 kolon kanseri hastalarında prognostik bir anlamı olup olmadığını araştırmışlardır. 2011 tarihli bu çalışmada

SEER veritabanındaki 1992 - 2004 yılları arasında opere edilmiş 36.712 evre 3 kolon kanseri hastası incelenmiştir. Bu çalışmada da lenf nodu oranındaki artışın sağkalıma olumsuz etkisi gösterilmiştir (35).

İleri evre epitelyal over kanserinde de benzer bir çalışma yapılmıştır. Retrospektif olarak 809 hastanın incelendiği çalışmada, çıkarılan ortanca lenf nodu sayısı 64 olarak saptanmıştır. Eşik LNR 0.25 olarak belirlenmiş olup beş yıllık sağkalıma bakılmıştır. Metastatik lenf nodu oranı 0.25'in altında olanlarda beş yıllık sağkalım %69,3 olarak bulunurken, 0.25'in üzerindeki değere sahip hastalarda beş yıllık sağkalım %33,1 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (7).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metastatik lenf nodu oranı farklı kanser türlerinde prognostik değeri araştırılan ve literatürde yer edinmeye başlamış bir kavramdır. Bu çalışmada lenf nodu oranının yanı sıra lenf nodlarının sayı ve büyüklüklerinin de sağkalım ile incelemesi yapılmıştır. Çalışmamız sonucunda çıkarılan metastatik lenf nodu sayısının ve lenf nodu oranının sağkalım ile anlamlı ilişkide olduğu saptanmıştır. Lenf nodu oranının hesaplanmasında çıkarılan metastatik lenf nodu sayısı ve çıkarılan toplam lenf nodu sayısı kullanılmaktadır. Çıkarılan toplam lenf nodu sayısının sağkalım ile herhangi bir bağımsız ilişkisi gösterilememiş olsa da lenf nodu oranını doğrudan etkilediği için, lenfadenektomi gerektiren endometriyum kanseri olgularında çıkarılabilecek en fazla miktarda lenf nodunun cerrahi prosedür dahilinde çıkarılması; lenf nodu oranının doğru olarak hesaplanmasına ve ilerideki çalışmalar için daha sağlıklı bir veritabanı oluşturulmasına katkıda bulunacaktır.

Çalışmamızda literatürde kötü prognostik faktörler içerisinde geçen histolojik tip, grade, evre ve lenfovasküler invazyon varlığının da sağkalımla olan olumsuz ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortaya konulmuştur.

Lenf nodu oranında eşik değer olarak aldığımız 0.03 oranı anlamlı şekilde hastalarda kötü prognozu tahmin edebilmektedir. Testin istatistiksel olarak zayıf yönlerinin bulunmasında en önemli etkenin hasta sayısının ve gerçekleşen olay sayısının (rekürrens ve eksitus) az miktarda olması söylenebilir. Çalışmanın retrospektif olarak yapılmasının da özellikle hasta takipleri açısından olumsuz katkıda bulunduğu belirtilebilir. İleride yapılacak çalışmalarda prospektif olarak geniş bir hasta popülasyonunun incelenmesi faydalı olacaktır. Özellikle metastatik lenf nodu pozitif olan endometriyum kanseri vakalarının kendi içlerinde inceleneceği bir çalışma, lenf nodu oranının prognostik faktör olarak ortaya konmasına katkıda bulunacaktır.

Çalışmamız sonucunda lenf nodu oranının endometriyum kanserinde hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
2. Endometrial cancer: A review and current management strategies Part I W.M. Burke et al. / *Gynecologic Oncology* 134 (2014) 385–392.
3. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehouli J, Fujiwara K, Herzog TJ Contemporary management of endometrial cancer,. *Lancet* 2012; 379: 1352–60.
4. Sorosky JI, Endometrial Cancer, Clinical Expert Series, American College of Obstetrics and Gynecologists, 2012.
5. Uharcek P Prognostic factors in endometrial carcinoma, *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Oct;34(5):776-8.
6. Matthew D. Taylor, et. al.. Lymph Node Ratio Predicts Recurrence and Survival After R0 Resection for Non-Small Cell Lung Cancer, *Ann Thorac Surg* 2013;96:1163–70.
7. Ataseven B, Grimm C, Harter P, et. al. Prognostic value of lymph node ratio in patients with advanced epithelial ovarian cancer, *Gynecologic Oncology* 135 (2014) 435–440.
8. Künzel J, et. al. Lymph node ratio as a valuable additional predictor of outcome in selected patients with oral cavity cancer, *Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol. 117 No. 6 June 2014.
9. Sugimoto K, et. al. The Validity of Predicting Prognosis by the Lymph Node Ratio in Node-Positive Colon Cancer. *Dig Surg* 2013;30:368–374 DOI: 10.1159/000355444.
10. Sandro P. et. al. Lymph-Node Ratio in Patients with Cutaneous Melanoma: A Multi-Institution Prognostic Study, *Ann Surg Oncol* DOI 10.1245/s10434-014-4132-5.
11. Ferri, F. *Ferri's Clinical Advisor* 2015.
12. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014*. Atlanta: American Cancer Society; 2014.
13. World Cancer Research Fund, *Endometrial Cancer Report 2013*.
14. *Abeloff's Clinical Oncology*, 5th Edition, Elsevier 2014.

15. Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G, editors. Gynecologic cancer: controversies in management. Philadelphia (PA): Elsevier Churchill Livingstone; 2004.
16. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56(2):403–12.
17. Mueck AO, Seeger H, Rabe T, Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review, *Endocr Relat Cancer*. 2010 Dec;17(4):R263-71.
18. Felix et. al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: A pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium, *Int. J. Cancer*: 136, 2015 E410–E422.
19. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124:292.
20. Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121:501.
21. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2010; 103:933.
22. Polly A. Newcomb Oral Bisphosphonate Use and Risk of Postmenopausal Endometrial Cancer *J Clin Oncol* 2015, 33:1186-1190.
23. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011; 11:96.
24. Robbins Pathologic Basis of Disease, 9th Edition, 2015, Elsevier.
25. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924.
26. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.
27. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103.

28. Vidal, F Rafii, A, Lymph Node Assessment in Endometrial Cancer: Towards Personalized Medicine, *Obstetrics and Gynecology International* Volume 2013, Article ID 892465.
29. M. Koskas et al. / *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* xxx (2015) 1-13.
30. Ahlilli et al., Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer, *Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):103-8.
31. Endometrial cancer: A review and current management strategies Part II W.M. Burke et al. / *Gynecologic Oncology* 134 (2014) 393-402.
32. Polterauer, S. et al. Prognostic Value of Lymph Node Ratio and Clinicopathologic Parameters in Patients Diagnosed With Stage IIIC Endometrial Cancer, *Obstetrics & Gynecology* June 2012 Vol. 119, No. 6.
33. J K Chan, D S Kapp, M K Cheung, K Osann, J Y Shin, D Cohn and P L Seid' Br J The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients, *British Journal of Cancer.* 2007 Aug 28; 97(5): 605–611.
34. Zhan et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor for patients after resection of pancreatic cancer, *World Journal of Surgical Oncology* (2015) 13:105.
35. Chen, SL et. al. Lymph node ratio as a quality and prognostic indicator in stage III colon cancer, *Ann Surg* 2011;253:82-87.